



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Biociências

FELIX ALBERTO ALMEIDA LIMA DA SILVA

**DISTÚRBIOS OLFATÓRIOS PERSISTENTES ASSOCIADOS
À INFECÇÃO PELO SARS-COV-2: UMA REVISÃO DE
LITERATURA**

Recife
2022

FELIX ALBERTO ALMEIDA LIMA DA SILVA

**DISTÚRBIOS OLFATÓRIOS PERSISTENTES ASSOCIADOS
À INFECÇÃO PELO SARS-COV-2: UMA REVISÃO DE
LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Maria Rosângela Cunha Duarte Coelho.

Coorientador: Me. Gabriel Galindo Cunha.

Recife
2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Silva, Felix Alberto Almeida Lima da.

Distúrbios olfatórios persistentes associados à infecção pelo SARS-CoV-2: uma
revisão de literatura / Felix Alberto Almeida Lima da Silva. - Recife, 2022.
32p : il.

Orientador(a): Maria Rosângela Cunha Duarte Coelho

Coorientador(a): Gabriel Galindo Cunha

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de
Pernambuco, Centro de Biociências, Biomedicina, 2022.

1. SARS-CoV-2. 2. COVID-19. 3. Anosmia. 4. Parosmia. 5. Distúrbios
Olfativos. I. Coelho, Maria Rosângela Cunha Duarte. (Orientação). II. Cunha,
Gabriel Galindo. (Coorientação). III. Título.

610 CDD (22.ed.)

FELIX ALBERTO ALMEIDA LIMA DA SILVA

**DISTÚRBIOS OLFATÓRIOS PERSISTENTES ASSOCIADOS
À INFECÇÃO PELO SARS-COV-2 : UMA REVISÃO DE
LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação
em Biomedicina da Universidade
Federal de Pernambuco, como
pré-requisito à obtenção do título de
Bacharel em Biomedicina.

Aprovada em: ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Maria Rosângela Cunha Duarte Coelho
UFPE/ Departamento de Fisiologia e Farmacologia

Me. Regina Athalys Rafael Soares Teles
Setor de Virologia do ILIKA-UFPE

Me. José Humberto de Lima Melo
Pós-Graduação em Medicina Tropical da UFPE

Dedico este trabalho à minha mãe e à minha avó por todo apoio e suporte dado a todo momento para a conclusão de mais uma etapa de minha vida e por sempre acreditar que sou capaz.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha orientadora Prof^a. Dr^a. Maria Rosângela Cunha Duarte Coelho pelos ensinamentos, por aceitar me orientar nessa jornada e por todo auxílio prestado durante o desenvolvimento do trabalho.

Agradeço ao meu coorientador por sanar todas as minhas dúvidas e me dar todo suporte necessário durante a escrita da monografia.

Aos professores do curso de graduação em Biomedicina da UFPE, que contribuíram de inúmeras formas e me fizeram chegar até aqui.

À toda minha família por todo apoio me dado, pela confiança e por sempre estar ao meu lado para que eu continuasse firme.

Gostaria de agradecer também aos meus amigos, em especial a Alexcianny, Daníria, Izabela, Larissa, Manu, Vinícius, Rebeca e Silvana que sempre me incentivaram, e proporcionaram ótimos momentos de descontração em vários momentos difíceis da graduação.

Aos meus amigos do clube das winx, Ana, Joyce, Ylson, Stephane e Vitória, que me arrancaram boas risadas e tornaram quatro anos de graduação mais leve e suportável.

Ao meu balé que estava sempre animando as aulas de dança e proporcionando momentos maravilhosos quando tudo estava difícil.

Por fim, agradeço a todos que de alguma forma contribuíram para que eu chegasse até aqui.

“Tears don't mean you're losing, everybody's
bruising...”

Jessie J

SILVA, Felix Alberto Almeida Lima da. **DISTÚRBIOS OLFATÓRIOS PERSISTENTES ASSOCIADOS À INFECÇÃO PELO SARS-COV-2: UMA REVISÃO DE LITERATURA**. 2022. Número total de folhas. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2022.

RESUMO

Em dezembro de 2019 foi detectado em Wuhan, China, um novo subgênero coronavírus, o vírus da síndrome respiratória aguda grave do coronavírus 2 (SARS-COV-2). A infecção por este vírus, denominada de doença do coronavírus 2019 (COVID-19), é responsável por desencadear desde sintomas gripais leves a síndrome respiratória aguda grave (SRAG). Além disso, uma grande parcela de pessoas que foram expostas ao vírus relata anosmia (perda de olfato) e parosmia (alteração do olfato), que apresenta um curso transitório, mas que pode persistir por um longo período após a melhora clínica. O objetivo deste estudo foi realizar uma atualização sobre os distúrbios olfatórios persistentes associados à infecção pelo SARS-COV-2. Foi realizada uma revisão da literatura do tipo narrativa, que utilizou 62 artigos obtidos nos bancos de dados da PubMed, SpringerLink e Scielo dos anos de 2020 a 2022, sem restrição linguística e com os descritores: Anosmia, COVID-19, SARS-CoV-2, Distúrbios Olfativos, Manifestações Clínicas. Estudos sugeriram que a alteração do sentido pode estar associada a destruição do epitélio olfatório e consequente destruição ciliar, o que leva a uma transdução olfativa deficiente, resultando em alterações do sentido. A resposta inflamatória parece também desempenhar um papel fundamental nas alterações olfativas, uma vez que citocinas pró-inflamatórias envolvidas nessa resposta atuam na atividade neuronal olfativa. Edema na fenda olfativa também pode impedir a entrega de odorantes ao epitélio olfativo, resultando em anosmia. Alguns pesquisadores também relatam a infecção do bulbo olfatório pelo vírus, resultando em atrofia do bulbo. A anosmia persistente pode ser explicada pela persistência viral juntamente com uma resposta inflamatória prolongada. A parosmia aparenta ser resultante da conexão errônea dos neurônios, culminando na alteração da percepção olfatória. Ainda existem poucos estudos bem detalhados acerca dos distúrbios olfativos na infecção pelo SARS-CoV-2, portanto, faz-se necessárias mais pesquisas sobre a persistência desses sintomas e suas possíveis consequências.

Palavras-chave: SARS-CoV-2. COVID-19. Anosmia. Parosmia. Distúrbios Olfativos.

SILVA, Felix Alberto Almeida Lima da. **PERSISTENT OLFACTORY DISORDERS ASSOCIATED TO SARS-COV-2 INFECTION: A LITERATURE REVIEW.** 2022. Número total de folhas. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2022.

