

Ministério da Saúde

**FIOCRUZ**  
**Fundação Oswaldo Cruz**



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA  
SERGIO AROUCA  
ENSP

Maria de Fátima Torres Faria Viegas

**Distúrbios quimiossensoriais quantitativos na COVID-19: Anosmia e hiposmia: possíveis mecanismos fisiopatológicos e interferências com o trabalho. Uma *Overview***

Rio de Janeiro

2023

Maria de Fátima Torres Faria Viegas

**Distúrbios quimiossensoriais quantitativos na COVID-19: Anosmia e hiposmia: possíveis mecanismos fisiopatológicos e interferências com o trabalho: Uma *Overview***

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Ciências. Área de concentração: Toxicologia Ambiental.

Orientador: Prof. Dr. William Waissmann.

Coorientador: Prof. Dr. Nivaldo R. Villela.

Rio de Janeiro

2023

Título do trabalho em inglês: Quantitative chemosensory disorders in COVID-19: anosmia and hyposmia - possible pathophysiological mechanisms and interferences with work. An Overview.

V656d Viegas, Maria de Fátima Torres Faria.  
Distúrbios quimiossensoriais quantitativos na COVID-19: anosmia e hiposmia - possíveis mecanismos fisiopatológicos e interferências com o trabalho. Uma Overview / Maria de Fátima Torres Faria Viegas. -- 2023.  
185 f. : il.color, mapas.

Orientador: William Waissmann.  
Coorientador: Nivaldo Ribeiro Villela.  
Tese (Doutorado em Saúde Pública e Meio Ambiente ) - Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Rio de Janeiro, 2023.  
Bibliografia: f. 160-168.

1. Anosmia. 2. COVID-19. 3. Trabalhadores. 4. Hiposmia. 5. Fisiopatologia. I. Título.

CDD 616.2

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da Rede de Bibliotecas da Fiocruz com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Bibliotecário responsável pela elaboração da ficha catalográfica: Cláudia Menezes Freitas - CRB-7-5348  
Biblioteca de Saúde Pública

Maria de Fátima Torres Faria Viegas

**Distúrbios quimiossensoriais quantitativos na COVID-19: Anosmia e hiposmia: possíveis mecanismos fisiopatológicos e interferências com o trabalho: Uma *Overview***

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Ciências. Área de concentração: Toxicologia Ambiental.

Aprovada em: 10 de abril de 2023.

Banca Examinadora

Prof. Dr. Erick Braga Ferrão Galante  
Instituto Militar de Engenharia

Prof.<sup>a</sup> Dra. Livia Azeredo Alves Antunes  
Universidade Federal Fluminense

Prof.<sup>a</sup> Dra. Elvira S. Maciel  
Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Prof. Dr. Nivaldo R. Villela (Coorientador)  
Universidade Estadual do Rio de Janeiro

Prof. Dr. William Waissmann (Orientador)  
Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Rio de Janeiro

2023

Aos meus pais, amor incondicional, a quem dedico minha vida e todas as minhas vitórias.

Ao Ricardo, esposo amoroso, dedicado e companheiro de todos os momentos, pelo amor, apoio, paciência e compreensão ao longo de todo o período de elaboração deste estudo.

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente a Deus, pois sem Ele nada seria.

Aos orientadores e amigos, Prof.º. Drº. William Waissmann e Prof.º. Drº. Nivaldo R. Villela, pela competência e valiosas contribuições.

Aos Professores da Disciplina de Seminários de Tese de Doutorado pelas ricas inserções e pela forma generosa que conduziram a disciplina.

Aos Professores do “Curso Revisão Sistemática: teorias e práticas (curso extensivo 2022.1)” da UFF, pela competência, didática e disponibilidade ao longo do curso e além!

À querida amiga Barbara Costa Pereira pelo inestimável apoio, empatia, amizade e fé em períodos tão inóspitos.

Ao querido amigo Erick Galante pelas contribuições indispensáveis, incentivo, força e crença quando mais precisei.

A todos os docentes da Pós-Graduação, sobretudo os professores da Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP) e da Instituição FIOCRUZ, pela expertise, empenho e generosidade no compartilhamento de seus conhecimentos.

Aos colegas de curso, desde seus primórdios, pelo imensurável apoio, companheirismo, compartilhamento de todos os momentos, nem sempre fáceis em meio a esta experiência pandêmica, e por mostrarem que a diversidade é sempre profícua.

Às Secretarias Acadêmica e do Programa de Pós-Graduação de Saúde Pública e Meio Ambiente, pela eficiência e atenção durante todo o curso.

Às queridas amigas Thaís Fernandes e Joahsy Alves, pela inestimável contribuição, profissionalismo e apoio ao final deste processo. Sem vocês teria sido inexecutável.

Aos colegas de trabalho (Ministério do Trabalho e Emprego – Fundacentro/EARJ), por todo apoio, compreensão e incentivo na realização desta pós-graduação.

A todos os familiares e amigos queridos que acompanharam minha trajetória desde muito e torceram por um auspicioso desfecho ao longo dos últimos anos.

“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de  
água no mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota.”

(CALCUTÁ, 1979).

## RESUMO

Desde janeiro de 2020 pode-se testemunhar a crescente proliferação do novo Coronavírus, um dos maiores desafios e reveses da humanidade. As alterações neurológicas, notadamente, os distúrbios quimiossensoriais, são identificados como de alta prevalência no contexto desta pandemia, a curto e longo prazo. Atualmente, ainda se faz necessária uma revisão abrangente do mecanismo neural subjacente à tal disfunção. **Objetivos:** Caracterizar a apresentação clínica, os mecanismos fisiopatológicos dos distúrbios olfativo-gustativos associados à COVID-19 e, sua interferência em atividades laborais para lançar luz sobre sua patogênese e orientar profissionais de saúde em seu manejo e efeitos na saúde física e mental. **Métodos:** Foi realizada uma *Overview* de revisões sistemáticas, de acordo com o *handbook* de execução de revisões sistemáticas da Colaboração Cochrane e as diretrizes do PRISMA. Uma busca abrangente foi efetuada nas principais bases de dados, além de busca manual, pesquisa de citações dos artigos incluídos e *Grey Literature*, entre maio de 2021 e maio de 2022. A avaliação do risco de viés foi elaborada com base na ferramenta ROBIS e a avaliação da certeza da evidência foi realizada através da ferramenta GRADE narrativo. A análise estatística não foi aplicável. Foi também realizado um Ensaio Acadêmico sobre a saúde do trabalhador, com vistas a abordar a relevância do grave impacto destes efeitos à saúde, possíveis afastamentos e implicações legais no universo laboral. **Resultados:** De um total de 1959 artigos selecionados, 689 foram recuperados e 41 avaliados por elegibilidade. Após triagem dos textos completos, 14 foram considerados elegíveis para o estudo. Os desenhos de estudo, em sua maioria, foram observacionais. Dentre os desfechos evidenciados, os mais prevalentes são a disfunção neurossensorial; a disfunção condutiva e a teoria inflamatória. **Discussão:** Nesta *overview* foram discutidos os desfechos encontrados e sua importância, bem como os achados histopatológicos e de imagem que corroboram a fisiopatologia, para melhor compreensão da neuropatogênese. Pôde-se identificar limitações do estudo, em razão da potencial baixa qualidade metodológica e muito baixa certeza da evidência das revisões em virtude do alto risco de viés, grave evidência indireta e presença de viés de publicação, devidamente contextualizados. **Conclusões:** A magnitude observada da perda relatada de olfato e paladar entre os pacientes sugere que esses sintomas são marcadores importantes da doença, possibilitando a implementação precoce de medidas de isolamento e vigilância. É imperiosa a informação dos pacientes, e, notadamente, os trabalhadores, sobre a possível natureza prolongada desta condição configurando um dos sintomas da chamada "COVID longa". Do ponto de vista fisiopatológico, ainda evidenciam-se lacunas na elucidação das vias envolvidas na perda do olfato pelo SARS-CoV-2, entretanto, reitera-se que os efeitos a longo prazo desse vírus no sistema nervoso devem ser uma prioridade de pesquisa para referências futuras.

Palavras-Chave: anosmia; hiposmia; COVID-19; fisiopatologia; trabalhadores.

## ABSTRACT

Since January 2020 we have been able to witness the increasing proliferation of the new Coronavirus, one of humanity's greatest challenges and setbacks. Neurological alterations, notably chemosensory disorders, are identified as highly prevalent in the context of this pandemic, in the short and long term. Currently, a comprehensive review of the neural mechanism underlying this dysfunction is still needed. **Objectives:** To characterize the clinical presentation, the pathophysiological mechanisms of the olfactory-gustatory disorders associated with COVID-19 and its interference in work activities to shed light on its pathogenesis and guide health professionals in its management and effects on physical and mental health. **Methods:** An overview of systematic reviews was performed, according to the Cochrane Collaboration handbook for performing systematic reviews and PRISMA guidelines. A comprehensive search was carried out in the main databases, in addition to manual search, citation search of included articles and Gray Literature, between May 2021 and May 2022. The risk of bias assessment was prepared based on the ROBIS tool and the Assessment of evidence certainty was performed using the narrative GRADE tool. Statistical analysis was not applicable. An Academic Essay on workers' health was also carried out, with a view to addressing the relevance of the serious impact of these effects on health, possible absences and legal implications in the labor universe. **Results:** Of a total of 1959 articles selected, 689 were retrieved and 41 were evaluated for eligibility. After screening the full texts, 14 were considered eligible for the study. Most study designs were observational. Among the outcomes shown, the most prevalent are sensorineural dysfunction, conductive dysfunction and the inflammatory theory. **Discussion:** In this overview, we discuss the outcomes found and their importance, as well as the histopathological and imaging findings that corroborate the pathophysiology, for a better understanding of neuropathogenesis. We can identify limitations of the study, due to the potential low methodological quality and very low certainty of the evidence of the reviews due to the high risk of bias, severe indirect evidence and the presence of publication bias, duly contextualized. **Conclusions:** The observed magnitude of reported loss of smell and taste among patients suggests that these symptoms are important markers of the disease, enabling the early implementation of isolation and surveillance measures. It is imperative to inform patients, and, notably, workers, about the possible prolonged nature of this condition, configuring one of the symptoms of the so-called "long COVID". From the pathophysiological point of view, we still show gaps in the elucidation of the pathways involved in the loss of smell by SARS-CoV-2, however, we reiterate that the long-term effects of this virus on the nervous system should be a research priority for future references.

Keywords: anosmia; hyposmia; COVID-19; pathophysiology; workers.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	A timeline of events for the notice of neurological manifestations in COVID-19 patients.....	25
Figura 2 -	Níveis de evidência científica segundo o tipo de estudo.....	33
Figura 3 -	Distúrbios do Olfato.....	34
Figura 4 -	Etiologia dos distúrbios do olfato.....	36
Figura 5 -	Processamento central da informação olfativa.....	38
Quadro 1 -	Nível de Evidência Científica por Tipo de Estudo.....	50
Quadro 2 -	Tipos de Revisão.....	53
Figura 6 -	Níveis de evidência científica segundo o tipo de estudo.....	54
Figura 7 -	Proposta da nova pirâmide da medicina baseada em evidências.....	56
Quadro 3 -	Estratégia PEOS para formulação da questão da pesquisa.....	59
Quadro 4 -	Classificação dos níveis de evidência da ferramenta GRADE.....	65
Figura 8 -	Descrição geral sobre o processo de revisão sistemática da literatura.....	66
Figura 9 -	Fluxograma PRISMA 2020.....	67
Figura 10 -	Tamanho da amostra.....	69
Figura 11 -	Prevalência.....	69
Figura 12 -	Tipos de Disfunção Olfativa.....	70
Figura 13 -	Temporalidade.....	70
Figura 14 -	Resolução de Sintomas.....	70
Figura 15 -	Métodos diagnósticos.....	71
Figura 16 -	Representação gráfica para resultados ROBIS das revisões em estudo.....	127
Quadro 5 -	Avaliação da Certeza de Evidência (The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation - GRADE).....	130
Figura 17 -	Distribuição das publicações indexadas por país envolvendo diferentes descritores, nos anos de 2020, 2021 e 2022.....	134
Figura 18 -	Mapeamento de termos relevantes relacionados a “Anosmia e hiposmia” como distúrbios quimiossensoriais quantitativos na COVID-19, bem como possíveis mecanismos fisiopatológicos.....	135

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Principais eventos de contaminações virais.....	14
Tabela 2 -	Crêterios de Inclusão e exclusão utilizados no presente estudo.....	61
Tabela 3 -	Extra�o de dados- Aspectos metodológicos das RS incluídas.....	72
Tabela 4 -	Extra�o de dados- Principais achados das RS incluídas.....	75
Tabela 5 -	Sumário dos domínios ROBIS (risco de vieses).....	121

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	12
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA E REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	23
2.1	EFEITOS NEUROLÓGICOS DO SARS-CoV-2.....	24
2.2	PECULIARIDADES DA COVID-19.....	27
2.3	COMO A COVID-19 DANIFICA O CÉREBRO: UMA DOENÇA DIFERENTE.....	27
2.4	FISIOLOGIA DO OLFATO.....	31
<b>2.4.1</b>	<b>Potenciais distúrbios do olfato</b> .....	33
<b>2.4.2</b>	<b>Etiologia dos distúrbios olfativos</b> .....	34
<b>2.4.3</b>	<b>Relevância do olfato na percepção dos sabores, emoções e memória</b> .....	36
<b>2.4.4</b>	<b>Interação com o paladar</b> .....	38
<b>2.4.5</b>	<b>Essência protetora do olfato</b> .....	39
<b>2.4.6</b>	<b>Anosmia associada a infecções</b> .....	40
<b>2.4.7</b>	<b>Anosmia e COVID-19</b> .....	40
<b>3</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	43
<b>4</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	47
4.1	OBJETIVO GERAL.....	47
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	47
<b>5</b>	<b>REFERENCIAL METODOLÓGICO</b> .....	48
5.1	OVERVIEW.....	48
<b>5.1.1</b>	<b>Contextualização e relevância científica do método</b> .....	48
<b>5.1.2</b>	<b>Tipologia de Revisões Sistemáticas</b> .....	52
<b>5.1.3</b>	<b>Relevância clínica e Método</b> .....	58
<b>5.1.4</b>	<b>Estratégias de busca</b> .....	59
<b>5.1.5</b>	<b>Critérios de Elegibilidade</b> .....	61
<b>5.1.6</b>	<b>Extração de Dados</b> .....	61
<b>5.1.7</b>	<b>Avaliação do Risco de Viés – Ferramenta ROBIS</b> .....	62
<b>5.1.8</b>	<b>Avaliação da Qualidade das Evidências e Força das Recomendações em Saúde – Ferramenta GRADE</b> .....	64
<b>6</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	67
6.1	SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	67

6.2	CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS.....	68
6.3	DESCRIÇÃO DA PREVALÊNCIA.....	94
6.4	MÉTODO DE AVALIAÇÃO DE PROBLEMAS DO OLFATO E PALADAR..	97
6.4.1	<b>Ferramentas de avaliação subjetiva de disfunção olfativo-gustativa.....</b>	97
6.4.2	<b>Ferramentas de avaliação objetiva de disfunção olfativo-gustativa.....</b>	98
6.5	POSSÍVEIS MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS.....	99
6.6	PRINCIPAIS ACHADOS HISTOPATOLÓGICOS.....	111
6.7	PRINCIPAIS ACHADOS DE IMAGEM.....	114
6.8	ANÁLISE NARRATIVA.....	120
6.8.1	<b>Avaliação do Risco de Viés - Ferramenta ROBIS.....</b>	120
6.8.2	<b>Avaliação da Qualidade das Evidências e Força das Recomendações em Saúde- Ferramenta GRADE.....</b>	128
7	ANÁLISE BIBLIOMÉTRICA.....	133
8	DISCUSSÃO.....	136
9	CONCLUSÕES.....	141
10	<b>REALIZAÇÃO DE ENSAIO SOBRE SAÚDE DO TRABALHADOR.....</b>	143
10.1	INTRODUÇÃO.....	143
10.2	DESENVOLVIMENTO.....	144
10.2.1	<b>Introdução.....</b>	144
10.2.2	<b>Precarização do Trabalho, Risco de Desemprego e Saúde do Trabalhador: Ações Emergenciais em Pandemias.....</b>	146
10.2.3	<b>Impactos da perda do olfato na qualidade de vida: uma preocupação ocupacional?.....</b>	152
10.2.4	<b>Conclusões.....</b>	158
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	160
	<b>APÊNDICE 1 - MAPEAMENTO CONCEITUAL.....</b>	169
	<b>APÊNDICE 2 – ANÁLISE DE SENSIBILIDADE E PROTOCOLO PubMed.....</b>	174

## 1 INTRODUÇÃO

Desde janeiro de 2020 foi possível testemunhar, de forma surpreendente, a crescente proliferação do novo Coronavírus, também conhecido como SARS-CoV-2, que se converteu em um dos maiores desafios e reveses da humanidade. Não obstante, lidar com uma pandemia infecciosa de proporções continentais e mundiais não é, lamentavelmente, algo recente na história. Este contexto, traduzido e interpretado de distintas maneiras no decorrer do tempo, hoje assume uma importância específica que aqui se buscará destacar.

É sabido que surtos e epidemias de doenças se repetem pelos séculos com algumas semelhanças, tanto na forma de propagação quanto na contenção destas doenças, e têm atormentado a humanidade desde o início dos tempos. À vista disso, pôde-se equiparar esta pandemia com outras que ocorreram anteriormente e observar alguns dados análogos entre os casos.

As doenças infecciosas se espalharam pelo mundo na medida em que a população cresceu. Igualmente, nesta era moderna, os surtos são quase constantes, embora nem todos atinjam, como se sabe, o nível de uma pandemia, como o novo Coronavírus, causador da COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*).

No entanto, se a fixação territorial permitida pela agricultura permitiu o contágio relevante a grupos humanos, as rotas de comércio criaram novas oportunidades para interações humanas e de animais e aceleraram a disseminação de epidemias. Malária, tuberculose, hanseníase, gripe, varíola e outras apareceram, pela primeira vez, durante esses primeiros anos (UJVARI *et al.*, 2003).

