

CAPÍTULO 20

DISTÚRBIOS OLFATÓRIOS E COVID-19: UMA REVISÃO NARRATIVA

*Palavras-chave: Covid-19; Transtornos do olfato;
Parosmia; Anosmia*

MARIA LUIZA DE SOUZA ANDRADE¹
AYLLAN PABLO VIANA NUNES PEREIRA¹
JOÃO VITOR MONTEIRO SANTOS²
JÓSHUA MATHEUS DE SOUSA LEDA¹
KAIRO IGOR FREITAS DE AQUINO¹
LETÍCIA FARIAS OLIVEIRA¹
LIA LEAL LAURINI¹
MARIA EDUARDA DE SOUSA VIEIRA¹
RENAN CAMARÇO DO LAGO VELOSO¹
MARIA DO CARMO DE CARVALHO E MARTINS³

¹Discente - Medicina do Centro Universitário UNINOVAFAPÍ

²Discente - Medicina da Universidade Federal do Piauí - UFPI

³Docente - Centro Universitário UNINOVAFAPÍ e Departamento de Biofísica e Fisiologia da Universidade Federal do Piauí.

INTRODUÇÃO

Na década de 1960 foram identificados pela primeira vez em cavidades nasais os coronavírus humanos (CoV_{SH}). O novo coronavírus (SARS-CoV-2) causador da doença COVID-19 foi descrito pela primeira vez em Wuhan, na China, em dezembro de 2019 e rapidamente se espalhou pelo mundo, o que levou à recente pandemia. Essa doença é caracterizada como uma síndrome gripal conhecida por causar a síndrome respiratória aguda, e que tem como manifestações clínicas sinais e sintomas como febre, tosse, calafrios, dispneia, mialgia e odinofagia (TAHVILDA-RI *et al.*, 2020; KOSUGI *et al.*, 2020).

Segundo Mendonça *et al.* (2020), a Organização Mundial da Saúde (OMS) reconhece a disfunção olfatória (DO) como um dos sintomas decorrentes da infecção por SARS-CoV-2. Os primeiros relatos de distúrbios do olfato em pacientes com COVID-19 surgiram em fevereiro e março de 2020. Atualmente, a DO apresenta-se com alta prevalência, em especial, nas formas leve e moderada da doença, podendo ser influenciada por diversas variáveis (BARTHELD *et al.*, 2020; HAJIKHANI *et al.*, 2020).

Além disso, no curso da COVID-19, os distúrbios olfatórios podem estar associados a distúrbios gustativos (DG). Quanto à apresentação, os DG podem apresentar-se como ageusia, disgeusia e, em apresentação simultânea com os distúrbios olfativos podem representar, as manifestações iniciais da COVID-19. (BORSETTO *et al.*, 2020; HAJIKHANI *et al.*, 2020; SPETH *et al.*, 2020; MUTIAWATI *et al.*, 2021).

Dessa forma, este capítulo tem como objetivo apresentar uma revisão narrativa sobre as principais características da apresentação dos distúrbios olfatórios na COVID-19.

MÉTODO

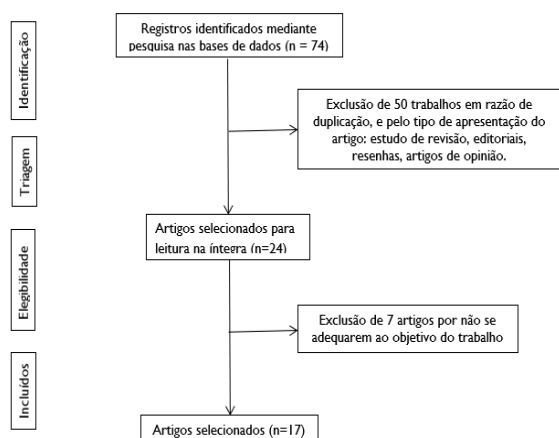
Esta revisão narrativa foi realizada por meio de busca de produções científicas nacionais e internacionais nas bases de dados PubMed, *Science Direct* e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), sendo essa última por meio da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A busca ocorreu em agosto de 2021, utilizando os descritores “Covid-19”, “transtornos do olfato”, “parosmia” e “anosmia”, os quais foram utilizados em associação com o operador booleano AND.

