

# Disfunções olfativas e gustativas provocadas por COVID-19: revisão integrativa da literatura

## Smell and taste dysfunction caused by COVID-19: integrative literature review

Nicolas Gustavo Souza Costa<sup>1</sup>. Raiza Lima Silva<sup>1</sup>. Mariana Lima Vale<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil.

### RESUMO

**Objetivo:** Apresentar uma revisão integrativa da literatura acerca dos mecanismos fisiopatológicos que promovem distúrbios neurológicos na COVID-19, em especial anosmia e disgeusia. **Metodologia:** Uma revisão integrativa foi realizada a partir de uma busca nas bases de dados Pubmed e Scopus utilizando os descritores “Dysgeusia”, “Olfaction Disorders” e “Coronavirus Infections”, integrados pelo operador booleano “AND”. Além disso, efetuou-se uma busca manual nas referências de estudos relevantes. **Resultados:** Analisou-se um total de 41 artigos na íntegra, dos quais 20 foram incluídos no trabalho. Percebeu-se hipóteses de associação de anosmia e disgeusia com lesão direta ao neuroepitélio olfatório e na mucosa oral, vias neurotrópicas de danos ao sistema nervoso central, processos inflamatórios neurogênicos e prejuízos na atividade de neurotransmissores envolvidos na transdução do paladar. **Conclusão:** Distúrbios no paladar e no olfato são sintomas que devem ser considerados relevantes na patogênese da COVID-19 e ainda demandam estudos subsequentes, visto a importância dos diferentes mecanismos e vias fisiopatológicas.

**Palavras-chave:** Coronavírus. Disgeusia. Anosmia. Neurologia.

### ABSTRACT

**Objective:** To present an integrative review of the literature regarding the main findings described in the literature about the pathophysiological mechanisms that promote neurological disorders in COVID-19, especially anosmia and dysgeusia. **Methodology:** An integrative review was performed based on a search on Pubmed and Scopus databases using the descriptors “Dysgeusia”, “Olfaction Disorders” and “Coronavirus Infections”, integrated by the boolean operator “AND”. In addition, a manual search was performed on the references of relevant studies. **Results:** A total of 41 articles were analyzed in full, of which 20 were included in the study. Hypotheses of association of anosmia and dysgeusia with direct damage to the olfactory neuroepithelium and oral mucosa, neurotropic pathways of damage to the central nervous system, neurogenic inflammatory processes and injuries in the activity of neurotransmitters involved in the transduction of taste were perceived. **Conclusion:** Taste and olfaction disorders are symptoms that should be considered relevant in the pathogenesis of COVID-19 and still require further studies, given the importance of different mechanisms and pathophysiological pathways.

**Keywords:** Coronavirus. Dysgeusia. Anosmia. Neurology.

**Autor correspondente:** Mariana Lima Vale, Rua Coronel Nunes de Melo, 1000, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos, Rodolfo Teófilo, Fortaleza, Ceará. CEP: 60430-275. Telefone: +55 85 3366-8585. E-mail: marianavale@ufc.br

**Conflito de interesses:** Não há qualquer conflito de interesses por parte de qualquer um dos autores.

Recebido em: 25 Jan 2021; Revisado em: 13 Abr 2021; Aceito em: 28 Jun 2022.

## INTRODUÇÃO

O contexto epidemiológico proveniente da pandemia do novo coronavírus (SARS-CoV-2) trouxe consigo grandes impactos tanto ao sistema de saúde, quanto à estrutura da economia local e mundial. Com o primeiro caso registrado na província de Hubei, localizada na cidade chinesa Wuhan no final de 2019, inicia-se uma disseminação planetária a qual, em setembro de 2020, provocaria globalmente cerca de um milhão de mortes e mais de 32 milhões de infectados. No Brasil, tendo em vista a gravidade da situação, o Ministério da Saúde, em 3 de fevereiro de 2020, determina Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) a partir da Portaria N° 188.<sup>1</sup>

A Covid-19 (*Corona Virus Disease*) é provocada pela infecção pelo SARS-CoV-2.<sup>2</sup> Dentre os quatro gêneros que a família *Coronaviridae* possui (*Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* e *Deltacoronavirus*), o novo coronavírus (um vírus de RNA) é classificado como um *Betacoronavirus*, semelhante ao que promoveu a epidemia na Ásia de SARS-CoV em 2003.<sup>3</sup> Como características morfológicas, cita-se a formação helicoidal do nucleocapsídeo com proteínas de envelopes e glicoproteínas *Spikes*, importantes para a fisiopatologia e virulência da doença.

Segundo os estudos, o principal local de ligação do SARS-CoV-2 nas células é a enzima conversora da angiotensina 2 (ECA2), uma proteína da superfície celular, presente em tecidos do corpo, de distribuição pulmonar e extrapulmonar, com destaques a células epiteliais alveolares, renais, AT2 e células endoteliais.<sup>4</sup> A ligação do vírus nas células hospedeiras inicia-se com a interação entre a proteína das espículas (conhecida como proteína Spike) com a ECA2 presente na membrana de células-alvo. Em 95% das situações, o período de incubação do SARS-CoV-2 varia de 2 a 14 dias, já o espaço temporal médio entre o início dos sintomas à intervenção médica (tratamento hospitalar ou isolamento) foi estimado de 5 a 9 dias.<sup>5</sup>

Devido às informações limitadas e à ausência de sinais e sintomas patognomônicos, o Ministério da Saúde assume a síndrome gripal como sintomatologia mais comum, de forma a configurar uma síndrome respiratória aguda associada a sinais variáveis como febre, tosse, dor de garganta e dispnéia.<sup>2</sup> O esforço por definir um padrão clínico para a doença se apresenta pela necessidade de descentralização dos diagnósticos como dependentes exclusivos dos exames laboratoriais, seja por teste de sorologia, seja por RT-PCR – padrão ouro de diagnóstico, principalmente em contexto de baixa disponibilidade de testes laboratoriais.<sup>6</sup>

