

Possíveis mecanismos fisiopatológicos da disgeusia associada à infecção por SARS-CoV-2 – Revisão de literatura

Possible physiopathology mechanisms of dysgeusia associated with SARS-CoV-2 infection -
Literature review

Posibles mecanismos fisiopatológicos de la disgeusia asociada a la infección por SARS-CoV-2 -
Revisión de la Literatura

Recebido: 03/02/2023 | Revisado: 16/02/2023 | Aceitado: 17/02/2023 | Publicado: 24/02/2023

Marcus Vinícius Bueno

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8886-7172>
Instituto do Coração (InCor), Brasil
E-mail: marcus.vsr@gmail.com

Gustavo Souza Galvão

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9302-0259>
Instituto do Coração (InCor), Brasil
Universidade de São Paulo, Brasil
E-mail: gus.galvao@hotmail.com

Itamara Lucia Itagiba Neves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3671-7284>
Unidade de Odontologia, Instituto do Coração (InCor), HCFMUSP, Brasil
E-mail: itamara@incor.usp.br

Gabriella Torres Schröter

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8843-2486>
Instituto do Coração (InCor), Brasil
Universidade de São Paulo, Brasil
E-mail: gabriella.schroter@usp.br

Maria Stella Moreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4533-4544>
Instituto do Coração (InCor), Brasil
Universidade de São Paulo, Brasil
E-mail: stellam@usp.br

Marcela Alves dos Santos-Paul

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1756-186X>
Instituto do Coração (InCor), Brasil
E-mail: marcela.alves@incor.usp.br

Cíntia Maria Alencar de Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1102-5425>
Instituto do Coração (InCor), Brasil
E-mail: cintia.carvalho@incor.usp.br

Ricardo Simões Neves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2667-5343>
Instituto do Coração (InCor), Brasil
E-mail: ricardo.neves@incor.usp.br

Tânia Cristina Pedroso Montano

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8303-9431>
Instituto do Coração (InCor), Brasil
E-mail: tania.montano@incor.usp.br

Resumo

Desde o início da pandemia da COVID-19, em dezembro de 2019, muitos pacientes infectados relataram alterações de paladar e olfato como primeiros sintomas. O cirurgião-dentista deve estar capacitado para diagnosticar esta sintomatologia e encaminhar o paciente para serviços de saúde especializados. O presente estudo se propôs a realizar uma revisão narrativa sobre a possível patogênese da disgeusia e ageusia em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2. Os dados foram coletados a partir de estudos identificados nos bancos de dados BVS, Google Acadêmico, LILACS, PubMed, SciELO e Web of Science, utilizando-se como descritores: disgeusia, ageusia, fisiopatologia e coronavírus. Dentre os possíveis mecanismos para a disgeusia, destacam-se a invasão viral em tecido nervoso, acometimento secundário às alterações de olfato, relação com comorbidades e medicamentos, associação à grande presença do vírus na saliva e sua alta afinidade pelos diversos receptores da enzima conversora de angiotensina-2 presentes na cavidade bucal. Portanto, alterações de paladar são sintomas típicos em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 e que

tendem a regredir com o tempo. Entretanto, sua fisiopatologia, mecanismo de ação e prognóstico ainda não são bem estabelecidos, exigindo mais estudos experimentais.

Palavras-chave: Coronavírus; Disgeusia; Ageusia.

Abstract

Since the beginning of the COVID-19 pandemic in December 2019, many infected patients have reported changes in taste and smell as early symptoms. The dentist must be able to diagnose this symptom and refer the patient to specialized health services. This study aimed to carry out a narrative review on the possible pathophysiology of dysgeusia and ageusia in patients infected with SARS-CoV-2. Data were collected from studies identified in the VHL, Google Scholar, LILACS, PubMed, SciELO and Web of Science databases, using as descriptors: dysgeusia, ageusia, pathophysiology and coronavirus. Among the possible mechanisms for dysgeusia, stand out the viral invasion into nervous tissue, secondary to olfactory alterations, relation with comorbidities and drugs, association with the great presence of the virus in saliva and its high affinity for several angiotensin-2 enzyme receptors present in the oral cavity. Therefore, taste changes are typical symptoms in patients infected with SARS-CoV-2 and who tend to regress over time. However, its pathophysiology, action mechanism and prognosis are still not well established, requiring further experimental studies.

Keywords: Coronavirus; Dysgeusia; Ageusia.

Resumen

Desde el comienzo de la pandemia de COVID-19 en diciembre de 2019, muchos pacientes infectados han notificado cambios en el gusto y el olfato como síntomas iniciales. El odontólogo debe ser capaz de diagnosticar este síntoma y remitir al paciente a servicios de salud especializados. Este estudio tuvo como objetivo realizar una revisión narrativa sobre la posible fisiopatología de la disgeusia y la ageusia en pacientes infectados por SARS-CoV-2. Los datos fueron recolectados de estudios identificados en las bases de datos de la BVS, Google Scholar, LILACS, PubMed, SciELO y Web of Science, utilizando como descriptores: disgeusia, ageusia, fisiopatología y coronavirus. Entre los posibles mecanismos de la disgeusia destacan la invasión viral al tejido nervioso, secundaria a alteraciones olfatorias, la relación con comorbilidades y fármacos, la asociación con la gran presencia del virus en saliva y su alta afinidad por varios receptores de la enzima angiotensina-2 presentes en la cavidad oral. Por lo tanto, los cambios en el gusto son síntomas típicos en pacientes infectados con SARS-CoV-2 y que tienden a retroceder con el tiempo. Sin embargo, su fisiopatología, mecanismo de acción y pronóstico aún no están bien establecidos, lo que requiere más estudios experimentales.

