

Distúrbios olfatórios decorrentes de infecção por SARS-CoV-2: fisiopatologia, fatores de risco e possíveis intervenções

Olfactory disorders resulting from SARS-CoV-2 infection: pathophysiology, risk factors and possible interventions

Trastornos olfatorios resultantes de la infección por SARS-CoV-2: fisiopatología, factores de riesgo y posibles intervenciones

Recebido: 19/08/2021 | Revisado: 25/08/2021 | Aceito: 25/08/2021 | Publicado: 27/08/2021

Júlia Fernandes Nogueira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5096-1796>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: juliafernandes@unipam.edu.br

Bárbara Queiroz de Figueiredo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1630-4597>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: barbarafigueiredo@unipam.edu.br

Ana Luísa Soares de Castro Melo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3187-3405>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: ana_castro19@outlook.pt

Ana Paula Ferreira Araújo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6998-7558>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: anapfaraujo@unipam.edu.br

Isabella Barata Linces Alves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4796-8994>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: isabellabarata@unipam.edu.br

João Pedro de Miranda Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8313-2903>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: jp.mirandacv@gmail.com

Luana Damaceno Miranda

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4013-2414>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: luanad.m@hotmail.com

Sabrina Siqueira Porto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8256-6459>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: sabrinaporto@unipam.edu.br

Marcelo Gomes de Almeida

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6297-4383>
Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil
E-mail: marcelomedile@yahoo.com.br

Resumo

Introdução: existem relatos de uma manifestação secundária à infecção e atuação viral no organismo: distúrbios do olfato e, conseqüentemente, do paladar, e que estão presentes antes mesmo da confirmação molecular da infecção causada por SARS-CoV-2. Objetivo: responder quais são os mecanismos de disfunções olfatórias decorrentes da Covid-19, bem como fatores de risco e possíveis intervenções. Metodologia: Trata-se de uma pesquisa descritiva do tipo revisão integrativa da literatura. A pesquisa foi realizada através do acesso online nas bases de dados *National Library of Medicine* (PubMed MEDLINE), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR), *Google Scholar*, *Biblioteca Virtual em Saúde* (BVS) e *EBSCO Information Services*, no mês de agosto de 2021. Resultados: Os mecanismos dos distúrbios olfatórios relacionados à infecção por SARS-CoV-2 ainda são desconhecidos, mas é provavelmente o resultado de vários padrões, como edema da mucosa nasal, dano epitelial olfatório e até mesmo envolvimento da região central vias olfativas. Foi demonstrado que a expressão de enzima conversora de angiotensina (ACE2) foi encontrada na camada basal do epitélio escamoso não queratinizante na mucosa nasal e oral e na nasofaringe. Conclusão: Podem ocorrer distúrbios olfativo-gustativos em

intensidades variáveis e prévios aos sintomas gerais da Covid-19, devem ser considerados como parte dos sintomas da doença, mesmo em quadros leves. Não há ainda evidências científicas de tratamentos específicos para tais distúrbios na Covid-19, sendo de importância que estudos posteriores consigam, por meio de empirismo clínico, melhor propedêutica para esses casos, principalmente aqueles que manifestam-se como seqüela duradoura da infecção por SARS-CoV-2.

Palavras-chave: Covid-19; Anosmia; Distúrbios olfatórios, ACE2.

Abstract

Introduction: there are reports of a manifestation secondary to infection and viral action in the body: smell disorders and, consequently, taste disorders, which are present even before the molecular confirmation of the infection caused by SARS-CoV-2. **Objective:** to answer what are the mechanisms of olfactory disorders resulting from Covid-19, as well as risk factors and possible interventions. **Methodology:** This is a descriptive research of the integrative literature review type. The search was carried out through online access in the National Library of Medicine (PubMed MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (Scielo), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Google Scholar, Virtual Health Library (BVS) and EBSCO databases Information Services, August 2021. **Results:** The mechanisms of olfactory disorders related to SARS-CoV-2 infection are still unknown, but it is probably the result of various patterns, such as nasal mucosa edema, olfactory epithelial damage and even involvement of the central olfactory pathways. It was demonstrated that the expression of angiotensin-converting enzyme (ACE2) was found in the basal layer of the non-keratinizing squamous epithelium in the nasal and oral mucosa and in the nasopharynx. **Conclusion:** There may be olfactory-gustatory disturbances in variable intensities and prior to the general symptoms of Covid-19, they should be considered as part of the disease's symptoms, even in mild conditions. There is still no scientific evidence of specific treatments for such disorders in Covid-19, and it is important that further studies achieve, through clinical empiricism, better workup for these cases, especially those that manifest as a lasting sequelae of SARS-CoV-2 infection.

