

**INSTITUTO METROPOLITANO DE ENSINO SUPERIOR
UNIÃO EDUCACIONAL DO VALE DO AÇO**

**Lucas Duarte Magalhães
Roberta Lara Napoleão Nogueira**

**ALTERAÇÕES GUSTATIVAS E OLFATIVAS
PELA COVID-19: revisão de literatura**

IPATINGA

2022

Lucas Duarte Magalhães
Roberta Lara Napoleão Nogueira

ALTERAÇÕES GUSTATIVAS E OLFATIVAS
PELA COVID-19: revisão de Literatura

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à UNIVAÇO
– União Educacional do Vale do Aço S.A., como requisito
parcial à graduação no Curso de Medicina.

Prof. orientador: Lauro Nunes de Oliveira Filho
Prof.^a coorientadora: Patrícia Gonçalves da Motta

IPATINGA

2022

ALTERAÇÕES GUSTATIVAS E OLFATIVAS PELA COVID-19:

revisão de literatura

Lucas Duarte **Magalhães**¹; Roberta Lara Napoleão **Nogueira**¹; Patrícia Gonçalves da **Motta**², Lauro Nunes de Oliveira **Filho**³

1. Acadêmicos do curso de Medicina da UNIVAÇO – União Educacional do Vale do Aço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.
2. Docente do curso de Medicina da UNIVAÇO – União Educacional do Vale do Aço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Coorientadora do TCC.
3. Docente do curso de Medicina da UNIVAÇO – União Educacional do Vale do Aço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Orientador do TCC.

Resumo

Introdução: as alterações gustativas e olfativas estão entre os sintomas mais incidentes e prevalentes da COVID-19, instigando cientistas e profissionais da saúde. **Objetivo:** identificar evidências na literatura científica sobre os distúrbios olfativo-gustativos associados à COVID-19, acerca da apresentação clínica, incidência, prevalência e possíveis tratamentos específicos. **Método:** trata-se de uma pesquisa exploratória-descritiva e de um procedimento metodológico de revisão narrativa da literatura. A pesquisa foi realizada de acordo com as bases de dados da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), da *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e da PubMed, além da realização de revisões sistemáticas no UpToDate e na Cochrane Database of Systematic Reviews. Como o tema está relacionado à pandemia de COVID-19, os artigos se limitaram àqueles publicados a partir de 2020. Os critérios de inclusão foram: artigos originais ou de revisão (sistemática, integrativa ou bibliográfica) publicados em. **Desenvolvimento:** o estudo revelou que as alterações olfativas e gustativas são sintomas de muitas patologias, especialmente as relacionadas a infecções virais, incluindo a COVID-19. Os dados registrados até então indicam que não há consenso quanto à incidência ou prevalência, especialmente em função da metodologia utilizada nos estudos, considerando uma média geral que inclui disfunções olfativas, gustativas, ou ambas, entre 60% e 80%. As causas também não foram esclarecidas, e aponta-se como hipótese mais provável, mas não única, a de etiologia predominantemente neurossensorial. Também não existem estratégias terapêuticas evidentes, recomendando-se o treinamento olfativo, ainda que as poucas pesquisas não tenham apontado significância. **Conclusão:** há associação evidente entre os distúrbios olfativos e gustativos e a COVID-19, com causas e estratégias terapêuticas ainda não esclarecidas e que dependem de estudos com métodos rígidos e a longo prazo.

Palavras-chave: COVID-19. Transtornos do Olfato. Disfunção Gustativa.

INTRODUÇÃO

No final do ano de 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recebeu o primeiro alerta acerca de uma cepa de coronavírus que afetava centenas de pessoas na cidade de Wuhan, na China (EJAZ *et al.*, 2021). Nos três meses seguintes, já tinha sido categorizada como uma pandemia, pela elevada transmissibilidade e altas taxas de letalidade, implicando-a como um importante e desafiador problema de saúde pública global (BUSSIÈRE *et al.*, 2021; EJAZ *et al.*, 2021).

Pertencente à família dos coronavírus, esse novo vírus foi denominado Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2), sendo a doença por ele causada em humanos denominada pela OMS como Doença Coronavírus 2019 (COVID-19) (KHALID *et al.*, 2021). Com alto contágio e significativa morbimortalidade, entre dezembro de 2019 a outubro de 2021, a soma total registrada em 223 países alcançou 246.951.274 casos, com 5.004.855 mortes, sendo que, no mesmo período, no Brasil, foram registrados 21.810.855 casos e 607.824 óbitos (WHO, 2021).

Trata-se de uma doença infectocontagiosa caracterizada pela síndrome respiratória com sintomas primários como cefaleia, febre, tosse, coriza, fadiga, odinofagia e mialgia (COSTA *et al.*, 2020; VALLETTA *et al.*, 2021). Os sinais de piora são adinamia, prostração, diarreia, além da presença de pneumonia e de indícios de gravidade como sepse, abscesso pulmonar, lesão pulmonar grave e baixos níveis de oxigênio (COSTA *et al.*, 2020). Também são sintomas da COVID-19 as alterações gustativas e olfativas (BUSSIÈRE *et al.*, 2021; SAUSSEZ *et al.*, 2021).

A complexidade da doença, a emergência da pandemia, o caráter recente da COVID-19, os variados sintomas e as inúmeras variáveis envolvidas, seja no contexto pandêmico, seja pela elevada mortalidade quando na ausência de tratamento, além da urgência em desenvolver vacinas, impõem que seja estimulado o esforço conjunto para produzir pesquisas e estudos para debate de cada sinal, sintoma ou condição relacionada ao vírus e à doença (PARMA *et al.*, 2020).

A dimensão da COVID-19 provocou estudiosos, profissionais da saúde e cientistas a desenvolver pesquisas, debates e a construir conhecimento rapidamente. A complexidade da infecção e seus efeitos múltiplos na saúde amplia os desafios e impõe que se mantenha o acompanhamento em médio e longo prazos para os diversos sinais, sintomas, comorbidades e condições relacionadas.

