



Brazilian Journal of OTORHINOLARYNGOLOGY

www.bjorl.org



ARTIGO DE REVISÃO

Relação fisiopatológica entre Covid-19 e disfunção olfativa: uma revisão sistemática[☆]

Mateus Henrique de Las Casas Lima ^{ID}*, Ana Luiza Brusiquesi Cavalcante ^{ID}
e Sydney Correia Leão ^{ID}

Universidade Federal do Vale São Francisco (Univasf), Paulo Afonso, BA, Brasil

Recebido em 10 de fevereiro de 2021; aceito em 3 de abril de 2021

PALAVRAS-CHAVE

SARS-CoV-2;
Anosmia;
Covid-19;
Distúrbios olfativos;
Olfato

Resumo

Introdução: SARS-CoV-2 é o patógeno da Covid-19. O vírus é composto pela proteína *spike* (espigão), a membrana e o envelope. No olfato fisiológico, as substâncias odoríferas se ligam a proteínas secretadas pelas células sustentaculares para serem processadas pelos neurônios receptores olfativos. O distúrbio olfativo é uma das principais manifestações da Covid-19; entretanto, pesquisas ainda são necessárias para esclarecer o mecanismo envolvido na anosmia induzida pela SARS-CoV-2.

Objetivos: Este artigo tem como objetivo analisar as evidências científicas atuais destinadas a elucidar a relação fisiopatológica entre a Covid-19 e a causa dos distúrbios olfativos.

Método: As bases de dados Pubmed, Embase, Scopus e ScienceDirect foram usadas para compor este artigo. A pesquisa foi feita em 24 de novembro de 2020. Foram incluídos artigos originais com estudos experimentais em seres humanos, animais e estudos *in vitro*, comunicações breves, pontos de vista, publicados na língua inglesa e entre 2019 e 2020, todos relacionados à relação fisiopatológica entre distúrbios olfativos e infecção por Covid-19.

Resultados: Ambos os receptores de células humanas ACE2 e TMPRSS2 são essenciais para a penetração do SARS-CoV-2. Esses receptores estão presentes principalmente nas células do epitélio olfativo; portanto, a principal hipótese é que a anosmia é causada por lesão de células não neuronais que, a partir daí, afeta o metabolismo olfativo normal. Além disso, estudos de ressonância magnética mostram uma relação entre a redução do epitélio neuronal e a atrofia do bulbo olfatório. Danos às células não neuronais explicam o tempo médio de recuperação, que demora algumas semanas. Essa lesão pode ser exacerbada por uma resposta imune agressiva, que leva a danos às células neuronais e células-tronco, induz uma anosmia persistente. A anosmia condutiva não é suficiente para explicar a maioria dos casos de anosmia induzida por Covid-19.

[☆] Como citar este artigo: Las Casas Lima MH, Cavalcante AL, Leão SC. Pathophysiological relationship between Covid-19 and olfactory dysfunction: a systematic review. Braz J Otorhinolaryngol. 2022;88:794–802.

* Autor para correspondência.

E-mail: mateushlascasas@gmail.com (M.H. Las Casas Lima).

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

Conclusão: Distúrbios olfativos como anosmia e hiposmia podem ser causados pela Covid-19 e o principal mecanismo está associado à lesão do epitélio olfativo, tem como alvo células predominantemente não neuronais. Porém, células neuronais também podem ser afetadas, o que piora o quadro de perda olfativa.

© 2021 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 vírus SARS-CoV-2 surgiu no fim de 2019 na província de Wuhan, na China. Logo após, o vírus se disseminou pelo mundo, tornou-se pandêmico. O SARS-CoV-2 contém como material genético uma hélice simples de RNA e é composto principalmente por três estruturas proteicas: a proteína *spike* (espigão), o envelope e a membrana. O espigão liga-se ao receptor da enzima conversora da angiotensina 2 (ACE2) e tanto o envelope quanto a membrana envolvem o material genético.¹

Embora o SARS-CoV e o SARS-CoV-2 usem a mesma via de entrada, há duas diferenças cruciais no domínio de ligação do SARS-CoV-2 que permitem uma maior afinidade com o receptor ACE2 do hospedeiro e que, como consequência, aumentam sua virulência. Uma diferença reside na alteração de dois *hotspots* virais, *hotspot* 31 e *hotspot* 353. Essas pontes salinas tornaram-se mais estabilizadas no sítio de ligação do SARS-CoV-2. A segunda diferença é uma mudança na estrutura de ligação da ACE2 causada por um *motif* de quatro resíduos, resulta em um contato mais compacto e mais forte.²

No olfato fisiológico, as moléculas são detectadas pelos neurônios receptores olfativos (ORN, do inglês *Olfactory Receptor Neurons*), que são neurônios bipolares com dendritos finos que contêm em sua extremidade um botão com 10 a 20 cílios, presente no epitélio pseudoestratificado localizado na cavidade nasal.³ Há também células não neuronais, como as células sustentaculares e as células de Bowman, responsáveis pela secreção de muco para a dissolução e detecção de substâncias odorantes. Na outra extremidade do neurônio, um fino axônio amielínico junta-se a outros axônios e forma vários feixes que cruzam a lâmina submucosa e conectam-se ao bulbo olfatório.^{1,3-5} As substâncias odoríferas requerem ligação a proteínas específicas liberadas no espaço extracelular pelas células sustentaculares para serem processadas pelos neurônios receptores olfativos.³ Três funções principais dessas proteínas são sugeridas por estudos: introdução de substâncias odoríferas aos receptores olfativos, clivagem de ligantes hidrofóbicos para a fase aquosa e promoção da retirada de substâncias odoríferas dos receptores olfativos.^{3,5} A ativação do receptor leva a cascatas de transdução, que produzem potenciais de ação nos neurônios do receptor olfativo.^{3,6}

