



Brazilian Journal of OTORHINOLARYNGOLOGY

www.bjorl.org



ARTIGO DE REVISÃO

Olfactory and taste disorders in COVID-19: a systematic review[☆]



Klinger V.T. da Costa ^{a,*}, Aline Tenório Lins Carnaúba ^b,
Katianne Wanderley Rocha ^b, Kelly Cristina Lira de Andrade ^c,
Sonia M.S. Ferreira ^b e Pedro de L. Menezes ^c

^a Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Maceió, Alagoas, Brasil

^b Centro Universitário Cesmac, Maceió, Alagoas, Brasil

^c Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL), Maceió, Alagoas, Brasil

Recebido em 11 de maio de 2020; aceito em 14 de maio de 2020

Disponível na Internet em 7 de outubro de 2020

KEYWORDS

COVID-19;
SARS-CoV-2;
Olfactory disorders;
Taste disorders;
Olfaction disorders

Abstract

Introduction: The SARS-CoV-2 virus causes COVID-19, and it is responsible for the largest pandemic since the 1918 H1N1 influenza outbreak. The classic symptoms of the disease have been well defined by the World Health Organization; however, olfactory/gustatory disorders have been reported in some studies, but there are still several missing points in the understanding and in the consensus about the clinical management of these cases.

Objective: To identify evidence in the scientific literature about olfactory/gustatory disorders, their clinical presentation, prevalence and possible specific treatments associated with COVID-19.

Methods: A systematic review of articles published up to April 25, 2020 was performed in Medline, Cochrane Clinical Trials, ScienceDirect, Lilacs, Scopus and Google Scholar, Open-Grey.eu, DissOnline, The New York Academy of Medicine and Research Gate. Inclusion criteria: (1) Studies on patients with COVID-19; (2) Records of COVID-19 signs/symptoms, and olfactory/gustatory functions. Exclusion criteria: (1) Studies on non-human coronavirus; (2) Review articles; (3) Experimental studies (in animals or *in vitro*); (4) Olfactory/gustatory disorders initiated prior to SARS-CoV-2 infection. The risk assessment of bias of the selected studies was performed using the Newcastle-Ottawa scale.

Results: Six articles from the 1788 records met the inclusion criteria and were analyzed. A total of 1457 patients of different ethnicities were assessed; of them, 885 (60.7%) and 822 (56.4%) had smell and taste disorders, respectively, with women being most often affected. There were olfactory/gustatory disorders even without nasal obstruction/rhinorrhea and beginning

DOI se refere ao artigo: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2020.05.008>

[☆] Como citar este artigo: Costa KV, Carnaúba AT, Rocha KW, Andrade KC, Ferreira SM, Menezes PL. Olfactory and taste disorders in COVID-19: a systematic review. Braz J Otorhinolaryngol. 2020;86:781–92.

* Autor para correspondência.

E-mail: klingercostamcz@gmail.com (K.V. Costa).

A revisão por pares é da responsabilidade da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial.

PALAVRAS-CHAVE

COVID-19;
SARS-CoV-2;
Distúrbios olfativos;
Distúrbios do paladar;
Distúrbios do olfato

even before the signs/symptoms of COVID-19; the recovery of smell/taste, when it occurs, usually happened in the first two weeks after COVID-19 resolution. There is evidence that olfactory/gustatory disorders are strong predictors of infection by SARS-CoV-2, and it is possible to recommend patient isolation, as early as of the medical consultation, preventing the spread of the virus. No scientific evidence has been identified for effective treatments for any of the disorders.

Conclusion: Olfactory/gustatory disorders may occur at varying intensities and prior to the general symptoms of COVID-19 and should be considered as part of the clinical features of COVID-19, even in mild cases. There is still no scientific evidence of specific treatments for such disorders in COVID-19 disease.

© 2020 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Desordens olfativas e gustativas na COVID-19: uma revisão sistemática

Resumo

Introdução: O vírus SARS-CoV-2 causa a COVID-19 e é responsável pela maior pandemia desde o surto de influenza H1N1 de 1918. Os sintomas clássicos da doença já foram bem definidos pela Organização Mundial da Saúde; entretanto, distúrbios olfativo-gustativos têm sido relatados em alguns estudos, mas ainda com várias lacunas no entendimento e no consenso sobre a condução clínica desses casos.

Objetivo: Identificar evidências na literatura científica sobre os distúrbios olfativo-gustativos acerca da apresentação clínica, prevalência e possíveis tratamentos específicos associados à COVID-19.

Método: Revisão sistemática de artigos publicados até 25 de abril de 2020 nas bases de dados: Medline, Cochrane Clinical Trials, ScienceDirect, Lilacs, Scopus e Google Scholar, Open-Grey.eu, DissOnline, The New York Academy of Medicine e Research Gate. Foram critérios de inclusão: 1) Estudos com indivíduos com COVID-19; 2) Registro dos sinais/sintomas da COVID-19 e das funções olfativo-gustativa. Foram critérios de exclusão: 1) Estudos sobre coronavírus não humano; 2) Artigos de revisão; 3) Estudos experimentais (em animais ou *in vitro*); 4) Distúrbios olfativos-gustativos iniciados previamente à infecção pelo SARS-CoV-2. A avaliação de risco de viés dos estudos selecionados foi feita por meio da escala de Newcastle-Ottawa.

Resultados: Seis artigos dos 1.788 registros foram selecionados. Um total de 1.457 pacientes de diversas etnias foi avaliado; desses, 885 (60,7%) apresentaram perda do olfato e 822 (56,4%) perda do paladar, sendo as mulheres as mais afetadas. Os distúrbios olfativo-gustativos estiveram presentes mesmo sem obstrução nasal/rinorreia e com início mesmo antes dos sinais/sintomas clínicos da COVID-19; a recuperação do olfato/paladar, quando ocorre, geralmente se dá nas duas primeiras semanas após a resolução da doença. Há evidências de que os distúrbios olfativo-gustativos sejam fortes preditores de infecção pelo SARS-CoV-2, podendo-se recomendar o isolamento do paciente, já a partir da consulta médica, para evitar a disseminação do vírus. Não foram identificadas evidências científicas para tratamentos eficazes para qualquer dos distúrbios.

Conclusão: Podem ocorrer distúrbios olfativo-gustativos em intensidades variáveis e prévios aos sintomas gerais da COVID-19, devem ser considerados como parte dos sintomas da doença, mesmo em quadros leves. Não há ainda evidências científicas de tratamentos específicos para tais distúrbios na COVID-19.

© 2020 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

O olfato e o paladar são funções sensoriais imprescindíveis tanto para a boa qualidade de vida como para preservação dela ao identificar diversos odores e sabores nocivos. As infecções virais de vias aéreas superiores (IVAS) podem levar a distúrbios olfativos (DO) e gustativos (DG) de graus

e durações variáveis¹ e em 70% dos casos causados por rinovírus, vírus influenza e parainfluenza, vírus sincicial respiratório, adenovírus e pelo vírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2).²

A doença do coronavírus 2019 (COVID-19) tornou-se uma pandemia viral que emergiu do leste da Ásia causada pelo SARS-CoV-2.³ No Brasil, o número de casos segue crescente

com mais de 66 mil casos confirmados até o fim de abril de 2020;⁴ entretanto, estima-se que o número seja ainda maior, pois o número de testes feitos ainda é insuficiente para a demanda nacional.

