

## **Os receptores sensoriais do sabor e a ageusia associada à infecção por SARS-CoV-2: revisão de literatura**

Sensory taste receptors and ageusia associated with SARS-CoV-2 infection: literature review

Receptores sensoriales del gusto y ageusia asociada a la infección por SARS-CoV-2: revisión de la literatura

Recebido: 12/04/2022 | Revisado: 19/05/2022 | Aceito: 11/06/2022 | Publicado: 20/06/2022

### **Danyelle Cristina Pereira Santos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8402-9913>

Universidade CEUMA, Brasil

E-mail: [danyellesantosbiomed@gmail.com](mailto:danyellesantosbiomed@gmail.com)

### **Marcos Altyeres Coelho Vasconcelos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2876-9244>

Universidade CEUMA, Brasil

E-mail: [marcosaltyeres@gmail.com](mailto:marcosaltyeres@gmail.com)

### **Pedro Henrique de Aguiar Moreira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6228-2467>

Universidade CEUMA, Brasil

E-mail: [pedro013546@ceuma.com.br](mailto:pedro013546@ceuma.com.br)

### **Paulo Dyago Borges Gomes**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5926-8939>

Universidade CEUMA, Brasil

E-mail: [pauloborges.99@outlook.com](mailto:pauloborges.99@outlook.com)

### **Tamyris Alicely Xavier Noguera Bazán**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8382-9444>

Universidade CEUMA, Brasil

E-mail: [tamy\\_xavier@hotmail.com](mailto:tamy_xavier@hotmail.com)

### **Fabiana Pereira Moraes**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7790-1737>

Universidade CEUMA, Brasil

E-mail: [fabimoraes998@gmail.com](mailto:fabimoraes998@gmail.com)

### **Davi Ferreira Sousa**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0174-2650>

Universidade CEUMA, Brasil

E-mail: [davi\\_sousa99@hotmail.com](mailto:davi_sousa99@hotmail.com)

### **Fabiana Suellen Figuerêdo de Siqueira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1079-3476>

Universidade CEUMA, Brasil

E-mail: [fabisfsiqueira@hotmail.com](mailto:fabisfsiqueira@hotmail.com)

### **Luís Cláudio Nascimento da Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4206-0904>

Universidade CEUMA, Brasil

E-mail: [luiscn.silva@ceuma.br](mailto:luiscn.silva@ceuma.br)

### **Rodrigo Assunção Holanda**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1698-5663>

Universidade CEUMA, Brasil

E-mail: [raholanda@yahoo.com.br](mailto:raholanda@yahoo.com.br)

### **Lívia Camara de Carvalho Galvão**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9540-649X>

Universidade CEUMA, Brasil

E-mail: [livia.camara@ceuma.br](mailto:livia.camara@ceuma.br)

## **Resumo**

A Doença do Coronavírus-2019 (COVID-19), maior pandemia registrada no século XXI, se trata de uma infecção respiratória aguda com potencial gravidade. Dentre os sintomas decorrentes da doença, a perda sensorial, como a ageusia, representa um desafio entre pesquisadores, uma vez que os mecanismos relacionados à fisiopatologia viral contra as células neurosensitivas ainda não estão totalmente esclarecidos. Diante desse contexto, esse estudo visou revisar a literatura recente sobre a perda da sensação do paladar e a infecção por SARS-CoV-2. Para isso, foi realizado uma revisão narrativa, pesquisando artigos das principais bases de dados, como PubMed, Scielo e Google Acadêmico, e selecionando os que possuíam afinidade com a temática proposta. Através do estudo, verificou-se que a ageusia é

um sintoma comum em pacientes com COVID-19, devido, principalmente, à presença significativa dos receptores celulares que medeiam a infecção viral na região oral. Os mecanismos sugeridos para explicar essa perda de sensibilidade envolve danos nos nervos gustativos, deficiências nos níveis séricos e salivares de zinco, interação com os receptores do ácido siálico e a própria resposta pró-inflamatória da tempestade de citocinas ao ataque viral. Esta revisão permitiu a identificação de vários mecanismos sugeridos como potenciais causas de ageusia em pacientes infectados por SARS-CoV-2, possibilitando uma compreensão inicial a respeito da temática e um norteamento para estudos mais aprofundados.