ABSTRACT

In December 2019, a new coronavirus subgenus, the severe acute respiratory syndrome virus coronavirus 2 (SARS-COV-2) was detected in Wuhan, China. This viral infection, called coronavirus disease 2019 (COVID-19), is responsible for triggering from mild flu-like symptoms to severe acute respiratory syndrome (SARS). In addition, a large proportion of people who have been exposed to the virus report anosmia (loss of smell) and parosmia (smell alteration), which has a transient course but can persist for a long time after clinical improvement. The purpose of this study was to provide an update on persistent olfactory disorders associated to SARS-COV-2 infection. A narrative literature review was carried out, which used 62 articles obtained from the PubMed, SpringerLink and Scielo databases from the years 2020 to 2022, without linguistic restriction and with the descriptors: Anosmia, COVID-19, SARS-CoV- 2, Olfactory Disorders, Clinical Manifestations. Studies have suggested that sense alteration may be associated with the destruction of the olfactory epithelium and consequent ciliary destruction, which leads to poor olfactory transduction, resulting in sense alterations. The inflammatory response also seems to play a key role in olfactory changes, since pro-inflammatory cytokines involved in this response act on olfactory neuronal activity. Edema in the olfactory cleft can also prevent the delivery of odorants to the olfactory epithelium, resulting in anosmia. Some investigators also report infection of the olfactory bulb by the virus, resulting in bulb atrophy. Persistent anosmia can be explained by viral persistence along with a prolonged inflammatory response. Parosmia appears to result from the erroneous connection of neurons, culminating in the alteration of olfactory perception. There are still few very detailed studies about olfactory disorders in SARS-CoV-2 infection, therefore, more research is needed on the persistence of these symptoms and their possible consequences.

Key words: SARS-CoV-2. COVID-19. Anosmia. Parosmia. Olfactory Disorders.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	13
2.1 Epidemiologia.....	13
2.2 Classificação e morfologia viral.....	15
2.3 Replicação Viral.....	17
2.4 Patogênese.....	19
2.5 Manifestações Clínicas.....	19
2.6 Diagnóstico.....	20
2.7 Fisiologia Olfativa.....	22
3 OBJETIVOS	22
3.1 Objetivo Geral.....	22
3.2 Objetivos Específicos.....	22
4 METODOLOGIA	23
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	24
6 CONCLUSÃO	27
REFERÊNCIAS	28

1 INTRODUÇÃO

Os vírus são parasitas intracelular obrigatórios constituídos de um fragmento de ácido desoxirribonucleico (DNA) ou ácido ribonucleico (RNA) protegido por um capsídeo e usualmente infectam células humanas e animais a fim de replicar e disseminar seus produtos virais (WIGG *et al.*, 2015). Dotados de um potencial de mutação gênica eficiente para sua sobrevivência, eles conseguem dar origem a diversas variantes de uma única espécie viral (WIGG *et al.*, 2015). A Coronaviridae é uma grande família de vírus de RNA comuns em animais e humanos, causadores de síndromes respiratórias. Destes, sete coronavírus são patógenos humanos relacionados a quadros gripais (LANA *et al.*, 2020).

A família *Coronaviridae* já foi responsável por epidemias que marcaram o século XXI, onde em 2002 um novo vírus respiratório começou a causar pneumonia em indivíduos da província de Guangdong, no southern da China. A doença se iniciava com febre alta e alguns sintomas respiratórios e evoluía rapidamente para uma pneumonia em poucos dias (PENG, GW *et al.*, 2003). Denominada Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS), a doença se espalhou pela província chinesa e posteriormente conseguiu atingir outros continentes (ZHONG *et al.*, 2003). Em março de 2003, um novo coronavírus (Cov) foi identificado como causador da síndrome, sendo denominado SARS-CoV (KSIAZEK, TG *et al.*, 2003).

Em 2012, um novo coronavírus foi responsável por ocasionar uma doença com sintomas muito similares à epidemia passada, mas ainda assim, com notáveis diferenças de taxas de mortalidade. Com início na Arábia Saudita, a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), se expandiu para além do Oriente Médio, chegando a continentes como Ásia, Europa, África e, em 2014, na América (DE SOUZA, Layse Costa *et al.*, 2021).

Em dezembro de 2019, adultos em Wuhan, capital da província de Hubei, começaram a se apresentar em hospitais com sintomas de pneumonia grave de etiologia desconhecida (SINGHAL, 2020). Em 31 de dezembro de 2019, após um relatório de um grupo de casos de “pneumonia viral” em Wuhan, na República Popular da China, a organização mundial de saúde (OMS) foi notificada da circulação de um novo coronavírus, denominado SARS-COV-2, e em janeiro confirmou a circulação do novo subgênero. A sua origem é ainda hipotética. Nesse sentido, por meio de análise da bioinformática, sugeriu-se que o genoma de

linhagens presentes nos morcegos *Rhinolophus affinis* e nos pangolins *Manis javanica* são semelhantes ao genoma da SARS-COV-2, o que indicaria uma adaptação natural do vírus mediante às pressões seletivas (CUI; LI; SHI, 2019).

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 EPIDEMIOLOGIA

COVID-19, assim denominada a doença causada pelo SARS-COV 2, atingiu inúmeros países caracterizando uma pandemia que registra até meados de novembro de 2022 mais de 635 milhões de casos confirmados ao redor do mundo, e com o número de mortos ultrapassando dos 6,6 milhões (JHUM, 2022).



Figura 1: Distribuição de casos confirmados de COVID-19 no mundo (Fonte: JHUM, 2022).

A COVID-19 no Brasil, registra até o momento mais de 34 milhões de casos confirmados, e com uma taxa de letalidade de 2,0% acumula mais de 688 mil óbitos confirmados. A figura 2 mostra o número de casos e óbitos confirmados por região do Brasil até 11/11/2022 (MS, 2022).

Região	População	Casos Novos	Casos Acumulados	Casos Acumulados 100mi	Óbitos Novos	Óbitos Acumulados
Totais	210.147.125	18.622	34.908.198	16.611	49	688.656
Sudeste	88.371.433	11.792	13.822.646	15.642	35	330.466
Nordeste	57.071.654	1.646	6.919.980	12.125	5	132.663
Norte	18.430.980	774	2.775.482	15.059	4	51.201
Sul	29.975.984	2.037	7.395.294	24.671	3	109.097
Centro-Oeste	16.297.074	2.373	3.994.796	24.512	2	65.229

Figura 2: Número de casos e óbitos registrados por região do Brasil até 11/11/2022 (Fonte: Painel interativo COVID-19 MS, 2022).

Em Pernambuco, até novembro de 2022, o número de casos registrados chega a mais de um milhão, com mais de 22 mil mortos (MS, 2022).

UF	População	Casos Novos	Casos Acumulados	Casos Acumulados 100mi	Óbitos Novos	Óbitos Acumulados
Totais	9.557.071	768	1.068.886	11.184	4	22.427
PE	9.557.071	768	1.068.886	11.184	4	22.427

Figura 3: Número de casos e óbitos registrados no estado de Pernambuco até 11/11/2022 (Fonte: Painel interativo COVID-19 MS, 2022).