Dessa forma, a articulação da comunidade médica e científica, com a progressão da situação epidemiológica, permitiu o aprimoramento na prática diagnóstica, visto que sintomas mais específicos associados à COVID-19 passaram a ser registrados pela literatura. Dentre tais, as disfunções olfativas, em especial a anosmia e a disgeusia, têm sido descritas como bastante prevalentes, ao ponto de estudos sugerirem a avaliação desses sintomas na triagem de rotina para COVID-19.<sup>7</sup> Enquanto a

anosmia se configura pela ausência da capacidade de sentir cheiro,<sup>8</sup> a disgeusia pode ser definida como distorções persistentes do paladar para alguns ou todos os sabores, ou a percepção do paladar na ausência de qualquer saborizante, promovendo a sensação de gosto metálico desagradável ou amargo espontâneo, por exemplo, sem motivos fisiológicos.<sup>9</sup> Alguns autores consideram também como sinônimo de disgeusia situações de perda da habilidade gustativa (ageusia completa ou hipogeusia parcial).<sup>10</sup>

Nesse sentido, o presente artigo tem por objetivo, por meio de revisão integrativa da literatura, descrever as principais evidências acerca das alterações nos sentidos do paladar e do olfato gerados pela COVID-19. Pretende-se, assim, contribuir com o entendimento da progressão clínica dos referidos sintomas da doença, bem como apresentar os possíveis mecanismos patológicos que os causam.

Nesse sentido, o presente artigo tem como objetivo, por meio de revisão integrativa, descrever os principais achados apresentados na literatura científica sobre disfunções olfativas e gustativas provocadas pela COVID-19.

## METODOLOGIA

Uma revisão integrativa trata-se da mais ampla abordagem metodológica no referente às revisões, permitindo a inclusão de estudos experimentais e não-experimentais para uma compreensão completa do fenômeno analisado.<sup>11</sup> Considerando a variedade crescente de estudos disponíveis sobre o assunto, o método da revisão integrativa se adequa ao objetivo do presente artigo. Como norte metodológico, assume-se a seguinte pergunta: “o que a literatura aborda acerca dos distúrbios olfatórios e gustatórios causados pelo COVID-19?”.

Para a análise bibliográfica, foram realizadas buscas nas Bases de Dados PubMed e Scopus. Os descritores utilizados na pesquisa, conforme definido pelo DeCS (Descritores em Ciência da Saúde), foram “Dysgeusia”, “Olfaction Disorders” e “Coronavirus Infections”, correlacionados entre si a partir do operador booleano “AND”.

A busca foi realizada no dia 15 de setembro de 2020 por dois pesquisadores de maneira independente, prevalecendo o consenso em caso de divergência. Abrangeu-se artigos publicados entre 2019 e 2020, em qualquer idioma, a fim de garantir que estudos importantes produzidos em linguagens diferentes ao português e ao inglês fossem contemplados na análise aqui proposta. Os resultados obtidos pela pesquisa foram organizados e sistematizados no programa Excel da Microsoft.

Enquanto critérios de inclusão, assumiram-se artigos científicos disponíveis com texto completo a partir do acesso pela Comunidade Acadêmica Federada (CAFe) da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), tendo como instituição federal para cadastro a Universidade Federal

do Ceará (UFC). Como critérios de exclusão, considerou-se anular das análises as dissertações e as teses acadêmicas, a fim de garantir a confiabilidade no seguimento do método científico, a qual é oferecida pelos artigos científicos devido às revisões entre os pares (comumente, em teses e dissertações, não se verifica a etapa citada).

Após a sistematização dos resultados, leu-se os títulos e os resumos dos artigos, com o propósito de verificar se atendiam às exigências do método do presente trabalho e se de fato respondiam à pergunta elencada. Realizou-se a leitura na íntegra dos textos selecionados para a revisão bibliográfica. Além da busca eletrônica nas bases de dados, para fundamentar a discussão, utilizou-se de busca manual nas listas de referências em estudos relevantes.

Por fim, foi realizado a classificação dos artigos incluídos nos seguintes níveis, a depender da abordagem metodológica assumida por cada artigo, como proposta de hierarquização das evidências:<sup>11</sup>

Nível 1: evidências resultantes da meta-análise de múltiplos estudos clínicos controlados e randomizados;

Nível 2: evidências obtidas em estudos individuais com delineamento experimental;

Nível 3: evidências de estudos quase-experimentais;

Nível 4: evidências de estudos descritivos (não-experimentais) ou com abordagem qualitativa;

Nível 5: evidências provenientes de relatos de caso ou de experiência;