**Palavras-chave:** Ageusia; COVID-19; Ensino; Paladar.

### Abstract

Coronavirus Disease-2019 (COVID-19), the largest recorded pandemic of the 21st century, is an acute respiratory infection with potential severity. Among the symptoms resulting from the disease, sensory loss, such as ageusia, represents a challenge among researchers, since the mechanisms related to viral pathophysiology against neurosensitive cells are not yet fully understood. Given this context, this study aimed to review the recent literature on loss of taste sensation and SARS-CoV-2 infection. To this end, a narrative review was carried out, searching articles from the main databases, such as PubMed, Scielo, and Google Scholar, and selecting those that had affinity with the proposed theme. Through the study, it was found that ageusia is a common symptom in patients with COVID-19, mainly due to the significant presence of cell receptors that mediate the viral infection in the oral region. Mechanisms suggested to explain this loss of sensation involve damage to the taste nerves, deficiencies in serum and salivary zinc levels, interaction with sialic acid receptors, and the pro-inflammatory cytokine storm response itself to the viral attack. This review allowed the identification of several mechanisms suggested as potential causes of ageusia in SARS-CoV-2 infected patients, enabling an initial understanding regarding the topic and a direction for further studies.

**Keywords:** Ageusia; COVID-19; Teaching; Taste.

### Resumen

La enfermedad por Coronavirus-2019 (COVID-19), la mayor pandemia registrada en el siglo XXI, es una infección respiratoria aguda de gravedad potencial. Entre los síntomas decurrentes de la enfermedad, la pérdida sensorial, como la ageusia, representa un desafío entre los investigadores, una vez que los mecanismos relacionados con la fisiopatología viral contra las células neurosensibles aún no están totalmente esclarecidos. Teniendo en cuenta este contexto, el presente estudio tuvo como objetivo revisar la literatura reciente sobre la pérdida de la sensación del gusto y la infección por el SARS-CoV-2. Para ello, se realizó una revisión narrativa, buscando artículos en las principales bases de datos, como PubMed, Scielo y Google Académico, y seleccionando aquellos que tuvieran afinidad con el tema propuesto. A través del estudio, se encontró que la ageusia es un síntoma común en los pacientes con COVID-19, principalmente debido a la presencia significativa de receptores celulares que median la infección viral en la región oral. Los mecanismos sugeridos para explicar esta pérdida de sensibilidad implican el daño a los nervios del gusto, las deficiencias en los niveles de zinc sérico y salival, la interacción con los receptores de ácido siálico y la propia respuesta de la tormenta de citoquinas proinflamatorias al ataque viral. Esta revisión ha permitido identificar varios mecanismos sugeridos como posibles causas de la ageusia en pacientes infectados por el SARS-CoV-2, lo que ha permitido realizar una comprensión inicial en relación con el tema y una guía para estudios más profundos.

**Palabras clave:** Ageusia; COVID-19; Enseñanza; Gusto.

## 1. Introdução

Em dezembro de 2019, um surto de pneumonia foi causado por uma nova espécie de  $\beta$ -coronavírus, posteriormente denominado de vírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2) (Yang & Wang, 2020). Sua alta capacidade de contágio e transmissibilidade levou ao que hoje é classificado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como pandemia por Doença do Coronavírus-2019 (COVID-19), uma infecção respiratória aguda, com potencial gravidade, apresentando casos heterogênicos e sintomas variados (Sun et al., 2020; Huang et al., 2020).

Sua transmissão ocorre, principalmente, pelo contato de gotículas respiratórias de indivíduos infectados por SARS-CoV-2 em membranas mucosas de indivíduos saudáveis (Jayaweera et al., 2020). Ao entrar no organismo, o vírion consegue fazer a interação vírus-célula hospedeira pela ligação da proteína estrutural Spike, presente no envelope viral, com o receptor da Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ACE2), levando a endocitose da partícula viral e permitindo a infecção (Hoffmann et al., 2020).

Para o diagnóstico, o Ministério da Saúde recomenda que haja uma investigação detalhada do histórico do paciente para avaliar o nível de risco para COVID-19, assim como a possibilidade de outras doenças (Brasil, 2020). Diante disso, as medidas terapêuticas variam de paciente a paciente, seguindo orientações médicas. Estudos apontam que o período de incubação do vírus ocorre de quatro a quatorze dias, sendo a maior parte dos casos relatos nos primeiros quatro a seis dias após a infecção (Chan et al., 2020).

Não apresentando um padrão de sinais e sintomas único, os casos podem variar de assintomáticos, sintomas gripais leves e pneumonia grave, com diversos fatores de influência, como idade avançada e/ou presença de comorbidades (Huang et al., 2020; Zhou et al., 2020; Mercês et al., 2020). Os sintomas mais comuns causados pela infecção incluem febre, cefaleia, tosse, mialgia, produção de expectoração, diarreia, dispneia, ageusia, anosmia e pneumonia (Huang et al., 2020).

Dentre esses sintomas, a perda sensorial, como ageusia (perda total do paladar), representa um desafio entre pesquisadores, uma vez que os mecanismos relacionados à fisiopatologia viral contra as células neurosensitivas ainda não estão totalmente esclarecidos. O paladar é o sentido do corpo humano sensível para o reconhecimento de diferentes tipos de modalidades de sabor (Bachmanov et al, 2016). Sabe-se que a perda de paladar pode ser vista nos primeiros dias de infecção por SARS-CoV-2, assim como não se trata de um sintoma exclusivo para a COVID-19 (Lee et al., 2020).