Foram encontrados 74 artigos e, foram excluídos 50 trabalhos em razão de duplicação ou por se tratarem de estudos de revisão, editoriais, resenhas ou artigos de opinião. Após leitura completa dos 24 artigos restantes, foram excluídos sete por não se adequarem ao objetivo do trabalho. Dessa forma, foram incluídos nessa revisão narrativa 17 artigos (**Figura 60.1**).

A partir do conteúdo obtido das produções científicas e da localização de artigos originais com base nas referências listadas nos estudos de revisão com metanálise foram definidos os seguintes blocos temáticos a serem descritos na discussão: distúrbios olfatórios associados à COVID-19 e suas características; aspectos epidemiológicos e fisiopatologia dos distúrbios olfativos na COVID-19; instrumentos subjetivos e objetivos para determinação de distúrbios olfativos na COVID-19; evolução da disfunção quimiossensorial na COVID-19 e sua relação com a gravidade da doença.

Os critérios de elegibilidade para desenvolvimento da revisão usados foram: revisão sistemática associado a metanálise, estudo de coorte, estudo clínico randomizado, estudo de caso-controle e artigos de pesquisa publicados em português, inglês ou espanhol entre os anos de 2020 e 2021. Em relação aos critérios de exclusão foram listados: estudos que não contemplassem o tema e trabalhos de revisão, relatos de caso e estudos com animais.

Figura 20.1 Fluxograma de seleção dos estudos da revisão



RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir das buscas realizadas nas bases de dados foram selecionados 17 artigos, sendo que destes 11 artigos abordaram aspectos relacionados a “distúrbios olfatórios associados à COVID-19 e suas características”, 16 trataram sobre “aspectos epidemiológicos e fisiopatologia dos distúrbios olfativos na COVID-19”, 6 descreveram uso de “instrumentos subjetivos e objetivos para determinação de distúrbios olfativos na COVID-19”, e, em três foram apresentados aspectos da “evolução da disfunção quimiossensorial na COVID-19 e sua relação com a gravidade da doença”. A maioria dos artigos encontrados serviram como base bibliográfica para a abordagem de mais de uma categoria temática.

Distúrbios olfatórios associados à COVID-19 e suas características

As infecções virais do trato respiratório, traumas, rinossinusite crônica, envelhecimento e doenças neurológicas apresentam forte associação com distúrbios transitórios do olfato. Dentre as condições citadas, a infecção viral das vias aéreas superiores (IVAS) é uma das principais responsáveis pela disfunção olfatória (DO), alteração decorrente da degeneração do epitélio olfatório. Nesse tipo de

disfunção os pacientes podem ser afetados pela perda total da capacidade de sentir cheiro ou detectar odores, condição denominada de anosmia, ou podem apresentar hiposmia, uma redução na intensidade do odor percebido, caracterizada por uma perda parcial do olfato. Existem outros graus de DO, incluindo a parosmia, definida como distorção do olfato, e a fantosmia, presença de cheiro na ausência de estímulo (COUSYN *et al.*, 2021; HAJIKHANI *et al.*, 2020; HOANG *et al.*, 2019; MUTIAWATI *et al.*, 2021; ROCKE *et al.*, 2020; SEDEN *et al.*, 2021).

Segundo Mendonça *et al.* (2020), a Organização Mundial da Saúde (OMS) reconhece a DO como um dos sintomas decorrentes da infecção por SARS-CoV-2. Os primeiros relatos de distúrbios frequentes do olfato em pacientes com COVID-19 surgiram em fevereiro e março de 2020. Recentemente, devido à crescente evidência de DO como uma manifestação plausível, as desordens olfativas foram aceitas como sintomas patognomônicos da síndrome respiratória aguda grave causada pelo novo coronavírus. Nesse sentido, a anosmia pode ser considerada um indicador potencial de infecção, além de ser adequado para o rastreamento e identificação prévia de pacientes com COVID-19 (TONG *et al.*, 2020; HOANG *et al.*, 2019; MUTIAWATI *et al.*, 2021; SANIASIAYA, 2021).