Um dos efeitos desafiadores está relacionado às alterações do paladar e olfato, tema deste estudo. Portanto, é fundamental aprofundar os estudos a respeito dos mecanismos subjacentes a essas disfunções quimiossensoriais, para compreender todo o processo e, assim, buscar meios para desenvolver estratégias terapêuticas eficientes (BUSSIÈRE *et al.*, 2021).

As alterações gustativas e olfativas afetam parcela significativa das pessoas que contraem a COVID-19 e podem persistir durante muito tempo após a cura da infecção pela síndrome respiratória. Estão diretamente relacionadas à diminuição da qualidade de vida, ao aumento da ansiedade e da depressão, à perda do desejo sexual, a transtornos nutricionais, além de diminuírem a capacidade de autoproteção dos indivíduos afetados (BUSSIÈRE *et al.*, 2021; SAUSSEZ *et al.*, 2021).

Essas características tornam o tema um desafio importante e, portanto, relevante para a comunidade científica e acadêmica. O aprofundamento das pesquisas pode auxiliar a desvendar os elementos envolvidos nesses sintomas e a conduzir ações para encontrar terapias efetivas que auxiliem na recuperação da saúde e no bem-estar das pessoas afetadas.

Compreender a relação dos sistemas olfativo e gustativo com a COVID-19 e as hipóteses ou respostas já formuladas é essencial para condensar conhecimentos descritos e instigar novas e diferentes indagações ou hipóteses.

Neste estudo, objetiva-se identificar evidências na literatura científica sobre os distúrbios olfativo-gustativos associados à COVID-19, acerca da apresentação clínica, prevalência e possíveis tratamentos específicos.

MÉTODO

Realizou-se uma pesquisa exploratória-descritiva, baseando-se em uma metodologia de revisão de literatura narrativa, respeitando um processo de seleção e elegibilidade das bibliografias que fundamentaram o estudo.

Para a busca do referencial teórico, utilizou-se as bases de dados da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e PubMed, utilizando-se como Descritores em Ciências da Saúde (DECS): COVID-19, transtornos do olfato, disfunção olfativa, disfunção gustativa e distúrbios do paladar, em língua portuguesa e inglesa. Além disso, foram pesquisadas revisões sistemáticas no UpToDate e na Biblioteca Cochrane.

Como o tema é recente, as publicações escolhidas foram predominantemente aquelas publicadas após o início da pandemia de COVID-19 (2020), sendo selecionados todos os artigos originais ou de revisão (sistemática, integrativa ou narrativa) publicados em periódicos com Qualis igual ou superior a B3 ou Fator de Impacto igual ou superior a 1,5.

DESENVOLVIMENTO

Os distúrbios quimiossensoriais (olfato, paladar) têm sido tema recente de debates e discussões, em razão da sua relação direta com a COVID-19, causada pelo SARS-CoV-2. Relatos reportam prevalência média desses sintomas entre 60% e 80% (LEE *et al.*, 2022). Encontra-se bem estabelecida na literatura a relação entre esses distúrbios e infecções virais, como as causadas por rinovírus, coronavírus, vírus parainfluenza e vírus Epstein-Barr (THAM *et al.*, 2021). Portanto, compreender a fisiopatologia dessas alterações quimiossensoriais é a base para buscar respostas sobre sua associação com a COVID-19.

Distúrbios do sistema gustativo

O paladar é um dos sentidos fundamentais à saúde, estando diretamente relacionado à nutrição. É uma das funções que permite que o indivíduo estimule seu apetite e tenha percepção da qualidade dos alimentos que consome, incluindo sabor, tempero, temperatura e mesmo o prazer em se alimentar (KUMBARGERE NAGRAJ *et al.*, 2017).

É um sistema complexo que envolve o conjunto olfativo e processos químicos. Seu funcionamento inicia pela ativação dos receptores gustativos na língua, que recebem inervação dos nervos cranianos VII, IX e X, e que reconhecem as cinco modalidades gustativas, quais sejam: doce, amargo, salgado, azedo e umami. Para que a percepção de cada modalidade de sabor seja ativada corretamente, é fundamental que ocorra o encontro positivo entre os sinais produzidos pelo sistema gustativo e as sensações enviadas pelo olfato retronasal, pois é a comunicação entre paladar e olfato que dá origem aos sabores. A parte final dessas atividades depende de processos químicos (somestesia química), que consistem em um sentido misto envolvendo terminações livres situadas nas mucosas orais, responsáveis pela diferenciação dos sabores, temperatura, tempero, por meio de aferentes sensíveis do

nervo trigêmeo (MASTRANGELO; BONATO; CINQUE, 2021).

Os distúrbios gustativos podem ser apenas relativos, quando há hipogeusia ou diminuição do paladar. Quando a função gustativa está ausente, ocorre a ageusia; em casos de percepção alterada, por exemplo, confundindo doce, salgado ou azedo, ocorre a disgeusia. Outra alteração é a aliageusia, em casos de perturbação do paladar, em que uma comida ou bebida de sabor tipicamente agradável tem um sabor desagradável. Já a fantogeusia acontece quando o sabor é desagradável devido a uma alucinação gustativa (na ausência de qualquer estímulo) (LAFRENIERE, 2021; MASTRANGELO; BONATO; CINQUE, 2021).

Distúrbios do sistema olfativo

A sensação olfativa ocorre a partir da relação entre um composto volátil e quimiorreceptores expressos nos neurônios sensoriais olfativos, localizados no topo da cavidade nasal e circundados por células de suporte variadas, como células sustentaculares, células microvilares, glândulas de *Bowman* secretoras de muco e células-tronco (MASTRANGELO; BONATO; CINQUE, 2021).

Então, ocorre o processo de ativação dos neurônios sensoriais olfativos que, inicialmente, transmitem sinais ao bulbo olfatório, em seguida às amígdalas, ao hipocampo e, por fim, ao córtex olfatório primário (MASTRANGELO; BONATO; CINQUE, 2021).

Alterações em qualquer ponto dessa via podem levar a distúrbios olfativos como: perda completa do olfato (anosmia) ou perda parcial (hiposmia); alterações na somestesia química, isto é, na sensibilidade química da mucosa aos irritantes; percepção olfativa sem que haja estímulo (fantosmia); variações na qualidade da percepção quimiossensorial (parosmia) e, ainda, a disosmia, termo que indica qualquer tipo de distorção das sensações olfativas (MASTRANGELO; BONATO; CINQUE, 2021; LAFRENIERE, 2021).

