

**Manifestações orais do Covid-19:
revisão sistemática integrativa**

Anderson Rangel Araújo da Costa Sá

Projeto Dissertação conducente ao Grau de Mestre em Medicina Dentária (Ciclo Integrado)

Gandra, 13 de Junho de 2022

Anderson Rangel Araújo da Costa Sá

Projeto Dissertação conducente ao Grau de Mestre em Medicina Dentária (Ciclo Integrado)

**Manifestações orais do Covid-19:
revisão sistemática integrativa**

**Trabalho realizado sob a Orientação do Professor Doutor José Manuel Barbas
do Amaral**

Declaração de Integridade

Eu, acima identificado, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste trabalho, confirmo que em todo o trabalho conducente à sua elaboração não recorri a qualquer forma de falsificação de resultados ou à prática de plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria do trabalho intelectual pertencente a outrem, na sua totalidade ou em partes dele). Mas declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores foram referenciadas ou redigidas com novas palavras, tendo neste caso colocado a citação da fonte bibliográfica.

Parecer do Orientador

Eu, **José Manuel Barbas do Amaral**, com a categoria profissional de **Professor Doutor** do Instituto Universitário de Ciências da Saúde, tendo assumido o papel de Orientador da Dissertação intitulada **“Manifestações orais do COVID-19: revisão sistemática integrativa”**, do estudante do Mestrado Integrado em Medicina Dentária, **Anderson Rangel Araújo da Costa Sá**, declaro que o meu parecer é positivo relativamente à Dissertação e que concordo com a sua submissão na UC Dissertação no moodle como solicitação de Admissão a Provas Públicas conducentes à obtenção do Grau de Mestre, tal como está determinado regulamentarmente no Regulamento Específico do MIMD, IUCS, aprovado pelos órgãos competentes em vigor.

Gandra, __ de _____ de 2022.

(O Orientador)

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor José Manuel Barbas do Amaral, o meu agradecimento pelo auxílio, pela disponibilidade, desde o primeiro instante e todas as orientações fornecidas para a redação deste trabalho.

À Cooperativa de Ensino Superior Politécnico e Universitário (CESPU), a todos os professores da instituição que me transmitiram os seus conhecimentos.

À minha família, amigos e meu parceiro companheiro, por serem o meu grande suporte, ajuda e apoio condicional ao longo desta etapa da minha vida.

Ao Oliver, por ser a pessoa que nunca me deixou desistir desta jornada, sendo uma dádiva na minha vida.

RESUMO

O surgimento de um novo coronavírus representa uma séria ameaça para a saúde pública global e possivelmente tem o potencial de causar um grande surto pandémico na população humana. O recente surto de COVID-19, a doença causada pelo SARS-CoV-2 em Wuhan, China, infetou mais de 529.374.000 pessoas e mais de seis milhões de mortes em todo o mundo. Foi realizada uma revisão integrativa das manifestações orais em doentes com COVID-19 com base em evidências atuais na literatura disponível. Foi realizada uma pesquisa bibliográfica com estudos publicados entre os anos 2019 e 2022 na base de dados PubMed e com base na estratégia de pesquisa "Covid 19" e "Oral mucosa" e "Oral" Manifestações "Covid 19" e "Mucosa Oral" "SARS-CoV-2" E "Dentista" E "Manifestações Orais") combinadas pelos operadores booleanos "AND" e "OR". Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 24 artigos foram considerados adequados para esta revisão. Alteração de paladar, úlceras, disgeusia, candidíase, língua fissurada, máculas, petéquias, ardência, edema, xerostomia e língua geográfica foram as manifestações mais comuns desta revisão. As evidências científicas atuais ainda não foram capazes de afirmar que a maioria das lesões orais observadas em doentes com COVID-19 estão relacionadas com a ação direta ou indireta do vírus na mucosa oral. Para confirmar esta associação, são necessários estudos prospetivos e longitudinais, juntamente com um maior número de doentes, complementados pelo exame histopatológico destas lesões.

Palavras-chave: Manifestações Orais. Covid-19. Mucosa oral.

ABSTRACT

The emergence of a new coronavirus poses a serious threat to global public health and possibly has the potential to cause a major pandemic outbreak in the human population. The recent outbreak of COVID-19, the disease caused by SARS-CoV-2 in Wuhan, China, has infected over 529,374,000 people and over six million deaths worldwide. An integrative review of oral manifestations in COVID-19 patients was performed based on current evidence in the available literature. A bibliographic search was carried out with studies published between the years 2019 and 2022 in the PubMed database and based on the search strategy "Covid 19" and "Oral mucosa" and "Oral" Manifestations "Covid 19" and "Mucosa Oral" " SARS-CoV-2" AND "Dentist" AND "Oral Manifestations") combined by the Boolean operators "AND" and "OR". After applying the inclusion and exclusion criteria, 24 articles were considered suitable for this review. Taste alteration, ulcers, dysgeusia, candidiasis, fissured tongue, macules, petechiae, burning sensation, edema, xerostomia and geographic tongue were the most common manifestations of this review. Current scientific evidence has not yet been able to state that most of the oral lesions observed in patients with COVID-19 are related to the direct or indirect action of the virus on the oral mucosa. To confirm this association, prospective and longitudinal studies are needed, together with a greater number of patients, complemented by the histopathological examination of these lesions.

Keywords: Oral Manifestations. Covid-19. Oral mucosa.

ÍNDICE GERAL:

LISTAS DAS SIGLAS	vii
1 INTRODUÇÃO.....	08
2 OBJETIVO	10
3 MATERIAL E MÉTODOS.....	11
4 RESULTADOS.....	13
5 DISCUSSÃO.....	19
6 CONCLUSÕES	28
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	29

ÍNDICE DE FIGURAS:

Figura 1	13
Figura 2	21
Figura 3	23

ÍNDICE DE TABELAS:

Tabela 1	11
Tabela 2	14

LISTA DAS SIGLAS:

COVID-19: Corona Virus Disease (Doença do Coronavírus), enquanto “19” se refere ao ano de 2019.

Sars-Cov-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (Síndrome Respiratória Aguda Grave de Coronavírus 2)

ACE 2: Enzima Conversora de Angiotensina 2

TMPRSS2: Protease Serina Transmembranar do Tipo 2

TMPRSS4: Protease Serina Transmembranar do Tipo 4

TMPRSS11D: Protease Serina Transmembranar do Tipo 11D

RNA: Ácido Ribonucleico

ISH: Hibridização In Situ

HSV-1: Vírus Herpes Humano Tipo 1

FFP2: Respirador de Filtragem de Partículas com Dupla Proteção

1 INTRODUÇÃO

Em meados de dezembro de 2019, um surto de uma nova doença viral foi relatado em Wuhan, China. Muitos casos de pneumonia sem causa óbvia foram relatados, que através de estudos e pesquisas a nomenclatura Covid-19 foi usada para se referir à doença. Coronavírus é uma família de vírus que tem características semelhantes. A nomenclatura corona deve-se à sua característica microscópica, uma vez que se assemelha a uma coroa (1,2).

Em 8 de janeiro de 2020, o Centro Chinês de Controle e Prevenção de Doenças anunciou oficialmente a identificação de um novo tipo de coronavírus (SARS-CoV-2) como o agente patogénico da pandemia global Covid-19. A Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou o surto pelo Coronavírus 2019 como pandemia no dia 11 de março de 2020, uma situação em que a doença ameaça disseminar-se na população mundial (3). Desde o surto em dezembro de 2019, o COVID-19 afetou até fim de maio de 2022 mais de 529.374.000 pessoas e mais de 6.290.000 de mortes em todo o mundo (4).