Na COVID-19, os sintomas otorrinolaringológicos mais comuns são tosse, dor de garganta e dispneia; rinorreia e congestão nasal também foram encontrados; entretanto, há relatos de DO/DG^{5,6} e de estarem presentes mesmo antes da confirmação molecular da infecção pelo SARS-CoV-2;^{6,7} essas observações foram feitas recentemente, em países que passaram a fazer testes moleculares para COVID-19 de forma mais ampla em que pacientes infectados por SARS-CoV-2 relatavam DO e DG graves sem rinorreia ou obstrução nasal. No início, não havia suspeita de COVID-19 em alguns desses pacientes, pois não apresentavam febre, tosse ou qualquer outro sinal/sintoma geral clássico da COVID-19. Os DO e DG na COVID-19 ainda permanecem com lacunas no entendimento tanto do espectro clínico quanto do tratamento a ser proposto.

O avanço do conhecimento sobre um tema específico pode ser facilitado por meio de revisões sistemáticas (RS) que possibilitam identificar, analisar e sintetizar as melhores evidências científicas para melhores práticas clínicas, sobretudo diante de novos cenários clínicos como a atual pandemia de COVID-19 em que estudos controlados randomizados e recomendações precisas para o seu gerenciamento ainda não estão disponíveis. O objetivo desta RS é identificar evidências do conhecimento atual sobre distúrbios olfatórios-gustatórios acerca da apresentação clínica, prevalência e possíveis tratamentos específicos associados à COVID-19.

Método

A formulação desta revisão sistemática (RS) buscou responder a seguinte pergunta: "Qual a associação dos distúrbios olfatório/gustatórios, suas apresentações clínicas e tratamentos, com a COVID-19?", construída com a ajuda da estratégia de PICO. Esta RS está de acordo com os itens do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Statement* (Prisma).⁸ O protocolo foi registrado em 24 de abril de 2020 no banco de dados *International Prospective Register of Systematic Reviews* – Prospero (<https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>) sob o número de registro CRD42020181524.

Estratégia de busca

As estratégias objetivaram uma busca completa, incluíram descritores (*Medical Subject Headings* - Mesh) e termos livres, os quais consistiram em: COVID-19, 2019-nCoV, 2019 novel coronavirus pneumonia, SARS-CoV, SARS-CoV-2, sars coronavirus, coronavirus, coronavirus infection, coronavirus COVID-19, novel coronavirus), COVID-19 clinical features, olfactory disorders, olfaction disorders e taste disorders. Para identificar os artigos pertinentes com a questão proposta, foi elaborada uma estratégia de busca: (COVID-19 OR 2019-nCoV OR 2019 novel coronavirus pneumonia OR SARS-CoV OR SARS-CoV-2 OR sars coronavirus OR coronavirus OR coronavirus infection OR coronavirus COVID-19 OR novel coronavirus) AND (COVID 19 clinical

features OR olfactory disorders OR olfaction disorders OR taste disorders); essa estratégia foi adaptada às bases de dados, os termos correspondentes foram aplicados em português e espanhol na *Lilacs*. Não houve restrição ao idioma de publicação. A estratégia de pesquisa completa é mostrada no material suplementar (Apêndice 1).

Entre 2 e 25 de abril de 2020 foram pesquisadas as seguintes bases de dados eletrônicas: *Medline via PubMed*, *Cochrane Clinical Trials*, *ScienceDirect*, *Lilacs*, *Scopus* e *Google Scholar*, bem como a literatura cinzenta *Open-Grey.eu*, *DissOnline*, *The New York Academy of Medicine* e *Research Gate*. Para evitar viés de citação, não houve busca manual dos artigos incluídos e não foram contatados especialistas da área.⁹

Após a busca, as referências de cada banco de dados foram exportadas para o programa Mendeley® (<https://www.mendeley.com/>) com o objetivo de identificar todos os artigos duplicados, promover maior confiabilidade na seleção e prosseguir para a etapa de elegibilidade dos artigos.

Crítérios de elegibilidade

Foram considerados critérios de inclusão: 1) Estudos observacionais com indivíduos com diagnóstico de infecção por coronavírus; 2) Registro dos sinais e sintomas da COVID-19 com aspectos clínicos relacionados à função olfativa e/ou gustativa. Foram considerados critérios de exclusão: 1) Estudos sobre coronavírus não humano; 2) Artigos de revisão; 3) Estudos experimentais (em animais ou *in vitro*); 4) Relato clínico de DO/DG com início prévio ao quadro de infecção pelo SARS-CoV-2.

Extração dos dados

A busca dos artigos foi feita por dois avaliadores. Os títulos e resumos dos artigos recuperados foram avaliados, de forma independente, por dois investigadores que não estavam cegos para os autores ou os títulos de periódicos. As versões completas dos artigos potencialmente elegíveis foram recuperadas para avaliação mais aprofundada e foi feita em três etapas:

1. Identificação e leitura de títulos em diferentes bases de dados eletrônicas. Foram excluídos os artigos que claramente não preenchessem qualquer dos critérios de inclusão ou exclusão.
2. Leitura de resumos dos estudos selecionados na primeira fase. Da mesma forma, excluíram-se os artigos que claramente não preenchiam algum dos critérios de inclusão ou exclusão.
3. Todos os estudos que não foram excluídos nesses dois primeiros estágios foram lidos na íntegra para a seleção dos que seriam incluídos nesta revisão sistemática (RS).

Os dados principais de cada artigo foram totalmente coletados e inseridos em um banco de dados estruturado no programa *Microsoft Office Excel* 2010®. Não houve divergências entre os avaliadores. Um formulário padrão para armazenamento de dados foi criado com base no modelo adotado pela *Cochrane*.¹⁰ Para melhor apresentação

Tabela 1 Escala de Newcastle-Ottawa adaptada para estudos observacionais transversais**I Seleção: (máximo: 5 estrelas)**

1. Representatividade da amostra:
 - a) Verdadeiramente representativo da média na população-alvo.* (todos os sujeitos ou amostra randomizada)
 - b) Um pouco representativo da média na população-alvo.* (amostra não randomizada)
2. Grupo de usuários selecionados
 - a) Seleção relevante de indivíduos para excluir fatores que influenciam os resultados (como certas doenças ou medicamentos que têm um efeito negativo/positivo em alguma condição).*
3. Tamanho da amostra:
 - a) justificada e satisfatória (poder do cálculo incluído).*
4. Diagnóstico:
 - a) Caracterização do diagnóstico.**
 - b) Determinação da exposição.*

II Comparabilidade: (máximo: 2 estrelas)

1. Os sujeitos em diferentes grupos de resultados são comparáveis, com base no desenho ou análise do estudo. Fatores de confusão são controlados.
 - a) O estudo controla o fator mais importante (selecione um).*
 - b) O controle do estudo para qualquer fator adicional.*