Existem os distúrbios olfativos condutivos, que são de origem mecânica, e que acontecem quando algum obstáculo afeta as interações entre os neurônios olfativos e os compostos voláteis, por exemplo quando há produção excessiva de muco e/ou inchaço da mucosa do epitélio respiratório, em função de infecção no trato respiratório superior. Outro tipo de distúrbio são os neurosensoriais, em função de algum tipo de lesão nas estruturas neurais, seja nos neurônios sensoriais olfativos ou nos bulbos olfativos (MASTRANGELO; BONATO; CINQUE, 2021).

Importa destacar que as interações olfativo-gustativas são profundas e há dificuldades em relatar e isolar os sintomas de ageusia/hipogeusia dos de anosmia/hiposmia, sendo, em geral, relatados conjuntamente pelos pacientes (MASTRANGELO; BONATO; CINQUE, 2021). Tanto as disfunções olfativas como as gustativas estão entre os sintomas da COVID-19.

Fisiopatologia das disfunções olfativas e gustativas após infecções por COVID-19

Entre os sintomas importantes relacionados à COVID-19, as alterações no sistema gustativo se destacam, ocorrendo tanto a hipogeusia como a ageusia. A recuperação pode variar entre a rápida e a que prevalece por semanas ou meses (BUSSIÈRE *et al.*, 2021).

Não há consenso na literatura acerca das causas e relações entre a COVID-19 e os distúrbios gustativos, mas algumas hipóteses têm sido levantadas. Alguns estudos têm procurado descobrir se há relação entre os distúrbios do paladar e a proteína transmembrana ACE2 (da sigla em inglês: angiotensin-converting enzyme 2) expressa na superfície de diversas células do corpo, como o epitélio do sistema respiratório. Essa proteína já é reconhecida como a porta de entrada celular do vírus SARS-CoV-2. Os receptores ACE2 são expressos difusamente na mucosa de toda a cavidade oral, principalmente na língua, e já têm sido fartamente estudados no contexto dos efeitos colaterais quimiossensíveis dos inibidores da ACE2 e bloqueadores da angiotensina II, embora ainda não tenha sido desvendado o mecanismo pelo qual os inibidores da ACE2 causam alteração do paladar. Importa esclarecer que a entrada do SARS-CoV-2 na célula acontece principalmente por meio da ligação da proteína spike do vírus com o receptor de membrana ACE2. A proteína Spike é associada à capacidade de entrada do patógeno nas células humanas (VAIRA *et al.*, 2020; THAM *et al.*, 2021; LEE *et al.*, 2022).

Outra via envolvida no processo de infecção pelo SARS-CoV-2 é a protease transmembrana serina 2 (TMPRSS2), que reside no compartimento endossomal, necessária para a iniciação e clivagem da glicoproteína S1 spike. Esse processo permite a fusão do envelope viral com o compartimento endossomal e a introdução do conteúdo viral, incluindo seu material genético, no citoplasma da célula-alvo hospedeira (THAM *et al.*, 2021; LEE *et al.*, 2022).

Em linhas gerais, a infecção viral pelo SARS-CoV-2 ocorre pela ativação da

spike (TMPRSS2) na superfície da célula, depois de sua ligação ao receptor ACE2, resultando na fusão da membrana viral com a membrana plasmática. ACE2 e TMPRSS2 respondem pelas ativações sensoriais dos sentidos olfativos e gustativos (THAM *et al.*, 2021; LEE *et al.*, 2022).

Nessa perspectiva, a patogênese dos distúrbios do paladar na COVID-19 pode envolver danos indiretos aos receptores gustativos por meio da infecção de células neuroepiteliais e subsequente inflamação local (MASTRANGELO; BONATO; CINQUE, 2021). Ainda, se o SARS-CoV-2 inicia o processo de contágio pelo trato respiratório e pela localização do sistema olfativo, provavelmente é pelos neurônios olfativos que o vírus infecta o corpo do paciente (LYOO *et al.*, 2022).

Uma das hipóteses aventadas é que os distúrbios gustativos são o resultado das disfunções olfativas que ocorrem em pacientes com COVID-19, em razão da relação direta entre os dois sistemas quimiossensoriais. Essa hipótese tem sido menos aceita, dado que há muitos casos em que somente um dos distúrbios (gustativo ou olfativo) ocorre concomitantemente à COVID-19 (VAIRA *et al.*, 2020). Há indicativos importantes apontando que o comprometimento quimiossensorial associado à COVID-19 não se limita apenas ao paladar, mas também afeta o olfato e somestesia química, ainda restando dúvidas quanto à influência do comprometimento de um sistema sobre o outro (PARMA *et al.*, 2020).

Não se pode desconsiderar que a sensação gustativa envolve um conjunto complexo de mecanismos, incluindo olfato, tempero e temperatura, sendo cada um deles estimulado em separado. Por exemplo, a condição capaz de diferenciar sabores depende da estimulação retronasal e, portanto, casos de distúrbio olfativo influenciam diretamente o paladar (IDALINA NETA *et al.*, 2021).

Uma das hipóteses levantada sobre o sistema gustativo diz respeito aos receptores de ácido siálico aos quais o SARS-CoV-2 pode se ligar. O ácido sálico é um dos componentes importantes da mucina salivar, cuja função é proteger as glicoproteínas da degradação enzimática prematura. As glicoproteínas são responsáveis por transportar moléculas gustativas através dos poros gustativos e a hipótese é de que o SARS-CoV-2 poderia ocupar os sítios de ligação do ácido sálico nas papilas gustativas, acelerando a degradação delas (degradação enzimática prematura) (VAIRA *et al.*, 2020).