Apesar dos diversos avanços na comunidade científica sobre SARS-CoV-2, o futuro incerto ainda assombra as autoridades de saúde e população em geral. Em um mundo fortemente conectado e integrado, o impacto da COVID-19 se reflete em diversos aspectos sociais, deixando de ser um problema do âmbito da saúde, para influenciar também na economia, educação e política (Afonso, 2020; Ferrel & Ryan, 2020).

Diante do exposto, esse estudo visou apresentar, por revisão de literatura, a relação da perda da sensação do paladar associada a infecção por SARS-CoV-2.

## 2. Metodologia

Este artigo trata-se de uma revisão narrativa de literatura, na qual não se utiliza critérios sistemáticos para a busca e análise crítica da literatura., permitindo a familiarização do leitor com o tema abordado. Para isso, foi realizada uma pesquisa e coleta de referências bibliográficas nas principais plataformas de dados bibliográficos, como PubMed, Scielo e Google Acadêmico. Foram utilizados os descritores: “Ageusia”, “COVID-19” e “Paladar”, e seus respectivos correspondentes em inglês e espanhol, juntamente com conector AND, para resultados mais específicos.

Foram incluídos artigos científicos e livros publicados entre 2010 e 2022, nos idiomas português e inglês, que abordassem a temática proposta e/ou reforçassem as ideias ou esclarecessem conceitos aqui trabalhados. Trabalhos científicos publicados anteriormente a este período, com baixa relevância científica e que não atendiam ao objetivo foram excluídos.

## 3. Resultados e Discussão

Ao longo de sua evolução, o ser humano foi se desenvolvendo como onívoros, ou seja, se alimentando de diferentes classes de alimentos, de acordo com as situações em que foi sendo exposto, como a disponibilidade de caça e plantas. Para isso, um sentido sensível ao gosto foi se desenvolvendo, permitindo a distinção de novas fontes de alimento e possíveis tóxicos (Farahl, 2013). O paladar é o sentido do corpo humano responsável pela capacidade de reconhecer os diferentes tipos de sabores, os quais podem ser classificados em cinco modalidades básicas: doce, amargo, salgado, azedo e umami (Bachmanov et al., 2016).

O sistema gustatório desempenha diversas funções, sendo primariamente de caráter nutricional, e é formado por células receptoras neuroepiteliais, que captam a percepção de sabor quando as moléculas do alimento entram em contato com os receptores específicos dos botões gustativos presentes nas papilas gustativas da língua. O sabor do alimento ou substância

ingerida é sentido quando ocorre uma despolarização das células receptoras das papilas gustativas, com um influxo de cálcio do meio extra para o intracelular, permitindo a tradução de um sinal enviado para o córtex gustativo no cérebro (Galindo et al., 2012).

Para ser considerado um receptor sensível ao sabor, a molécula em foco deve atender a requisitos, como identidade molecular conhecida, expressão em células gustativas, interação com ligantes apropriados e mudança na sensibilidade de acordo com alterações no receptor. Os sabores doce, umami e amargo estão associados a receptores proteicos acoplados à proteína G (GPCRs), enquanto receptores dos sabores salgados e azedo estão relacionados a canais de íons (Galindo et al., 2012; Bachmanov et al., 2014).

Quando associada à infecção por SARS-CoV-2, diversos relatos apontam pacientes que desenvolveram a perda da sensação do paladar de forma total (ageusia) ou parcial (hipogeusia), ao mesmo passo que alguns casos não apresentam nenhum tipo de manifestação (Lechien et al., 2020; Giacomelli et al., 2020; Jang et al., 2020). A perda da sensibilidade gustativa está relacionada ao sistema nervoso periférico (SNP) e é considerada menos grave que sintomas de COVID-19 associados ao sistema nervoso central (SNC), como cefaleia, tontura, encefalite viral e ataxia (Sedaghat & Karimi, 2020; Wu et al., 2020; Lima et al., 2022).

Inicialmente, a ageusia não foi citada por alguns autores como um sintoma da COVID-19 (Vaira et al., 2020a). No entanto, com a disseminação da doença e aumento do número de casos, estudos europeus, como o de Meini e colaboradores (2020), demonstraram índices de até 88% em disfunções gustativas, se baseando nos relatos dos pacientes avaliados. Diante disso, a ageusia passou a ser tratada como sintoma comum da COVID-19, sendo relatada em diferentes estudos sobre os impactos da infecção por SARS-CoV-2 em funções neurológicas (Mao et al., 2020; Karadas et al., 2020; Pinna et al., 2020; Liguori et al., 2020). Estima-se que a prevalência variável desse sintoma se estabelece, na média, em torno de 20-68% em infectados por SARS-CoV-2 (Lovato & Filippis, 2020; Moein et al. 2020).