III Resultados: (máximo: 3 estrelas)

1. Determinação do método:
 - a) Método de medição validado.**
 - b) Método de medição não validado, mas o método está disponível ou descrito.*
2. Testes estatísticos:
 - a) O teste estatístico usado para analisar os dados é claramente descrito e apropriado, e a medição da associação é apresentada; incluindo DP/EP e o nível de probabilidade (valor de p).*

TOTAL (máximo: 10 estrelas)

dos resultados, decidiu-se considerar as seguintes variáveis dos artigos selecionados: título, autor, local, desenho do estudo, tamanho da amostra (N), média de idade e etnia dos pacientes, tanto o método de diagnóstico como os sinais/sintomas gerais mais prevalentes e a gravidade do quadro clínico da COVID-19, métodos usados na avaliação olfativa-gustativa e as prevalências dos DO e DG. Os desfechos procurados nos estudos foram tanto os dados demográficos, prevalência e expressões clínicas dos DO/DG como possíveis tratamentos específicos para tais distúrbios em pacientes com diagnóstico de COVID-19.

Avaliação do risco de viés

O risco de viés foi avaliado de acordo com as recomendações do manual e da escala de Newcastle-Ottawa adaptada para estudos observacionais transversais.¹¹ A qualidade dos trabalhos foi avaliada por dois pesquisadores de forma independente e as divergências avaliadas por consenso. A pontuação máxima a ser atingida foi de 10 pontos e os itens avaliados da escala foram: 1) Representatividade da amostra; 2) Tamanho da amostra; 3) Caracterização do diagnóstico; 4) Apuração da exposição (fator de risco); 5) Comparabilidade, para investigar se os indivíduos em diferentes grupos de resultados são comparáveis, com base no projeto do estudo ou análise, controle dos fatores de confusão; 6) Avaliação dos resultados e 7) Teste estatístico (tabela 1).

Após essas avaliações, os estudos selecionados foram submetidos a uma análise estatística para verificar a possibilidade de se construir uma metanálise. Essa análise combina e resume os resultados de vários estudos, aumenta assim a precisão e o poder da evidência dos resultados.

Resultados

Estudos incluídos

Na primeira fase desta RS, 1.788 artigos foram encontrados em seis bases de dados e nenhum na literatura cinzenta. Após a eliminação de 1.023 estudos duplicados, foram selecionados 765 para leitura de títulos e resumos. Foram excluídos 749 de acordo com os critérios de seleção estabelecidos (62 estudos sobre coronavírus não humano, 301 por ausência de dados sobre aspectos clínicos, 375 revisões de literatura e 11 estudos experimentais *in vitro*) e 16 artigos foram selecionados para leitura na íntegra. Após a leitura, 10 artigos foram excluídos por não ter dados sobre o olfato/paladar (tabela 2). Portanto, seis textos completos foram incluídos na análise qualitativa (tabela 3). Todo o processo de seleção de artigos é descrito na figura 1, que mostra o diagrama de fluxo Prisma para inclusão.

Avaliação do risco de viés

A análise da qualidade dos artigos incluídos, e consequentemente do risco de viés, é mostrada na tabela 4. Todos os estudos incluídos caracterizam-se como estudos observacionais e transversais. Além disso, na avaliação final, todos obtiveram percentual de qualidade igual ou superior a 80% (8/10); quatro dos seis artigos encontrados obtiveram a pontuação máxima de 90% (9/10).

Apenas um dos trabalhos fez um estudo censitário, os demais trabalhos não fizeram seleção randomizada dos pacientes, o que compromete a representatividade das amostras, mas preocuparam-se com o tamanho da amostra.

Tabela 2 Textos completos excluídos da análise

Autor	Localização	Ano	Motivo da exclusão
Chen et al.	China	2020	Ausência de dados sobre olfato/paladar
Cheng et al.	China	2019	Ausência de dados sobre olfato/paladar
Huang et al.	China	2020	Ausência de dados sobre olfato/paladar
Jin et al.	China	2020	Ausência de dados sobre olfato/paladar
Piva et al.	EUA	2020	Ausência de dados sobre olfato/paladar
Tian et al.	China	2020	Ausência de dados sobre olfato/paladar
Wang et al.	China	2020	Ausência de dados sobre olfato/paladar
Young et al.	Singapura	2020	Ausência de dados sobre olfato/paladar
Zheng et al.	China	2019	Ausência de dados sobre olfato/paladar
Zhu et al.	China	2020	Ausência de dados sobre olfato/paladar

Tabela 3 Estudos selecionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos na revisão sistemática

Artigo	Título	Autor	Local	Desenho do estudo	n
1	<i>Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study.</i>	Mao et al. ¹²	China	Retrospectivo	214
2	<i>Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study.</i>	Lechien et al. ¹³	Bélgica, França, Espanha e Itália	Multicêntrico (transversal)	417
3	<i>Smell Dysfunction: A Biomarker for COVID-19.</i>	Moein et al. ¹⁴	Irã	Transversal, observacional	60
4	<i>Association of Chemosensory Dysfunction and COVID-19 in Patients Presenting with Influenza-like Symptoms.</i>	Yan et al. ¹⁵	EUA	Transversal, observacional	59
5	<i>Self-reported olfactory loss associates with outpatient clinical course in COVID-19.</i>	Yan et al. ¹⁶	EUA	Retrospectivo	128
6	<i>Loss of smell and taste in combination with other symptoms is a Strong predictor of COVID-19 infection.</i>	Menni et al. ¹⁷	Reino Unido	Survey	579
Total		1457			

Todos os estudos tiveram preocupação com a seleção dos participantes, definiram os critérios de inclusão e exclusão, com o objetivo de excluir fatores que pudessem influenciar os resultados encontrados.

O tamanho das amostras estudadas foi adequado ao teorema do limite central para todos os estudos, apenas dois estudos com amostras menores do que 300 sujeitos.

A caracterização do diagnóstico e a determinação da exposição estavam muito bem descritas em todos os estudos. Todos os trabalhos controlaram pelo menos uma variável que permitisse uma comparação eficiente entre todos os estudos.

A avaliação dos resultados foi feita em todos os trabalhos por meio de relatório próprio e os métodos estavam descritos e eram validados em todos os estudos.

Por fim, todos os trabalhos apresentaram testes estatísticos apropriados, com descrição dos testes estatísticos, dos níveis de significância e dos aplicativos usados.

Não foi possível fazer uma metanálise nesta RS porque os artigos incluídos apresentavam metodologias e medidas muito diferentes resultantes dos testes.