Outrossim, vários estudos revelam elevada frequência de distúrbios gustativos em indivíduos com resultados positivos para a presença de SARS-CoV-2. Em se tratando de conceituação, a ageusia é a perda total do paladar ou a incapacidade de sentir gosto, enquanto a disgeusia se apresenta como disfunção sensorial com perda relativa da percepção do paladar. A associação entre presença de hiposmia/anosmia e disgeusia/ageusia, portanto, pode ser estabelecida e, inclusive, representar a primeira sintomatologia da COVID-19, bem com o critério inicial para o isolamento social. (BORSETTO *et al.*, 2020; HAJIKHANI *et al.*,

2020; SPETH *et al.*, 2020; MUTIAWATI *et al.*, 2021; NINCHRITZ-BECERRA, E *et al.*, 2021).

Aspectos epidemiológicos dos distúrbios olfatórios na COVID-19

Os distúrbios quimiossensoriais são frequentes em pessoas com a COVID-19, constituindo-se em um fator importante para o diagnóstico precoce da doença (HANNUM *et al.*, 2020). Os estudos analisados revelam que os distúrbios olfatórios apresentam alta prevalência em pacientes com COVID-19, principalmente, na forma leve a moderada da doença, podendo cursar ou não com distúrbios gustativos. Além disso, podem variar conforme idade, sexo, localização geográfica, dentre outros fatores (VON BARTHELD, *et al.*, 2020)

Em relação à prevalência, há uma ampla variação, que vai de 5% a 98,3%. Esses índices demonstram, portanto, uma variabilidade da presença dos distúrbios quimiossensoriais, devido possivelmente, a diferenças étnicas, de idade e de sexo, conforme a seguir apresentado. Assim, são encontradas condições em que a disfunção olfativa é pouco frequente e também outras em que ela é um dos principais sintomas presentes, e em que sua presença pode ser um aspecto considerado para auxiliar no diagnóstico precoce da doença. (HANNUM *et al.*, 2020).

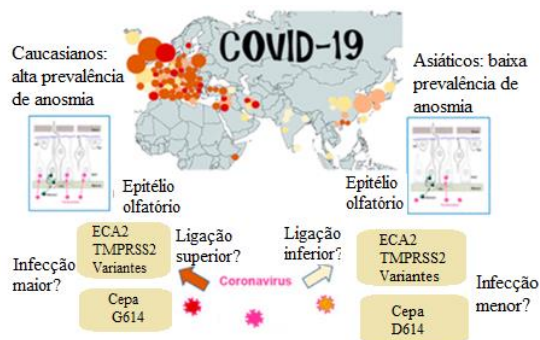
Nos estudos incluídos nesta revisão, a presença de distúrbio olfatório associado ao distúrbio gustativo foi expressiva nas formas de COVID-19 de gravidade leve a moderada. Nesse sentido, em uma metanálise que analisou dados de 38.198 pacientes qualificados, disfunção quimiossensorial geral foi encontrada em 47,4% deles (VON BARTHELD, HAGEN e BUTOWT, 2020).

Quanto à relação entre idade e sexo com a presença de distúrbios olfatórios, foi referido que o distúrbio olfatório decresce com o au-

mento da idade e com o sexo masculino. Uma hipótese para a relação com o sexo ocorre devido às diferenças hormonais naturais entre homens e mulheres, levando as mulheres a apresentarem uma maior sensibilidade olfatória. Ademais, o gene para a síntese de ECA-2 localiza-se no cromossomo X. Quanto à idade, é sabido que o olfato é perdido gradativamente, no entanto há uma perda repentina desse sentido na COVID-19 (VON BARTHELD, *et al.*, 2020).