Diante disso, consegue-se intuir que, quanto maior a evolução da civilização e seu progresso decorrente - com cidades maiores, rotas comerciais mais insólitas e maior contato com diferentes populações de pessoas, animais e ecossistemas, maior o potencial de pandemias ocorrerem

Antes do aprofundamento na história das pandemias, suas consequências e repercussões, é preciso esclarecer os conceitos e formas de transmissão de doenças, quais sejam:

- ⇒ Surto: Ocorre quando há um aumento inesperado do número de casos de determinada doença em uma região específica, como em um determinado bairro, por exemplo.
- ⇒ Epidemia: É identificada quando existe a ocorrência de surtos em várias regiões. A epidemia em nível municipal é aquela que ocorre quando diversos bairros apresentam certa doença, em nível estadual ocorre quando diversas cidades registram casos e em nível nacional, quando a doença ocorre em diferentes regiões do país. Exemplo: Em fevereiro deste ano, vinte cidades haviam decretado epidemia de dengue.
- ⇒ Pandemia: Esta, em uma escala de gravidade, é o pior dos cenários. Ela acontece quando uma epidemia se estende a níveis mundiais, ou seja, se espalha por diversas regiões do planeta, em um mesmo período. Cabe ressaltar que, aqui, observa-se uma contaminação sustentada. Neste tópico, a gravidade da doença não é determinante, mas sim, o seu poder de contágio e sua proliferação geográfica. Em 2009, a gripe A (ou gripe suína) passou de uma epidemia para uma pandemia quando a Organização Mundial da Saúde (OMS) começou a registrar casos nos seis continentes do mundo. E, em 11 de março de 2020, a COVID-19, de forma semelhante, passou de epidemia para o conceito de pandemia.
- ⇒ Endemia: Aqui não há relação com uma questão quantitativa. É uma doença que se manifesta com frequência e somente em determinada região, ou seja, de causa local. Neste caso se classificam doenças que se encontram em uma determinada zona, de maneira permanente, por anos e anos. A Febre Amarela, por exemplo, é considerada uma doença endêmica da região norte do Brasil.
- ⇒ Sindemia: Segundo o antropólogo médico americano Merrill Singer – criador do termo em 1990 – a sindemia é definida quando duas ou mais doenças interagem de tal forma que causam danos maiores do que a mera soma dessas duas doenças. Tal termo, que representa um neologismo que combina sinergia e pandemia, corrobora que o impacto dessa interação também é facilitado pelas condições sociais e ambientais que, de alguma forma, aproximam essas duas ou mais doenças ou tornam a população mais vulnerável ao seu impacto. Cabe ressaltar que, a interação com o aspecto social é o que faz com que não seja apenas uma comorbidade, e, diante de uma pandemia de extrema relevância, tal como a COVID-19, pode-se contemplar como ela interage com uma variedade de condições pré-existentes (diabetes, câncer, problemas cardíacos e muitos outros fatores) e identifica-se uma taxa desproporcional de resultados adversos em comunidades desfavorecidas, de baixa renda e de minorias étnicas, de acordo com Singer. Atualmente, o mundo vivencia esta realidade, visto que, desde a chegada do

coronavírus e a implementação dos protocolos de segurança, doenças pré-existentes foram agravadas e tratamentos paralisados em virtude das atuais condições de saúde pública. Além disso, o fator socioambiental teve grande influência nesse cenário (SCHUELER, 2020).

“Pandemia não é uma palavra para ser usada à toa ou sem cuidado. É uma palavra que, se usada incorretamente, pode causar um medo irracional ou uma noção injustificada de que a luta terminou, o que leva a sofrimento e mortes desnecessários”, afirmou Tedros Adhanom Ghebreyesus, diretor-geral da OMS, durante a proliferação da Covid-19 em março de 2020.

Relatos históricos de pandemias preocupam a humanidade há cerca de dois mil anos. Factualmente, nos últimos 30 anos, vem crescendo o número de surtos de vírus. Seguem, na Tabela 1, alguns dos principais eventos discriminados e explicitados a seguir (UNIFESP, 2020).

**Tabela 1** - Principais eventos de contaminações virais

(continua)

Nome	Período	Tipo	Mortos
Praga Antonine	165-180	Acredita-se que seja varíola ou sarampo	5M
Epidemia de Varíola Japonesa	735-737	Principal vírus da Varíola	1M
Praga Justiniano	541-542	Bactérias Yersinia pestis / ratos, pulgas	30-50M
Peste Negra	1347-1351	Bactérias Yersinia pestis / ratos, pulgas	200M
Surto de Varíola no novo mundo	1520 – em diante	Principal vírus da Varíola	56M
Praga de Londres	1665	Bactérias Yersinia pestis / ratos, pulgas	100,000
Praga Italiana	1629-1631	Bactérias Yersinia pestis / ratos, pulgas	1M
Pandemia de Cólera 1-6	1817-1923	Bactéria V. cholerae	1M+

**Tabela 1** - Principais eventos de contaminações virais

(conclusão)

Nome	Período	Tipo	Mortos
Terceira Praga	1885	Bactérias Yersinia pestis / ratos, pulgas	12M (China e Índia)
Febre amarela	Fim de 1800s	Vírus / Mosquitos	100,000-150,000 (U.S.)
Gripe Russa	1889-1890	Acredita-se que seja H2N2 (origem aviária)	1M
Gripe Espanhola	1918-1919	Vírus H1N1 / Porcos	40-50M
Gripe Asiática	1957-1958	Vírus H2N2	1.1M
Gripe de Hong Kong	1968-1970	Vírus H3N2	1M
HIV/AIDS	1981-Presente	Vírus / chimpanzés	25-35M
Gripe Suína	2009-2010	Vírus H1N1 / Porcos	200,000
SARS	2002-2003	Coronavírus / Morcegos, Civetas	770
Ebola	2014-2016	Ebola vírus / Animais selvagens	11,000
MERS	2015-Presente	Coronavírus / Morcegos, camelos	850
COVID-19	2019-Presente	Coronavírus - Desconhecido (possivelmente pangolins)	<b>6.870.462</b> Johns Hopkins University em 27/02/23

Fonte: <https://www.telessaude.unifesp.br/index.php/dno/opiniaio/231-a-história-das-pandemias>

Nota: Muitos dos números de mortos listados acima são as melhores estimativas com base nas pesquisas disponíveis. Alguns, como a Praga da Gripe Justiniana e Suína, estão sujeitos a debate com base em novas evidências.

- Praga Justiniano:

Este foi dos primeiros casos de pandemia registrados. Ocorreu por volta de 541 D.C. e se iniciou no Egito até chegar à capital do Império Bizantino. Provocada pela peste bubônica, transmitida através de pulgas em ratos contaminados, a enfermidade matou entre 500 mil a 1 milhão de pessoas apenas em Constantinopla, espalhando-se pela Síria, Turquia, Pérsia (Irã) e parte da Europa. Estima-se que a pandemia tenha durado mais de 200 anos e, possivelmente, reduzido a população europeia em 50%.

- Peste Negra

A história revela que em 1343 a peste bubônica foi, mais uma vez, a causa de outra pandemia que assolou em sua totalidade os continentes asiático e europeu. Com seu auge até o ano de 1353, a Peste ainda apareceu de forma intermitente até o começo do século XIX e matou entre 75 a 200 milhões de pessoas.

- Gripe Russa

Nos idos de 1580, existem relatos da primeira pandemia de gripe, que se espalhou pela Ásia, Europa, África e América. Séculos depois, em 1889, a Gripe Russa foi a primeira a ser documentada com detalhes, com proliferação inicial de duas semanas sobre o Império Russo e chegando até o Rio de Janeiro. No total, cerca de 1 milhão de pessoas morreram por conta de um subtipo da Influenza A.

- Gripe Espanhola

Em 1918, considerada uma das pandemias mais graves da história, a Gripe Espanhola causou a morte de 20 a 50 milhões de pessoas, afetando não só idosos e pacientes com sistema imunológico debilitado como também jovens e adultos. Com possível origem nos Estados Unidos, essa enfermidade quase dizimou as populações indígenas e levou a óbito cerca de 35 mil brasileiros. A taxa de mortalidade no Rio de Janeiro chegou a 2000%. Houve uma explosão da Influenza na capital, com uma estimativa de 15000 e 600000 doentes, equivalendo a 66% da população da cidade que adoeceria (GOULART, 2005).

De acordo com relatos da época, com possíveis cepas variáveis durante o século XX, a gripe ocasionou surtos pandêmicos nos anos de 1957 e 1968. Em 2009, uma variação da Gripe

Suína – anteriormente detida na década de 70 – assolou a América do Norte, Europa, África e Ásia oriental.

Olhar o nosso passado nos retoma ao nosso presente e ao que estamos vivendo. De acordo com o historiador Cláudio Bertolli Filho, a gripe, naquele momento, se desenvolveu de acordo com o padrão de mortalidade de cada grupo social. Portanto, a ideia de que a epidemia e/ou pandemia é democrática, não é verdadeira. Ela foi, especialmente violenta, em áreas que apresentavam deficiência da estrutura sanitária, tais como subúrbios e favelas, notadamente os indivíduos mais pobres e vulneráveis da população, em especial aqueles que tinham deficiência nutricional ou outras comorbidades, tal qual nos dias de hoje, pois a desigualdade social, tristemente, perdura. Desta forma, pôde-se apontar que tais epidemias ou pandemias, de forma geral, têm um lastro bastante amplo para além das vivências do discurso científico e do discurso médico.

À luz dos conhecimentos apresentados, a descoberta do agente causador de uma doença redefine a liberdade individual, e conforme Seidl (1913 apud GOULART, 2005, p. 133), “anulando o direito de contaminar os outros”, mesmo que para isso seja necessário a utilização de certa “coerção legal (...) para a proteção do maior número, atitude que não é somente legítima, mas se impõe às sociedades como um de seus deveres essenciais”.

O discurso proferido por Seidl em 1913, em conferência na Biblioteca Nacional, demonstra que a doença, como fenômeno social, se traduz em uma ocasião para legitimar o poder institucional e intelectual da Medicina, inclusive como sistema social, e o potencial das políticas públicas (BRITO, 1997). O diagnóstico médico altera a variedade de opções disponíveis para o indivíduo modelar a si próprio, seu comportamento, sua natureza e seu significado como membro da sociedade. Uma vez que uma epidemia se caracteriza como paradigma de interdependência, torna-se imperativo criar mecanismos capazes de, pelo menos, administrar seus impactos.

À vista disso, segundo Goulart (2005), é incontestável o papel da ciência para jogar luz a esta questão, para que, cada vez mais, seja possível minimizar seus impactos, aumentar o aprendizado e melhorar o enfrentamento à doença, com vistas a normatizar os hábitos, costumes e comportamentos dos indivíduos diante dela, visando diminuir sua incidência e os efeitos negativos da interdependência, parte das relações biológicas que então se estabelecem. As políticas de saúde, por sua vez, quando efetivas, aumentam a capacidade de intervenção do Estado sobre o território nacional, vendo em suas ações, tanto urbanas quanto rurais, uma forma de avançar sua governabilidade sobre a sociedade brasileira.

Em inúmeras sociedades antigas, justificativas para tais doenças surgiam por uma multiplicidade de aspectos. Pessoas acreditavam que espíritos e deuses infligiam doenças e destruição àqueles que mereciam sua ira. Essa percepção não científica muitas vezes levou respostas desastrosas, em termos de políticas públicas, que resultaram na morte de milhares, senão milhões.

Em meio a tantas teorias, cabe ilustrar aqui, de acordo com Czeresnia (2001), a concepção da teoria miasmática, consolidada a partir do século XVII, que iria se manifestar, no entanto, por uma interpretação de mundo drasticamente distinta da medicina grega. A teoria da constituição epidêmica centrava-se sobre os fenômenos atmosféricos, retomando o estudo das mudanças das estações, dos ventos etc. e sua influência sobre o corpo humano e a consequente ocorrência de doenças. Entretanto, no século XVIII, pensava-se que o ar era composto de partículas que constituiriam elementos químicos. O miasma seria concebido como substância química, embora não estivessem estabelecidas as relações entre esses elementos e as ainda então denominadas emanações que corrompiam a atmosfera. À vista disso, não se pôde especificar a natureza química dos miasmas. Nesse período, segundo a autora, a cosmovisão ambiental sustentava-se em explicações imprecisas que coexistiam com uma ciência experimental ainda incipiente.

Conforme Olaya (2020), redator do Jornal El País, o historiador bizantino Procópio de Cesareia, em relato sobre a Praga de Justiniano, traçou as origens desta (a bactéria *Yersinia pestis*) até a China e o nordeste da Índia, através de rotas comerciais terrestres e marítimas para o Egito, onde entrou no Império Bizantino através de portos mediterrâneos.

Uma pandemia que chegou do estrangeiro e que se espalhava rapidamente dos portos onde chegavam os passageiros infectados — assintomáticos ou não —, sem nenhum medicamento que pudesse pará-la, todos os habitantes confinados em suas casas para evitar contágios, a paralisação total da economia, o exército vigiando as ruas, médicos infectados trabalhando à exaustão, milhares de mortos diários sem enterrar durante muitos dias porque os que cavavam já não davam conta [...] [VIANA (2011) *apud* OLAYA (2020)].

Segundo o redator, a despeito da semelhança, esta não é a crônica do SARS-CoV-2, que assolou o mundo em 2020. É o relato feito por Procópio de Cesareia (História das Guerras), sobre o surto de peste bubônica que devastou o mundo entre 541 e 544, da China às costas da Hispânia. O estudo *La plaga de Justinian, segons el testimoni de Procopi* (A Praga de Justiniano, segundo o Testemunho de Procópio), de Jordina Sales Carbonell, pesquisadora da Universidade de Barcelona, faz referência à atualidade desse relato de 1.500 anos atrás. Olaya (2020)

transcreve abaixo o que a arqueóloga e historiadora do *Institut de Recerca en Cultures Medievales* (Instituto de Pesquisa em Culturas Medievais) relata.

Em 1 de abril de 2020, determinadas semelhanças e paralelismos do comportamento humano frente a um vírus e suas consequências nos parecem tão próximas e atuais que, apesar da tragédia que estamos vivendo em primeira pessoa, nunca podemos deixar de nos maravilhar de como a história se repete (OLAYA, 2020).

Acrescenta Olaya (2020) que Cesareia sendo conselheiro do general bizantino Belisário o acompanhou em suas campanhas, transformando-se assim em “testemunha privilegiada” de uma pandemia que recebeu o nome de praga de Justiniano. Disse o historiador: “Foi declarada uma epidemia que quase acabou com todo o gênero humano da qual não há forma possível de dar nenhuma explicação com palavras, sequer de pensá-la, a não ser nos remitir à vontade de Deus”. Ele continua dizendo que a epidemia não afetou somente uma parte limitada da Terra, nem somente um grupo determinado de homens e nem se reduziu a uma estação concreta do ano. Ela se espalhou e se alimentou de vidas humanas, por diferentes que fossem as pessoas umas das outras, sem excluir naturezas e idade. Desse modo, a doença não tinha limites, “até aos extremos do mundo, como se tivesse medo de que algum recanto escapasse”.

Alguns historiadores atribuem aqui o início da Idade das Trevas. Olaya (2020) cita Carbonell (2020) quando relata que após um ano a peste chegou à capital do Império, Bizâncio (atual Istambul) e assolou-a durante quatro meses. Pessoas em confinamento e isolamento totais - pois isso era obrigatório aos doentes - impondo-se uma espécie de autoconfinamento espontâneo, e intuitivamente voluntário para o restante e boa parte motivado pelas próprias circunstâncias. Por certo, “não era nada fácil ver alguém nos locais públicos, pelo menos em Bizâncio, uma vez que todos os saudáveis ficavam em casa, cuidando dos doentes e chorando os mortos”. E o faziam “com roupas comuns, como simples particulares”, o que historiadores da Universidade de Barcelona traduzem com certa ironia “como o moletom da época” (CARBONELL, 2020).

À vista disso, como era de se esperar a economia desabou, e todas as atividades cessaram; assim como os artesãos abandonaram todos os empregos e trabalhos seculares e/ou informais (OLAYA, 2020). E, ao contrário da nossa atualidade, as autoridades foram incapazes de organizar serviços essenciais. Tornou-se difícil conseguir qualquer alimento e muitos doentes tiveram suas vidas abreviadas pela ausência de artigos de primeira necessidade. Muitas pessoas morriam por falta de cuidados, pois os responsáveis pela emergência estavam esgotados

pela falta de descanso. Muitos relatos constam os picos de mortalidade que subiram de 5.000 a 10.000 vítimas por dia, e até mais (OLAYA, 2020). Como resultado, nos idos do século XIV, surge a prática da quarentena, em um esforço para proteger as cidades costeiras das epidemias de peste, prática esta que perdura até hoje. Historiadores afirmam que as autoridades portuárias cautelosas exigiram que os navios que chegassem a Veneza dos portos infectados estivessem ancorados por 40 dias antes do desembarque, daí a origem da palavra quarentena do italiano “*quaranta giorni*”, ou 40 dias (DOT.LIB, 2020).

Uma das primeiras instâncias a depender de geografia e análise estatística ocorreu em Londres em meados do século 19, durante um surto de cólera. Em 1854, o Dr. John Snow chegou à conclusão de que a cólera estava se espalhando através da água contaminada e decidiu apresentar os dados de mortalidade da vizinhança diretamente em um mapa. Este método revelou um conjunto de casos em torno de uma bomba específica da qual as pessoas estavam tirando água (SANTOS, 1994).

Ao fim da pandemia, lembra a historiadora Carbonell, manifestou-se um aspecto positivo, pois as críticas entre aqueles que haviam sido partidários das diversas facções políticas foram abolidas. Muitos deixaram de realizar maldades, visto que a necessidade os levava a aprender o que era a honradez, ainda que, após algum tempo, os velhos hábitos tenham ressurgido. A historiadora vislumbra um certo otimismo e esperança de poder seguir em frente sem tropeços em nenhuma pedra (OLAYA, 2020).

É evidente que a urbanização no mundo em desenvolvimento está trazendo cada vez mais moradores rurais para bairros mais densos, enquanto o aumento da população está pressionando ainda mais o meio ambiente. Ao mesmo tempo, o tráfego aéreo de passageiros quase dobrou na última década. Essas macrotendências estão tendo um impacto profundo na propagação de doenças infecciosas.