É importante frisar que a ageusia não é um sintoma específico da infecção por SARS-CoV-2, podendo ser associada a algumas infecções virais, como infecção pelo vírus da Influenza, por Herpesvírus e pelo Vírus da Imunodeficiência (HIV) (Hummel et al., 2011). Porém, essa manifestação clínica e suas variações foram mais observadas em pacientes com COVID-19 do que em outras doenças não semelhantes (Mutawati et al., 2021), podendo ser mais frequentemente relatadas nos estados iniciais da infecção por SARS-CoV-2, principalmente nos primeiros cinco dias de infecção (Lee et al., 2020).

Essa perda de sensibilidade normalmente está acompanhada à disfunção olfatória (disosmia), sendo distúrbios comuns em casos leves a moderados, além de serem uns dos principais sintomas que levam o paciente a suspeitar da infecção por SARS-CoV-2 (Mutawati et al., 2021). No entanto, essas perdas de sensibilidades apresentam mecanismos fisiopatológicos relativamente diferentes, os quais ainda precisam ser bem esclarecidos. Ainda assim, Vaira et al. (2020b) apontaram a perda do paladar como um evento secundário à disfunção olfatória, devido sua estreita relação, a forte presença do vírus na região nasal e manifestação concomitante em diversos relatos.

Por ainda se tratar de uma área com poucos estudos, o conhecimento da fisiopatogênese do SARS-CoV-2 nos órgãos sensoriais e sua interferência na sensação do paladar ainda é limitado. Muitos achados na literatura que abordam o tema não apontam de fato uma justificativa para tal manifestação.

Entretanto, algumas pesquisas tentam propor diversas explicações do mecanismo desse sintoma. Sabe-se, até o momento, que o ACE2 é amplamente expresso nas células da mucosa oral e na língua, facilitando a entrada do vírus nas células sensoriais do paladar e possibilitando lesões nervosas, sejam de caráter viral ou inflamatório, que podem levar à ageusia total ou parcial (Xu et al., 2020). A proteína Spike medeia o sítio de ligação do SARS-CoV-2 com um receptor celular do hospedeiro, possuindo um domínio de ligação ao receptor (RBD) que auxilia no contato direto da proteína com o receptor

da ACE2 (Hoffmann et al., 2020). Diante disso, é possível notar que quanto mais receptores ACE2 o indivíduo tiver, mais susceptível à infecção ele será (Zhao et al., 2020).

Estudos já demonstraram o tropismo do SARS-CoV-2 pelo SNC devido à distribuição de ACE2 nas células neuronais, nas quais a infecção ocorre por transporte retrógrado axonal do vírus até os neurônios do SNC e SNP (Al-Sarraj et al., 2020; Brito & Silva, 2020). Sabe-se, também, que os nervos cranianos, principalmente nervos VII, IX e X, estão relacionando à transmissão da informação da sensação do paladar, uma vez que, inervados na região oral, transferem a informação gustativa para o SNC interpretar (Finsterer & Stollberger, 2020). Visto isso, é possível associar que um dano causado a esses nervos e as células nervosas pode levar a disfunção do paladar, explicando a ageusia associada a COVID-19 como uma lesão devido a exposição ao SARS-CoV-2 e sua natureza lítica (Lozada-Nur et al., 2020).

Para isso, acredita-se que o vírus se instala na região da nasofaringe, inclusive com sítio comprovado de infecção e reprodução nas glândulas salivares (Matuck et al., 2021), e segue pela trompa de Eustáquio, por tropismo neuronal. Nessa região, o SARS-CoV-2 migra para o ouvido médio, no qual se estabelece e multiplica, de formar a atingir às cordas do tímpano, levando a lesões celulares em um ou mais nervos cranianos presentes, e causando a perda de funcionalidade nervosa, como a perda da sensibilidade do paladar (Finsterer & Stollberger, 2020).

Outra possibilidade para explicar a ageusia associada a COVID-19 é a relação com a deficiência de zinco (Lozada-Nur et al., 2020). O zinco é um mineral importante para a manutenção da sensação gustativa por compor a anidrase carbônica, enzima que atua no transporte de dióxido de carbono e no controle do pH sanguíneo (Battello, 2016). Além disso, análises *in vitro* demonstram que o zinco desempenha papel antiviral por inibição da atividade da RNA polimerase de espécies de coronavírus (Velthuis et al., 2010), tendo um importante papel na proteção do epitélio respiratório contra radicais oxidativos e outros agentes nocivos relacionados a inflamações das vias aéreas e pulmões (Sanna et al., 2018).