Por meio de uma análise *post-hoc* foram exploradas diferenças entre regiões geográficas mundiais. Nesta, o distúrbio na Europa apresentou-se maior do que no Leste Asiático e no Oriente médio. A explicação para essa situação se dá por duas hipóteses: as variantes da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) em diferentes etnias, o que pode acarretar mudanças no curso da doença (KIM *et al.*, 2020). Além das diferenças étnicas da ECA2, também existem diferenças em outra enzima relacionada com a fisiopatologia da doença: o receptor da protease serina 2 transmembrana, codificada pelo gene TMPRSS2. Assim, as mutações virais presentes em determinadas regiões geográficas (D614G), acarretam diferentes formas infecciosas e, consequentemente, maior ou menor presença de distúrbios quimiossensoriais (VON BARTHELD, *et al.*, 2020).

Figura 20.2 Mapa mundial da prevalência de algum tipo de déficit quimiossensorial em



pacientes com COVID-19

Fonte: Adaptado de VON BARTHELD, *et al.*, 2020

Fisiopatologia dos distúrbios olfatórios

O epitélio olfatório, presente no teto nasal, constitui-se como a porta de entrada do SARS-CoV-2 nos neurônios olfatórios. Isso pode ser explicado, especialmente, devido a maior exposição dessa região ao ar inspirado durante o ciclo respiratório. Nesse interim, o vírus é transportado no ar inspirado para cima, no sentido do epitélio, onde estão localizados os neurônios sensoriais, os quais são responsáveis pela detecção e transmissão de informações olfativas ao cérebro. A arquitetura do epitélio em questão, compõe-se por três estruturas básicas: células-tronco basais, células-tronco sustentculares e células-tronco olfatórias (BRANN *et al.*, 2020; SANIASIAYA, 2021).

As células sustentculares são responsáveis pela desintoxicação de odores nocivos, pela promoção da ligação odorífero-receptor e pelo fornecimento de suporte nutricional para apoio da ação dos neurônios olfatórios. Ademais, encontram-se mais vulneráveis e expostas ao meio externo, devido a sua localização na superfície da cavidade nasal. Por sua vez, as células basais se dividem em horizontais e globosas e são capazes de se regenerar após acometimento patológico do neuroepitélio, o que se constitui como propriedade única do epitélio olfatório (CHEN, *et al.*, 2019; MUTIAWATI *et al.*, 2021).

Conforme Hajikhani *et al.* (2020), entre as teorias propostas para explicar a associação entre distúrbios olfatórios e infecções virais, em especial com o coronavírus SARS durante a epidemia em 2002-2003, está o aparecimento desses sintomas devido ao envolvimento direto com o sistema nervoso periférico ou central. Entretanto, ainda não há consenso acerca dos mecanismos de inibição e de interrupção da percepção olfativa pelo SARS-CoV-2 (MUTIAWATI *et al.*, 2021).

A primeira hipótese formulada na tentativa de explicar a DO na COVID-19 baseia-se no bloqueio das vias aéreas nasais por secreção nasal ou por inflamação da cavidade nasal, inibindo a interação entre os odorantes e os receptores olfativos. Diversos relatórios técnicos atestam que, ao contrário do que ocorre em infecções causadas por outros tipos de vírus respiratórios, o SARS-CoV-2 pode levar à anosmia e suas variações sem qualquer tipo de obstrução nasal. Desse modo, a ausência de bloqueio nasal sugere que a COVID-19 pode ser uma afecção neurotrópica e neuroinvasiva e, por esse motivo, a teoria em questão não possui respaldo científico (JAIME-LARA *et al.*, 2020; JOFFILY *et al.*, 2020).