É, em alguma medida, surpreendente notar como alguns desses patógenos que nos afetam ainda hoje têm uma longa história, que tem seu início justamente quando os seres humanos se tornaram sedentários e se aglomeraram num único local, há mais ou menos 10 mil anos. "Nesse período, o gado da região da Ásia era acometido por um vírus que passou para a África e a Europa antes de ser extinto. Sabemos que ele é geneticamente semelhante ao sarampo", afirma Ujvari (2003). Ainda segundo o autor, tudo o que um agente infeccioso precisa para sofrer mutações, se combinar e pular para os seres humanos: na pandemia de H1N1 de 2009, que se originou no México, os estudos mostraram que o vírus influenza que causou todo aquele problema era uma mistura de quatro cepas diferentes. "Duas eram de origem suína, uma veio das aves e a outra dos seres humanos".

De acordo com a Organização das Nações Unidas (ONU), em 2007, a quantidade de pessoas vivendo nas cidades ultrapassou, pela primeira vez na história, a proporção de moradores das áreas rurais e, atualmente, mais de 4 bilhões de pessoas vivem em áreas urbanas do planeta e esta situação pode ser agravada a depender das condições sanitárias mais básicas (esgoto, água encanada etc.) de muitos municípios.

Diante deste cenário, depreende-se que o excesso de mobilidade entre países e povos facilita imensamente a disseminação de um vírus. Essas macrotendências estão tendo um impacto profundo na propagação de doenças infecciosas. Portanto, é imprescindível ter a noção de que ninguém vai estar seguro até que todo o mundo esteja verdadeiramente seguro.

É difícil calcular e prever o verdadeiro impacto da COVID-19, pois o surto ainda está em andamento e os pesquisadores ainda estão aprendendo sobre essa nova forma de coronavírus. Segundo o Observatório COVID-19, inserido no Portal Fiocruz, a pandemia de COVID-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2 ou Novo Coronavírus, tem originado repercussões não apenas de cunho biomédico e epidemiológico em escala global, mas também repercussões e impactos sociais, laborais, econômicos, políticos, culturais e históricos sem precedentes na história recente das epidemias.

À luz deste contexto, a estimativa de infectados e mortos concorre diretamente com o impacto sobre os sistemas de saúde, e, notadamente o nosso SUS, com a exposição de populações e grupos vulneráveis, a sustentação econômica do sistema financeiro e da população, a saúde mental das pessoas em tempos de confinamento e temor pelo risco de adoecimento e morte, acesso a bens essenciais como alimentação, medicamentos, transporte, entre outros. Também de acordo com o Portal, a necessidade de ações para contenção da mobilidade social como isolamento e quarentena, que, sabidamente, não foram executados com excelência e seriedade neste país, bem como a velocidade e urgência de testagem de casos, medicamentos e vacinas evidenciam implicações éticas e de direitos humanos que irão requerer no futuro, em alguma medida, análise crítica e prudência.

Diante do exposto, pode-se deduzir que, mesmo com suas diferenças biológicas, sociais, temporais e geográficas, as pandemias costumam resguardar alguns pontos em comum, como o caos social, mudanças de comportamento e disseminação de informações falsas, muito frequente atualmente.

Ao visitarmos o passado, fica clara a necessidade de investir e valorizar cada vez mais as pesquisas científicas, os estudos e os profissionais da saúde, pois, infelizmente, mesmo com um histórico tão grande de pandemias, ainda há muito o que avançar para impedir que esse tipo de fenômeno volte a assolar de forma avassaladora e fatal a humanidade. Este é o desafio que

será deixado de legado às futuras gerações. Esta pandemia ainda não chegou ao fim, mas sabe-se que enfrentar a próxima pandemia é questão de tempo. Resta saber como a humanidade vai estar preparada para o novo desafio.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA E REFERENCIAL TEÓRICO

De acordo com vários estudos até o presente momento, a infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), correlacionada com a síndrome respiratória aguda grave (SRAG), pode resultar em sinais e sintomas neurológicos por diferentes mecanismos (ORSUCCI *et al.*, 2020). Apesar de a infecção direta do sistema nervoso central ser questionável ou muito rara e as complicações parainfecciosas (por exemplo, neuropatias inflamatórias) serem infrequentes, o delírio e a encefalopatia séptica são comuns em pacientes gravemente enfermos. A disfunção olfativa e a dor de cabeça são muito comuns em casos leves, especialmente em pessoas mais jovens e mulheres. A dor muscular é comum em casos leves e graves e, nos pacientes mais comprometidos, é acompanhada por níveis elevados de creatinofosfoquinase (CPK) e por um provável dano miopático real. Ainda de acordo com Orsucci *et al.* (2020), o AVC isquêmico foi relatado como uma possível complicação da hipercoagulabilidade associada à infecção grave por SARS-CoV-2, sendo tal dado comprovado em autópsias minimamente invasivas (AMI).

A maioria das manifestações neurológicas pode ocorrer no início da doença. Assim sendo, durante o período pandêmico, os neurologistas estão ainda mais envolvidos e alertas. Diante deste cenário imprevisto, a prática neurológica, segundo Orsucci *et al.* (2020), não será a mesma até que uma vacina esteja disponível e totalmente difundida no mundo.

Dentro desta lógica, Helms (2020) publicou um estudo no periódico *New England Journal of Medicine* documentando os sintomas neurológicos em pacientes com COVID-19, que variavam de simples dificuldades cognitivas a confusão mental e, até mesmo afasia (incapacidade de falar), derrames e convulsões. Para sua surpresa, todos são sinais de encefalopatia, o termo mais comum para danos ao cérebro, algo que os pesquisadores de Wuhan, na China, onde a pandemia surgiu, já haviam notado em pessoas infectadas pelo novo coronavírus em fevereiro de 2020. Para mais, este vírus, sabidamente, afeta praticamente todos os sistemas do organismo. As estimativas de prevalência exata variam, mas, segundo a autora, aproximadamente 50% dos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 apresentaram manifestações neurológicas.

Como agravante, muitas pessoas com sinais do SARS-CoV-2 nunca serão realmente testadas para o vírus, especialmente se não têm tosse ou febre. Isso significa que, se elas tiverem sintomas neurológicos, talvez nunca saibam se isso está relacionado à COVID-19. Segundo Robert Stevens, professor de Anestesiologia e Medicina Intensiva na Faculdade de Medicina

Johns Hopkins, existe uma porcentagem significativa de pacientes de COVID-19 cujo único sintoma é confusão mental e que, com certeza, estamos diante de uma pandemia secundária de doenças neurológicas.

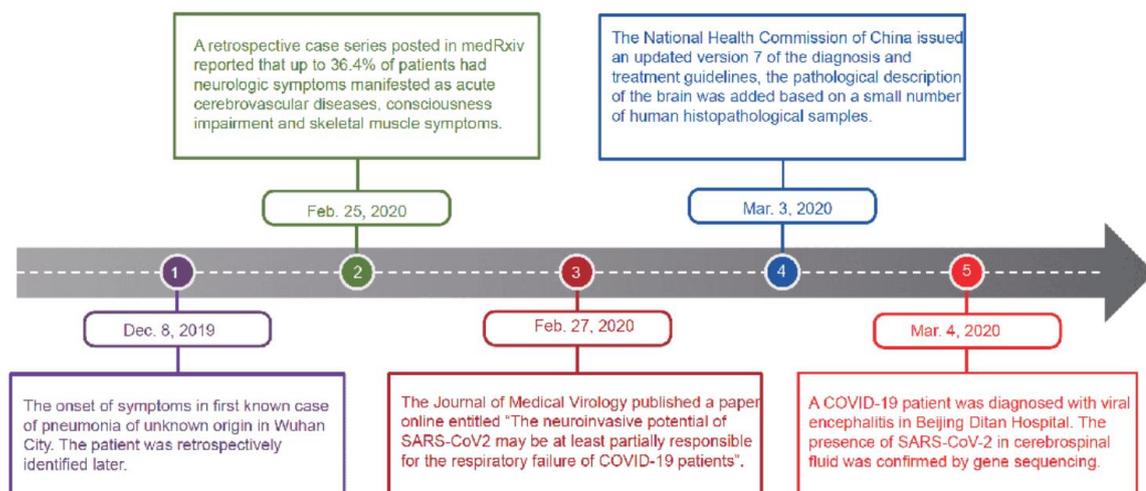
## 2.1 EFEITOS NEUROLÓGICOS DO SARS-CoV-2

Em face desta premissa, este estudo intenciona demonstrar os efeitos da neuroinvasão do SARS-CoV-2, tendo, deste modo, o sistema nervoso, incluindo o cérebro, como outro potencial alvo, que requer atenção e proteção. Com base nos conceitos de Li, Z., Huang *et al.* (2020), em vigência do surto do novo coronavírus (COVID-19), e sua lamentável e vertiginosa disseminação em torno de vários países do mundo, caracterizando tal doença como uma pandemia, a espécie humana enfrenta uma batalha de vida ou morte com a síndrome respiratória aguda grave pelo coronavírus 2 (SARS-CoV-2). Porém aqui, reitera o autor, a atenção não deve ser confinada a órgãos gerais cujas disfunções eram, relativamente, de fácil observação, como pulmão, rim e fígado; ou seja, da mesma forma, o cérebro não deve ser negligenciado devido à potencial neuroinvasão de SARS-CoV-2, que nos incita a manter um alerta sobre o início de doenças neurológicas, seus sintomas, diagnóstico precoce e neuroproteção. Ele afirma que alguns estudos histopatológicos em humanos mostraram que vários órgãos estão envolvidos, incluindo pulmões, baço e nódulos linfáticos hilares, coração e vasos sanguíneos, fígado e vesícula biliar, rim, cérebro, glândula adrenal, esôfago, estômago e intestinos.

Especificamente, edema e degeneração neuronal parcial foram observados em tecidos cerebrais (CHINA NHCotPsRo, 2020). Uma proporção de pacientes com COVID-19 na cidade de Wuhan, apresentou em sua avaliação neurológica, sinais como dor de cabeça (cerca de 8%), náuseas e vômitos (1%) (CHEN *et al.*, 2020).

A esta altura, uma série de 214 casos retrospectivos de COVID-19 apontou que até 36,4% dos pacientes tiveram sintomas neurológicos manifestados como doença cerebrovascular aguda, comprometimento da consciência e alterações músculo esqueléticas (MAO *et al.*, 2020). Também há relato de um paciente de COVID-19 com encefalite viral no Hospital Beijing Ditan. A fundamentação se deu pela confirmação posterior por sequenciamento de genes (dados não publicados) de SARS-CoV-2 no líquido cefalorraquidiano. Conforme mostrado na Figura 1, essas descobertas sugerem que os pacientes com COVID-19 devem ser tratados imediatamente para reduzir complicações para além dos pulmões. Isso pode diminuir a taxa de mortalidade.

**Figura 1** – (Color online) A timeline of events for the notice of neurological manifestations in COVID-19 patients.



Fonte: Li, Z., Huang *et al.* (2020)

Diante deste quadro, observa-se a evolução dos sintomas neurológicos nesta atual pandemia, que não se limitou a estes dados. Ainda segundo Li, Z., Huang *et al.* (2020), estudos anteriores mostraram que o cérebro era o principal órgão alvo para infecções de quase todos os betacoronavírus, incluindo SARS-CoV e MERS-CoV, tanto em pacientes quanto em animais experimentais (LI *et al.*, 2020). À luz da semelhança estrutural entre SARS-CoV-2 e betacoronavírus, é altamente provável que o SARS-CoV-2 também possua efeito correlato neuroinvasivo e propriedades neurotróficas. Além disso, ambos, SARS-CoV-2 e SARS-CoV compartilham o mesmo receptor hospedeiro com a enzima conversora de angiotensina 2 humana (ECA2) (HAMMING *et al.*, 2004), um componente importante do sistema renina-angiotensina (RAS) do cérebro. A existência de um RAS cerebral intrínseco independente com todos os seus componentes tem sido bem estabelecida.

O autor destaca que vírus respiratórios humanos podem penetrar no Sistema Nervoso Central (SNC) por trajetórias distintas que envolvem desde o sistema olfativo, vascular, nervos trigêmeos, o líquido e o sistema linfático (DESFORGES *et al.*, 2020). Existem, até o presente momento, fortes evidências de que os mecanismos de infecção encontrados anteriormente para SARS-CoV podem ser aplicáveis para SARS-CoV-2, no que concerne aos riscos de neuroinvasão (HUANG *et al.*, 2020).

Cabe ressaltar que os pacientes COVID-19 enfrentam hoje desafios neuropsicológicos e neurológicos, pois, se por um lado a rápida transmissão da doença com risco de vida, a auto quarentena e avaliações médicas não só aumentam a possibilidade de problemas psicológicos

e mentais, incluindo ansiedade e depressão, também reduzem a possibilidade de intervenção psicológica oportuna. Para mais, a disseminação viral no tecido cerebral, sabidamente pode ser acompanhada por neuroinflamação e disfunção do endotélio vascular, que contribuem para o comprometimento cognitivo, especialmente em pacientes frágeis ou idosos (TOTH *et al.*, 2017). Tais implicações a longo prazo não devem ser desconsideradas. Essas alterações serão bem mais deletérias sob condições de hipóxia causada pela síndrome de dificuldade respiratória aguda por SARS-CoV-2. Isto posto, avaliação neurológica precoce e detecção patogênica de líquido cefalorraquidiano (LCR) devem ser considerados para identificação e manejo oportunos de complicações neurológicas. Ao fim e ao cabo, uma vacina com perfil de segurança e eficácia, além de possíveis medicamentos antivirais que possam cruzar a barreira hematoencefálica, se fazem mandatórios.

Com o objetivo de esclarecer tais efeitos, o Laboratório de Neuroimagem do Hospital das Clínicas da Unicamp associado ao Instituto Brasileiro de Neurociência e Neurotecnologia (Brainn) realiza um estudo em pacientes de COVID-19 para avaliar o impacto da doença no sistema nervoso a longo prazo.

Segundo Clarissa Lin Yasuda, neurologista e pesquisadora da Unicamp, "é extremamente intrigante e não sabemos a razão pela qual o vírus causa tantos problemas neurológicos. A via olfatória é uma possível porta de entrada, mas não apenas ela justificaria os problemas". Neste estudo, foram detectados, em Ressonância Magnética (RNM), alterações cerebrais sutis. A hipótese é que o vírus poderia causar alterações estruturais ou mesmo da função cerebral, ou até algum grau de atrofia, avaliou a neurologista. Desde o início da pandemia, pesquisadores tentam desvendar a ação no corpo humano do SARS-CoV-2 que, apesar de ser um vírus respiratório, ataca diversos órgãos e pode levar à morte não somente pelo dano que causa ao pulmão. Publicações recentes nas revistas científicas *New England Journal of Medicine* e *Brain* registram os sintomas neurológicos em pacientes com a doença, que variam de perda de olfato, também conhecida como anosmia e perda do paladar, chamada de ageusia (objetos desta tese), e formigamento à encefalite e acidente vascular cerebral (AVC).

O Sistema de Vigilância Epidemiológica do Ministério da Saúde aponta que 50% dos pacientes mais graves sobrevivem. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a chance de sequelas aumenta em pacientes graves que tiveram permanência prolongada em unidade de terapia intensiva (UTI) e necessidade de uso de ventilação mecânica.

Neste contexto, como Médica do Trabalho, não poderei me furtar a, nesta fase, aludir sobre o universo laboral, suas repercussões não só com relação à gravidade e efeitos da doença, como consequências do afastamento, e possíveis repercussões no trabalho da permanência dos

sintomas neurológicos, notadamente os efeitos olfativo-gustativos (anosmia e ageusia), em particular nas profissões que dependam de peculiaridades organolépticas.

## 2.2 PECULIARIDADES DA COVID-19

Desde o início da pandemia, tornou-se cada vez mais claro que o SARS-CoV-2 não é apenas uma versão “turbo” do vírus influenza, causador do resfriado comum. Ele apresenta características peculiares, incomuns e, por vezes, aterrorizantes, conferindo alta complexidade à doença. Fazendo uma analogia, a maioria das pandemias virais, incluindo as de gripe, têm uma curva de mortalidade em "U", matando os mais jovens e os mais velhos. Recentemente, identificam-se relatos de casos graves também em crianças.

Outra particularidade desta atual pandemia é o fato de que também afeta desproporcionalmente os homens: eles são até 70% dos internados em UTI em todo o mundo, embora homens e mulheres tenham sido infectados em taxas iguais.

Ainda de acordo com Stevens, há o fato de que uma porcentagem enorme de pessoas portadoras do vírus não apresenta sintomas. As estimativas variam, mas um relatório de testes em massa da Islândia descobriu que 50% da população que carregava o vírus era assintomática. E enquanto cerca de 80% das pessoas que desenvolvem a COVID-19 se livram do coronavírus com facilidade, uma pequena porcentagem, cerca de 5%, piora rapidamente e em poucos dias pode evoluir para óbito, por SRAG e/ou falência de vários órgãos, entre outras disfunções. Ainda há que se considerar a recém-divulgada Síndrome Pós-COVID, como, por exemplo, a Síndrome Inflamatória Multissistêmica, que pode ocorrer tanto em adultos, como em crianças, deixando inequívoca a complexidade da enfermidade, impelindo virologistas a se debruçarem muito tempo sobre o assunto para tentarem entender a biomecânica do invasor. Ainda existem mais perguntas do que respostas.

## 2.3 COMO A COVID-19 DANIFICA O CÉREBRO: UMA DOENÇA DIFERENTE

Evidencia-se através de diversos estudos que se multiplicam em progressão geométrica, a intensa complexidade e dinâmica desta patologia, pois há alguns meses, se havia alguma evidência publicada de que o SARS-CoV-2 poderia atravessar a barreira hematoencefálica, atualmente, pode-se afirmar que sim. Embora os sintomas neurológicos sejam menos comuns na COVID-19 do que os problemas pulmonares, é notório que a recuperação de lesões neurológicas, a depender da gravidade, geralmente é incompleta e pode levar muito mais tempo

em comparação com outros sistemas orgânicos (por exemplo, o do pulmão) e, portanto, resultar em uma incapacidade geral muito maior e, possivelmente, mais mortes, e, até o presente momento, não existem tratamentos que impeçam danos ao cérebro.