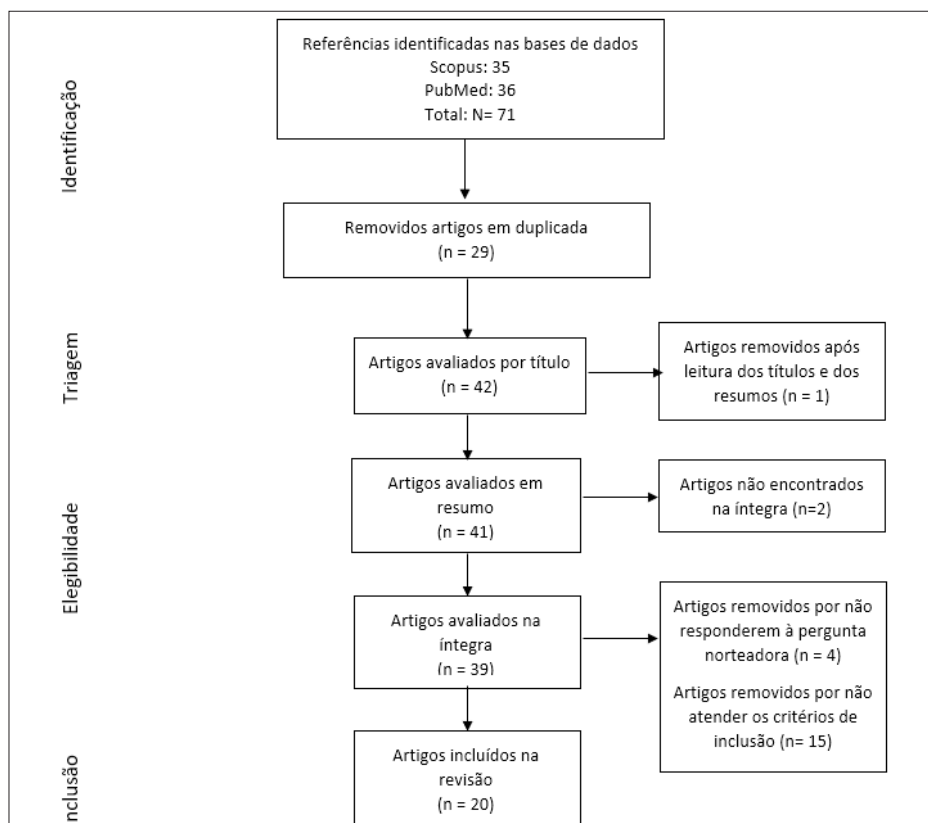
Nível 6: evidências baseadas em opiniões de especialistas.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os estudos analisados apontaram para a prevalência de anosmia e disgeusia em pacientes acometidos pela COVID-19. Diferentes hipóteses foram propostas para elucidar a relação entre ambos os sintomas e a infecção por SARS-CoV-2, como lesões ao neuroepitélio olfatório e à mucosa oral, danos ao sistema nervoso central, devido ao caráter neurotrópico viral manifestado via de transporte axonal e pela via hematogênica, além de danos às vias de processamento e transmissão do paladar.

Os achados são resultado da reunião de 116 títulos potenciais para se integrar à revisão, por meio da busca nas bases de dados, atendendo aos descritores definidos. Estes resultados foram dispostos no fluxograma da Figura 1. Com a leitura dos títulos e dos resumos, foram selecionados 41 artigos, os quais tiveram seus principais resultados relativos à pergunta norteadora extraídos para compor uma ficha pré-produzida (Quadro 1). Os estudos incluídos pela busca manual foram apresentados narrativamente.

**Figura 1.** Fluxograma para a triagem, elegibilidade e inclusão dos artigos.



**Quadro 1.** Sistematização dos principais resultados dos artigos revisados.

Autor (ano)	Local	Nível	Principais resultados
Renaud et al. (2020) <sup>12</sup>	França	4	Anosmia mais associada com disgeusia (85,65% dos pacientes com exame PCR positivo e 91,2% dos pacientes com exame PCR negativo) do que com ageusia (35,1% com PCR positivo e 35,6% com PCR negativo).
Carignan et al. (2020) <sup>13</sup>	Canadá	4	Foi relatado anosmia em 51,5% e disgeusia em 63,4% em pacientes com COVID-19. Distribuição entre gêneros equilibrada. A mediana da idade foi 57,1 anos.
Wagner et al. (2020) <sup>14</sup>	EUA	4	Disgeusia ou anosmia é o sinal amplificado mais significativo em pacientes positivos para COVID em relação aos negativos na semana anterior ao teste de PCR
Laurendon et al. (2020) <sup>15</sup>	França	5	Relato de paciente com anosmia e disgeusia com edema bilateral no bulbo olfatório e edema leve nas fendas olfatórias. Vias olfatórias e projeções corticais normais.
Bagheri et al. (2020) <sup>16</sup>	Irã	4	Um início súbito de disgeusia relatado em 76,24% das participações e anosmia persistente em 60,90%. Além disso, 80,38% dos participantes relataram disgeusia e anosmia concomitantes.
Kaye et al. (2020) <sup>17</sup>	EUA	4	Anosmia foi observada em 73% dos pacientes antes do diagnóstico de COVID-19 e foi o sintoma inicial em 26,6%. Alguma melhora foi observada em 27% dos pacientes, com um tempo médio de melhora de 7,2 dias neste grupo (85% deste grupo melhoraram em 10 dias).
Hopkins et al. (2020) <sup>18</sup>	Reino Unido	4	86,4% relataram anosmia completa, e outros 11,5% uma perda muito severa do olfato. Melhora significativa na autoavaliação da gravidade da perda olfatória após 1 semana.
Klopfenstein et al. (2020) <sup>19</sup>	França	4	47% dos pacientes com COVID-19 relataram anosmia, dos quais 85% tiveram disgeusia. Anosmia começou 4,4 dias após o início da infecção. A duração média da anosmia foi de 8,9 dias e 98% dos pacientes se recuperaram da doença em 28 dias.
Bulfamante et al. (2020) <sup>20</sup>	Itália	5	Por análise ultraestrutural do nervo olfatório, do giro reto e do tronco encefálico ao nível do bulbo, foram observados danos graves e generalizados aos tecidos, envolvendo neurônios, glia, axônios nervosos e bainha de mielina. Observou-se numerosas partículas referentes a víriões de SARS-CoV-2. Os danos foram progressivamente menos graves do nervo olfatório ao giro reto e ao tronco encefálico.
Boscolo-Rizzo et al. (2020) <sup>21</sup>	Itália	4	Dentre 175 pacientes domiciliares não testados para SARS-CoV-2, 38,3% tinham sintomas compatíveis com SARS-CoV-2, 22,3% tinham anosmia e disgeusia e 4,0% tinham anosmia e disgeusia na ausência de outros sintomas. A prevalência de alteração do olfato ou paladar foi de 1,5% nos pacientes com teste negativo, em comparação com 63,0% daqueles com teste positivo para SARS-CoV-2.
Lechien et al (2020) <sup>22</sup>	Bélgica	4	A perda total do olfato foi autorrelatada por 61,4% dos pacientes. Testes olfatórios objetivos identificaram 41 pacientes anósmicos (47,7%), 12 hipósmicos (14,0%) e 33 normósmicos (38,3%).
Lechien et al (2020) <sup>23</sup>	Europa (estudo multicêntrico)	4	85,6% e 88,0% dos pacientes relataram disfunções olfativas e gustativas, respectivamente. Houve associação significativa entre os dois transtornos. A disfunção olfatória apareceu antes dos outros sintomas em 11,8% dos casos.