Tendo ação reconhecida em diversos processos celulares, como a função imunomodulatória, algumas pesquisas tentam associar a deficiência de zinco como um fator predisponente à infecção por SARS-CoV-2, uma vez que infecções virais tendem a diminuir ainda mais os níveis séricos de zinco e sua distribuição no organismo (Sanna et al., 2018; Wessels et al., 2020). O estudo de Jothimani e outros (2020) demonstrou que os níveis de zinco em pacientes com infecção por SARS-CoV-2 eram, significativamente, menores que em pacientes saudáveis. A queda dos níveis salivares do zinco pode induzir a ageusia por diminuição da função da anidrase carbônica dependente de zinco (Battello, 2016). Ainda assim, não há estudos que relacionem diretamente a deficiência de zinco, seu nível sérico e salivar, e seu papel na perda da sensibilidade gustativa à COVID-19.

A interação viral com os receptores do ácido siálico também podem induzir um distúrbio do paladar, uma vez que o ácido siálico desempenha papel fundamental no processamento da sensação do sabor, além de compor a saliva normal (Cazzola et al., 2020). A principal função do ácido siálico na mucina salivar é proteger contra a degradação prematura das glicoproteínas que fazem a transmissão das moléculas gustativas nos poros das papilas gustativas (Harikrishnan, 2020). É de interesse apontar que a redução dos níveis de ácido siálico podem, portanto, prejudicar na capacidade sensorial do paladar (Pushpass et al., 2019).

Um estudo demonstrou que o receptor do ácido siálico pode ser um possível receptor/facilitador na superfície da célula que medeia a entrada de SARS-CoV-2, por interação da porção S1 da proteína Spike (Tortorici et al., 2019). Devido a ocupação dos receptores celulares pelo SARS-CoV-2, a redução da ação do ácido siálico na constituição salivar pode ser associado ao aumento do limiar gustativo, devido a aceleração da degradação das partículas gustativas, ocasionando os sintomas sensoriais e a perda do paladar (Harikrishnan, 2020).

Há, ainda, a possibilidade da ageusia ser causada por uma combinação entre ataque viral às papilas gustativas da língua e por uma resposta inflamatória, relacionados à gravidade da infecção e permitindo a alteração celulares e genéticas a

sensibilidade do paladar (Lozada-Nur et al., 2020). Como já mencionado, a língua apresenta a expressão de receptores para ACE2, responsável pela adesão do SARS-CoV-2 à célula hospedeira. Essa interação pode acionar o sistema imune, dando início a uma resposta antiviral, marcada por uma tempestade de citocinas pró-inflamatórias, em especial a interleucina-6 (IL-6) e lactato desidrogenase (LDH), induzindo à apoptose celular e, conseqüentemente, disfunções do paladar, como a perda total/parcial da sensibilidade gustativa ou distorção dessa sensação (disgeusia) (Wan et al., 2020; Xu et al., 2020).

Estudos anteriores já apontaram que as citocinas pró-inflamatórias podem afetar a função das papilas gustativas e levar a uma disfunção gustativa (Kumarhiah et al., 2016). A perda de paladar, juntamente com a perda olfativa, foi associada fortemente em pacientes com níveis séricos elevados de IL-6 e LDH, segundo Khan et al. (2020), além da ativação da resposta antiviral, desencadeadas por vias de interferons na interação dos receptores *Toll-like*, expressos nas papilas (Harikrishnan, 2020). Durante a infecção por SARS-CoV-2, a inibição da renovação celular das papilas gustativa pela atividade inibitória da IL-6 e do fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) pode induzir a ageusia de acordo com a progressão da doença (Eshraghi et al., 2020). O aumento da ação pró-inflamatória da IL-6 na região do hipotálamo também pode afetar o SNC, especificamente os nervos gustativos que convergem nessa região (Cazzolla et al., 2020).

#### 4. Considerações Finais

A ageusia é uma manifestação clínica temporária considerada comum e frequente em pacientes com COVID-19, ainda que não seja específica para a doença. Os mecanismos que associam a perda da sensibilidade gustativa e a infecção por SARS-CoV-2 ainda não foram totalmente elucidados, demonstrando a necessidade de se estudar a literatura disponível para melhor compreensão dos fatores influentes para tal associação.

Esta revisão permitiu a identificação de vários mecanismos sugeridos como potenciais causas de ageusia em pacientes infectados por SARS-CoV-2, possibilitando uma compreensão inicial a respeito da temática e um norteamento para estudos mais aprofundados. Seja por danos virais aos nervos gustativos, deficiência de constituintes salivares ou processos pró-inflamatórios, entender a etiologia da ageusia, assim como os demais distúrbios neurológicos relacionados à COVID-19, ajudará os profissionais de saúde a estarem mais atentos a essas complicações, influenciando em diagnósticos e tratamentos mais eficazes e oportunos.