Inicialmente, distúrbios olfativos, como anosmia (perda total do olfato) ou hiposmia (perda parcial do olfato),⁷ não foram considerados sintomas relevantes; no entanto, alguns estudos indicaram uma possível relação entre esses distúrbios e a Covid-19.^{8,9} Após uma ampla propagação viral na Europa, logo se tornou evidente que anosmia e hiposmia

eram meios importantes de diagnóstico da doença.^{10,11} Portanto, a Organização Mundial da Saúde (OMS) reconheceu as disfunções olfativas como sintomas primários de Covid-19.

Este artigo tem como objetivo analisar as evidências científicas atuais destinadas a elucidar a relação fisiopatológica entre Covid-19 e a causa dos distúrbios olfativos.

Método

Esta revisão sistemática tem como objetivo o esclarecimento da seguinte pergunta: “Qual a relação fisiopatológica entre distúrbios olfativos e a doença Covid-19?” Este artigo foi feito de acordo com a lista de verificação ‘*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Statement*’ (Prisma).

Critérios de inclusão

Foram incluídos artigos originais com estudos experimentais em seres humanos, animais e estudos *in vitro*, comunicações breves, pontos de vista, publicados na língua inglesa e entre 2019 e 2020, todos relacionados à relação fisiopatológica entre distúrbios olfativos e infecção por Covid-19.

Critérios de exclusão

Artigos não relacionados à disfunção olfativa e SARS-CoV-2, ausência do mecanismo fisiopatológico da função olfativa, revisões e minirrevisões, relatos de caso, erratas, notícias, capítulos de livro, cartas ao editor, comentários, editoriais, artigos duplicados, perspectivas, artigos não revisados por pares, não acessíveis, publicados em um idioma diferente do inglês e antes de 2019 não foram incluídos.

Estratégia de pesquisa e seleção de estudos

Foram usadas as bases de dados Pubmed, Scopus, Embase e ScienceDirect. Na base de dados Pubmed, os termos indexados MeSH foram usados, bem como os termos indexados Emtree na plataforma Embase. Nas bases de dados ScienceDirect e Scopus foram usados termos livres. Todos os artigos foram reunidos em 24 de novembro de 2020, com as seguintes estratégias de pesquisa:

Pubmed: (“Covid-19”[Supplementary Concept]) OR “coronavirus”[MeSH Terms] AND “smell”[MeSH Terms] OR “olfaction disorders”[MeSH Terms] NOT review[Filter] NOT systematic review[Filter] NOT editorial[Filter] NOT letter[Filter] NOT review[Title] AND 2019:2021[dp]