Da mesma forma, o sistema olfativo pode ser afetado moderada ou severamente (hiposmia e anosmia), em curto, médio ou longo prazo pela COVID-19

(WEBSTER *et al.*, 2021). As hipóteses para explicar a relação entre a COVID-19, a anosmia e a hiposmia estão relacionadas à ACE2 e a potenciais danos causados às vias olfativas pelo vírus SARS-CoV-2. Essa hipótese é embasada em pesquisas anteriores com outros vírus respiratórios, como a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS). Em pesquisas com camundongos foram observadas potenciais alterações no bulbo olfatório. Isso afirma que ocorre a morte neuronal provocada por uma tempestade de citocinas (complicação grave nos pacientes críticos com infecção por coronavírus, consequência da hiperativação do sistema imune), em particular a interleucina 6 (IL-6), produzida pelos neurônios sob a estimulação da proteína N-spike do vírus (VAIRA *et al.*, 2020; MASTRANGELO; BONATO; CINQUE, 2021).

Outra hipótese é que o vírus SARS-CoV-2 tenha como alvo células não neuronais que expressam receptores ACE2, como as células sustentculares do epitélio olfativo, células microvilares, células da glândula de Bowman, células basais horizontais e pericitos do bulbo olfativo (VAIRA *et al.*, 2020).

Estudos observaram que indivíduos infectados pela COVID-19 com queixas de perda de olfato apresentaram inchaço e obstrução das fendas respiratórias, que são as passagens estreitas são nas cavidades nasais que permitem que o ar inspirado atinja o epitélio olfativo, caracterizando obstrução bilateral de fendas respiratórias, sem rinorreia (MASTRANGELO; BONATO; CINQUE, 2021).

Um estudo prospectivo, monocêntrico, de caso-controle, com o objetivo de avaliar a fisiopatologia da perda da função olfativa em 20 pacientes com COVID-19, realizado por meio da avaliação das fendas respiratórias na ressonância magnética durante o estágio inicial da doença e um mês depois, indicou que tanto a capacidade olfativa como a obstrução da fenda olfativa estão presentes no estágio inicial da doença, e que ambos melhoraram no seguimento de um mês, apoiando a hipótese de que a perda da função olfativa em pacientes infectados por SARS-CoV2 é causada, pelo menos em parte, por alterações inflamatórias reversíveis nas fendas olfativas (ELIEZER *et al.*, 2020).

Em outro estudo, realizado em Cingapura, demonstrou-se que apenas 30% dos infectados com COVID-19 com disfunções no olfato apresentaram sintomas de nariz entupido e corrimento nasal, indicando ou que essas não são causas efetivas, ou que há outras causas que provocam essas alterações olfativas (THAM *et al.*, 2021).

Entretanto, hipóteses afirmam que a anosmia, em pacientes com a COVID-19, ocorre pela alteração da função dos neurônios olfatórios, provocada pela perturbação

das células de suporte e por pericitos vasculares do epitélio, que atingem alvos no bulbo olfatório. Quando há o envolvimento adicional de células-tronco, possivelmente as disfunções olfativas são de longa duração (VAIRA *et al.*, 2020).

Em adição, um estudo de microscopia de ressonância magnética encontrou evidências de lesão microvascular nos bulbos olfatórios de pacientes com COVID-19 (MASTRANGELO; BONATO; CINQUE, 2021).

Estudos indicam que as disfunções quimiossensoriais persistentes podem ser um sinal de alterações crônicas do sistema nervoso central e, mais recentemente, surgiram evidências de que o SARS-CoV-2 pode infectar neurônios sensoriais olfativos em humanos (BUSSIÈRE *et al.*, 2021; BOSCOLO-RIZZO *et al.*, 2022).

A patogênese da disfunção olfativa na COVID-19 está ligada a respostas inflamatórias envolvendo células de suporte do epitélio olfatório que, em alguns pacientes, podem persistir após o término da infecção, com dano progressivo às células sustentaculares e neurônios olfativos (LECHIEN *et al.*, 2021; SAUSSEZ *et al.* 2021).

Em pacientes em que a recuperação é apenas parcial ou muito lenta, causa possível é a perda de neurônios sensoriais olfativos devido à disfunção das células de suporte, apoptose relacionada à inflamação ou possivelmente infecção direta (PARMA *et al.*, 2020).

Em linhas gerais, até o momento, a defesa mais predominante é a de que as alterações gustativas e olfativas estão menos relacionadas ao bloqueio nasal e mais ligadas à etiologia predominantemente neurosensorial, ou seja, é provável que o dano ao neuroepitélio olfatório seja o mecanismo predominante (GUSMÃO *et al.*, 2021; LEE *et al.*, 2022) e que causas diversas possivelmente sejam responsáveis por influenciar o paladar e o olfato em pessoas com COVID-19 (MASTRANGELO; BONATO; CINQUE, 2021).

Incidência e prevalência da associação da COVID-19 com os distúrbios olfativos e gustativos

Acerca da incidência e prevalência das alterações gustativas e olfativas associadas à COVID-19, os números ainda são divergentes, especialmente em razão de que muitos estudos foram baseados na percepção dos pacientes, enquanto poucos avaliaram as disfunções com testes psicofísicos (NIKLASSEN *et al.*, 2021). Assim, as frequências relatadas variam de 0% a 98% (HANNUM *et al.*, 2020), mas existe uma

concordância acerca da importância desses sintomas na associação com a COVID-19 (BUSSIÈRE *et al.*, 2021).

As estimativas mais recentes, a partir de estudo objetivo (testes psicofísicos), apontam que em torno de 70% dos indivíduos diagnosticados com COVID-19 desenvolvem disfunção olfativa, sendo uma das manifestações clínicas mais proeminentes (SAUSSEZ *et al.*, 2021). A disfunção gustativa ocorre em torno de 56,4% dos casos e acomete mais mulheres. Tem-se observado que ambas as disfunções olfativa e gustativa tornaram-se indicadores da COVID-19, estabelecendo-se como sintomas mais importantes do que a febre, tosse e falta de ar, inicialmente considerados os principais sintomas de contágio pelo SARS-CoV-2 (BUSSIÈRE *et al.*, 2021).

Em outro estudo envolvendo 111 pacientes com diagnóstico de COVID-19, pesquisadores observaram que, durante a infecção, 21% dos pacientes relataram perda total do olfato (anosmia), 49% perda parcial do olfato (hiposmia) e 30% sensibilidade normal (normosmia). Após a infecção, 1% era anósmico, 26% hipósmico e 73% normósmico (NIKLASSEN *et al.*, 2021).