De acordo com Sharifian-Dorche *et al.* (2020), assim como outras epidemias de coronavírus (CoV), tais como, a síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-1) e a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) foram associadas a complicações neurológicas, há evidências crescentes indicando que tais manifestações também ocorrem em pacientes com COVID-19. Neste âmbito, os autores realizaram uma revisão sistemática (RS) com o objetivo de resumir as informações disponíveis sobre os efeitos potenciais dos diferentes tipos de CoV no sistema nervoso e descrevem uma gama de complicações neurológicas que foram relatadas no decurso da COVID-19.

Nesta RS o objetivo foi comparar as queixas neurológicas mais comuns nas infecções por coronavírus (SARS-CoV-1, MERS-CoV e SARS-CoV-2), as quais foram separadas em três grupos: sintomas relacionados ao envolvimento do SNC, sintomas relacionados ao envolvimento do sistema nervoso periférico (SNP) e sintomas relacionados à lesão do músculo esquelético ou distúrbio da junção neuromuscular (JNM). Entre estes foram citados anosmia, ageusia, como consequência do acometimento de pares cranianos, cefaleia e complicações mais graves, tais como, acidente vascular cerebral, comprometimento da consciência, convulsões e encefalopatia também foram relatadas. Em decorrência desta investigação, os autores concluem que, a despeito do número de pacientes ser muito diferente entre as respectivas pandemias, os relatos de complicações neurológicas durante e após a COVID-19 estão crescendo progressivamente. Consequentemente, o conhecimento abrangente dessas complicações contribuirá para o alerta aos profissionais de saúde, com vistas ao diagnóstico precoce e ao tratamento oportuno.

Igualmente, de acordo com Najjar *et al.* (2020), os casos graves são tipicamente associados a respostas inflamatórias aberrantes e excessivas, como já previsto. Estes incluem a supra regulação sistêmica significativa de citocinas, quimiocinas e mediadores pró-inflamatórios, associados com a produção aumentada de proteínas de fase aguda, como hiperferritinemia e proteína C reativa elevada (PCR), bem como linfocitopenia. As complicações neurológicas da infecção por SARS-CoV-2 são altas entre aqueles com doenças graves e críticas. Nesta revisão, o autor destaca as complicações do sistema nervoso central (SNC) associadas à COVID-19 atribuídas ao envolvimento primário do SNC devido à neuroinvasão direta rara e, mais comumente, sequelas secundárias do SNC devido à hiperinflamação sistêmica inata exuberante.

Sob esta ótica, vários autores descrevem, atualmente, as possíveis consequências neurológicas do SARS-CoV-2, a exemplo de Montalvan *et al.* (2020) que realizaram uma revisão sistemática de artigos nas bases de dados PubMed, SCOPUS e EMBASE. As evidências revisadas incluem patogênese, neuroinvasão, encefalite, Síndrome de Guillain-Barré, encefalomielite disseminada aguda (ADEM), esclerose múltipla, polineuropatia e doença cerebrovascular. Os sintomas comuns relatados incluíram hiposmia, dores de cabeça, fraqueza e alteração da consciência. Encefalite, desmielinização, neuropatia e acidente vascular cerebral foram associados ao COVID-19. A infecção pela placa cribriforme e bulbo olfatório e a disseminação por transferência trans-sináptica são alguns dos mecanismos propostos. Cabe ressaltar com relevância que, a invasão do centro cardiorrespiratório medular pelo SARS-CoV-2 pode contribuir para a insuficiência respiratória refratária observada em pacientes com COVID-19 criticamente enfermos. Portanto, concluem os autores, que o número crescente de relatos de distúrbios neurológicos atrelados a COVID-19, acrescenta aos modelos experimentais emergentes com neuroinvasão como uma preocupação razoável de que o SARS-CoV-2 é um novo neuropatógeno. E isto necessita ser esclarecido em pesquisas futuras como fundamento de possíveis distúrbios neurológicos agudos e crônicos.

Nesta mesma diretriz, Pinzon *et al.* (2020), realiza uma revisão sistemática que evidencia doença cerebrovascular subjacente em 8,5% (IC95% 4,5-13,5%) dos estudos. Os achados neurológicos variaram de sintomas inespecíficos e específicos em pacientes com COVID-19 e alguns sintomas ou doenças graves podem se manifestar na fase posterior da doença. Os autores alertam, portanto, que médicos devem estar cientes da presença de sinais e sintomas neurológicos como a queixa principal da COVID-19, a fim de melhorar o manejo e prevenir a piora ou a cronicidade do desfecho dos pacientes.

Em concordância com Yavarpour-Bali e Ghasemi-Kasman (2020), a invasão direta, via hematogênica e o transporte retrógrado e anterógrado ao longo dos nervos periféricos são considerados os principais mecanismos de neuroinvasão do SARS-CoV-2. Neste estudo, os autores descrevem suas possíveis rotas de entrada no sistema nervoso e as manifestações neurológicas desta infecção no sistema nervoso central (SNC) e no sistema nervoso periférico (SNP). Além disso, a neuropatologia do vírus e seus impactos em outras doenças neurológicas foram discutidos. Em um dos mecanismos citados, as respostas inflamatórias e imunológicas levam a uma tempestade de citocinas. Alguns dos pacientes com COVID-19 grave podem apresentar síndrome de tempestade de citocinas, como já evidenciado. Tempestades de citocinas intracranianas resultam em quebra da barreira hematoencefálica e aumento da migração de leucócitos. Nesse processo, o vírus não tem invasão direta ou desmielinização

parainfecciosa. Em novo pressuposto, os autores fazem referência à hipóxia como outro processo que resulta em danos ao tecido nervoso.

A proliferação do vírus e a subsequente disfunção alveolar levam à hipóxia no SNC. Além disso, ocorre aumento do metabolismo anaeróbico, vasodilatação cerebral, obstrução do suprimento sanguíneo cerebral e cefaleia devido a isquemia e congestão após a infecção viral. A se manter a hipóxia, a função cerebral piora e pode até levar ao coma ou morte. A hipóxia grave também pode resultar em distúrbio cerebrovascular agudo, como acidente vascular cerebral isquêmico agudo. Avaliando a questão quimiossensorial, tema preponderante desta tese, Yavarpour-Bali e Ghasemi-Kasman (2020) reitera que foi demonstrado que os pacientes com COVID-19 perdem os sentidos do olfato e do paladar. A perda do olfato pode ser decorrente do dano direto ao bulbo olfatório e da resposta inflamatória na cavidade nasal, que bloqueia a ligação dos odorantes aos receptores olfatórios. Leva muito tempo para os neurônios danificados formarem sinapses bem-sucedidas com o bulbo olfatório. Com relação à disfunção do paladar, as moléculas de citocinas em pacientes com COVID-19 podem ter como alvo as papilas gustativas e causar ageusia. Outra hipótese para o sentido do paladar alterado está relacionada à capacidade do SARS-CoV-2 de ocupar o sítio de ligação do ácido siálico nas papilas gustativas, o que resulta na aceleração da degradação das partículas gustativas.

A prevalência de alteração do olfato e paladar em pacientes hospitalizados com COVID-19 foi calculada, de acordo com o autor, em cerca de 34% em um estudo. Porém, não houve menção sobre o tempo de início desses sintomas em comparação com outros. Em consonância com este estudo e para superar a insuficiência de dados, um estudo transversal em 202 pacientes com SARS-CoV-2 foi realizado e a prevalência, intensidade e tempo de uma alteração do sentido do olfato ou paladar em pacientes com COVID-19 foram analisados. Os resultados indicaram que 130 pacientes (64,4%) apresentaram alteração do olfato ou paladar. Destes 130 pacientes, 45 pacientes (34,6%) também relataram congestão nasal. Em relação ao tempo de alteração do olfato ou aparecimento do paladar em comparação com outros sintomas, eles relataram que 24 pacientes (11,9%) antes dos outros sintomas, 46 pacientes (22,8%) ao mesmo tempo e 54 pacientes (26,7%) após os outros sintomas mostraram alterações de paladar e olfato.

Lechien *et al.* (2020) analisaram um total de 417 pacientes com COVID-19 leve a moderado para as disfunções olfativas e gustativas. De 417 pacientes, 357 pacientes (85,6%) apresentaram disfunção olfatória, sendo que, entre eles, 284 (79,6%) pacientes apresentaram anosmia e 73 (20,4%) pacientes apresentaram hiposmia durante o curso da doença. Além disso, 12,6% desses pacientes eram fantasmáticos e 32,4% dos pacientes eram parósmicos. Congênere

ao relatório anterior, o momento da alteração no sentido do olfato ou início do paladar em comparação com os outros sintomas também foi examinado neste estudo. A disfunção olfatória ocorreu antes (11,8%), depois (65,4%) ou ao mesmo tempo que o aparecimento de outros sintomas (22,8%). Outrossim, 342 pacientes (88,8%) relataram disfunção gustativa. Contudo, nenhuma associação significativa foi encontrada entre comorbidades e o desenvolvimento de distúrbios olfativos ou gustativos. Estima-se que a disfunção olfatória em 56% dos pacientes será permanente após a resolução dos sintomas gerais da COVID-19. Em 63,0% dos pacientes, o distúrbio olfatório permaneceu mesmo após a resolução dos outros sintomas. A razão provável para a persistência desses sintomas é a infecção das células basais horizontais em repouso e ativadas. Essas células-tronco de reserva são ativadas durante danos aos tecidos e, também, expressam os receptores ECA2 e TMPRSS2.

Cabe ressaltar aqui a relevância dos impactos neurológicos da COVID-19 em pacientes já portadores de doenças neurológicas subjacentes, como por exemplo a Doença de Parkinson, atuando como um possível estressor e alterando a via de síntese dopaminérgica. A esclerose múltipla (EM) é outra doença neurológica que a infecção por COVID-19 pode ameaçar, tanto pelo tratamento com imunomoduladores, comprometendo o sistema neurológico, como também por excessiva resposta imunológica.

Com dedução semelhante, diversos autores afirmam que a manifestação respiratória pode estar associada à invasão do vírus ao centro cardiorrespiratório no tronco encefálico. De acordo com tais narrativas, os sintomas neurológicos em pacientes com COVID-19 estão associados à gravidade da doença. Embora essas manifestações neurológicas mais graves sejam raras, podem causar complicações se não forem diagnosticadas e tratadas precocemente. Como as manifestações neurológicas costumam ser inespecíficas em estágios iniciais da infecção por COVID-19, o risco de diagnóstico incorreto ou tardio aumentará. Devido aos graves impactos do COVID-19 no sistema nervoso, mais estudos são necessários para elucidar os efeitos de longo prazo do SARS-CoV-2 na função do sistema nervoso e é de interesse esclarecer os mecanismos exatos de sua neuroinvasão, bem como executar estudos *in vivo* e *in vitro* que corroborem comportamentos neuroinvasivos do SARS-CoV-2.

## 2.4 FISIOLOGIA DO OLFATO

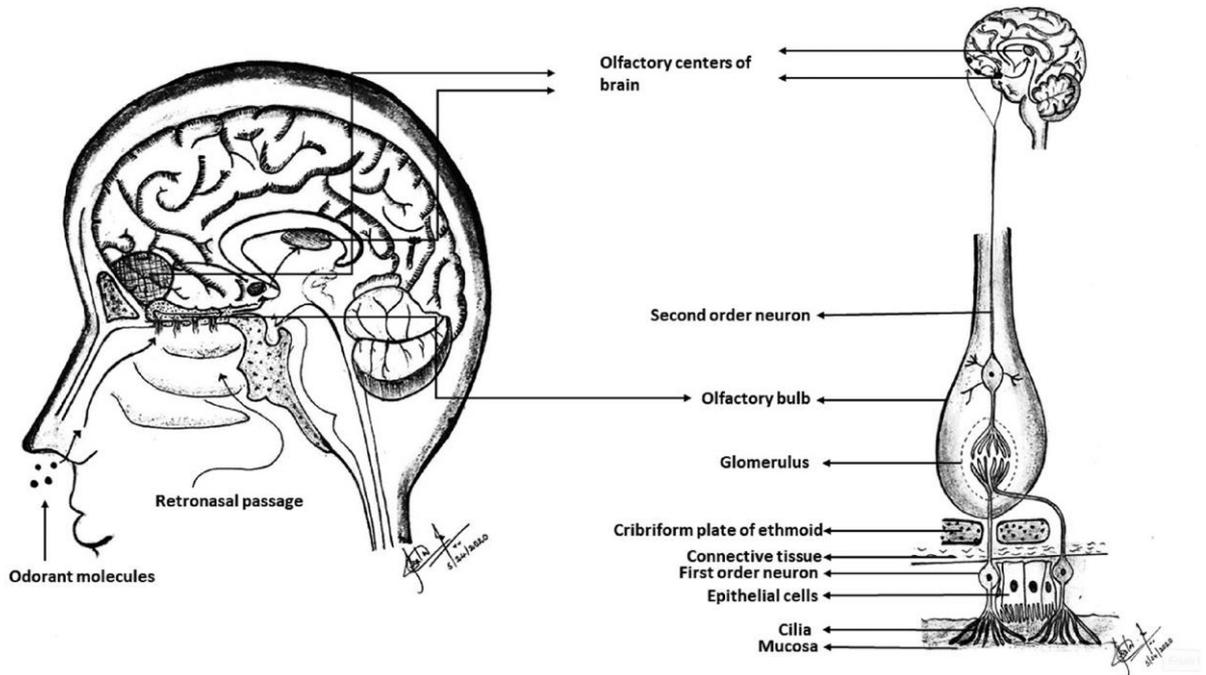
Sabe-se que o olfato é um dos sentidos químicos, envolvendo a detecção de estímulos químicos e a conversão desses estímulos em energia elétrica para percepção via sistema nervoso central. De acordo com Thomas *et al.* (2020), além de desempenhar um papel na determinação

do sabor de alimentos e bebidas, o olfato atua como um sistema de alerta precoce para detectar perigos. Tem sido demonstrado que a redução da função olfativa está também associada à perda de apetite, ao risco de se consumir alimentos de má qualidade e, em muitas pessoas, a problemas relacionados à cocção, por motivos óbvios.

Diante do exposto, pode-se hipotetizar que o olfato ajuda na possível prevenção da intoxicação alimentar. O autor reforça ainda que o olfato também desempenha um papel significativo no processo de prazer da comida. Acredita-se que a maioria das informações sobre o sabor dos alimentos venha do olfato. A falta de olfato adequado também tem sido associada à perda e, em alguma medida, ganho de peso. De forma curiosa, ele é relatado na literatura como ligado às emoções, sejam elas positivas ou negativas (THOMAS *et al.*, 2020). A qualidade de vida é significativamente reduzida em pacientes com distúrbios olfativos, como será mencionado mais adiante. Tais distúrbios têm sido relatados como características proeminentes que podem ser possíveis sinais precoces de doenças neurodegenerativas (DN), o que pode ser potencializado com a infecção pelo SARS-CoV-2. Cabe ressaltar que a perda dessa sensação foi outorgada como um dos primeiros sintomas manifestados na COVID-19, podendo ser imputada como potencial marcador da doença.

No que concerne a fisiologia do olfato, Thomas *et al.* (2020), menciona que a quimiossensação do olfato é mediada pelos nervos cranianos I (olfativo) e V (trigêmeo). O I é responsável pelo olfato, enquanto o V medeia a inervação sensorial geral, incluindo a quimiossensação. O epitélio olfativo presente na parte superior das narinas contém células olfativas, que são as células receptoras do olfato. Um potencial de ação é gerado quando a molécula odorante se liga ao receptor olfativo. O potencial de ação é conduzido pelos axônios desses neurônios aferentes primários até o bulbo olfatório, onde ocorre a sinapse com os neurônios de segunda ordem. Anatomicamente, o bulbo olfatório está posicionado sobre a lâmina cribiforme do osso etmoidal. Esses neurônios de segunda ordem formam o trato olfatório que transporta sinais para os centros superiores do cérebro que incluem os córtices olfativos primário e secundário. Segundo Izquierdo *et al.* (2020), o olfato é o único sentido que não estabelece sinapse no tálamo e se dirige à córtex cerebral primária. O ser humano tem aproximadamente 350 genes odorantes funcionais que codificam os receptores de proteínas que interagem com seu próprio subconjunto de substâncias que correspondem a substâncias que conduzem todo o mecanismo de identificação do odor. A Figura 2 mostra as estruturas grosseiras envolvidas no olfato e nas vias olfativas.

**Figura 2-** Estruturas grosseiras envolvidas no olfato e nas vias olfativas.

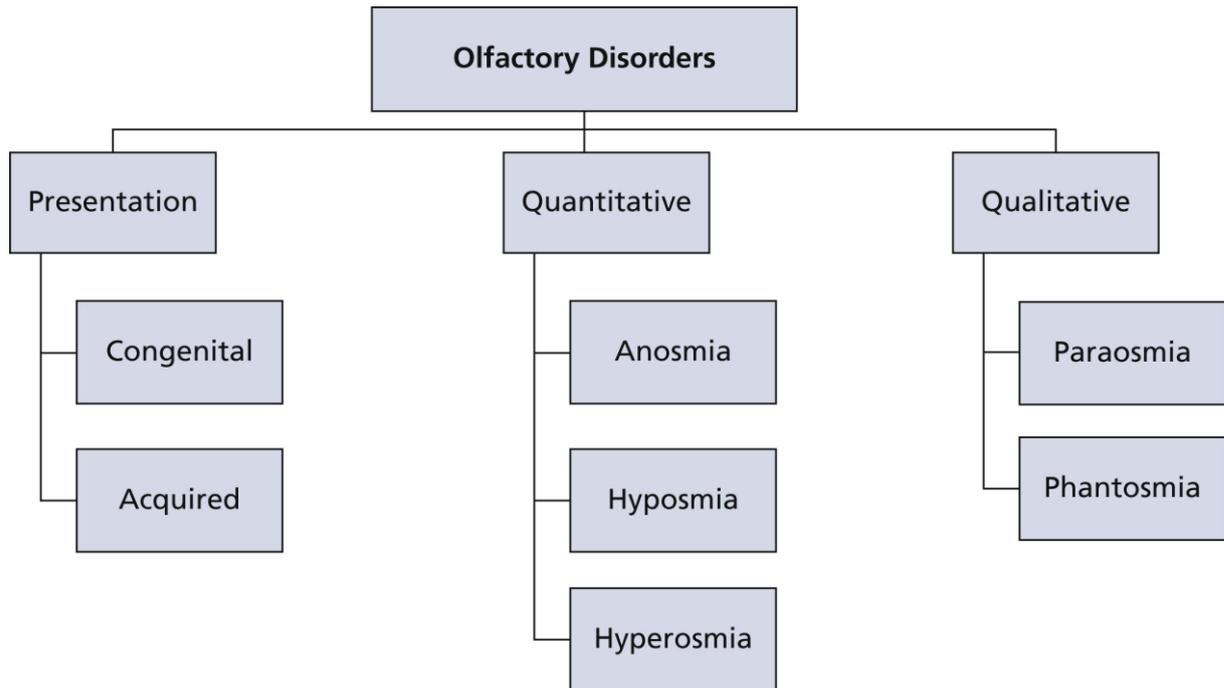


Fonte: Desenho cortesia da Dra. Sita M. Baddireddy.