Keywords: Covid-19; Anosmia; Olfactory disorders, ACE2.

Resumen

Introducción: existen reportes de una manifestación secundaria a infección y acción viral en el organismo: trastornos del olfato y, en consecuencia, trastornos del gusto, que se presentan incluso antes de la confirmación molecular de la infección por SARS-CoV-2. **Objetivo:** dar respuesta a cuáles son los mecanismos de los trastornos olfatorios derivados del Covid-19, así como los factores de riesgo y las posibles intervenciones. **Metodología:** Se trata de una investigación descriptiva del tipo revisión integradora de la literatura. La búsqueda se realizó a través del acceso en línea en la Biblioteca Nacional de Medicina (PubMed MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (Scielo), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Google Scholar, Virtual Health Library (BVS) y bases de datos EBSCO Information Services. , Agosto de 2021. **Resultados:** Aún se desconocen los mecanismos de los trastornos olfatorios relacionados con la infección por SARS-CoV-2, pero probablemente sea el resultado de varios patrones, como edema de la mucosa nasal, daño del epitelio olfatorio e incluso afectación del olfato central. caminos. Se demostró que la expresión de la enzima convertidora de angiotensina (ECA2) se encontraba en la capa basal del epitelio escamoso no queratinizante de la mucosa nasal y oral y en la nasofaringe. **Conclusión:** Puede haber alteraciones olfatorio-gustativas en intensidades variables y antes de los síntomas generales de Covid-19, deben considerarse como parte de los síntomas de la enfermedad, incluso en condiciones leves. Todavía no hay evidencia científica de tratamientos específicos para tales trastornos en Covid-19, y es importante que estudios adicionales logren, a través del empirismo clínico, un mejor diagnóstico para estos casos, especialmente aquellos que se manifiestan como una secuela duradera de la infección por SARS-CoV-2.

Palabras clave: Covid-19; Anosmia; Trastornos olfatorios; ECA2.

1. Introdução

No contexto da infecção por SARS-CoV-2, a maioria dos comuns sintomas são respiratórios, variando conforme grau e disposição particular em cada indivíduo infectado. Todavia, existem relatos de uma manifestação secundária à infecção e atuação viral no organismo: distúrbios do olfato e, conseqüentemente, do paladar, e que estão presentes antes mesmo da confirmação molecular da infecção (Costa et al. 2020). As disfunções olfativas diante das infecções virais têm sido reconhecidas como afecções que interferem no humor, o prazer alimentar, reduzindo a capacidade de detectar perigos, influenciando o estado de saúde e impactando na vida social (Duika et al. 2020).

Os distúrbios olfatórios podem ser divididos entre quantitativos (anosmia e hiposmia) e qualitativos (parosmia e fantosmia). A anosmia é definida como a perda total do olfato, enquanto a hiposmia é uma diminuição do sentido do olfato.

Quanto aos qualitativos, a parosmia é uma distorção do sentido diante de um estímulo existente, podendo ser desagradável (troposmia) ou agradável (euosmia), e a fantosmia é a percepção do cheiro na ausência de um estímulo, podendo, todos estes, apresentar-se associados ou isoladamente (Rashid et al, 2021). Conforme cita Duika et al. (2020), tais pessoas acometidas pela perda ou distorção de cheiro e paladar têm o fardo de conviver com uma doença invisível, mas que gera desconforto e graves perturbações da vida diária.