Palabras clave: Coronavirus; Disgeusia; Ageusia.

1. Introdução

Em dezembro de 2019, na China, surgiu um novo subtipo de coronavírus que rapidamente tomou proporções mundiais, com alta taxa de infectividade e trazendo risco de mortalidade aos infectados. Esta pandemia ocorreu pela alta virulência do SARS-CoV-2, agente etiológico da *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19), que dentre todos seus sinais e sintomas tem a disgeusia como a manifestação mais precoce da doença. Em outubro de 2021, de acordo com a Organização Mundial da Saúde, houve 239.007.759 pessoas infectadas pela doença e 4.871.841 mortes, sendo no Brasil, 21.590.097 pessoas infectadas e 601.398 mortes confirmadas. O COVID-19 é uma ameaça global considerada uma emergência de saúde pública de interesse internacional (Di Gennaro et al., 2020; Rothan & Byrareddy, 2020; World Health Organization, 2021).

Atualmente sabe-se que o SARS-CoV-2 possui alta afinidade pelos receptores da enzima conversora de angiotensina-2 (ECA-2). A boca é um sítio rico em receptores para a ECA-2 e diversos estudos relataram a presença de grandes quantidades de SARS-CoV-2 na saliva. Portanto, supõe-se que a cavidade bucal seja uma das principais portas de entrada do vírus em humanos (Mariz et al., 2020; Xu et al., 2020; Xydakis et al., 2020).

O paladar é responsável pelo reconhecimento das sensações primárias da gustação (amargo, azedo, doce, salgado e umami), com auxílio do olfato e sensores de tato presentes na cavidade bucal. O desequilíbrio de algum destes fatores resulta em alterações de paladar, que podem ser caracterizadas como: ageusia, uma condição rara de perda completa de paladar; disgeusia, caracterizada pela percepção alterada e desagradável de sabor; hipogeusia, sensibilidade diminuída de sabor; hipergeusia, sensibilidade aumentada de sabor; e fantogeusia, uma condição de percepção de sabor sem haver algum estímulo real. A infecção pelo SARS-CoV-2 tem sido correlacionada com relatos de disgeusia e ageusia. Ademais, é comum que pacientes graves infectados pelo COVID-19 apresentem como comorbidades hipertensão, diabetes e obesidade, aumentando

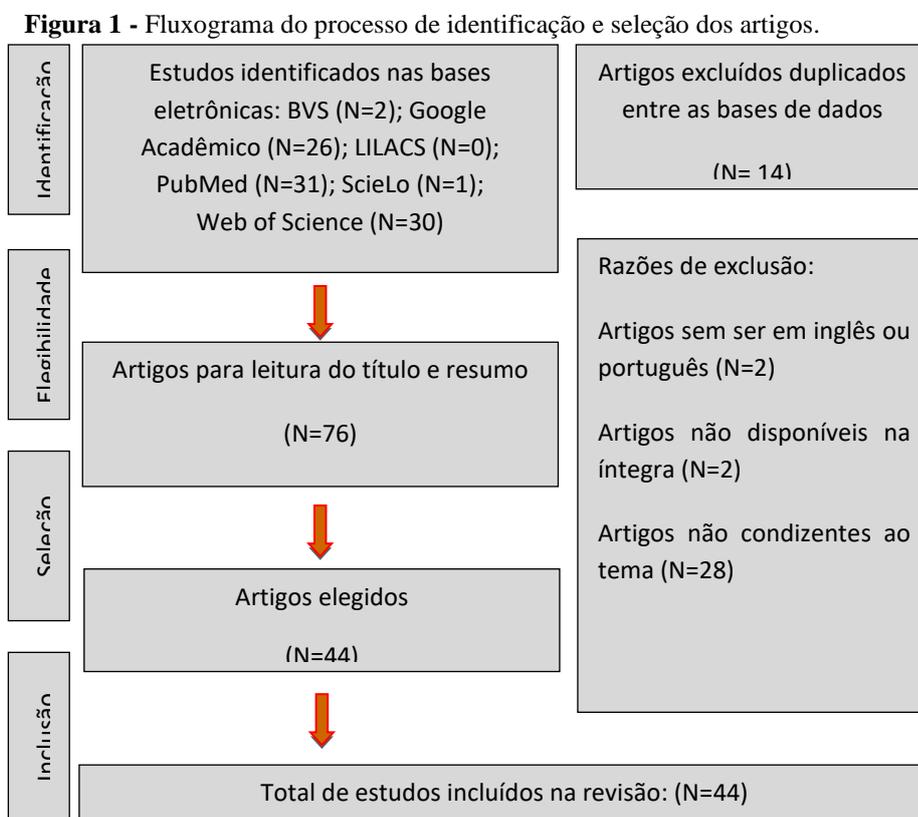
o número de medicamentos administrados que podem contribuir para as alterações de olfato e paladar (AOP) (Deems et al., 1991; Guyton, 2011; Huang et al., 2020; Rathee & Jain, 2022).

O cirurgião-dentista, como profissional responsável pela saúde bucal das pessoas, possui um papel de extrema importância na identificação da disgeusia e ageusia e encaminhamento ao sistema de saúde de referência. Com isso, aumenta-se a chance de diagnósticos precoces da COVID-19 e diminui-se a morbimortalidade da doença.