No início da pandemia, a medicina dentária, foi incluída entre os grupos com maior risco de infecção devido ao inevitável contato próximo com doentes assintomáticos e sintomáticos do SARS-CoV-2 (2,3).

A transmissão do vírus é baseada no contato direto das gotículas respiratórias com a membrana mucosa. Estudos mostram que os meios aerossóis e aéreos de transmissão do SARS-CoV-2 são uma via crucial de propagação da doença (4–7).

A doença transmite-se através de espirro, saliva, tosse seca, disseminando-se de pessoa para pessoa e por meio de contato com superfícies contaminadas. O vírus SARS-CoV-2 desencadeou uma pandemia, constituindo um risco de saúde pública mundial por possuir um alto teor de disseminação (6). Atualmente não existe um tratamento específico para a patologia, e há uma maior preocupação com pessoas idosas, com cardiopatias, diabéticas, obesas e indivíduos que fazem uso de altas doses de corticosteroídes pelo elevado risco de morte ou exacerbação da doença (8).

O vírus SARS-CoV-2 entra nas células hospedeiras e inicia a infecção por meio da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), uma proteína transmembranar que atua como receptor para o vírus. O vírus também é encontrado no epitélio oral, com elevada expressão no epitélio da língua e dos ductos das glândulas salivares. Assim, esses achados anteriores sugerem que a cavidade oral pode ser o alvo do SARS-CoV-2 (9).

Os sintomas clínicos mais comuns apresentados pelos doentes com Covid-19 são hipertermia, tosse, mialgia ou fadiga, expectoração e dispneia. Outros sintomas incluem dores de cabeça ou tontura, diarreia, náusea, vômito, ageusia, anosmia e em casos mais graves pneumonia, contudo, a maioria dos doentes são assintomáticos (10,11).

O vírus SARS-CoV-2 foi recentemente identificado na saliva de doentes infectados. A disseminação dessa doença, assim como de outras enfermidades que afetam o trato respiratório, é um alerta aos profissionais de saúde, inclusive médicos dentistas, para que tomem medidas preventivas nos cuidados, principalmente na formação de aerossóis no ambiente de trabalho, devido à alta concentração em ambiente fechado do aerossol que é uma possível via de transmissão na rotina odontológica (12,13).

Também se tem verificado o aparecimento de vários sinais e sintomas orais em doentes acometidos pela Covid 19, levando à teoria de que infecção viral seja responsável pelo aparecimento de manifestações orais e outras infecções secundárias por outros microrganismos patogênicos (12).

Pretende-se identificar quais os distúrbios das glândulas salivares, alterações do paladar e do olfato, lesões orais e higiene oral, sendo essas informações muito úteis para prevenir, diagnosticar e tratar doenças em decorrência do Covid-19.

2 OBJETIVO

O objetivo do presente estudo é identificar, por meio de uma revisão sistemática integrativa, as principais manifestações orais em doentes diagnosticados positivos pelo novo corona vírus, denominado SARS-C causador da doença Covid-19.

3 MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho foi realizado através de uma pesquisa bibliográfica de artigos científicos considerados relevantes sobre o tema.

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica na base de dados PubMed, dos artigos mais recentes publicados, de 2019 a março de 2022.

As palavras-chave utilizadas foram: “Covid 19”; “Oral mucosa”; “Coronavirus”; “Oral manifestations”; “SARS-CoV-2”; “Dentistry” e “Oral lesions”, combinadas por meio dos operadores booleanos “AND” e “OR”,

Tabela 1: Quadro identificando a pesquisa na PubMed Advanced

Combinações	Resultados
“Covid 19” AND “Oral mucosa” AND “Oral manifestations”	27 artigos
“Covid 19” AND “Mucosa oral”	201 artigos
“Coronavirus” AND “Oral manifestations”	239 artigos
“Covid 19” AND “Oral lesions”	156 artigos
“SARS-CoV-2” AND “Dentistry” AND “Oral manifestations”	43 artigos
“SARS-CoV-2” AND “Oral lesions”	168 artigos

Foram considerados os seguintes critérios para a sua inclusão:

- Artigos publicados entre 2019 a março de 2022.
- Artigos publicados em qualquer formato: relato de caso, carta ao editor, série de casos, revisão de literatura, revisão sistemática integrativa.
- Apenas artigos que possuíam o texto integralmente disponível.
- Artigos que tratam associação com o tema principal: Covid-19 e Manifestações Oraís.
- Publicações apenas nos idiomas inglês, espanhol e português.

Os critérios de exclusão considerados foram os seguintes:

- Artigos em idiomas nas línguas que não a inglesa, espanhola ou portuguesa.
- Artigos não recuperáveis em PDF em texto integral.

- Obras que, através do resumo/título, não demonstraram utilidade para este trabalho.

Numa primeira abordagem foi realizada uma breve análise de cada resumo, para posteriormente analisar o seu conteúdo e a possível contribuição para o objetivo desta pesquisa, e posteriormente foi realizada a leitura integral dos artigos selecionados.

Os artigos duplicados foram removidos e os títulos e resumos dos artigos foram posteriormente selecionados e todos aqueles que não atenderam aos critérios de elegibilidade foram removidos. Por último, foram examinados os textos completos dos demais artigos e, novamente, aqueles que não atendiam aos critérios de elegibilidade foram excluídos.

4 RESULTADOS

A pesquisa bibliográfica resultou num total de 201 artigos tendo como base de dados o PubMed, como está representado na Fig. 1. Foram encontrados 74 artigos divididos do seguinte modo:

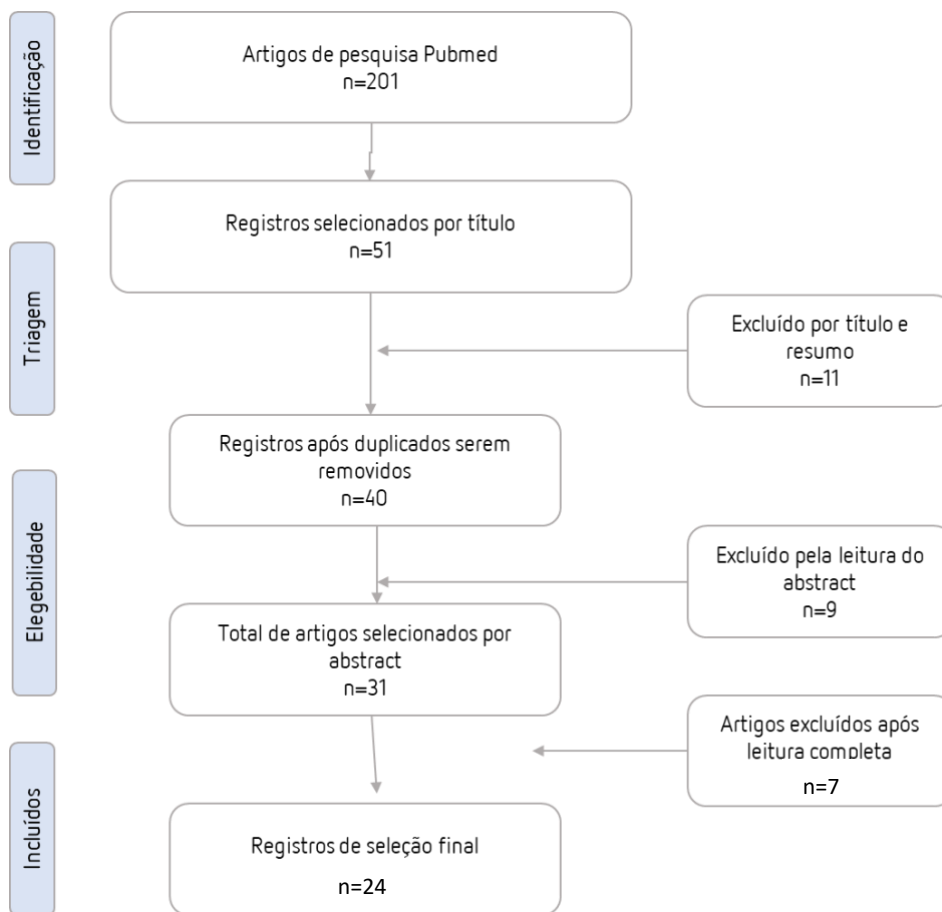


Fig. 1 – Diagrama de fluxo da estratégia de pesquisa utilizada neste estudo

A pesquisa bibliográfica permitiu a obtenção de um total de 74 artigos na base de dados PubMed usando a combinação das palavras-chave. Após eliminação dos duplicados segundo o uso do Mendeley, foram selecionados, por título, um total de 40 artigos.

Foi efetuada uma análise preliminar do resumo verificando a correspondência com o objetivo do trabalho, excluindo, portanto, 31 artigos. Os artigos selecionados foram

lidos e avaliados individualmente quanto ao objetivo do estudo. Após leitura completa, 7 artigos foram excluídos obtendo-se 24 artigos que foram considerados pertinentes.

Os resultados foram sintetizados na Tabela 2, com as seguintes informações: nome (s) do (s) autor (es) e ano, tamanho da amostra, género e idade, manifestações orais e a localização das lesões.

Tabela 2 – Dados relevantes recolhidos a partir dos estudos

Nº	Autor/Ano	Nº de amostras	Género/idade	Manifestações orais	Localização lesões
1	Santos et al. (2020) (14)	1	M = 67	Placas brancas e eritematosas, úlceras irregulares, pequenas bolhas, petéquias e gengivite descamativa.	Língua, palato, lábios, gengiva e mucosa bucal
2	Corchuelo; Ulloa (2020) (15)	1	F = 40	Candidíase e petéquias	Língua, gengiva e lábio
3	Brandão et al. (2020) (16)	8	a) M = 81 b) F = 71 c) F = 83 d) M = 72 e) F = 32 f) M = 35 g) M = 29 h) M = 28	a) Disgeusia; úlceras aftosas rasas de tamanhos variados; necrose superficial b) Ulcerações hemorrágicas; necrose rasa c) Úlcera dolorosa; Eritema/petéquia focal e área necrótica d) Ulcerações hemorrágicas; Ulceração aftosa necrótica dolorosa e) Úlcera dolorosa f) Úlceras orais g) anosmia e ageusia; úlcera dolorosa h) Úlceras aftosas	Lábios, língua e palato duro
4	Riad et al. (2021) (17)	3	a) F = 70 b) F = 25 c) F = 56	a) Manchas membranosas brancas b) Fadiga, cefaleia, anosmia e ageusia; candidíase eritematosa c) Candidíase	Língua, pavimento da boca, palato mole, mucosa bucal e orofaringe
5	Tapia et al. (2020) (18)	4	a) F = 41 b) F = 51 c) F = 55 d) M = 42	a) Bolha eritematosa b) Mácula púrpura e pápula-placa c) Bolha roxa d) Máculas avermelhadas	Palato duro, mucosa palatina e língua

Tabela 2 – Dados relevantes recolhidos a partir dos estudos (Continuação)

6	Iranmanesh et al. (2020) (19)	100	49 = F 51 = M	Úlcera, erosão, bolha, vesícula, pústula, língua fissurada ou despapilada, mácula, pápula, placa, pigmentação, halitose, áreas esbranquiçadas, crosta hemorrágica, necrose, petéquias, edema, eritema e sangramento espontâneo	Língua, mucosa labial, palato, gengiva, mucosa bucal, orofaringe e amígdala
7	Erbas et al. (2021) (20)	59	24 = F 35 = M; 4 meses e 83 anos.	Hiperemia erosiva da mucosa oral, lábios fissurados, edema e congestão dos lábios, lábios rachados, língua de morango, lábios vermelhos, garganta congestionada vermelha, queilite, lábios rachados, com ulceração acima do lábio superior, língua e orofaringe eritematosas, úlceras aftosas, erosões, crosta de sangue, enantema petequeial, mucosite, lesões vesicobolhosas, anosmia, disgeusia.	Lábios, orofaringe, língua, gengiva, lábios, palato e mucosa oral
8	Paradowska-Stolarz (2021) (21)	68	NE	Placa branca e placa eritematosa, ulcerações amareladas (HSV), exacerbação da língua geográfica, candidíase, aftas, úlceras, papilite lingual transitória, glossite, indentações laterais, despapilação, ulcerações, petéquias, estomatite (especificamente estomatite aftosa), exacerbação de doenças autoimunes, bolhas, máculas, mucosite, gengivite, gengivite descamativa	Dorso da língua, gengiva e mucosa oral
9	Cuevas-Gonzalez et al. (2021) (22)	18	47,7	Úlceras, candidíase, leucoplasia, formação de trombos, disgeusia, eritema, herpes, papilite, dor	Língua, palato, lábio e bochecha

Tabela 2 – Dados relevantes recolhidos a partir dos estudos (Continuação)

10	Nuño González et al. (2021) (23)	666	NE	Alterações na mucosa oral, papilite lingual transitória com forma de U, edema lingual, glossite com depilação irregular, mucosite, aftas orais, língua saburrosa, boca ardente, candidíase, enantema	Língua e mucosa oral
11	Riofrio et al. (2021) (24)	91	NE	Disgeusia, ulcerações, gengivite, petéquias ou infecções oportunistas, como candidíase	Língua, gengiva e lábios
12	Surboyo et al. (2021) (25)	25	NE	Disgeusia, ageusia, sensação de ardência na boca, boca seca e halitose grave, ulcerações pseudomembranosas e despilação, máculas, nódulos e placas, lesões alvo, bolhas e lesões vesicobolhosas	NE.
13	Sofi-Mahmudi (2021) (26)	170	9 – 90 anos	Xerostomia, disgeusia e lesão fúngica pseudomembranosa, alterações sensitivas da língua e ulceração, dores musculares durante a mastigação, edema na cavidade oral e lesões herpéticas	NE
14	Bhujel; Zaheer; Singh (2021) (27)	12	NE	Lesões ulcerativas (ulceração aftosa, estomatite herpética, úlceras inespecíficas e eritema multiforme); alterações da língua (língua geográfica, língua vermelha ou edemaciada, língua em morango, língua fissurada, macroglossia e língua saburrosa); lesões hemorrágicas (angina bolhosa, vasculite da mucosa, trombose, petéquias, úlcera hemorrágica, eritema focal e hemorragia oral espontânea); lesões gengivais (gengivite descamativa, gengivite ulcerativa necrosante e hiperplasia papilar); lesões liquenóides orais; enantema oral; bolhas não específicas e mucosite	Língua, lábio, palato, amígdala, bochecha, papilas e gengiva

Tabela 2 – Dados relevantes recolhidos a partir dos estudos (Continuação)