Para compreender e avaliar as alterações sensoriais decorrentes da Covid-19, é fundamental entender a incidência do caso. Nos estudos de Mendonça et al. (2020), uma proporção significativamente maior de indivíduos com distúrbios do olfato possuía síndromes de gripais leves, correspondendo a 88,70% dos pacientes com sintomas leves; 62,91% dos internados em hospital e 45,83% dos internados em unidade de terapia intensiva. Dessa forma, dado o aumento no número de infecções por Covid-19 em todo o mundo, pouco se sabe sobre o impacto de tal incidência, uma vez que, muitas vezes, sinais e sintoma referentes a esses distúrbios ainda estão sendo negligenciados (Vaira et al. 2020).

As disfunções olfativas são, portanto, um efeito colateral comum da doença pós-viral, responsável por impactar na qualidade de vida e no estado de saúde individual. Portanto, diante das diversas repercussões secundárias à infecção, faz-se necessário entender os mecanismos pelos quais os indivíduos acometidos apresentam distúrbios do trato olfatório, buscando, além disso, compreender fatores de risco e possíveis intervenções. Para isso, foi realizada uma revisão integrativa da literatura.

2. Metodologia

Trata-se de uma pesquisa descritiva do tipo revisão integrativa da literatura, que buscou responder quais são os mecanismos de disfunções olfatórias decorrentes da Covid-19, bem como fatores de risco e possíveis intervenções. A pesquisa foi realizada através do acesso online nas bases de dados *National Library of Medicine* (PubMed MEDLINE), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR), Google Scholar, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e EBSCO *Information Services*, no mês de agosto de 2021. Para a busca das obras foram utilizadas as palavras-chaves presentes nos descritores em Ciências da Saúde (DeCS): em inglês: "Covid-19", "anosmia", "hyposmia", "parosmia", "phantosmia", "disorders", "smell", "ACE2", em português: "Covid-19", "anosmia", "hiposmia", "parosmia", "fantosmia", "distúrbios", "olfato", "ECA2" e em espanhol: "Covid-19", "anosmia", "hiposmia", "parosmia", "fantosmia", "trastornos", "olfato", "ACE2".

Como critérios de inclusão, foram considerados artigos originais, que abordassem o tema pesquisado e permitissem acesso integral ao conteúdo do estudo, publicados no período de 2020 a 2021, em inglês, português e espanhol. O critério de exclusão foi imposto naqueles trabalhos que não estavam em inglês, português e espanhol, que não tinham passado por processo de Peer-View e que não abordassem as disfunções olfativas decorrentes da infecção por SARS-CoV-2. A estratégia de seleção dos artigos seguiu as seguintes etapas: busca nas bases de dados selecionadas; leitura dos títulos de todos os artigos encontrados e exclusão daqueles que não abordavam o assunto; leitura crítica dos resumos dos artigos e leitura na íntegra dos artigos selecionados nas etapas anteriores. Assim, totalizaram-se 20 artigos científicos para a revisão integrativa da literatura, com os descritores apresentados acima, dos últimos dois anos e em línguas portuguesa, inglesa e espanhola.

3. Resultados e Discussão

Em relação ao sistema nervoso, Britto et al. (2020) comprovou que o SARS-CoV-2 é capaz de infectar neurônios humanos, comprovação que ocorreu através da realização de experimentos *in vitro* em cultura de células. Mesmo sendo recente para conclusões clínicas, o pesquisador afirma que a infecção dos neurônios traz maiores riscos ao paciente, como é o caso do aparecimento de sintomas neurológicos como a anosmia. Segundo estudo multicêntrico de Lechien et al. (2020), a anosmia foi

relacionada à febre. Além disso, os pesquisadores identificaram fantosmia (sensação olfatória na ausência de moléculas odoríferas) em 12,6% e parosmia (distorção da percepção olfatória) em 32,4% dos pacientes durante o curso da doença. A disfunção olfativa apareceu antes (11,8%), depois (65,4%) ou ao mesmo tempo (22,8%) que o aparecimento de sintomas gerais ou otorrinolaringológicos. Ressalta-se que apenas 3,8% dos sujeitos relataram os sintomas durante episódios de rinorreia ou de obstrução nasal e não foram significativamente associados aos mesmos. Com base nesses dados, os autores sugerem que os pacientes infectados podem apresentar disfunções olfativas e gustativas sem outras queixas significativas, e que seu surgimento súbito precisa ser reconhecido pela comunidade científica internacional como sintomas importantes da infecção por Covid-19 (Pimentel et al. 2020).