A segunda hipótese postula que ocorre um dano em nível de bulbo olfatório via transporte axonal pelos neurônios sensoriais olfativos (NSO). Contudo, os NSO não expressam os receptores ECA2 e TMPRSS2, o que sugere que o vírus SARS-CoV-2 pode utilizar outra via de entrada na cavidade nasal para alcançar os NSO. Esses receptores são encontrados em maior quantidade nas células sustentculares, residentes no epitélio olfatório, o que explica o seu papel central como local inicial da infecção pelo novo coronavírus (MUTIAWATI *et al.*, 2021; BRANN *et al.*, 2020).

Após penetrar nessas células, o SARS-CoV-2 pode causar danos persistentes ao neuroepitélio. A regeneração e retorno da atividade normal desse epitélio é mediada pelas células-tronco basais. Em estado crônico de inflamação, a regeneração das células basais horizontais é prejudicada, o que resulta em uma amplificação da sinalização inflamatória, fator esse encontrado em pacientes afetados pela COVID-19 (CHEN, *et al.*, 2019).

Corroborando a hipótese anterior, Hajikhani *et al.* (2020) sugeriram que citocinas pró-inflamatórias como a interleucina-6 (IL-6), que se encontram elevadas em pacientes com COVID-19, possuem ação central e periférica

na regulação da atividade dos neurônios olfatórios e células da glia. Periféricamente, a IL-6 causa um efeito citotóxico nas células neuronais ciliares do epitélio olfatório, enquanto a sua atuação central baseia-se no ataque ao córtex olfatório.

Ademais, outros estudos relacionam os níveis de IL-6 com a gravidade da doença, de modo que em quadros graves de COVID-19, as concentrações de IL-6 estão aumentadas tanto no plasma quanto na mucosa nasal. Por outro lado, em casos mais leves, há um aumento apenas localizado desse mediador, que promove inflamação local e leva a uma disfunção do sistema olfatório (HENKIN *et al.*, 2013; MUTIAWATI *et al.*, 2021).

Uma outra hipótese para explicar os DO na COVID-19 é a de que o SARS-CoV-2 pode provocar degeneração do neuronal por um processo de desmielinização e ativação de reações imunes mediadas por células T contra antígenos do sistema nervoso central. Esses processos também causariam prejuízos aos pares de nervos cranianos (nervo glossofaríngeo, nervo facial e nervo vago) e aconteceria uma alteração das funções olfativas e gustativas (HOANG *et al.*, 2020).

Quanto à fisiopatologia de alteração combinada de disfunção olfatória com alteração de paladar, essa alteração pode ser, em parte, justificada em razão de que a percepção do paladar envolve a entrada de sinais do olfato e de gustação orto e retronasal, além da estimulação de fibras sensitivas do nervo trigêmeo. Dessa forma, pacientes com anosmia por COVID-19 podem relatar distúrbios do paladar, mesmo apresentando função gustatória normal (BORSETTO *et al.*, 2020; ROCKE *et al.*, 2020).

Em estudo de metanálise, Kim *et al.* (2021) relataram diferenças regionais e cronológicas de disfunção olfatória e gustativa na COVID-19. Em seu estudo, foram encontradas diferenças étnicas nas variantes de frequência da enzima conversora de angio-

tensina 2 (ECA2), referida como possível receptor do SARS-CoV-2. É possível que a diferença nas variantes de ECA2 e o nível de expressão em diferentes tecidos influencia a prevalência desses distúrbios, bem como as mutações filogenéticas daquela.

De acordo com Von Bartheld, Hagen e Butowt (2020), existem outras duas possíveis explicações para que os distúrbios olfatórios e do paladar tenham se mostrado diferentes no decorrer da pandemia. A primeira explicação proposta é de que as DO poderiam ser consequência de mutações ocorridas no vírus. Nesse sentido, foi referido que a cepa D614 afetou principalmente os asiáticos, com menor prevalência de sintomas de DO, enquanto os caucasianos tiveram maior contato maior com a cepa G614. Contudo, não se sabe até que ponto a mutação contribui para o fenótipo quimiossensorial. A segunda explicação é de que a frequência das variações genéticas das proteínas de entrada do vírus em diferentes populações. Algumas das variantes de ECA2 e TMPRSS2 realmente ocorrem com frequências que diferem significativamente entre populações étnicas, especialmente entre asiáticos e caucasianos.