Continua.

Conclusão.

**Quadro 1.** Sistematização dos principais resultados dos artigos revisados.

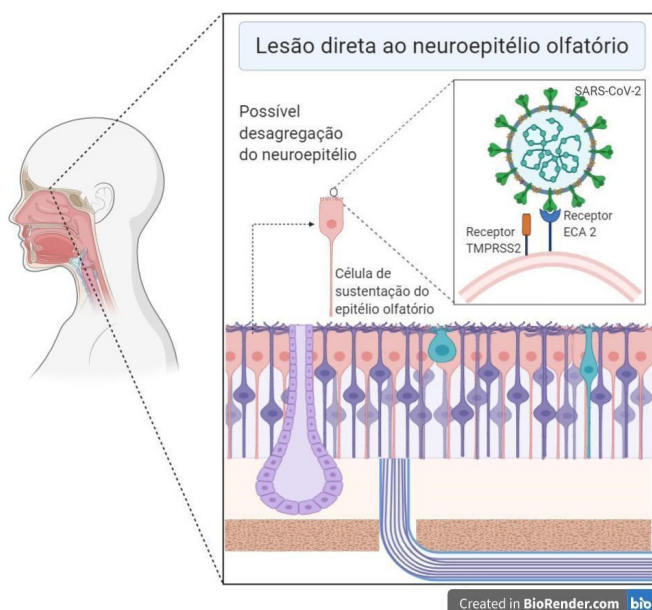
Autor (ano)	Local	Nível	Principais resultados
Tudrej et al (2020) <sup>24</sup>	França	4	Os pacientes com teste positivo para SARS-CoV-2 (n = 198 (24%)) relataram perda do olfato ou paladar com frequência maior do que os pacientes com teste negativo.
Paderno et al (2020) <sup>25</sup>	Itália	4	Distúrbios do olfato e da gustação estavam presentes em 56% e 63% dos casos, respectivamente.
Liguori et al (2020) <sup>26</sup>	Itália	4	91,3% relataram pelo menos um sintoma neurológico subjetivo (hiposmia, disgeusia, tonturas, dormência/parestesias, sonolência diurna e dores musculares).
Abalo-Lojo et al. (2020) <sup>27</sup>	Espanha	4	55% relataram disfunção do paladar e anosmia, 39,7% nem disfunção do paladar nem anosmia, 3,8% apenas anosmia e os restantes (1,5%) relataram disfunção do paladar.
Sayin et al. (2020) <sup>28</sup>	Turquia	4	Houve uma diferença significativa nas taxas de comprometimento de cheiro/paladar dos grupos (71,9% para o grupo COVID-19-positivo em comparação 26,6% para o grupo COVID-19-negativo).
Bocksberger et al (2020) <sup>29</sup>	Alemanha	4	71% dos pacientes apresentaram um distúrbio olfatório, tanto antes como após a descongestão nasal. Em 2 desses pacientes, a hiposmia foi o principal ou o único sintoma da infecção por SARS-CoV-2. Todos os pacientes testados relataram recuperação do olfato e/ou paladar em 8 a 23 dias.
Agyeman et al. (2020) <sup>30</sup>	Austrália	1	Em torno de 41% e 38% dos pacientes com diagnóstico confirmado de COVID-19 apresentavam disfunções olfativas ou gustativas, respectivamente. O aumento da idade se correlacionou com menor prevalência de disfunções olfativas e gustativas. O uso de métodos de avaliação objetivos correlacionou-se com maior prevalência de disfunção olfatória. Não foi observada moderação significativa da prevalência dos referidos sintomas por sexo.
Tong et al. (2020) <sup>31</sup>	EUA	1	Em relação a disfunção olfatória, foi apontado uma prevalência de 52,73% de disfunções em pacientes com COVID-19. Em relação a disfunção gustatória, foi apontado uma prevalência de 43,93%.

Conforme sistematizado no Quadro 1, os relatos amostrais demonstram uma prevalência significativa ( $p < 0,001$ ) de anosmia e disgeusia em pacientes com testagem positiva para COVID-19 em comparação àqueles com testes negativos.<sup>14,21,24,25,28</sup> Os dados estatísticos de pacientes que desenvolveram distúrbios do olfato e distúrbios do paladar associados à infecção por SARS-CoV-2 variaram entre 5,14% a 98,33% e 5,61% a 92,65% respectivamente.<sup>17</sup> Em um dos estudos analisados, 85,6% e 88,0% dos pacientes relataram disfunções olfativas e gustativas, nesta ordem,<sup>23</sup> e em outro trabalho 85% dos pacientes que relataram anosmia também apresentaram disgeusia.<sup>19</sup> Os referidos dados, ao acusarem prevalência relevante dos distúrbios sensitivos na COVID-19, corroboram com a inserção pelo Ministério da Saúde de anosmia e disgeusia como sintoma indicativo para suspeita clínica da doença.<sup>2</sup> Diferenças de sexo não se mostram relevantes nas análises de prevalência das referidas disfunções,<sup>13</sup> enquanto a idade cursou com um perfil inversamente proporcional (quanto maior a idade, menor a prevalência).<sup>30</sup>

