

Revisão integrativa sobre disfunções olfatórias causadas pela COVID-19

Integrative review on olfactory dysfunctions caused by COVID-19

Revisión integrativa sobre las disfunciones olfativas por COVID-19

Recebido: 23/03/2022 | Revisado: 01/04/2022 | Aceito: 07/04/2022 | Publicado: 12/04/2022

Daniela Vieira Buchaim

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9914-1262>
Universidade de Marília, Brasil
E-mail: danibuchaim@usp.br

Laura Badiz Furlaneto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9095-4761>
Universidade de Marília, Brasil
E-mail: laurafurlaneto@hotmail.com

Maria Eduarda Guelfi Pinto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3152-6705>
Universidade de Marília, Brasil
E-mail: dudaguelfii@outlook.com

Natália Lopes Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0154-4216>
Universidade de Marília, Brasil
E-mail: natalia.lopes.silva@hotmail.com

Tarek Mustafa Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1961-3408>
Universidade de Marília, Brasil
E-mail: tarekoliveira@hotmail.com

Otávio Simões Giroto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0518-0795>
Universidade de Marília, Brasil
E-mail: otgirotto@gmail.com

Yuuki Daniel Tahara Vilas Boas

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1970-1515>
Universidade de Marília, Brasil
E-mail: yukki_10@hotmail.com

Gabrielle Gomides Marconato

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1672-7581>
Universidade de Marília, Brasil
E-mail: gabrielleg.marconato@gmail.com

João Victor Pereira Rocha

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6222-4734>
Universidade de Marília, Brasil
E-mail: rochjv@hotmail.com

Lucas Ryuiti Adati

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1093-5005>
Universidade de Marília, Brasil
E-mail: lucas.adati@hotmail.com

Resumo

O estudo visa reunir e sintetizar informações científicas relacionadas às disfunções olfatórias provocadas pelo SARS-CoV-2 (COVID-19). Trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada a partir de periódicos científicos publicados no período de agosto a dezembro de 2021. Foram incluídos artigos originais com revisões bibliográficas sistemáticas, estudos retrospectivos observacionais, estudos descritivos prospectivos, estudos caso-controle e estudos de meta-análises. Concluiu-se que os sintomas relacionados às disfunções olfatórias causadas pela COVID-19 oscilam de acordo com a idade, sexo, genética, estágio da doença e comorbidades pré-existentes. Ainda é incerto o mecanismo de atuação pelo vírus para promover alterações sensoriais. As principais evidências sugerem disseminação viral através do neuroepitélio da fenda olfatória, com consequente infiltração no bulbo olfatório ou mecanismo de perda neural, com a lesão direta dos neurônios sensoriais olfativos. Dada a complexidade da infecção causada pela COVID-19 torna-se primordial a continuidade de pesquisas temáticas, principalmente, em relação às novas variantes do SARS-CoV-2.

Palavras-chave: SARS-CoV-2; Síndrome respiratória aguda grave; Disfunção olfativa; Hipogeusia; Ensino.

Abstract

The study aims to gather and synthesize scientific information related to olfactory dysfunctions caused by SARS-CoV-2 (COVID-19). This is an integrative literature review carried out from scientific journals published from August to December 2021. Original articles with systematic literature reviews, retrospective observational studies, prospective descriptive studies, case-control studies and meta-studies were included meta-analyses. It was concluded that symptoms related to olfactory dysfunctions caused by COVID-19 vary according to age, sex, genetics, stage of the disease and pre-existing comorbidities. The mechanism of action by the virus to promote sensory changes is still uncertain. The main evidence suggests viral dissemination through the olfactory cleft neuroepithelium, with consequent infiltration in the olfactory bulb or neural loss mechanism, with direct damage to the olfactory sensory neurons. Given the complexity of the infection caused by COVID-19 it is essential to continue thematic research, especially in relation to the new variants of SARS-CoV-2.

Keywords: SARS-CoV-2; Severe acute respiratory syndrome; Olfactory dysfunction; Hypogeusia; Teaching.

Resumen

El estudio tiene como objetivo recopilar y sintetizar información científica relacionada con las disfunciones olfativas causadas por el SARS-CoV-2 (COVID-19). Esta es una revisión integrativa de la literatura realizada a partir de revistas científicas publicadas de agosto a diciembre de 2021. Se incluyeron artículos originales con revisiones sistemáticas de la literatura, estudios observacionales retrospectivos, estudios descriptivos prospectivos, estudios de casos y controles y metaestudios. Se concluyó que los síntomas relacionados con las disfunciones olfatorias provocadas por el COVID-19 varían según la edad, el sexo, la genética, el estadio de la enfermedad y las comorbilidades preexistentes. El mecanismo de acción del virus para promover cambios sensoriales aún es incierto. La principal evidencia sugiere diseminación viral a través del neuroepitelio de la hendidura olfatoria, con la consiguiente infiltración en el bulbo olfatorio o mecanismo de pérdida neural, con daño directo a las neuronas sensoriales olfatorias. Dada la complejidad de la infección por COVID-19 es fundamental continuar con la investigación temática, especialmente en relación con las nuevas variantes del SARS-CoV-2.

Palabras clave: SARS-CoV-2; Síndrome respiratorio agudo severo; Disfunción olfativa; Hipogeusia; Enseñanza.

1. Introdução

O SARS-CoV-2 é um vírus de fita simples de RNA positivo pertencente à família *Coronaviridae* (Yesudhas et al., 2020). De acordo com suas características genéticas, os vírus pertencentes a esta família são divididos em quatro gêneros: *Alpha coronavirus*, *Beta coronavirus*, *Gama coronavirus* e *Delta coronavirus*. Destes, apenas os *Alpha coronavirus* e *Beta coronavirus* são responsáveis por causar infecções em humanos (Bai et al., 2020). O SARS-CoV-2 é constituído do *Beta coronavirus*, que faz parte outras cepas epidêmicas como MERS-CoV e SARS-CoV (Bordallo et al., 2020).