2. Metodologia

Este trabalho teve por objetivo realizar um levantamento bibliográfico da literatura para descrever os possíveis mecanismos fisiopatológicos da disgeusia e ageusia em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2. Trata-se de uma revisão narrativa, que envolveu as seguintes etapas: seleção do tema de relevância; seleção de estudos com base em critérios de inclusão pré-estabelecidos; análise e agrupamento de dados (Gasparyan et al., 2011). A busca foi realizada até agosto de 2021 nos bancos de dados eletrônicos: BVS, Google Acadêmico, LILACS, Pubmed, SciELO e Web of Science. Como descritores para a pesquisa, utilizou-se, de acordo com o DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e MeSH (Medical Subject Headings), os termos em português: disgeusia, ageusia, fisiopatologia e coronavírus e em inglês: dysgeusia, ageusia, physiopathology e coronavírus.

Os documentos foram então incluídos ou excluídos de acordo com os seguintes critérios: a) critérios de inclusão: documentos relativos à fisiopatologia e possíveis mecanismos relacionados a presença de sintomas de disgeusia e ageusia; b) critérios de exclusão: estudos não pertinentes ao tema, que não estavam disponíveis em português ou em inglês, que não estavam disponíveis online na íntegra e estudos publicados em revistas com fator de impacto menor do que 1,00. Sendo ao final 44 estudos selecionados para compor esta revisão (Figura 1).



Fonte: Autores.

3. Resultados

3.1 SARS-CoV-2 e COVID-19

O Coronavírus (CoVs) é um dos maiores patógenos causadores de doenças respiratórias, sendo considerado um grande problema de saúde pública devido a sua alta virulência e poder de disseminação. O SARS-CoV-2 é a sétima linhagem da família Coronaviridae que infectam humanos. Os diferentes locais de infecção do vírus estão relacionados à presença de ECA-2. Os órgãos que mais expressam o receptor da ECA-2 são a mucosa nasal e o trato gastrointestinal, regiões mais susceptíveis à infecção do novo coronavírus (Das et al., 2020; Di Gennaro et al., 2020; Mao et al., 2020; Romero-Sánchez et al., 2020; Shereen et al., 2020; Zubair et al., 2020).

Atualmente sabe-se que os principais sinais e sintomas de indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2 são fadiga, febre, tosse seca, mialgia, dispneia, apatia, hiposmia ou anosmia, disgeusia ou hipogeusia ou ageusia, insuficiência renal e doença respiratória aguda com necessidade de ventilação mecânica (Di Gennaro et al., 2020; Franco et al., 2020; Mao et al., 2020; Rothan & Byrareddy, 2020; Sohrabi et al., 2020; Zhou et al., 2020). O SARS-CoV-2 se replica rapidamente e desencadeia uma forte resposta imune com a produção descontrolada de citocinas pró-inflamatórias, conhecida como tempestade de interleucinas, ocasionando uma síndrome respiratória aguda (Di Gennaro et al., 2020).

A transmissão do COVID-19 entre humanos se dá basicamente através da aspiração de gotículas ou aerossol no trato respiratório por tosse e espirro com contato direto ou indireto com membranas mucosas como olhos, boca ou nariz. A susceptibilidade de infecção do novo coronavírus é igual para todos, exceto para pessoas idosas e com comprometimentos sistêmicos como cardiopatias, problemas endócrinos, digestivos e respiratórios ou imunodeficiência que possuem maiores incidências e piores prognósticos com possível evolução para falência de órgãos, choque séptico, edema pulmonar (Di Gennaro et al., 2020; Huang et al., 2020; Shereen et al., 2020; Sohrabi et al., 2020; Xia et al., 2020; Zhang et al., 2020).

3.2 Mecanismos fisiopatológicos da disgeusia relacionada ao SARS-CoV-2

3.2.1 Neuroinvasão e acometimento secundário a alterações de olfato

A literatura ainda não é clara a respeito da fisiopatologia da disgeusia decorrente da infecção pelo SARS-CoV-2. Entretanto, pode-se apontar como um forte responsável o tropismo do vírus por células neurológicas, resultando em uma infecção neural virulenta com foco no primeiro par de nervos cranianos, o olfatório, responsável pela função olfativa retronasal que pode ser rotulada como gosto. Portanto, é possível que as alterações de paladar sejam secundárias às alterações de olfato. Além disso, o sistema gustatório transmitido pelos nervos glossofaríngeo, facial e vago reconhecem apenas os gostos primários (amargo, azedo, doce, salgado e umami), deixando a maior parte das experiências gustativas para o nervo olfativo (Aziz et al., 2020; Lee et al., 2020; Patel et al., 2020).

É ainda desconhecida a fisiopatologia do neurotropismo do vírus, entretanto, há hipóteses que suportam a neuroinvasão viral através da transferência trans-sináptica pelos neurônios infectados, infecção do endotélio vascular resultando em um aumento da pressão arterial, através da barreira hematoencefálica (BH) ou através da infecção pelo nervo olfatório, ou seja, há primeiramente a infecção das regiões terminais periféricas que posteriormente são conduzidas para o SNC (Baig, 2020; Calcagno et al., 2020; Das et al., 2020; Zubair et al., 2020).