Os mecanismos dos distúrbios olfatórios relacionados à infecção por SARS-CoV-2 ainda são desconhecidos, mas é provavelmente o resultado de vários padrões, como edema da mucosa nasal, dano epitelial olfatório (incluindo epitélio neural e não neural) e até mesmo envolvimento da região central vias olfativas. Foi demonstrado que a expressão de enzima conversora de angiotensina (ACE2) foi encontrada na camada basal do epitélio escamoso não queratinizante na mucosa nasal e oral e na nasofaringe. Sungnak et al. (2020) descobriram que as células epiteliais nasais, especificamente células caliciformes (secretoras) e células ciliadas, exibem a maior expressão de ACE2 entre as células epiteliais respiratórias e intestinais humanas. Eles sugeriram que o cálice nasal e as células ciliadas tinham um papel particularmente relevante como alvos virais iniciais e reservatórios potenciais de infecção por SARS-CoV-2. Isso está de acordo com os achados de Zou et al. (2020) que encontraram cargas virais mais altas detectadas no nariz do que na garganta logo após o início dos sintomas.

Além disso, Brann et al. (2020) demonstraram que a ACE2 e TMPRSS2, uma proteína endotelial envolvida na Covid-19, não foram detectados em neurônios sensoriais olfatórios maduros, mas foram detectados em muitas células-tronco sustentculares e olfatórias no epitélio olfatório humano. Eles pensaram que o SARS-CoV-2 não entrava diretamente nos neurônios sensoriais olfatórios, mas poderia ter como alvo o suporte do epitélio olfatório e as células-tronco, causando danos em cascata no epitélio olfatório. A infecção por coronavírus de subconjuntos de células sustentculares pode ser suficiente para causar uma interrupção da função olfatória. No entanto, muitos vírus, incluindo coronavírus, como SARS-CoV ou HCoV-OC43, demonstraram ser capazes de infectar o bulbo olfatório e áreas a jusante, como o córtex piriforme e o tronco encefálico, por meio da via epitelial nasal. Portanto, o SARS-CoV-2 não pode ser excluído desta via (Fodoulian et al. 2020).

Segundo conclusões de Li et al. (2020), os neurônios olfatórios são vistos como uma porta de entrada para a neuroinvasão por CoVs, que pode ser transferida para o sistema nervoso central por meio de uma rota conectada por sinapse. Ainda não está claro se os neurônios sensoriais olfatórios estão diretamente envolvidos na patogênese da perda olfativa em COVID-19. Dada a grande proporção de pacientes afetados e a ampla distribuição dos receptores da enzima conversora da angiotensina 2 (ACE2) no cérebro, nota-se que o HCoV é capaz de induzir lesão neuronal direta dentro dos centros cardiorrespiratórios do tronco cerebral em modelos animais experimentais, bem como as evidências crescentes de que a SARS-CoV 2 também está causando complicações neurológicas, sendo que a apresentação clínica de pacientes com Covid-19 com deterioração por volta de uma semana e a insuficiência respiratória aguda podem estar relacionadas ao potencial neuroinvasivo da SARS-CoV-2.