#### 2.4.1 Potenciais distúrbios do olfato

Como bem ressalta Thomas *et al.* (2020), os distúrbios do olfato podem ser classificados como congênitos ou adquiridos. É fato que nascer com um distúrbio olfativo é raro. Quantitativamente, os distúrbios olfativos podem ser divididos em anosmia, hiposmia e hiperosmia. Anosmia é a incapacidade de perceber odores e inclui anosmia total, que é a incapacidade de perceber todos os odores, e anosmia parcial, que é a incapacidade de perceber alguns, mas não todos os odores. A capacidade reduzida de olfato é denominada hiposmia. A capacidade aprimorada de cheirar é chamada de hiperosmia, que é relativamente rara. Fisiologicamente, a percepção olfativa, tanto em detecção, memória, como identificação, pioram com a idade. Embora a detecção do odor aumente e alcance seu ponto máximo durante a terceira até a quarta década de vida, o reconhecimento/memória e sua identificação diminuem na sexta década (IZQUIERDO *et al.*, 2020).

Os distúrbios do olfato podem ser categorizados qualitativamente como parosmia e fantosmia. Percepção de cheiro distorcida na presença de odorante é disosmia ou parosmia. Em particular, quando essa percepção é fétida, é chamada de cacosmia. A fantosmia refere-se à percepção de um odorante na ausência de um e é uma forma de alucinação olfativa. Destaco que tais distúrbios qualitativos não são objetivo deste estudo. A Figura 3 mostra a classificação dos distúrbios olfativos.

**Figura 3 - Distúrbios do Olfato**

Fonte: Anosmia - A review in the context of coronavirus disease 2019 and orofacial pain - Davis C. Thomas, BDS, DDS, MSD, MSc Med, MSc; Sita Mahalakshmi Baddireddy, BDS, MDS; Divya Kohli, BDS, MDS

Os graus de anosmia e hiposmia podem ser classificados como leve, moderado, grave (para hiposmia) e total entre populações de pacientes que experimentaram eventos perigosos por causa de um distúrbio do olfato. Chama atenção o relato de que o risco de eventos perigosos aumentou proporcionalmente com o aumento do grau de comprometimento olfativo. Com base em testes olfativos quantitativos, segundo Thomas *et al.* (2020), a prevalência geral de disfunções olfativas foi relatada de forma variada, de aproximadamente 20% a 25% em estudos anteriores. Um estudo de 2017, portanto anterior à COVID-19, posicionou a prevalência geral em uma média de 20% e a prevalência em idosos em uma média de 40%.

#### 2.4.2 Etiologia dos distúrbios olfativos

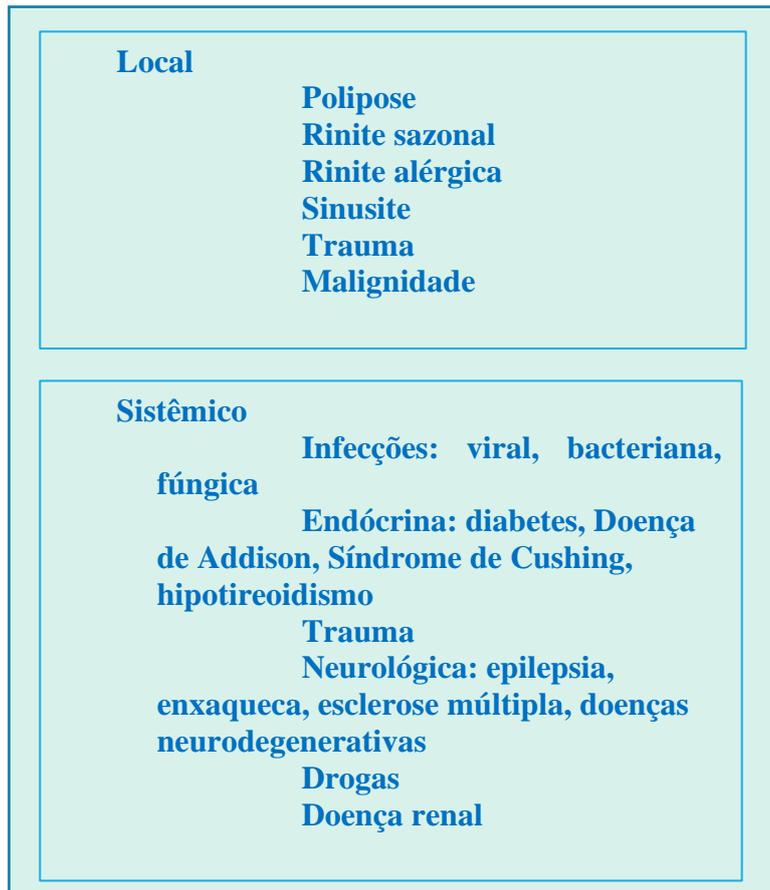
Em seu artigo, Thomas *et al.* (2020), com base na etiologia, categorizam os distúrbios olfatórios como locais ou sistêmicos. Os distúrbios olfativos ocorrem mais comumente devido a doenças nasais locais. Tais doenças podem impedir que os odorantes atinjam o epitélio nasal devido a problemas condutivos (mecânicos) e inflamatórios. Esses problemas incluem polipose, rinite sazonal, rinite alérgica, sinusite e trauma ou malignidade do nariz, seios paranasais e

nasofaringe. Numerosos fatores sistêmicos são conhecidos por estarem associados a distúrbios do olfato. É notório que muitas infecções bacterianas, virais e fúngicas estão associadas a distúrbios do olfato e traumas envolvendo a cabeça também têm sido associados a disfunções olfativas. Algumas anormalidades do olfato estão envolvidas em várias condições neurológicas. Disfunções olfativas, incluindo aura, já foram documentadas com epilepsia. Há também relatos de literatura mostrando a presença de disfunções olfativas relacionadas a episódios de enxaqueca e associação da osmofobia com tal sintoma está bem documentada. Alguns destes odores foram relatados como desencadeadores de enxaquecas. Em menor grau, a enxaqueca também pode estar associada à fantosmia e à cacosmia.

Distúrbios olfativos são vistos em pacientes com esclerose múltipla. À medida que a doença progride, o comprometimento da função olfativa aumenta. As doenças neurodegenerativas, incluindo Parkinson e Alzheimer, têm sido associadas a disfunções olfativas. Estudos têm sugerido que distúrbios olfatórios podem ser um indicador precoce dessas doenças.

Além disso, relata o autor, várias entidades de doenças endocrinológicas foram documentadas como tendo uma associação com distúrbios do olfato. Diabetes, doença de Addison, síndrome de Cushing e hipotireoidismo são algumas das doenças endócrinas associadas a disfunções do olfato. Distúrbios renais crônicos e sua relação com disfunções do olfato, incluindo hiposmia e anosmia, têm sido documentados na literatura. As funções olfativas também são alteradas em doenças hepáticas. Certos medicamentos, como antibióticos e antidepressivos, são conhecidos por causar disfunção olfativa. Como se pode observar, são muitas as causas que podem gerar tais alterações. A figura 4 apresenta, de forma resumida, a etiologia dos distúrbios olfativos.

**Figura 4 - Etiologia dos distúrbios do olfato.**



Fonte: Anosmia: A review in the context of coronavirus disease 2019 and orofacial pain - Davis C. Thomas, BDS, DDS, MSD, MSc Med, MSc; Sita Mahalakshmi Baddireddy, BDS, MDS; Divya Kohli, BDS, MDS.

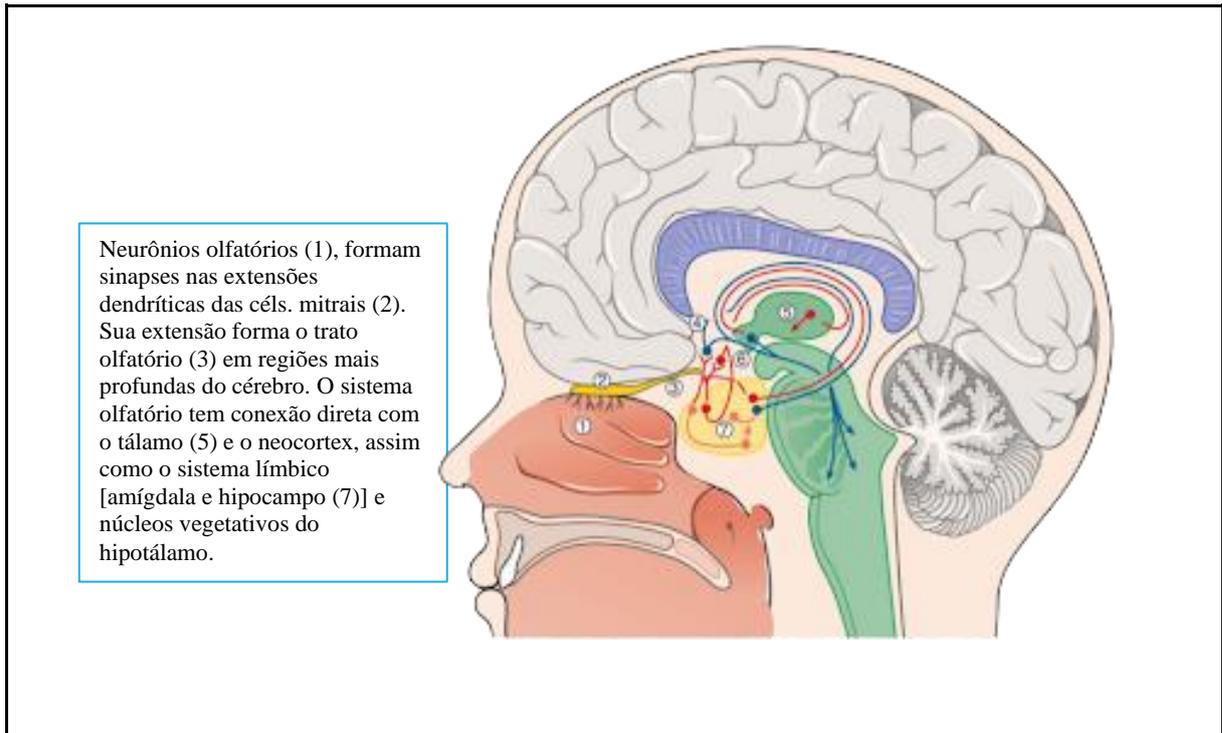
### **2.4.3 Relevância do olfato na percepção dos sabores, emoções e memória**

Ainda de acordo com Thomas (2020), a inervação sensorial das estruturas orais, periorais e nasais provém predominantemente do nervo trigêmeo. Os sistemas trigêmeo e olfativo são entidades distintas, mas inter-relacionadas na cavidade nasal. Em geral, a maior parte dos estimulantes quimiossensoriais ao entrar na cavidade nasal produz sensações olfativas e trigêmeas. É notório que a estimulação do nervo trigêmeo por tais estimulantes pode produzir diferentes sensações como queimação, formigamento e picadas e há forte evidência de que o nervo trigêmeo trabalha simultaneamente com o nervo olfativo para provocar a percepção do olfato. Neste contexto, variações na sensibilidade do nervo trigêmeo também foram relatadas coexistindo em pacientes com distúrbios olfatórios, certamente pela concomitância de ações junto ao nervo olfativo.

Em seu pertinente artigo sobre o senso humano do olfato, Walliczek-Dworschak (2017), faz uma ampla abordagem sobre sua fisiologia e comportamento, abrangendo não só sinais físicos como emocionais. Neste contexto, a percepção de estímulos olfativos é influenciada emocionalmente. Os odores desagradáveis geralmente são percebidos mais rapidamente do que os agradáveis e, além disso, levam a um ritmo cardíaco acelerado. Segundo os autores, isso também pode ser demonstrado em um estudo usando potenciais relacionados a eventos olfativos (oERP), onde o odor desagradável produziu uma resposta mais precoce em comparação com os odores agradáveis (pêssego e rosa). O mecanismo pelo qual os odores desagradáveis são percebidos mais rapidamente e estão ligados a emoções negativas como nojo, por exemplo, é sugerido para refletir a função de alerta do sistema olfativo. Para mais, foi demonstrado que também a familiaridade influencia a percepção de odores, e que existe uma correlação positiva entre a familiaridade e a agradabilidade de um estímulo olfativo.

Deste modo, pode-se inferir que os odores também estão intimamente ligados às memórias do passado, capazes de evocar emoções fortes, resgatando ainda mais sua relevância. Um perfume especial, por exemplo, pode evocar memórias de cenas há muito esquecidas e sentimentos ligados ao passado (memórias evocadas por odores). Tal associação parece ser mais forte quanto mais importantes forem essas emoções para a pessoa afetada (WALLICZEK-DWORSCHAK *et al.*, 2017). Não é de surpreender que o mesmo estímulo olfativo possa provocar respostas diferentes em diferentes sujeitos, a depender se o odor estava inicialmente relacionado a um evento bom ou ruim.

**Figura 5** - Processamento central da informação olfativa.



Fonte: Wallczek e Dworshak *et al.* (2017).

#### 2.4.4 Interação com o paladar

Não é novidade a interação entre diversos sentidos, assim sendo, o paladar, o olfato e o tato contribuem para dar sabor aos alimentos e bebidas. O olfato desempenha um papel importante na percepção dos sabores. Uma conexão neurológica entre as sensações olfativas e gustativas está bem documentada na literatura. O olfato através de passagens retronasais específicas está envolvido na percepção do gosto e do sabor. De acordo com Doty *et al.* (2022), a maioria das pesquisas refere que pacientes não conseguem distinguir entre olfato e paladar, o último refletindo sensações mediadas pelo paladar, como doce, azedo, amargo, salgado e salgado/caldo. Clinicamente, quase todas as queixas de perda do "gosto" refletem, na verdade, distúrbios olfativos. No processo de mastigação, moléculas voláteis do alimento percorrem a cavidade nasal através da parte posterior da cavidade oral. Este fenômeno é responsável pelo olfato retronasal. Neste cenário, pode-se reconhecer que disfunções olfativas são conhecidas por afetar a função gustativa. Segundo Thomas (2020), frequentemente, os pacientes que têm distúrbios do paladar também apresentam distúrbios olfativos em vez de disfunção gustativa e podem não estar completamente cientes da presença ou gravidade da anosmia ou hiposmia, por este motivo a importância de seu diagnóstico. A disgeusia, por sua vez, é uma percepção alterada do paladar em resposta a um estímulo gustativo e o conceito de fantogeusia nos remete

a um gosto desagradável em virtude de uma alucinação gustativa (na ausência de qualquer estímulo).

Desta forma, em concordância com a descrição de Doty *et al* (2022), em muitos casos, não está claro se, ou em que grau relativo, cheiro, sabor ou ambos estão comprometidos pela infecção por SARS-CoV-2. O autor se reporta a uma meta-análise recente de 241 estudos que concluiu que a perda do paladar é um sintoma distinto do COVID-19, com uma taxa de prevalência combinada de 39,4%. No entanto, apenas 2% dos estudos empregaram testes de sabor validados e seus achados são ambíguos. Um pequeno número relatou efeitos significativos nas pontuações médias dos testes de sabor, enquanto outros relataram taxas de prevalência de 12%, 18%, 23% e 26%. Infelizmente, por óbvio, as pesquisas também sofrem com a dependência do autorrelato, que muitas vezes está em desacordo com o desempenho dos testes medidos, pois um número significativo de pessoas desconhece um distúrbio de paladar ou olfato antes de ser testado objetivamente, independentemente de sua causa, reforçando a necessidade de testes empíricos. Em razão disto, observa-se que aqueles usando medidas objetivas tinham uma taxa de prevalência estimada maior do que aqueles baseados apenas em autorrelato.

#### **2.4.5 Essência protetora do olfato**

A história mostra que, comparados com outros mamíferos e outros animais, com a evolução, os humanos perderam grande porcentagem de sua capacidade olfativa, assim afirma Thomas (2020). Uma de suas funções é que os humanos usem o olfato para detectar a qualidade relativa do alimento que está prestes a ser consumido, usando o olfato como sentido de proteção para verificar se o alimento é adequado para ingestão. A literatura sugere que aproximadamente 50% dos pacientes com disfunções olfativas podem ingerir alimentos podres e aproximadamente 30% podem ingerir alimentos queimados, podendo causar intoxicação alimentar. Isso aponta para uma possível natureza protetora do olfato em relação ao sustento da vida. O olfato sozinho pode não servir totalmente a essa função protetora, mas pode fazê-lo em conjunto com outros sentidos, como a gustação. A anosmia ou hiposmia, inclusive, tem sido conhecida por induzir hábitos de consumo potencialmente deletérios, como a ingestão excessiva de alimentos doces e ricos em gordura. Isto para dizer o mínimo, pois, o sentido do olfato vai muito além disso, notadamente, no que concerne a proteção e, sobretudo, segurança.