Mao et al., 2020, Zubair et al., 2020, Romero-Sánchez et al., 2020 e Das et al., 2020 corroboram com o que diz Liguori et al., 2020, que afirmam que o SARS-CoV-2 se infiltra no sistema nervoso central através da BH, do nervo olfatório ou nervo vago, embora ainda não seja estabelecido se as manifestações neurológicas são decorrentes de hipóxia por longo tempo de internação ou se provém do acometimento neurológico da COVID-19.

Sayin et al., 2020 e Tong et al., 2020 referem que, em função do epitélio nasal ser o resultado do epitélio olfatório e respiratório e apresentar grandes quantidades de receptores para a ECA-2, essa região representa um grande reservatório

para o vírus. Entretanto, Carignan et al., 2020, dizem que não há receptores de ECA-2 em neurônios olfativos ou no bulbo olfativo.

Tong et al., 2020 relatam que, além do potencial neuroinvasivo no sistema nervoso central, alguns pacientes podem evoluir para disfunções sugestivas de infecção em sistema nervoso periférico. Além do mais, o estudo de revisão sistemática e metanálise realizada por esses autores levantou a hipótese da disgeusia ocorrer secundária às alterações de olfato. Lorenzo Villalba et al., 2020, após avaliação e investigação de dois pacientes idosos avaliados num pronto-socorro com AOP, discutiram que a disgeusia possa ocorrer previamente à anosmia e que ambos contribuem para o paladar, ou seja, a perda de olfato possui um enorme comprometimento na capacidade de detectar sabor.

3.2.2 Alta concentração de ECA-2 em cavidade oral e de SARS-CoV-2 na saliva

Pode-se elencar também como hipótese à perturbação da sensação do paladar as alterações quantitativas e qualitativa da saliva resultante da infecção viral nas células epiteliais que revestem os ductos das glândulas salivares. Ademais, partindo do pressuposto que a via comum de ligação da proteína Spyke do vírus se dá nos receptores de ECA-2, que são expressos no epitélio da língua e no assoalho bucal, a boca pode atuar como porta de entrada ao vírus e levar ao desenvolvimento de disgeusia e/ou ageusia. Amorim dos Santos et al., 2021 aponta que a infecção pelo vírus promove uma inflamação local nos receptores de ECA-2, podendo resultar em alterações de paladar. Pacientes assintomáticos podem ter suas glândulas salivares como potenciais reservatórios para o SARS-CoV-2, tornando possível o desenvolvimento de AOP mesmo na ausência de demais sintomas (Amorim dos Santos et al., 2021; Aziz et al., 2020; Mariz et al., 2020; Ren et al., 2020; Xu et al., 2020; Xydakis et al., 2020).

Em infecções de SARS-CoV, foram identificadas maiores quantidades do vírus na saliva do que no próprio sangue dos pacientes, nas primeiras 48 horas após infecção. 96% das células orais são positivas para os receptores de ECA-2, principalmente na língua. Ren et al., 2020 reafirmam que a cavidade bucal é um potencial sítio de infecção inicial do SARS-CoV-2, visto que em muitos casos a disgeusia se apresenta previamente a outros sintomas e devido aos resultados de estudos que identificaram o vírus na saliva dos pacientes infectados.

Mariz et al., 2020 elucidam, através de estudos e pela própria experiência clínica no Departamento de Diagnóstico Bucal da Universidade Estadual de Campinas e do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, que o possível mecanismo para a disgeusia e anosmia como sintomas primários da infecção do SARS-CoV-2 está na sua grande presença na saliva. Ademais, estes mesmos autores elucidaram que a angiotensina II presente na saliva de ratos desempenha um papel essencial nas sensações do paladar. Portanto, partindo do pressuposto que a cavidade bucal apresenta muitos receptores da ECA-2, há uma competição entre a angiotensina II e o SARS-Cov-2 pela ECA-2. Como resultado, possivelmente há um aumento da degradação da angiotensina II, o que contribui para a instalação da disgeusia.

3.2.3 Comorbidades e terapia medicamentosa

Estudos apontam que as alterações de paladar podem ocorrer secundárias às terapêuticas medicamentosas utilizadas no tratamento do COVID-19 (Amorim dos Santos et al., 2021). Segundo Russell et al., 2020, pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 podem apresentar elevação da pressão arterial que, de acordo com Niazkar et al., 2020 e Calcagno et al., 2020, ocorre pela interação da proteína Spyke do vírus com os receptores de ECA-2 presentes no endotélio vascular. Algumas comorbidades podem estar associadas a uma maior susceptibilidade ao SARS-CoV-2, como hipertensão, diabetes e obesidade (Passarelli et al., 2020). Além disso, um estudo retrospectivo conduzido por Mao et al., 2020 ao avaliar os prontuários de 214 pacientes hospitalizados pela Síndrome Aguda Respiratória Grave relatam que pacientes hipertensos e desenvolvem mais distúrbios do sistema nervoso central e periférico, como alterações de paladar, e apresentam sintomas mais

graves, entrando em concordância com o estudo de revisão sistemática e metanálise conduzido por Hu et al., 2020. Esta comorbidade pode levar os pacientes a utilizarem medicamentos anti-hipertensivos, como os dos inibidores da ECA e bloqueadores dos receptores da angiotensina II.

Ferraro et al., 2021, em uma revisão de literatura desenvolvida na Itália, composta por 12 estudos, relatam que as alterações de paladar podem ser secundárias aos medicamentos inibidores da ECA com grupo sulfidril (captopril) ou sem o grupo sulfidril (enalapril) muito utilizados nos pacientes hipertensos, e aos medicamentos que aumentam a expressão de ECA-2, como o tiazolidinediona, utilizado em pacientes com diabetes (comorbidades muito encontradas nos pacientes infectados pelo COVID-19). Medicamentos são responsáveis por até 13% de toda alteração quimiossensorial de paladar.