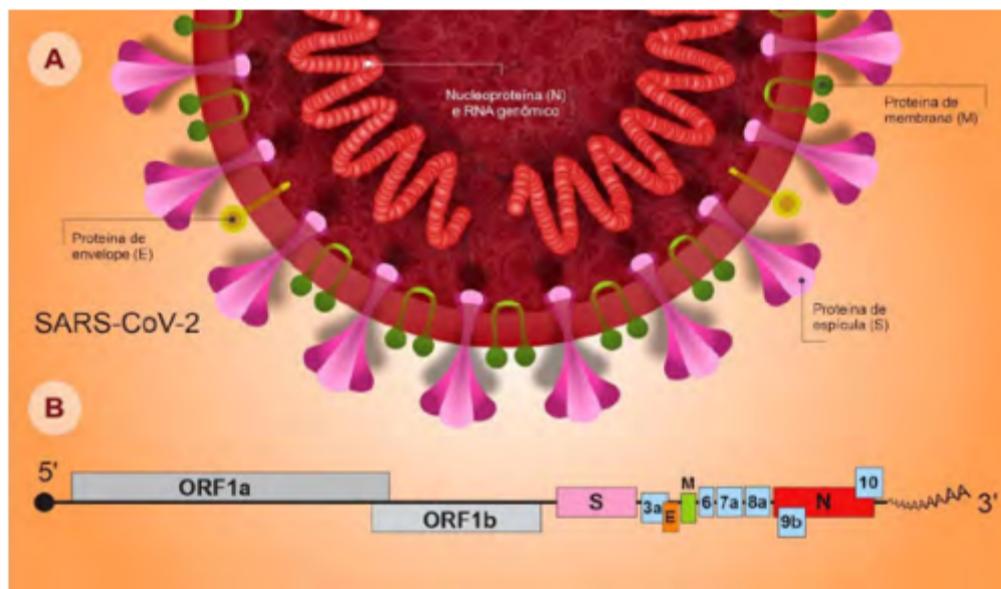
A transmissibilidade do vírus varia de acordo com a região, medidas preventivas, fatores socioeconômicos, recursos do sistema de saúde, entre outros fatores. (SOUZA, ASR *et al.*, 2021). Os casos de COVID-19 geralmente evoluem rapidamente para cura clínica, porém indivíduos com idade mais avançada ou com comorbidades preexistentes podem apresentar complicações que podem evoluir a óbito (LIU, Y *et al.*, 2020). Estudos mostram que pacientes com diabetes e hipertensão arterial apresentam uma maior probabilidade de evoluir para um quadro mais severo (GUAN; ZHONG, 2020). Postula-se que esse risco esteja associado a uma maior expressão dos receptores ECA-2 (Enzima Conversora de Angiotensina 2), estimulado pelas comorbidades ou com tratamentos com inibidores do receptor (FANG; KARAKIULAKIS; ROTH, 2020).

2.2 CLASSIFICAÇÃO E MORFOLOGIA VIRAL

O novo coronavírus, causador da COVID-19, é um vírus pertencente à ordem

Nidovirales, família Coronaviridae, subfamília Coronavirinae, gênero Betacoronavirus, espécie SARS-CoV-2. É um vírus envelopado, esférico e moderadamente pleomórfico com diâmetro de 80 a 120 nanômetros, ademais apresenta um genoma RNA de fita simples, não segmentado e com polaridade positiva, com tamanho variando de 27 a 32 quilobases. (KASMI, Y *et al.*, 2020; FUNG, S; LIU, DX, 2019).

O RNA genômico do SARS-CoV-2 é semelhante ao dos demais coronavírus, codificando proteínas estruturais e não estruturais. O RNA viral possui dois quadros de leitura (ORFs), do inglês Open Reading Frames, na extremidade 5', que vão codificar proteínas não estruturais (figura 4b). As proteínas estruturais estão codificadas próximas da extremidade 3' do genoma e são proteínas que dão origem ao nucleocapsídeo, resultando em um nucleocapsídeo helicoidal, que está envolto por um envelope formado por uma bicamada lipídica (figura 4). Nesse envelope estão ancoradas as proteínas de espícula (S), membrana (M), e envelope (E). E as proteínas não estruturais são: RNA polimerase, helicase e a endoribonuclease, as quais conferem a replicação e a transcrição viral (FINKEL, Y *et al.*, 2021; FEHR e PERLMAN, 2015).



Fonte: adaptado de Li e demais autores (2020).⁵

Nota: (A) Estrutura do vírion e (B) organização do RNA genômico.

Figura 4: Representação esquemática do SARS-CoV-2.

A proteína S forma trímeros na superfície do vírus, visto na figura 4 (a),

criando espículas que lhe dão uma forma de coroa quando visto sob um microscópio eletrônico, de onde vem o nome "coronavírus" (HELMY *et al.*, 2020). Ela é dividida em duas subunidades, S1, responsável pela ligação aos receptores da célula hospedeira através do domínio de ligação ao receptor (RBD), que medeia a ligação dos vírus aos receptores e é fundamental para determinar o tropismo celular e a capacidade de transmissão do vírus. A subunidade S2 é uma subunidade de fusão de membrana que consiste em um peptídeo de fusão, um sítio de clivagem adicional, uma região de repetição de peptídeos, uma região transmembranar e um domínio citoplasmático. Entre as regiões S1 e S2 existem locais de clivagem que, dependendo do tipo de coronavírus, podem ser afetados por certas proteases celulares. (HEALD-SARGENT; GALLAGHER, 2012; LU *et al.*, 2020).

A proteína E é a menor proteína estrutural e está presente nos vírions em quantidades muito baixas quando comparada com outras proteínas estruturais, apesar de ser muito expressa em células infectadas. Sua função ainda não foi totalmente esclarecida, mas ela atua desencadeando o processo de montagem e brotamento das partículas virais. A proteína M é a proteína mais abundante do envelope e está envolvida em um importante processo de replicação viral, participa da montagem das partículas virais e determina seu local de brotamento e a forma do envelope viral.(ICTV, 2011; MALIK, 2020).

A proteína N atua no processo de síntese e tradução do RNA e também desempenha um papel de antagonista do interferon e repressor do RNA de interferência, o que favorece a replicação viral. Além disso, a proteína se liga ao RNA genômico para formar o nucleocapsídeo (figura 4 (a)). (CHEN; LIU; GUO, 2020; ICTV, 2020).