A infecção das células do hospedeiro se faz através da interação de uma glicoproteína conhecida como *spike* (S), localizada no envelope viral, com a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) presente nas células do hospedeiro e distribuída, principalmente, nos pneumócitos do tipo 2. Com efeito, o dano inicialmente desencadeado nas células infectadas é proveniente da ação citopatológica do vírus e, posteriormente, esse dano é causado por meio de mecanismos adicionais derivados de uma resposta imunológica desregulada (Santos Neto et al., 2021; Montalvan et al., 2020).

Em média, o início dos sintomas do COVID-19 ocorre entre 5 a 6 dias após a infecção do SARS-CoV-2, mas podem surgir até 14 dias depois da invasão viral. Grande parte dos infectados são portadores de formas brandas da doença e apresentam bom prognóstico com baixa probabilidade de internação hospitalar e complicações do quadro clínico (Nascimento et al., 2022; Cardoso et al., 2021; Xavier et al., 2020). A sintomatologia do COVID-19 apresenta-se mais frequentemente com tosse seca, febre e cansaço, mas pode-se desenvolver em formas graves, com sintomas respiratórios, como dispnéia. Menos comumente, há dor de garganta, diarreia, cefaléia, perda de sabor e/ou cheiro (Kutsuna, 2021).

As disfunções olfatórias (DO), em específico, apresentam etiologia variada destacando-se as doenças nasais e sinusais obstrutivas, infecções do trato respiratório superior, traumatismo cranioencefálico, envelhecimento, exposição a tóxicos e algumas medicações, neoplasias nasais ou intracranianas, patologias psiquiátricas e neurológicas, iatrogenia, causas idiopáticas e congênitas (Berlin et al., 2020; Meng et al., 2020). Em pacientes acometidos por COVID-19, as disfunções olfatórias podem apresentar-se como sintomas único e/ou associado com alterações gustativas. Nessas situações, as causas possivelmente

relacionam-se ao acometimento do epitélio olfatório, localizado nas vias aéreas superiores, afetando principalmente componentes não-neuronais (Huynh et al., 2020; Lima et al., 2021). Podem, também, ter ligação com alterações do sistema nervoso causadas pelo SARS-CoV-2 devido ao seu neurotropismo (Gupta et al., 2020). No entanto, informações a respeito da relação entre as disfunções olfatórias e a COVID-19 necessitam ser elucidadas.

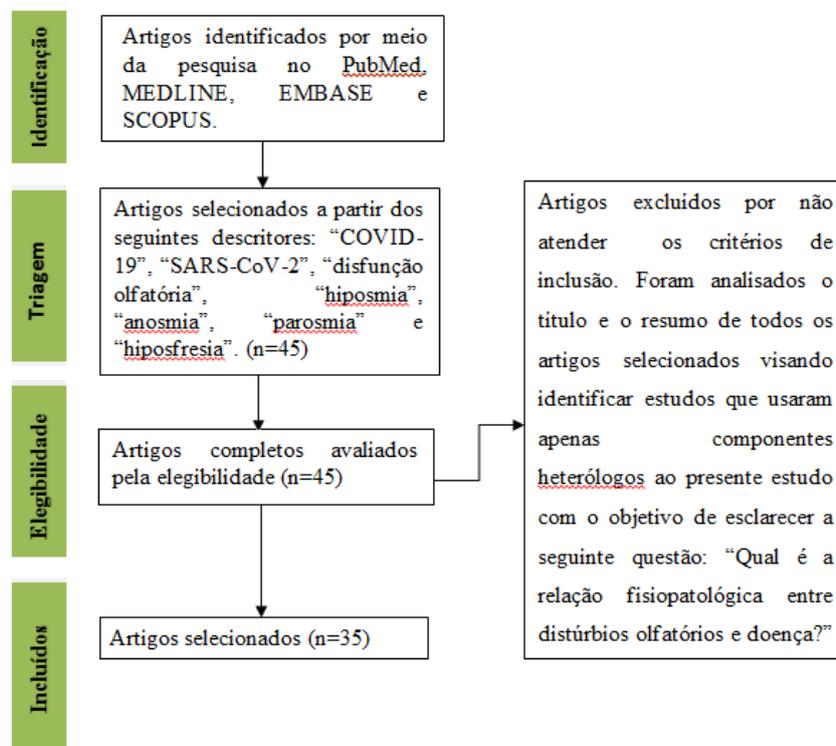
Nessa acepção, o estudo visa reunir e sintetizar dados científicos relacionados às disfunções olfatórias provocadas pelo SARS-CoV-2 (COVID-19).

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura (Pereira et al., 2018) realizada a partir de periódicos indexados na base de dados PubMed/MEDLINE, EMBASE e SCOPUS publicados no período de agosto a dezembro de 2021. Foram utilizados os seguintes descritores na pesquisa: “COVID-19”, “SARS-CoV-2”, “disfunção olfatória”, “hiposmia”, “anosmia”, “parosmia”, “hiposfresia” e “hipogeusia”.

Incluíram-se artigos originais com revisões bibliográficas sistemáticas, estudos retrospectivos observacionais, estudos descritivos prospectivos, estudos caso-controle e estudos meta-análises associados à relação fisiopatológica entre distúrbios olfativos e infecção provocada pela COVID-19. Como critério de inclusão foi analisado o título e o resumo de todos os artigos selecionados visando identificar pesquisas que usaram apenas componentes heterólogos ao presente estudo com o objetivo de esclarecer a seguinte questão: “Qual é a relação fisiopatológica entre distúrbios olfatórios e doença COVID-19?” (Figura 1).

Figura 1. Metodologia de pesquisa utilizada no trabalho.



Fonte: Elaborada pelos autores (2022).