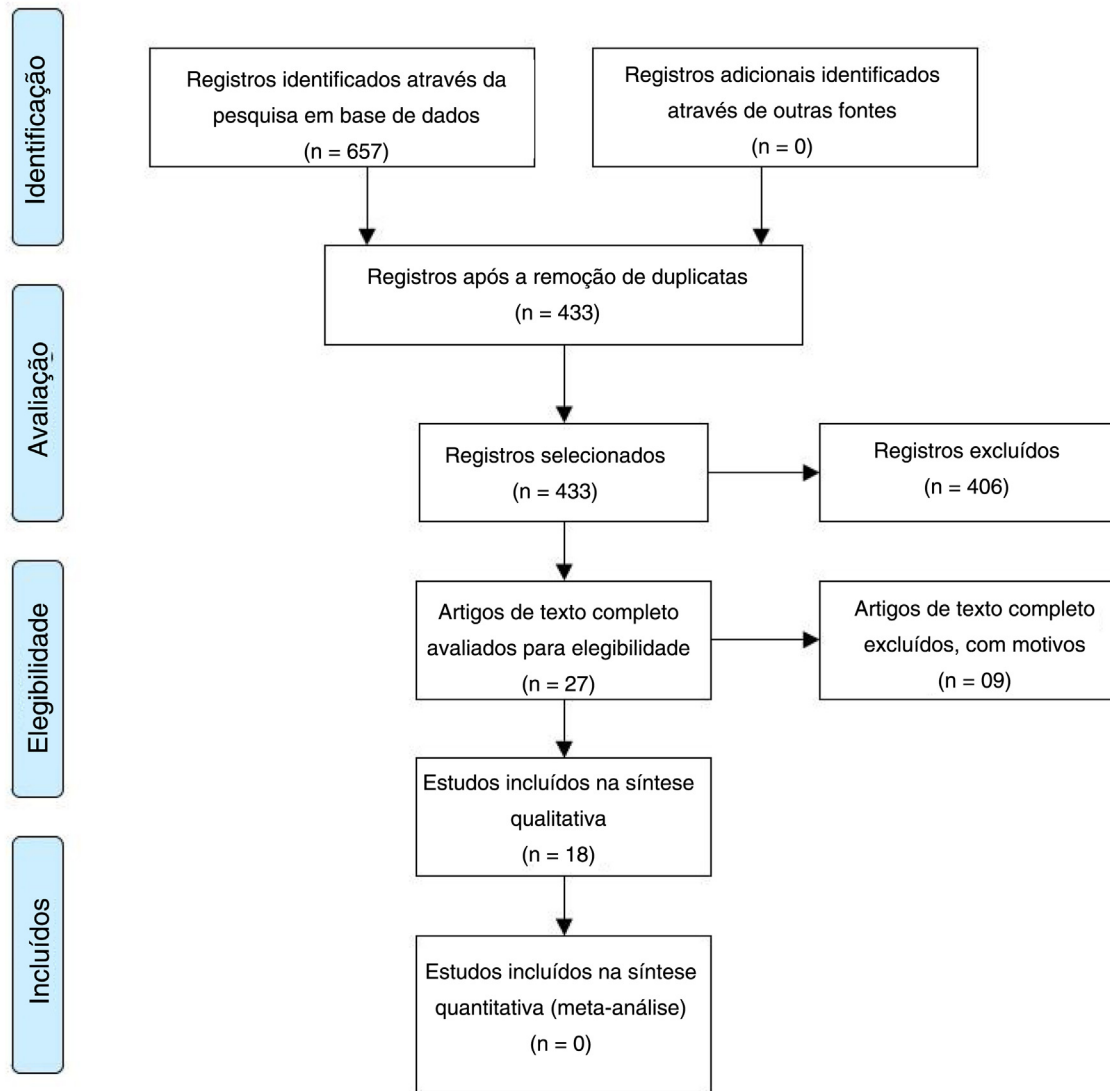


Figura 1 Fluxograma de acordo com o protocolo Prisma.

Science Direct: (SARS-CoV-2 OR covid-19) AND ("olfactory disorder" OR "smelling disorder" OR "olfactory dysfunction" OR "loss of smell")

Ano: 2019-2021

Título: NÃO revisão

Tipos de artigos: artigos de pesquisa; resumos de conferências; artigos de dados; estudos de replicação; comunicações breves; outros.

Embase: ('coronavirus disease 2019'/exp/mj) AND ('smelling disorder'/exp/mj) NOT ('review':ti OR'editorial':it OR'review':it OR'erratum':it OR'letter':it OR'note':it OR'case report':it OR'case study':it OR'systematic review':it OR'interview':it) AND [2019-2021]/py

Scopus: (TITLE-ABS-KEY(Covid-19 OR SARS-CoV-2) AND TITLE-ABS-KEY(smelling AND disorder)) AND PUBYEAR > 2018 AND NOT DOCTYPE (bk OR ch OR bz OR cr OR ed OR er OR le OR mm OR no OR pr OR rp OR tb OR re OR sh) AND NOT TITLE(review)

Todas as citações foram gerenciadas com o *software* Zotero™ de forma a eliminar duplicatas e organizar as etapas de seleção dos artigos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Os títulos e resumos foram analisados por dois revisores independentes, descartaram-se artigos não compatíveis com os critérios de inclusão. Consecutivamente, os textos foram lidos na íntegra e avaliados novamente por ambos os revisores de forma independente. As divergências foram discutidas para se chegar a um consenso. A avaliação da qualidade foi escrita de forma descritiva e imparcial. Não houve revisão cega dos autores e instituições dos estudos em análise.

Extração e análise de dados

A análise dos dados foi feita de forma descritiva. Os dados foram extraídos individualmente pelos revisores com questões-chave padronizadas associadas à relação fisiopatológica entre distúrbios olfativos e infecção por Covid-19,

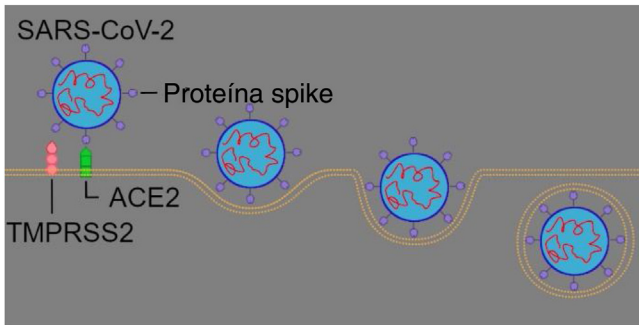


Figura 2 Mecanismo de entrada do vírus na célula-alvo com o uso do receptor de ACE2 auxiliado pela protease TMPRSS2.

bem como mecanismos de dano epitelial olfativo e a duração desses distúrbios.

Resultados

No total, 657 artigos foram extraídos, 148 na base de dados Scopus, 190 na Embase, 167 na PubMed e 152 na ScienceDirect. Após a remoção das duplicatas com o Zotero, 433 artigos permaneceram. Sequencialmente, após avaliação do título e resumo de acordo com os critérios de elegibilidade, 27 artigos permaneceram. Por fim, após avaliação do texto completo, restaram 18 artigos (fig. 1 e tabelas 1 e 2).

Dos 18 estudos selecionados, 9 foram feitos na Europa, 7 na Ásia, um nos Estados Unidos e um no Brasil. A maioria dos artigos consistia em estudos originais, desde o mecanismo de entrada do vírus SARS-CoV-2 no hospedeiro até os mecanismos fisiopatológicos que causam anosmia.

