

UNIVERSITATEA "OVIDIUS" DIN CONSTANȚA
SCOALA DOCTORALĂ DE STOMATOLOGIE
DOMENIUL MEDICINĂ DENTARĂ
AN UNIVERSITAR 2023-2024

TEZĂ DE DOCTORAT

**MANIFESTĂRI ORO-FARINGIENE LA
PACIENȚII IMUNO-DEPRIMAȚI**

REZUMAT

Conducător științific:

Profesor Universitar Dr. Dumitru Irina Magdalena

Doctorand:

Dr. Adriana Câmpeanu

Constanța

CURPINSUL REZUMATULUI TEZEI DE DOCTORAT

CUVINTE CHEIE

STADIUL ACTUAL AL CUNOASTERII3

1. INTRODUCERE3

1.1. Motivația cercetării3

1.2. Obiectivele cercetării4

1.3. Metodologia cercetării5

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ.....6

2. STUDIUL DE CERCETARE 16

2.1. Obiectivul general.....6

2.2. Materiale și metode.....6

2.3. Rezultate6

3. STUDIUL DE CERCETARE 28

3.1. Obiectivul general.....8

3.2. Materiale și metode.....9

3.3. Rezultate9

4. STUDIUL DE CERCETARE 3 11

4.1. Obiectivul general..... 11

4.2. Materiale și metode..... 12

4.3. Rezultate 12

5. STUDIUL DE CERCETARE 4 14

5.1. Obiectivul general..... 14

5.2. Materiale și metode..... 15

5.3. Rezultate 15

6. STUDIUL DE CAZ 17

6.1. Obiectivul general..... 17

6.2. Materiale și metode..... 18

6.3. Rezultate 18

CONCLUZII.....19

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ.....20

CUVINTE CHEIE

imunodepresie; HIV-SIDA; COVID-19; leziuni oro-faringiene; infecții oportuniste; terapie biologică; candidoză orală; stomatologie clinică; tratament imunosupresor

STADIUL ACTUAL AL CUNOASTERII

1. INTRODUCERE

În contextul temei „Manifestări oro-faringiene la pacienții imunodeprimați”, cercetarea prezintă și-a propus să studieze complexitatea și diversitatea manifestărilor clinice orale și faringiene la pacienții cu imunodepresie, în mod special cei afectați de HIV-SIDA, COVID-19, precum și cei care au urmat terapii și biologice. Aflată la intersecția dintre stomatologie, medicină infecțioasă și imunologie, această temă de cercetare aduce o contribuție semnificativă la înțelegerea modului în care bolile imunodeprimante influențează sănătatea cavității bucale și calitatea vieții pacienților.

1.1. Motivația cercetării

Imunodepresia, fie că este cauzată de infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV), fie de tratamentele oncologice sau de bolile autoimune, este asociată frecvent cu manifestări oro-faringiene variate, de la infecții oportuniste la leziuni cronice și autoimune. Aceste manifestări nu doar că afectează starea generală de sănătate a pacienților, dar pot deveni simptome clinice relevante pentru diagnosticarea și monitorizarea evoluției bolii de bază.

Studiul a fost inițial conceput în anul 2018 pentru a analiza impactul infecției HIV-SIDA asupra sănătății cavității bucale, în contextul unei lipse de tratament antiretroviral sau a unui tratament insuficient. Însă, odată cu apariția pandemiei de COVID-19, focusul cercetării s-a extins. Imunodepresia și infecțiile cu SARS-CoV-2 au adus la lumină o serie de noi manifestări clinice

oro-faringiene, de la disgeuzie (modificări ale gustului) la leziuni herpetiforme și inflamații ale glandelor salivare. Această schimbare a contextului medical global a impus regândirea proiectului de cercetare pentru a include și analiza manifestărilor bucale la pacienții COVID-19, oferind astfel o abordare cuprinzătoare a fenomenului.

În plus, terapiile biologice și oncologice, utilizate pentru tratarea diferitelor afecțiuni autoimune și cancerelor, au fost de asemenea asociate cu manifestări oro-faringiene, inclusiv infecții oportuniste și reacții adverse medicamentoase. Din ce în ce mai mulți pacienți au fost tratați cu astfel de terapii, iar efectele lor asupra cavității bucale au devenit o zonă de interes clinic.

Astfel, cercetarea este motivată de necesitatea de a înțelege mai bine complexitatea manifestărilor oro-faringiene la pacienții imunodeprimați, în special în contextul noilor provocări aduse de pandemie și de utilizarea pe scară largă a terapiilor biologice.

1.2. Obiectivele cercetării

Obiectivul principal al acestei cercetări este de a determina impactul leziunilor și manifestărilor oro-faringiene la pacienții imunodeprimați asupra stării lor generale de sănătate și asupra evoluției bolilor de bază. În mod specific, cercetarea urmărește să identifice rolul acestor manifestări în diagnosticarea și monitorizarea progresiei bolilor imunodeprimante, precum HIV-SIDA, COVID-19 și diferitele forme de afecțiuni dermatologice tratate cu terapii biologice.

Obiectivele secundare includ:

- Investigarea frecvenței și tipologiei manifestărilor oro-faringiene la pacienții infectați cu HIV-SIDA, înainte și după începerea terapiei antiretrovirale.
- Evaluarea manifestărilor bucale la pacienții imunodeprimați diagnosticați cu COVID-19, pentru a stabili dacă aceste manifestări sunt specifice infecției virale sau sunt expresii ale imunodepresiei preexistente.
- Analiza corelației dintre numărul de celule CD4, raportul CD4/CD8, viremie și severitatea manifestărilor oro-faringiene la pacienții seropozitivi.
- Studierea efectelor secundare ale terapiei și biologice asupra sănătății cavității bucale, în special în cazul pacienților tratați pentru psoriazis.

1.3. Metodologia cercetării

Cercetarea a fost desfășurată în cadrul unei populații de pacienți imunodeprimați, incluzând pacienți seropozitivi pentru HIV, pacienți cu psoriazis aflați sub tratament cu terapii biologice, precum și pacienți diagnosticați cu COVID-19. Studiul s-a realizat în perioada 2018-2023, fiind împărțit în două etape majore: etapa pre-pandemie, concentrată pe o parte dintre pacienții cu HIV-SIDA, și etapa pandemiei, care a inclus pacienții cu COVID-19 și pacienții tratați cu terapii biologice.

1.3.1. Designul studiului

Studiul a fost de tip observațional și clinic, având la bază o abordare cantitativă. Lotul pacienților seropozitivi pentru HIV a inclus pacienți aflați în diferite stadii ale bolii, atât înainte, cât și după inițierea terapiei antiretrovirale. Acești pacienți au fost monitorizați clinic timp în care s-au evaluat periodic manifestările oro-faringiene și s-au corelat cu parametrii imunologici, precum numărul de celule CD4 și viremia. Pacienții diagnosticați cu COVID-19 au fost selectați în baza criteriilor de severitate a bolii și a prezenței imunodepresiei. S-au analizat atât pacienții cu imunodepresie preexistentă, cât și cei care au dezvoltat complicații imune în urma infecției cu SARS-CoV-2. Pentru pacienții tratați cu terapii biologice, cercetarea s-a axat pe evaluarea efectelor secundare ale acestor tratamente asupra cavității bucale. Loturile de studiu amintite au fost comparate cu un lot de pacienți sănătoși care s-au prezentat în serviciul de specialitate pentru evaluarea complexă a statusului oro-dentar.

1.3.2. Metode și instrumente de cercetare

Metodele utilizate în cadrul cercetării au inclus:

- Examinarea clinică detaliată a cavității bucale și faringelui pentru identificarea leziunilor, infecțiilor și inflamațiilor.
- Testele de laborator pentru evaluarea markerilor imunologici (numărul de celule CD4, raportul CD4/CD8, viremie).
- Analiza statistică pentru corelarea manifestărilor clinice cu datele imunologice și demografice ale pacienților.
- Chestionare de autoevaluare a calității vieții pacienților pentru a măsura impactul leziunilor bucale asupra stării generale de sănătate.

- Datele colectate au fost prelucrate și analizate utilizând software-uri de analiză statistică, precum SPSS, pentru a determina semnificația statistică a corelațiilor identificate.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Teza de doctorat cu numele ”Manifestări orofaringiene la pacienții imunodeprimați” este structurată într-o parte generală cu caracter teoretic și o contribuție specială cu patru studii de cercetare și un studiu de caz.

2. STUDIUL DE CERCETARE 1

2.1. Obiectivul general

Studiul își propune să investigheze manifestările orofaringiene la pacienții imunodeprimați infectați cu SARS-CoV-2, cu un accent special pe impactul asupra sănătății orale și identificarea unor eventuale corelații între aceste manifestări și starea generală de imunodepresie. De asemenea, scopul este de a determina frecvența și severitatea acestor manifestări în cadrul pacienților infectați, urmărind dacă acestea sunt o consecință directă a infecției sau sunt exacerbate de condițiile preexistente.

2.2. Materiale și metode

Studiul s-a desfășurat în perioada 26 ianuarie – 26 februarie 2021, prin completarea unui chestionar online, distribuit pe rețele de socializare. Chestionarul, conceput în Google Docs, a fost structurat în mai multe secțiuni pentru a colecta date demografice, istoricul medical și comportamentele legate de igiena orală. Prima secțiune a inclus date generale despre vârsta, sexul și locația geografică a participanților, precum și despre eventualele comorbidități. A doua secțiune s-a concentrat pe obiceiurile de igienă orală, iar cea de-a treia a urmărit prezența și severitatea manifestărilor orofaringiene, atât înainte cât și după infectarea cu COVID-19. De asemenea, au fost incluse întrebări despre pierderea gustului și mirosului și despre accesul pacienților la servicii stomatologice pe durata pandemiei.