3. Resultados e Discussão

Na Tabela 1 encontra-se a relação dos textos escolhidos para análise neste artigo.

Tabela 1. Relação dos trabalhos selecionados para discussão nesta pesquisa.

Autores	Objetivo	Metodologia	Resultados	Conclusão
D'Ascanio et al. (2021)	Quantificar a prevalência e a gravidade da perda subjetiva do olfato em pacientes ambulatoriais, internados com infecção confirmada de síndrome respiratória aguda grave por coronavírus 2 (SARS-CoV-2) comparando-os com controles saudáveis.	Consiste em um estudo de caso controle realizado no Hospital Santa Croce AORMN, (Itália). Buscou-se rastrear os resultados em relação à disfunção olfatória em pontos de tempo seriados.	Pacientes com Covid-19 apresentaram mais disfunção olfatória do que os saudáveis. Os pacientes que estavam internados relataram menor perda de olfato comparado aos ambulatoriais. Grande parte dos pacientes se recuperaram em 30 dias.	O prognóstico para a recuperação do olfato foi promissor. Pacientes ambulatoriais relatam maior perda olfatória do que pacientes hospitalizados. A perda olfativa ocorre, geralmente, nos estágios iniciais da doença.
Feehan et al. (2021)	Avaliar frequência e definição da infecção por SARS-CoV-2 na população de Louisiana, EUA.	No estudo transversal, feito em Luisiana foram coletadas amostras de 4.778 adultos residentes em Nova Orleans e Baton Rouge. Foram realizados exames de raspagem da nasofaringe para testar a infecção ativa (PCR) e coleta de sangue para teste para infecção anterior (IgG), com o objetivo de relacionar a anosmia/ageusia com a infecção.	A anosmia e a ageusia foram fortemente associados aos pacientes positivados com COVID-19. Dados mostraram que mais de 40% tiveram essa associação. Os sintomáticos apresentam maior quantidade de vírus. Evidenciou-se que entre o grupo de 29 aos 60 anos ocorreu a maior probabilidade de sintomas como a perda de olfato e paladar.	A perda de paladar e de olfato é um sintoma frequente da SARS-CoV-2 e importante para diferenciar de outras doenças. Notou-se alta porcentagem de indivíduos infectados que apresentaram a anosmia e ageusia.
Galluzzi et al. (2021)	Estudar a incidência e os fatores de risco relacionados pela perda do olfato e gosto em pacientes contaminados com a COVID-19.	O método foi o observacional retrospectivo com 376 pacientes infectados por SARS-CoV-2 internados no Hospital San Gerardo em Monza, na Itália, entre março à julho de 2020. Conjuntamente, a esse estudo, todos os pacientes responderam questionários por contendo dados sobre idade, sexo, tabagismo e características clínicas.	As disfunções olfativas e gustativas foram correlacionadas diretamente com o tabagismo e histórico de alergia. Constatou-se que a porcentagem de quem é tabagista e/ou com alergias apresentaram perda de olfato e paladar.	Evidenciou-se que tanto o tabagismo, quanto um histórico de alergia (particularmente respiratório) aumentam a probabilidade de perda de cheiro e sabor em pacientes infectados pela COVID-19.
Gozen et al. (2021)	Aferir a frequência da perda de olfato exclusivamente em pacientes contaminados pelo COVID-19 comprovada em teste laboratorial.	Adotou-se o método de estudo de caso-controle. O primeiro, grupo controle não infectado, contou com 31 pacientes sem doença nasal crônica ou história de cirurgia nasal. O segundo e o terceiro, grupo caso com COVID-19, foram divididos em grupo 2 (pacientes sem perda olfatória) e o grupo 3 (pacientes com perda olfatória).	No grupo 2 e grupo 3 notou-se perda de olfato e paladar com porcentagem, respectivamente de 52% e 42%. A taxa de distúrbio olfatório em pacientes infectados foi de 52% (resultado do questionário), porém no teste objetivo a porcentagem certificou 83%.	Verificou-se que a disfunção olfatória e gustativas são muito frequentes em pacientes infectados pelo COVID-19. Contudo, a porcentagem dos resultados de perda do olfato nesses pacientes foi muito superior com o método de teste objetivo em relação aos resultados apresentados nos questionários.
Hopkins et al. (2021)	Identificar a quantidade de pacientes que relataram a percepção de prejuízo quimiossensorial (olfato e paladar), antes e durante a contaminação pela COVID-19.	Aplicou-se questionário multilíngue internacional visando analisar a quantidade autorrelatada e a percepção em modalidades quimiossensoriais diferentes (olfato, paladar), antes e durante a contaminação do vírus COVID-19.	Foram avaliados 4.039 pacientes diagnosticados com COVID-19. Observou-se perda significativa de olfato, paladar durante a doença. Destacou-se que a obstrução nasal não está relacionada a perda de olfato. Além disso, tanto os pacientes de teste laboratorial, quanto os de avaliação clínica obtiveram prejuízos quimiossensoriais.	Constatou-se que a deficiência quimiossensorial (olfato e paladar) está relacionada à infecção por SARS-CoV-2. Portanto, a doença consegue interromper os mecanismos neurais sensoriais.
Le Bon et al. (2021)	Pesquisar a progressão da quimiossensação em testes psicofísicos em pacientes que tiveram uma perda rápida quimiossensorial causada pela contaminação da COVID-19.	Usou-se o método de corte prospectivo em pacientes que tiveram perda quimiossensorial devido a contaminação pelo vírus da COVID-19, confirmados pelo teste RT-PCR ou sorologia. Foram avaliadas a função olfativa e gustativa.	O estudo analisou 72 pacientes. Constatou-se depois de 37 dias que 37% deles apresentaram distúrbio olfatório. A anosmia média correspondeu 5 semanas, antes de melhorar o olfato. A detecção do limite de odor foi a mais prejudicada.	Após 5 semanas de perda quimiossensorial, causada pelo COVID-19, pacientes ainda apresentaram sinais disósmicos e prejuízos na sensibilidade nasal, mas grande parte apresentou palavra normal após esse período. Os pesquisadores sugeriram que a principal causa da disfunção olfatória seria neuroepitelial. Acredita-se que não há prejuízo no sistema nervoso central.