Presumivelmente, os inibidores da ECA e bloqueadores dos receptores da angiotensina II, muito utilizados em pacientes com hipertensão, inativam as proteínas acopladas à proteína G e os canais de íons sódio presentes nas papilas gustativas, bloqueando a transformação de sinais gustativos em potenciais de ação, diminuindo a percepção do gosto Amorim dos Santos et al., 2021. Ao contrário das tiazolidinedionas, hipoglicemiantes que aumentam a expressão dos receptores de ECA-2 e promovem aumento de sítios de ligação ao SARS-CoV-2. Além disso, o SARS-CoV-2 pode se ligar aos receptores de ácido siálico e aumentar o limiar gustativo, visto que são componentes fundamentais da mucina salivar que protegem glicoproteínas transportadoras de moléculas gustativas para o interior dos poros do paladar. Desta forma, o SARS-CoV-2 poderia ocupar os locais de ligação do ácido siálico nas papilas gustativas, acelerando a degradação das partículas gustativas (Ferraro et al., 2021; Mariz et al., 2020; Vaira, Hopkins, et al., 2020; Vaira, Salzano, et al., 2020).

4. Discussão

Alterações de paladar são condições multifatoriais adquiridas que podem causar prejuízos na condição sistêmica e na qualidade de vida dos indivíduos acometidos, como perda de apetite, perda de peso e interrupção de tratamentos medicamentosos (Deems et al., 1991; Rathee & Jain, 2022).

Disgeusia e ageusia são sintomas que se destacam em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 podendo estar presente de modo isolado ou associadas a outras sintomatologias brandas ou graves que contribui para desfechos negativos na saúde bucal (Amorim dos Santos et al., 2021). Há na literatura diversos estudos retrospectivos, de caso-controle, revisões de literatura, revisões sistemáticas e metanálises que relatam sobre a incidência e prevalência das AOP em pacientes COVID-19, entretanto, a fisiopatologia destes sintomas ainda não é bem esclarecida.

Zayet et al., 2021 conduziram um estudo retrospectivo onde apenas os dados da presença de disgeusia e anosmia em pacientes COVID-19 foram estatisticamente significantes, numa proporção de 65% e 63%, respectivamente, maior em comparação com o grupo controle de pacientes não infectados. Corroborando para o exposto, Carignan et al., 2020 conduziram um estudo de caso controle, onde de 134 pacientes 67 relataram alterações de olfato e paladar simultâneos, 18 relataram alterações apenas de paladar como sintomatologia branda da infecção e 5 relataram disgeusia como sintomatologia grave. Além disso, Niazkar et al., 2020 relataram que, pelo menos, 35% de todos os pacientes infectados pelo coronavírus irão desenvolver sintomas neurológicos, nos quais alterações de paladar podem estar incluídas.

Segundo Vaira, Hopkins, et al., 2020, a presença de alterações de paladar podem estar presentes em 74,2% dos pacientes estudados. Resultados que reforçam os achados que podem ser encontrados nos estudos de Xydakis et al., 2020, Beltrán-Corbellini et al., 2020, Yan et al., 2020 e Lee et al., 2020, sendo que a publicação do último autor relatou um risco 11 vezes maior de pacientes diagnosticados com COVID-19 apresentarem alterações de paladar quando comparados a pacientes diagnosticados com outras doenças respiratórias. Em contrapartida, um estudo comparativo conduzido por Sayin et al., 2020 através do preenchimento de um questionário sobre a presença de sintomatologias para o COVID-19 da Academia Americana de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço, não houve diferenças estatisticamente significantes para a presença de

alterações de paladar nos grupos positivo e negativo para a infecção.

Alterações de paladar são relatadas geralmente em estágios iniciais da infecção, em torno de 5 dias após o início clínico segundo Vaira, Hopkins, et al., 2020; e em 91% dos pacientes antes de serem hospitalizados, de acordo com Ren et al., 2020. Entretanto, Román et al., 2020, em um estudo de revisão da literatura, concluíram que a manifestação de disgeusia em pacientes graves ocorre em torno de 11,8% dos casos. Muitas vezes, alterações de paladar podem se apresentar como único sintoma manifestado pela infecção do SARS-CoV-2 (Mehraeen et al., 2021). Brandão et al., 2021, reportaram uma série de 8 casos de infecção por COVID-19 moderada e mais severa, nos quais após o desenvolvimento de disgeusia houve a manifestação de úlceras, semelhantes à afta ou de aspecto necrótico, em língua, lábios, palato e orofaringe. Contudo, estudos são necessários para avaliar se o SARS-CoV-2 é responsável por essas ulcerações ou se estão apenas coincidentemente associadas à progressão da doença. Acrescentando ao exposto, Liguori et al., 2020 associaram a prevalência de disgeusia ser mais frequente em mulheres do que em homens, visto que tal diferença pode estar associada as respostas imunes humorais e inatas serem mais agressivas nas primeiras. Já Amorim dos Santos et al., 2021, num estudo de revisão sistemática composto por 10.228 pacientes, diz que alterações de paladar em pacientes infectados pelo COVID-19 são mais frequentes na Europa e América do Norte.