#### **2.4.6 Anosmia associada a infecções**

Sabe-se que a anosmia não é uma prerrogativa recente suscitada pela COVID-19. Diversos patógenos, como bactérias e vírus, são conhecidos por causar distúrbios olfativos. As causas mais comuns são infecções nasais locais e doenças respiratórias superiores, causadas pelos mais diversos agentes. Pacientes com sinusite crônica apresentam sintomas de dor e perda persistente do olfato mesmo após tratamento médico ou cirúrgico. Comenta-se que as infecções virais causem danos ao epitélio olfatório e que disfunções olfativas como anosmia e hiposmia são comuns durante infecções graves do trato respiratório superior e persistem por muito tempo após a resolução dos outros sintomas. Em vista disso, a identificação viral é fundamental para indicar o papel do vírus no distúrbio olfativo.

O mecanismo subjacente à disfunção olfativa nas infecções ainda é controverso. Pode ser o resultado de um problema condutivo, ou seja, mecânico (impedindo que o ar chegue ao neuroepitélio olfativo), ou pode ser o resultado de inflamação nasal (função inibidora). Já é descrita alguma evidência de que a anosmia pós viral pode ser mediada centralmente, com diminuição do metabolismo de certas regiões do cérebro nas quais a informação olfativa é percebida. Essa anosmia pós viral também é pouco responsiva ao tratamento, embora medicamentos anti-inflamatórios ou esteróides sejam benéficos em alguns casos, bem como a fotobiomodulação.

#### **2.4.7 Anosmia e COVID-19**

No momento atual, é sabido que a pandemia de COVID-19 instigou pesquisadores a investigar a associação dessa nova doença à anosmia. A COVID-19, como descrito, é causada por uma nova cepa de coronavírus, o coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2). Além das características clínicas comuns, como tosse seca, febre, dor de garganta, falta de ar e cefaleia, e outras que se apresentaram com o tempo, a depender de novas variantes, há vários relatos de anosmia e hiposmia associados a essa condição. Os primeiros relatos de anosmia ocorrendo em pacientes com COVID-19 ocorreram em fevereiro de 2020 (THOMAS *et al.* 2020). Este quadro poderia surgir tanto como sintoma precoce, como ao longo da infecção em curso. É crença da comunidade científica que a disfunção olfativa é potencialmente um sintoma precoce do COVID-19. Os Centros de Controle e Prevenção de Doenças adicionaram o termo “nova perda de paladar ou olfato” à lista de sintomas (em média os sintomas começam dentro de 2 a 14 dias após a exposição ao COVID-19). A prevalência de

disfunção olfativa é relatada em uma média de 50% em pacientes com COVID-19, com algumas variações entre autores, como será demonstrado mais adiante. Com o intuito de atualizar tais dados, cabe enfatizar que, segundo Doty *et al.* (2022), no início da pandemia, taxas de prevalência muito mais baixas foram observadas nos países do leste asiático do que nos países europeus, apesar da maior gravidade dos sintomas nos países asiáticos. Um estudo COVID-19 de 624 pares de gêmeos monozigóticos e 288 pares de gêmeos dizigóticos descobriu que 19% das diferenças individuais na disfunção olfativa autorrelatada eram atribuíveis a fatores genéticos, potencialmente refletindo diferenças na suscetibilidade à infecção viral e na resposta imune. Ressalta-se aqui que, algumas variantes do SARS-CoV-2 parecem ter efeitos maiores do que outras. Por exemplo, um polimorfismo de nucleotídeo único de D614 a G614 na proteína spike do vírus está associado a uma prevalência significativamente maior de perda de olfato e, à luz dos tempos atuais, variantes mais recentes do COVID-19 produzem relativamente menos disfunção olfativa, embora os testes objetivos sejam limitados e uma confusão com o status de vacinação possa estar presente (DOTY, 2022). Segundo tal autor, em um estudo de 3.431 casos de COVID-19, a relação entre perda de olfato autorrelatada e COVID-19 foi menor durante o período do pico da variante Omicron [27 de dezembro de 2021 a 7 de fevereiro de 2022; odds ratio (OR) 0,17, intervalo de confiança de 95% (CI) 0,15–0,18] do que durante o período da variante inicial/não tipada do SARS-CoV-2 (22 de junho a 3 de agosto de 2020). Isso também se repete, posto que, não na mesma dimensão, para os períodos de pico das variantes Alfa (19 de abril a 31 de maio de 2021) e Delta (20 de setembro a 1 de novembro de 2021) [respectivas ORs = 0,50 (95% CI, 0,45- 0,55) e 0,44 (0,41-0,48; todos  $P < 0,001$ ].

À vista disso, a anosmia foi, portanto, considerada um marcador para COVID-19 por notáveis entidades médicas internacionais, como a Associação Britânica de Otorrinolaringologia. Para mais, foi sugerido que pacientes com anosmia de início recente, mesmo na ausência de outros sintomas da COVID-19, ficassem em quarentena, antecipando o possível início de COVID-19. O intuito foi auxiliar na redução da disseminação da doença na população. Neste período emergiu a hipótese de que as duas possíveis vias de entrada do vírus COVID-19 no sistema nervoso central são através da circulação ou através da placa cribiforme do osso etmoidal (o local de entrada do nervo olfatório), o que será discutido mais adiante, como objetivo do presente estudo.

No contexto da pandemia global de COVID-19, era fundamental que médicos e demais profissionais de saúde considerassem anosmia ou hiposmia de início recente como um sinal de alerta para a infecção.

De acordo com Doty *et al.* (2022), a perda de olfato associada à doença de coronavírus 2019 (COVID-19) jogou luz ao público para a importância do olfato na vida cotidiana. Embora amplamente aceito, esse sistema sensorial é fundamental para estabelecer o sabor de alimentos e bebidas e, notadamente, para se defender contra perigos como vazamento de gás natural, fogo, comida estragada e toxinas ambientais. Sabe-se também que o cheiro é utilizado para confirmar que nossas roupas, casas e escritórios estão limpos e para desfrutar plenamente de flores, perfumes, ocasiões festivas, produtos de higiene pessoal e natureza (por exemplo, as montanhas e a beira-mar). Portanto, de acordo com o autor, não é surpreendente que perdas ou distorções na capacidade de olfato afetem significativamente nossa segurança, nutrição e bem-estar físico e psicológico. A ser discutido mais adiante, a anosmia ou hiposmia pode ser uma causa significativa de alteração na qualidade de vida, inclusive profissional, principalmente se for de longa duração, até mesmo com repercussões na saúde mental. Houve vários relatos de pacientes descrevendo anosmia e hiposmia como afetando suas vidas de uma maneira extremamente negativa. Os avanços da pesquisa nesta pandemia global da COVID-19 trouxeram essa anomalia para a vanguarda da comunidade científica e pode ser uma indicação de uma causa subjacente que pode alterar a vida dos pacientes, necessitando de uma abordagem ampla e precoce. Outro dado importante citado por Doty *et al.* (2022), que chama a atenção, é o fato de que pessoas mais velhas com perda de olfato têm três vezes a probabilidade de uma morte mais precoce do que seus pares sem perda de olfato, sugerindo que a função do olfato é um sinal de saúde geral do cérebro.

### 3 JUSTIFICATIVA

A justificativa para este projeto se encontra em dois grandes fatores inatos à situação de saúde enfrentada mundialmente: a COVID-19. Primeiro, o nível de contágio da doença, notadamente, diante de condições atuais, tais como a presença de mutações, propiciando o surgimento de algumas variantes de alta transmissibilidade e, com possível aumento de letalidade; segundo, o desconhecimento acerca de sua abordagem terapêutica efetiva e suas consequências, em especial, diversos tipos de sequelas e a chamada síndrome pós-COVID. De acordo com os dados apresentados pela OMS, a situação de contágio do novo coronavírus continua alta, sendo ele facilmente transmitido entre as pessoas, em especial em países como o Brasil, que mantém o  $R_t$  (taxa de transmissibilidade) elevado, sem medidas de distanciamento físico adequadas, sem planejamento, inclusive vacinal, e sem políticas de saúde pública efetivas. Cabe ressaltar que em apenas dois meses, o vírus infectou todos os continentes do mundo e já provocou mais de 2 milhões e meio de mortes, até o presente momento, mais de 10% delas no Brasil. Em contrapartida ao avanço da doença, surge também o fato de sua letalidade. Por ser uma infecção viral, ela pode ser oportunista e democrática, levando crianças, idosos e pessoas com imunodeficiência e comorbidades diversas à morte.

De acordo com Gengler *et al.* (2020), a cavidade nasossinusal pode ser um importante local de infecção pelo SARS-CoV-2, onde os genes de suscetibilidade necessários para a infecção são expressos em níveis elevados e podem ser modulados por fatores ambientais e do hospedeiro. A eliminação viral demonstra ser maior no nariz, refletindo, portanto, uma importante fonte de transmissão. Isso vem sendo destacado, segundo o autor, por vários relatos de infecção durante procedimentos rinológicos em profissionais de cuidados de saúde, que agora são considerados de alto risco para transmissão de SARS-CoV-2. Embora a sintomatologia nasossinusal, como rinorreia ou congestão, pareça ser um sintoma mais raro da doença, anosmia sem obstrução nasal é relatada como preditor altamente específico de pacientes com COVID-19.

Disfunção olfatória e gustativa são sintomas comuns em pacientes com COVID-19 e podem representar sintomas precoces no curso clínico da infecção. Várias pesquisas descobriram que o sintoma mais forte e consistente associado ao COVID-19 é a diminuição da função olfativa ou gustativa. Um estudo avaliou 514.459 registros de mais de 10 milhões de entrevistados em três plataformas de vigilância digital COVID-19 empregadas nos Estados Unidos, Israel e Grã-Bretanha (SUDRE, 2021). De acordo com o autor, as pessoas que relataram perda de olfato (anosmia) ou paladar (ageusia) tiveram 17 vezes mais chances de

testar positivo para COVID-19 do que aquelas sem esses sintomas. O aumento da conscientização desse fato pode encorajar o diagnóstico, notadamente em países cuja testagem em massa é improfícua ou nula, e o tratamento precoce pode retardar ou evitar a progressão para doença neurológica de maior gravidade, bem como aumentar a vigilância para a transmissão viral. A disfunção quimiossensorial foi recentemente reconhecida como um importante sintoma de COVID-19 altamente prevalente e, cada vez mais, ganhou força como uma ferramenta de saúde pública para identificar pacientes com COVID-19, em particular em pacientes oligossintomáticos que, inadvertidamente, podem ser graves causas da propagação de doenças. A evidência atual mostra que a disfunção olfativa é altamente prevalente no COVID-19, com até 80% dos pacientes relatando tal disfunção de forma subjetiva e o teste olfatório objetivo potencialmente mostrando uma prevalência ainda maior, a despeito de, em alguma medida, variarem, consideravelmente, entre as pesquisas, entre 8% e 85%, segundo Brandão Neto *et al.* (2021), possivelmente refletindo não apenas vieses de resposta, mas variações em fatores como idade, raça, sexo, estado de vacinação, hábito de fumar, genética, tempo desde o início da infecção, comorbidades e a variante específica do COVID-19. Este sintoma é frequentemente acompanhado por disfunção do paladar. Até 25% dos pacientes com COVID-19 podem apresentar alterações do olfato de início súbito como o primeiro sintoma e uma grande proporção destes casos pode ser resolvida no período de algumas semanas.

É importante enfatizar que, para fins de implicações práticas, a anosmia súbita deve ser considerada um sintoma de COVID-19. A avaliação da anosmia de início súbito pode aumentar a sensibilidade das estratégias de rastreamento do COVID-19, em particular para identificar pacientes nos estágios iniciais da doença.

Em seu estudo, Lechien *et al.* (2020) destacaram uma importante questão ainda não resolvida: os mecanismos fisiopatológicos e o manejo de pacientes com anosmia de longa duração. Conforme afirmado pelos autores, o desenvolvimento da anosmia está relacionado à infecção das células sustentaculares e basais, que expressam fortemente a ECA2. A expressão da ECA2 pode variar consideravelmente entre os indivíduos em relação à etnia, padrão genético etc. Deste modo e, como a regeneração das células sustentaculares costuma ser mais rápida, a persistência da anosmia de longa duração ainda é considerada misteriosa. De acordo com estudos recentes, parece crível que alguns pacientes possam expressar a ECA2 em seus neurônios olfatórios, que podem, portanto, ser lesados durante a reação inflamatória. Cogitando o maior tempo de regeneração dos neurônios olfatórios, a recuperação da função olfatória nesses pacientes poderia ser mais longa do que em pacientes que expressam a ECA2 apenas nas células sustentaculares e basais, levando, assim, um maior tempo de recuperação. Outra

explicação teórica da anosmia de longo prazo consiste na persistência do vírus no bulbo olfatório (considerado santuário) e nas repetidas reinfecções das células sustentaculares e basais, levando à resposta imune crônica e destruição celular inflamatória. Esta hipótese é menos provável, mas precisa ser investigada em futuras imagens funcionais e estudos científicos básicos.

Para além do cenário retratado, futuramente, deve-se considerar ser essencial um estudo comparativo, que inclua os diversos vírus respiratórios também causadores de alterações quimiossensoriais, com ou sem obstrução nasal, como fator comparador tanto da fisiopatologia apresentada, como para possível diagnóstico diferencial em suas diversas formas de apresentação clínica. No entanto, deve-se observar que, embora a presença de anosmia sem obstrução nasal possa ser um fenômeno viral exclusivamente descrito em COVID-19, não se sabe quantos casos de anosmia idiopática podem ter ocorrido no contexto de uma infecção viral do trato respiratório superior que passou despercebida pelo paciente afetado.

Seguindo esta lógica, Zugaj *et al.* (2021), a fisiopatologia da anosmia na infecção por SARS-CoV-2 é distinta de outros coronavírus por seu direcionamento preferencial às células de suporte olfatório (sustentaculares). No entanto, o SARS-CoV-2 não causa inflamação nasossinusal, apesar da expressão preferencial do fator de entrada no epitélio respiratório nasal. Esta afirmação pode suscitar dúvidas sobre a atenção dada ao ECA2. Portanto, receptores alternativos, mimetismo do receptor de odor e outros mecanismos ainda desconhecidos podem ser cruciais na patogênese da anosmia na infecção por SARS-CoV-2. Para tal, mais estudos serão necessários para investigar os mecanismos de infecção além da ECA2 (ZUGAJ *et al.*, 2021).

Diante de tal silogismo, há evidências crescentes da importância da fisiopatologia nasossinusal. A cavidade nasossinusal é uma via importante de infecção e o vírus eliminado da cavidade nasossinusal pode ser uma fonte importante de transmissão, como já relatado, em especial diante de novas variantes. A alta carga viral nas secreções nasossinusais também pode refletir um risco elevado nos pacientes, notadamente em profissionais de saúde em procedimentos invasivos que gerem aerossolização. Embora os sintomas nasossinusais não pareçam ser um componente importante de gravidade na apresentação clínica de COVID-19, a diminuição do olfato pode ser um sintoma subestimado de COVID-19. A anosmia sem obstrução nasal, em particular, parece ser um indicador altamente específico da COVID-19 (GENGLER *et al.*, 2020).

É importante destacar que, em comum com outros vírus, o SARS-CoV-2 subjuga a maquinaria sintética das células vivas para replicar sua própria informação genética. Da mesma

forma, sua eficácia depende da presença de receptores apropriados para fixação e entrada de células, tropismo para tecidos ou células particulares, eficácia da replicação do genoma do vírus e estado imunológico do hospedeiro. Aqui é descrito, em anuência com Doty *et al.* (2022), hipóteses sobre como o vírus danifica as células relacionadas ao olfato e se a perda de olfato a longo prazo aumenta as chances de desenvolvimento posterior de problemas psicológicos e neurológicos.

Portanto, à luz dos conceitos expostos, considerando a importância desta avassaladora pandemia, sua complexidade e suas graves consequências no cenário mundial, a incipiência de estudos sobre o tema, a necessidade premente de investigação e seu diagnóstico precoce, e a ausência de legislação trabalhista que contribua para a proteção e segurança dos trabalhadores, acredito ser este estudo de extrema relevância, merecendo ser aprofundado e aperfeiçoado na evolução de seu curso, notadamente, diante da intensa modificação de seu quadro clínico.

Ao fim e ao cabo, é imprescindível discorrer sobre o universo laboral, como já referido, suas repercussões e impactos, não só com relação a gravidade e efeitos da doença, como consequências do afastamento e fragilidade da legislação trabalhista sobre o tema, e possíveis reflexos no trabalho da permanência dos sintomas neurológicos e olfativo-gustativos (anosmia e ageusia), notadamente, em profissões com peculiaridades organolépticas, ou seja, que dependem do olfato ou do paladar, interferindo na capacidade ocupacional do trabalhador, podendo criar, necessariamente, um nexo causal.

## 4 OBJETIVOS

### 4.1. OBJETIVO GERAL

Caracterizar apresentação clínica, fisiopatologia de distúrbios olfativo-gustativos associados à COVID-19, assim como, sua interferência em atividades laborais.

### 4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Compreender a prevalência, fisiopatologia e apresentação clínica de distúrbios olfativo-gustativos na COVID-19;
- b) Caracterizar as necessidades laborais do olfato e paladar e os possíveis efeitos sobre a capacidade laborativa de trabalhadores acometidos por distúrbios olfativo-gustativos da COVID-19.
- c) Investigar os mecanismos fisiopatológicos responsáveis por tal sintomatologia e, em que medida afetam a saúde física e mental dos trabalhadores, bem como, a abordagem da gravidade destes efeitos, do afastamento, implicações legais e possíveis repercussões na vida pessoal e no trabalho da permanência de sintomas neurológicos, notadamente os efeitos olfativo-gustativos (anosmia).
- d) Propor medidas de saúde pública, com foco no papel fundamental do SUS e sua reestruturação nos mais diversos níveis, alocação de recursos, tanto pessoal quanto material, ações emergenciais em pandemias, bem como lançar luz sobre a precarização do trabalho, o risco de desemprego e a saúde do trabalhador, com vistas a substanciar ações preconizados pela Política Nacional de Saúde do Trabalhador e da Trabalhadora e das demais políticas e legislações trabalhistas, suscitando medidas organizacionais e coletivas pelas empresas.