Niklassen et al. (2021)	Testar a disfunção quimiossensorial e a recuperação com base em testes psicofísicos na COVID-19 durante o curso da doença.	Os 111 pacientes que participaram do estudo apresentaram PCR positivo para SARS-COV-2. Foram testados 3, 28 e 169 dias após a infecção com testes olfativos e de sabor.	Notou-se diferença na função olfatória durante e após a infecção. Durante a infecção, 21% eram anósmicos, 49% hipósmicos e 30% normósmicos. Após a infecção, apenas 1% era anósmico, 26% hipósmico e 73% normósmico. Após conciliar todos os testes, 22% tinham disfunção olfatória e gustativa combinada durante a infecção. Após a infecção, nenhum paciente apresentou disfunção combinada.	A recuperação do olfato e paladar ocorrem, geralmente, primeiros 28 dias.
Saussez et al. (2021)	Compreender as causas de incidência de anosmia e se, em pacientes com formas mais graves de COVID-19, a anosmia é realmente menos prevalente.	Trata-se de revisão de literatura.	Ficou claro que a inflamação e a obstrução da fenda olfatória causaram perda condutiva localizada, porém essa não pode ser responsável pela perda olfatória em todos os pacientes. Observou-se lesão das células sustentadoras do epitélio olfatório. Não foi possível definir a causa pelo qual os pacientes com uma forma moderada a grave de infecção por COVID-19 têm menos envolvimento olfatório. A apoptose de neurônios receptores olfatórios infectados podem prevenir a propagação anterógrada do vírus para o bulbo olfatório e para o sistema nervoso central. Logo os neurônios olfatórios podem se regenerar podendo criar resposta protetora programada a vírus neurotrópicos que diminuem a gravidade da infecção.	Comprovou-se o valor da perda de olfato como um sintoma do COVID-19.
Trachoothama et al. (2021)	Analisar o comprometimento do paladar e do sabor em pacientes contaminados por SARS-CoV-2.	Utilizou-se o método de estudo de caso-controle, onde foram selecionados 366 tailandeses, sendo que 122 (grupo caso) testaram positivo SARS-CoV-2 e 244 (grupo controle) negativos. Identificou-se mudanças de paladar, cheiro e apetite, por meio de escala visual analógica autorreferida. Também foram avaliados os gostos de doce, salgado, umami, azedo, amargo e picante usando o TASTE-26.	Constatou-se perda completa (anosmia e ageusia) somente no grupo caso, ou seja, aqueles que estavam contaminados com vírus. A análise multivariada certificou que anosmia e ageusia foram os melhores preditores de positividade para SARS-COV-2, seguidos por perda de fome e hipertermia.	Concluiu-se que os pacientes que obtiveram perda completa do paladar e/ou do olfato foram positivados no teste de PCR, ou seja, constado infectado por SARS-CoV-2. Portanto, confirma-se que a perda súbita, completa e simultânea do paladar e do cheiro está associada à COVID-19.
Zheng et al. (2021)	Identificar potenciais lesões neurológicas que podem direcionar ações para melhorar a detecção e evitar essas complicações decorrentes da contaminação pelo vírus da COVID-19.	Utilizou-se camundongos transgênicos K18-hACE2 que foram infectados com uma quantidade específica de SARS-CoV-2.	Observou-se problemas graves no pulmão e, em alguns camundongos, no cérebro. A infusão de plasma de um paciente recuperado em outro com a doença protegeu contra a doença letal o que estava infectado. Os camundongos desenvolveram anosmia logo após a infecção.	O pré-tratamento com plasma preveniu a maioria dos sinais, porém não preveniu a anosmia. Logo, os camundongos são um ótimo molde para estudar a base patológica do COVID-19.
Agyeman et al. (2020)	Determinar a incidência da perda de olfato e gosto em pacientes contaminados com a COVID-19.	Utilizou-se do método de estudo revisão sistemática e meta-análise. Só foram incluídos estudos no qual os pacientes estavam contaminados pela COVID-19.	A porcentagem de pacientes que apresentaram perda de olfato e de paladar foram respectivamente de 41% e 38%. Além disso, evidenciou-se que quanto mais idoso é o paciente menor a incidência de disfunções. Houve maior prevalência de perda de olfato do que gustativa.	Grande parte dos pacientes contaminados pela COVID-19 apresentaram alterações no paladar e olfato. No entanto, ainda é necessário estudos para estabelecer causalidade.
Estomba et al. (2020)	Avaliar a disfunção olfatória ocasionada pelo vírus da COVID-19.	O estudo foi baseado em coleta de dados retrospectivamente em três hospitais universitários. Foram aplicados questionários e análise estatística para	Participaram do estudo 751 pacientes. 83% relataram perda total de olfato e 17% perda parcial. Após um período de tempo, 37% dos pacientes ainda	O mecanismo da anosmia não está claro. Algumas evidências sugerem disseminação viral através do neuroepitélio da fenda