2.3 REPLICACÃO VIRAL

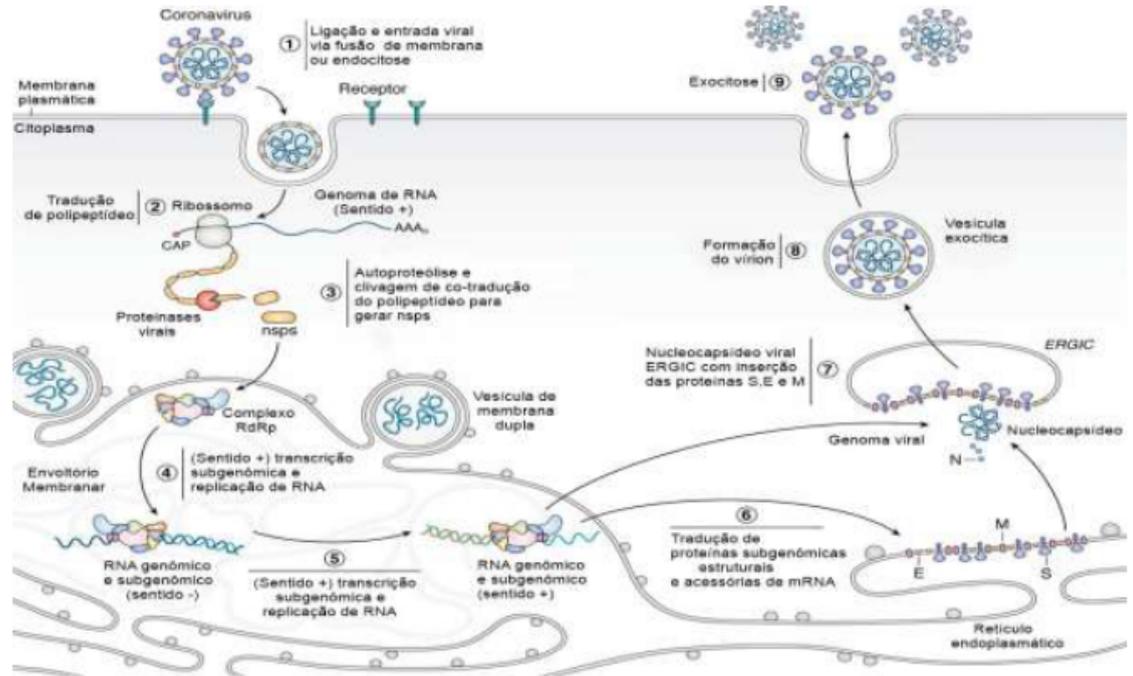
O SARS-CoV 2 se replica de maneira semelhante a outros vírus da família Coronaviridae. Inicialmente, a proteína S, que está presente na superfície do vírus, liga-se à enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) do receptor de membrana da célula hospedeira, que inicia a etapa de adesão (HOFFMANN *et al.*, 2020). A protease celular transmembrana serina 2 (TMPRSS2) deve então clivar a proteína S em dois locais: a primeira clivagem entre os limites das subunidades S1 e S2, resultando em mudanças estruturais na proteína e na formação de uma pré-fusão, e

uma segunda na subunidade S2, a ponto que a clivagem resulta na fusão da membrana viral com a membrana celular e permite que o vírus entre na célula por endocitose.(FEHR e PERLMAN, 2015; HARTENIAN *et al.*, 2020).

Na etapa seguinte ocorre o desnudamento pela acidificação do endossomo, com isso o genoma do vírus é liberado no citoplasma da célula hospedeira e, por ser um RNA de polaridade positiva, ele é direcionado aos ribossomos para que ocorra a tradução de proteínas estruturais e não estruturais (FEHR e PERLMAN, 2015).

A RNA viral é traduzido em proteínas estruturais e não estruturais, onde na extremidade 5' estão localizados o ORF 1a e ORF 1b que codificam duas poliproteínas pp1a e pp1b, compreendendo 16 proteínas não estruturais 1-11 e 1-16 (FEHR e PERLMAN, 2015). Essas proteínas são clivadas por duas proteases papaína e 3CL, formando o complexo replicase-transcriptase (RTC), necessário para a transcrição e tradução do genoma, onde os RNAs genômicos e subgenômicos serão gerados (FEHR e PERLMAN, 2015). Na extremidade 3' estão localizadas ORFs que codificam as proteínas estruturais (N, M, E e S) (FEHR e PERLMAN, 2015). A proteína do nucleocapsídeo (proteína N) associa-se com o RNA genômico e forma o capsídeo viral, a proteína de membrana (proteína M) é encarregada pela formação dos vírions, a proteína do envelope (proteína E) é encarregada de montar e liberar a partícula viral completa e a proteína de superfície (proteína S) é o receptor de adesão que vai se ligar ao receptor da célula alvo, permitindo a entrada do vírus na célula. (FEHR e PERLMAN, 2015).

No complexo RTC, a nível de retículo endoplasmático e complexo de golgi, o genoma do vírus é duplicado, e uma fita molde de polaridade negativa é produzida para posterior transcrição em uma fita de polaridade positiva, que servirá de material genético para produção de novos vírions. Após o término da etapa de biossíntese viral, ocorre a montagem e empacotamento do material genético e associação com a proteína N, formando o nucleocapsídeo. O capsídeo é transportado por vesículas até o aparelho de golgi, onde adquire o envelope viral já com suas respectivas proteínas de superfície. Após o término desse processo, os vírus são agrupados em vesículas, onde completam sua maturação e são conduzidos até a superfície celular, onde são liberados por exocitose (ALANAGREH *et al.*, 2020; FEHR e PERLMAN, 2015; HARTENIAN *et al.*, 2020; SANTOS, ROMANOS e WIGG, 2015).



Fonte: Adaptada de HARTENIAN *et al*, 2020.

Figura 5: Ilustração do ciclo de replicativo do SARS-CoV-2.

2.4 PATOGÊNESE

A transmissão do SARS-CoV-2 entre pessoas ocorre através da inalação de gotículas produzidas quando um paciente sintomático tosse, espirra ou fala, ou tocando superfícies contaminadas e, a seguir, levando as mãos aos olhos, nariz e boca. As partículas virais também podem ficar em suspensão no ar, dependendo das condições do ambiente. O vírus pode ser transmitido antes mesmo do surgimento dos primeiros sintomas, onde as pessoas estão infectadas e eliminando o vírus, porém ainda não apresentaram nenhuma sintomatologia. O período de transmissão vai desde 48 horas antes do surgimento do primeiro sintoma, perdurando até 10 dias após o início dos sintomas. Além desses aspectos, indivíduos assintomáticos podem igualmente transmitir o patógeno. (ROTHER, SCHUNK, SOTHMANN *et al.*, 2020).

A patogênese se inicia após a entrada do vírus pelas vias aéreas e replicação viral. Após a replicação, as novas partículas virais atingem a corrente sanguínea, chegando ao pico da viremia e se disseminando através do sangue. Os vírus então conseguem chegar em outros tecidos e infectar qualquer célula que expressa o

receptor ECA-2. A imunidade inata é ativada e reconhece os antígenos virais através dos receptores de reconhecimento padrão, que ativados induzem a ativação do fator nuclear kappa beta (NF- κ B), resultando na produção e liberação de Interferon do tipo I que vai limitar a replicação viral, aumentar a atividade de macrófagos e células natural-killers (NKs). O aumento da liberação de algumas citocinas faz com que mais células sejam recrutadas na tentativa de conter a infecção. Quando essa resposta é exacerbada ocorre um fenômeno conhecido como tempestade de citocinas, uma resposta imune excessiva que promove danos inespecíficos ao tecido funcional, como por exemplo lesões alveolares, resultando no comprometimento das trocas gasosas que ocorrem a nível pulmonar, ou ainda falência de múltiplos órgãos. (BRITO *et al.*, 2020; CHEN, C *et al.*, 2020; JIN, YH *et al.*, 2020; LI, G *et al.*, 2020; WANG, X *et al.*, 2020).