Análise dos dados

Em relação às características gerais dos artigos incluídos (tabela 3), os seis estudos foram publicados em 2020, um na China,¹² um na Europa,¹³ um no Irã,¹⁴ dois nos Estados Unidos^{15,16} e um na Inglaterra.¹⁷ O estudo chinês (Mao et al.)¹² avaliou 214 pacientes de três hospitais em Wuhan

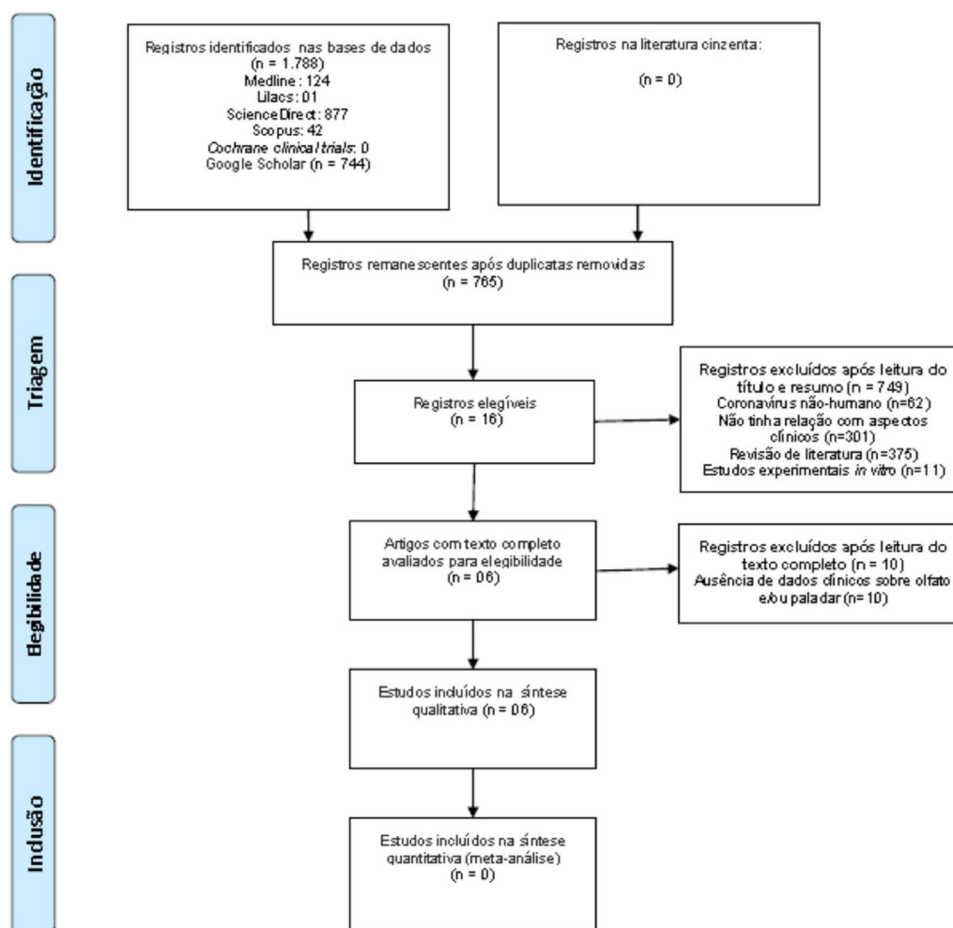


Figura 1 Diagrama de fluxo de identificação e seleção.

Tabela 4 Avaliação da qualidade de estudos transversais pela escala Newcastle-Ottawa (adaptada)

Artigo	Seleção ^a				Comparabilidade (controle de fator mais importante) ^b	Resultado ^c		Avaliação final ^d
	Represent- atividade da amostra	Seleção relevante	Tamanho da amostra	Determinação da exposição/ diagnóstico		Método de medição validado	Teste estatístico	
Mao et al. ¹²	1	1	0	3	1	2	1	9
Lechien et al. ¹³	1	1	0	3	1	2	1	9
Moein et al. ¹⁴	1	0	0	3	1	2	1	8
Yan et al. ¹⁵	1	0	0	3	1	2	1	8
Yan et al. ¹⁶	1	1	0	3	1	2	1	9
Menni et al. ¹⁷	1	1	1	3	1	2	1	9

^a Pontuação máxima (5 pontos).

^b Pontuação máxima (2 pontos).

^c Pontuação máxima (3 pontos).

^d Pontuação máxima (10 pontos).

Tabela 5 Dados demográficos, clínicos gerais, método diagnóstico olfatório-gustatório, prevalência dos distúrbios olfatório e gustatório nos pacientes nos três estudos selecionados

Artigo	Autor	N: n (%)	Idade ($\pm$ DP)	Etnias, n (%)	Diagnóstico da COVID-19	Severidade da COVID-19, n (%)	Sintomas/sinais gerais na COVID-19, n (%)	Método de avaliação olfatória/gustatória	Prevalência, n (%)
1	Mao et al. ¹²	214: 127 (59,3) [♀] 87 (40,7) [♂]	52,7 ($\pm$ 15,5) anos	Asiática 214 (100)	RT-PCR ^a	Severa 88 (41,1)	Febre 132 (61,7)	Análise dos registros clínicos no prontuário	Desordem gustatória 12 (5,6)
2	Lechien et al. ¹³	417: 263 (63,1) [♀] ; 154 (36,9) [♂]	36,9 ($\pm$ 11,4) anos	Europeia 389 (93,3) Africana 15 (3,6) Sul- -americana 11 (2,7) Norte- -americana 1 (0,2) Asiática 1 (0,2)	RT-PCR ^a	Leve- -moderada 126 (58,9) Leve- -moderada 417 (100)	Tosse seca 107 (50) Anorexia 68 (31,8) Tosse seca 325 (78) Mialgia 241 (58) Anorexia 216 (52) Febre 200 (48)	sQOD-NS ^b	Desordem olfatória 11 (5,1) Desordem olfatória 357 (85,6) Desordem gustatória 342 (82)
3	Moein et al. ¹⁴	60: 20 (33,3) [♀] ; 40 (66,6) [♂] 60 (controle)	46,55 ($\pm$ 12,17) anos	Asiática 60 (100)	RT-PCR ^a	Leve 25(42) Moderada 29 (48)	Febre 46 (77) Tosse seca 35 (58)	UPSIT ^c	Desordem olfatória 59 (98,3)

Tabela 5 (Continued)

Artigo	Autor	N: n (%)	Idade ($\pm$ DP)	Etnias, n (%)	Diagnóstico da COVID-19	Severidade da COVID-19, n (%)	Sintomas/sinais gerais na COVID-19, n (%)	Método de avaliação olfatória/gustatória	Prevalência, n (%)
4	Yan et al. ¹⁵	58: 38 (64,4) σ ; 20 (35,6) φ e 203 COVID-19 negativos.	< 50 anos: 38 (65,5)	Norte-americanos 58 (100)	RT-PCR ^a	Severa 6 (10) Leve 54 (93,1)	Falta de ar 31 (52) Fadiga 48 (81,4)	Questionário	Desordem gustatória 14 (24) Distúrbio gustatório 41 (71,2)
5	Yan et al. ¹⁶	128: 67 (52,3) φ ; 61 (47,7) σ	>50 anos: 21 (34,5) 48,25 ($\pm$ 16,75) anos	Norte-americanos 8 (30,8) Africano 3 (11,5) Sul-americano 7 (26,9) Asiática 4 (15,4) Outros 4 (15,4)	RT-PCR ^a	Moderada/severa 4 (6,9) Leve 102 (79,7) Moderado/graves 26 (20,3)	Febre 41 (69,5) Tosse seca 112 (87,5) Febre 90 (70,3) Fadiga 90 (70,3)	Prontuário, e-mail e telefone.	Distúrbio olfatório 40 (67,8) Distúrbio olfatório 75 (58,6%) Distúrbio gustatório 70 (54,6%)
6	Menni ey al. ¹⁷	579: 400 (69) φ ; 179 (31) σ e 1123 negativos para COVID-19.	40,79 ($\pm$ 11,84) anos	Não avaliado	RT-PCR ^a	Leve 579 (100)	Fadiga 458 (80,1) Tosse seca 335 (58) Falta de ar 194 (49,4)	Aplicativo RADAR COVID-19	Distúrbio olfatório/gustatório 343 (59,4)

σ , Sexo masculino; φ , Sexo feminino; DP, desvio-padrão.