Comumente, as referidas alterações patológicas no novo coronavírus nos sentidos da olfação e da gustação em geral não são acompanhadas de rinorreia e de congestão nasal como em outras infecções virais do trato respiratório superior, nas quais a anosmia é derivada da inflamação grave da mucosa nasal que bloqueia a passagem de moléculas olfatórias para as fendas olfatórias.<sup>12</sup> Relata-se anosmia persistente, mesmo após tratada a congestão nasal dos pacientes.<sup>29</sup> Tendo esse caráter fisiopatológico específico, faz-se necessário investigar os mecanismos de infecções por SARS-CoV-2 nos danos ao sistema nervoso. Salienta-se que parte dos estudos amostrais aqui reunidos se utilizaram de percepções subjetivas e de autorrelato para descrever os casos de pacientes com distúrbios de olfação e de paladar, apesar do uso de ferramentas eletrofisiológicas e químicas objetivas garantirem uma maior precisão dos dados. Dessa forma, segundo estudo, o uso de ferramentas objetivas foi correlacionado com maior prevalência de disfunção olfatória.<sup>30</sup>

Para além do receptor ECA2, principal proteína utilizada para inserção nas células humanas pelo SARS-CoV-2, tem sido descrito a importância da serina protease transmembranar 2 (TMPRSS2) da célula-alvo, facilitando a entrada do vírus pelo *priming* da proteína S.<sup>4</sup> Nesse sentido, por meio de colorações imuno-histoquímicas e de análise de sequências de RNA, relata-se a associação ECA2 e TMPRSS2 em um subconjunto de células de sustentação do neuroepitélio olfatório, bem como a expressão da ECA2 nas células basais horizontais<sup>29</sup> (Figura 2). As referidas configurações moleculares possibilitam a ação do SARS-CoV-2, podendo provocar distúrbios na percepção das substâncias odoríferas pelos quimiorreceptores.

**Figura 2.** Mecanismo de lesão direta ao neuroepitélio olfatório.



Nota: interação entre a espícula do SARS-CoV-2 e as proteases celulares de membrana enzima conversora de angiotensina (ECA2) e serina protease transmembranar 2 (TMPRSS2) nas células de sustentação do epitélio olfatório.

Entretanto, há aspectos histofisiológicos que apontam para o acometimento nas células de sustentação como causa mais provável de anosmia em comparação aos danos às células basais. O principal deles se trata da lenta taxa de renovação neural desempenhada pelas células basais que não condiz com a evolução acelerada do distúrbio da olfação na COVID-19. Nesse sentido, enquanto se verifica o tempo de diferenciação das células horizontais em neurônios maduros em torno de 3 meses, a literatura aponta para uma resolutividade do distúrbio olfatório em cerca de 7 dias a 9 dias, a depender do estudo amostral em análise.<sup>17,18,19,30,32</sup> Somado a isso, vale reafirmar a função essencial desempenhada pelas células de sustentação, ao prover a integridade da mucosa olfatória. Dessa forma, possíveis danos ao seu funcionamento resultariam em desagregação do neuroepitélio e, por conseguinte, impossibilidade de promover transdução das aferências olfativas.<sup>17,32</sup>

Contudo, poucos são os casos de anosmia não acompanhada de distúrbios gustativos, os quais em análise epidemiológica

cursum pela porcentagem de 3,8%.<sup>27</sup> Outros estudos demonstram uma expressiva concomitância de ambos os sintomas.<sup>19,16</sup> Tais dados amostrais acusam para uma fisiopatologia de infecção do sistema nervoso central, de modo a provocar simultaneamente as referidas modificações na percepção sensitiva.

Nesse sentido, a literatura científica tem apontado, baseado em exames laboratoriais de imagem, a presença de edemas bilaterais nas regiões do bulbo olfatório.<sup>15</sup> Além disso, pesquisas têm destacado a ocorrência de danos ao nível do tecido nervoso, envolvendo desde neurônios e células da neuroglia à axônios e bainha de mielina, correlacionados à presença de partículas de vírions de SARS-CoV-2 no sistema nervoso central.<sup>20</sup> Evidências como estas reafirmam o caráter neurotrópico do vírus da COVID-19.<sup>33</sup>

O perfil neurotrópico de outros *Betacoronavirus* já foi bastante estudado e descrito, destacando duas vias de infecção: por disseminação hematogênica e por transporte sináptico retrógrado.<sup>33</sup> Tratando-se de Síndrome respiratória do Oriente Médio, verifica-se a diapedese na barreira hematoencefálica e por vasos linfáticos, mediados por células com receptores DPP4.<sup>34</sup> Já o SARS-CoV, pelo estudo de camundongos que expressam a ECA2, demonstra o neurotropismo do vírus a partir de infecção do neuroepitélio nasal ao bulbo olfatório,<sup>35</sup> bem como por meio de inoculação intraperitoneal.<sup>36</sup>