		mensuração dos resultados.	descreveram uma perda subjetiva persistente do olfato, 14% retrataram parcial recuperação e 49% relataram recuperação completa.	olfatória, em consequência da infiltração no bulbo olfatório.
Lima et al. (2020)	Averiguar se a perda de olfato está relacionada à contaminação pela COVID-19.	Utilizou-se o método de estudo caso-controle, sendo que 23 estavam contaminados (grupo caso) e 34 não contaminados (grupo controle) por COVID-19. Todos pacientes foram atendidos na FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brasil, entre abril e maio de 2020. Foram separados dentro do grupo caso aqueles que perderam olfato e, também, os que não apresentaram nenhum comprometimento olfatório.	Os pacientes foram avaliados pelo Q-SIIT, que é uma identificação rápida e descartável de três itens do teste de cheiro, feito por médico treinado. Pacientes do grupo controle não tiveram nenhum sintoma. A perda de olfato foi constatada em 40% dos pacientes contaminados pelo COVI-19.	Verificou-se que o prejuízo ou a perda do olfato está relacionada a contaminação por SARS-CoV-2. O Q-SIT se mostrou confiável para uso como teste rápido de triagem, que detecta se houve ou não prejuízo olfatório.
Parma et al. (2020)	Estudar a quantidade autorrelatada e a qualidade da percepção em 3 modalidades quimiossensoriais distintas (cheiro, sabor e quimiestesia) antes e durante o COVID-19.	Aplicou-se um questionário multilíngue com a finalidade de analisar a quantidade e a qualidade, antes e durante o COVID-19, da percepção em três modalidades quimiossensoriais, sendo elas: olfato, paladar e quimiestesia. O relatório investigou 4.039 pessoas.	Notou-se redução média da função olfativa (-79,7 ± 28,7, média ± DP), paladar (-69,0 ± 32,6) e quimiestesia (-37,3 ± 36,2) durante COVID-19.	O comprometimento quimiossensorial associado ao COVID-19 não se limita ao olfato, mas também afeta o paladar e a quimiestesia. A obstrução nasal não foi a responsável pela perda do olfato.
Patel et al. (2020)	Investigar a incidência de anosmia e ageusia em pacientes adultos contaminados pela SARS-CoV-2, com a confirmação de teste laboratorial.	O método de estudo escolhido foi análise observacional retrospectiva de pacientes confirmados com COVID-19 em um hospital de Londres entre março e abril de 2020. Os sintomas foram retirados de dados clínicos coletados rotineiramente e consultas telefônicas. Utilizou-se estatísticas descritivas.	Entre 386 pacientes contaminados 55% relataram anosmia e ageusia. Segundo o estudo a anosmia é o sintoma que aparece mais rapidamente que é de 4 dias e a duração é em média de 8 a 10 dias.	Evidenciou-se que mais da metade dos pacientes contaminados pelo vírus COVID-19 tiveram anosmia e ageusia.
Saniasiaya et al. (2020)	Estimar a incidência total de pacientes contaminados pela COVID-19 que apresentaram disfunção olfatória.	O método de estudo utilizado foi à revisão sistemática e a meta-análise visando analisar a incidência de indivíduos contaminados por COVID-19 com perda de olfato.	Foram analisados 1.162 estudos. Notou-se que a incidência relacionada com a disfunção olfatória em pacientes com COVID-19 foi de 48%. Em relação à população identificou-se alterações olfatórias em 54% dos infectados europeus, 51% norte-americanos, 31% asiáticos. Ressalta-se que a anosmia, hiposmia e disosmia foram verificados em 35%, 36% e 2% dos pacientes, respectivamente.	Evidencia-se que a porcentagem de pacientes infectados pela COVID-19 e que obtiveram perda de olfato foi de 48%. No entanto, notam-se divergências nos resultados de estudos devido ao relato de falso-negativo.
Speth et al. (2020)	Determinar a prevalência, gravidade e tempo de disfunção olfatória em COVID-19 em relação a outros sintomas nasossinusais e pulmonares.	Os pacientes que positivaram para COVID-19 no período de 6 semanas, foram classificados em 4 escalas: nenhum, leve, moderado, grave de disfunção olfatória, perda do paladar, obstrução nasal, rinorréia / produção de muco, febre, tosse e dispneia (SOB).	Grande parte dos pacientes com disfunção olfatória relatou anosmia e na maior parte foi de gravidade média. Em 49% dos casos relatou obstrução nasal e 35% relatou rinorréia, contudo nenhum deles de correlacionaram com a disfunção olfatória.	A disfunção olfatória é frequente no SARS-COV2 ocorrendo precocemente e de forma grave, frequentemente em conjunto com a perda do paladar.
Zahra et al. (2020)	Avaliar se a disfunção olfatória e gustativa decorre do potencial manifestação neurológica do coronavírus. Objetivou-se, ainda, investigar o valor do diagnóstico dos sintomas de anosmia e disgeusia para COVID-19.	Refere-se à revisão sistemática de literatura.	Os sintomas de anosmia e disgeusia foram mais comuns em mulheres e em pacientes mais jovens. Nos jovens a duração dos sintomas é maior.	A disfunção olfatória e gustativa isoladamente não serve para diagnosticar Covid-19.

Fonte: Elaborada pelos autores (2022).

Na COVID-19, mesmo com sintomas do trato respiratório superior sendo menos frequente, a doença pode manifestar-se como uma hiposmia/anosmia súbita isolada (Rodríguez-Morales, et al., 2020). Destaca-se que, aproximadamente 11% a 40% das perturbações olfatórias ocorrem por infecções virais. As alterações sensoriais pós-virais, geralmente, acontecem devido a uma obstrução nasal e pode ser acompanhada por rinorréia e sintomas de rinite. Estudos sugerem, entretanto, que a perda do olfato no COVID-19 ocorre, na maioria das vezes, independentemente desses sintomas (Bai et al., 2020; Bordallo et al., 2020; Montalvan et al., 2020). Assim, essa hipótese, no caso do SARS-CoV-2, pode ser descartada como o principal mecanismo causador da anosmia.