Instrumentos subjetivos e objetivos para determinação dos distúrbios olfativos na COVID-19

A prevalência de distúrbio quimiossensorial relacionado ao olfato durante o curso da infecção pelo COVID-19 pode variar amplamente de acordo com o instrumento utilizado para identificar a presença ou ausência da disfunção. Os principais métodos utilizados para essa avaliação incluem o uso de instrumentos objetivos ou subjetivos. Os instrumentos objetivos incluem testes psicofísicos projetados para medir e quantificar as respostas humanas a estímulos físicos, e podem diminuir vieses de medição, pois são conduzidos em ambiente controlado, utilizando

procedimentos padronizados. Por outro lado, o uso de medidas subjetivas, a exemplos de questionários *online* e autorrelatos de pacientes em entrevistas, subestima a verdadeira prevalência da DO (HANNUM *et al.*, 2020).

Os métodos objetivos para avaliação do olfato visam quantificar a perda de cheiro, considerando que dependem da percepção verdadeira de um estímulo quando apresentado. Dessa forma, os métodos objetivos devem ser priorizados em relação aos subjetivos, pois garantem maior confiabilidade nos resultados apontados nos estudos (PANG *et al.*, 2020).

Ao comparar as diferenças entre os estudos que utilizaram instrumentos objetivos e subjetivos é possível confirmar a heterogeneidade dos resultados encontrados para a presença de distúrbios olfatórios na COVID-19. Nesse sentido, em metanálise realizada por Von Bartheld *et al.* (2020), a prevalência geral relatada de perda olfatória foi maior nos estudos que usaram métodos objetivos em comparação com aqueles que utilizaram métodos subjetivos. Os autores destacaram que a maioria dos estudos analisados utilizou na metodologia testes subjetivos, uma vez que possibilitam a obtenção de informações da população pretendida de uma maneira fácil e de menor custo econômico. Além disso, nas circunstâncias da pandemia de COVID-19, que exige isolamento social, os autorrelatos se sobressaem em relação aos demais métodos.

Evolução da disfunção quimiossensorial na COVID-19 e a sua relação com a gravidade

Os pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 que apresentam alterações quimiossensoriais começam a manifestar os sintomas de disfunção olfatória nos primeiros dias da doença, sendo em média dois dias após o início dos primeiros sintomas de COVID-19. Além disso, essa perda olfatória, embora seja um sintoma comum a diversas infecções

respiratórias, é considerada uma das manifestações cuja investigação é imprescindível na triagem da população, apesar da notável subnotificação (COUSYN *et al.*, 2021; AZIZ *et al.*, 2021).

Outrossim, constatou-se também que, quando essa disfunção quimiossensorial se estabelece de forma súbita na forma de anosmia, os pacientes apresentam uma menor taxa de recuperação total do olfato e um maior tempo para atingir esse desfecho em relação ao aparecimento da hiposmia súbita ou outras formas variáveis de apresentação de DO (KOSUGI *et al.*, 2020).

Além da menor taxa de recuperação associada ao tipo de variável de perda quimiossensorial apresentada, foi descrita uma maior prevalência da perda de olfato sob a forma de anosmia súbita. Essa disfunção também foi associada, na maioria dos casos, a sintomas inflamatórios como tosse, febre, cefaleia, fadiga, mal-estar, mialgia, artralgia ou anorexia, bem como sintomas nasais (KOSUGI *et al.*, 2020).

Nesse contexto, devido a lesão dos neurônios olfatórios causada pela COVID-19, a recuperação total dessa disfunção demanda mais tempo quando comparada com as disfunções que não são causadas por esse vírus, levando em média 15 dias, o que corresponde ao tempo necessário para a substituição das células nervosas (8 a 10 dias) e para a maturação dos cílios dessas células (aproximadamente 5 dias). Excepcionalmente, em casos em que os pacientes que perdem a função olfatória por completo ou que têm mais de 40 anos, a perda olfatória pode persistir por mais de 30 dias (SANIASIAYA, 2020; KOSUGI *et al.*, 2020; COUSYN *et al.*, 2021).