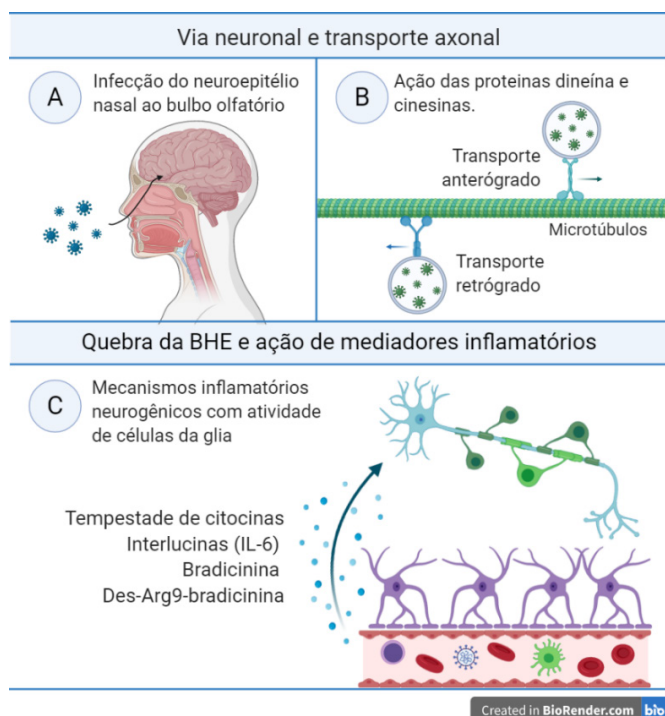
De maneira análoga, levanta-se hipóteses sobre os possíveis mecanismos patológicos utilizados pelo SARS-CoV-2 para acesso ao sistema nervoso central. A partir da viremia da COVID-19, a qual é acompanhada de uma resposta inflamatória sistêmica importante, aponta-se para a possibilidade de quebra da barreira hematoencefálica promovida pela ação de citocinas pró-inflamatórias, de maneira a facilitar o acesso do vírus ao encéfalo. Além disso, estudos propõem a interação das espículas de SARS-CoV-2 com a ECA2 do endotélio capilar como via hematogênica de infiltração no SNC e posterior ativação de processos inflamatórios pela atividade de células da glia, com relevante participação da interleucina-6 (IL-6).<sup>33</sup> Entretanto, pesquisas experimentais subsequentes são necessárias para confirmar a referida linha de pensamento, já que as principais evidências para participação desse mecanismo de neurotropismo são apresentadas por artigos teórico-conceituais.

Como outra consequência da atividade de mediadores inflamatórios, a literatura tem atentado para o fato de que defeitos no funcionamento fisiológico da ECA2 podem promover aumento da concentração de Bradicinina e de des-Arg9-bradicinina, as quais, por intermédio de seus respectivos receptores B2R e B1R, são capazes de ocasionar diversas afecções tipicamente observadas na COVID-19, desde tosse à vasodilatação, participando também da «tempestade de citocinas» característica da COVID-19 avançada. Em vista disso, há relevante participação dessas proteínas em mecanismos inflamatórios neurogênicos no sistema nervoso central, em especial no bulbo olfatório, podendo promover os distúrbios sensitivos aqui investigados.<sup>37</sup>

Ademais, vale pontuar a via neuronal como causa de lesão direta aos tecidos do SNC, promovendo, além da anosmia,

outros distúrbios neurológicos. São descritos danos, apesar de progressivamente menos graves, do nervo olfatório ao giro reto e ao tronco encefálico provenientes da COVID-19, indicando que vírus SARS-CoV-2 alcança o bulbo olfatório, a partir da infecção do epitélio nasal. Essa mesma via é utilizada pelo SARS-CoV. A supracitada migração transsináptica, seja por transporte retrógrado, seja por anterógrado, é promovida por intermédio das proteínas dineína e cinesinas<sup>20</sup> (Figura 3). A literatura apresenta a estimativa de 7 dias como tempo de infecção central pela via neuronal para então posterior inflamação e possível reação desmielinizante, prazo condizente com o período de incubação do novo coronavírus.<sup>2</sup>

**Figura 3.** Mecanismo neurotrópico e processo inflamatório neurogênico relacionado com anosmia e disgeusia na COVID-19.



Nota: SARS-CoV-2 alcança o bulbo olfatório a partir do epitélio nasal (A). A migração transsináptica ocorre por transporte retrógrado e anterógrado por intermédio das proteínas dineína e cinesinas (B). Quebra da barreira hematoencefálica (BHE) promovida pela interação de SARS-CoV-2 com a ECA2 endotelial, estabelecendo uma via hematogênica de infiltração no SNC e posterior ativação de processos inflamatório por células da glia com participação de bradicidina, des-Arg9-bradicidina e interleucinas (C).

Por fim, entre outros mecanismos neurotrópicos, convém citar ainda lesões do SNC proveniente de hipóxia tecidual resultante da síndrome do desconforto respiratório associada ao COVID-19.<sup>33</sup> Contudo, conforme estudos epidemiológicos revelam, parte considerável dos casos de distúrbios de olfação de paladar se apresentam anteriores a sintomas respiratórios graves, sendo ainda sintoma inicial em 26,6%,<sup>17</sup> de modo que a lesão hipóxica se apresenta como improvável motivo prevalente.

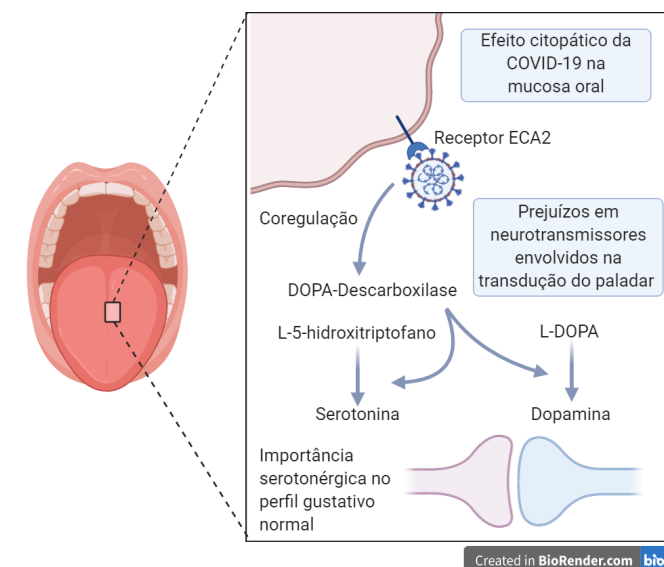
Nesse contexto, a fisiopatologia neurotrópica, além de explicar a anosmia e disgeusia, também pode ser utilizada para justificativa

de demais acometimentos neurológicos, como encefalite viral, síndrome de Guillain-Barré,<sup>33</sup> tonturas, dormência, parestesias, sonolência diurna e dores musculares, entre outros.<sup>26</sup>