Nesse mesmo estudo, os pesquisadores observaram que a disfunção gustativa, durante a infecção, foi significativa em todas as qualidades de sabor, com destaque para azedo, amargo e total, sendo que 6,5% tiveram o problema mantido após a infecção, segundo Niklassen *et al.* (2021). Parma *et al.* (2020) realizaram pesquisa com 4.039 participantes com o objetivo de investigar as percepções quimiossensoriais, e apontaram que 60% dos pacientes relataram uma diminuição seletiva em uma ou mais modalidades gustativas específicas, na maioria das vezes a gustação do sabor salgado.

Em uma revisão sistemática, em que foram selecionados seis estudos significativos em método e amostragem, incluindo 1.457 indivíduos de etnias diferentes, 60,7% dos investigados apresentaram distúrbios do olfato e 56,4% alterações no paladar, com prevalência das mulheres em ambos os casos. Os relatos apontaram essas alterações como os primeiros sintomas percebidos, mesmo antes dos incômodos respiratórios clássicos da COVID-19, independentes de obstrução nasal/rinorreia (COSTA *et al.*, 2020).

Mastrangelo, Bonato e Cinque (2021) também observaram que a maioria dos pacientes relata os distúrbios olfativos, gustativos ou ambos, nos primeiros três dias desde a percepção dos primeiros sintomas, e que um em cada quatro pacientes os

relata como sintoma inicial. Os sintomas desaparecem em poucas semanas, no entanto, em alguns casos, há uma prevalência de distúrbios olfativos graves persistentes, estimada entre 4,5% e 11%, seis meses após o início dos sintomas (SAUSSEZ *et al.*, 2021).

Segundo Bussière *et al.* (2021), entre o terceiro e o sétimo mês após a infecção, aproximadamente 10% dos pacientes apresentam percepção alterada do olfato (parosmia) e/ou percepção de odores sem que haja estímulo (fantosmia).

A disfunção combinada, olfativa e gustativa, foi relatada em 22% dos casos durante a infecção, sendo que, em nenhum deles, a disfunção se manteve após cessada a infecção por COVID-19 (NIKLASSEN *et al.*, 2021).

Lafreniere (2021) explica que existem diferenças significativas entre os resultados das pesquisas, e uma das razões principais está na metodologia utilizada. Em função da emergência, muitos estudos foram realizados com a utilização de inventários de autorrelato, reconhecendo-se, nesses casos, os potenciais erros sistemáticos (vieses), ainda que nessas pesquisas as amostragens sejam em grande escala. Especialmente no caso da COVID-19, que atingiu muitos idosos, autorrelatos podem não ser confiáveis, já que mais de 50% deles não reconhecem perda de olfato ou de paladar.

Por outro lado, algumas poucas pesquisas realizadas por meio de métodos objetivos, como testes padronizados e validados, indicaram prevalência de distúrbios do olfato que variaram entre 73% e 77%, enquanto a média das pesquisas subjetivas por autorrelato alcançaram a média de 44% (MASTRANGELO; BONATO; CINQUE, 2021).

Outro ponto que deve ser levado em conta, e que ainda carece de ampliação das pesquisas e amostragens, se refere às variáveis, que podem influenciar na incidência e prevalência dos distúrbios do paladar e/ou do olfato. Entre essas variáveis, destacam-se as singularidades de etnia e genéticas (a maioria dos estudos já realizados, incluem amostragens de pessoas caucasianas), estilos de vida, fatores ambientais e culturais, além de diferenças na infectividade das variantes genéticas do SARS-CoV-2 (LEE *et al.*, 2022).

Um amplo estudo realizado em Cingapura demonstrou incidência e prevalência de eventos quimiossensoriais associados à COVID-19 em 12,6% dos investigados, número significativamente inferior àqueles obtidos em estudos com caucasianos (THAM *et al.*, 2021). Essas diferenças têm como hipóteses a distribuição geográfica

diferente das cepas virais que abrigam a mutação da proteína spike D614G, assim como as diferenças étnicas específicas em variantes genéticas de proteínas de ligação viral, como a ACE2 e a TMPRSS2 (LEE *et al.*, 2022).

No Brasil foi realizado um estudo com 248 pacientes internados com Síndrome Respiratória Aguda Grave por COVID-19 em três hospitais públicos de Belo Horizonte: Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HCUFGM), Hospital Júlia Kubitschek (HJK) e Hospital Eduardo de Menezes (HEM). Durante a fase aguda da doença, 38,3% dos pacientes apresentaram alterações do paladar e 35,1% alterações do olfato. A disosmia foi menor em pacientes com comorbidades prévias e naqueles que necessitaram de internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Pacientes que necessitaram de ventilação mecânica apresentaram menor índice de disfunções gustativas e disgeusia (alteração da sensação de paladar). Esse estudo, ao contrário dos asiáticos, não apresentou correlação dos distúrbios olfativos e gustativos com a etnia, idade ou escolaridade autorreferidas (GUSMÃO *et al.*, 2021).

Potenciais terapias e hipóteses terapêuticas para o tratamento das disfunções olfativas e gustativas que permanecem em médio e longo prazos

A maioria das disfunções olfativas e gustativas relacionadas à COVID-19 se resolvem, em média, nas primeiras duas semanas da infecção, sem que seja necessária a adoção de tratamento medicamentoso ou olfativo. A recuperação rápida e completa é mais comum na parosmia, enquanto a fantosmia tem menor índice de recuperação completa (TEAIMA *et al.*, 2022). Já nos sintomas persistentes, assim como nos elementos causais, as estratégias terapêuticas ainda estão no campo das hipóteses e muitos estudos precisam ser realizados para que evidências sejam confirmadas (SAUSSEZ *et al.*, 2021).

Ao realizar uma revisão integrativa, pesquisadores encontraram apenas um estudo que acompanhou 100 pacientes com alterações olfativas, durante três semanas pós-COVID-19. Ao comparar o grupo controle (sem nenhum tipo de tratamento específico) e o grupo tratado com spray de esteroide aplicado nas narinas, com treinamento olfativo, não foram observados benefícios do spray nasal em longo prazo ou se ele causa algum dano (WEBSTER *et al.*, 2021).