De acordo com o estudo Saniasiaya et al. (2020) e Estomba et al. (2020), existem vários mecanismos possíveis de disfunções olfatórias provocadas por infecção pelo SRA-CoV-2. Algumas evidências sugerem disseminação viral através do neuroepitélio da fenda olfatória, com conseqüente infiltração no bulbo olfatório. Todavia, outros estudos propõem um mecanismo de perda neural, com a lesão direta dos neurônios sensoriais olfativos. Nesse caso, a entrada do SARS-CoV-2 para o neurônio olfatório acontece através da relação da proteína Spike presente no vírus, com a ECA2 presente nas células do epitélio olfatório, que é a região mais exposta ao ar inspirado (Lima et al., 2020). Ressalta-se que os neurônios sensitivos encontrados no epitélio olfatório são os responsáveis por detectar e transmitir informações dos odores para o cérebro (Hopkins et al., 2021).

Saussez et al. (2021) identificaram que a inflamação e a obstrução da fenda olfatória causaram perda condutiva localizada, porém não foi possível definir a causa pelo qual os pacientes com uma forma moderada a grave de infecção por COVID-19 têm menos envolvimento olfatório. Os autores ressaltaram, também, que a apoptose de neurônios receptores olfatórios infectados podem prevenir a propagação anterógrada do vírus para o bulbo olfatório e para o sistema nervoso central. Assim, os neurônios olfatórios podem se regenerar podendo criar resposta protetora programada a vírus neurotrópicos que diminuem a gravidade da infecção.

Feehan et al. (2020) relataram que, em média, 40% dos pacientes positivados com COVID-19 apresentam anosmia e ageusia. Segundo Trachoothama et al. (2021), a anosmia e ageusia são os preditores de positividade para SARS-COV-2, seguidos por perda de fome e hipertermia.

Já, Patel et al. (2020) disseram que em pacientes contaminados 55% apresentam anosmia e ageusia. Segundo o estudo a anosmia é o sintoma que aparece mais rapidamente (em, aproximadamente, 4 dias). A duração é em média de 8 a 10 dias.

Nesse mesmo sentido, Saniasiaya et al. (2020) salientaram que a incidência relacionada com a disfunção olfatória em pacientes com COVID-19 foi de 48%. Em relação à população identificaram-se alterações olfatórias em 54% dos infectados europeus, 51% norte-americanos, 31% asiáticos. Ressalta-se que a anosmia, hiposmia e disosmia foram verificados em 35%, 36% e 2% dos pacientes, respectivamente.

Galluzzi et al. (2021) evidenciaram-se, ainda, que tanto o tabagismo, quanto histórico de alergia (particularmente respiratório) aumentam a probabilidade de perda de cheiro e sabor em pacientes infectados pela COVID-19.

A anosmia é mais prevalente entre os doentes com COVID-19 leve e que não exigem hospitalização. É mais comum em mulheres e em pacientes mais jovens. Nos jovens a duração dos sintomas é maior. A perda olfativa ocorre nos estágios iniciais da doença. (D'Ascanio et al., 2021; Zahra et al., 2020)

Em relação à recuperação da sensibilidade sensorial, Le Bon et al. (2021) descreveram que, em média, cinco semanas após o início da perda olfativa, 37% dos pacientes ainda apresentam disfunções olfatórias. Estes resultados sugerem que a recuperação completa do olfato pode nem sempre acontecer após algumas semanas, tal como foi constatado em estudos anteriores. Em contraste, a duração relatada da anosmia foi inversamente correlacionada com os resultados olfativos, sugerindo que quanto mais longa for a anosmia inicial, mais lenta será a recuperação do olfato. A duração da anosmia inicial pode,

portanto, ser um fator prognóstico para a recuperação do olfato. Destaca-se, esta correlação não foi encontrada em outros estudos.

No entanto, dados apresentados Kutsuna (2021) apontam que o tempo médio de resolução espontânea varia de 7 a 15 dias, podendo se prorrogar por mais de 1 mês em alguns casos.

Gozen et al. (2021) identificaram, ainda, que pacientes positivos para COVID-19 apresentaram perda de olfato e, também de paladar, com porcentagem, respectivamente de 52% e 42%. A taxa de distúrbio olfatório em pacientes infectados foi de 52% (resultado do questionário), porém no teste objetivo a porcentagem certificou 83%.

Pesquisa de Agyeman et al. (2020) identificou que a porcentagem de pacientes que apresentaram perda de olfato e de paladar foram respectivamente de 41% e 38%. Além disso, evidenciou-se que quanto mais idoso é o paciente, menor será a incidência de disfunções. Houve maior prevalência de perda de olfato do que gustativa.

Niklassen et al. (2021) notaram diferença na função olfatória durante e após a infecção. Durante a infecção, 21% eram anósmicos, 49% hipósmicos e 30% normósmicos. Após a infecção, apenas 1% era anósmico, 26% hipósmico e 73% normósmico. Após conciliar todos os testes, 22% tinham disfunção olfatória e gustativa combinada durante a infecção. Após a infecção, nenhum paciente apresentou disfunção combinada. Grande parte das pessoas recupera o olfato e paladar nos primeiros 28 dias, porém 1/4 dos pacientes não recupera o paladar e olfato após esse tempo.

Em estudo sobre as lesões causadas pela COVID-19, Zheng et al. (2021) identificaram potenciais lesões neurológicas que podem direcionar ações para melhorar a detecção e evitar essas complicações decorrentes da contaminação pelo vírus da COVID-19. Para tanto, foram testados camundongos transgênicos K18-hACE2 infectados com uma quantidade específica de SARS-CoV-2. Observaram-se problemas graves no pulmão e, em alguns camundongos, no cérebro. A infusão de plasma de um paciente recuperado em outro com a doença, protegeu contra a doença letal o que estava infectado. Porém, os camundongos desenvolveram anosmia logo após a infecção. Concluiu-se que o pré-tratamento com plasma bloqueou a maioria dos sinais, porém não evitou a anosmia. Dessa forma, os camundongos podem ser molde para estudo da base patológica da COVID-19.

4. Considerações Finais

Os sintomas relacionados às disfunções olfatórias causadas pela COVID-19 oscilam de acordo com a idade, sexo, genética, estágio da doença e comorbidades pré-existentes.