Mecanismo de entrada do SARS-CoV-2 no organismo hospedeiro

O SARS-CoV-2 usa sua proteína *spike* (espigão) para se ligar à ACE2 e essa ligação é formada com a ajuda da serina protease 2 transmembrana (TMPRSS2). A TMPRSS2 é uma protease presente na superfície da célula-alvo, que desempenha um papel importante na via de entrada do vírus, pois cliva um ponto específico da proteína *spike*, permite assim uma conexão entre o domínio terminal-C (CTD, do inglês *C-terminal domain*) da proteína *spike* e a ACE2.^{1,5,12} Estudos recentes mostraram que outra protease transmembrana, a TMPRSS4, é capaz de desempenhar a mesma função que a TMPRSS2, é, portanto, uma protease opcional para SARS-CoV-2.^{5,13} Além das proteases transmembrana, há também a protease intracelular conhecida como catepsina-L, que também pode ser responsável pela entrada do vírus.¹²

Comparado ao SARS-CoV, além da maior estabilidade dos *hotspots*, o SARS-CoV-2 CTD tem mais ligações de van der Waals; portanto, liga-se com maior afinidade à ACE2.² Alguns tecidos expressam a ACE2, como pulmões, coração, mucosa oral e nasal, testículos, intestinos, órgãos linfoides e cérebro, e, como resultado, são mais suscetíveis à invasão do SARS-CoV-2.^{1,5,14}

Entretanto, a principal via de entrada no organismo é pela mucosa nasal (fig. 2).^{2,14,15}

Possível mecanismo de anosmia

A anosmia condutiva ocorre devido à obstrução nasal, que é comum em muitos quadros virais, e pode ser acompanhada por rinorreia e sintomas de rinite; entretanto, estudos sugerem que a perda do olfato no Covid-19 ocorre, na maioria dos

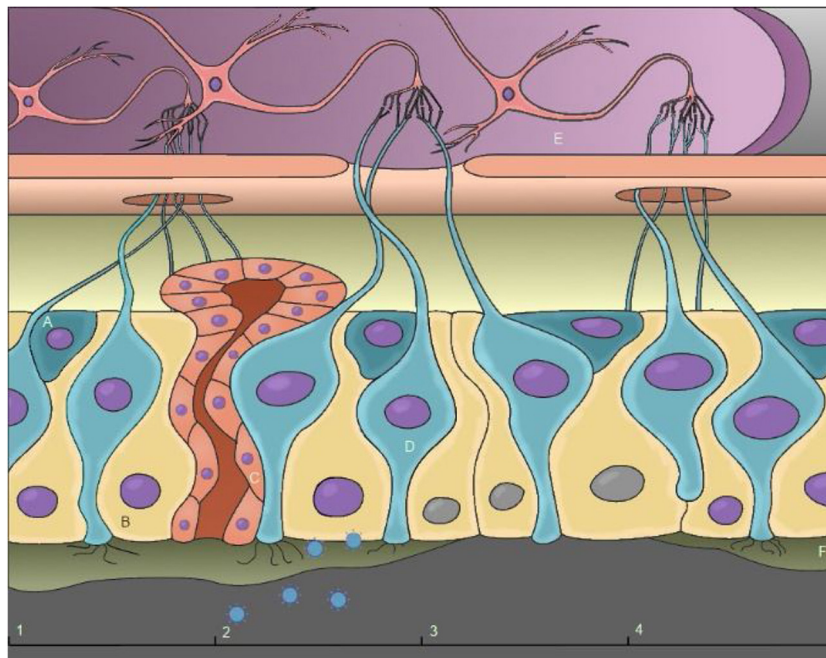


Figura 3 (A) Células-tronco basais; (B) Células sustentaculares; (C) Célula de Bowman; (D) Neurônios receptores olfativos; (E) Bulbo olfatório; (F) Muco. (1) Epitélio olfativo intacto; (2) Chegada e invasão do SARS-CoV-2; (3) Danos às células sustentaculares, perda de cílios dos neurônios receptores olfativos e interrupção da produção de muco; (4) Regeneração do epitélio olfativo.

Tabela 1 Artigos excluídos

Título	Autor	Localização	Ano	Razão para exclusão
Acute-onset smell and taste disorders in the context of Covid-19: a pilot multicentre polymerase chain reaction-based case-control study	Beltrán-Corbellini et al.	Espanha	2020	Ausência de mecanismos fisiopatológicos relevantes
Autonomic Brain Centers and Pathophysiology of Covid-19.	Chigr et al.	Marrocos	2020	Ausência de mecanismos fisiopatológicos relevantes
Clinical and Radiological Evaluations of Covid-19 Patients with Anosmia: Preliminary Report	Lechien et al.	Bélgica	2020	Ausência de mecanismos fisiopatológicos relevantes
Common determinants of severe Covid-19 infection are explicable by SARS-CoV-2 secreted glycoprotein interaction with the CD33-related Siglecs, Siglec-3 and Siglec-5/14	Murch et al.	Reino Unido	2020	Ausência de mecanismos fisiopatológicos relevantes
Covid-19 treatments and pathogenesis including anosmia in K18-hACE2 mice	Zheng et al.	EUA	2020	Ausência de mecanismos fisiopatológicos relevantes
Covid-19 viral load in the severity of and recovery from olfactory and gustatory dysfunction	Cho et al.	Hong Kong	2020	Ausência de mecanismos fisiopatológicos relevantes
Gaining back what is lost: recovering the sense of smell in mild to moderate patients after Covid-19	Ianuzzi et al.	Itália	2020	Ausência de mecanismos fisiopatológicos relevantes
Inhibition of focal adhesion kinase increases adult olfactory stem cell self-renewal and neuroregeneration through ciliary neurotrophic factor	Jia et al.	EUA	2020	Ausência de mecanismos fisiopatológicos relevantes
Olfactory dysfunction during Covid-19 pandemic	Izquierdo-Domínguez et al.	Espanha	2020	Ausência de mecanismos fisiopatológicos relevantes