^a Real-time reverse transcription polymerase chain reaction (Reação de cadeia de polimerase da transcriptase reversa em tempo real).

^b The smell and taste component of the National Health and Nutrition examination Survey (Versão simplificada do Questionnaire of Olfactory Disorders-Negative Statements).

^c The University of Pennsylvania Smell Identification Test (Teste de Identificação de Cheiro da Universidade da Pensilvânia).

de forma retrospectiva; o estudo europeu (Lechien et al.)¹³ avaliou de forma transversal 417 pacientes num modelo multicêntrico; o estudo iraniano (Moein et al.)¹⁴ estudou 60 pacientes com infecção pelo COVID-19 e 60 sujeitos no grupo controle, emparelhados pela idade e sexo; os dois estudos americanos foram feitos pelo mesmo grupo de pesquisadores (Yan et al.);^{15,16} já o estudo inglês (Menni et al.)¹⁷ avaliou, por meio de um estudo censitário, 579 pacientes COVID-19 positivos e 1.123 negativos. Os dados demográficos, sintomas gerais e a prevalência dos DO e DG nos pacientes nos seis estudos podem ser vistos na [tabela 5](#).

Os seis estudos avaliaram 1.457 pacientes ([tabela 3](#)). No estudo de Mao et al.,¹² a amostra foi composta apenas por pacientes chineses; no estudo de Lechien et al.,¹³ a maior parte da amostra foi composta por pacientes europeus; no estudo de Moein et al.,¹⁴ todos eram iranianos; nos dois estudos de Yann et al.,^{15,16} a maioria era americana; no estudo de Menni et al.,¹⁷ a etnia não foi registrada.

O exame usado para diagnóstico da COVID-19 nos seis estudos foi o RT-PCR (*Real-Time Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*). Em relação aos sinais/sintomas gerais mais prevalentes da COVID-19, houve diferenças entre os grupos; a febre foi o sinal mais prevalente nos estudos de Mao et al.¹² e de Moein et al.;¹⁴ a fadiga foi o primeiro sintoma no primeiro estudos de Yan et al.¹⁵ e de Menni et al.;¹⁷ já a tosse foi o primeiro sinal no segundo estudo de Yan et al.¹⁶ e no estudo de Lechien et al.¹³ ([tabela 5](#)).

Mao et al.¹² conduziram o estudo em três hospitais designados para o atendimento de pacientes com COVID-19 pertencentes à *Union Hospital of Huazhong University of Science and Technology* em Wuhan, China. Os dados clínicos foram extraídos de registros médicos eletrônicos e revisados por uma equipe treinada de médicos. Os sintomas neurológicos se enquadram em três categorias: sintomas musculares esqueléticos, sintomas ou doenças do sistema nervoso central (SNC) e sintomas do sistema nervoso periférico (SNP), entre eles os DO e DG. Os dados de todos os sintomas neurológicos foram verificados por dois neurologistas treinados. Dos 214 pacientes estudados, 126 (58,9%) eram quadros leve-moderados, 127 (59,3%) eram mulheres e a idade média do grupo foi de $52,7 \pm 15,5$ anos. Comparado com pacientes leve-moderados, os pacientes graves eram mais velhos ($58,7 \pm 15,0$ vs. $48,9 \pm 14,7$ anos) e mostraram sintomas menos típicos, como febre 40 (45,5%) vs. 92 (73%) e tosse 30 (34,1) vs. 77 (61,1). A DG foi identificada em 12 (5,6%), enquanto a DO em 11 (5,1%); sobre esses distúrbios, só havia referências de hipogeusia e hiposmia e foram os principais sintomas relatados pelos pacientes com alterações no SNP 12/19 (63%), 11/19 (57,8%); respectivamente. Não havia registros relativos ao período de início dos distúrbios olfatório/gustatório, duração, resolução ou tratamentos específicos.

Lechien et al.¹³ conduziram o estudo europeu multicêntrico por meio da COVID-19 *Task Force of the Young-Otolaryngologists of the International Federations of Oto-rhino-laryngological Societies* (YO-IFOS) em seis hospitais belgas, três italianos e dois franceses. Foram excluídos pacientes com disfunções olfativo-gustativas com início anterior à pandemia, pacientes sem diagnóstico laboratorial para COVID-19, pacientes que estavam na unidade de terapia intensiva no momento do estudo (devido ao seu estado de saúde); logo, a amostra foi composta apenas

com pacientes com formas leve-moderadas. Os dados clínicos foram coletados prospectivamente durante a consulta otorrinolaringológica ou por telefone para pacientes em tratamento domiciliar. Neste estudo, os pacientes responderam um questionário baseado no *The smell and taste component of the National Health and Nutrition Examination Survey* e a versão simplificada do *Questionnaire of Olfactory Disorders-Negative Statements* (sQOD-NS).¹⁸ Dos 417 pacientes, 389 (93,3%) eram europeus, 263 (63,1%) eram mulheres, todos com quadros leve-moderados de COVID-19 e com idade média de $36,9 \pm 11,4$ anos. Na amostra avaliada, 85,6% e 88,8% dos pacientes relataram DO e DG, respectivamente; houve associação significativa entre os dois distúrbios ($p < 0,001$). Entre os 357 pacientes com DO, 284 (79,6%) apresentaram anosmia, 73 (20,4%) hiposmia, 45 (12,6%) fantosmia e 115 (32,4%) parosmia. As DO surgiram antes, durante ou depois dos outros sinais/sintomas da COVID-19 em 11,8%; 22,8% e 65,4% dos casos, respectivamente. Entre os pacientes já recuperados da COVID-19, 63% deles permaneceram com DO. Entre os pacientes que recuperaram o olfato, 33%; 39,6%; 24,2% e 3,3% ocorreram nos períodos de 1-4, 5-8, 9-14 e acima de 15 dias de resolução do quadro de COVID-19, respectivamente; nos casos de anosmia, a função olfativa normalizou-se ao longo dos oito primeiros dias após a resolução da doença em 67,8% dos casos. Observou-se associação entre a febre e a anosmia ($p = 0,014$). As mulheres foram significativamente mais afetadas por DO (tanto com hiposmia como com anosmia) e DG do que os homens ($p = 0,001$). As mulheres foram proporcionalmente mais afetadas por hiposmia ou anosmia em comparação aos homens ($p < 0,001$). Acerca do tratamento para DO, foram usadas lavagem nasal salina, corticoide nasal e corticoide oral em 16,7%; 8,1% e 2,5%, respectivamente; as DG foram tratadas em 1,4% dos casos com de L-carnitina ou oligoelementos associados a vitaminas. Não foram observados resultados referentes à eficácia de tais tratamentos específicos para DO e DG.