15	Zarch; Hosseinzadeh (2021) (28)	1	F = 56	Xerostomia, disgeusia aguda, dor leve e sensação de ardência na mucosa do lábio inferior	Mucosa oral, palato e lábios
16	Zarch; Hosseinzadeh (2021) (28)	170	9-90 anos	Xerostomia, alterações do paladar, ardor na boca, placa branca pseudomembranosa, língua pilosa na mucosa intraoral, glossalgia, infecção fúngica, úlceras dolorosas, edema	Palato, língua, e mucosa oral
17	Hockova et al. (2021) (29)	1	F = 26	Dermatite perioral, estomatite aftosa menor do lábio inferior	Lábios
18	Nejabi et al. (2021) (30)	1	M = 62	Úlcera geográfica branca com bordas irregulares	Dorso da língua
19	Dalipi; Dragidela; Dragidella (2021) (31)	1	M = 17	Úlceras, ardor na boca, sangramento, lesões eritematosas bolhosas e erosivas	Lábios e mucosa oral
20	Soares et al. (2020) (32)s	1	M = 42	Lesões orais avermelhadas e ulceração, máculas	Palato duro, língua e lábios
21	Villarreal-Dorrego et al. (2022) (33)	55	M = 30 F = 25; 1-89	Formas eritematosas, pseudomembranosas de candidíase, queilite angular grave, enantema, úlceras, xerostomia, glossite migratória e petéquias, varicosidades, leucoplasia no pavimento da boca e superfície ventral da língua (doente não fumadora)	Bochecha, mucosa jugal, lábios e língua
22	Berlingieri et al. (2022) (34)	1	F = 88	Ardência em toda a boca, úlceras hemorrágicas, candidíase	Lábios
23	Santos et al. (2020) (14)	1	M = 67	Úlceras, fibroma, língua geográfica	Lábio inferior e língua
24	Biadsee et al. (2020) (35)	140	M = 58 F = 70	Sangramento (6), edema (10), Sensibilidade na língua (20), placas na língua (9)	Língua, mucosa oral e palato
D, desconhecido; M, masculino; F, feminino; NE, não especificado.					

A população total incluída foi de 1.533 indivíduos, compostas por 717 mulheres, 567 homens e 249 indivíduos no qual o género não foi identificado e com uma idade média de 56,4 anos.

Os doentes apresentaram uma grande variedade de manifestações orais que incluem entre outras, úlceras aftosas, disgeusia, candidíase, língua fissurada, máculas, petéquias, ardência na mucosa do lábio, edema, xerostomia, língua geográfica e sensibilidade na língua.

5 DISCUSSÃO

Muitos casos de manifestações orais, como apresentações primárias e secundárias no Covid-19, foram relatados e publicados em vários países, tais como relatórios de casos, séries de casos, cartas editoriais e estudos transversais. No entanto, há uma escassez de estudos que abordam a incidência de manifestações orais no Covid-19. Os médicos dentistas podem desempenhar um papel muito importante no diagnóstico da infecção Covid-19, uma vez que algumas apresentações orais são o primeiro sinal ou sintoma desta doença. A perda de olfato e alterações do paladar têm sido relatadas como os sintomas iniciais mesmo antes dos sinais e sintomas comuns desta doença, tais como tosse seca, dispneia, dor de garganta e fadiga. Na verdade, as disfunções do paladar e do olfato são também os sintomas mais duradouros da infecção SARS-CoV-2 (36,37).

Estudos anteriores também apontaram que o SARS-CoV-2 pode desencadear a ativação desreguladora do sistema imunológico, levando à libertação excessiva de citocinas. Essa tempestade de citocinas faz com que as células de defesa migrem para a área afetada. Sem mecanismos de *feedback* para controlar esse processo, as ações do sistema imunológico podem começar a danificar o tecido do doente (14,16,24). Tem sido sugerido que a patogênese da estomatite aftosa recorrente está relacionada às respostas imunes mediadas por células T e ao aumento de citocinas, como o fator de necrose tumoral alfa. Assim, a produção de citocinas desencadeadas por vírus pode induzir uma resposta imune que, em última análise, leva à destruição da mucosa oral (11,25,31). No entanto, úlceras aftosas recorrentes são lesões comuns que podem ser desencadeadas por diversos fatores, incluindo stresse (27,29).

A infecção aguda por COVID-19, juntamente com medidas terapêuticas associadas, pode contribuir para desencadear alterações na mucosa oral, o que provavelmente poderia causar várias infecções fúngicas oportunistas, infecção recorrente pelo vírus do herpes simples oral, ulcerações orais inespecíficas, disgeusia, erupções associadas a drogas e xerostomia. Vários trabalhos referiram que a maioria dos doentes apresentou lesões da

mucosa oral durante o período de hospitalização, apoiando a hipótese de coinfeções, comprometimento da imunidade ou reações adversas de medicamentos aos tratamentos para a COVID-19 (28,31).

Recentemente, achados referente ao SARS-COV-2 para o epitélio da língua e glândula salivar, sugerem que a membrana mucosa oral pode ser alvo do vírus. Isso leva a especular que o desenvolvimento de manifestações orais pode estar diretamente associado à infecção por COVID-19 e à tempestade de citocinas induzida pela COVID-19 (14,28,31).

Após os primeiros relatos de lesões orais em doentes infetados com SARS-CoV-2, houve um debate considerável sobre se estas lesões são verdadeiras manifestações da doença ou ocorrem como fenómenos secundários devido a outros fatores. Foram apresentados argumentos a favor e contra a uma associação direta entre manifestações orais e Covid-19 com base na fisiologia da infecção SARS-CoV-2 (38).

Um estudo de Iranmanesh et al. (19) concluiu que as lesões aftosas como uma das manifestações orais mais comuns da doença de Covid-19, surgiram como múltiplas úlceras planas com halos eritematosos e pseudomembranas amarelas-esbranquiçadas, em membranas mucosas queratinizadas e não queratinizadas.

Em um estudo observacional de Sinjari et al. (39) em um grupo de 20 doentes hospitalizados positivos para SARS-CoV-2, foram observadas nos doentes, manifestações orais como xerostomia, distúrbios do paladar, sensação de ardência e dificuldade de deglutição. 30% dos doentes deste estudo desenvolveram xerostomia durante o internamento, 25% dos doentes relataram alteração do paladar, 15% sensação de ardência na boca e 20% dificuldade em deglutir. Uma revisão sistemática recente mostrou que quase metade dos doentes com COVID-19 (ou seja, 49,8%) apresentou distúrbios do paladar, uma vez que a distribuição e expressão da ACE2 na cavidade oral, explicam achados como a presença de vírus na saliva de doentes infectados, pois glândulas salivares contaminadas podem atuar como reservatório para

eliminação de vírus na saliva e a alta incidência de alterações do paladar na infecção porque as papilas gustativas estão concentradas principalmente na língua.