2.3. Rezultate

Studiul a inclus 310 participanți, dintre care majoritatea (85,5%) au fost femei, iar 85,4% proveneau din mediul urban. Vârsta medie a participanților a fost de 41 de ani. Un procent

semnificativ de pacienți (24,8%) au raportat comorbidități cronice, inclusiv boli cardiovasculare (12,9%) și boli autoimune (7,4%). Un aspect notabil al studiului este scăderea incidenței anumitor afecțiuni orale după infectarea cu SARS-CoV-2, cum ar fi stomatita aftoasă, care a scăzut de la 38,39% la 3,55%, faringita (de la 42.90% la 4.84%), și amigdalita, care a scăzut de la 47,74% la 1,61%. În schimb, sângerările gingivale au prezentat o reducere mai moderată, de la 47,10% la 17,10%.

Tabelul 1: Manifestările orofaringiene înainte și după COVID-19

Manifestare Orală	n1	p1	p1(%)	n2	p2	p2(%)	p1-p2(%)	z	p
Candidoza orală	35	0.1129	11.29%	4	0.0129	1.29%	10.00%	5.128	0.000
Herpes oral	109	0.3516	35.16%	6	0.0194	1.94%	33.23%	10.642	0.000
Stomatita aftoasa	119	0.3839	38.39%	11	0.0355	3.55%	34.84%	10.655	0.000
Infecție a limbii	5	0.0161	1.61%	1	0.0032	0.32%	1.29%	1.641	0.101
Amigdalita	148	0.4774	47.74%	5	0.0161	1.61%	46.13%	13.321	0.000
Faringita	133	0.4290	42.90%	15	0.0484	4.84%	38.06%	11.117	0.000
Dureri dentare	225	0.7258	72.58%	35	0.1129	11.29%	61.29%	15.464	0.000
Sângerări gingivale	146	0.4710	47.10%	53	0.1710	17.10%	30.00%	8.000	0.000
Pungi parodontale	58	0.1871	18.71%	4	0.0129	1.29%	17.42%	7.229	0.000

n1: Numar de cazuri inainte de COVID-19; p1: Proportia cazurilor inainte de COVID-19; p1(%): Procentul cazurilor inainte de COVID-19; n2: Numar de cazuri dupa COVID-19; p2: Proportia cazurilor dupa COVID-19; p2(%): Procentul cazurilor dupa COVID-19; p1-p2(%): Diferenta procentuala între înainte și după COVID-19; z: Valoarea z a testului statistic; p: Valoarea p a testului statistic (semnificatie statistica)

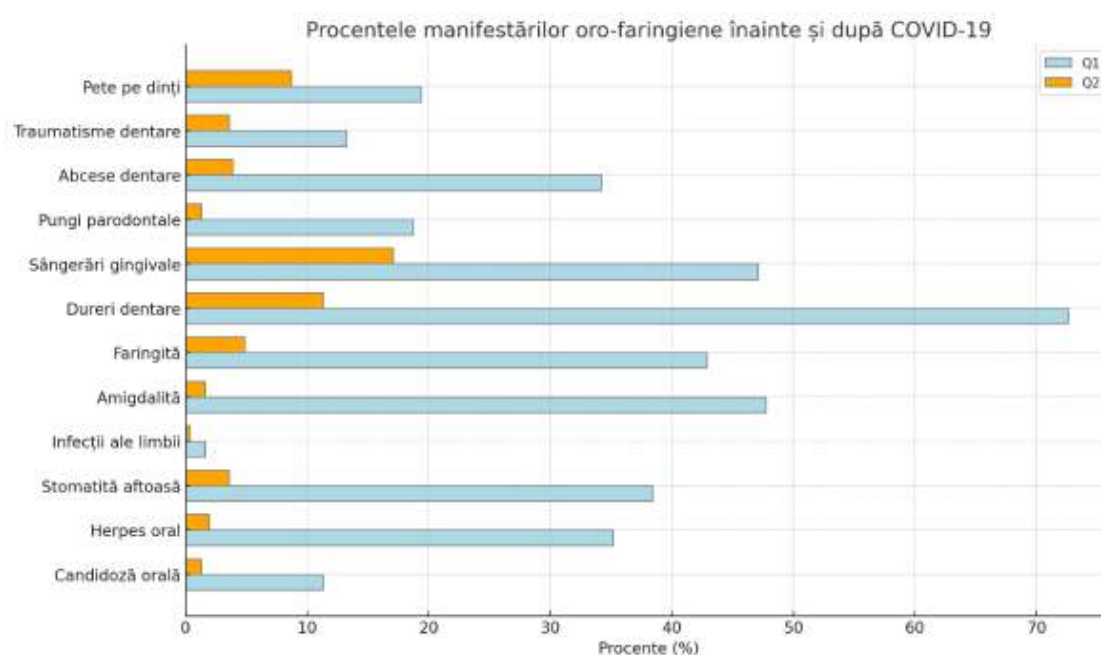


Figura 1: Reprezentare grafică: Q1 - Manifestări orofaringiene înainte de COVID-19, Q2 - manifestări după infecția cu COVID-19

Studiul a identificat, de asemenea, că pierderea gustului și a mirosului a fost raportată de 68% dintre participanți, subliniind impactul semnificativ al infecției asupra simțurilor.

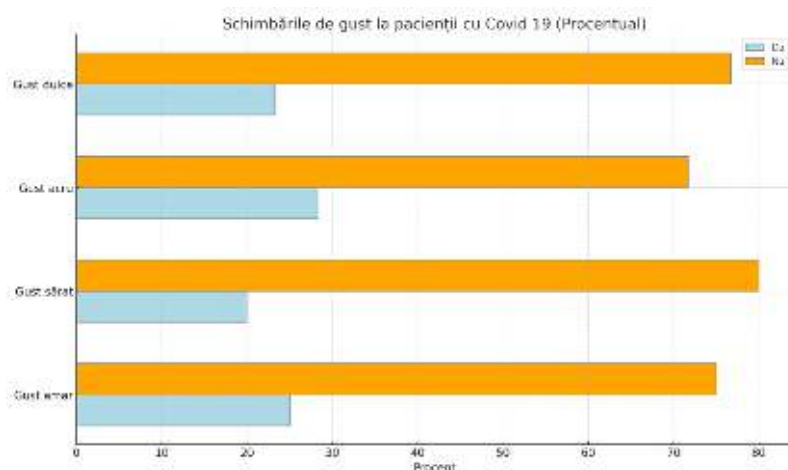


Figura 2: Reprezentare procentuală a pacienților care au simțit schimbări în diferitele categorii de gust.

Concluziile studiului privind pierderea gustului și mirosului la pacienții infectați cu SARS-CoV-2 arată că aceste manifestări sunt frecvente și semnificative. Aproximativ 68% dintre participanți au raportat o alterare a simțului mirosului, iar aproape 25% au observat modificări în percepția gustului, indiferent de tipul gustului (amar, sărat, dulce sau acru).

3. STUDIUL DE CERCETARE 2

3.1. Obiectivul general

Studiul nr. 2 a avut ca obiectiv principal identificarea diferențelor semnificative în manifestările orofaringiene între pacienții infectați cu SARS-CoV-2 și un grup de control neinfectat. Prin această abordare comparativă, cercetătorii și-au propus să analizeze impactul infecției cu COVID-19 asupra sănătății orale, urmărind simptome precum durerea orofaringiană, ulcerările și modificările gustative și olfactive. În plus, studiul a investigat dacă virusul are capacitatea de a invada și reproduce în celulele din cavitatea orală, care ar putea explica apariția manifestărilor clinice specifice.

Obiectivele secundare au inclus evaluarea incidenței manifestărilor orofaringiene și a altor comorbidități la pacienții cu COVID-19, analizând simptomele asociate cu insuficiența respiratorie, hipertensiunea, bolile hepatice și diabetul. De asemenea, studiul a explorat prezența și severitatea simptomelor orofaringiene în funcție de vârsta și sexul pacienților.

3.2. Materiale și metode

Studiul a fost realizat la Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Constanța între aprilie 2021 și octombrie 2022. Au fost analizate două grupuri: 52 de pacienți internați cu diagnosticul de COVID-19 și 52 de pacienți din grupul CONTROL, care nu au fost infectați cu SARS-CoV-2. Grupul COVID-19 a fost format din 30 de bărbați și 22 de femei, cu o vârstă medie de 45,3 ani, iar grupul de control a avut o distribuție similară, cu o vârstă medie de 44,1 ani. Examinarea pacienților a inclus evaluări detaliate ale cavității orale și analize paraclinice, cum ar fi teste pentru identificarea infecțiilor fungice și bacteriene. De asemenea, au fost colectate date despre igiena orală, manifestările orofaringiene și interacțiunile pacienților cu stomatologii. Chestionarele completate de participanți au inclus întrebări despre practicile de igienă orală, simptomele orale asociate cu COVID-19 și modificările gustului și mirosului. Rezultatele au fost analizate statistic folosind teste chi-pătrat și teste t pentru a evalua diferențele dintre cele două grupuri. S-a constatat că leziunile bucale, cum ar fi ulcerele, leziunile herpetiforme și inflamațiile glandelor salivare, apar frecvent la acești pacienți și pot agrava starea generală de sănătate. În plus, simptomele precoces, precum disgeuzia, s-au dovedit a fi semne importante în identificarea timpurie a infecției cu COVID-19, mai ales la pacienții cu imunodepresie.