A habilidade do coronavírus humano em invadir o bulbo olfatório e, portanto, o sistema nervoso central, é muito provavelmente um caminho de pesquisas futuras para melhorar o conhecimento sobre a apresentação clínica dos pacientes. Do ponto de vista biomolecular, os vírus poderiam infectar neurônios periféricos, usando a maquinaria celular de transporte ativo para acessar o sistema nervoso central. Assim, para o receptor SARS-CoV (enzima conversora de angiotensina humana 2), foi demonstrado em camundongos transgênicos que o SARS-CoV pode entrar no cérebro através do bulbo olfatório, levando à rápida disseminação transneuronal (Chan et al. 2020). Curiosamente, os autores demonstraram que o antígeno do vírus foi detectado pela primeira vez de 60 a 66 horas após a infecção e era mais abundante no bulbo olfatório. Regiões do córtex,

gânglios da base e mesencéfalo também foram fortemente infectados após a disseminação do vírus, regiões que estão conectadas com o bulbo olfatório. A rápida disseminação do SARS-CoV no cérebro também foi associada a morte neuronal significativa. Em humanos, amostras de autópsia de oito pacientes com COVID-19 revelaram a presença de SARS-CoV em amostras cerebrais por imunohistoquímica, microscopia eletrônica e RT-PCR em tempo real (Chen et al. 2020).

Segundo Guan et al. (2020), A afinidade de alguns vírus por alguns tecidos e indivíduos constitui outra área para investigar e explicar as potenciais diferenças clínicas entre pacientes de diferentes regiões do mundo. Benvenuto et al. (2020) demonstraram que algumas variantes do ACE2 podem reduzir a associação entre o ACE2 humano e a proteína S do SARS-CoV. Em outras palavras, o nível de expressão de ACE2 em diferentes tecidos pode ser crítico para a suscetibilidade, sintomas e resultados da infecção por Covid-19. Além disso, a comparação das 15 variantes de expressão de loci de traços quantitativos (eQTLs) do gene ACE2 sugeriu que haverá muitos polimorfismos de ACE2 e níveis de expressão de ACE2 entre populações asiáticas e europeias. De acordo com esses estudos, é concebível que a diversidade do padrão de expressão de ACE2 em populações asiáticas e europeias possa ser uma pista importante que precisa de mais investigação (Cao et al. 2020). Sob essa perspectiva, Xu et al. (2020) afirmaram que a cavidade oral poderia atuar como porta de entrada para infecções e, conseqüentemente, levar ao desenvolvimento da ageusia. Além disso, Azziz et al. (2020) descreveram que o mecanismo da SARS-CoV que poderia ocasionar alteração do paladar é a sua capacidade de se conectar à enzima ACE2, que por sua vez é rapidamente expressa em vários sistemas orgânicos, incluindo a mucosa da cavidade oral e, principalmente, na superfície da língua.

Saniasiaya et al. (2021) cita que existem três hipóteses para explicar a fisiopatologia da disfunção olfatória decorrente da Covid-19, sendo elas: (1) obstrução mecânica, seguida da inflamação ao redor da fenda olfatória, impedindo que partículas odorantes se liguem aos receptores olfatórios; (2) infecção da célula de suporte que expressa ACE-2; e (3) invasão direta dos neurônios olfatórios pelo vírus, impedindo a transmissão da sinalização olfativa. Para Hajare et al. (2021), o zinco sérico pode relacionar-se diretamente à anosmia e à disfunção do paladar, uma vez que serve como fator chave para a atividade da anidrase carbônica, mecanismo funcional presente no muco nasal e na saliva. Concomitante a isso, assim como supracitado, a ACE2, mais uma vez, é referida pelo autor como receptora direta do SARS-CoV-2. Mehraeen et al. (2021) cita que, apesar da patogênese exata da Covid-19 que causa anosmia e ageusia permanecer obscura, possíveis justificativas podem ser o envolvimento SNC e do epitélio nasal danificado pelos microrganismos, explicada pela capacidade do vírus em penetrar o epitélio olfatório ser neuroinvasivo em humanos. Como se sabe, a rota de entrada dos coronavírus é através dos nervos olfatórios ou trigêmeo periférico no SNC, o que colabora para ocasionar disosmia e disgeusia por meio de tais danos. Além disso, os estímulos moleculares desencadeadores da parosmia são melhor esclarecidos, segundo Rashid et al. (2021), trazendo que o possível mecanismo é a conexão incorreta dos neurônios olfatórios, ocasionando que o dano maior seja a reabilitação inadequada das terminações olfatórias, levando à interpretação equivocada pelos seguimentos do lobo temporal.