Ademais, a manifestação da DO está diretamente relacionada com a gravidade da COVID-19, doença em que há predomínio de hiposmia/anosmia em pacientes com formas mais leves da doença em comparação com pacientes com quadros mais graves e críticos.

A associação entre gravidade da doença e disfunção quimiossensorial pode estar relacionada ao fato de que com o aumento da gravidade do COVID-19 sintomas que se classificam como não potencialmente fatais, a exemplo de déficits quimiossensoriais, tornam-se menos perceptíveis e menos relevantes para o doente (VON BARTHELD, 2020; AZIZ *et al.*, 2021; HANNUM *et al.*, 2020).

CONCLUSÃO

A análise dos estudos incluídos nessa revisão indica que a disfunção olfatória (DO) na COVID-19 pode ser considerada um sintoma característico, de elevada prevalência e detectada com maior precisão por meio de

uso de instrumentos objetivos. Geralmente, essa disfunção quimiossensorial apresenta-se nos primeiros dias da doença e em diferentes intensidades, podendo ou não cursar com distúrbios gustativos, e apresenta média de duração de 15 dias, podendo variar em função de fatores como idade, sexo, localização geográfica e etnia.

Essa disfunção está relacionada com inflamação no trato olfatório produzida por ação do vírus no neuroepitélio olfatório e que resulta em variados graus de hiposmia ou até anosmia. Entretanto, existem várias hipóteses sobre os mecanismos fisiopatológicos a ela associados. Além disso, há evidências da relação direta entre a manifestação de DO e a gravidade da infecção.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AZIZ, M. *et al* A associação de “perda de cheiro” e a COVID-19: uma revisão sistemática e meta-análise. O Jornal Americano de Ciências Médicas. v.361, n.2, p.216. Elsevier, 2021.
- BORSETTO, D. *et al*. Alteração autorrelatada do sentido do olfato ou paladar em pacientes com COVID-19: uma revisão sistemática e meta-análise em 2.563 pacientes. *Jornal de Rinologia*. v.58, n.5, p. 430, 2020.
- BRANN, D. *et al*. A expressão não neuronal de genes de entrada de SARS-CoV-2 no sistema olfatório sugere mecanismos subjacentes à anosmia associada a COVID-19. 2020.
- CHEN, M., *et al*. inflamação crônica direciona uma mudança funcional das células-tronco olfativas da neuroregeneração para a defesa imunológica. *Revista Célula-Tronco*., v. 25, 4ed., p. 501. 2019.
- COUSYN, L. *et al*. Disfunções olfatórias e gustativas em pacientes ambulatoriais com COVID-19: um estudo de coorte prospectivo. *Doenças infecciosas agora*, v.51, n.5, p. 440, Elsevier, 2021.
- HAJIKHANI, B. *et al*. Disfunção olfatória e gustativa em pacientes com COVID-19: um estudo de meta-análise. *Relatórios Fisiológicos*, v.8, n.18, p.1, 2020.
- HANNUM, M. E. *et al*. Métodos de teste sensorial objetivos revelam uma prevalência mais alta de perda olfatória em pacientes com COVID-19 positivos em comparação com métodos subjetivos: uma revisão sistemática e meta-análise. *Sensos Químicos*, v. 45, n. 9, p. 865, 2020. Editorial da Universidade de Oxford.
- HENKIN, R. I. *et al*. Interleucina 6 na hiposmia. *Otorrinolaringologia JAMA – Cirurgia de Cabeça e Pescoço*. v. 139, n. 7, pág. 728, 2013.