3.3. Rezultate

Studiul a evidențiat diferențe semnificative între grupul COVID-19 și grupul CONTROL în ceea ce privește manifestările orofaringiene. La pacienții infectați cu SARS-CoV-2, simptome precum candidoza (36,5%), herpesul (40,4%) și stomatita (46,2%) au avut o incidență mai mare. În schimb, simptome precum glosita, amigdalita și faringita au fost mai frecvente în grupul CONTROL.

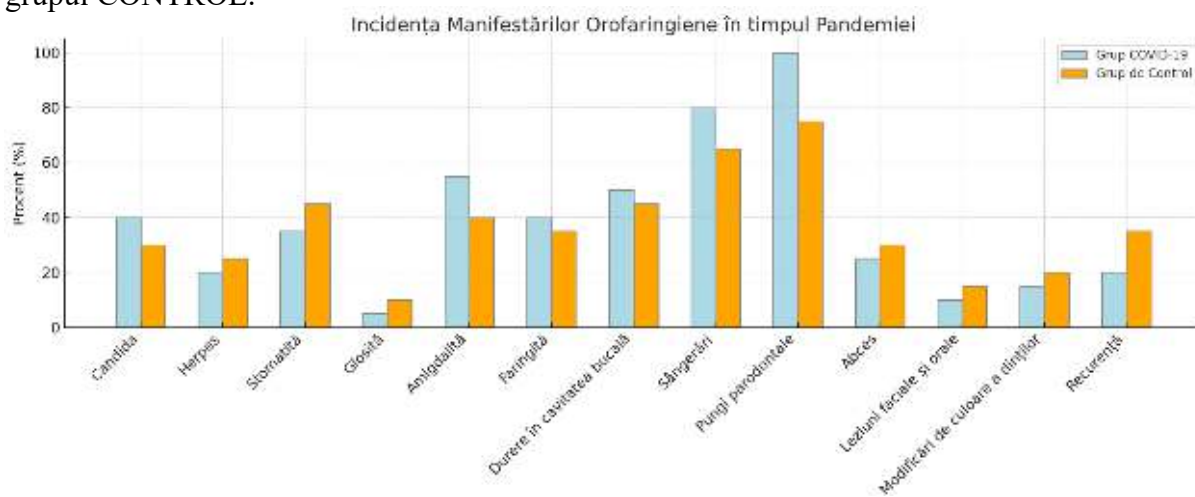


Figura 3: Incidenta manifestărilor orofaringiene între cele doua grupuri

Candida și herpesul au fost semnificativ mai frecvente la pacienții cu COVID-19, cu o prevalență de 36,5%, respectiv 40,4%, comparativ cu 26,9%, respectiv 30,8% în grupul CONTROL. Stomatita, de asemenea, a fost mai prezentă în grupul COVID-19, cu o prevalență de 46,2%, față de 38,5%. Alte manifestări, cum ar fi modificările de culoare ale dinților, au fost mai frecvente la pacienții cu COVID-19 (69,2%), indicând o influență directă a infecției asupra sănătății orale.

Studiul a arătat, de asemenea, că pacienții din grupul COVID-19 au prezentat simptome mai severe în ceea ce privește sănătatea orală. Durerea în cavitatea bucală a fost raportată de 75% dintre pacienții COVID-19, față de 69,2% dintre cei din grupul de control. În mod similar, modificările de culoare ale dinților au fost raportate de 69,2% dintre pacienții COVID-19, comparativ cu 53,8% dintre pacienții din grupul CONTROL.

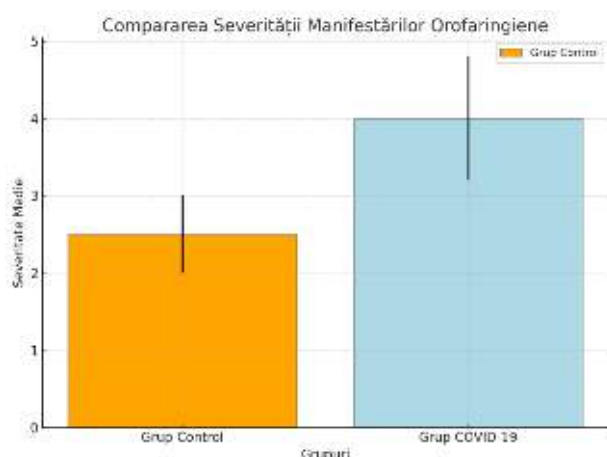


Figura 4: Severitatea medie a MOF

În ceea ce privește simptomele legate de gust și miros, modificările de culoare a dinților au fost raportate de 69,2% dintre pacienții COVID-19, față de 53,8% dintre cei din grupul CONTROL. Pierderea gustului și mirosului a fost un simptom frecvent întâlnit la pacienții COVID-19, ceea ce confirmă ipoteza că infecția cu SARS-CoV-2 are un impact semnificativ asupra simțurilor gustative și olfactive.

Analizele statistice au arătat că pacienții cu COVID-19 au prezentat o incidență mai mare a candidozei, herpesului și stomatitei comparativ cu grupul CONTROL, aceste diferențe fiind semnificative din punct de vedere statistic. Totuși, simptomele precum glosita, amigdalita și

faringita au fost mai frecvente în grupul de control, ceea ce sugerează că nu toate manifestările orofaringiene sunt mai severe la pacienții infectați cu SARS-CoV-2.

De asemenea, studiul a mai evidențiat importanța practicilor de igienă orală, însă analizele statistice au arătat că nu au existat diferențe semnificative între pacienții care își periau dinții o dată pe zi, de două ori pe zi sau mai frecvent. Același lucru a fost valabil și pentru utilizarea apei de gură. Aceste rezultate sugerează că practicile de igienă orală nu au avut un impact major asupra incidenței manifestărilor orofaringiene la pacienții cu COVID-19.

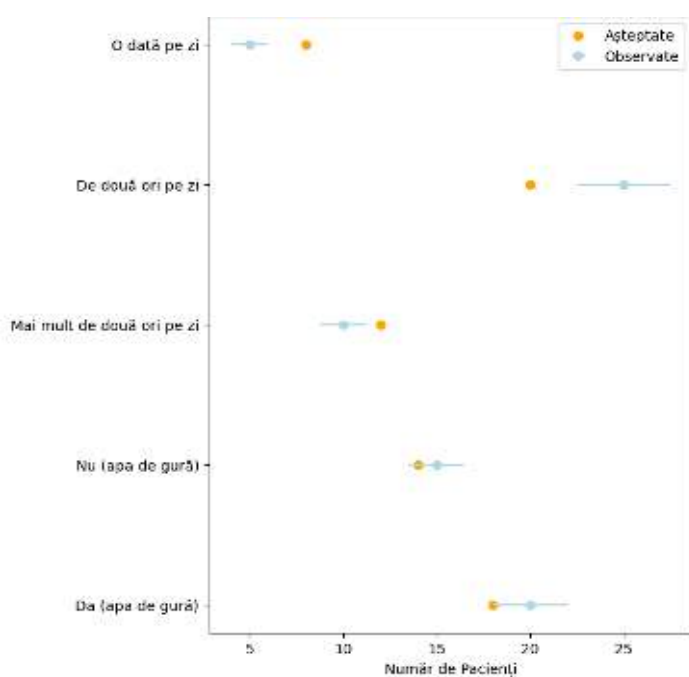


Figura 5: Forest plot pentru practicile de igienă orală și MOF (rezultate observate și așteptate)

4. STUDIUL DE CERCETARE 3

4.1. Obiectivul general

Studiul de cercetare nr. 3 își propune să investigheze impactul leziunilor și manifestărilor orofaringiene la pacienții infectați cu HIV, comparativ cu pacienții dintr-un grup de control și cu cei infectați cu COVID-19. Scopul principal al cercetării este să coreleze aceste manifestări cu markerii imunologici și cu eficacitatea tratamentului antiretroviral și a terapiei biologice. De asemenea, studiul urmărește să evalueze frecvența și severitatea manifestărilor orofaringiene la pacienții imunodeprimați și să determine influența acestora asupra calității vieții.

Un alt obiectiv esențial este determinarea modului în care imunosupresia cronică, specifică pacienților cu HIV, și inflamația acută, caracteristică pacienților cu COVID-19, influențează severitatea și tipul manifestărilor orofaringiene. Aceste manifestări sunt analizate și corelate cu nivelurile limfocitelor CD4 și CD8, fiind indicatori ai sănătății sistemului imunitar.

4.2. Materiale și metode

Studiul a fost desfășurat pe un lot de 52 de pacienți diagnosticați cu HIV, aflați sub terapie antiretrovirală, și un grup de control format din 52 de persoane sănătoase. Evaluarea clinică a inclus examinări stomatologice detaliate, investigații imagistice, precum și teste paraclinice pentru a analiza markerii imunologici (CD4, CD8, CD3). De asemenea, s-au evaluat frecvența și severitatea leziunilor orale la acești pacienți.

Pentru a evalua manifestările orofaringiene și modul în care acestea sunt influențate de starea imunitară, pacienții au completat chestionare detaliate despre starea lor de sănătate oro-dentară, manifestările specifice și istoricul interacțiunii cu medicul stomatolog. În cazul pacienților HIV, chestionarul a inclus întrebări despre simptomele specifice bolii, iar pacienții din grupul COVID-19 au fost evaluați pentru simptomele orofaringiene apărute în timpul infecției cu SARS-CoV-2. Analiza statistică a inclus comparații între loturile de pacienți, utilizând teste statistice pentru a identifica diferențele semnificative în ceea ce privește markerii imunologici și manifestările orofaringiene. În plus, studiul a avut în vedere corelarea acestor date cu severitatea infecției și cu impactul general asupra sănătății orale și a calității vieții pacienților.