O treinamento olfativo tem sido recurso importante em muitas situações de distúrbios olfativos de qualquer grau. Para a sua realização, é fundamental seguir os protocolos indicados: inalar profundamente pelo menos quatro odores diferentes

(florais, frutados, aromáticos e resinosos) por 10 segundos, duas vezes ao dia, por pelo menos 12 semanas. A hipótese para a efetividade dessa estratégia terapêutica é a de que, com estimulação olfativa repetida, pode ocorrer a regeneração do neurônio olfativo ou a criação de novas conexões sinápticas (LAFRENIERE, 2021).

Ainda que os mecanismos moleculares e celulares por trás dos efeitos benéficos do treinamento olfativo sejam incertos, atualmente é a única alternativa terapêutica para a perda olfativa pós-viral que possui forte base científica (IDALINA NETA *et al.*, 2021).

O uso de corticoesteroides oral, em spray nasal, ou a irrigação com solução salina para a melhora dos sintomas, é recomendado e tem efetividade quando há rinosinusite concomitante ou outro distúrbio que cause edema da mucosa e dos elementos polipoides. O uso em longo prazo dos corticosteróides, no entanto, pode causar uma variedade de efeitos adversos que indicam o uso controlado e com acompanhamento rígido (LAFRENIERE, 2021). Ainda há estudos que apontam para uma melhora da sensação olfativa enquanto durar o tratamento, desaparecendo logo que o medicamento deixa de ser usado (IDALINA NETA *et al.*, 2021).

A *British Rhinological Society* (BRS) indica que pode ser utilizado corticosteroide como spray nasal em pacientes com perda do olfato por mais de 14 dias, associada a sintomas nasais, mas não recomenda o uso de corticosteroides orais (IDALINA NETA *et al.*, 2021).

Quando são encontrados níveis mais altos da citocina pró-inflamatória TNF- α no epitélio olfativo em pacientes com COVID-19, o ácido alfa-lipóico (ALA) seria o tratamento de escolha, pois pode diminuir a atividade da ACE2 após a replicação do SARS-CoV-2 levando à supressão da expressão de citocinas inflamatórias. No entanto, os efeitos adversos, incluindo os neurológicos, e as poucas evidências de eficácia, justificam a recomendação da *British Rhinological Society* (BRS) de não fazer uso dessa estratégia terapêutica (IDALINA NETA *et al.*, 2021).

A linha de raciocínio que relaciona o caminho trilhado pelo SARS-CoV-2 infectando diretamente os neurônios sensoriais periféricos humanos por meio da entrada ACE2, alterando significativamente a expressão de genes associados a funções quimiossensoriais, é a hipótese principal do comprometimento dos sistemas olfativo e gustativo, induzido por danos neurais de pacientes com COVID-19. Nesse sentido, a possibilidade terapêutica mais indicada seria por meio da recuperação da perda da função neuronal (LYOO *et al.*, 2022).

Nos casos em que há perda de neurônios sensoriais olfativos, apoptose e infecção direta, hipótese causal para os casos de recuperação lenta, prevê-se que a resolução dos sintomas somente ocorra pelo recrutamento de células-tronco de reserva do epitélio olfatório, formando novas redes neuronais (PARMA *et al.*, 2020).

É importante investigar se há outras alterações associadas aos distúrbios olfativos e gustativos. Em casos de disgeusia, por exemplo, é possível que ocorra a Síndrome da Ardência Bucal. Deste modo, orienta-se o uso de clonazepam 0,5 a 1 mg, amitriptilina ou anestésicos tópicos, como lidocaína gel (LAFRENIERE, 2021).

Em casos de disgeusia persistente, é importante investigar outras possíveis causas, como medicamentos em uso, deficiência de zinco, diabetes mellitus, doença do refluxo gastroesofágico, doença cardíaca, candidíase, Alzheimer, asma, doenças hepáticas e renais, hipotireoidismo, doença de Parkinson e depressão (LAFRENIERE, 2021).

CONCLUSÃO

A fisiopatologia dos distúrbios quimiossensíveis do paladar e do olfato associados à COVID-19 não está totalmente esclarecida, situação observada também quanto aos mecanismos com que o vírus SARS-CoV-2 infecta o organismo. A melhor compreensão da patogênese do vírus pode auxiliar no entendimento dos distúrbios gustativos e olfativos.

Para tanto, pesquisas acompanhando pacientes em longo prazo, incluindo amostragem diversificada que permita esclarecer a frequência dos sintomas, a incidência, prevalência e a persistência de cada alteração específica, são fundamentais. Também é essencial monitorar a recuperação e as especificidades envolvidas nos casos persistentes e a extensão desses distúrbios olfativos e gustativos.

Conclui-se que a fisiopatologia dos diversos distúrbios olfativos e gustativos associados à COVID é multifatorial, e ainda não há terapias comprovadas na recuperação dos casos persistentes. A sugestão de tratamento que pode trazer algum resultado efetivo e sem efeitos adversos é o treinamento olfativo, associado ao tratamento de comorbidades coligadas adequadamente diagnosticadas. Não há evidência na literatura quanto aos tratamentos eficazes nos prejuízos da via gustativa.

Agradecimentos/ financiamento

Agradecemos primeiramente a Deus e aos familiares, nosso porto seguro, pelo apoio incondicional e pela confiança irrestrita em nossa capacidade de ultrapassar obstáculos e alcançar nossos objetivos.

Aos professores Lauro Nunes de Oliveira Filho e Patrícia Gonçalves da Motta, pela orientação sensível e sábia; pela competência, profissionalismo e dedicação tão importantes à realização deste estudo. À Univaço, pelo estímulo ao conhecimento científico, que é crucial para a nossa formação.