Portanto, a pandemia pela infecção por SARS-CoV-2 vem sendo alicerce para que pesquisas surjam a fim de entender a fisiopatologia dos distúrbios olfatórios, assim como buscar alternativas terapêuticas para tal. As estratégias de tratamento da disfunção olfatória secundária à Covid-19 incluem vários medicamentos e suplementos em estudo, dando ênfase para a suplementação de vitamina B12 e de zinco, entretanto, sua ação exata ainda não foi estabelecida. Além disso, o treinamento olfatório visa aumentar a capacidade olfatória com base na plasticidade neuronal do sistema, que consiste na técnica da inalação consciente de pelo menos quatro odores diferentes pelo menos duas vezes ao dia por vários meses, tratando-se de uma opção terapêutica simples e sem efeitos colaterais para várias causas de perda de cheiro (Hajare et al, 2021).

4. Conclusão

O provável é que o vírus vá no nervo e cause uma inflamação e uma lesão das células de sustentação do nervo olfatório. Sob essa perspectiva, a anosmia pós-viral, principalmente, tem sido apontada como possível fator de risco, ou indicador, para o futuro aparecimento de doenças neurodegenerativas. Podem ocorrer distúrbios olfativo-gustativos em intensidades variáveis e prévios aos sintomas gerais da Covid-19, devem ser considerados como parte dos sintomas da doença, mesmo em quadros leves. Não há ainda evidências científicas de tratamentos específicos para tais distúrbios na Covid-19, sendo de suma importância que estudos posteriores consigam, por meio de empirismo clínico, melhor propedêutica para esses casos, principalmente aqueles que manifestam-se como sequela duradoura da infecção por SARS-CoV-2.