É bem conhecido que o SARS-CoV-2 utiliza o receptor de ECA-2 como porta de entrada para infecção. Portanto, segundo Cetinkaya, 2020, deve ser investigada a presença destes receptores em células neuronais, bem como os mecanismos de dano neurológico e suas respectivas morbidades, visto que, de acordo com Mehraeen et al., 2021, uma das vias de invasão do SARS-CoV-2 no sistema nervoso central se dá através do nervo trigeminal, diminuindo em partes sua sensibilidade. Além disso, identificar correlações de maneira mais precisa entre a disgeusia e o acúmulo de SARS-CoV-2 na saliva de pacientes infectados pode levar ao estabelecimento de melhores métodos de prevenção e tratamento das alterações de paladar.

Muitos fatores levam à disgeusia ou ageusia, de modo isolado ou juntamente com outros sintomas, incluindo outras infecções respiratórias, traumatismos cranianos, pólipos e principalmente certos tipos de medicamentos, revelando diferentes caminhos biológicos para sua fisiopatologia (Passarelli et al., 2020). A literatura aponta para a possibilidade de alguns fármacos corroborarem na fisiopatologia dos distúrbios do paladar devido efeitos colaterais quimiossensíveis, como inibidores da ECA, bloqueadores dos receptores da angiotensina II e tiazolidinediona (Ferraro et al., 2021). Os profissionais da saúde devem dedicar maior atenção para identificação de alterações de paladar nos pacientes usuários desses fármacos e realizar encaminhamento para serviço especializado em caso de suspeita de infecção pelo SARS-CoV-2.

5. Considerações Finais

Dentre os possíveis mecanismos para a disgeusia citados na literatura revisada, destacam-se: invasão viral em tecido nervoso responsável pela gustação, visto o tropismo do SARS-CoV-2 por células nervosas; acometimento secundário às alterações de olfato; associação à grande presença de receptores de ECA-2 em cavidade oral, que possivelmente desempenha importante função na gustação e representa o principal receptor de ligação para o novo coronavírus humano; associação ao grande acúmulo do SARS-CoV-2 na saliva, mantendo uma ampla quantidade de células virais na cavidade oral; e relação com comorbidades e medicamentos que aumentam a suscetibilidade à disgeusia.

É necessário que estudos clínicos futuros tragam respostas quanto a fisiopatologia da disgeusia em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, bem como a associação com medicamentos administrados a pacientes pertencentes ao grupo de risco e sua relação com a condição sistêmica. Além disso, estratégias terapêuticas para reversão da disgeusia também devem ser investigadas, a fim de que a qualidade de vida desses indivíduos seja reestabelecida.