Ainda é incerto o mecanismo de atuação pelo vírus para promover alterações sensoriais. As principais evidências sugerem disseminação viral através do neuroepitélio da fenda olfatória, com consequente infiltração no bulbo olfatório ou mecanismo de perda neural, com a lesão direta dos neurônios sensoriais olfativos.

Dada a complexidade da infecção causada pela COVID-19 torna-se primordial a continuidade de pesquisas temáticas, principalmente, em relação às novas variantes do SARS-CoV-2.

Referências

- Agyeman, A. A., Chin, K. L., Landersdorfer, C. B., Liew, D. & Asenso, R. O. (2020). Smell and taste dysfunction in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clinic Proceedings*, 95(8), 1621-1631. <https://doi.org/doi: 10.1016/j.mayocp.2020.05.030>.
- Bai, Y. X., Xu, Y. H., Wang, X., Sun, C., Guo, Y., Qiu, S. & Ma, K. W. (2020). Advances in SARS-CoV-2: a systematic review. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 24, 9208-9215. https://doi.org/10.26355/eurrev_202009_22873.
- Berlin, D. A., Gulick, R. M. & Martinez, F. J. Severe COVID-19. (2020). *New England Journal of Medicine*, 383(25), 2451-2460. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmcp2009575>.
- Bordallo, B., Bellas, M., Cortez, A. F., Vieira, M. & Pinheiro, M. (2020). Severe COVID-19: what have we learned with the immunopathogenesis? *Advances in Rheumatology*, 20(60), 1-13. <https://doi.org/10.1186/s42358-020-00151-7>.

- Cardoso, R. F., Alberto, D., Maués, S. C. C., Silva, S. R. M., Abreu, A. C., Coelho, J. S. M., Marinho, M. T. B., Pinto, I. C. S. & Meireles, A. A. V. (2021). COVID-19: Um desafio epidemiológico. *Research, Society and Development*, 10(7), e32110716313. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i7.16313>.
- D'ascanio, L., Pandolfini, M., Cingolani, C., Latini, G., Gradoni, P., Capalbo, M., Frausini, G., Maranzano, M., Brenner, M. J. & Di Stadio, A. (2021). Olfactory dysfunction in COVID-19 patients: prevalence and prognosis for recovering sense of smell. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*, 164(1), 82-86. <https://doi.org/10.1177/0194599820943530>.
- Estomba, C. M. C., Lechien, J. R., Radulesco, T., Michel, J., Sowerby, L. J., Hopkins, C. & Saussez, S. (2020). Patterns of smell recovery in 751 patients affected by the COVID-19 outbreak. *European Journal of Neurology*, 27(11), 2318-2321. <https://doi.org/10.1111/ene.14440>.
- Feehan, A. K., Fort, D., Velasco, C., Burton, J. H., Garcia-Diaz, J., Price, E. G. H., Sapp, E., Pevey, D. & Seoane, L. (2020). The importance of anosmia, ageusia and age in community presentation of symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection in Louisiana, USA: a cross-sectional prevalence study. *Clinical Microbiology and Infection*, 27(4), 1-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2020.12.029>.
- Galluzzi, F., Rossi, V., Bosetti, C. & Garavello, W. (2021). Risk factors for olfactory and gustatory dysfunctions in patients with SARS-CoV-2 infection. *Neuroepidemiology*, 55(2), 154-161. <http://dx.doi.org/10.1159/000514888>.
- Gozen, E. D., Aliyeva, C., Tevetoglu, F., Karaali, R., Ilker, I., Yener, M. & Ozdogan, H. A. (2021). Evaluation of olfactory function with objective tests in COVID-19 positive patients: a cross-sectional study. *Ear, Nose & Throat Journal*, 100(2), 169-173. <http://dx.doi.org/10.1177/0145561320975510>.
- Gupta, A., Madhavan, M. V., Sehgal, K., Nandini, N., Mahajan, S., Sehrawat, T. S., Bikdeli, B., Ahluwalia, N., Ausiello, J. C. (2020). Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nature Medicine*, 26(7), 1017-1032. <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>.
- Hopkins, C., Alanin, M., Philpott, C., Harries, P., Whitcroft, K., Qureishi, A., Anari, S., Ramakrishnan, Y., Sama, A., Davies, E., Stew, B., Gane, S., Carrie, S., Hathorn, I., Boak, D. & Kumar, B.N. (2021). Management of new onset loss of sense of smell during the COVID-19 pandemic. *Clinical Otolaryngology*, 46(16), 16-22. <https://doi.org/10.1111/coa.13636>.
- Huynh, P. P., Ishii, L.E. & Ishii, M. (2020). What is anosmia? *Journal of the American Medical Association*, 324(2), 206. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.10966>.
- Kutsuna, S. (2021). Clinical manifestations of coronavirus disease. *Japan Medical Association Journal*, 4(2), 76-80. <http://dx.doi.org/10.31662/jmaj.2021-0013>.
- Le Bon, S. D., Pisarski, N., Verbeke, J., Prunier, L., Cavelier, G., Thill, M. P., Rodriguez, A., Dequanter, D., Lechien, J. R., Le Bon, O., Hummel, T. & Horoi, M. (2021). Psychophysical evaluation of chemosensory functions 5 weeks after olfactory loss due to COVID-19: a prospective cohort study on 72 patients. *European Archives of Otorhinolaryngology*, 278(1), 101-108. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06267-2>.
- Li, Q., Guan, X., Wu, P., Zhou, X. W., Yeqing, T. R., Kathy, S. & Leung, M. (2020). Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus infected pneumonia. *New England Journal of Medicine*, 382(13), 1199-1207. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2001316>.
- Lima, M. A., Silva, M. T. T., Oliveira, R.V., Soares, C. N., Takano, C. L., Azevedo, A. E., Moraes, R. L., Rezende, R. B., Chagas, I. T., Espindola, O., Leite, A. C. & Araujo, A. (2020). Smell dysfunction in COVID-19 patients: more than a yes-no question. *Journal of the Neurological Sciences*, 418, 1-3. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117107>.
- Lima, M. H. L. C., Cavalcante, A. L. B. & Leão, S. C. (2021). Pathophysiological relationship between COVID-19 and olfactory dysfunction: a systematic review. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 1078, 1-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2021.04.001>.
- Meng, X., Deng, Y., Dai, Z. & Meng Z. (2020). COVID-19 and anosmia: a review based on up-to-date knowledge. *American Journal of Otolaryngology*, 41(5), 102581. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102581>.
- Montalvan, V., Lee, J., Bueso, T., Toledo, J. & Rivas, K. (2020). Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: a systematic review. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 194, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.105921>.
- Nascimento, I. M. G., Alencar Neta, R. L., Souza, A. C., Bezerra, Y. C. P., Silva, C. J. S., Lima, E. R., Santos, R. C. P., Varela, B. R. S., Alencar, M. T., Assis, E. V. & Feitosa, A. N. A. (2022). Perfil clínico-epidemiológico dos casos de hospitalização por COVID-19 na nona região de saúde da Paraíba, Brasil. *Research, Society and Development*, 11(1), e29011124761. <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i1.24761>.
- Niklassen, A. S., Draf, J., Huart, C., Hintschich, C., Bocksberger, S., Trecca, E.M.C., Klimek, L., Le Bon, S.D, Altundag, A. & Hummel, T. (2021). COVID-19: Recovery from chemosensory dysfunction: a multicentre study on smell and taste. *Laryngoscope*, 131(5), 1095-1100. <https://doi.org/10.1002/lary.29383>.
- Parma, V., Ohla, K., Veldhuizen, M. G., Niv, M. Y., Kelly, C. E., Bakke, A. J., Cooper, K.W., Bouysset, C., Pirastu, N., Dibattista, M., Kaur, R., Liuzza, M. T., Pepino, M. Y. & Schopf, V. (2020). More than smell-COVID-19 is associated with severe impairment of smell, taste, and chemesthesis. *Chemical Senses*, 9(45), 609-622. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjaa041>.
- Patel, A., Charani E. A. D., Abdulaal, A., Denny, S. J., Mughal, N. & Moore, L. S. P. (2020). New-onset anosmia and ageusia in adult patients diagnosed with SARS-CoV-2 infection. *Clinical Microbiology and Infection*, 26(9), 1236-1241. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.05.026>.
- Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J. & Shitsuka, R. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. Santa Maria/RS: Editora UAB/NTE/UFSM. 119p.
- Rodriguez-Morales, A. J., Gallego, V., Escalera-Antezana, J. P., Méndez, C. A., Zambrano, L., Franco-Paredes, C., Suárez, J. A., Rodriguez-Enciso, H. D., Balbin-Ramon, G. J., Savio-Larriera, E., Riquez, A. & Cimerman, S. (2020). COVID-19 in Latin America: the implications of the first confirmed case in Brazil. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 35, 101613. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101613>.
- Saniasiaya, J. & Abdullah, B. (2020). Prevalence of olfactory dysfunction in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis of 27.492 patients. *The Laryngoscope*, 131(4), 865-878. <https://doi.org/10.1002/lary.29286>.