4.3. Rezultate

Studiul a evidențiat diferențe semnificative între pacienții infectați cu HIV, cei din grupul COVID-19 în ceea ce privește manifestările orofaringiene și parametrii imunologici. În cazul pacienților HIV, nivelurile limfocitelor CD4 au fost semnificativ mai scăzute (300 celule/mm³) comparativ cu pacienții COVID-19 (600 celule/mm³). Această diferență indică o imunodepresie severă la pacienții cu HIV, ceea ce explică susceptibilitatea lor crescută la infecții oportuniste și manifestări orofaringiene specifice.

Tabelul 2: Diferențele între pacienții cu HIV și cei cu COVID-19 în ceea ce privește markerii imunitari și inflamatori.

Variabila	HIV (Media ± SD)	COVID-19 (Media ± SD)
Limfocite CD3	1100 ± 250 celule/mm ³	1500 ± 300 celule/mm ³
Limfocite CD4	300 ± 80 celule/mm ³	600 ± 120 celule/mm ³

Variabila	HIV (Media $\pm$ SD)	COVID-19 (Media $\pm$ SD)
Limfocite CD8	800 $\pm$ 150 celule/mm ³	700 $\pm$ 140 celule/mm ³
Raport CD4/CD8	0.5 $\pm$ 0.1	0.86 $\pm$ 0.2
Limfocite CD3 (%)	60% $\pm$ 5%	70% $\pm$ 6%
Limfocite CD4 (%)	20% $\pm$ 3%	30% $\pm$ 5%
Limfocite CD8 (%)	45% $\pm$ 4%	40% $\pm$ 5%
Interleukina 6	12 $\pm$ 3 pg/ml	8 $\pm$ 2 pg/ml
Proteina C reactiva	10 $\pm$ 4 mg/L	6 $\pm$ 2 mg/L
Limfocite totale	1.0 $\pm$ 0.3 x10 ⁹ /L	1.8 $\pm$ 0.5 x10 ⁹ /L
Eozinofile	0.2 $\pm$ 0.1 x10 ⁹ /L	0.3 $\pm$ 0.1 x10 ⁹ /L
Fibrinogen	500 $\pm$ 60 mg/dl	350 $\pm$ 50 mg/dl
Manifestări orofaringiene obiective	65% $\pm$ 7%	40% $\pm$ 6%

În plus, pacienții cu HIV au avut o medie a limfocitelor CD8 de 800 celule/mm³, mai mare decât cea observată la pacienții cu COVID-19 (700 celule/mm³). Acest număr crescut de limfocite CD8 reflectă un răspuns imunitar compensatoriu, dar insuficient pentru a combate eficient infecțiile. Raportul CD4/CD8 la pacienții HIV a fost semnificativ mai mic (0,5), ceea ce subliniază o afectare profundă a echilibrului imunitar, comparativ cu pacienții COVID-19, la care raportul CD4/CD8 a fost de 0,86.

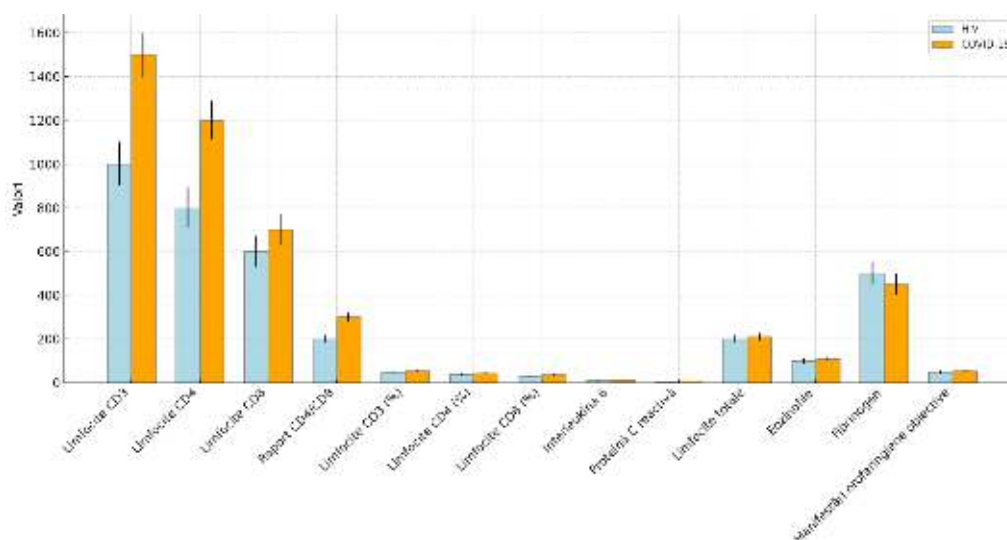


Figura 6: Compararea valorilor între HIV și COVID-19

Manifestările orofaringiene, cum ar fi candidoza și herpesul, au fost mult mai frecvente la pacienții cu HIV. 65% dintre aceștia au prezentat astfel de manifestări, comparativ cu 40% dintre pacienții cu COVID-19. Candidoza orală, o infecție fungică comună la pacienții cu HIV,

a fost prezentă la 55% dintre aceștia, în timp ce doar 36,5% dintre pacienții cu COVID-19 au avut această manifestare.

Analiza statistică a mai arătat că pacienții cu HIV prezintă, în general, o susceptibilitate mai mare la infecții bacteriene și fungice comparativ cu pacienții COVID-19 și cei din grupul CONTROL. Infecțiile secundare bacteriene au fost prezente la 55% dintre pacienții HIV, comparativ cu doar 10% în grupul CONTROL. În plus, infecțiile fungice au afectat 45% dintre pacienții HIV, față de doar 5% dintre cei din grupul CONTROL.

Tabelul 3: Analiza comparativă a prevalenței infecțiilor secundare între pacienții cu HIV și grupul CONTROL

Variabila	Grupul HIV (Media $\pm$ SD)	Grupul CONTROL (Media $\pm$ SD)
Infecții bacteriene (%)	55% $\pm$ 6%	10% $\pm$ 3%
Infecții fungice (%)	45% $\pm$ 5%	5% $\pm$ 2%
Infecții virale (%)	35% $\pm$ 4%	8% $\pm$ 2%

În concluzie, studiul a evidențiat că pacienții HIV prezintă un risc mai mare de complicații orale și infecții secundare din cauza imunosupresiei cronice, în timp ce pacienții COVID-19 suferă de manifestări acute legate de inflamația severă provocată de infecția virală.

5. STUDIUL DE CERCETARE 4

5.1. Obiectivul general

Studiul nr. 4 a avut ca obiectiv principal evaluarea și compararea manifestărilor orofaringiene la pacienții cu psoriazis vulgar sever, aflați sub tratament cu terapii biologice (secukinumab, adalimumab și risankizumab), în comparație cu un lot CONTROL format din pacienți sănătoși. Cercetarea și-a propus să identifice posibile corelații între manifestările orofaringiene și gradul de imunodepresie indusă de tratamentele biologice. Un alt obiectiv important a fost analiza eficacității și siguranței tratamentelor biologice, pentru a evalua dacă aceste terapii influențează negativ sănătatea orală și pentru a oferi recomandări clinice informate în vederea optimizării tratamentului pacienților.

Obiectivele secundare au inclus determinarea incidenței și severității manifestărilor orofaringiene la pacienții tratați cu terapii biologice și analiza diferențelor față de pacienții din

grupul de control. De asemenea, cercetarea a urmărit să evalueze dacă manifestările orofaringiene pot fi utilizate ca indicatori timpurii ai răspunsului imun compromis sau ai afecțiunilor sistemice, oferind o valoare diagnostică în gestionarea pacienților.

5.2. Materiale și metode

Studiul a fost realizat pe un lot de 42 de pacienți cu psoriazis vulgar sever aflați sub tratament cu terapii biologice și un lot CONTROL format din 52 de pacienți sănătoși. Pacienții din grupul de tratament au fost tratați cu secukinumab, adalimumab și risankizumab, iar scopul principal a fost să se evalueze impactul acestor tratamente asupra sănătății orale.

Pacienții au fost supuși unor examinări clinice detaliate pentru a identifica prezența unor afecțiuni orofaringiene, cum ar fi candidoza orală, herpesul, afta, infecțiile limbii, glosita, amigdalitele, faringitele și sângerările gingivale. De asemenea, au fost completate chestionare pentru a determina frecvența și severitatea acestor manifestări și impactul lor asupra calității vieții pacienților. Analizele de laborator au inclus monitorizarea parametrilor biologici și imunologici pentru a corela manifestările orofaringiene cu gradul de imunodepresie indusă de terapiile biologice. Studiul a comparat, de asemenea, metodele de igienizare dentară între pacienții din lotul cu terapii biologice și cei din grupul CONTROL, pentru a evalua dacă aceste metode influențează frecvența manifestărilor orofaringiene.

5.3. Rezultate

Rezultatele studiului au arătat diferențe semnificative între pacienții aflați sub tratament cu terapii biologice și cei din grupul CONTROL în ceea ce privește incidența și severitatea manifestărilor orofaringiene. Pacienții tratați cu secukinumab, adalimumab și risankizumab au prezentat o prevalență semnificativ mai mare a infecțiilor orale și a altor probleme stomatologice comparativ cu grupul CONTROL.