Focando nos sintomas de distúrbios do paladar, há hipóteses que merecem ser pontuadas. A partir de análises de perfil de sequência do RNA da cavidade oral em bancos de dados públicos, verificou-se a expressão da proteína ECA2 em tecidos orais, com maior presença na língua em comparação aos tecidos bucais e gengivais. Dentre as células com expressão da ECA2, é possível destacar Linfócitos T, Linfócitos B, fibroblastos e, com um maior enriquecimento, células epiteliais da língua.<sup>38</sup> Confere, logo, a uma lesão direta à mucosa oral como causa provável de distúrbios do paladar. Prejuízos no fluxo salivar em quantidade e qualidade também podem ser apontados como motivos.<sup>10</sup>

Com estudos utilizando matriz de multi experimentos (MEM) direcionados a elucidar a atividade neuronal da COVID-19, os quais apresentam resultados condizentes com o sintoma da disgeusia, descreveu-se a participação da ECA2 no processo de coregulação da DOPA-Descarboxilase (DPD). Nesse sentido, vale lembrar DPD tem relevante papel nas rotas metabólicas da serotonina e de dopamina, já que permite a conversão de L-DOPA (L-3,4-dihidroxi-fenilalanina) em dopamina e de L-5-hidroxitriptofano em serotonina.<sup>39</sup> Isto indica que as vias de síntese dos neurotransmissores dopamina e serotonina podem ser afetadas diante da atividade viral do SARS-CoV-2 (Figura 4). Assim, considerando a expressão de ECA2 e DPD em papilas gustativas, bem como a importância serotoninérgica no perfil gustativo normal, além do efeito citopático da COVID-19, é adequado levar em consideração os prejuízos no processamento e na neurotransmissão das sensações do paladar.<sup>40</sup>

**Figura 4.** Alterações patológicas relacionadas com a disgeusia na COVID-19.



Nota: SARS-CoV-2 promove disfunção da enzima conversora da angiotensina 2 (ECA2) a qual funciona como co-reguladora da DOPA-Descarboxilase. DOPA-Descarboxilase metaboliza L-3,4-dihidroxi-fenilalanina (L-DOPA) a dopamina e L-5-hidroxitriptofano em serotonina, importantes na neurotransmissão da via gustativa.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi verificada a existência de duas principais vias fisiopatológicas para a anosmia e disgeusia: lesão citopática direta às regiões responsáveis pela transdução dos estímulos sensoriais e dano ao sistema nervoso central por perfil neurotrópico. O neurotropismo, especialmente, requer estudos subsequentes, visto a possibilidade de provocar outros problemas neurológicos mais graves, conforme já

descrito na literatura.<sup>26</sup> Conhecer as diferentes maneiras com as quais o SARS-CoV-2 pode atuar é essencial para um planejamento de condutas diagnósticas, bem como para um direcionamento eficiente de estudos farmacológicos para resolução dos sintomas. Tendo em vista os acometimentos neurológicos e sensoriais da COVID-19 descritos no presente artigo, demonstra-se a importância do estudo e percepção dos sintomas de disfunções olfativas e gustativas para um melhor entendimento da patogênese do novo coronavírus.

## REFERÊNCIAS

1. Sant'Ana G, Imoto AM, Amorim FF, Taminato M, Peccin MS, Santana LA, et al. Infecção e óbitos de profissionais da saúde por COVID-19: revisão sistemática. *Acta Paul Enferm* 2020;33:eAPE20200107.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Orientações para Manejo de Pacientes Com Covid-19 [Internet]. Brasília (DF); Ministério da Saúde, 2020. [citado 2020 out 1]. Disponível em: <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/June/18/Covid19-Orientac--o--esManejoPacientes.pdf>.
3. WHO. Pan American Health Organization. Laboratory Guidelines for Detection and Diagnosis of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infection [Internet]. Washington, 2020 [citado 2020 out 1]. Disponível em: [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&view=download&slug=laboratory-guidelines-for-detection-and-diagnosis-of-the-novel-coronavirus-2019-ncov-infection&Itemid=270&lang=es](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&slug=laboratory-guidelines-for-detection-and-diagnosis-of-the-novel-coronavirus-2019-ncov-infection&Itemid=270&lang=es)
4. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.e8.
5. Linton NM, Kobayashi T, Yang Y, Hayashi K, Akhmetzhanov AR, Jung SM, et al. Incubation Period and Other Epidemiological Characteristics of 2019 Novel Coronavirus Infections with Right Truncation: A Statistical Analysis of Publicly Available Case Data. *J Clin Med*. 2020;9(2):538.
6. Croda J, Oliveira WK, Frutuoso RL, Mandetta LH, Baia-da-Silva DC, Brito-Sousa JD et al. COVID-19 in Brazil: advantages of a socialized unified health system and preparation to contain cases. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2020; 53: e20200167.
7. Menni C, Valdes AM, Freidin MB, Sudre CH, Nguyen LH, Drew DA, et al. Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(7):1037-40.
8. Holbrook EH, Leopold DA. Anosmia: diagnosis and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;11(1):54-60.
9. Schiffman SS, Gatlin CA. Clinical physiology of taste and smell. *Annu Rev Nutr*. 1993;13:405-36.
10. Lozada-Nur F, Chainani-Wu N, Fortuna G, Sroussi H. Dysgeusia in COVID-19: Possible Mechanisms and Implications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2020;130(3):344-346.
11. Souza MT, Silva MD, Carvalho R. Integrative review: what is it? How to do it? *Einstein (São Paulo)*. 2010;(1):102-6.
12. Renaud M, Leon A, Trau G, Fath L, Ciftci S, Bensimon Y, et al. Acute smell and taste loss in outpatients: all infected with SARS-CoV-2? *Rhinology*. 2020;58(4):406-9.
13. Carignan A, Valiquette L, Grenier C, Musonera JB, Nkengurutse D, Marciel-Héguy A, et al. Anosmia and dysgeusia associated with SARS-CoV-2 infection: an age-matched case-control study. *CMAJ*. 2020;192(26):E702-7.
14. Wagner T, Shweta F, Murugadoss K, Awasthi S, Venkatakrisnan AJ, Bade S, et al. Augmented curation of clinical notes from a massive EHR system reveals symptoms of impending COVID-19 diagnosis. *Elife*. 2020;9:e58227.
15. Laurendon T, Radulesco T, Mugnier J, Gérault M, Chagnaud C, El Ahmadi AA, et al. Bilateral transient olfactory bulb edema during COVID-19-related anosmia. *Neurology*. 2020;95(5):224-5.
16. Bagheri SH, Asghari A, Farhadi M, Shamshiri AR, Kabir A, Kamrava SK, et al. Coincidence of COVID-19 epidemic and olfactory dysfunction outbreak in Iran. *Med J Islam Repub Iran*. 2020;34:62.
17. Kaye R, Chang CW, Kazahaya K, Brereton J, Denneny JC 3rd. COVID-19 Anosmia Reporting Tool: Initial Findings. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;163(1):132-4.
18. Hopkins C, Surda P, Whitehead E, Kumar BN. Early recovery following new onset anosmia during the COVID-19 pandemic - an observational cohort study. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;49(1):26.
19. Klopfenstein T, Kadiane-Oussou NJ, Toko L, Royer PY, Lepiller Q, Gendrin V, et al. Features of anosmia in COVID-19. *Med Mal Infect*. 2020;50(5):436-9.
20. Bulfamante G, Chiumello D, Canevini MP, Priori A, Mazzanti M, Centanni S, et al. First ultrastructural autaptic findings of SARS-CoV-2 in olfactory pathways and brainstem. *Minerva Anestesiol*. 2020;86(6):678-9.
21. Boscolo-Rizzo P, Borsetto D, Spinato G, Fabbris C, Menegaldo A, Gaudio P, et al. New onset of loss of smell or taste in household contacts of home-isolated SARS-CoV-2-positive subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020;277(9):2637-40.
22. Lechien JR, Cabaraux P, Chiesa-Estomba CM, Khalife M, Hans S, Calvo-Henriquez C, et al. Objective olfactory evaluation of self-reported loss of smell in a case series of 86 COVID-19 patients. *Head Neck*. 2020;42(7):1583-90.
23. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Siati DR, Horoi M, Le Bon