A imunidade adquirida é ativada através da apresentação dos antígenos virais aos linfócitos pelo complexo de histocompatibilidade (MHC), que ativam as células T CD4 e CD8, promovendo a liberação de mais citocinas inflamatórias, como interferon alfa (IFN- α), interferon gama (IFN- γ), entre outras, e também morte das células infectadas pelas células T citotóxicas e outros fagócitos (ASTUTI, I *et al.*, 2020; BRITO *et al.*, 2020; KUMAR, S *et al.*, 2019).

Quando existe uma alta carga viral ou a imunidade inata não consegue eliminar o patógeno, há uma maior proliferação viral entre as células, estimulando o recrutamento de macrófagos, devido a destruição celular, que são ativados e secretam algumas citocinas pró-inflamatórias como interleucina 6 (IL-6) e outras citocinas (MOORE, JB *et al.*, 2020; TAY, MZ *et al.*, 2020). As citocinas liberadas vão ativar mais células que vão trabalhar para erradicar células infectadas e também irão produzir mais citocinas pró-inflamatórias, levando a um estado de inflamação acentuado (ASTUTI, I *et al.*, 2020).

2.5 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A infecção pelo SARS-CoV-2 possui um período de incubação médio de 5-7 dias e geralmente se manifesta inicialmente com sintomas comuns a outras infecções respiratórias como febre, falta de ar, tosse, espirros, dor de garganta, dor de cabeça, mialgia, fadiga, diarreia perda de olfato, perda de paladar, dentre outros sintomas que podem evoluir para um quadro grave de síndrome respiratória. (WHO,

2020).

A maioria dos pacientes evolui bem e tem excelente prognóstico, contudo vale ressaltar que pacientes idosos ou com comorbidades preexistentes, como diabetes, doenças cardiovasculares e renais, podem apresentar uma evolução mais grave, desenvolvendo pneumonia e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), além de insuficiência cardíaca, hepática e renal (GUO, Y *et al.*, 2020; LIU, Y *et al.*, 2020).

A perda de olfato (anosmia) ou alteração do sentido (parosmia) é um sintoma relatado em uma parcela dos infectados durante a doença e mesmo quando considerados curados, sendo caracterizado com um sintoma clínico persistente após infecção por SARS-CoV-2. (CARRILLO-LARCO; ALTEZ-FERNANDEZ, 2020).

2.6 DIAGNÓSTICO

O teste diagnóstico padrão-ouro na COVID-19 é a reação em cadeia da polimerase em tempo real com transcrição reversa (RT-qPCR). Esse teste se baseia na detecção do RNA viral, dos genes N, E, S e RdRP, em amostras de swab nasofaríngeo de casos suspeitos de COVID-19. (AMANNAT *et al.*, 2020). Para amplificar o RNA do SARS-CoV-2 é necessário transformá-lo em DNA complementar, através da ação da enzima transcriptase reversa. Após isso, dois primers com uma sonda complementar são inseridos na sequência alvo que é amplificada, permitindo a identificação do conteúdo molecular do agente. A técnica possui alta especificidade e sensibilidade, no entanto só permite diagnosticar a doença na fase aguda da infecção, pois o teste detecta partes do genoma viral (OMS, 2020; VIEIRA, 2020).

Os testes rápidos se baseiam nos métodos imunocromatográficos, onde numa fita de nitrocelulose ocorre a busca por anticorpos imunoglobulina M (IgM) e imunoglobulina G (IgG) no sangue ou soro do paciente (SHEN *et al.*, 2020). A IgM é a primeira imunoglobulina a ser secretada, sendo um anticorpo de fase aguda da infecção, já a IgG é um anticorpo de memória imunológica, evitando que o organismo sofra quando for exposto ao mesmo patógeno. (PAN *et al.*, 2020). O dispositivo do teste rápido possui um local de adição da amostra e tampão diluente, juntamente a uma janela de leitura, que consiste num fita de nitrocelulose onde

ocorre a reação. Os resultados são interpretados como positivo quando há presença da linha controle e da linha teste, negativo quando há presença apenas da linha controle, e teste inválido quando não há a presença da linha controle, independente da linha teste. A sensibilidade e especificidade dos testes rápidos aumentam após o 6º dia após os primeiros sintomas, tendo em vista que é necessário um tempo para o sistema imune secretar imunoglobulinas. Existem também testes rápidos que detectam antígenos virais em secreção nasal, utilizando o mesmo princípio de imunocromatografia (Al *et al.*, 2020; DEMEY *et al.*, 2020; DIAS, V *et al.*, 2020; PAN *et al.*, 2020).

Exames sorológicos podem ser utilizados para o diagnóstico e se baseiam no princípio de ligação antígeno-anticorpo, podendo detectar na amostra tanto antígeno quanto anticorpo. A metodologia empregada nesses exames são por eletroquimioluminescência ou por Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), tendo acurácia variando de acordo com o método utilizado e pelo tempo de coleta a partir do início dos sintomas (DIAS, V *et al.*, 2020; HOFFMAN, T *et al.*, 2020).

Os exames laboratoriais de rotina também fornecem informações que podem auxiliar no diagnóstico, assim como prognóstico da infecção. O hemograma tem sido utilizado para triagem de pacientes infectados, segundo QILIN, Li *et al.*, (2020) e L Chen *et al.*, (2020), pacientes portadores do SARS-CoV-2 apresentam linfopenia. TEIMURY *et al.*, (2022), mostrou também a importância dos marcadores de coagulação, onde é visto um alargamento dos fatores, elevação do D-dímero e diminuição da contagem de plaquetas, estando associado a casos mais graves e óbitos.

Alterações bioquímicas também são observadas, onde são vistas alterações nos marcadores de inflamação como proteína c-reativa (PCR), procalcitonina, ferritina, entre outros. O aumento de marcadores inflamatórios associado às alterações do leucograma sugere resposta inflamatória causada pela COVID-19 (SEBOTAIO, M. C. *et al.*, 2022; ZHANG *et al.*, 2020).

As manifestações da COVID-19 nos exames de imagem podem aparecer como por exemplo, em imagens de tomografia computadorizada de tórax, um aspecto de vidro fosco, e essa característica juntamente com o quadro clínico do paciente, avaliação de sinais e sintomas, anamnese e histórico do paciente, também permitem o diagnóstico preliminar da doença (Al *et al.*, 2020; AMANNAT *et al.*,

2020).