GUSTATIVE AND OLFACTORY CHANGES BY COVID-19: literature review

Abstract

Introduction: with the COVID-19 pandemic, gustatory and olfactory changes are among the most incident and prevalent symptoms, instigating scientists and health professionals. **Objective:** to identify evidence in the scientific literature on olfactory-gustatory disorders associated with COVID-19, about the clinical presentation, incidence, prevalence and possible specific treatments. **Method:** this is an exploratory-descriptive research, with bibliographic design and methodological procedure of narrative literature review. The research was carried out in the Virtual Health Library (BVS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) and PubMed databases, in addition to systematic reviews in the UpoDate and the Cochrane Database of Systematic Reviews. As the topic is related to the COVID-19 pandemic, articles were limited to those published from 2020 onwards. Inclusion criteria were: original or review articles (systematic, integrative or bibliographic) published in journals with Qualis equal to or greater than B3 or Impact Factor equal to or greater than 1.5. **Development:** The study revealed that olfactory and gustatory functions are symptoms of many pathologies, especially those related to viral infections, including COVID-19. The data recorded so far indicate that there is no consensus on the incidence and prevalence, especially in terms of the methodology used in the studies, considering a general average, which includes olfactory dysfunction, gustatory dysfunction or both, between 60% and 80%. The causes are also unclear, with a predominantly sensorineural etiology being the most likely hypothesis, but not the only cause. There are also no clear therapeutic strategies, recommending olfactory training, although the few studies have not shown significance. **Conclusion:** there is an evident association between olfactory and gustatory disorders and COVID-19, with causes and therapeutic strategies not yet clarified and depending on studies with rigid and long-term methods.

Keywords: COVID-19. Taste Disorders. Olfaction Disorders.

REFERÊNCIAS

- BOSCOLO-RIZZO, P.; GUIDA, F.; POLESEL, J.; MARCUZZO, A. V.; ANTONUCCI, P.; CAPRIOTTI, V., *et al.* Self-reported smell and taste recovery in coronavirus disease 2019 patients: a one-year prospective study. **European archives of oto-rhino-laryngology**, v. 279, n. 1, p. 515–520, 2022. DOI 10.1007/s00405-021-06839-w. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00405-021-06839-w>. Acesso em: 2 abr. 2022.
- BUSSIÈRE, N.; MEI, J.; LÉVESQUE-BOISSONNEAULT, C.; BLAIS, M.; CARAZO, S.; GROS-LOUIS, F., *et al.* Chemosensory Dysfunctions Induced by COVID-19 Can Persist up to 7 Months: A Study of Over 700 Healthcare Workers. **Chem. Senses**, v. 46, n. 63 p. 1-9, 2021. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-34423831>. Acesso em: 1 nov. 2021.
- COSTA, K. V. T.; CARNAÚBA, A. T. L.; ROCHA, K. W.; ANDRADE, K. C. L.; FERREIRA, S. M. S.; MENEZES, P. L. Olfactory and taste disorders in COVID-19: a systematic review. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 86, n. 6, p. 781–792, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2020.05.008>. Acesso em: 4 nov. 2021.
- EJAZ, R.; ASHRAF, M. T.; QADEER, S.; IRFAN, M.; AZAM, A.; BUTT, S.; BIBI, S. Gender-based incidence, recovery period, and mortality rate of COVID-19 among the population of district Attock, Pakistan. **Brazilian Journal of Biology**, v. 83, n.1, p. e249125. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1519-6984.249125>. Acesso em: 3 nov. 2021.
- ELIEZER, M.; HAMEL, A.-L.; HOUDART, E.; HERMAN, P.; HOUSSET, J.; JOURDAINE, C., *et al.* Loss of smell in patients with COVID-19: MRI data reveal a transient edema of the olfactory clefts: MRI data reveal a transient edema of the olfactory clefts. **Neurology**, v. 95, n. 23, p. e3145–e3152, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32917809/>. Acesso em: 2 abr. 2022.
- GUSMÃO, P. A. O. A.; ROVEDA, J. R. C.; LEITE, A. S. M.; LEITE, A. S.; MARINHO, C. C. Changes in olfaction and taste in patients hospitalized for COVID-19 and their relationship to patient evolution during hospitalization. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology** [on line], v. 11, n. 002, p. 01–08 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34876382/>. Acesso em: 21 mar. 2022.
- HANNUM, M. E.; RAMIREZ, V. A.; LIPSON, S. J.; HERRIMAN, R. D.; TOSKALA, A. K.; LIN, C.; JOSEPH, P. V.; REED, D. R. Objective sensory testing methods reveal a higher prevalence of olfactory loss in COVID-19–positive patients compared to subjective methods: A systematic review and meta-analysis. **Chem. Senses**, v. 45, n. 9, p. 865-74, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/chemse/bjaa064>. Acesso em: 3 nov. 2021.
- IDALINA NETA, F.; FERNANDES, A. C. L.; VALE, A. J. M.; PINHEIRO, F. I.; COBUCCI, R. N.; AZEVEDO, E. P., *et al.* Pathophysiology and possible treatments for olfactory-gustatory disorders in patients affected by COVID-19. **Current research**

in **pharmacology and drug discovery**, v. 2, n. 100035, p. 100035, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34870148/>. Acesso em: 22 mar. 2022.

KHALID, S.; SIDDIQUE, R.; SHAHEEN, S.; SHAHID, M. N.; SHAMIM, Z.; KHAN, M. K. A, *et al.* Current understanding of an Emerging Coronavirus using in silico approach: Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2). **Brazilian Journal of Biology**, v. 83, n.1, p. e247237, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1519-6984.247237>. Acesso em: 3 nov. 2021.

KUMBARGER NAGRAJ, S.; GEORGE, R. P.; SHETTY, N.; LEVENSON, D.; FERRAILOLO, D. M.; SHRESTHA, A. Interventions for managing taste disturbances. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 12, p. 1465–1858, 2017. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010470.pub3/full>. Acesso em: 20 mar. 2022.

LAFRENIERE, D. Taste and olfactory disorders in adults: Evaluation and management. 13 maio 2021. **UpToDate**. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/taste-and-olfactory-disorders-in-adults-evaluation-and-management?search=%22COVID-19%22%20AND%20%22Taste%20Disorders%22%20AND%20%22Olfaction%20Disorders%22%20and%20%22treatment%22&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. Acesso em: 21 mar. 2022.

LECHIEN, J. R.; RADULESCO, T.; CALVO-HENRIQUEZ, C.; CHIESA-ESTOMBA, C. M.; HANS, S.; BARILLARI, M. R. *et al.* ACE2 & TMPRSS2 expressions in head & neck tissues: A systematic review. **Head and neck pathology**, v. 15, n. 1, p. 225–235, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32816230/>. Acesso em: 2 abr. 2022.