## 5 REFERENCIAL METODOLÓGICO

### 5.1 OVERVIEW

A metodologia proposta tem como base uma *Overview*. A pesquisa foi embasada pelos referenciais da prática baseada em evidências (PBE), revisão sistemática e *overview* de revisões sistemáticas, bem como por relações com a avaliação de tecnologia em saúde e pesquisa, temas abordados adiante a fim de proporcionar um panorama geral quanto a seu histórico e conceitos.

Em vista do ineditismo deste objeto, penso ser de grande contribuição na contextualização e possível esclarecimento e alerta à comunidade médica.

#### 5.1.1 Contextualização e relevância científica do método

Em pertinente e relevante publicação, Zoltowski *et al.* (2014) enfatizam que a revisão sistemática (RS) é uma das técnicas mais potentes e prestigiadas para avaliação e síntese da literatura nos mais diversos campos de conhecimento. O desenvolvimento dessa metodologia, segundo os autores, deveu-se, especialmente, à Fundação Cochrane. Instituída em 1992, no Reino Unido, a fundação ajudou a disseminar estudos empregando a RS como metodologia de referência para as pesquisas da medicina baseada em evidências.

As revisões sistemáticas têm sido consideradas o pilar sobre o qual se baseia a assistência à saúde baseada em evidências. A metodologia de revisão sistemática evoluiu e foi modificada ao longo dos anos para acomodar a gama de questões que podem surgir nas ciências médicas e da saúde (MUNN *et al.* 2018).

Em um breve histórico, o ímpeto para o desenvolvimento da prática baseada em evidências é atribuído às fragilidades há muito descritas da prática padrão e seu impacto sobre a qualidade e o custo da assistência aos pacientes, observadas, inicialmente, no cenário norte americano (SUR; DAHM, 2011).

Neste contexto, para fornecer segurança para a tomada de decisão (SUR; DAHN, 2011) é necessário o empenho para superar o atendimento à saúde predominante por anos, baseado em experiências pessoais, em autoridades com titulações acadêmicas e nas teorias fisiopatológicas, com o auxílio da incorporação de evidências científicas à prática clínica (ATALLAH; CASTRO, 1998).

Contudo, pioneiros desta metodologia observaram lacunas na ciência biomédica, que, muitas vezes, não se aplicava à medicina clínica. Em ação simultânea, de acordo com Sur *et al.*

(2011), o médico Feinstein propôs que as incertezas nas decisões poderiam ser minimizadas por meio de uma nova forma de medicina que incorporasse princípios da ciência básica. Ele sugeriu o termo "epidemiologia clínica" como uma nova disciplina do ensino médico, cujo objetivo foi combinar métodos estatísticos com o raciocínio clínico para estudar populações, tornando-a disciplina formal da escola de medicina da Universidade McMaster em 1967.

Ao final da década de 70, o médico David Sackett, diretor do primeiro departamento mundial de epidemiologia e bioestatística clínica, criou a noção de "avaliação crítica da literatura", uma metodologia para avaliar o risco de viés de artigos de pesquisas clínicas publicadas (MELLIS, 2015). Archie Cochrane, cujo nome foi imortalizado na *Cochrane Library*, ainda neste período, reconheceu a necessidade de agrupar dados de pesquisa, oriundos de ensaios clínicos randomizados, para criticá-los e depois concluir quais eram eficazes no cuidado, com intuito de que os recursos, até então limitados, fossem empregados com sabedoria. Diante disso, Mellis (2015) conclui que, atualmente, a necessidade de 'resumos baseados em evidências' de alta qualidade e facilmente acessíveis para médicos é agora aparente, pois a "medicina baseada em evidências" tradicional requer tempo e habilidade consideráveis. Consequentemente, é possível que haja um afastamento progressivo da literatura primária (como ensaios clínicos randomizados) para revisões sistemáticas e outros 'resumos baseados em evidências'. O futuro deste perfil de estudo quase certamente envolverá a ampla utilização de 'sistemas de apoio à decisão baseados em computador'.

Diversos autores salientam que a prática baseada em evidências (PBE) tem como foco central "a passagem da incerteza clínica para decisões clínicas". A mesma, pode ser descrita como o uso consciente, explícito e judicioso da melhor evidência atual para a tomada de decisão sobre a prática do cuidado (SACKETT *et al.*, 1996). Este procedimento objetiva a melhoria do cuidado por meio da identificação e da adoção de práticas efetivas, em detrimento das ineficientes ou prejudiciais, e minimiza a lacuna existente entre os resultados de pesquisa (evidências) e a prática assistencial (SANTOS; PIMENTA; NOBRE, 2007). Os elementos essenciais da PBE consistem em reconhecer as incertezas do conhecimento clínico; utilizar informação de pesquisa para reduzir tais incertezas e distinguir entre as evidências fortes e fracas (GLASZIOU; DEL MAR; SALISBURY, 2009). As evidências, oriundas das diferentes formas de investigação científica são classificadas em níveis, de acordo com sua fonte geradora, conforme Quadro 1.

**Quadro 1:** Nível de Evidência Científica por Tipo de Estudo

Nível de Evidência Científica por Tipo de Estudo - "Oxford Centre for Evidence-based Medicine"					
Grau de recomendação	Nível de evidência	Tratamento – Prevenção – Etiologia	Prognóstico	Diagnóstico	Diagnóstico Diferencial/ Prevalência de Sintomas
A	1A	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados	Revisão Sistemática de Coortes desde o início da doença. Critério Prognóstico validado em diversas populações.	Revisão Sistemática de estudos diagnósticos nível 1. Critério Diagnóstico de estudos nível 1B, em diferentes centros clínicos.	Revisão sistemática de estudos de coorte (contemporânea ou prospectiva)
	1B	Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito	Coorte desde o início da doença, com perda < 20%. Critério prognóstico validado em uma única população.	Coorte validada, com bom padrão de referência. Critério Diagnóstico testado em um único centro clínico.	Estudo de coorte com poucas perdas
	1C	Resultados terapêuticos do tipo "tudo ou nada"	Série de casos do tipo "tudo ou nada"	Sensibilidade e especificidade próximas de 100%	Série de casos do tipo "tudo ou nada"
B	2A	Revisão Sistemática de Estudos de Coorte	Revisão Sistemática de coortes históricas (retrospectivas) ou de seguimento de casos não tratados de grupo controle de ensaio clínico randomizado	Revisão Sistemática de estudos diagnósticos de nível >2	Revisão Sistemática de estudos sobre diagnóstico diferencial de nível >2
	2B	Estudo de Coorte (incluindo Ensaio Clínico Randomizado de menor qualidade)	Estudo de coorte histórica, seguimento de pacientes não-tratados de grupo de controle de ensaio clínico randomizado. Critério Prognóstico derivado ou validado somente de amostras fragmentadas.	Coorte exploratória com bom padrão de referência. Critério Diagnóstico derivado ou validado em amostras fragmentadas ou banco de dados	Estudo de coorte histórica ou com seguimento de casos comprometido (número grande de perdas)
	2C	Observação de resultados terapêuticos ( <i>outcomes research</i> ). Estudo Ecológico.	Observação de Evoluções Clínicas ( <i>outcomes research</i> )	-----	Estudo Ecológico
	3A	Revisão Sistemática de Estudos Caso-Controlle	-----	Revisão Sistemática de estudos diagnósticos de nível >3B	Revisão Sistemática de estudos de nível >3B
	3B	Estudo Caso-Controlle	-----	Seleção não consecutiva de casos, ou padrão de referência aplicado de forma pouco consistente	Coorte com seleção não consecutiva de casos, ou população de estudo muito limitada
C	4	Relato de Casos (incluindo coorte ou caso-controlle de menor qualidade)	Série de casos (e coorte prognostica de menor qualidade)	Estudo de caso-controlle ou padrão de referência pobre ou não independente	Série de casos, ou padrão de referência superado
D	5	Opinião de especialistas desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)			

Fonte: [http://conitec.gov.br/images/Artigos\\_Publicacoes/Oxford-Centre-for-Evidence-Based-Medicine.pdf](http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Oxford-Centre-for-Evidence-Based-Medicine.pdf); acessado em 13 Jul 2022.

Cabe ressaltar que, embora seja um conceito fundamental da PBE, as evidências por si só não têm a competência para asseverar a tomada de decisão clínica, tratando-se apenas de um elemento do complexo processo de tomada de decisão (BENNETT; BENNETT, 2000; MELLIS, 2015). De acordo com Sackett *et al.* (1997), a PBE vai além do que apenas a melhor evidência; é a integração da melhor evidência com habilidades clínicas de alta qualidade, como a comunicação e a avaliação, bem como sua aplicação de acordo com as crenças, valores particulares e contexto de vida do paciente. À vista disso, pode-se inferir que a PBE unifica

evidências de pesquisa com experiência clínica e encoraja a individualização dos cuidados em prol dos interesses do paciente (STEVENS, 2013).

Diante de todo este histórico, é notório que a incorporação de resultados de pesquisa na prática clínica é um processo demorado, detalhado e complexo, sendo premente a necessidade de métodos que facilitem o rápido acesso às evidências produzidas como as revisões sistemáticas e as *overviews* de revisões sistemáticas.

A revisão sistemática, por óbvio, tem sido reconhecida como método capaz de contribuir na identificação, na avaliação e na síntese das melhores evidências disponíveis sobre um tópico específico e, assim, consiste em uma ferramenta poderosa à implementação da PBE. Galvão, Sawada e Trevizan (2004), corroboram com o exposto ao afirmarem que a revisão sistemática é um recurso relevante da PBE, o qual permite que resultados de pesquisa sejam coletados, categorizados, avaliados e sintetizados, de modo a minimizar algumas barreiras na utilização de resultados de pesquisa na prática assistencial. E, de acordo com eminentes referências, segue etapas bem definidas, conforme proposto pela Colaboração Cochrane, já citada anteriormente.

Segundo Aromataris *et al.* (2015), a profusão de revisões sistemáticas publicadas na literatura atualmente, não necessariamente de boa qualidade, que integram questões de pesquisa relacionadas, justificou a necessidade de desenvolvimento e publicação de revisões parciais que sintetizam achados em várias revisões. Desta forma, no ano de 2004, foi criado o Grupo de Métodos de Comparações de Múltiplas Intervenções (*Comparing Multiple Interventions Methods Group*) da *Cochrane Collaboration*, inicialmente com o nome de Grupo de Trabalho de Revisões Guarda-Chuva (*Umbrella Reviews Working Group*), para orientar a realização das chamadas *Overviews*. Este método de pesquisa foi planejado para compilar evidências de múltiplas revisões sistemáticas de distintas tipologias em um documento acessível e utilizável, direcionado a tomadores de decisão como profissionais da saúde, formuladores de políticas públicas e consumidores (HIGGINS; GREEN, 2011), com a possibilidade de abordar uma base de evidências ampla e de alta qualidade em relação a um tópico (AROMATARIS *et al.*, 2015).

Também de acordo com Higgins (2011), com etapas similares à RS, as *overviews* buscam elucidar as limitações das revisões incluídas, além de, quando pertinente, proporcionar comparações indiretas entre as intervenções de interesse.

Bem como as RS, as *overviews*, neste contexto, ganham força como um produto valioso de síntese do conhecimento científico (POLLOK *et al.*, 2016). Suas conclusões, especialmente quando resolvem discrepâncias percebidas entre revisões anteriores, podem ser essenciais para o desenvolvimento de políticas públicas, pois fornecem uma visão ampla de uma área de pesquisa.

### 5.1.2 Tipologia de Revisões Sistemáticas

Segundo Munn *et al.* (2018) bem definem, uma revisão sistemática é como uma síntese crítica robusta, reprodutível e estruturada de pesquisas existentes. Embora existam outras abordagens para a síntese de evidências (incluindo, mas não se limitando a, revisões de literatura, mapas de evidências, revisões rápidas, revisões integrativas, escopo e revisões abrangentes), pode-se aqui citar, dez tipos diferentes de focos de revisão sistemática listados na tabela abaixo:

**Quadro 2:** Tipos de Revisão.

Tipo de Revisão	Objetivo	Formato da pergunta
Eficácia	Avaliar a eficácia de um determinado tratamento/prática em termos de seu impacto nos resultados	População, Intervenção, Comparador/s, Resultados (PICO) [ 23 ]
Experiencial (Qualitativo)	Investigar a experiência ou o significado de um fenômeno particular	População, Fenômenos de Interesse, Contexto (PICo) [ 13 ]
Custos/Avaliação Econômica	Para determinar os custos associados a uma determinada abordagem/estratégia de tratamento, particularmente em termos de custo-benefício ou benefício	População, Intervenção, Comparador/s, Resultados, Contexto (PICOC) [ 14 ]
Prevalência e/ou Incidência	Para determinar a prevalência e/ou incidência de uma determinada condição	Condição, Contexto, População (CoCoPop) [ 15 ]
Precisão do teste de diagnóstico	Para determinar quão bem um teste de diagnóstico funciona em termos de sua sensibilidade e especificidade para um diagnóstico específico	População, Teste de Índice, Teste de Referência, Diagnóstico de Interesse (PIRD) [ 16 ]
Etiologia e/ou Risco	Para determinar a associação entre exposições/fatores de risco particulares e desfechos	População, Exposição, Resultado (PEO) [ 17 ]
Opinião/política de especialistas	Para revisar e sintetizar a opinião atual de especialistas, texto ou política sobre um determinado fenômeno	População, Intervenção ou Fenômenos de Interesse, Contexto (PICo) [ 18 ]
Psicométrico	Para avaliar as propriedades psicométricas de um determinado teste, normalmente para determinar a confiabilidade e validade de um determinado teste ou avaliação.	Construto de interesse ou nome do(s) instrumento(s) de medição, População, Tipo de instrumento de medição, Propriedades de medição [ 31 , 32 ]
Prognóstico	Para determinar o prognóstico geral de uma condição, a ligação entre fatores prognósticos específicos e um resultado e/ou modelos de prognóstico/predição e testes prognósticos.	População, Fatores Prognósticos (ou modelos de interesse), Resultado (PFO) [ 20 , 34 , 35 , 36 ]
Metodologia	Examinar e investigar os métodos de pesquisa atuais e potencialmente seu impacto na qualidade da pesquisa.	Tipos de Estudos, Tipos de Dados, Tipos de Métodos, Resultados [ 39 ] (SDMO)

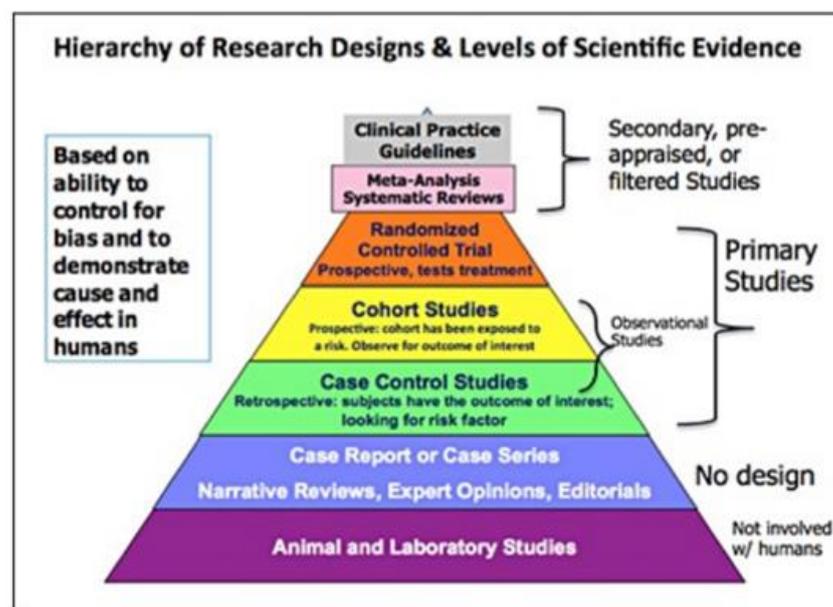
Fonte: Munn *et al.* (2018). Grifo da autora

Revisões sistemáticas de etiologia e risco, foco deste estudo, têm sua relevância para informar o planejamento de saúde e alocação de recursos, e são, particularmente, valiosas para tomadores de decisão sobre políticas de saúde e prevenção de resultados adversos à saúde. O

objetivo comum de muitos desses tipos de revisões é determinar se, e em que grau existe uma relação entre uma exposição e um resultado de saúde, assim, como observado na tabela acima, uso do mnemônico PEOS é recomendado. A pergunta de revisão deve delinear a exposição, doença, sintoma ou condição de saúde de interesse, a população ou grupos de risco, bem como o contexto/local, e o período, quando relevante. A exposição de interesse, de acordo com Munn (2018), refere-se a um determinado fator de risco ou vários fatores de risco associados a uma doença/condição de interesse em uma população, grupo ou coorte que foram expostos a eles. Deve ser claramente relatado qual é a exposição ou fator de risco e como pode ser medido/identificado, incluindo a dose e a natureza da exposição e a duração da exposição, se relevante. Resultados de interesse relevantes para a questão da saúde e importantes para os principais interessados (por exemplo, usuários do conhecimento, consumidores, formuladores de políticas, pagadores etc.) devem ser especificados. Ainda segundo Munn (2018), visto que, tais revisões dependem muito de estudos observacionais, a metanálise de estudos observacionais em epidemiologia (MOOSE) e as diretrizes de relatórios podem ser consultadas além das diretrizes PRISMA.

De acordo com Sampaio e Mancini (2007), agregar evidências da prática clínica é uma das principais razões para se desenvolverem estudos que sintetizam a literatura, mas não é a única. As revisões sistemáticas são desenhadas para serem as melhores evidências metodológicas, explícitas e passíveis de reprodução (Figura 6).