2.7 FISILOGIA OLFATIVA

As células encarregadas pela olfação são neurônios que se estendem do sistema nervoso central (SNC) até a superfície epitelial da cavidade nasal, onde se expande em um botão e projeta cílios sobre o muco que reveste o epitélio. Da cavidade nasal, esses neurônios projetam um axônio, através da placa óssea nasal acima da cavidade nasal, até o bulbo olfatório. Os cílios projetados pelos neurônios possuem receptores que têm a função de detectar substâncias odoríferas e são responsáveis pela transdução e amplificação do sinal que resulta na despolarização e produção do potencial de ação no neurônio em direção ao bulbo olfatório. A informação vai do bulbo olfatório até o cérebro através de axônios mitrais e células em tufo que saem do bulbo pelo trato olfatório e entram no córtex piriforme sem passar pelo tálamo (BUCK, LB., 2002; GUYTON, AC, Hall, JE., 2002; JUNQUEIRA, LC, CARNEIRO, J., 2004).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Fazer uma revisão de literatura a respeito do tema: relação entre a infecção pelo SARS-CoV-2 e os distúrbios olfatórios persistentes.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever os mecanismos que levam ao desenvolvimento e persistência dos distúrbios olfatórios na COVID-19;
- Descrever os mecanismos fisiopatológicos nas disfunções olfativas persistentes em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2.

4 METODOLOGIA

O presente trabalho consistiu em uma revisão de literatura do tipo narrativa, onde recorreu-se à pesquisas realizadas em bases de dados como PubMed (*National Library of Medicine and The National Institute of Health*); SpringerLink; Scielo (Scientific Eletronic Library Online); sem restrição linguística e num período de 2020 a 2022, utilizando descritores como: Anosmia, COVID-19, SARS-CoV-2, Distúrbios Olfatórios, Manifestações Clínicas.

Para estruturação do trabalho foram pesquisados 88 artigos científicos, sendo selecionados 62 estudos que expuseram bases importantes relacionadas ao SARS-CoV-2 e esses utilizados como fundamentação teórica do estudo.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao contrário de outras infecções respiratórias, as alterações olfatórias associadas à infecção pelo novo coronavírus geralmente não são acompanhadas por obstrução nasal. (LECHIEN *et al.*, 2020). Após a entrada do vírus pelas vias aéreas, principal via de transmissão, o vírus se liga a receptores expressos na superfície das células da mucosa epitelial respiratória (HOFFMANN *et al.*, 2020). A partir do reconhecimento da proteína de superfície viral, proteína S, aos receptores do tecido, enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2) e protease transmembranar 2 (TMPRSS2), o vírus consegue entrar na célula e então se replicar (CARDOSO *et al.*, 2020). Os mecanismos envolvidos na fisiopatologia das disfunções olfativas ainda não foram totalmente esclarecidos, mas os pesquisadores propõem alguns possíveis mecanismos.

Estudos levantam a hipótese de que o vírus afeta diretamente as células de sustentação, que dão suporte físico e metabólico necessários para os cílios dos neurônios olfativos, devido à expressão de proteases, ligadas a instalação e replicação do vírus, no epitélio nasal. A presença do SARS-CoV-2 nas células sustentaculares resulta na destruição maciça do epitélio olfativo, resultando em uma sensibilidade reduzida ou perda dos cílios dos neurônios olfatórios. Na ausência destes cílios, a transdução olfativa não é funcional, culminando em anormalidades ou perda total da sensação olfativa até que o epitélio se regenere. Essa hipótese é justificável pela rápida recuperação de grande parte de indivíduos afetados, uma vez que se a lesão fosse causada diretamente no neurônio levaria um tempo maior até a recuperação do sentido (BRYCHE *et al.*, 2020; MEINHARDT *et al.*, 2021; SUTHERLAND, 2020; BRANN e SCHWOB 2002; FIRESTEIN 2014).

Em um estudo realizado utilizando hamsters sírios, BRYCHE *et al.*, (2020) avaliaram o efeito da infecção pelo SARS-CoV-2 no sistema olfativo e mostraram os danos causados nas células sustentaculares, assim como a grande perda dos cílios necessários na detecção de odores. Os neurônios olfatórios não apresentam os receptores necessários para a infecção viral, porém os cílios presentes nos neurônios desaparecem e com isso os receptores olfatórios, colaborando com a perda do sentido (BRYCHE *et al.*, 2020).

A anosmia pode estar relacionada também à resposta inflamatória desencadeada pelo vírus, que com a liberação de citocinas pró-inflamatórias resulta

em danos no epitélio olfatório, ocasionando a disfunção dos neurônios sensoriais odoríferos (BRYCHE *et al.*, 2021; MEINHARDT *et al.*, 2021). Um estudo demonstrou que pacientes com os níveis elevados de IL-6 podem estar associados a casos de anosmia e hiposmia, uma vez que a IL-6 pode atuar como reguladora da atividade neuronal olfativa, regulando a atividade neuronal e das células gliais. A IL-6 pode também atuar diretamente na função olfativa, ativando as vias apoptóticas pelo TNF- α (HENKIN *et al.*, 2013; CAZZOLLA, AP *et al.*, 2020).

Em um estudo por DE MELO, GD *et al.*, (2021), com hamsters-sírios, foi visto que os neurônios olfativos são infectados pelo SARS-CoV-2. Esses neurônios expressam Neuropilina-1, uma proteína de membrana que está envolvida na entrada do vírus na célula, e pode ser responsável pela infecção do neurônio. Porém, essas células não expressam o principal receptor do vírus, ECA-2, diferentemente das células de sustentação do neuroepitélio, sugerindo que a infecção dos neurônios olfatórios pode acontecer através da disseminação horizontal para uma célula vizinha, após a infecção das células sustentaculares. Postula-se também que a infiltração de células do sistema imune e ruptura da arquitetura tecidual possam contribuir com a disseminação do vírus através do epitélio olfatório (BRYCHE *et al.*, 2020; CANTUTI-CASTELVETRI, L *et al.*, 2020; DE MELO, GD *et al.*, 2021).

Estudos anteriores já tinham descrito a infecção do bulbo olfatório e também do SNC, através do transporte axonal retrógrado de vírus (DUBÉ, M *et al.*, 2018). Também foi encontrado o RNA viral do SARS-CoV-2 desde o epitélio olfativo até o bulbo olfatório e em outras partes do SNC em estudo realizados com hamsters, indicando replicação do vírus no SNC (DE MELO, GD *et al.*, 2021). Um paciente com disfunção olfatória persistente apresentou resultados de imagens por ressonância magnética antes da infecção pelo novo coronavírus, o que permitiu uma análise comparativa do volume do bulbo olfatório antes e dois meses após a infecção, onde as novas imagens mostraram uma atrofia significativa do bulbo olfatório (CHIU, A *et al.*, 2021).

A obstrução nasal por edema da fenda olfativa, que acomete alguns pacientes com COVID-19, impede a entrega de odorantes ao epitélio olfativo e pode contribuir com o desenvolvimento da anosmia (ELIEZER *et al.*, 2020). Embora congestão nasal não seja um achado comum na infecção, ELIEZER, M *et al.*, (2020) encontraram uma alta prevalência de obstrução completa da fenda olfativa em ressonância magnética realizada dentro de 15 dias após o início do distúrbio.

A anosmia persistente pode ser explicada pela persistência viral no microambiente associada à inflamação contínua e altos níveis de IL-6, (DE MELO, GD *et al.*, 2021). A inflamação local prolongada mostrou prejudicar a regeneração das células-tronco basais e justifica a disfunção do sentido prolongada. (CHEN, M *et al.*, 2019).