É visto a necessidade de pesquisas experimentais na temática, que busquem avaliar melhor essa associação sintomática da perda de paladar à infecção por SARS-CoV-2. Avaliar o nível de expressão de receptores que auxiliam na invasão do vírus na região oral, especificamente na língua, assim como avaliar a expressão dos genes do sabor após essa infecção, faz-se importante para compreender a heterogeneidade da ageusia e definir medidas contra essa perda sensorial.

#### Apoio Financeiro

Esse projeto conta com o apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão – FAPEMA, sob o número de processo PÓS-GRAD-02355/21.

#### Referências

- Afonso, P (2020). The impact of the COVID-19 pandemic on mental health. *Acta Med Port*, 33(5), 356-357.
- Al-Sarraj, S., Troakes, C., Hanley, B., Osborn, M., Richardson, M. P., Hotopf, M., Bullmore, E. & Everall, I. P. (2020). Invited Review: The spectrum of neuropathology in COVID-19. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 47(1), 3-16.
- Bachmanov, A. A., Bosak, N. P., Lin, C., Matsumoto, I., Ohmoto M., Reed, D. R. & Nelson, T. M (2014). Genetics of taste receptors. *Curr Pharm Des*, 20(16), 2669-2683.
- Battello, C. (2016). *Oligoterapia: Uma abordagem funcional*. Digitaliza.