Moein et al.¹⁴ conduziram o estudo com 60 pacientes positivos para SARS-CoV-2 admitidos no *Masih Daneshvari Hospital* em Teerã, Irã. No momento do teste olfativo, todos estavam internados no período de recuperação da doença. Foi criado um grupo controle com 60 sujeitos saudáveis pareados por sexo e idade com os 60 pacientes com a infecção. A versão em persa do teste de identificação de cheiro da Universidade da Pensilvânia (UPSIT), com 40 odores, foi usada neste estudo (*Sensonics International, Haddon Hts., NJ, EUA*) com a ajuda de um examinador treinado; o teste fornece um índice de disfunção absoluta (anosmia, hiposmia grave, hiposmia moderada hiposmia leve, normosmia, fingimento), bem como disfunção relativa com base nas classificações de percentis normativos ajustados por idade e sexo. Dos 60 pacientes com COVID-19 estudados, 25 (42%) eram quadros leves, 29 (48%) eram moderados e 6 (10%) eram graves, 40 (66,6%) eram homens e a idade média do grupo foi de $46,5 \pm 12,1$ anos. Dos 60 pacientes, a DO foi identificada em 59 (98,3%) e a DG em 14 (24%), contrastou com o grupo controle, que apresentou DO em 18% dos sujeitos; entre os 60 pacientes, 15 (25%) apresentaram anosmia, 20 (33%) hiposmia grave, 16 (27%) hiposmia moderada, 8 (13%) hiposmia leve e um (0,2%) normal. Os 59 pacientes com DO informaram que a desordem iniciou-se ao mesmo tempo ou imediatamente após o

início dos sinais/sintomas da COVID-19. Não havia dados de detalhamento sobre o tipo de distúrbio gustatório presente e nem de tratamentos específicos para os DO/DG na amostra estudada.

Em seu primeiro estudo, Yan et al.¹⁵ avaliaram 58 pacientes do hospital da *University of California San Diego Health* com teste laboratorial positivo para COVID-19 e 203 negativos. Os DO e os DG foram avaliados com a ajuda de um questionário por meio de uma plataforma (Qualtrics®); as perguntas foram baseadas em uma barra contínua de 10 pontos para a função olfativa, significaram: 0 (anosmia), 10 (olfato normal); e uma barra de 10 pontos para a função gustativa, significaram: 0 (ageusia), 10 (paladar normal); quanto menor a pontuação, maior a gravidade dos DO e DG. Dos 58 pacientes com COVID-19 estudados, 54 (93,1%) eram quadros leves, 29 (50%) eram homens e 38 (64,4%) estavam abaixo dos 50 anos. A perda de olfato e paladar foi relatada em 40 (68%) e 42 (71%) dos indivíduos COVID-19 positivos, respectivamente. Em 12 (22%) dos pacientes, o DO estava presente já no início do quadro. O comprometimento do olfato e do paladar foi associado, de forma independente e forte, à positividade da COVID-19 (Anosmia: Razão de Chances Ajustada - Aor = 10,9; 95% IC: 5,08-23,5; Ageusia: Aor = 10,2; 95% IC: 4,74-22,1). Em comparação com outros sintomas da infecção pela COVID-19, as perdas de olfato e paladar mostraram as maiores magnitudes de associação com a positividade para COVID-19 (Anosmia: OR = 10,9; 95% IC: 5,6-21,0; Ageusia: OR = 11,9; 95% IC: 6,1-23,2). Dos pacientes que relataram o DO, 43 (73,6%) relataram resolução da anosmia em intervalos diferentes após a recuperação do quadro da COVID-19 (18,4% - na primeira semana; 36,8% - na segunda semana, e 18,4% - na terceira ou quarta semana); em 15 (26,4%) dos casos não houve recuperação do olfato. Não foram observados resultados referentes à resolução do quadro de DG e nem sobre tratamentos específicos para ambos os distúrbios.

Em seu segundo estudo, Yan et al.¹⁶ avaliaram de forma retrospectiva 128 pacientes com teste laboratorial positivo para COVID-19 registrados no sistema do Hospital San Diego. O olfato e o paladar foram autoavaliados em relação ao período da doença e foram comparados aos níveis antes da doença (perda de olfato/paladar vs. normal); a princípio, esses dados foram extraídos nos registros dos prontuários dos pacientes, quando ausentes, a entrevista era feita via *e-mail* ou telefone. Dos 128 pacientes com COVID-19, 102 (79,7%) eram quadros leves, 67 (52,3%) eram mulheres e a média de idade foi de $48,25 \pm 16,75$ anos. Dos 128 pacientes, 75 (58,6%) apresentavam DO e 70 (54,6%) tinham DG. Os pacientes que relataram perda de olfato tiveram dez vezes menos chances de ser internados pela COVID-19 (OR = 0,09; 95% IC: 0,01-0,74) em comparação com aqueles sem perda de olfato. Os DO não se associaram a qualquer outra medida tipicamente relacionada à decisão de internar, sugeriu que a perda do olfato é verdadeiramente um fator que pode servir como um marcador para manifestações mais leves da COVID-19. Assim, os autores sugerem que o DO pode ser um marcador clínico para ajudar a estratificar a gravidade da doença no início da infecção por SARS-CoV-2. Não havia dados de detalhamento sobre o tipo de DG presente e nem de tratamentos específicos para qualquer dos distúrbios na amostra estudada.

Menni et al.¹⁷ conduziram um estudo censitário por meio do aplicativo Radar COVID-19 com 579 pacientes positivos para SARS-CoV-2 na Inglaterra e 1.123 negativos. Dos 579 pacientes, todos eram quadros leves, 400 (69%) eram mulheres e a média de idade foi de $40,79 \pm 11,84$ anos. Os DO e DG estiveram presentes em 341 (59%) dos pacientes positivos para COVID-19 em comparação com 202 (18%) daqueles negativos para o teste, resultou em uma razão de chances (OR) do diagnóstico da COVID-19 (95% CI = 6,59 [5,25; 8,27], $p = 1,90 \times 10^{-59}$). A combinação de perda de olfato e paladar, febre, tosse persistente, fadiga, diarreia, dor abdominal e perda de apetite foi preditiva para teste positivo para COVID-19 com sensibilidade de 0,54 (0,44; 0,63); especificidade 0,86 (0,80; 0,90): ROC-AUC = 0,77 (0,72; 0,82) no conjunto de testes e validação cruzada ROC-AUC = 0,75 (0,72; 0,77). No geral, sem ajustes, a perda do olfato e do paladar teve um valor preditivo positivo de 61,7%. Os resultados sugerem que a perda de paladar/olfato é um forte preditor de infecção pelo SARS-CoV-2. Não havia dados de detalhamento sobre o subtipo dos DO e DG, início e resolução em relação ao quadro da COVID-19 e nem de tratamentos específicos para qualquer dos distúrbios.