- HOANG, M. P *et al*. Disfunções olfatórias e gustativas em pacientes com COVID-19: uma revisão sistemática e meta-análise. *Jornal Asiático de Alergia e Imunologia do Pacífico*, v. 1, n. 38, p. 162, 2019. Associação de Alergia, Asma e Imunologia da Tailândia.
- JAIME-LARA, R. B. *et al*. Papel do olfato na saúde humana: um enfoque nos coronavírus. *Alergia e Rinologia*, v. 11, 2020.
- JOFFILY, L. *et al*. A estreita relação entre a perda repentina do olfato e COVID-19. *Jornal Brasileiro de Otorrinolaringologia*, v.86, n.5, p.632, Elsevier.
- KIM, J. W. *et al*. Variação regional e cronológica da disfunção quimiossensorial em COVID-19: uma meta-análise. *Jornal Coreano de Ciências Médicas*, v. 36, n. 4, p. 1. 2021. Academia Coreana de Ciências Médicas.
- KOSUGI, E. M. *et al*. Recuperação incompleta e tardia de disfunção olfatória súbita em COVID-19. *Jornal Brasileiro de Otorrinolaringologia*, v. 86, n. 4, p. 490. Elsevier, 2020.
- MENDONÇA, V. C. *et al*. Disfunção olfatória na COVID-19: marcador de bom prognóstico? *Jornal Brasileiro de Otorrinolaringologia*. São Paulo: Elsevier, 2020.
- MUTIAWATI, E. *et al*. Anosmia e disgeusia na infecção de SARS-CoV-2: incidência e efeitos na gravidade e mortalidade do COVID-19 e os possíveis mecanismos patobiológicos – uma revisão sistemática e meta-análise., v. 10, p. 40. F1000Research, 2021.
- NINCHRITZ-BECERRA, E. *et al*. Avaliação subjetiva da disfunção do olfato e paladar em pacientes com COVID-19 na Espanha. *Medicina Clínica*, v. 156, n. 2, p. 61. Elsevier, 2021.
- PANG, K. W. *et al*. Frequência e utilidade clínica da disfunção olfatória em COVID-19: uma revisão sistemática e meta-análise. *Relatórios Atuais de Alergia e Asma*, v. 20, n.12, pág.1, 2020.
- ROCKE, J. *et al*. A perda do sentido do olfato é um marcador de diagnóstico no COVID-19: uma revisão sistemática e meta-análise. *Otorrinolaringologia Clínica*, v. 45, n. 6, p. 914, 2020. Wiley.
- SANIASIAYA, J. *et al*. Prevalência da disfunção olfatória na doença coronavírus 2019 (COVID-19): uma meta-análise de 27.492 pacientes. *O laringoscópio*, v. 131, n. 4, p. 865, 5 dez. 2020. Wiley.
- SEDEN, *et al*. Avaliação objetiva da perda de odor em COVID-19 e outros casos suspeitos. *Jornal Americano de Otorrinolaringologia*, v. 42, n. 1, p. 102761. Elsevier, 2020.
- SPETH, M. M. *et al*. Disfunção olfatória e sintomatologia nasossinusal em COVID-19: prevalência, gravidade, tempo e características associadas. *Otorrinolaringologia-Cirurgia de Cabeça e Pescoço*. v. 163, n. 1, pág. 114, 2020.
- TAHVILDARI, A. *et al*. Características clínicas, diagnóstico e tratamento de COVID-19 em pacientes hospitalizados: uma revisão sistemática de relatos de casos e séries de casos. *Fronteiras na Medicina*, v. 7, p.231., 2020.
- TONG, J. *et al*. A prevalência de disfunção olfatória e gustativa em pacientes com COVID-19: uma revisão sistemática e meta-análise. *Otorrinolaringologia-Cirurgia de Cabeça e Pescoço*, v. 10, p. 1. 2020.
- VON BARTHELD, C. S. *et al*. Prevalência da disfunção quimiossensorial em pacientes com COVID-

19: uma revisão sistemática e meta-análise revelam diferenças étnicas significativas Neurociência

Química, v. 11, n. 19, p. 2944, 1 set. 2020. Sociedade Americana de Química (ACS).