- Brasil (2020). Ministério da Saúde. Secretária de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. *Diretrizes para diagnóstico e tratamento da COVID-19*. Brasília: Ministério da Saúde. Versão 4.
- Brito, W. G. F. & Silva, J. P. D. O. (2020). Impactos neuropatológicos do COVID-19. *Bras J Hea Rev*, 3(3), 4227-4235.
- Cazzolla, A. P., Lovera, R., Muzio, L. L., Testa, N. F., Schirinzi, A., Palmier, G., Pozzessere, P., Procacci, V., Di Comitè, M., Ciavarella, D., Pepe, M., De Ruvo, C., Crincoli, V., Di Serio, F. & Santacroce, L. (2020). Taste and smell disorders in COVID-19 patients: Role of Interleukin-6. *ACCS Chem Neurosci*, 11(17), 2774-2781.
- Chan, J. F., Yuan, S., Kok, K. H., To, K. K., Chu, H., Yang, J., Xing, F., Liu, J., Yip, C. C., Poon, R. W., Tsoi, H. W., Lo, S. K., Chan, K. H., Poon, V. K., Chan, W. M., Ip, J. D., Cai, J. P., Cheng, V. C., Chen, H., Hui, C. K. & Yuen, K. Y. (2020). A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*, 395(10223), 514-523.
- Eshraghi, A. A., Mirsaedi, M., Davies, C., Telischi, F. F., Chaudhari, N. & Mittal, R. (2020). Potential mechanisms for COVID-19 induced anosmia and dysgeusia. *Front Physiol*, 11, 1039.
- Farah, L. C. (2013). *Acaso humano: histórias dos caminhos e descaminhos da evolução*. São Paulo: New Impress, p. 1- 138.
- Ferrel, M. N. & Ryan, J. J. (2020). The impact of COVID-19 on medical education. *Cureus*, 12(3), e7492.
- Finsterer, J. & Stollberger, C. (2020). Causes of hypogeusia/hyposmia in SARS-CoV2 infected patients. *J Med Virol*, 92(10), 1793-1794.
- Galindo, M. M., Schneides, N. Y., Stähler, F., Töle, J. & Meyerhof, W. (2012). Taste preferences. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 108, 383-426.
- Giacomelli, A., Pezzati, L., Conti, F., Bernacchia, D., Siano, M., Oreni, L., Rusconi, S., Gervasoni, C., Ridolfo, A. L., Rizzardini, G., Antinori, S., & Galli, M. (2020). Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. *Clin Infect Dis*, 71(115), 889-890.
- Harikrishnan, P. (2021). Etiogenic mechanisms for dysgeusia in SARS-CoV-2 infection. *J Craniofac Surg*, 32(1), e111-e112.
- galmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T. S., Herrler, G., Wu, N. H., Nitsche, A., Müller, M. A., Drosten, C. & Pöhlmann, S (2020). SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, 181(2), 271-280.
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Xiao, Y., Gao, H., Guo, L., Xie, J., Wang, G., Jiang, R., Gao, Z., Jin, Q., Wang, J. & Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 395(10223), 497-506.
- Hummel, T., Landis, B. N., & Hüttenbrink, K. B (2011). Smell and taste disorders. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 10, doc04.
- Jang, Y., Son, H. J., Lee, S., Lee, E. J., Kim, T. H. & Park, S. Y. (2020). Olfactory and taste disorder: the first and only sign in a patient with SARS-CoV-2 pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 41(9), 1103.
- Jayaweera, M., Perera, H., Gunawardana, B. & Manatunge, J. (2020). Transmission of COVID-19 virus by droplets and aerosol: a critical review on the unresolved dichotomy. *Environ Res*, 188, 109819.
- Jothimani, D., Kailasam, E., Danielraj, S., Nallathambi, B., Ramachandran, H., Sekar, P., Manoharan, S., Ramani, V., Narasimhan, G., Kaliamoorthy, I. & Rela M. (2020). COVID-19: Poor outcomes in patients with Zinc deficiency. *Int J Infect Dis*, 100, 343-349.
- Karadaş, Ö., Öztürk, B. & Sonkaya, A. R. (2020). A prospective clinical study of detailed neurological manifestations in patients with COVID-19. *Neurol Sci*, 25, 1–5.
- Khan, A. S., Hichami, A. & Khan, N. A. (2020). Obesity and COVID-19: oro-naso-sensory perception. *J Clin Med*, 9, 2158.
- Kumarhia, D., He, L. & McCluskey, L. P. (2016). Inflammatory stimuli acutely modulate peripheral taste function. *J Neurophysiol*, 115(6), 2964-2975.
- Lechien, J. R., Chiesa-Estomba, C. M., De Siatì, D. R., Horoi, M., Le Bom, S. D., Rodriguez, A., Dequanter, D., Blecic, S., El Afia, F., Distinguin, L., Chekkoury-Idrissi, Y., Hans, S., Delgado, I. L., Calvo-Henriquez, C., Lavigne, P., Falanga, C., Barillari, M. R., Cammaroto, G., Khalife, M., Leich, P., Souchay, C., Rossi, C., Journe, F., Hsieh, J., Edjlali, M., Carlier, R., Ris, L., Lovato, A., De Filippis, C., Coppee, F., Fakhry, N., Ayad, T. & 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. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 277(8), 2251-2261.
- Lee, Y., Min, P., Lee, S. & Kim, S. W. (2020). Prevalence and Duration of Acute Loss of Smell or Taste in COVID-19 Patients. *J Korean Med Sci*, 35(18), e174.
- Liguori, C., Pierantozzi, M., Spanetta, M., Sarmati, L., Cesta, N. & Iannetta, M (2020). Subjective neurological symptoms frequently occur in patients with SARS-CoV2 infection. *Brain Behav Immun*, 88, 11–16.
- Lima, B. S., Cardoso, B. E. M., Teixeira, L. R., Bastos, A. P. S., Paz, F. L. L., Ferreira, J. G. O. R., Mendonça, G. S., Pacheco, R. C., Araújo, L. S. F., Albuquerque, H. G., Sousa Filho, C. P., Araujo, L. V., Jesus, J. R. & Souza, L. K. M (2022). Manifestações clínicas relacionadas ao sistema nervoso decorrentes da COVID-19: uma revisão integrativa. *Research, Society and Development*, 11(5), e8011527745.
- Lovato, A. & Filippis, C. (2020). Clinical Presentation of COVID-19: A Systematic Review Focusing on Upper Airway Symptoms. *Ear Nose Throat J*, 99(9), 569-576.
- Lozada-Nur, F., Chainani-Wu, N., Fortuna, G. & Sroussi, H. (2020). Dysgeusia in COVID-19: possible mechanisms and implications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 130(3), 344-346.