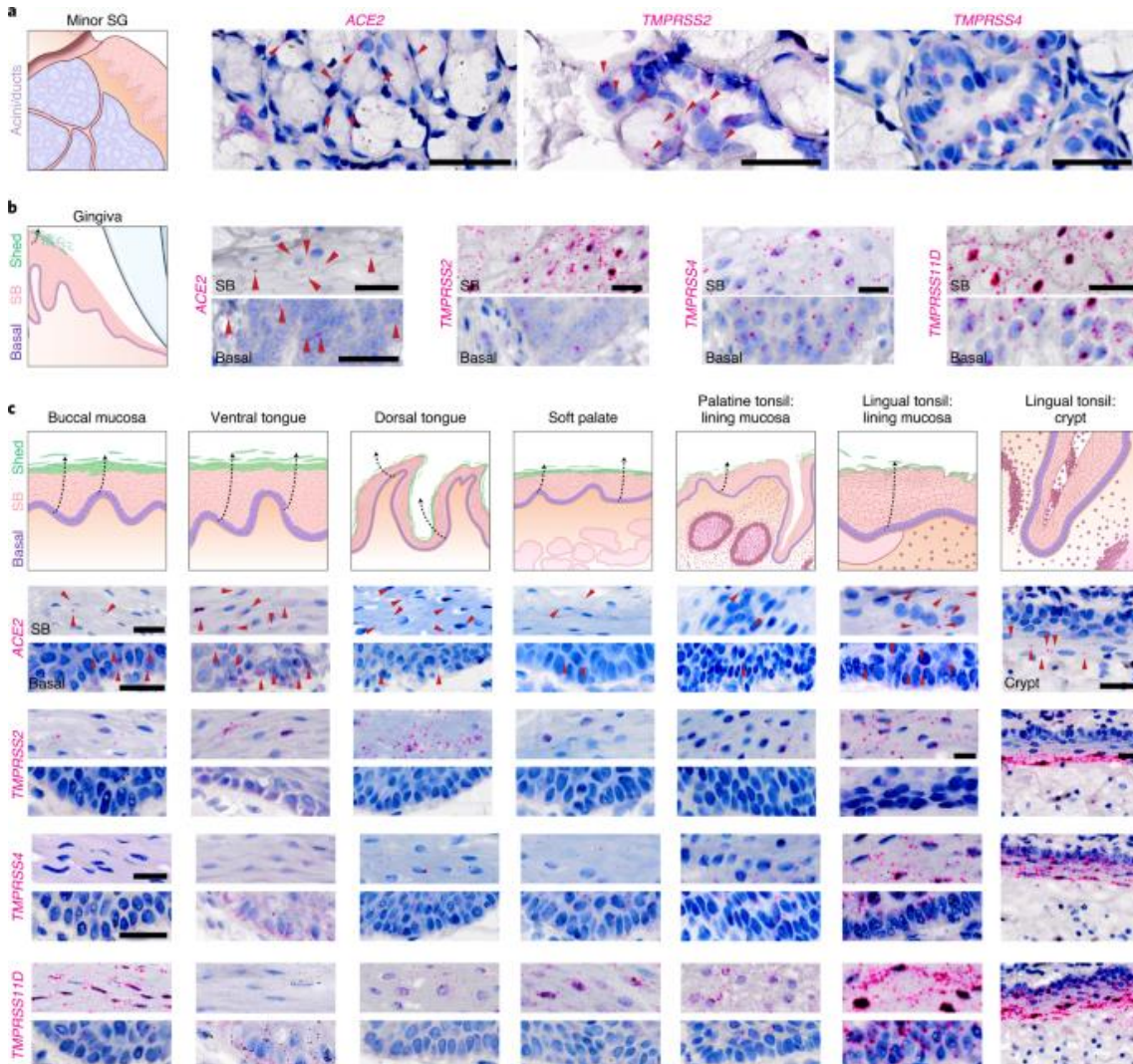


Fig. 2 - a, b, Usando seções de tecido gengival e **(a)** de voluntários saudáveis, a expressão de RNA foi confirmada usando RNAscope ISH para ACE2, TMPRSS2, TMPRSS4 e TMPRSS 11D na gengiva; três repetições independentes para cada um. **(b)** Devido ao conhecido derramamento/descamação de células epiteliais suprabasais **(c)**, examinamos a expressão basal e suprabasal (SB), revelando o enriquecimento de todos os fatores de entrada examinados nas células suprabasais sobre as basais. (Retirado de Nat Med.; available in PMC 2021 June 29).

A co-expressão dos principais fatores de entrada ACE2 e TMPRSS2 tem sido usada para prever a infecção na cavidade nasal, pulmões e intestino. Alguns trabalhos validaram a expressão do receptor (ACE2) e das proteases (TMPRSS2, TMPRSS4 e TMPRSS11D) na glândula salivar e na mucosa gengival (Fig. 2) usando hibridização *in situ* (ISH) e microscopia de imunofluorescência (IF). Esses níveis de expressão oral de ISH são

semelhantes aos da cavidade nasal. O sequenciamento de ARN em massa disponível (ARN-seq) das glândulas salivares maiores e menores foi usado para comparar a expressão de ACE2 e TMPRSS2 entre diferentes glândulas salivares, e as menores expressaram ACE2 mais elevadas em comparação com glândulas salivares da parótida e submandibular. A ISH da gengiva demonstrou uma expressão relativamente maior de proteínas da família ACE2 e TMPRSS2 em células suprabasais em comparação com células basais (28,36,37,40).

Os resultados estabeleceram que as glândulas salivares menores e maiores são locais suscetíveis para infecção, replicação e ativação de células imunes locais. Estas descobertas levantam duas questões fundamentais sobre a patogénese da SARS-CoV-2. Em primeiro lugar, uma vez que os principais fatores de entrada são expressos na camada basal da mucosa oral, o SARS-CoV-2 pode inicialmente infetar as células *in situ* e depois ser libertadas na saliva (Fig. 3). Em segundo lugar, as populações de células infetadas podem fornecer locais vinculativos para o SARS-CoV-2 e/ou atuar como transportadores para promover a estabilidade viral e a transmissibilidade (28,36,37,40).