Ao longo da pandemia foram vistos alguns relatos de pessoas que evoluíram da anosmia com a perda da apuração e a sensibilidade do olfato, o que pode ser explicado pelo surgimento de uma manifestação conhecida como parosmia, uma variação do sentido do olfato, em pacientes de recuperação lenta (SUTHERLAND, 2020). A parosmia ocorre devido a conexão errônea de axônios de neurônios do nariz no bulbo olfatório, causando o distúrbio (SUTHERLAND, 2020).

7 CONCLUSÃO

Neste trabalho foram mostrados os possíveis mecanismos fisiopatológicos existentes na literatura sobre a disfunção do olfato na COVID-19. Observam-se efeitos que podem ser desencadeados pela ação direta do vírus, como também o papel fundamental do sistema imunológico e de citocinas pró-inflamatórias como IL-6 e TNF- α no desenvolvimento do distúrbio, bem como na sua persistência.

Possíveis vias que levam à disfunção sensorial foram hipotetizadas, no entanto, estudos mais aprofundados e de longo prazo são necessários para obter uma compreensão mais completa dos mecanismos que permanecem incertos, assim como a duração dos sintomas após cura clínica da doença.

REFERÊNCIAS

AI, T. *et al.* Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. **Radiology**, 0, n. 0, p. 200642, 2020.

ALANAGREH, Lo’Ai; ALZOUGHLOOL, Foad; ATOUM, Manar. The human coronavirus disease covid-19: Its origin, characteristics, and insights into potential drugs and its mechanisms. **Pathogens**, v. 9, n.5, 2020.

AMANAT, F. *et al.* A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. **medRxiv**, p. 2020.2003.2017.20037713, 2020.

ASTUTI I., Ysrafil. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): an overview of viral structure and host response. **Diabetes Metab Syndr.** 2020; 14(4): 407-12.

BARÓN-SÁNCHEZ *et al.* Smell and taste disorders in Spanish patients with mild COVID-19, **Neurología (English Edition)**, Volume 35, Issue 9, 2020. p. 633-638

BRANN JH, Firestein SJ. A lifetime of neurogenesis in the olfactory system. **Front Neurosci.** 2014 Jun 26;8:182. doi: 10.3389/fnins.2014.00182.

BRITO, Sávio Breno P. *et al.* Mecanismos imunopatológicos envolvidos na infecção por SARS-CoV-2. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial** , v. 56, 2020.

BRYCHE B.; ST ALBIN A.; MURRI S.; LACÔTE S.; PULIDO C.; AR GOUILH M.; LESELLIER S.; SERVAT A.; WASNIEWSKI M.; PICARD-MEYER E.; MONCHATRE-LEROY E.; VOLMER R.; RAMOIN O.; LE GOFFIC R.; MARIANNEAU P.; MEUNIER N. Massive transient damage of the olfactory epithelium associated with infection of sustentacular cells by SARS-CoV-2 in golden Syrian hamsters. **Brain Behav Immun.** 2020 Oct;89:579-586. Epub 2020 Jul 3.

BUCK LB. Olfacção e gustacção: os sentidos químicos. In: Kandel ER, Schwartz JH. **Princípios da neurociência.** 4ª ed. Barueri: Manole; 2002. p.625-47.

CANTUTI-CASTELVETRI L. *et al.* Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. **Science.** 2020 Nov 13;370(6518):856-860. Epub 2020 Oct 20.

CARDOSO M. de C. *et al.* Anosmia e disgeusia no paciente com coronavírus: revisão narrativa. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, n. 46, p. e4226, 11 set. 2020.

CARRILLO-LARCO RM.; ALTEZ-FERNANDEZ C. Anosmia and dysgeusia in COVID-19: A systematic review. **Wellcome Open Res.** 2020 May 13;5:94.

CAZZOLLA AP.; LOVERO R. *et al.* Taste and Smell Disorders in COVID-19 Patients: Role of Interleukin-6. **ACS Chem Neurosci.** 2020 Sep 2;11(17):2774-2781.

CHEN C.; ZHANG XR.; JU ZY; HE WF. [Advances in the research of cytokine storm mechanism induced by Corona Virus Disease 2019 and the corresponding immunotherapies]. **Zhonghua Shao Shang Za Zhi.** 2020; 36(0): E005.

CHEN, L.; LIU, H. G.; LIU, W.; LIU, J.; LIU, K.; SHANG, J.; DENG, Y.; & WEI, S. (2020). Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua jie he he hu xi za zhi = Zhonghua jiehe he huxi zazhi = Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases*, 43(0), E005.

CHEN M.; REED RR.; LANE AP. Chronic Inflammation Directs an Olfactory Stem Cell Functional Switch from Neuroregeneration to Immune Defense. **Cell Stem Cell.** 2019 Oct 3;25(4):501-513.e5.

CHEN, Y.; LIU, Q.; GUO, D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. **Journal of Medical Virology**, New York, v. 92, n. 4, p. 418-423, 2020.

CHIU A. *et al.* COVID-19-induced anosmia associated with olfactory bulb atrophy. **Neuroradiology.** 2021 Jan;63(1):147-148.

COVID-19 Map - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Disponível em: <<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>>. Acesso em: 14 nov. 2022.

CUI J.; LI F.; SHI ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. **Nat Rev Microbiol.** 2019 Mar;17(3):181-192.

de MELO GD, *et al.* COVID-19-related anosmia is associated with viral persistence and inflammation in human olfactory epithelium and brain infection in hamsters. **Sci Transl Med.** 2021 Jun 2;13(596):eabf8396.

DEMEY, B.; DAHER, N.; FRANÇOIS, C.; & LANOIX, J. (2020). Dynamic profile for the detection of anti-SARS-CoV-2 antibodies using four immunochromatographic assays Baptiste. **Journal of Infection**, 81.

DE SOUZA, Layse Costa *et al.* SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2: uma revisão narrativa dos principais Coronavírus do século. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 1, p. 1419-1439, 2021.

DIAS, V. M. C. H. *et al.* Testes sorológicos para Covid-19: interpretação e aplicações práticas. **J Infect Control**, v. 9, n. 2, 2020.

DUBÉ, M. *et al.* Axonal Transport Enables Neuron-to-Neuron Propagation of Human Coronavirus OC43. **J Virol**. 2018 Aug 16;92(17):e00404-18.

FANG, L.; KARAKIULAKIS, G.; ROTH, M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? **The Lancet Respiratory Medicine**, Kidlington, v. 8, n. 4, p. e21, 2020.

FEHR, Anthony R.; STANLEY Perlman. “Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis.” **Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)** vol. 1282 (2015): 1-23.

FINKEL, Y.; MIZRAHII O.; NACHSHON, A. *et al.* The coding capacity of SARS-CoV-2. **Nature** 589, 125–130 (2021).

GUAN, W. J.; ZHONG, N. S. Clinical Characteristics of COVID-19 in China. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 382, n. 19, p. 1861-1862, 2020.