Discussão

A atual RS foi concebida para identificar evidências na literatura científica tanto sobre distúrbios olfatórios/gustatórios acerca da apresentação clínica, prevalência e possíveis tratamentos específicos associados à COVID-19.

Os seis estudos apresentaram prevalências diferentes para os DO e DG. O estudo com maior divergência dos demais nas prevalências de DO e DG foi o estudo chinês de Mao et al.,¹² em que as prevalências de DO foram 19 vezes menores do que no estudo de Moein et al.¹⁴ e 14 vezes menores que no estudo de Lechien et al.;¹³ essas diferenças podem ser explicadas por duas possibilidades: 1) Os modelos de estudo, pois enquanto o estudo chinês, com menores prevalências de DO e DG, foi baseado apenas em dados de prontuários em que as queixas gustativas/olfativas podem ter sido negligenciadas, os demais estudos usaram ferramentas direcionadas para avaliação de olfato e paladar; 2) Os pacientes chineses apresentavam, de fato, poucas queixas olfatórias-gustatórias.

Observamos que nos estudos chinês, iraniano e americano a média de idade foi maior do que nos estudos europeus; tal divergência pode ser explicada pela composição das amostras no tocante à gravidade dos quadros da COVID-19, pois nos estudos asiáticos e -americanos havia pacientes com a forma severa da doença, mais comum em pacientes mais idosos e com comorbidades,¹⁹⁻²² enquanto nos grupos europeus somente existiam casos leve-moderados.

O comportamento clínico dos DO e DG variou em diversos aspectos; observou-se que a anosmia foi o DO mais prevalente e seu surgimento pode ocorrer antes mesmo dos sintomas/sinais da COVID-19. Há evidências de que a perda de olfato pode não apenas ser um marcador clínico para a infecção por SARS-CoV-2, como também pode ajudar a estratificar o grau da doença no início da infecção. Considerando as dificuldades em termos de saúde pública para feitura e aquisição dos resultados em tempo hábil da RT-PCR, a valorização desses distúrbios em tempos de pandemia de

COVID-19 pode ser útil na orientação de isolamento imediato mesmo antes do acesso ao resultado do exame, favorece a prevenção da disseminação do vírus. Diferentemente dos quadros de DO por outras infecções virais, os DO na maioria dos pacientes com COVID-19 não estavam associados à obstrução nasal ou rinorreia. A recuperação do DO ocorre, na maioria dos casos, nas duas primeiras semanas, enquanto apenas 3,3% conseguem a recuperação do olfato/paladar após esse período e ainda não se sabe se os demais que permanecem com DO podem recuperar o olfato em longo prazo. O neuroepitélio olfatório tem considerável capacidade regenerativa, leva à melhora espontânea do olfato, em graus variáveis ao longo do tempo,²³ se a camada de células-tronco não for marcadamente danificada.²⁴⁻²⁶ Sobre as DG, informações detalhadas não foram encontradas; porém, a associação dos DG com os DO foram significantes e sua recuperação do paladar dependeu da recuperação do olfato.

A variabilidade do espectro clínico dos DO/DG na COVID-19 é grande e certamente definida por características biológicas tanto virais como celulares e moleculares dos pacientes que variam de acordo com a etnia; dos seis estudos avaliados, os dois estudos que não tinham formas graves da COVID-19 foram compostos por pacientes apenas europeus; entretanto, mantiveram prevalências altas de DO e DG. Mutações de proteínas de superfície (proteína *Spike* - S e a proteína Nucleocapsídica - N) do SARS-CoV-2 em diferentes regiões da China já foram observadas,²⁷ o que pode modificar o comportamento biológico do vírus em relação à afinidade aos tecidos.²⁰ A enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) atua como receptor para SARS-CoV-2, especialmente no bulbo olfatório,²⁸ de modo que algumas das suas variantes observadas em diferentes etnias poderiam reduzir a sua capacidade receptora à proteína S do vírus e modificar a suscetibilidade, os sintomas e os desfechos clínicos;²⁹ existem no epitélio olfatório humano expressões relativamente altas da ECA2 e da Proteína Transmembrana Serina 2 (TRMPSS2);³⁰ a expressão não neuronal de ECA2/TRMPSS2 pode, possivelmente, tornar o epitélio olfatório um reservatório de vírus.³⁰ A expressão de TRMPSS2 parece ser maior em comparação com a de ECA2 e ocorre tanto em neurônios como em células não neuronais do epitélio olfatório e com padrão em mosaico, sugere que alguns neurônios olfativos podem ser mais vulneráveis à infecção viral.^{31,32}

Em relação a tratamentos específicos, não foram encontradas evidências de medicamentos específicos eficazes na recuperação das funções olfatória/gustatória. A lavagem nasal predominou nos grupos estudados.

Assim, pacientes com COVID-19 de diversas etnias foram avaliados, apresentaram altas prevalências de comprometimento do olfato/paladar, as mulheres foram as mais afetadas, significativamente; diferentemente das outras etiologias virais, o SARS-CoV-2 pode levar a perdas das funções olfativas/gustativas mesmo sem obstrução nasal/rinorreia e com início dos DO/DG mesmo antes dos sinais/sintomas clínicos da COVID-19. Há evidências de que os DO/DG sejam fortes preditores de infecção pelo SARS-CoV-2, pode-se recomendar o isolamento do paciente, já a partir da consulta médica e ainda sem o resultado do exame laboratorial, para evitar a disseminação do vírus. A recuperação

do olfato/paladar, quando ocorre, geralmente se dá nas duas primeiras semanas após a resolução do quadro da COVID-19. Não foram identificadas evidências científicas para tratamentos eficazes para qualquer dos distúrbios.

Conclusão

Os estudos mostraram que podem ocorrer distúrbios tanto olfativos como gustatórios de intensidades variáveis e com início prévio aos sintomas gerais na infecção pelo SARS-CoV-2, devem-se considerar tais distúrbios como parte dos sintomas que podem estar presentes mesmo em quadros leves de COVID-19. Não há ainda evidências científicas de tratamentos específicos para tais distúrbios relacionados à COVID-19.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Apêndice 1

Medline via Pubmed

(COVID-19 OR 2019-nCoV OR 2019 *novel coronavirus pneumonia* OR SARS-CoV OR SARS-CoV-2 OR *sars coronavirus* OR *coronavirus* OR *coronavirus infection* OR *coronavirus COVID-19* OR *novel coronavirus*) AND (COVID-19 *clinical features* OR *olfactory disorders* OR *olfaction disorders* OR *taste disorders*)