- Mao, L., Jin, H., Wang, M., Hu, Y., Chen, S. & He, Q. (2020). Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*, 77(6), 1–9.
- Matuck, B. F., Dolhnikoff, M., Duarte-Neto, A. N., Maia, G., Gomes, S. C., Sendyk, D. I., Zarpellon, A., Andrade, n. P., Monteiro, R. A., Pinho, J. R. R., Gomes-Gouvêa, M. S., Souza, S. C., Kanamura, C., Muad, T., Saldiva, P. H. N., Braz-Silva, P. H., Caldini, E. G. & Silva, L. F. F. (2021). Salivary glands are a target for SARS-CoV-2: a source for saliva contamination. *J Pathol*, 254(3), 239-24.
- Meini, S., Suardi, L. R., Busoni, M., Roberts, A. T. & Fortini, A. (2020). Olfactory and gustatory dysfunctions in 100 patients hospitalized for COVID-19: sex differences and recovery time in real-life. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 277(12), 3519-3523.
- Mercês, S. O., Lima, F. L. O. & Vasconcellos Neto, J. R. T. (2020). Associação da COVID-19 com: idade e comorbidades médicas. *Research, Society and Development*, 9(10), e1299108285.
- Moein, S. T., Hashemian, S. M. R., Mansourafhar, B., Khorram-Tousi, A., Tabarsi, P. & Doty, R. L. (2020). Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol*, 10(8), 944-950.
- Mutiawati, E., Fahriani, M., Mamada, S. S., Fajar, J. K., Frediansyah, A., Maliga, H. A., Ilmawan, M., Emran, T. B., Ophinni, Y., Ichsan, I., Musadir, N., Rabaan, A. A., Dhama, K., Syahrul, S., Nainu, F. & Harapan, H. (2021). Anosmia and dysgeusia in SARS-CoV-2 infection: incidence and effects on COVID-19 severity and mortality, and the possible pathobiology mechanisms-a systematic review and meta-analysis. *F1000Res*, 10, 40.
- Pinna, P., Grewal, P., Hall, J. P., Tavarez, T., Dafer, R. M. & Garg R. (2020). Neurological manifestations and COVID-19: Experiences from a tertiary care center at the Frontline. *J Neurol Sci*. 415, 116969.
- Pushpass, R. A. G., Pellicciotta, N., Kelly, C., Proctor, G. & Carpenter, G. H. (2019). Reduced salivary mucin binding and glycosylation in older adults influences taste in an in vitro cell model. *Nutrients*, 11(10), 2280.
- Sanna, A., Firinu, D., Zavattari, P. & Valera, P. Zinc Status and Autoimmunity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 10(1), 68.
- Sedaght, Z. & Karimi, N. (2020). Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: a case report. *J Clin Neurosci*, 76, 233-235.
- Sun, P., Lu, X., Xu, C., Sun, W. & Pan, B. (2020). Understanding of COVID-19 based on current evidence. *J Med Virol*, 92(6), 548-551.
- Tortorici, A. M., Walls, A. C., Lang, Y., Wang, C., Li, Z., Koerhuis, D., Boons, G. J., Bosch, B. J., Rey, F. A., Groot, R. J. & Veesler, D. (2019). Structural basis for human coronavirus attachment to sialic acid receptors. *Nat Struct Mol Biol*, 26(6), 481-489.
- Vaira, L. A., Hopkins, C., Salzano, G., Petrocelli, M., Melis, A., Cucurullo, M., Ferrari, M., Gagliardini, L., Pipolo, C., Deiana, G., Fiore, V., De Vito, A., Turra, N., Canu, S., Maglio, A., Serra, A., Bussu, F., Madeddu, G., Babudieri, S., Giuseppe Fois, A., Pirina, P., Salzano, F. A., De Riu, P., Biglioli, F. & De Riu G. (2020a). Olfactory and gustatory function impairment in COVID-19 patients: Italian objective multicenter-study. *Head Neck*, 42(7), 1560-1569.
- Vaira, L. A., Lechien, J. R., Salzano, G., Salzano, F. A., Maglito, F., Saussez, S. & De Riu, G. (2020b). Gustatory Dysfunction: A Highly Specific and Smell-Independent Symptom of COVID-19. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*, 30, 1-3.
- Velthuis, A. J. W., van den Worm, S. H. E., Sims, A. C., Baric, R. S., Snijder, E. J., van Hemert, M. J. (2010). Zn(2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathog*, 6(11), e10001176.
- Wan, S., Yi, Q., Fan, S., Lv, J., Zhang, X., Guo, L., Lang, C., Xiao, Q., Xiao, K., Yi, Z., Qiang, M., Xiang, J., Zhang, B., Chen, Y. & Gao, C. (2020). Relationships among lymphocyte subsets, cytokines, and the pulmonary inflammation index in coronavirus (COVID-19) infected patients. *Br J Haematol*, 189(3), 428-437.
- Wessels, I., Rolles, B. & Rink, L. The potential impact of zinc supplementation on COVID-19 pathogenesis. *Front Immunol*, 11, 1712.
- Wu, Y., Xu, X., Chen, Z., Duan, J., Hashimoto, K., Yang, L., Liu C. & Yang C. (2020). Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun*, 87, 18-22.
- Xu, H., Zhong, L., Deng, J., Peng, J., Dan, H., Zeng, X., Li, T. & Chen, Q. (2020). Qianming Chen High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci*, 12(1), 8.
- Yang, P. & Wang, X. (2020). COVID-19: A new challenge for human beings. *Cell Mol Immunol*, 17(5), 555-557.
- Zhao, Y., Zhao, Z., Wang, Y., Zhou, Y., Ma, Y. & Zou, W. (2020). Single-Cell RNA Expression Profiling of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2. *Am J Respir Crit Care Med*, 202(5), 756-759.
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H. & Cao B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 95(10229), 1054-1062.