De exemplu, candidoza orală a fost raportată la 30% dintre pacienții tratați cu terapii biologice, în timp ce în grupul de control incidența a fost de doar 15%. Herpesul a avut o prevalență de 40% în grupul biologic, comparativ cu 20% în lotul de control, iar aftele au fost raportate de 44% dintre pacienții tratați, față de doar 22% în grupul CONTROL.

Tabelul 4: Frecvența manifestărilor orofaringiene

Manifestare	Terapii Biologice (%) Lot Control (%)	
Candida orală	30%	15%

Manifestare	Terapii Biologice (%)	Lot Control (%)
Herpes	40%	20%
Afte	44%	22%
Infecții ale limbii	36%	18%
Amigdalite	50%	25%
Faringite	40%	20%
Dureri dentare	60%	30%
Sângerări gingivale	56%	28%
Pungi de parodontale	52%	26%
Abcese dentare	54%	27%
Leziuni la nivelul buzelor	50%	25%
Pete sau modificări ale dinților	44%	22%

Infecțiile limbii, amigdalitele și faringitele au avut, de asemenea, o incidență mai mare în grupul tratat, cu procente de 36%, 50% și, respectiv, 40%, comparativ cu 18%, 25% și 20% în grupul CONTROL.

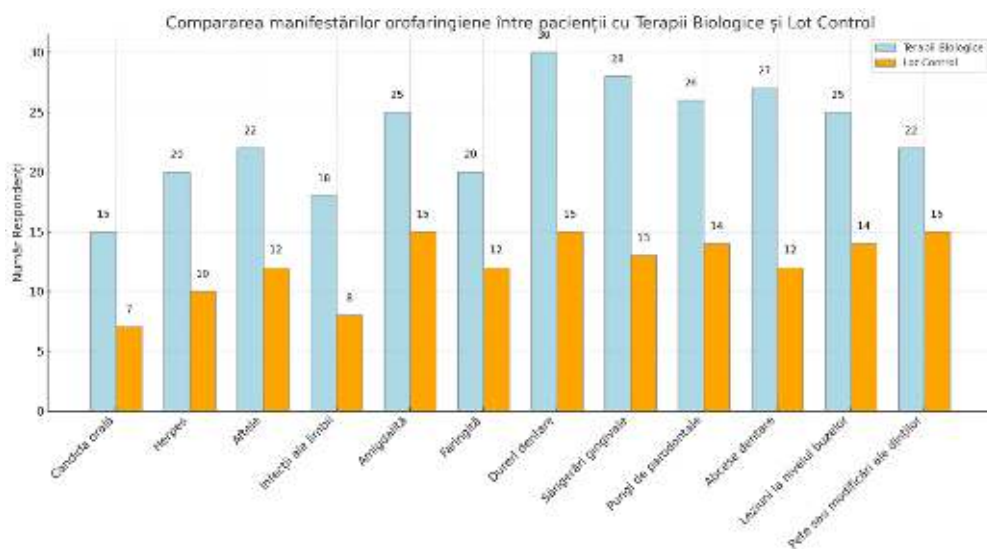


Figura 7: Frecvența MOF între loturile de pacienți

În ceea ce privește alte probleme stomatologice, durerile dentare și sângerările gingivale au fost mult mai frecvente în rândul pacienților tratați cu terapii biologice. 60% dintre acești pacienți au raportat dureri dentare, iar 56% au raportat sângerări gingivale, comparativ cu 30% și 28% dintre pacienții din grupul de control. Pungile parodontale și abcesele dentare au fost, de asemenea, mai frecvente în grupul tratat, cu procente de 52% și 54%, respectiv, comparativ cu 26% și 27% în lotul CONTROL.

Analizele statistice au confirmat că diferențele observate între cele două grupuri sunt semnificative. Testul Chi-pătrat a arătat valori p sub pragul de 0,05 pentru toate manifestările orofaringiene, ceea ce indică faptul că pacienții tratați cu terapii biologice au un risc semnificativ mai mare de a dezvolta aceste afecțiuni decât pacienții sănătoși.

De asemenea, studiul a arătat că pacienții tratați cu terapii biologice folosesc metode mai riguroase de igienizare dentară decât cei din grupul CONTROL. Periajul dentar și clătirea gurii cu apă de gură au fost raportate de 40 și, respectiv, 35 de pacienți din grupul biologic, comparativ cu 30 și 25 de pacienți din grupul de control. Cu toate acestea, aceste metode mai riguroase nu au redus prevalența problemelor orofaringiene în rândul pacienților tratați, sugerând că imunosupresia indusă de terapiile biologice este un factor determinant în apariția acestor afecțiuni.

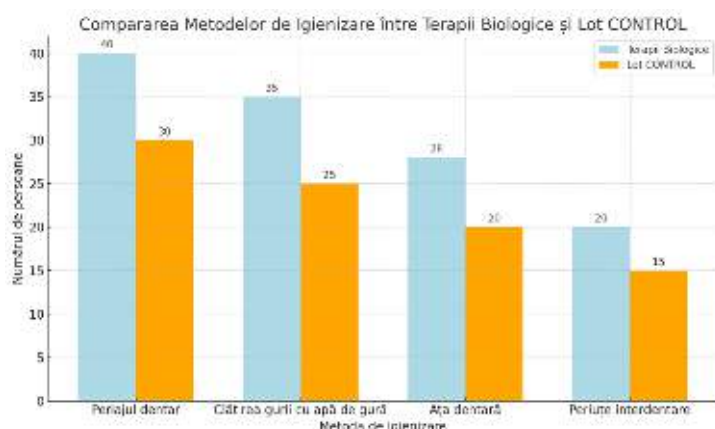


Figura 8: Compararea metodelor de igienizare

Analiza regresiei logistice a arătat că gradul de imunodepresie indus de terapiile biologice este un predictor semnificativ al apariției manifestărilor orofaringiene.

6. STUDIUL DE CAZ

6.1. Obiectivul general

Studiul de caz prezentat are ca obiectiv principal evaluarea unui caz rar de limfom plasmablastic (PbL) la un pacient cu infecții concomitente cu HIV și SARS-CoV-2. În acest context, s-au analizat manifestările clinice, evoluția bolii și răspunsul la tratament, incluzând terapia antiretrovirală și chimioterapia. Un obiectiv secundar a fost examinarea impactului infecției cu SARS-CoV-2 asupra evoluției limfomului plasmablastic și răspunsului la tratament.

la pacienții cu HIV. De asemenea, s-a investigat rolul virusului Epstein-Barr (EBV) în patogeneza limfomului plasmablastic, având în vedere asocierea infecției EBV cu diferite forme de limfoame la pacienții imunocompromiși. Un alt obiectiv secundar al studiului a fost corelarea prezenței virusului Epstein-Barr cu severitatea și evoluția limfomului plasmablastic, pentru a determina influența acestui virus asupra prognosticului pacientului și a răspunsului la tratament.

6.2. Materiale și metode

Studiul se concentrează pe un pacient de 51 de ani, fumător, care a avut o infecție severă cu SARS-CoV-2 în octombrie 2020. După ce a fost externat în urma unui tratament de 18 zile, pacientul a dezvoltat o leziune tumorală ulcerativă în cavitatea bucală, care a progresat rapid, extinzându-se la mandibula stângă, arcadele dentare superioare și palat. Simptomele asociate au inclus transpirații profuze, oboseală severă, pierderea apetitului și o scădere în greutate de aproximativ 7 kg. Investigațiile de laborator au indicat o serie de modificări, printre care anemie, leucopenie cu limfopenie și creșterea parametrilor inflamatori. Testele serologice au fost negative pentru hepatitele B și C, dar pozitive pentru HIV și IgG pentru virusul Epstein-Barr, cu titrări ridicate de ADN EBV. Pentru a evalua extensia bolii, pacientul a fost supus unei serii de investigații imagistice, inclusiv tomografie computerizată (CT) craniană, pulmonară și abdominală, care au arătat numeroase leziuni osteolitice și opacități mate în plămâni, indicând sechele post-COVID și limfadenopatie bilaterală.

6.3. Rezultate

Prima ipoteză a studiului sugerează că infecția concomitentă cu SARS-CoV-2 și HIV influențează negativ evoluția și prognosticul limfomului plasmablastic. La pacientul din acest caz, leziunea tumorală din cavitatea bucală a progresat rapid după infecția cu SARS-CoV-2, iar starea generală s-a deteriorat semnificativ. Reacția inflamatorie sistemică indusă de SARS-CoV-2, combinată cu imunosupresia severă cauzată de HIV, a accelerat progresia limfomului plasmablastic, contribuind la severitatea simptomelor și la răspunsul slab la tratament.

Pacientul a fost tratat pentru COVID-19 cu remdesivir, tocilizumab și dexametazonă, dar aceste tratamente au avut probabil un impact negativ asupra evoluției limfomului. Corticosteroizii, în special, pot interfera cu eficacitatea chimioterapiei și a terapiei antiretrovirale, contribuind la un prognostic rezervat. Pacientul a prezentat o creștere rapidă și agresivă a leziunii tumorale, iar investigațiile imagistice au arătat multiple leziuni osteolitice în bolta craniană și limfadenopatie extinsă. Aceste descoperiri susțin ipoteza conform căreia infecția SARS-CoV-

2 agravează evoluția limfomului plasmablastic la pacienții cu HIV. Pacientul a necesitat intervenții terapeutice complexe, inclusiv chimioterapie, radioterapie și terapie antiretrovirală, dar prognosticul a rămas rezervat din cauza complicațiilor multiple și a răspunsului slab la tratament.