Referências

- Amorim Dos Santos, J., Normando, A. G. C., Carvalho da Silva, R. L., Acevedo, A. C., De Luca Canto, G., Sugaya, N., Santos-Silva, A. R., & Guerra, E. N. S. (2021). Oral Manifestations in Patients with COVID-19: A 6-Month Update. *Journal of dental research*, *100*(12), 1321–1329. <https://doi.org/10.1177/00220345211029637>
- Aziz, M., Perisetti, A., Lee-Smith, W. M., Gajendran, M., Bansal, P., & Goyal, H. (2020). Taste Changes (Dysgeusia) in COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*, *159*(3), 1132–1133. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.003>
- Baig A. M. (2020). Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2. *CNS neuroscience & therapeutics*, *26*(5), 499–501. <https://doi.org/10.1111/cns.13372>
- Beltrán-Corbellini, Á., Chico-García, J. L., Martínez-Poles, J., Rodríguez-Jorge, F., Natera-Villalba, E., Gómez-Corral, J., Gómez-López, A., Monreal, E., Parra-Díaz, P., Cortés-Cuevas, J. L., Galán, J. C., Fragola-Arnau, C., Porta-Etessam, J., Masjuan, J., & Alonso-Cánovas, A. (2020). Acute-onset smell and taste disorders in the context of COVID-19: a pilot multicentre polymerase chain reaction based case-control study. *European journal of neurology*, *27*(9), 1738–1741. <https://doi.org/10.1111/ene.14273>
- Brandão, T. B., Gueiros, L. A., Melo, T. S., Prado-Ribeiro, A. C., Nesrallah, A. C. F. A., Prado, G. V. B., Santos-Silva, A. R., & Migliorati, C. A. (2021). Oral lesions in patients with SARS-CoV-2 infection: could the oral cavity be a target organ? *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, *131*(2), e45–e51. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2020.07.014>
- Calcagno, N., Colombo, E., Maranzano, A., Pasquini, J., Keller Sarmiento, I. J., Trogu, F., & Silani, V. (2020). Rising evidence for neurological involvement in COVID-19 pandemic. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, *41*(6), 1339–1341. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04447-w>
- Carignan, A., Valiquette, L., Grenier, C., Musonera, J. B., Nkengurutse, D., Marcil-Héguy, A., Vettese, K., Marcoux, D., Valiquette, C., Xiong, W. T., Fortier, P. H., Généreux, M., & Pépin, J. (2020). Anosmia and dysgeusia associated with SARS-CoV-2 infection: an age-matched case-control study. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, *192*(26), E702–E707. <https://doi.org/10.1503/cmaj.200869>
- Cetinkaya E. A. (2020). Coincidence of COVID-19 Infection and Smell-Taste Perception Disorders. *The Journal of craniofacial surgery*, *31*(6), e625–e626. <https://doi.org/10.1097/SCS.00000000000006601>
- Das, G., Mukherjee, N., & Ghosh, S. (2020). Neurological Insights of COVID-19 Pandemic. *ACS chemical neuroscience*, *11*(9), 1206–1209. <https://doi.org/10.1021/acscemneuro.0c00201>
- Deems, D. A., Doty, R. L., Settle, R. G., Moore-Gillon, V., Shaman, P., Mester, A. F., Kimmelman, C. P., Brightman, V. J., & Snow, J. B., Jr (1991). Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*, *117*(5), 519–528. <https://doi.org/10.1001/archotol.1991.01870170065015>
- Di Gennaro, F., Pizzol, D., Marotta, C., Antunes, M., Racalbutto, V., Veronese, N., & Smith, L. (2020). Coronavirus Diseases (COVID-19) Current Status and Future Perspectives: A Narrative Review. *International journal of environmental research and public health*, *17*(8), 2690. <https://doi.org/10.3390/ijerph17082690>
- Ferraro, S., Tuccori, M., Convertino, I., Valdiserra, G., Cappello, E., Maggi, F., Blandizzi, C., & Focosi, D. (2021). Olfactory and gustatory impairments in COVID-19 patients: Role in early diagnosis and interferences by concomitant drugs. *British journal of clinical pharmacology*, *87*(5), 2186–2188. <https://doi.org/10.1111/bcp.14634>
- Franco, J. B., Camargo, A. R. de, & Peres, M. P. S. de M. (2020). Cuidados Odontológicos na era do COVID-19: recomendações para procedimentos odontológicos e profissionais. *Rev Assoc Paul Cir Dent*, *74*(1), 18–21. Retrieved from: https://www.researchgate.net/publication/342361015_Cuidados_Odontologicos_na_era_do_COVID-19_recomendacoes_para_procedimentos_odontologicos_e_profissionais
- Gasparyan, A. Y., Ayyvazyan, L., Blackmore, H., & Kitas, G. D. (2011). Writing a narrative biomedical review: considerations for authors, peer reviewers, and editors. *Rheumatology international*, *31*(11), 1409–1417. <https://doi.org/10.1007/s00296-011-1999-3>
- Guyton, A. C. (2011). *Tratado de Fisiologia Médica*. Elsevier.
- Hu, Y., Sun, J., Dai, Z., Deng, H., Li, X., Huang, Q., Wu, Y., Sun, L., & Xu, Y. (2020). Prevalence and severity of corona virus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, *127*, 104371. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104371>
- 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., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*, *395*(10223), 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Lee, D. J., Lockwood, J., Das, P., Wang, R., Grinspun, E., & Lee, J. M. (2020). Self-reported anosmia and dysgeusia as key symptoms of coronavirus disease 2019. *CJEM*, *22*(5), 595–602. <https://doi.org/10.1017/cem.2020.420>
- Liguori, C., Pierantozzi, M., Spanetta, M., Sarmati, L., Cesta, N., Iannetta, M., Ora, J., Mina, G. G., Puxeddu, E., Balbi, O., Pezzuto, G., Magrini, A., Rogliani, P., Andreoni, M., & Mercuri, N. B. (2020). Subjective neurological symptoms frequently occur in patients with SARS-CoV2 infection. *Brain, behavior, and immunity*, *88*, 11–16. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.037>
- Lorenzo Villalba, N., Maouche, Y., Alonso Ortiz, M. B., Cordoba Sosa, Z., Chahbazian, J. B., Syrovatkova, A., Pertoldi, P., Andres, E., & Zulfiqar, A. A. (2020). Anosmia and Dysgeusia in the Absence of Other Respiratory Diseases: Should COVID-19 Infection Be Considered? *European journal of case reports in internal medicine*, *7*(4), 001641. https://doi.org/10.12890/2020_001641