Referências

- Aziz, M., Perisetti, A., Smith, W. M. L., Gajendran, M., Bansal, P. & Goyal, H. (2020). Taste Changes (Dysgeusia) in COVID-19: A systematic review and metaanalysis. *Gastroenterology*, 159 (3), 1132-1133
- Benvenuto, D., Giovanetti, M., Ciccozzi, A., Spoto, S., Angeletti, S. & Ciccozzi, M. (2020). A nova epidemia de coronavírus de 2019: evidências para a evolução do vírus. *J Med Virol*, 92 (4): 455-459
- Brann, D., Tsukahara, T., Weinreb, C., Logan, D. W. & Datta, S. R. (2020). A expressão não neural dos genes de entrada da SARS-CoV-2 no epitélio olfatório sugere mecanismos subjacentes à anosmia em pacientes com COVID-19. *BioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.03.25.009084>.
- Britto, D. B. L. A., Rocha, M. F. B., Costa, L. F. S. de B., Costa Filho, C. F. B., Tenorio, B. M., Maia, C. S., Medeiros, J. P., & Tenorio, F. C. A. M. (2020). Achados neurológicos, alterações sensoriais da função olfativa, gustativa e auditiva em pacientes com Covid-19: uma revisão literária. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 46 (4174), 1-8. <https://doi.org/10.25248/reas.e4174.2020>
- Cao, Y., Li, L., Feng, Z., Wan, S., Huang, P., Sun, X., Wen, F., Huang, X., Ning, G. & Wang, W. (2020) Análise genética comparativa do novo coronavírus (2019-nCoV / SARS-CoV-2) receptor ACE2 em diferentes populações. *Cell Discov*, 6 (11), 12-20. <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0147-1>
- Chan, J. F., Yuan, S. & Kok, K. H. (2020) Um agrupamento familiar de pneumonia associada ao novo coronavírus de 2019 indicando transmissão pessoa a pessoa: um estudo de um agrupamento familiar. *The Lancet*, 395 (10223): 514–523. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9)
- Chen, N., Zhou, M. & Dong, X. (2020) Características epidemiológicas e clínicas de 99 casos de pneumonia por coronavírus em 2019 em Wuhan, China: um estudo descritivo. *The Lancet*, 395 (10223): 507-513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- Costa, K. V. T., Carnaúba, A. T. L., Rocha, K. W., Andrade, K. C. L., Ferreira, S. M. S. & Menezes, P. L. (2020). Olfactory and taste disorders in COVID-19: a systematic review. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 86 (6), 781-792
- Duika, L. B. W., Campbell, M. & Kelly, C. (2020). Altered smell and taste: anosmia, parosmia and the impact of long Covid-19. *MedRxiv*, 11 (26), 1-19
- Fodoulian, G., Tuberosa, J., Rossier, D., Landis, B. N., Carleton & Rodriguez, U. (2020). O receptor SARS-CoV-2 e os genes de entrada são expressos por células sustentaculares no neuroepitélio olfatório humano. *BioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.03.31.0132687>
- Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C. & He, J. (2020) Características clínicas da nova infecção por coronavírus em 2019 na China. *Medrxiv*
- Hajare, P. S., Harugop, A. S., Goswami, L., Padmavathy, O., Aggarwal, U. & Reddy, Y. L. (2021). Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in Coronavirus Disease (COVID-19): A Cross Sectional Study in Our Tertiary Care Hospital. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.*, 1-4.
- Lechien, J. R., Chiesa-Estomba, C. M., De Siati, D. R., Horoi, M., Le Bom, S. D., Rodriguez, A. & Saussez, S. (2020). Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. doi: 10.1007/s00405-020-05965-1.
- Li, Y., Bai, W. Z. & Hashikawa T. (2020). O potencial neuroinvasivo de SARS-CoV2 pode desempenhar um papel na insuficiência respiratória de pacientes COVID-19. *J Med Virol.*, doi: 10.1002 / jmv.25728.
- Mehraeen, E., Behnezhad, F., Salehi, M. A., Noori, T. & Harandi, H. (2021). Olfactory and gustatory dysfunctions due to the coronavirus disease (COVID-19): a review of current evidence. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 278 (1), 307-312.
- Mendonça, C. V., Neto, J. A. M., Sukuzi, F. A., Orth, M. S., Neto, H. M. & Nacif, S. A. (2020). Olfactory dysfunction in COVID-19: a marker of good prognosis? *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 1-6.
- Pimentel, B. N. (2020). As disfunções olfativas e gustativas como apresentação clínica da COVID-19. *Research, Society and Development*, 9 (8), 1-10.
- Rashid, R. A., Alaqeedy, A. A. & Ani, R. M. A. (2021). Parosmia Due to COVID-19 Disease: A 268 Case Series. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.*, 1-8.
- Saniasiaya, J. & Narayanan, P. (2021). Parosmia post COVID-19: an unpleasant manifestation of long COVID syndrome. *Postgrad Med J Month*, 1 (1).
- Sungnak, W., Huang, N. & Bécavin, C. (2020). Os fatores de entrada do SARS-CoV-2 são altamente expressos nas células epiteliais nasais juntamente com os genes da imunidade inata. *Nat Med.*, 26 (3), 681-687.

Vaira, L. A., Deiana, G., Fois, A. G., Pirina, P., Madeddu, G., De Vito, A., Babudieri, S., Petrocelli, M., Serra, A., Bussu, F., Ligas, E., Salzano, G. & De Riu, G. (2020). Objective evaluation of anosmia and ageusia in COVID-19 patients: Single-center experience on 72 cases. *Head & Neck*, 42(6), 1252–1258. <https://doi.org/10.1002/hed.26204>

Xu, H., Zhong, L., Deng, J. & Peng, J. (2020). High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci*, 12 (1), 1-5.

Zou L., Ruan, F. & Huang, M. (2020). Carga viral de SARS-CoV-2 em amostras do trato respiratório superior de pacientes infectados. *N Engl J Med.*, 382 (19), 1177-1179.