A doua ipoteză a studiului propune că EBV joacă un rol determinant în dezvoltarea și progresia limfomului plasmablastic la pacienții cu HIV. În acest caz, testele serologice au arătat titruri ridicate de ADN EBV (213,000 copii/mL), confirmând o infecție activă cu EBV. Prezența acestui virus a fost asociată cu transformarea malignă a celulelor plasmatice și cu proliferarea necontrolată, specifică limfomului plasmablastic.

CONCLUZII

Studiile de cercetare din această teză de doctorat au evidențiat faptul că pacienții imunodeprimați, fie că suferă de HIV, sunt sub tratament cu terapii biologice, sau au fost afectați de infecția cu SARS-CoV-2, prezintă un risc crescut de dezvoltare a unor manifestări orofaringiene severe. Leziunile orofaringiene, cum ar fi candidoza orală, glosita, ulcerările și infecțiile oportuniste, au fost raportate frecvent în toate grupurile de pacienți, cu prevalențe diferite în funcție de gradul de imunodepresie și de afecțiunea de bază. Aceste manifestări nu doar că afectează calitatea vieții pacienților, dar reprezintă și un marker clinic important al stării generale de sănătate și al evoluției bolii.

Un aspect central al cercetării a fost evaluarea corelației dintre nivelurile de celule CD4/CD8 și manifestările orofaringiene la pacienții cu HIV și alte forme de imunodepresie. Rezultatele au arătat că pacienții cu un număr scăzut de limfocite CD4 sunt mai predispuși să dezvolte leziuni orofaringiene severe, cum ar fi candidoza, herpesul și ulcerările orale. În același timp, pacienții cu un răspuns imunitar mai bun, caracterizat de un raport CD4/CD8 echilibrat, au prezentat mai puține manifestări clinice orale.

Studiile au mai oferit o analiză detaliată a impactului tratamentelor biologice și antiretrovirale asupra sănătății orofaringiene. Deși aceste terapii au adus beneficii semnificative în controlul bolii de bază, ele nu sunt lipsite de riscuri. Pacienții aflați sub tratamente biologice, cum ar fi adalimumab sau secukinumab, au prezentat o incidență mai mare a infecțiilor orofaringiene, în special candidoză și herpes oral. În același timp, tratamentele antiretrovirale au redus prevalența leziunilor orale la pacienții cu HIV, dar nu au eliminat complet riscul acestora.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Philipone EM, Peters SM. Ulcerative and Inflammatory Lesions of the Oral Mucosa. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2023 May;35(2):219-226. doi: 10.1016/j.coms.2022.10.001. Epub 2023 Feb 15.
2. Bhattacharyya I, Cohen DM. Overview of Diagnosis and Management of Oral Mucosal Lesions. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2023 May;35(2):ix. doi: 10.1016/j.coms.2022.10.011. Epub 2023 Feb 15.
3. Castro MCR, Ramos-E-Silva M. The rash with mucosal ulceration. *Clin Dermatol.* 2020 Jan-Feb;38(1):35-41. doi: 10.1016/j.clindermatol.2019.10.019. Epub 2019 Oct 25.
4. Gandara-Rey JM, Diniz-Freitas M, Gandara-Vila P, Blanco-Carrion A, Garcia-Garcia A. Lesions of the oral mucosa in cocaine users who apply the drug topically. *Med Oral.* 2002 Mar-Apr;7(2):103-7. English, Spanish.
5. Goodger NM, Wang J, Pogrel MA. Palatal and nasal necrosis resulting from cocaine misuse. *Br Dent J.* 2005 Mar 26;198(6):333-4. doi: 10.1038/sj.bdj.4812171. PMID: 15789087.
6. Epstein, J. B., & Klasser, G. D. (2006). Emerging approaches for prophylaxis and management of oropharyngeal mucositis in cancer therapy. *Expert Opinion on Emerging Drugs*, 11(2), 353–373. <https://doi.org/10.1517/14728214.11.2.353>
7. Dörr W, Reichel S, Spekl K. Effects of keratinocyte growth factor (palifermin) administration protocols on oral mucositis (mouse) induced by fractionated irradiation. *Radiother Oncol.* 2005 Apr;75(1):99-105. doi: 10.1016/j.radonc.2004.12.006. Epub 2005 Mar 16.
8. Robinson JA, Shankaramma SC, Jetter P, Kienzl U, Schwendener RA, Vrijbloed JW, Obrecht D. Properties and structure-activity studies of cyclic beta-hairpin peptidomimetics based on the cationic antimicrobial peptide protegrin I. *Bioorg Med Chem.* 2005 Mar 15;13(6):2055-64. doi: 10.1016/j.bmc.2005.01.009.
9. Radwan-Oczko M, Bandosz K, Rojek Z, Owczarek-Drabińska JE. Clinical Study of Oral Mucosal Lesions in the Elderly-Prevalence and Distribution. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Mar 1;19(5):2853. doi: 10.3390/ijerph19052853.

10. Adamo D, Spagnuolo G. Burning Mouth Syndrome: An Overview and Future Perspectives. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Dec 30;20(1):682. doi: 10.3390/ijerph20010682.
11. Steiner C. Schleimhautrekrankungen; Lesions of the oral mucosa: Differential diagnostic approach from the maxillofacial surgeon's perspective. *Hautarzt*. 2016 Oct;67(10):816-821. German. doi: 10.1007/s00105-016-3872-5.
12. Radwan-Oczko M, Sokół I, Babuńska K, Owczarek-Drabińska JE. Prevalence and Characteristic of Oral Mucosa Lesions. *Symmetry*. 2022; 14(2):307. <https://doi.org/10.3390/sym14020307>
13. Reis CSM, Reis JGC, Conceição-Silva F, Valette CM. Oral and oropharyngeal mucosal lesions: clinical-epidemiological study of patients attended at a reference center for infectious diseases. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2024 May-Jun;90(3):101396. doi: 10.1016/j.bjorl.2024.101396. Epub 2024 Feb 1.
14. Lin W, Gao F, Wang X, Qin N, Chen X, Tam KY, Zhang C, Zhang M, Sha O. The oral manifestations and related mechanisms of COVID-19 caused by SARS-CoV-2 infection. *Front Cell Neurosci*. 2023 Jan 4;16:1006977. doi: 10.3389/fncel.2022.1006977.
15. Nagaoka K., Yanagihara K., Morinaga Y., Nakamura S., Harada T., Hasegawa H., et al. (2014). *Prevotella intermedia* induces severe bacteremic pneumococcal pneumonia in mice with upregulated platelet-activating factor receptor expression. *Infect. Immun*. 82 587–593. 10.1128/IAI.00943-13
16. Ohnishi T., Nakamura T., Shima K., Noguchi K., Chiba N., Matsuguchi T. (2022). Periodontitis promotes the expression of gingival transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2), a priming protease for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *J. Oral Biosci*. 64 229–236. 10.1016/j.job.2022.04.004
17. Orilisi G., Mascitti M., Togni L., Monterubbianesi R., Tosco V., Vitiello F., et al. (2021). Oral manifestations of COVID-19 in hospitalized patients: A systematic review. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 18:12511. 10.3390/ijerph182312511
18. Papageorgiou A. C., Mohsin I. (2020). The SARS-CoV-2 spike glycoprotein as a drug and vaccine target: Structural insights into its complexes with ACE2 and antibodies. *Cells* 9:2343. 10.3390/cells9112343
19. Small D. M., Voss J., Mak Y. E., Simmons K. B., Parrish T., Gitelman D. (2004). Experience-dependent neural integration of taste and smell in the human brain. *J. Neurophysiol*. 92 1892–1903. 10.1152/jn.00050.2004

20. Song J., Li Y., Huang X., Chen Z., Li Y., Liu C., et al. (2020). Systematic analysis of ACE2 and TMPRSS2 expression in salivary glands reveals underlying transmission mechanism caused by SARS-CoV-2. *J. Med. Virol.* 92 2556–2566. 10.1002/jmv.26045
21. Takahashi Y., Watanabe N., Kamio N., Kobayashi R., Iinuma T., Imai K. (2021a). Aspiration of periodontopathic bacteria due to poor oral hygiene potentially contributes to the aggravation of COVID-19. *J. Oral Sci.* 63 1–3. 10.2334/josnurd.20-0388
22. Mutiawati E, Fahriani M, Mamada SS, Fajar JK, Frediansyah A, Maliga HA, Ilmawan M, Emran TB, Ophinni Y, Ichsan I, Musadir N, Rabaan AA, Dhama K, Syahrul S, Nainu F, Harapan H. Anosmia and dysgeusia in SARS-CoV-2 infection: incidence and effects on COVID-19 severity and mortality, and the possible pathobiology mechanisms - a systematic review and meta-analysis. *F1000Res.* 2021 Jan 21;10:40. doi: 10.12688/f1000research.28393.1.
23. Butowt R, von Bartheld CS: Anosmia in COVID-19: Underlying Mechanisms and Assessment of an Olfactory Route to Brain Infection. *Neuroscientist* 2020 Sep 11:1073858420956905. 10.1177/1073858420956905
24. Altin F, Cingi C, Uzun T, et al.: Olfactory and gustatory abnormalities in COVID-19 cases. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2020;277(10):2775–81. Epub 2020/06/23. eng. 10.1007/s00405-020-06155-9
25. El-Anwar MW, Elzayat S, Fouad YA: ENT manifestation in COVID-19 patients. *Auris Nasus Larynx* 2020;47(4):559–64. Epub 2020/06/15. eng. 10.1016/j.anl.2020.06.003
26. Govindarajulu P, Shah R, Parsana M: Otorhinolaryngological manifestations of COVID-19-A systematic review. *Res Sq* 2020.
27. Tong JY, Wong A, Zhu D, et al.: The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2020 Jul;163(1):3–11. Epub 2020/05/06. eng. 10.1177/0194599820926473
28. Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C, et al.: Non-neural expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory epithelium suggests mechanisms underlying anosmia in COVID-19 patients. *bioRxiv* 2020:2020.03.25.009084. 10.1101/2020.03.25.009084
29. Bryce B, St Albin A, Murri S, et al.: Massive transient damage of the olfactory epithelium associated with infection of sustentacular cells by SARS-CoV-2 in golden Syrian hamsters. *Brain Behav Immun* 2020;89:579–86. Epub 2020/07/03. eng. 10.1016/j.bbi.2020.06.032