casos, independentemente desses sintomas.¹⁶⁻¹⁸ Assim, essa hipótese, no caso do SARS-CoV-2, pode ser descartada como o principal mecanismo causador da anosmia. A lesão do epitélio olfativo é o mecanismo identificado como a causa mais provável de distúrbios olfativos causados pelo SARS-CoV-2, que podem ser agravados por danos ao sistema nervoso central (fig. 3).^{16,19,20}

Lesão no epitélio olfativo

Análises baseadas no sequenciamento de RNA mostraram expressão considerável de ACE2 e TMPRSS2 em células sustentaculares (SUS), células de Bowman e uma pequena fração em células-tronco; em contraste, a presença de ACE2 em neurônios receptores olfativos não foi confirmada.^{5,6,12,16,19}

Sabe-se que o vírus invade células através da ACE2 em conjunto com a TMPRSS2, ou seja, o SARS-CoV-2 tem como alvo principal células não neuronais. Além disso, a média de recuperação do olfato é de 2 semanas, um intervalo de tempo não compatível com a regeneração de células neuronais, o que confirma essa hipótese.^{16,19}

Em experimentos com hamsters infectados com SARS-CoV-2 via instilação nasal, foram encontrados danos

maciços ao epitélio olfativo apenas dois dias após a infecção. No quarto dia após a infecção, a maior parte do epitélio havia desaparecido. Após 14 dias, o epitélio dava sinais de recuperação, mas ainda não havia voltado ao normal. Verificou-se que nas regiões onde o dano foi mais intenso os axônios dos neurônios receptores olfativos estavam praticamente em contato com o meio externo. As principais observações neste experimento foram: a infecção e descamação do epitélio olfativo, a preferência do vírus por células sustentaculares em vez de células neuronais e o intenso recrutamento de células imunes.¹⁹

Os danos às células sustentaculares e às células de Bowman afetam diretamente a percepção de odores, não pela transmissão do vírus para os neurônios receptores olfativos (ORN), mas pelo fato de comprometer algumas das funções necessárias ao metabolismo funcional desses neurônios.^{1,5} Danos às células de Bowman causariam uma interrupção na produção de muco nasal, necessário para a dissolução de partículas odoríferas; além disso, danos às células sustentaculares resultariam na supressão da remoção de produtos voláteis, pela via do citocromo P450, na interrupção da endocitose de complexos proteicos que se ligam a odorantes após a transdução de sinais para os ORNs e interrupção do fornecimento de glicose adicional aos cílios dos ORNs e um desequilíbrio de eletrólitos e água.⁵ Por essa razão,

Tabela 2 Artigos incluídos

Título	Autor	Localização	Ano	Desenho do estudo	Informações coletadas
A single-cell RNA expression map of human coronavirus entry factors	Singh et al.	Alemanha	2020	Pesquisa Original	Expressão de TMPRSS4 como uma proteína opcional
Acute onset olfactory/taste disorders are associated with a high viral burden in mild or asymptomatic SARS-CoV-2 infections	Nakagawara et al.	Japão	2020	Comunicação breve	Aumento da expressão de ACE2 e TMPRSS2 no epitélio nasal
Anosmia in Covid-19 associated with injury to the olfactory bulbs evident on MRI	Aragão et al.	Brasil	2020	Pesquisa	Transmissão de SARS-CoV-2 através do nervo olfativo e lesão do bulbo olfatório
Anosmia in Covid-19: A bumpy road to establishing a cellular mechanism	Bilinska et al.	Polônia	2020	Ponto de vista	Mecanismo de lesão de células não neuronais
Anosmia in Covid-19: underlying mechanisms and assessment of an olfactory route to brain infection	Butowt et al.	Polônia	2020	Pesquisa	Relação entre a resposta imune e pioria da anosmia
Cerebral micro-structural changes in Covid-19 patients – an MRI-based 3-month follow-up study	Lu et al.	China	2020	Pesquisa	Transmissão de SARS-CoV-2 através do nervo olfativo e dano ao bulbo olfatório
Co-expression of peripheral olfactory receptors with SARS-CoV-2 infection mediators: Potential implications beyond loss of smell as a Covid-19 symptom	Kerslake et al.	Reino Unido	2020	Pesquisa	Mecanismo de endocitose do SARS-COV-2 e expressão de ACE2 e TMPRSS2 em células não-neuronais
Frequency and outcome of olfactory impairment and sinonasal involvement in hospitalized patients with Covid-19	Jalessi et al.	Irã	2020	Estudo Prospectivo	Anosmia condutiva como mecanismo improvável na infecção por SARS-CoV-2
Loss of smell in Covid-19 patients: MRI data reveals a transient edema of the olfactory clefts	Eliezer et al.	França	2020	Estudo Prospectivo	Piora da anosmia causada por dano ao bulbo olfatório
Massive transient damage of the olfactory epithelium associated with infection of sustentacular cells by SARS-CoV-2 in golden Syrian hamsters	Bryche et al.	França	2020	Pesquisa	Mecanismo de lesão do epitélio olfativo e tempo de regeneração
Neurological insights of Covid-19 pandemic.	Das et al.	Índia	2020	Ponto de vista	Maior afinidade de ligação do SARS-CoV-2 com ACE2, em comparação com o MERS-Cov.