LEE, S.-H.; YEOH, Z. X.; SACHLIN, I. S.; GAZALI, N.; SOELAR, S. A.; FOO, C. Y., *et al.* Malaysian COVID-19 anosmia research group. Self-reported symptom study of COVID-19 chemosensory dysfunction in Malaysia. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 2111, 2022. DOI 10.1038/s41598-022-06029-6. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-022-06029-6>. Acesso em: 22 mar. 2022.

LYOO, K.-S.; KIM, H. M.; LEE, B.; CHE, Y. H.; KIM, S.-J.; SONG, D., *et al.* Direct neuronal infection of SARS-CoV-2 reveals cellular and molecular pathology of chemosensory impairment of COVID-19 patients: SARS-CoV-2 directly infects human peripheral neurons. **Emerging microbes & Infections**, v. 11, n. 1, p. 406–411, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34962444/>. Acesso em: 26 mar. 2022.

MASTRANGELO, A.; BONATO, M.; CINQUE, P. Smell and taste disorders in COVID-19: From pathogenesis to clinical features and outcomes. **Neuroscience Letters**, v. 748, n. 135694, p. 135694, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33600902/>. Acesso em: 25 mar. 2022.

NIKLASSEN, A. S.; DRAF, J.; HUART, C.; HINTSCHICH, C.; BOCKSBERGER, S.; TRECCA, E. M. C., *et al.* COVID -19: Recovery from Chemosensory Dysfunction. A

Multicentre study on Smell and Taste. **The Laryngoscope**, v. 131, n. 5, p. 1095–1100, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/lary.29383>. Acesso em: 4 nov. 2021.

PARMA, V.; OHLA, K.; VELDHUIZEN, M. G.; NIV, M. Y.; KELLY, C. E.; BAKKE, A. J., *et al.* More than smell-COVID-19 is associated with severe impairment of smell, taste, and chemesthesis. **Chemical senses**, v. 45, n. 7, p. 609–622, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32564071/>. Acesso em: 23 mar. 2022.

SAUSSEZ, S.; SHARA, S.; THIRIARD, A.; OLISLAGERS, V.; VU DUK, I.; LE BON, S., *et al.* Predictive factors of smell recovery in a clinical series of 288 coronavirus disease 2019 patients with olfactory dysfunction. **European Journal of Neurology**, v. 28, n. 11, p. 3702–3711, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ene.14994>. Acesso em: 3 nov. 2021.

SCHIFFMAN, S. S. Influence of medications on taste and smell. **World journal of otorhinolaryngology - head and neck surgery**, v. 4, n. 1, p. 84–91, 2018. DOI 10.1016/j.wjorl.2018.02.005. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095881118300234>.

TEAIMA, A. A.; SALEM, O. M.; TEAMA, M. A. E. M.; MANSOUR, O. I.; TAHA, M. S.; BADR, F. M., *et al.* Patterns and clinical outcomes of olfactory and gustatory disorders in six months: Prospective study of 1031 COVID-19 patients. **American Journal of Otolaryngology**, v. 43, n. 1, p. 103259, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34626912/>. Acesso em: 26 mar. 2022.

THAM, A. C.; THEIN, T.-L.; LEE, C. S.; TAN, G. S. E.; MANAUIS, C. M.; SIOW, J. K., *et al.* Olfactory taste disorder as a presenting symptom of COVID-19: a large single-center Singapore study. **European Archives of Otorhinolaryngology**, v. 278, n. 6, p. 1853–1862, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33159556/>. Acesso em: 25 mar. 2022.

VAIRA, L. A.; SALZANO, G.; FOIS, A. G.; PIOMBINO, P.; DE RIU, G. Potential pathogenesis of ageusia and anosmia in COVID-19 patients. **International Forum of Allergy & Rhinology**, v. 10, n. 9, p. 1103–1104, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32342636/>. Acesso em: 25 mar. 2022.

VALLETTA, R. C.; CAMARGO, L. A.; RODRIGUES, S. O.; SILVA, S. V. ; GONÇALVES, M. C.; QUEIROZ, N. R., *et al.* Olfactory dysfunction in the scenario of COVID-19 pandemic in patients screened by the telemonitoring. **Einstein** (São Paulo), v. 19, n. 1, p. eAO6204, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2021ao6204. Acesso em: 4 nov. 2021.

WEBSTER, K. E.; O'BYRNE, L.; MACKETH, S.; PHILPOTT, C.; HOPKINS, C.; BURTON, M. J. Interventions for the prevention of persistent post-COVID-19 olfactory dysfunction. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 7, n. 7, p. CD013877, 2021. DOI 10.1002/14651858.CD013877.pub2. Disponível em: https://www.cochrane.org/CD013877/ENT_interventions-prevention-persistent-smell-disorders-olfactory-dysfunction-after-covid-19-infection. Acesso em: 25 mar. 2022.

WHO - World Health Organization. **Coronavirus disease (COVID-19) pandemic.** 2021. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Acesso em: 02 nov. 2021.

APÊNDICE A - RELAÇÃO DOS PERIÓDICOS COM AS RESPECTIVAS CLASSIFICAÇÕES

Quadro 1: Lista das revistas científicas utilizadas no artigo com as respectivas classificações.

Título da Revista	QUALIS/Fator de Impacto
American Journal of Otolaryngology	B3
Brazilian Journal of Biology	B3
Brazilian Journal of Otorhinolaryngology	B3
Chemical Senses	B1
Cochrane Database of Systematic Reviews	A1
Current Research in Pharmacology and Drug Discovery	FI - 5.547
Einstein	B3
Emerging Microbes & Infections	A2
European Archives of Oto-Rhino-Laryngology	B2
European Journal of Neurology	A2
European Review for Medical and Pharmacological Sciences	B3
Head Neck Pathology	A2
International forum of allergy & rhinology	B1
Neurology	A1
Neuroscience letters	B1
Scientific Reports	A1
The Laryngoscope	B1
UpToDate	Revisões sistemáticas
World journal of otorhinolaryngology	FI – 6.20