30. Isho B, Abe KT, Zuo M, Jamal AJ, Rathod B, Wang JH, Li Z, Chao G, Rojas OL, Bang YM, et al. 2020. Persistence of serum and saliva antibody responses to SARS-CoV-2 spike antigens in COVID-19 patients. *Sci Immunol.* 5(52):eabe5511
31. Jensen SJ, Hein L, Lundgren B, Bestle MH, Mohr T, Andersen MH, Løken J, Tousi H, Søre-Jensen P, Lauritsen AØ, et al.; Procalcitonin and Survival Study Group. 2015. Invasive candida infections and the harm from antibacterial drugs in critically ill patients: data from a randomized, controlled trial to determine the role of ciprofloxacin, piperacillin-tazobactam, meropenem, and cefuroxime. *Crit Care Med.* 43(3):594–602
32. Gherlone EF, Polizzi E, Tetè G, De Lorenzo R, Magnaghi C, Rovere Querini P, Ciceri F. Frequent and Persistent Salivary Gland Ectasia and Oral Disease After COVID-19. *J Dent Res.* 2021 May;100(5):464-471. doi: 10.1177/0022034521997112. Epub 2021 Mar 3.
33. Ottria L, Lauritano D, Oberti L, Candotto V, Cura F, Tagliabue A, Tettamanti L. 2018. Prevalence of HIV-related oral manifestations and their association with HAART and CD4+ T cell count: a review. *J Biol Regul Homeost Agents.* 32(2 Suppl 1):51–59.
34. Parisi MR, Tecco S, Gastaldi G, Polizzi E, D'Amicantonio T, Negri S, Gardini I, Schlusnus K, Gherlone E, Cappare P, et al. 2017. Point-of-care testing for hepatitis C virus infection at alternative and high-risk sites: an Italian pilot study in a dental clinic. *New Microbiol.* 40(4):242–245
35. Rekhtman S, Tannenbaum R, Strunk A, Birabaharan M, Wright S, Grbic N, et al. Eruptions and related clinical course among 296 hospitalized adults with confirmed COVID-19. *J Am Acad Dermatol.* 2021. Apr 1;84(4):946–52. doi: 10.1016/j.jaad.2020.12.046
36. Tomo S, Miyahara GI, Simonato LE. Oral mucositis in a SARS-CoV-2-infected patient: Secondary or truly associated condition? *Oral Dis.* 2022;28(S1):963–7. doi: 10.1111/odi.13570
37. Elangovan S. TASTE DISORDERS AND XEROSTOMIA ARE HIGHLY PREVALENT IN PATIENTS WITH COVID-19. *J Evid-Based Dent Pract.* 2022. Mar;22(1):101687. doi: 10.1016/j.jebdp.2021.101687
38. Coll Y, Elmahgoub F. Could dentists be the first to diagnose COVID-19 due to oral manifestations? *Evid Based Dent.* 2021. Jun;22(2):49–49. doi: 10.1038/s41432-021-0169-z
39. Dominguez-Santas M, Diaz-Guimaraens B, Fernandez-Nieto D, Jimenez-Cauhe J, Ortega-Quijano D, Suarez-Valle A. Minor aphthae associated with SARS-CoV-2

- infection. *Int J Dermatol*. 2020 Aug;59(8):1022-1023. doi: 10.1111/ijd.15004. Epub 2020 Jun 18.
40. Patel J, Woolley J. Necrotizing periodontal disease: Oral manifestation of COVID-19. *Oral Dis*. 2021. Apr;27 Suppl 3:768–9. doi: 10.1111/odi.13462
 41. Kämmerer T, Walch J, Flaig M, French LE. COVID-19-associated herpetic gingivostomatitis. *Clin Exp Dermatol*. 2021 Jan;46(1):174-176. doi: 10.1111/ced.14402. Epub 2020 Aug 26.
 42. Regan J, Walshe M, Lavan S, Horan E, Gillivan Murphy P, Healy A, et al. Post-extubation dysphagia and dysphonia amongst adults with COVID-19 in the Republic of Ireland: A prospective multi-site observational cohort study. *Clin Otolaryngol Off J ENT-UK Off J Neth Soc Oto-Rhino-Laryngol Cervico-Facial Surg*. 2021. Nov;46(6):1290–9. doi: 10.1111/coa.13832
 43. Hocková B, Riad A, Valky J, Šulajová Z, Stebel A, Slávik R, et al. Oral Complications of ICU Patients with COVID-19: Case-Series and Review of Two Hundred Ten Cases. *J Clin Med*. 2021. Feb 4;10(4):581. doi: 10.3390/jcm10040581
 44. Hapid MH, Dewi TS. COVID-19 Infection as an Exacerbated Factor of Oral Candidiasis in HIV/AIDS Patient. *Int Med Case Rep J*. 2023 May 18;16:303-310. doi: 10.2147/IMCRJ.S407597.
 45. Nanteza M, Tusiime JB, Kalyango J, Kasangaki A. Association between oral candidiasis and low CD4+ count among HIV positive patients in Hoima regional referral hospital. *BMC Oral Health*. 2014;14(143):1–6. doi: 10.1186/1472-6831-14-143
 46. Wu YC, Chen CS, Chan YJ. The outbreak of COVID-19: an overview. *J Chin Med Assoc*. 2020. doi:;83:217–220. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000270
 47. Peng X, Ouyang J, Isnard S, et al. Sharing CD4+ T cell loss: when COVID-19 and HIV collide on immune system. *Front Immunol*. 2020;11(December):1–11. doi: 10.3389/fimmu.2020.596631
 48. Gatechompol S, Avihingsanon A, Putharoen O, Ruxrungham K, Kuritzkes DR. COVID-19 and HIV infection co-pandemics and their impact: a review of the literature. *AIDS Res Ther*. 2021;18(1):1–9. doi: 10.1186/s12981-021-00335-1
 49. Ciccarese G, Drago F, Boatti M, Porro A, Muzic SI, Parodi A. Oral erosions and petechiae during SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol*. 2021 Jan;93(1):129-132. doi: 10.1002/jmv.26221. Epub 2020 Jul 6.
 50. Gasner NS, Schure RS. Necrotizing Periodontal Diseases. 2023 May 8. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 32491349.

51. Simon F, Wolfe SA, Guichard B, Bertolus C, Khonsari RH. Paul Tessier facial reconstruction in 1970 Iran, a series of post-noma defects. *J Craniomaxillofac Surg*. 2015;43:503-509.
52. Ahlgren M, Funk T, Marimo C, Ndiaye C, Alfven T. Management of noma: practice competence and knowledge among healthcare workers in a rural district of Zambia. *Glob Health Action*. 2017;10:1340253.
53. Ravinetto R. Noma: time to address a collective moral failure. *Am J Trop Med Hyg*. 2017;96:263-264.
54. Karunakaran, A. (2021, February 3). Oral manifestations in COVID-19–positive patients: 8 case reports. *Perio Implant Advisory*.
55. Ashok N, Tarakji B, Darwish S, Rodrigues JC, Altamimi MA. A review on noma: a recent update. *Glob J Health Sci*. 2015;8:53-59
56. Rai S, Kaur M, Goel S. Angina bullosa hemorrhagica: report of two cases. *Indian J Dermatol*. 2012 Nov;57(6):503. doi: 10.4103/0019-5154.103083. PMID: 23248380; PMCID: PMC3519269.
57. Taşkın B, Vural S, Altuğ E, Demirkese C, Kocatürk E, Çelebi İ, Ferhanoğlu B, Alper S. Coronavirus 19 presenting with atypical Sweet's syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Oct;34(10):e534-e535. doi: 10.1111/jdv.16662. Epub 2020 Jun 29.
58. Taşlıdere B, Mehmetaj L, Özcan AB, Gülen B, Taşlıdere N. Melkersson-Rosenthal Syndrome Induced by COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2021 Mar;41:262.e5-262.e7. doi: 10.1016/j.ajem.2020.08.018. Epub 2020 Aug 15.
59. Saini M, Brizuela M. Bacterial Infections of the Oral Mucosa. [Updated 2023 Mar 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574500/>
60. Laskaris G. Oral manifestations of infectious diseases. *Dent Clin North Am*. 1996 Apr;40(2):395-423. PMID: 8641529.
61. Johnston SL. Asthma and COVID-19: is asthma a risk factor for severe outcomes? *Allergy*. 2020;75:1543–1545.
62. NHS Who's at higher risk from coronavirus. 2020. <https://www.nhs.uk/conditions/coronavirus-covid-19/people-at-higher-risk> (accesata la data de 12.04.2024)
63. Russell CD, Fairfield CJ, Drake TM, Turtle L, Seaton RA, Wootton DG, Sigfrid L, Harrison EM, Docherty AB, de Silva TI, Egan C, Pius R, Hardwick HE, Merson L, Girvan M, Dunning J, Nguyen-Van-Tam JS, Openshaw PJM, Baillie JK, Semple MG,

Ho A; ISARIC4C investigators. Co-infections, secondary infections, and antimicrobial use in patients hospitalised with COVID-19 during the first pandemic wave from the ISARIC WHO CCP-UK study: a multicentre, prospective cohort study. *Lancet Microbe*. 2021 Aug;2(8):e354-e365. doi: 10.1016/S2666-5247(21)00090-2. Epub 2021 Jun 2.