Tabela 2 (Continued)

Título	Autor	Localização	Ano	Desenho do estudo	Informações coletadas
Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying Covid-19-associated anosmia	Brann et al.	EUA e Reino Unido	2020	Pesquisa	Expressão de TMPRSS4 como uma proteína alternativa e mecanismo de endocitose do SARS-COV-2
Objective evaluation of the nasal mucosal secretion in Covid-19 patients with anosmia	Islamoglu et al.	Turquia	2020	Pesquisa Original	Anosmia condutiva como mecanismo improvável na infecção por SARS-CoV-2
Olfactory bulb MRI and paranasal sinus CT findings in persistent Covid-19 anosmia	Kandemirli et al.	Turquia	2020	Pesquisa Original	Pioria da anosmia causada por dano ao bulbo olfatório
Potential mechanisms for Covid-19 induced anosmia and dysgeusia	Eshraghi et al.	EUA e Reino Unido	2020	Ponto de vista	Anosmia condutiva como mecanismo improvável na infecção por SARS-CoV-2 e mecanismo de lesão às células não neuronais
SARS-CoV-2: olfaction, brain infection, and the urgent need for clinical samples allowing earlier virus detection.	Butowt et al.	Polônia	2020	Ponto de vista	Mucosa nasal como a principal via de entrada do SARS-CoV-2 no corpo e a relação entre a resposta imune e a pioria da anosmia
Taste and smell disorders in Covid-19 patients: Role of interleukin-6	Cazolla et al.	Itália	2020	Pesquisa	Relação entre a resposta imune e pioria da anosmia
The cellular basis of the loss of smell in 2019-nCoV-infected individuals	Gupta et al.	Índia	2020	Ponto de vista	Mecanismo de endocitose do SARS-COV-2 e expressão de ACE2 e TMPRSS2 em células não neuronais

o dano às células sustentaculares certamente refletiria na percepção do odor, característica da anosmia e da hiposmia. Além disso, a infecção das células sustentaculares gera perda dos cílios dos receptores olfativos, o que se reflete na impossibilidade de transmitir o estímulo odorífero e, assim, detectar odores.⁶ Os estudos de ressonância magnética mostram uma correlação entre o tamanho do bulbo olfatório e sua disfunção, refletem uma menor atividade sensorial no epitélio olfativo, o que leva a menor sinaptogênese no bulbo olfatório, diminui seu volume. Essa redução na atividade epitelial olfativa é resultado de danos às células não neuronais, corrobora ainda mais essa hipótese.^{16,19} O restabelecimento da normosmia seria devido à rápida regeneração das células de sustentação a partir das células-tronco.⁶

O dano ao epitélio olfativo pode ser agravado por uma resposta inflamatória, leva à morte celular, conhecida como piroptose. O sistema imunológico é ativado após o reconhecimento do patógeno, causa um aumento na secreção de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas: interleucina-6 (IL-6), interferon-gama (IFN- γ), proteínas quimioatraentes da proteína-1 quimioatraente de monócitos (MCP-1) e proteína 10 induzível por interferon (IP-10). Essas citocinas são indicativas de uma reação mais focada no recrutamento de monócitos e linfócitos T.^{16,20,21} Além disso, um estudo demonstrou uma possível correlação entre anosmia e níveis de IL-6. A IL-6 induz a expressão de várias proteínas de fase aguda, entre elas a proteína C-reativa, a amiloide A sérica, a alfa-1-antiquimotripsina, a haptoglobina, fibrinogênio e componentes do complemento. Portanto, pacientes com níveis mais elevados de IL-6 podem estar associados a casos mais intensos de distúrbios olfativos.²⁰ A alta produção de citocinas pode provocar a morte de neurônios olfativos. A substituição dos neurônios epiteliais olfativos por células-tronco basais requer um tempo de recuperação mais longo, dessa forma explica os casos de anosmia persistente.^{16,20,22}

A perda do olfato pode ser devida à inflamação do bulbo olfatório desencadeada pela infecção viral.^{16,19,23,24} O SARS-CoV tem a capacidade de infectar o sistema nervoso central através das sinapses, usa as aferências do nervo olfatório para atingir o bulbo olfatório, levanta a possibilidade de o SARS-CoV-2 também usar essa via de infecção.^{21,22,25}