LILACS

(COVID-19 OR 2019-nCoV OR 2019 *novel coronavirus pneumonia* OR SARS-CoV OR SARS-CoV-2 OR *sars coronavirus* OR *coronavirus* OR *coronavirus infection* OR *coronavirus COVID-19* OR *novel coronavirus*) AND (COVID-19 *clinical features* OR *olfactory disorders* OR *olfaction disorders* OR *taste disorders*)

Science Direct

(COVID-19 OR 2019-nCoV OR 2019 *novel coronavirus pneumonia* OR SARS-CoV OR SARS-CoV-2 OR *sars coronavirus* OR *coronavirus* OR *coronavirus infection* OR *coronavirus COVID-19* OR *novel coronavirus*) AND (COVID-19 *clinical features* OR *olfactory disorders* OR *olfaction disorders* OR *taste disorders*)
FILTROS: (ANO 2019-2020), (TIPO DE ARTIGO: ORIGINAL)

SCOPUS

(COVID-19 OR 2019-nCoV OR 2019 *novel coronavirus pneumonia* OR SARS-CoV OR SARS-CoV-2 OR *sars coronavirus* OR *coronavirus* OR *coronavirus infection* OR *coronavirus COVID-19* OR *novel coronavirus*) AND (COVID-19 *clinical features* OR *olfactory disorders* OR *olfaction disorders* OR *taste disorders*)

COCHRANE CLINICALTRIALS

(COVID-19 OR 2019-nCoV OR 2019 *novel coronavirus pneumonia* OR SARS-CoV OR SARS-CoV-2 OR *sars coronavirus* OR *coronavirus* OR *coronavirus infection* OR *coronavirus COVID-19* OR *novel coronavirus*) AND (COVID-19 *clinical features* OR *olfactory disorders* OR *olfaction disorders* OR *taste disorders*)

GOOGLE SCHOLAR

(COVID-19 OR 2019-nCoV OR 2019 novel coronavirus pneumonia OR SARS-CoV OR SARS-CoV-2 OR sars coronavirus OR coronavirus OR coronavirus infection OR coronavirus COVID-19 OR novel coronavirus) AND (COVID-19 clinical features OR olfactory disorders OR olfaction disorders OR taste disorders)

Referências

- Allis TJ, Leopold DA. Smell and Taste Disorders. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2012;20:93–111.
- Suzuki M, Saito K, Min WP, Vladau C, Toida K, Itoh H, et al. Identification of viruses in patients with postviral olfactory dysfunction. *Laryngoscope.* 2007;117:272–7.
- Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708–20.
- Ministério da Saúde. Painel Coronavírus. Coronavírus/Brasil. 2020. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>. Acessado em: 28 de abril de 2020.
- Hopkins C, Kumar N. Loss of sense of smell as marker of COVID-19 infection. *Ent Uk.* Disponível em: <https://www.entuk.org/sites/default/files/files/Loss%20of%20sense%20of%20smell%20as%20marker%20of%20Covid.pdf>. Acessado em: 22 de abril de 2020.
- Krajewska J, Krajewski W, Zub K, Zatoński T. COVID-19 in otolaryngologist practice: a review of current knowledge. *Eur Arch Oto-rhinolaryngol.* 2020;18:1–8.
- Xu XW, Wu XX, Jiang XG, Xu KJ, Ying LJ, Ma CL, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) outside of Wuhan, China: Retrospective case series. *BMJ.* 2020;368:1–7.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group TP. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS One.* 2009;6:1–7.
- Sterne J, Egger M, Moher D. Addressing reporting biases. In: Higgins J, Green S, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* version 510. 2011. p. 2011.
- Higgins J, Deeks J. Selecting studies and collecting data. In: Higgins J, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 510. 2011. 2011.
- Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Vol. 13. *Visual Communication Quarterly.* 2006;110–5.
- Mao L, Wang M, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *JAMA Neurol.* 2020;77:683–90.
- Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De 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 [published online ahead of print, 2020 Apr 6, 2020]. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020.
- Moein ST, Hashemian SMR, Mansourafshar B, Khorram-Tousi A, Tabarsi P, Doty RL. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020;10:944–50.
- Yan CH, Faraji F, Bs DPP, Boone CE, Deconde AS. Association of Chemosensory Dysfunction and COVID-19 in Patients Presenting with Influenza-like Symptoms. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020;10:806–13.
- Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Ostrander BT, DeConde AS. Self-reported olfactory loss associates with outpatient clinical course in COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020;10:821–31.
- Menni C, Valdes A, Freydin MB, Ganesh S, Moustafa JE-S, Visconti A, et al. Loss of smell and taste in combination with other symptoms is a strong predictor of COVID-19 infection. *medRxiv.* 2020. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.05.20048421v1.full.pdf+html>. Acessado em: 22 de abril de 2020.
- Mattos JL, Edwards C, Schlosser RJ, Hyer M, Mace JC, Smith TL, et al. A brief version of the questionnaire of olfactory disorders in patients with chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2019;9:1144–50.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323:1239–42.
- Chan JFW, Yuan S, Kok KH, To KKW, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet.* 2020;395:514–23.
- National Centre for Infectious Diseases Singapore S. SARS-CoV-2 Infection among Travelers Returning from Wuhan, China. 2020. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2003100>. Acessado em: 15 de abril de 2020.
- Zhang J, Wang X, Jia X, Li J, Hu K, Chen G, et al. Risk factors for disease severity, unimprovement, and mortality of COVID-19 patients in Wuhan, China. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26:767–72.
- London B, Nabet B, Fisher AR, White B, Sammel MD, Doty RL. Predictors of prognosis in patients with olfactory disturbance. *Ann Neurol.* 2008;63:159–66.
- Chang SY, Glezer I. The balance between efficient anti-inflammatory treatment and neuronal regeneration in the olfactory epithelium. *Neural Regen Res.* 2018;13:1711–4.
- Choi R, Goldstein BJ. Olfactory epithelium: Cells, clinical disorders, and insights from an adult stem cell niche. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2018;3:35–42.
- Joiner AM, Green WW, McIntyre JC, Allen BL, Schwob JE, Martens JR. Primary cilia on horizontal basal cells regulate regeneration of the olfactory epithelium. *J Neurosci.* 2015;35:13761–72.
- Benvenuto D, Giovanetti M, Ciccozzi A, Spoto S, Angeletti S, Ciccozzi M. The 2019-new coronavirus epidemic: Evidence for virus evolution. *J Med Virol.* 2020;92:455–9.
- 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;82:7264–75.
- Cao Y, Li L, Feng Z, Wan S, Huang P, Sun X, et al. Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations. *Cell Discov.* 2020;6:4–7.
- Butowt R, Bilinska K. SARS-CoV-2: Olfaction Brain Infection, and the Urgent Need for Clinical Samples Allowing Earlier Virus Detection. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11:1200–3.
- Kanageswaran N, Demond M, Nagel M, Schreiner BSP, Baumgart S, Scholz P, et al. Deep sequencing of the murine olfactory receptor neuron transcriptome. *PLoS One.* 2015;10:e 0113–170.
- Olender T, Keydar I, Pinto JM, Tatarsky P, Alkelai A, Chien MS, et al. The human olfactory transcriptome. *BMC Genomics.* 2016;17:1–18.