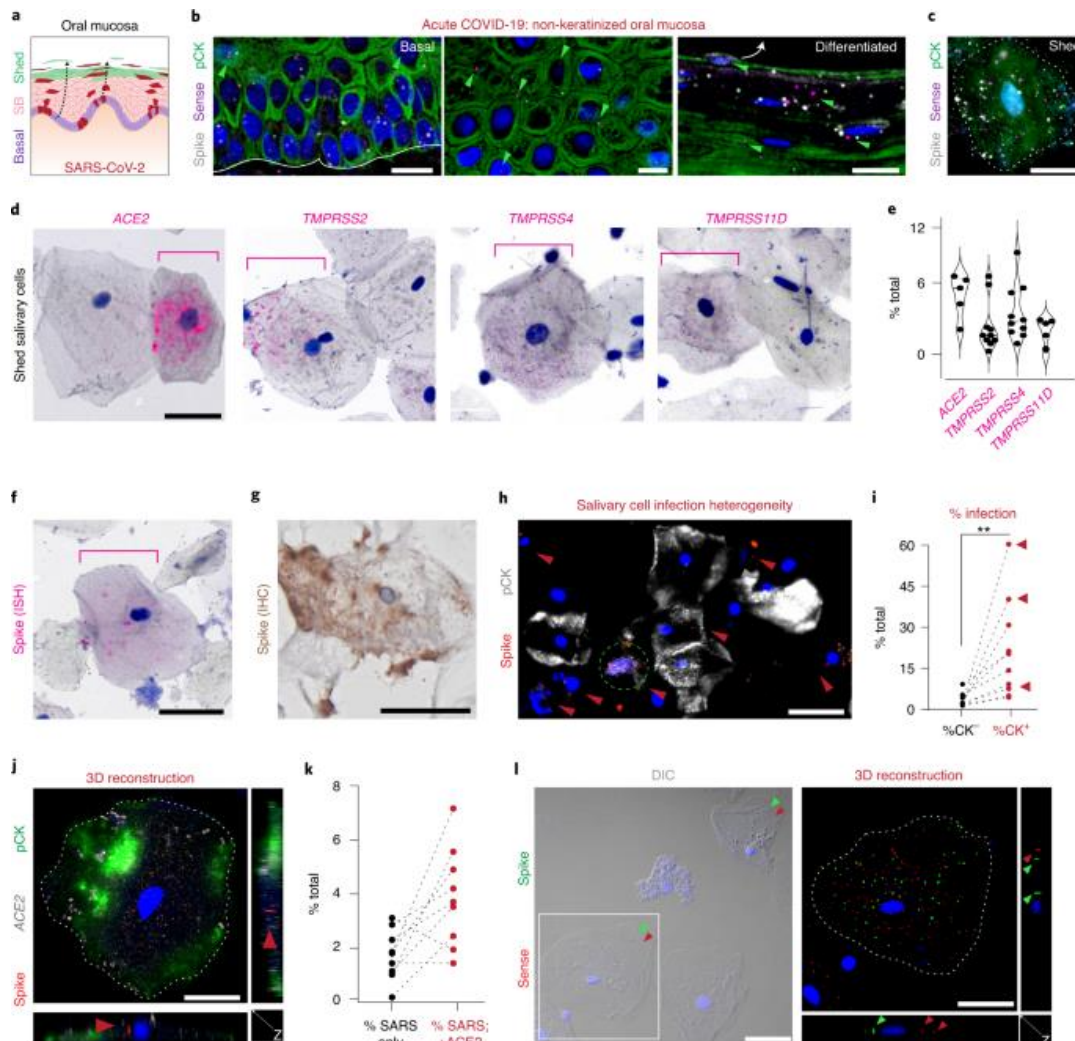


Fig. 3 - As células epiteliais da mucosa oral são infectadas pelo SARS-CoV-2 e liberadas na saliva; **a**, hipotetizamos que a mucosa oral estaria infectada pelo SARS-CoV-2. **b**, usando a mucosa sobrejacente da biópsia SG de CoV49. **c**, raspados de mucosa de CoV49 confirmaram infecção e replicação em células destinadas a serem liberadas na saliva (sem replicação independente). **d**, **e**, células epiteliais salivares foram encontradas para expressar; **f**-**l**, as células epiteliais salivares podem sustentar a infecção por SARS-CoV-2. (Retirado de Nat Med.; available in PMC 2021 June 29).

Outro estudo mencionou que a candidíase é a infecção fúngica mais comum na cavidade oral e está associada, entre outros fatores, ao estado imunológico do doente e ao microambiente da mucosa oral, que também explica a ardência bucal. Além desse sintoma, os doentes também apresentaram queixas de disgeusia, xerostomia e despilação da língua (37). Descobriram que a xerostomia pode apresentar-se como um prodromico ou como a única manifestação de COVID-19, embora mais de 400 medicamentos possam causar disfunção da glândula salivar e 80% dos medicamentos mais comumente prescritos tenham causado hipossalivação (27). A língua geográfica e

pilosa são achados comuns e podem ser encontradas no exame clínico de rotina da mucosa oral, o que enfraquece uma possível correlação com a COVID-19 (28,30).

Um outro estudo concluiu que lesões semelhantes a placas de candidíase também são observadas em associação com Covid-19, bem como placas vermelhas e brancas. Estas estão localizadas na porção posterior da língua e do palato e foram observadas em conjunto com várias pequenas úlceras, alterações no paladar, dor na língua e músculos mastigatórios. Supressão do sistema imunitário como resultado da terapêutica com antibióticos, deterioração da saúde geral e higiene oral negligenciada podem ser as causas possíveis destas placas (41).

Um outro estudo concluiu nos seus resultados alterações na sensibilidade da língua, alterações semelhantes às placas na língua e edema no palato, língua e gengivas. Lesões na língua podem estar associadas à atividade crescente de eventos virais na mucosa epitelial da língua (42).

Uma revisão sistemática realizada com 40 estudos (33 relatórios transversais e 7 relatos de casos clínicos) envolvendo 10.228 doentes concluiu que a disfunção do paladar pode ser o sintoma mais reconhecido em doentes com Covid-19 e deve ser considerado no contexto do início e progressão da doença (14).

Na revisão de Mutiawati et al. (43) a prevalência combinada de anosmia em 32.142 casos foi de 37,2% e sugere ainda que a anosmia é um indicador potencial da infeção SARS-CoV-2 e pode ser útil para o rastreio e identificação precoce de doentes com Covid-19, principalmente assintomáticos. Alguns países, como o Reino Unido e os EUA, usaram a anosmia como indicador de medida preventiva, na qual o doente com Covid-19 com anosmia deve iniciar o autoisolamento (44).

Alguns estudos afirmam que, embora seja difícil indicar qual das várias lesões orais associadas ao Covid-19 é a mais prevalente, as úlceras (42 casos, 25,92 %) coincidem por ser mais comum entre os doentes idosos hospitalizados com infeções graves (10).

Um estudo realizado com 1.707 participantes, 419 com infeção Covid-19 apresentou lesões orais, com diferenças na localização, estrutura, cor e pontuações de dor (43). Os

tipos de sintomas orais identificados foram disgeusia, petéquias, candidíase, úlceras traumáticas, infecção por HSV-1, língua geográfica, úlceras de bordos irregulares, máculas, edema, língua geográfica entre outros (14). Um estudo realizado em 65 indivíduos teve como local mais afetado a língua, seguido do palato e do lábio, gengivas e mucosa jugal (45).

A falta de higiene oral, infecções oportunistas, stresse, doenças subjacentes (diabetes mellitus, imunossupressão), traumatismo secundário à entubação, deficiência vascular e resposta hiperinflamatória secundária ao Covid-19 podem ser os fatores predisponentes mais importantes para o desenvolvimento de lesões orais em doentes com Covid-19 (19).

O Covid-19 é uma doença nova e em rápida evolução, e muitas das suas características, incluindo as manifestações orais associadas, ainda estão a ser estudadas. Ainda não há consenso sobre a natureza e classificação das lesões orais no Covid-19 e a sua relação causal com o processo da doença (46,47,48).

Estudos longitudinais prospectivos com mais doentes são necessários para avaliar a incidência de manifestações orais nesses casos. Estudos adicionais devem ser dirigidos à histopatologia, imuno-histoquímica e técnicas moleculares para melhor compreensão dessas lesões. O baixo número de publicações relacionando a COVID-19 às manifestações orais pode ser devido à raridade dessas manifestações ou à subnotificação por falta de exames clínicos orais adequados. Muitos dos casos relatados nesta revisão foram em doentes criticamente internados, reforçando a importância da inclusão do médico dentista na equipe multidisciplinar do hospital. Como estamos lidando com um novo vírus, esperamos que novas publicações apontem para mais novas evidências que nos ajudem a entender o espectro de manifestações da doença (9).

No início da pandemia, a medicina dentária, bem como a cirurgia oral e maxilofacial e a radiologia dentária, foram incluídas entre os grupos profissionais com maior risco de infecção devido ao inevitável contato próximo com doentes assintomáticos e sintomáticos do SARS-CoV-2. A equipe odontológica pode desenvolver um risco

aumentado de infecção devido à proximidade dos doentes, que não podem usar máscaras durante o tratamento e portanto mantendo a boca aberta. O alto risco também é causado por instrumentos e equipamentos que geram aerossóis que contêm fluidos orais e respiratórios. A alta carga viral na cavidade nasal em doentes infectados, mesmo que assintomáticos, coloca médicos dentistas e cirurgiões maxilofaciais em risco ainda maior de infecção por SARS-CoV-2 devido ao contato próximo. Por um determinado período no início da pandemia, as práticas odontológicas foram fechadas e apenas emergências dentárias que não puderam ser adiadas foram realizadas (42).