Santos-Neto, A. G., Santos, A. F., Santos, J. R., Alves, L. L., Ramos, A. C. S., Santana, A. A. M.; Santos, I. D. D. & Gaspar, L. M. A. C. (2021). COVID-19: metodologias de diagnóstico. *Research, Society and Development*, 10(5), e48810515114. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i5.15114>.

Saussez, S., Lechien, J. R. & Hopkins, C. (2021). Anosmia: an evolution of our understanding of its importance in COVID-19 and what questions remain to be answered. *European Archives of Otorhinolaryngology*, 278(7), 2187-2191. <https://doi.org/10.1177/0194599820943530>.

Speth, M. M., Cornelius, T. S., Oberle, M., Gengler, I., Brockmeier, S. J. & Sedaghat, A. R. (2020). Mood, anxiety and olfactory dysfunction in COVID-19: evidence of central nervous system involvement? *Laryngoscope*, 130(11), 2520-2525. <https://doi.org/10.1002/lary.28964>.

Trachootham, D., Thongyen, S., Ubol, A. L., Chotechuang, N., Pongpirul, W. & Prasithsirikul, W. (2021). Simultaneously complete but not partial taste and smell losses were associated with SARS-CoV-2 infection. *The Journal of Infectious Diseases*, 106, 329-337. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2021.03.083>.

Xavier, A. L. R., Silva, J. S., Almeida, J. P. C. L., Conceição, J. F. F., Lacerda, G. S. & Kanaan, S. (2020). COVID-19: clinical and laboratory manifestations in novel coronavirus infection. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 56, 1-9. <http://dx.doi.org/10.5935/1676-2444.20200049>.

Yesudhas, D., Srivastava, A. & Gromiha, M. M. (2020). COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. *Infection*, 49, 199-213. <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01516-2>.

Zahra, S. A., Iddawela, S., Pillai, K., Choudhury, R. Y. & Harky, A. (2020). Can symptoms of anosmia and dysgeusia be diagnostic for COVID-19? *Brain and Behavior*, 10(11), 1-18. <https://doi.org/doi:10.1002/brb3.1839>.

Zheng, J., Wong, L.R., Li, K., Verma, A.K., Ortiz, M.E., Lenane, C., Leidinger, M.R., Knudson, C.M., Meyerholz, D.K. & Perlman, S. (2021). COVID-19 treatments and pathogenesis including anosmia in K18-hACE2 mice. *Nature*, 589(7843), 603-607. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2943-z>.