Discussão

Fatores epidemiológicos como idade e estilo de vida interferem diretamente na prevalência de distúrbios olfativos. Estudos têm apresentado uma correlação entre a expressão do receptor da ACE2 e a idade, a ACE2 é mais prevalente em adultos do que em crianças.^{4,26} Em concordância com essa informação, os jovens geralmente expressam um prognóstico menos grave.²⁷⁻³¹ Em relação aos hábitos de vida, verificou-se que fumantes têm maior chance de desenvolver distúrbios olfativos devido à Covid-19, que é uma consequência de uma maior expressão do receptor da ACE2 estimulado pelo receptor nicotínico da acetilcolina (nAChR).² Outro conjunto de evidências mostrou que as mulheres têm maior probabilidade de desenvolver distúrbios olfativos do que os homens.³⁰⁻³³ Uma possível explicação seria que a inativação incompleta do cromossomo X contribuiria para o aumento da expressão da ACE2.³⁴

Além dos hábitos de vida e da idade, as mutações genéticas do SARS-CoV-2 e das populações também contribuem para uma prevalência diferente de anosmia. No início da pandemia, a cepa mais comum do SARS-CoV-2 era a D614, o que significa que a proteína *spike* do vírus tem o aminoácido D (ácido aspártico) na posição 614. Ao longo da evolução da pandemia, o aminoácido glicina passou a ocupar a posição 614, deu origem à variante G614, considerada a dominante no continente europeu. No leste asiático, a variante dominante ainda é a D614. Comparando as duas variantes, verificou-se que a D614 estava ligeiramente correlacionada com distúrbios quimiosensoriais, como a anosmia, enquanto a G614 estava altamente correlacionada, consistente com o fato de a prevalência de anosmia encontrada na população europeia ser três vezes maior em comparação com a população do leste asiático.

Estudos têm demonstrado que a substituição de aminoácidos na posição 614, do ácido aspártico por glicina, favoreceu o estado de abertura conformacional da proteína *spike*, resultou em uma exposição aumentada do domínio de ligação desta proteína e, como resultado, aumentou a probabilidade de ligação com ACE2. Devido a essa maior probabilidade de ligação ao receptor do hospedeiro, a variante G614 está diretamente associada não apenas a uma maior incidência de anosmia, mas também a uma maior infectividade e transmissibilidade.^{34,35}

Além disso, estudos têm demonstrado que há uma variação genética no receptor humano para o vírus, a ACE2, na população europeia, o que aumenta a expressão desse receptor. Como resultado, os europeus estariam mais predispostos à anosmia em comparação com os asiáticos, justamente por terem mais receptores para a entrada do SARS-CoV-2.^{36,37}

Conclusão

A via de entrada do SARS-CoV-2 requer um receptor da ACE2, favorecido pelo uso da protease TMPRSS2. Vários órgãos expressam tanto a ACE2 quanto a TMPRSS2, inclusive o epitélio olfativo. Distúrbios olfativos como anosmia e hiposmia podem ser causados pela Covid-19 e o principal mecanismo está associado à lesão do epitélio olfativo, tem como alvo células predominantemente não neuronais. Entretanto, células neuronais também podem ser afetadas, o que piora o quadro de perda olfativa.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

- Gupta K, Mohanty SK, Mittal A, Kalra S, Kumas S, Mishra T, et al. The Cellular basis of the loss of smell in 2019-nCoV-infected individuals. *Brief Bioinform.* 2020;bba168.
- Das G, Mukherjee N, Ghosh S. Neurological Insights of Covid-19 Pandemic. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11:1206–9.
- Menini A, Lagostena L, Boccaccio A. Olfaction: From Odorant Molecules to the Olfactory Cortex. *Physiology.* 2004;19:101–4.
- Bilinska K, Jakubowska P, Von Bartheld CS, Butowt R. Expression of the SARS-CoV-2 Entry Proteins ACE2 and TMPRSS2, in Cells of