Durante o pico da pandemia, quando o contato pessoal foi evitado o máximo possível, os médicos dentistas tiveram de implementar protocolos específicos a fim de minimizar a transmissão da infecção dentro do consultório. Entre eles a combinação de procedimentos de higienização com o uso de equipamentos de proteção individual descartáveis, incluindo o respirador de filtração de partículas com dupla proteção (FFP2) e viseira. A triagem de pacientes por telefone, antes de agendar uma consulta odontologia ou por telemedicina também foram medidas implantadas para área de medicina dentária no período pandémico. Antes de iniciar o tratamento odontológico, foi aconselhável os doentes bochecharem com um colutório oral por pelo menos 30 segundos para reduzir a presença do vírus na saliva, e durante os procedimentos clínicos, o uso de um dique de borracha é altamente recomendado para limitar a disseminação de aerossóis e material biológico potencialmente infectado. Os procedimentos que podem causar tosse ou engasgos devem ser evitados como por exemplo, é preferido o uso de um *scanner* intraoral em vez de uma impressão dentária convencional (42,43).

Esta revisão sistemática integrativa tem algumas limitações. Primeiro, os artigos que relacionam lesões orais associadas à doença COVID-19 são limitados e alguns são de baixa qualidade metodológica. Em contrapartida, no início da pandemia, os testes de diagnóstico eram limitados, de modo que alguns dos casos expostos são apenas suspeitos de infecção pelo SARS-COV-2, com base nos sintomas que os doentes apresentavam. Consequentemente, algumas lesões e sintomas podem corresponder a

outras doenças virais frequentes. Outra limitação foi a dificuldade para o exame bucal dos doentes, uma vez que alguns doentes foram observados indiretamente (através de fotografias ou telemedicina) devido ao alto risco de contágio e à falta de equipamentos de proteção no início da pandemia. Além do mais, a imagem clínica não foi realizada adequadamente devido ao risco de contaminação de equipamentos fotográficos. Nota-se também que, em consequência da gravidade da doença, tal avaliação se torna difícil para os médicos e, muitas vezes sem sintomatologia dolorosa, os doentes acabam não relatando lesões na cavidade oral (44).

6 CONCLUSÕES

Esta revisão relata as manifestações orais mais prevalentes mencionadas em artigos em doentes que testaram positivo para SARS-CoV-2.

Com base nos dados atuais, não é possível determinar com certeza se estas lesões são um resultado direto da infeção SARS-CoV-2 ou devido a outras causas, tais como stresse, coinfeção/co-ocorrência, ou reações a fármacos. Há justificações de apoio para ambos os conceitos. Estudos longitudinais prospectivos com mais doentes são necessários para avaliar a incidência de manifestações orais nesses casos. Estudos adicionais devem ser dirigidos à histopatologia, imuno-histoquímica e técnicas moleculares para melhor compreensão dessas lesões.

Alterações no paladar, úlceras aftosas, disgeusia, candidíase, língua fissurada, máculas, petéquias, ardência na mucosa do lábio, edema, xerostomia, língua geográfica e sensibilidade na língua foram as manifestações mais comuns desta revisão.

Os profissionais de saúde devem conhecer os sintomas orais relacionados com a COVID-19 e, sempre que possível, os doentes com COVID-19 devem ser submetidos a um exame intraoral.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Petrescu N, Lucaciu O, Roman A. Oral mucosa lesions in COVID-19. *Oral Dis.* 2022;28 Suppl 1.
2. Lana RM, Coelho FC, Da Costa Gomes MF, Cruz OG, Bastos LS, Villela DAM, et al. Emergência do novo coronavírus (SARS-CoV-2) e o papel de uma vigilância nacional em saúde oportuna e efetiva. *Cad Saude Publica.* 2020 Mar 13;36(3).
3. Cardoso TF, Dias MJLE, Chini MC, Pereira BLB, Orrico SRP. COVID-19 e a Cavidade Bucal: interações, manifestações clínicas e prevenção | *ULAKES JOURNAL OF MEDICINE. J UI Med.* 2020;1.
4. Nemeth-Kohanszky ME, Matus-Abásolo CP, Carrasco-Soto RR. Manifestaciones Orales de la Infección por COVID-19. *Int J Odontostomatol.* 2020 Dec;14(4):555–60.
5. Bastos AC do N. Repositório Institucional UFC: Manifestações orais e a Covid-19: revisão da literatura. [Fortaleza]: Universidade Federal do Ceará; 2021.
6. Furtado GS, Áurea M, Feitosa L, Casanovas RC. A infecção pela Covid-19 provoca manifestações bucais ? *Res Soc Dev.* 2021;10(7):1–12.
7. Nijakowski K, Wyzga S, Singh N, Podgórski F, Surdacka A. Oral manifestations in Sars-Cov-2 positive patients: a systematic review. *J Clin Med* 2022, Vol 11, Page 2202. 2022 Apr 14;11(8):2202.
8. Tavares NC dos SA, Santos EM, Bussadori SK, Imparato JCP, Rezende KM. Sinais e sintomas de manifestações orais e cutâneas em crianças com COVID-19 : revisão narrativa Signs and symptoms of oral and skin manifestations in children with COVID-19 : narrative review Signos y síntomas de manifestaciones orales y cutáneas en niño. 2021;10(10):1–9.
9. Reis VP, Bezerra AR, Maia ABP, Marques LC, Conde DC. An integrative review of oral manifestations in patients with COVID-19: signs directly related to SARS-CoV-2 infection or secondary findings? *Int J Dermatol.* 2022 Mar 1;61(3):278–90.
10. Rusu LC, Ardelean LC, Tigmeanu CV, Matichescu A, Sauciu I, Bratu EA. COVID-19 and its repercussions on oral health: a review. *Med* 2021, Vol 57, Page 1189. 2021 Nov 1;57(11):1189.
11. Júnior JCC dos S, Souza MS de, Santos VS dos, Carvalho JMS, Pires ALPV, Almeida CBS. Lesões orais em pacientes com COVID-19: uma síntese de evidências atuais. *J Dent Public Heal (inactive / Arch only).* 2020 Dec 15;11(2):224–32.
12. Felipe J, Moura S, Moura KS, Da R, Pereira S, Romulo R, et al. COVID-19: A odontologia frente à pandemia. *Brazilian J Heal Rev.* 2020 Jul 2;3(4):7276–85.
13. Sodré AKS, Pinheiro M de JF, Silva PCP, Marques DMC, Carvalho TQA. COVID-19 e as mudanças na prática odontológica. *Brazilian J Heal Rev.* 2021;4(2):8763–72.
14. Amorim dos Santos J, Normando AGC, Carvalho da Silva RL, Acevedo AC, De Luca Canto G, Sugaya N, et al. Oral Manifestations in Patients with COVID-19: A Living Systematic Review. *J Dent Res.* 2021 Feb 1;100(2):141–54.
15. Corchuelo J, Ulloa FC. Oral manifestations in a patient with a history of asymptomatic COVID-19: Case report. *Int J Infect Dis.* 2020 Nov 1;100:154–7.