- SD, Rodriguez A, et al. 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.* 2020;277(8):2251-61.
24. Tudrej B, Sebo P, Lourdaux J, Cuzin C, Floquet M, Haller DM, et al. Self-Reported Loss of Smell and Taste in SARS-CoV-2 Patients: Primary Care Data to Guide Future Early Detection Strategies. *J Gen Intern Med.* 2020;35(8):2502-04.
25. Paderno A, Schreiber A, Grammatica A, Raffetti E, Tomasoni M, Gualtieri T, et al. Smell and taste alterations in COVID-19: a cross-sectional analysis of different cohorts. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020;10(8):955-62.
26. Liguori C, Pierantozzi M, Spanetta M, Sarmati L, Cesta N, Iannetta M, et al. Subjective neurological symptoms frequently occur in patients with SARS-CoV-2 infection. *Brain Behav Immun.* 2020;88:11-6.
27. Abalo-Lojo JM, Pouso-Diz JM, Gonzalez F. Taste and Smell Dysfunction in COVID-19 Patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2020;129(10):1041-2.
28. Sayin İ, Yaşar KK, Yazici ZM. Taste and Smell Impairment in COVID-19: An AAO-HNS Anosmia Reporting Tool-Based Comparative Study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;163(3):473-9.
29. Bocksberger S, Wagner W, Hummel T, Guggemos W, Seilmaier M, Hoelscher M, et al. Temporäre Hyposmie bei COVID-19-Patienten [Temporary hyposmia in COVID-19 patients]. *HNO.* 2020;68(6):440-3. German.
30. Agyeman AA, Chin KL, Landersdorfer CB, Liew D, Ofori-Asenso R. Smell and Taste Dysfunction in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(8):1621-31
31. Tong JY, Wong A, Zhu D, Fastenberg JH, Tham T. The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;163(1):3-11.
32. Fodoulian L, Tuberosa J, Rossier D, Boillat M, Kan C, Pauli V, et al. SARS-CoV-2 Receptors and Entry Genes Are Expressed in the Human Olfactory Neuroepithelium and Brain. *iScience.* 2020;23(12):101839.
33. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun.* 2020;87:18-22.
34. Li K, Wohlford-Lenane C, Perlman S, Zhao J, Jewell AK, Reznikov LR, et al. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Causes Multiple Organ Damage and Lethal Disease in Mice Transgenic for Human Dipeptidyl Peptidase 4. *J Infect Dis.* 2016;213(5):712-22.
35. Netland J, Meyerholz DK, Moore S, Cassell M, Perlman S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J Virol.* 2008;82(15):7264-75.
36. Tseng CT, Huang C, Newman P, Wang N, Narayanan K, Watts DM, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection of mice transgenic for the human Angiotensin-converting enzyme 2 virus receptor. *J Virol.* 2007;81(3):1162-73.
37. Meini S, Suardi LR, Busoni M, Roberts AT, Fortini A. Olfactory and gustatory dysfunctions in 100 patients hospitalized for COVID-19: sex differences and recovery time in real-life. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020;277(12):3519-23.
38. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci.* 2020;12(1):8.
39. Nataf S. An alteration of the dopamine synthetic pathway is possibly involved in the pathophysiology of COVID-19. *J Med Virol.* 2020;92(10):1743-44.
40. Finsterer J, Stollberger C. Causes of hypogeusia/hyposmia in SARS-CoV-2 infected patients. *J Med Virol.* 2020;92(10):1793-4.

**Como citar:**

Costa NG, Silva RL, Vale ML. Disfunções olfativas e gustativas provocadas por COVID-19: revisão integrativa da literatura. *Rev Med UFC.* 2023;63(1):1-9.