64. Wark PAB, Johnston SL, Bucchieri F, et al. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. *J Exp Med*. 2005;201:937–947.
65. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020;369
66. Abdoli A, Falahi S, Kenarkoobi A. COVID-19-associated opportunistic infections: a snapshot on the current reports. *Clin Exp Med*. 2022 Aug;22(3):327-346. doi: 10.1007/s10238-021-00751-7. Epub 2021 Aug 23.
67. Salmanton-García J, Sprute R, Stemler J, Bartoletti M, Dupont D, Valerio M, Garcia-Vidal C, Falces-Romero I, Machado M, de la Villa S, Schroeder M, Hoyo I, Hanses F, Ferreira-Paim K, Giacobbe DR, Meis JF, Gangneux JP, Rodríguez-Guardado A, Antinori S, Sal E, Malaj X, Seidel D, Cornely OA, Koehler P; FungiScope European Confederation of Medical Mycology/The International Society for Human and Animal Mycology Working Group. COVID-19-Associated Pulmonary Aspergillosis, March-August 2020. *Emerg Infect Dis*. 2021;27(4):1077-1086. doi: 10.3201/eid2704.204895. Epub 2021 Feb 4.
68. Tsai CS, Lee SS, Chen WC, Tseng CH, Lee NY, Chen PL, Li MC, Syue LS, Lo CL, Ko WC, Hung YP. COVID-19-associated candidiasis and the emerging concern of *Candida auris* infections. *J Microbiol Immunol Infect*. 2023 Aug;56(4):672-679. doi: 10.1016/j.jmii.2022.12.002. Epub 2022 Dec 14.
69. Zheng Y, Chen J, Kong D, et al. Pathogenic characteristics of hospitalized severe acute respiratory infections in Shanghai, China, 2015-2017. *Chinese J. Endem*. 2019; 40:911–916.
70. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020;

71. Kerdpon D, Pongsiriwet S, Pangsomboon K, Iamaroon A, Kampoo K, Sretrirutchai S, et al Oral manifestations of HIV infection in relation to clinical and CD4 immunological status in northern and southern Thai patients *Oral Dis.* 2004;10:138–44
72. Lim Yslnr AA. Oral manifestations of human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients in Singapore *Ann Acad Med Singapore.* 2001;30:600–6
73. B. Shulten EA. Oral manifestation of HIV infection in 75 Dutch patient *J Oral Pathol Med.* 1989;18:42–6
74. Patton LL, McKaig R, Strauss R, Rogers D, Eron JJ Jr.. Changing prevalence of oral manifestations of human immuno-deficiency virus in the era of protease inhibitor therapy *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000;89:299–304
75. Miziara, I. D. , & Weber, R. (2008). Oral lesions as predictors of highly active antiretroviral therapy failure in Brazilian HIV-infected children. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 37(2), 99–106. 10.1111/j.1600-0714.2007.00598.x
76. Mohamed, N. , Mathiba, O. P. , & Mulder, R. (2020). Oral status of HIV-infected children aged 12 years or younger who attended a Paediatric Infectious Diseases Clinic in Cape Town. *Clinical and Experimental Dental Research*, 6(1), 75–81. 10.1002/cre2.251
77. Nabbanja, J. , Gitta, S. , Peterson, S. , & Rwenyonyi, C. M. (2013). Orofacial manifestations in HIV positive children attending Mildmay Clinic in Uganda. *Odontology*, 101(1), 116–120. 10.1007/s10266-012-0060-7
78. Naidoo, S. , & Chikte, U. (2004). Oro-facial manifestations in paediatric HIV: A comparative study of institutionalized and hospital outpatients. *Oral Diseases*, 10(1), 13–18. 10.1046/j.1354-523x.2003.00973.x
79. Mthethwa SR, Wanjau J, Chabikuli N. The prevalence of HIV associated oral lesions among adults in the era of HAART. *SADJ.* 2013 Sep;68(8):364-71.
80. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1997; 337: 734–9.
81. Tarozzi M, Baruzzi E, Decani S, Tincati C, Santoro A, Moneghini L, Lodi G, Sardella A, Carrassi A, Varoni EM. HIV-Related Oral Mucosa Lesions: A Cross-Sectional Study on a Cohort of Italian Patients. *Biomedicines.* 2024; 12(2):436. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12020436>

82. Brodt HR, Kamps BS, Gute P, Knupp B, Staszewski S, Helm EB. Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy. *AIDS* 1997; 11: 1731–8.
83. Tarozzi M, Baruzzi E, Decani S, Tincati C, Santoro A, Moneghini L, Lodi G, Sardella A, Carrassi A, Varoni EM. HIV-Related Oral Mucosa Lesions: A Cross-Sectional Study on a Cohort of Italian Patients. *Biomedicines*. 2024; 12(2):436. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12020436>
84. Gauthier GM. Dimorphism in fungal pathogens of mammals, plants, and insects. *PLoS Pathog*. 2015 Feb 12;11(2):e1004608. doi: 10.1371/journal.ppat.1004608.
85. Paoletti M, Buck KW, Brasier CM (2006) Selective acquisition of novel mating type and vegetative incompatibility genes via interspecies gene transfer in the globally invading eukaryote *Ophiostoma novo-ulmi*. *Mol Ecol* 15: 249–262.
86. Gauthier GM, Sullivan TD, Gallardo SS, Brandhorst TT, Vanden Wymelenberg AJ, et al. (2010) SREB, a GATA transcription factor that directs disparate fates in *Blastomyces dermatitidis* including morphogenesis and siderophore biosynthesis. *PLoS Pathog* 6: e1000846 10.1371/journal.ppat.1000846
87. Hwang LH, Seth E, Gilmore SA, Sil A (2012) SRE1 regulates iron-dependent and – independent pathways in the fungal pathogen *Histoplasma capsulatum* . *Eukaryot Cell* 11: 16–25. 10.1128/EC.05274-11
88. Jung WH, Sham A, White R, Kronstad JW (2006) Iron regulation of the major virulence factors in the AIDS-associated pathogen *Cryptococcus neoformans* . *PLoS Biol* 4: e410
89. Hilty J, Smulian AG, Newman SL (2008) The *Histoplasma capsulatum* vacuolar ATPase is required for iron homeostasis, intracellular replication in macrophages, and virulence in a murine model of histoplasmosis. *Mol Microbiol* 70: 127–139. 10.1111/j.1365-2958.2008.06395.x
90. Li A, Calo S, Heitman J (2013) Calcineurin plays key roles in the dimorphic transition and virulence of *Mucor circinelloides* . *PLoS Pathog* 9: e1003625 10.1371/journal.ppat.1003625
91. Ribes JA, Vanover-Sams CL, Baker DJ (2000) Zygomycetes in human disease. *Clin Microbiol Rev* 13: 236–301.
92. Youngchim S, Nosanchuk JD, Pornsuwan S, Kajiwarra S, Vanittanakom N (2013) The role of L-DOPA on melanization and mycelial production in *Malassezia furfur* . *PLoS One* 8: e63764 10.1371/journal.pone.0063764

93. Bonifaz A, Gómez-Daza, Paredes V, Ponce RM (2010) Tinea versicolor, tinea nigra, white piedra, and black piedra. *Clin Dermatol* 4: 140–145.
94. Berrocal A, Navarrete J, Oviedo C, Nickerson KW (2012) Quorum sensing activity in *Ophiostoma ulmi*: effects of fusel oils and branched chain amino acids on yeast-mycelial dimorphism. *J Appl Microbiol* 113: 126–134. 10.1111/j.1365-2672.2012.05317.x
95. Inglis DO, Voorhies M, Hocking Murray DR, Sil A (2013) Comparative transcriptomic of infectious spores from the fungal pathogen *Histoplasma capsulatum* reveals a core set of transcripts that specify infectious and pathogenic states. *Eukaryot Cell* 12: 828–852. 10.1128/EC.00069-13
96. Boyce KJ, Schreider L, Kirszenblat L, Andrianopoulos A (2011) The two-component histidine kinases DrkA and SlnA are required for in vivo growth in the human pathogen *Penicillium marneffei*. *Mol Microbiol* 82: 1164–1184. 10.1111/j.1365-2958.2011.07878.x
97. Nemecek JC, Wüthrich M, Klein BS (2006) Global control of dimorphism and virulence in fungi. *Science* 312: 583–588.
98. Candidoza Bucala. (n.d.). <https://www.stomatologie-romania.ro/articole/candidoza-bucala-38> ((accesata la data de 18.04.2024))
99. Beyham S, Gutierrez M, Voorhies M, Sil A (2013) A temperature-responsive network links cell shape and virulence traits in a primary fungal pathogen. *PLoS Biol* 11: e1001614 10.1371/journal.pbio.1001614
100. Triantos D, Porter SR, Scully C, Teo CG. Oral hairy leukoplakia: clinicopathologic features, pathogenesis, diagnosis, and clinical significance. *Clin Infect Dis*. 1997 Dec;25(6):1392-6. doi: 10.1086/516131.