16. Brandão TB, Gueiros LA, Melo TS, Prado-Ribeiro AC, Nesrallah ACFA, Prado GVB, et al. Oral lesions in patients with SARS-CoV-2 infection: could the oral cavity be a target organ? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2021 Feb 1;131(2):e45.
17. Riad A, Gomaa E, Hockova B, Klugar M. Oral candidiasis of COVID-19 patients: Case report and review of evidence. *J Cosmet Dermatol.* 2021 Jun 1;20(6):1580.
18. Cruz Tapia RO, Peraza Labrador AJ, Guimaraes DM, Matos Valdez LH. Oral mucosal lesions in patients with SARS-CoV-2 infection. Report of four cases. Are they a true sign of COVID-19 disease? *Spec Care Dentist.* 2020 Nov 1;40(6):555–60.
19. Iranmanesh B, Khalili M, Amiri R, Zartab H, Aflatoonian M. Oral manifestations of COVID-19 disease: A review article. *Dermatol Ther.* 2021 Jan 1;34(1).
20. Erbaş GS, Botsali A, Erden N, Arı C, Taşkın B, Alper S, et al. COVID-19-related oral mucosa lesions among confirmed SARS-CoV-2 patients: a systematic review. *Int J Dermatol.* 2022 Jan 1;61(1):20–32.
21. Paradowska-Stolarz AM. Dental and Medical Problems. *Dent Med Probl.* 2021;58(1):123–6.
22. Cuevas-Gonzalez MV, Espinosa-Cristóbal LF, Donohue-Cornejo A, Tovar-Carrillo KL, Saucedo-Acuña RA, García-Calderón AG, et al. COVID-19 and its manifestations in the oral cavity: A systematic review. *Medicine (Baltimore).* 2021 Dec 23;100(51):E28327.
23. Nuño González A, Magaletskyy K, Martín Carrillo P, Lozano Masdemont B, Mayor Iburguren A, Feito Rodríguez M, et al. ¿Son las alteraciones en la mucosa oral un signo de COVID-19? Estudio transversal en un Hospital de Campaña. *Actas Dermosifiliogr.* 2021 Jul 1;112(7):640.
24. Riofrio G, Castillo S, Salcedo G, Alvitez-Temoche D, Watanabe R, Mayta-Tovalino F. Future Challenges of Covid-19 and Oral Manifestations in Daily Dental Practice: A Literature Review. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2021 May 1;11(3):242.
25. Surboyo MD, Ernawati DS, Budi HS. Oral mucosal lesions and oral symptoms of the SARS-CoV-2 infection. *Minerva Dent oral Sci.* 2021 Aug 1;70(4):161–8.
26. Sofi-Mahmudi A. Patients with COVID-19 may present some oral manifestations. *Evid Based Dent.* 2021 Jan 1;22(2):80.
27. Bhujel N, Zaheer K, Singh RP. Oral mucosal lesions in patients with COVID-19: a systematic review. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2021 Nov 1;59(9):1024–30.
28. Eghbali Zarch R, Hosseinzadeh P. COVID-19 from the perspective of dentists: A case report and brief review of more than 170 cases. *Dermatol Ther.* 2021 Jan 1;34(1).
29. Hockova B, Riad A, Klugar M, Azar B. Self-case report of oral and skin lesions associated with positivity of COVID-19. *J Cosmet Dermatol.* 2021 Oct 1;20(10):3119–20.
30. Nejabi MB, Noor NAS, Raufi N, Essar MY, Ehsan E, Shah J, et al. Tongue ulcer in a patient with COVID-19: a case presentation. *BMC Oral Health.* 2021 Dec 1;21(1).
31. Dalipi ZS, Dragidella F, Dragidella DK. Oral Manifestations of Exudative Erythema Multiforme in a Patient with COVID-19. *Case Rep Dent.* 2021;2021.

32. Soares CD, Souza LL, de Carvalho MGF, Pontes HAR, Mosqueda-Taylor A, Hernandez-Guerrero JC, et al. Oral Manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Comprehensive Clinicopathologic and Immunohistochemical Study. *Am J Surg Pathol*. 2022 Apr;46(4):528–36.
33. Villarroel-Dorrego M, Chacón L, Rosas R, Barrios V, Pernía Y, Vélez H. [Oral Findings in Patients With COVID-19]. *Actas Dermosifiliogr*. 2022;113(2).
34. Berlingieri G, Alvares CMA, Serrano RV, Palma LF, Campos L. Phototherapies for COVID-19-associated opportunistic oral infections. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2022 Mar 1;37:102678.
35. Biadsee A, Biadsee A, Kassem F, Dagan O, Masarwa S, Ormianer Z. Olfactory and Oral Manifestations of COVID-19: Sex-Related Symptoms-A Potential Pathway to Early Diagnosis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020 Oct 1;163(4):722–8.
36. Halboulb E, Al-Maweri SA, Alanazi RH, Qaid NM, Abdulrab S. Orofacial manifestations of COVID-19: a brief review of the published literature. *Braz Oral Res*. 2020 Oct 30;34.
37. Santos REA, da Silva MG, do Monte Silva MCB, Barbosa DAM, Gomes AL do V, Galindo LCM, et al. Onset and duration of symptoms of loss of smell/taste in patients with COVID-19: A systematic review. *Am J Otolaryngol*. 2021 Mar 1;42(2):102889.
38. Etemad-Moghadam S, Alaeddini M. Is SARS-CoV-2 an etiologic agent or predisposing factor for oral lesions in covid-19 patients? a concise review of reported cases in the literature. *Int J Dent*. 2021;2021.
39. Sinjari B, D'ardes D, Santilli M, Rexhepi I, D'addazio G, Carlo P Di, et al. SARS-CoV-2 and oral manifestation: an observational, human study. *J Clin Med*. 2020 Oct 1;9(10):1–14.
40. Huang N, Pérez P, Kato T, Mikami Y, Okuda K, Gilmore RC, et al. SARS-CoV-2 infection of the oral cavity and saliva. *Nat Med* 2021 275. 2021 Mar 25;27(5):892–903.
41. Farid H, Khan M, Jamal S, Ghafoor R. Oral manifestations of Covid-19: a literature review. *Rev Med Virol*. 2022 Jan 1;32(1).
42. Atukorallaya DS, Ratnayake RK. Oral mucosa, saliva, and covid-19 infection in oral health care. *Front Med*. 2021 Apr 22;8:656926.
43. Mutiawati E, Fahriani M, Mamada SS, Fajar JK, Frediansyah A, Maliga HA, et al. 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. *F1000Research*. 2021;10.
44. Zayet S, Klopfenstein T, Mercier J, Kadiane-Oussou NJ, Lan Cheong Wah L, Royer PY, et al. Contribution of anosmia and dysgeusia for diagnostic of COVID-19 in outpatients. *Infection*. 2021 Apr 1;49(2):361–5.
45. Egido-Moreno S, Valls-Roca-Umbert J, Jané-Salas E, López-López J, Estrugo-Devesa A. COVID-19 and oral lesions, short communication and review. *J Clin Exp Dent*. 2021;13(3):e287.
46. Aragoneses J, Suárez A, Algar J, Rodríguez C, López-Valverde N, Aragoneses JM. Oral manifestations of covid-19: updated systematic review with meta-analysis.

- Front Med. 2021 Aug 25;8:726753.
47. Amorim dos Santos J, Normando AGC, Carvalho da Silva RL, De Paula RM, Cembranel AC, Santos-Silva AR, et al. Oral mucosal lesions in a COVID-19 patient: New signs or secondary manifestations? Int J Infect Dis. 2020 Aug 1;97:326.
 48. Qi X, Northridge ME, Hu M, Wu B. Oral health conditions and COVID-19: A systematic review and meta-analysis of the current evidence. Aging Heal Res. março de 2022;2(1):100064.