- Mao, L., Jin, H., Wang, M., Hu, Y., Chen, S., He, Q., Chang, J., Hong, C., Zhou, Y., Wang, D., Miao, X., Li, Y., & Hu, B. (2020). Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA neurology*, 77(6), 683–690. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
- Mariz, B. A. L. A., Brandão, T. B., Ribeiro, A. C. P., Lopes, M. A., & Santos-Silva, A. R. (2020). New Insights for the Pathogenesis of COVID-19-Related Dysgeusia. *Journal of dental research*, 99(10), 1206. <https://doi.org/10.1177/0022034520936638>
- Mehraeen, E., Behnezhad, F., Salehi, M. A., Noori, T., Harandi, H., & SeyedAlinaghi, S. (2021). Olfactory and gustatory dysfunctions due to the coronavirus disease (COVID-19): a review of current evidence. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 278(2), 307–312. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06120-6>
- Niazkar, H. R., Zibae, B., Nasimi, A., & Bahri, N. (2020). The neurological manifestations of COVID-19: a review article. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 41(7), 1667–1671. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04486-3>
- Passarelli, P. C., Lopez, M. A., Mastandrea Bonaviri, G. N., Garcia-Godoy, F., & D'Addona, A. (2020). Taste and smell as chemosensory dysfunctions in COVID-19 infection. *American journal of dentistry*, 33(3), 135–137.
- Patel, A., Charani, E., Ariyanayagam, 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: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 26(9), 1236–1241. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.05.026>
- Rathee, M., & Jain, P. (2022). Ageusia. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Ren, Y. F., Rasubala, L., Malmstrom, H., & Eliav, E. (2020). Dental Care and Oral Health under the Clouds of COVID-19. *JDR clinical and translational research*, 5(3), 202–210. <https://doi.org/10.1177/2380084420924385>
- Román, G. C., Spencer, P. S., Reis, J., Buguet, A., Faris, M. E. A., Katrak, S. M., Láinez, M., Medina, M. T., Meshram, C., Mizusawa, H., Öztürk, S., Wasay, M., & WFN Environmental Neurology Specialty Group (2020). The neurology of COVID-19 revisited: A proposal from the Environmental Neurology Specialty Group of the World Federation of Neurology to implement international neurological registries. *Journal of the neurological sciences*, 414, 116884. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116884>
- Romero-Sánchez, C. M., Díaz-Maroto, I., Fernández-Díaz, E., Sánchez-Larsen, Á., Layos-Romero, A., García-García, J., González, E., Redondo-Peñas, I., Perona-Moratalla, A. B., Del Valle-Pérez, J. A., Gracia-Gil, J., Rojas-Bartolomé, L., Feria-Vilar, I., Monteagudo, M., Palao, M., Palazón-García, E., Alcahut-Rodríguez, C., Sopolana-Garay, D., Moreno, Y., Ahmad, J., ... Segura, T. (2020). Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOV registry. *Neurology*, 95(8), e1060–e1070. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009937>
- Rothan, H. A., & Byrareddy, S. N. (2020). The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of autoimmunity*, 109, 102433. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>
- Russell, B., Moss, C., Rigg, A., Hopkins, C., Papa, S., & Van Hemelrijck, M. (2020). Anosmia and ageusia are emerging as symptoms in patients with COVID-19: What does the current evidence say? *Ecancermedicalscience*, 14, ed98. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2020.ed98>
- Sayin, İ., Yaşar, K. K., & Yazici, Z. M. (2020). Taste and Smell Impairment in COVID-19: An AAO-HNS Anosmia Reporting Tool-Based Comparative Study. *Otolaryngology-head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 163(3), 473–479. <https://doi.org/10.1177/0194599820931820>
- Shereen, M. A., Khan, S., Kazmi, A., Bashir, N., & Siddique, R. (2020). COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of advanced research*, 24, 91–98. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005>
- Sohrabi, C., Alsafi, Z., O'Neill, N., Khan, M., Kerwan, A., Al-Jabir, A., Iosifidis, C., & Agha, R. (2020). World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *International journal of surgery (London, England)*, 76, 71–76. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2020.02.034>
- Tong, J. Y., Wong, A., Zhu, D., Fastenberg, J. H., & Tham, T. (2020). The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngology-head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 163(1), 3–11. <https://doi.org/10.1177/0194599820926473>
- 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., ... De Riu, G. (2020). Olfactory and gustatory function impairment in COVID-19 patients: Italian objective multicenter-study. *Head & neck*, 42(7), 1560–1569. <https://doi.org/10.1002/hed.26269>
- Vaira, L. A., Salzano, G., Fois, A. G., Piombino, P., & De Riu, G. (2020). Potential pathogenesis of ageusia and anosmia in COVID-19 patients. *International forum of allergy & rhinology*, 10(9), 1103–1104. <https://doi.org/10.1002/alr.22593>
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. (2021, October 14). *Coronavirus Disease (COVID-19) Situation Reports*. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
- Xia, J., Tong, J., Liu, M., Shen, Y., & Guo, D. (2020). Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *Journal of medical virology*, 92(6), 589–594. <https://doi.org/10.1002/jmv.25725>
- Xu, H., Zhong, L., Deng, J., Peng, J., Dan, H., Zeng, X., Li, T., & Chen, Q. (2020). High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *International journal of oral science*, 12(1), 8. <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0074-x>
- Xydakis, M. S., Dehgani-Mobaraki, P., Holbrook, E. H., Geisthoff, U. W., Bauer, C., Hautefort, C., Herman, P., Manley, G. T., Lyon, D. M., & Hopkins, C. (2020). Smell and taste dysfunction in patients with COVID-19. *The Lancet. Infectious diseases*, 20(9), 1015–1016. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30293-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30293-0)

- Yan, C. H., Faraji, F., Prajapati, D. P., Boone, C. E., & DeConde, A. S. (2020). Association of chemosensory dysfunction and COVID-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. *International forum of allergy & rhinology*, *10*(7), 806–813. <https://doi.org/10.1002/alr.22579>
- Zayet, S., Klopfenstein, T., Mercier, J., Kadiane-Oussou, N. J., Lan Cheong Wah, L., Royer, P. Y., Toko, L., & Gendrin, V. (2021). Contribution of anosmia and dysgeusia for diagnostic of COVID-19 in outpatients. *Infection*, *49*(2), 361–365. <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01442-3>
- Zhang, H., Kang, Z., Gong, H., Xu, D., Wang, J., Li, Z., Cui, X., Xiao, J., Meng, T., Zhou, W., Liu, J., & Xu, H. (2020). The digestive system is a potential route of 2019-nCov infection: A bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes. *BioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.01.30.927806>
- Zhou, P., Yang, X. L., Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si, H. R., Zhu, Y., Li, B., Huang, C. L., Chen, H. D., Chen, J., Luo, Y., Guo, H., Jiang, R. D., Liu, M. Q., Chen, Y., Shen, X. R., Wang, X., Zheng, X. S., ... Shi, Z. L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, *579*(7798), 270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
- Zubair, A. S., McAlpine, L. S., Gardin, T., Farhadian, S., Kuruvilla, D. E., & Spudich, S. (2020). Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. *JAMA neurology*, *77*(8), 1018–1027. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2065>