- the Olfactory Epithelium: Identification of Cell Types and Trends with Age. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11:1555–62.
5. Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C, Lipovsek M, Berge KVD, Gong B, et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying Covid-19-associated anosmia. *Sci Adv.* 2020;6:eabc5801.
 6. Bilinska K, Butowt R. Anosmia in Covid-19: A Bumpy Road to Establishing a Cellular Mechanism. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11:2152–5.
 7. Huynh PP, Ishii LE, Ishii M. What Is Anosmia? *JAMA.* 2020;324:206.
 8. Spinato G, Fabbris C, Polesel J, Cazzador D, Borsetto D, Hopkins C, et al. Alterations in Smell or Taste in Mildly Symptomatic Outpatients With SARS-CoV-2 Infection. *JAMA.* 2020;323:2089–90.
 9. Vaira LA, Salzano G, Deiana G, De Riu G. Anosmia and Ageusia: Common Findings in Covid-19 Patients. *Laryngoscope.* 2020;130:1787.
 10. Eliezer M, Hautefort C. MRI Evaluation of the Olfactory Clefts in Patients with SARS-CoV-2 Infection Revealed an Unexpected Mechanism for Olfactory Function Loss. *Acad Radiol.* 2020;27:1191.
 11. Vaira LA, Salzano G, Fois AG, Piombino P, De Riu G. Potential pathogenesis of ageusia and anosmia in Covid-19 patients. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020;10:1103–4.
 12. Kerslake R, Hall M, Randeve HS, Spandidos DA, Chatha K, Kyrou I, et al. Co-expression of peripheral olfactory receptors with SARS-CoV-2 infection mediators: Potential implications beyond loss of smell as a Covid-19 symptom. *Int J Mol Med.* 2020;46:949–56.
 13. Singh M, Bansal V, Feschotte C, Single-Cell A. RNA expression map of human coronavirus entry factors. *Cell Rep.* 2020;32:108175.
 14. 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(9):1200–3.
 15. Nakagawara K, Masaki K, Uwamino Y, Kabata H, Uchida S, Uno S, et al. Acute onset olfactory/taste disorders are associated with a high viral burden in mild or asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Int J Infect Dis.* 2020;99:19–22.
 16. Eshraghi AA, Mirsaeidi M, Davies C, Telischi FF, Chaudhari N, Mittal R. Potential Mechanisms for Covid-19 Induced Anosmia and Dysgeusia. *Front Physiol.* 2020:11.
 17. Islamoglu Y, Gemcioglu E, Ates I. Objective evaluation of the nasal mucosal secretion in Covid-19 patients with anosmia. *Ir J Med Sci.* 2020;13:1–3.
 18. Jalessi M, Barati M, Rohani M, et al. Frequency and outcome of olfactory impairment and sinonasal involvement in hospitalized patients with Covid-19. *Neuro Sci.* 2020;41:2331–8.
 19. Bryche B, Albin AS, Murri S, Lacôte S, Pulido C, Gouihl MA, et al. Massive transient damage of the olfactory epithelium associated with infection of sustentacular cells by SARS-CoV-2 in golden Syrian hamsters. *Brain Behav Immun.* 2020;89:579–86.
 20. Cazzolla AP, Lovero R, Lo Muzio L, Testa NF, Shirinzi A, Palmieri G, et al. Taste and Smell Disorders in Covid-19 Patients: Role of Interleukin-6. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11:2774–81.
 21. Butowt R, von Bartheld CS. Anosmia in Covid-19: Underlying Mechanisms and Assessment of an Olfactory Route to Brain Infection. *Neuroscientist.* 2020;11:1–22.
 22. Aragão MFV, Leal MC, Cartaxo Filho OQ, Fonseca TM, Valença MM. Anosmia in Covid-19 associated with injury to the olfactory bulbs evident on MRI. *Am J Neuroradiol.* 2020;41:1703–6.
 23. Eliezer M, Hamel A-L, Houdart E, Herman P, Housset J, Jourdain C, et al. Loss of smell in Covid-19 patients: MRI data reveals a transient edema of the olfactory clefts. *Neurology.* 2020;95:e3145–52.
 24. Kandemirli SG, Altundag A, Yildirim D, Tekcan Sanli DE, Saatci O, Olfactory Bulb MRI, Paranasal Sinus CT. Findings in Persistent Covid-19 Anosmia. *Acad Radiol.* 2020;28:28–35.
 25. Lu Y, Li X, Geng D, Nan Mei MD, Pu-Yeh W, Chu-Chang U, et al. Cerebral Micro-Structural Changes in Covid-19 Patients – An MRI-based 3-month Follow-up Study. *EClinicalMedicine.* 2020;25:100484.
 26. Somekh I, Yakub Hanna H, Heller E, Bibi H, Somekh E. Age-Dependent Sensory Impairment in Covid-19 Infection and its Correlation with ACE2 Expression. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39:e270–2.
 27. Beltrán-Corbellini Á, Chico-García JL, Martínez-Poles J, Rodríguez-Jorge F, Natera-Villalba E, et al. Acute-onset smell and taste disorders in the context of Covid-19: a pilot multicentre polymerase chain reaction based case-control study. *Eur J Neurol.* 2020;27:1738–41.
 28. Foster KJ, Jauregui E, Tajudeen B, Bishehsari F, Mahdavinia M. Smell loss is a prognostic factor for lower severity of coronavirus disease 2019. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;125:481–3.
 29. Izquierdo-Domínguez A, Rojas-Lechuga MJ, Chiesa-Estomba C, Calvo-Henríquez C, Ninchrtiz-Becerra E, Soriano-Reixach M, et al. Smell and taste dysfunction in Covid-19 is associated with younger age in ambulatory settings: A multicenter cross-sectional study. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2020;30:346–57.
 30. Rojas-Lechuga MJ, Izquierdo-Domínguez A, Chiesa-Estomba C, Calvo-Henrique C, Villareal IM, Cuesta-Chasco G, et al. Chemosensory dysfunction in Covid-19 out-patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020;19:1–8.
 31. Zahra SA, Iddawela S, Pillai K, Choudhury RY, Harky A. Can symptoms of anosmia and dysgeusia be diagnostic for Covid-19? *Brain Behav.* 2020;10:e01839.
 32. Barillari MR, Bastiani L, Lechien JR, Manelli G, Molteni G, Cantarella G, et al. A structural equation model to examine the clinical features of mild-to-moderate Covid-19: A multicenter Italian study. *J Med Virol.* 2020;93:983–94.
 33. 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. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020;277:2251–61.
 34. Butowt R, Bilinska K, Von Bartheld CS. Chemosensory Dysfunction in Covid-19: Integration of Genetic and Epidemiological Data Points to D614G Spike Protein Variant as a Contributing Factor. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11:3180–4.
 35. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, Yoon H, Theiler J, Abfalterer W, et al. Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the Covid-19 Virus. *Cell.* 2020;182:812–27, e19.
 36. 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;6:1–4.
 37. Gourtsoyannis J. Covid-19: Possible reasons for the increased prevalence of Olfactory and Gustatory dysfunction observed in European studies. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2020;71:3017–8.