GUO, Y.; CAO, Q.; HONG, Z. *et al.* The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. **Military Med Res**. 2020, 7: 11.

GUYTON, AC., HALL, JE. Os sentidos químicos: gustação e olfação. In: Guyton AC, Hall, JE. **Tratado de fisiologia médica**. 10ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogam SA; 2002. p.570-7.

HARTENIAN, Ella; *et al.* The molecular virology of coronaviruses. **Journal of Biological Chemistry**, v. 295, n. 37, p. 12910–12934, 2020.

HEALD-SARGENT, T.; GALLAGHER, T. Ready, Set, Fuse! The Coronavirus Spike Protein and Acquisition of Fusion Competence. **Viruses**, basel, v. 4, n. 4, p. 557-580, 2012.

HELMY, Y. A. *et al.* The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control. **Journal of Clinical Medicine**, Basel, v. 9, n. 4, p. 1225, 2020.

HENKIN, R. I.; SCHMIDT, L.; VELICU, I. Interleukin 6 in hyposmia. **JAMA Otolaryngol Head Neck Surg**. 139 (7), 728– 34, (2013).

HOFFMANN, Markus; *et al.* SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. **Cell**, v. 181, n. 2, p. 271–280, 2020.

HOFFMAN, T.; NISSEN, K.; KRAMBRICH, J. *et al.* Evaluation of a COVID-19 IgM and IgG rapid test; an efficient tool for assessment of past exposure to SARS-CoV-2. **Infect Ecol Epidemiol** [Internet]. 2020;10(1).

INTERNATIONAL COMMITTEE ON TAXONOMY OF VIRUSES - ICTV. Coronaviridae. [S. l.], 2011. Disponível em: https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_9th_report/positive-sense-rna-viruses-2011/w/posrna_viruses/222/coronaviridae. Acesso em: 24 out. 2022.

JIN, YH.; CAI L.; CHENG, ZS.; *et al.* A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). **Mil Med Res**. 2020; 7(1): 4.

JUNQUEIRA, LC.; CARNEIRO, J. **Histologia básica**. 10^a ed. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan S.A.; 2004.

KASMI, Y.; KHATABY, K.; SOURI, A.; ENNAJI M. M. Chapter 7 - **Coronaviridae: 100,000 Years of Emergence and Reemergence**, Editor(s): Moulay Mustapha Ennaji, Emerging and Reemerging Viral Pathogens, Academic Press, 2020, p. 127-149.

KSIAZEK, TG.; ERDMAN, D.; GOLDSMITH C.; *et al.* A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. **N Engl J Med** 2003; 348: 1953–66.

LECHIEN, J. R.; CHIESA-ESTOMBA, C. M.; DE SIATI, D. R.; HOROI, M.; LE BOM, S.; RODRIGUEZ, A, *et al.* Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate form of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. **Eur Arch Otorhinolaryngol** 277, 2251–2261 (2020).

KUMAR, S.; NYODU, R., MAURYA, VK.; *et al.* Host immune response and immunobiology of human SARS-CoV-2 infection. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)**. 2020; 43-53.

LIU, Y.; YANG, Y.; ZHANG, C. *et al.* Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. **Science China: life sciences**. 2020; 63(3): 364-74.

LI, G.; FAN, Y.; LAI, Y. *et al.* Coronavirus infections and immune responses. **J Med Virol**. 2020; 92(4): 424-32

LI, Q.; Ding, X. *et al.* Eosinopenia and elevated C-reactive protein facilitate triage of COVID-19 patients in fever clinic: A retrospective case-control study. **EClinicalMedicine**, 23, 100375. (2020a).

LI, X. *et al.* Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. **Journal of Pharmaceutical Analysis**, [Xi'an], v. 10, n. 2, p. 102-108, 2020.

LU, R. *et al.* Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. **The Lancet**, London, v. 395, n. 10224, p. 565-574, 2020.

MALIK, Y. A. Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. **The Malaysian Society of Pathologists**, Kuala Lumpur, v. 42, n. 1, p. 3-11, 2020.

MEINHARDT, J. *et al.* Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. **Nat Neurosci** 24(2):168–175 (2021).

MOORE, JB.; JUNE, CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. **Science** (80-). 2020;368(6490):473– 4.

Painel de casos de doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19) no Brasil pelo Ministério da Saúde. Disponível em: <<https://covid.saude.gov.br/>>. Acesso em: 14 nov. 2022.

PAN, Y. *et al.* Serological immunochromatographic approach in diagnosis with SARS-CoV-2 infected COVID-19 patients. **Journal of Infection**, 81(1), e28–e32. (2020).

PENG, GW.; HE, JF.; LIN, JY.; *et al.* Epidemiological study on severe acute respiratory syndrome in Guangdong province. **Chin J Epidemiol** 2003; 24: 350–52.

SANTOS, Norma S. O.; ROMANOS, Maria T. V.; WIGG, Marcia D. **Virologia Humana**. Terceira edição. Rio de Janeiro: Editora GUANABARA KOOGAN LTDA, 2015. Pg. 721-729.

SEBOTAIO, M. C.; ASTURIAN, K.; NETO, O. J. V. Alterações de parâmetros laboratoriais em pacientes com COVID-19: uma revisão sistemática. **Revista de Ciências Médicas**, [S. l.], v. 31, 2022.

SHEN, B.; ZHENG, Y. *et al.* Clinical evaluation of a rapid colloidal gold immunochromatography assay for SARS-Cov-2 IgM/IgG. **American Journal of Translational Research**,12(4), 1348–1354 (2020).

SINGHAL, T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). **Indian J Pediatr** 87, 281–286 (2020).

SOUZA, Alex Sandro Rolland *et al.* Aspectos gerais da pandemia de COVID-19. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 21, p. 29-45, 2021.

SUTHERLAND S. Mysteries of COVID-19 smell loss finally yield some answers. **Scientific American**, 2020.

TAY, MZ.; POH, CM. *et al.* The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. **Nat Rev Immunol.** 2020;20(6):363–74.

TEIMURY, A., KHAMENEH, MT., KHALEDI, EM. Major coagulation disorders and parameters in COVID-19 patients. **Eur J Med Res.** 2022;27(1):1-10.

VIEIRA, L. M. F.; EMERY, E.; ANDRIOLO, A. COVID-19 - Laboratory Diagnosis for Clinicians. **SciELO Preprints**, 2020.

WANG, X.; DING, Y. Analysis of severe acute respiratory syndrome and new coronavirus infection diseases from pathogens, receptor distribution, pathological changes and treatment principles. **Chinese J Pathol.** 2020; 49.

ZHANG, G.; ZHANG, J.; WANG, B.; ZHU, X.; WANG, Q.; QIU, S. Analysis of clinical characteristics and laboratory findings of 95 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a retrospective analysis. **Respiratory Research**, 21, 1–10 (2020).

ZHONG, N. S.; ZHENG, B. J.; LI, Y. M.; POON, L. L. M.; XIE, Z.H.; CHAN, K. H.; GUAN, Y. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. **The Lancet**, v. 362, n. 9393, p.1353-1358, 2003.