**Figura 6** – Níveis de evidência científica segundo o tipo de estudo



Fonte: Cortelli (2017)

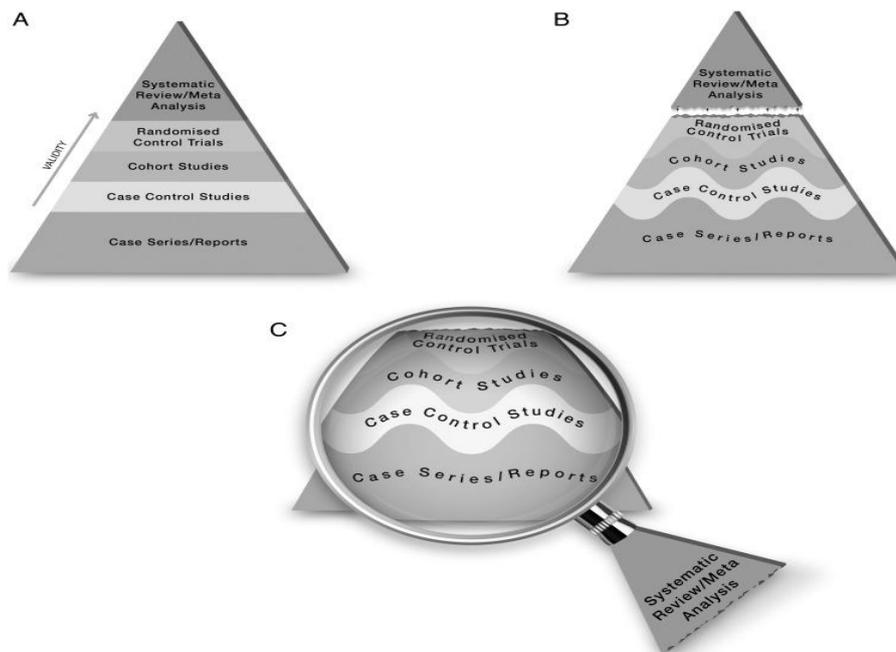
Esse tipo de estudo serve para nortear o desenvolvimento de projetos, indicando novos rumos para futuras investigações e identificando quais métodos de pesquisa foram utilizados em uma área e se eles são eficazes. Como se sabe, uma revisão sistemática requer uma pergunta clara, a definição de uma estratégia de busca, o estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão dos artigos e, sobretudo, uma análise criteriosa da qualidade da literatura selecionada. O processo de desenvolvimento desse tipo de estudo de revisão inclui caracterizar cada estudo selecionado, avaliar sua qualidade, identificar conceitos importantes, comparar as análises estatísticas apresentadas e concluir sobre o que a literatura informa em relação a determinada intervenção, apontando ainda problemas/questões que necessitam de novos estudos. Cabe ressaltar que boas revisões sistemáticas são recursos importantes ante o crescimento acelerado da informação científica e contribuem para sintetizar a evidência disponível na literatura sobre uma intervenção, podendo auxiliar profissionais clínicos e pesquisadores no seu cotidiano, otimizando seu trabalho.

A publicação de estudos de revisão sistemática, assim como de outros que sintetizam resultados de pesquisa, é um passo para a tão preconizada “prática baseada em evidências”. Mas, para que tal ocorra de fato, é imperiosa uma mudança de comportamento por parte dos profissionais da saúde. Essa mudança implica não só consumir a literatura disponibilizada, mas, sobretudo, transladar essa informação para a prática clínica cotidiana. O objetivo final desse processo é melhorar a qualidade dos cuidados oferecidos pelos profissionais da saúde (SAMPAIO; MANCINI, 2007).

Entretanto, em seu estudo, Murad *et al.* (2016) sugerem outra maneira de olhar para a pirâmide da medicina baseada em evidências e explicar como revisões sistemáticas e meta-análises são ferramentas para consumir evidências – isto é, avaliar, sintetizar e aplicar evidências. Os autores afirmam que várias versões da pirâmide de evidências foram descritas, mas, todas se concentraram em mostrar desenhos de estudo mais fracos na parte inferior (ciência básica e série de casos), seguidos por estudos de caso-controle e coorte no meio, depois ensaios controlados randomizados (denominados RCT's), e no topo da pirâmide, revisões sistemáticas e meta-análises (Figura 7). De acordo com os autores, tal descrição, a despeito de intuitiva, é provavelmente correta em muitos casos. A disposição das revisões sistemáticas no topo da pirâmide sofreu diversas alterações nas interpretações, mas ainda tem seu lugar na esfera hierárquica. A maioria das versões da pirâmide representava claramente uma hierarquia de validade interna (risco de viés). Algumas delas incorporaram a validade externa (aplicabilidade) na pirâmide, colocando os ensaios N-1 (estudo clínico em que um único paciente é o estudo inteiro) acima dos RCT's (porque seus resultados são mais aplicáveis a

pacientes individuais) ou separando a validade interna e externa. Em sequência, os autores abordam outra versão, denominada pirâmide 6S, que foi desenvolvida para descrever as fontes de evidência que podem ser usadas por praticantes de medicina baseada em evidências (MBE) para responder a perguntas de primeiro plano, entretanto, seu objetivo principal é enfatizar que as fontes de evidência mais baixas na hierarquia são menos preferidas na prática porque exigem mais experiência e tempo para identificar, avaliar e aplicar. À vista disso, as complexidades e dilemas metodológicos das revisões sistemáticas podem resultar em incerteza e erro, por exemplo, quando se trata de metanálise, a depender da estratégia analítica utilizada. Os autores reforçam a importância de deixar espaço para argumentos e contra-argumentos para o mérito metodológico de diferentes desenhos. Demais barreiras desafiaram a disposição de revisões sistemáticas e metanálises no topo da pirâmide, tal como, a heterogeneidade (clínica, metodológica ou estatística) que representa uma limitação inerente às metanálises que pode ser minimizada ou explicada, mas, segundo os autores, nunca eliminada. Destarte, nesta perspectiva, duas modificações visuais foram sugeridas à pirâmide para ilustrar dois princípios metodológicos contemporâneos.

**Figura 7:** Proposta da nova pirâmide da medicina baseada em evidências.



Fonte: Murad *et al.* (2016). (A) A pirâmide tradicional. (B) Revisão da pirâmide: (1) linhas que separam os desenhos de estudo tornam-se onduladas (Classificação de Recomendações Avaliação, Desenvolvimento e Avaliação), (2) revisões sistemáticas são 'cortadas' da pirâmide. (C) A pirâmide revisada: as revisões sistemáticas são uma lente através da qual a evidência é vista (aplicada).

Por conseguinte, de acordo com Murad (2016), existem justificativas para ambas as modificações. No início dos anos 2000, o Grupo de Trabalho de Avaliação, Desenvolvimento e Avaliação de Recomendações (GRADE) desenvolveu uma estrutura na qual a certeza da evidência era baseada em vários fatores e não apenas no desenho do estudo que desafia o conceito de pirâmide. O desenho do estudo por si só parece ser insuficiente como substituto para o risco de viés e algumas limitações metodológicas de um estudo, como imprecisão, inconsistência e indiretividade, foram fatores independentes do desenho do estudo e podem afetar a qualidade da evidência derivada de qualquer desenho de estudo. Desta forma, a primeira modificação sugerida na pirâmide é alterar as linhas retas que separam os desenhos de estudo na pirâmide para linhas onduladas, subindo e descendo para refletir a abordagem GRADE de classificação para cima e para baixo com base nos vários domínios da qualidade da evidência. No que concerne a segunda modificação da pirâmide, o objetivo é, segundo os mesmos autores, é remover as revisões sistemáticas do topo da pirâmide e utilizá-las como uma lente através da qual outros tipos de estudos devem ser vistos (ou seja, considerados, avaliados e aplicados). A revisão sistemática (o processo de seleção dos estudos) e a metanálise (a agregação estatística que produz um tamanho de efeito único) são ferramentas para consumir e aplicar as evidências pelas partes interessadas. Portanto, o “olhar” para as revisões sistemáticas e metanálises tem implicações importantes e, de acordo com a *American Heart Association* as evidências derivadas de metanálises teriam um nível 'A' (ou seja, garantem a maior confiança). A reavaliação da evidência usando o GRADE mostra que a evidência de nível 'A' pode ter sido de qualidade alta, moderada, baixa ou muito baixa. Em síntese, a qualidade da evidência impulsiona a força da recomendação, que é um dos últimos passos translacionais da pesquisa, mais próximo ao cuidado do paciente.

No projeto em questão será realizado, inicialmente, um estudo qualitativo, que após pesquisa, poderá ou não, abranger técnicas de metanálise.

Os métodos para elaboração de revisões sistemáticas, em geral, preveem: (1) elaboração da pergunta de pesquisa; (2) busca na literatura; (3) seleção dos artigos; (4) extração dos dados; (5) avaliação da qualidade metodológica; (6) síntese dos dados (metanálise); (7) avaliação da qualidade das evidências; e (8) redação e publicação dos resultados. Assim sendo, cabe reforçar que uma revisão sistemática se caracteriza pela aplicação de estratégias de busca, análise crítica e síntese da literatura de forma organizada, minimizando e identificando os vieses. Desta forma, revisar sistematicamente um problema de pesquisa implica um trabalho reflexivo de análise dos dados, sejam eles quanti ou qualitativos, não se resumindo a uma apresentação puramente cronológica e/ou descritiva de uma temática, afirmam os autores (ZOLTOWSKI *et al.*, 2014).

Cabe salientar que para ter sua validade assegurada, um artigo de RS depende fundamentalmente da sua qualidade metodológica. Revisões de literatura tradicionais costumam aplicar uma narrativa de linguagem informal e métodos subjetivos de busca e síntese de dados, fomentando, portanto, vieses no processo de revisão. Em contrapartida, revisões sistemáticas objetivam um processo formal e controlado, com critérios explícitos de inclusão e exclusão de estudos, a fim de aclarar aos leitores a diretriz metodológica empreendida, como já mencionado.

### 5.1.3 Relevância clínica e Método

A proposta metodológica para desenvolvimento desta tese é a concepção de uma *Overview* de Revisões Sistemáticas, que representa um tipo de estudo apresentado pela Colaboração Cochrane para compilar evidências de múltiplas revisões sistemáticas em um único documento, acessível e útil. Cada *overview* tem o foco em um problema ou condição de saúde para o qual há duas ou mais RS que abordam potenciais intervenções e seus desfechos. Isso, em tese, permite ao leitor um resumo integrado de uma grande lista de estudos incluídos nas RS, tendo como público principal os decisores de saúde, profissionais de saúde, formuladores de políticas e consumidores informados, que buscam através das evidências, respostas sobre as mais distintas condições de saúde.

De acordo com Moraschini e Barboza (2016), a tomada de decisões em medicina deve, preferencialmente, ser apoiada por evidências científicas, e revisões sistemáticas suplantam a hierarquia científica a este respeito. A análise crítica de revisões sistemáticas e metanálises publicadas pode contribuir e assinalar seus pontos fortes e fracos e identificar áreas que exigem aperfeiçoamentos adicionais.

Para a elaboração desta tese, foram seguidas as etapas de prática baseadas em evidência propostas por Stevens (2001):

1. Identificação de um problema clínico
2. Formulação de uma questão clínica relevante e específica
3. Busca das evidências científicas
4. Avaliação das evidências disponíveis

O conceito de questão de pesquisa estruturada foi introduzido em 1995 por Richardson *et al.*, com o intuito de identificar palavras-chave pesquisáveis que representem a questão

clínica. Desta forma, na presente tese, com o objetivo de orientar a formulação da questão da pesquisa, esta foi estruturada segundo os componentes do acrônimo PEOS, onde cada letra representa um componente da questão, como apresentado no Quadro 3:

**Quadro 3:** Estratégia PEOS para formulação da questão da pesquisa.

<b>P</b>	População ( <i>population</i> ) - humanos adultos
<b>E</b>	Exposição ( <i>exposure</i> ) - SARS-CoV-2
<b>O</b>	<i>Outcome</i> (desfecho) - anosmia/hiposmia
<b>S</b>	<i>Study design</i> ( <i>Desenho de estudo</i> ) - revisões sistemáticas

Fonte: Elaboração própria.

A formulação desta *Overview*, com base na estratégia PEOS, buscou responder a seguinte pergunta:

**“Quais os mecanismos fisiopatológicos do SARS-CoV-2 envolvidos na gênese da anosmia/hiposmia em humanos adultos expostos?”**

Tal revisão está de acordo com o *handbook* de execução de revisões sistemáticas da Colaboração Cochrane e dos itens do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses Statement* (PRISMA). O protocolo foi registrado no banco de dados *International Prospective Register of Systematic Reviews* – PROSPERO (<https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>) em 31/08/22 (CRD42022356008).

#### 5.1.4 Estratégias de busca

As estratégias de busca objetivam uma busca completa, incluindo descritores (*Medical Subject Headings* - Mesh) e termos livres. Estarão incluídos na metodologia da pesquisa o mapeamento conceitual, análise de sensibilidade, a validação dos pesquisadores e a tradução para as demais bases de dados, que darão seguimento ao método. A estratégia de pesquisa completa é apresentada em material suplementar (Apêndice 1 – Mapeamento conceitual e Apêndice 2 – Análise de sensibilidade, que reflete a representatividade dos termos, e protocolo prévio da PubMed – base mandatória - em sua segunda versão).

O segmento principal da tese, como dito, foi construído a partir da revisão sistemática, que seguiu os seguintes critérios:

1. Este estudo teve como marco zero o mês de maio de 2021 com duração de seis meses e nova corrida foi realizada nos seis meses subsequentes.
2. Línguas: sem restrição. A restrição, se necessária, será realizada após seleção. Artigos em que não se domine o idioma, mas considerados de grande relevância, poderão ser traduzidos por demanda.
3. Bases de Dados: MedLine via PubMed, SciELO, Scopus, Embase, Google Scholar, Web of Science, Lilacs, bases de registro como *ClinicalTrials.gov* e ProQuest, além de busca manual, pesquisa de citações dos artigos incluídos e *Grey Literature* (BDTD, OPENGREY), e outras bases de livros, teses e dissertações disponíveis no Portal Capes. Outras bases não disponíveis no Portal Capes não foram consultadas.
4. Após a busca, as referências de cada banco de dados foram exportadas para um gerenciador de referências (ZOTERO), com o objetivo de identificar todos os artigos duplicados, promover maior confiabilidade na seleção e prosseguir para a etapa de elegibilidade dos artigos. Aqui foi utilizado o RAYYAN, que é um software (aplicativo/website), gratuito, desenvolvido pelo QCRI (*Qatar Computing Research Institute*) que oferece um singular auxílio aos pesquisadores na metodologia de revisão sistemática e/ou metanálise.

As conclusões foram determinadas após a identificação de estudos que responderam à questão da pesquisa acima descrita. Os artigos selecionados sofreram avaliação inicial. Seus títulos e resumos foram lidos. Seguem abaixo os descritores utilizados:

ANOSMIA OR HYPOSMIA OR DYSOSMIA AND AGEUSIA OR HYPOGEUSIA OR DYSGEUSIA OR SMELL DYSFUNCTION OR TASTE DYSFUNCTION AND PATHOPHYSIOLOGY AND SARS-COV-2 OR 2019-nCoV OR COVID-19 OR CORONAVIRUS OR SARS-COV OR RESPIRATORY VIRUSES AND SYSTEMATIC REVIEWS.

### 5.1.5 Critérios de Elegibilidade

**Tabela 2:** Critérios de Inclusão e Exclusão utilizados no presente estudo.

<b>Critérios de Inclusão e Exclusão utilizados no presente estudo</b>	
<u>CRITÉRIOS DE INCLUSÃO</u>	<u>CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO</u>
1) Estudos com indivíduos com COVID-19 (RT-PCR e/ou sorologia positivos).	1) Artigos incompletos.
2) Registro dos sinais/sintomas da COVID-19, e notadamente, das funções olfativo-gustativas.	2) Artigos não relacionados à disfunção olfativa e SARS-CoV-2.
3) Estudos observacionais e/ou experimentais (pré-clínicos, humanos ou <i>in vitro</i> ); ou seja, estudos clínicos randomizados.	3) Ausência de mecanismo fisiopatológico da <u>função olfativa</u> .
4) Artigos de revisões sistemáticas publicados e não publicados ( <i>pre-print</i> ).	4) Artigos não revisados por pares.
5) Artigos completos.	5) Artigos anteriores a 2019.
6) Estudos de patogênese, fisiopatologia.	6) Estudos em gestantes, crianças e adolescentes.

Fonte: Elaboração própria.

### 5.1.6 Extração de Dados

A busca dos artigos foi realizada por um pesquisador. Títulos e resumos foram revisados por dois pesquisadores independentes e cegos. Estudos potencialmente relevantes foram revisados em seu texto completo para seleção ou exclusão final. As versões completas dos artigos potencialmente elegíveis foram recuperadas para avaliação mais aprofundada e realizadas em três etapas:

1. Identificação e leitura de títulos em diferentes bases de dados eletrônicas. Excluídos os artigos que claramente não preenchem quaisquer dos critérios de inclusão ou exclusão.
2. Leitura de resumos dos estudos selecionados na primeira fase. Da mesma forma, foram excluídos os artigos que claramente não preencheram algum dos critérios de inclusão ou exclusão. As listas de referências de cada artigo foram pesquisadas manualmente para garantir a saturação da literatura.

3. Todos os estudos que não foram excluídos nesses dois primeiros estágios foram lidos na íntegra para a seleção dos incluídos nesta *Overview*.

As razões para a exclusão de estudos de texto completo que não atendem aos critérios de inclusão foram registradas e relatadas na revisão. Desacordos que surgiram entre os revisores em cada etapa do processo de seleção do estudo foram resolvidos por discussão ou por um terceiro revisor. Dois revisores independentes obtiveram os dados dos artigos incluídos usando tabelas de extração de dados desenvolvida pelos autores e, qualquer desacordo entre os revisores foi resolvido por meio de discussão ou por um terceiro revisor. Os pesquisadores foram contactados para dados não reportados ou detalhes adicionais. Os dados extraídos foram:

1. Características das revisões sistemáticas: autor, ano e periódico de publicação, número de estudos primários incluídos, critérios de inclusão para a seleção de estudos primários (participantes/população, tipos de estudos incluídos), desfecho(s) principal(is) da revisão, ferramenta de risco de viés e método de análise estatística.

2. Resultado primário: fatores relacionados à perda da função olfativa e mecanismos fisiopatológicos descritos geradores do desfecho de interesse.

3. Resultado secundário: instrumentos utilizados para medir as variáveis, se aplicáveis e o resultado.

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, notadamente, onde houver homogeneidade dos dados, aumentando assim a precisão e o poder da evidência dos resultados.

### **5.1.7 Avaliação do Risco de Viés – Ferramenta ROBIS**

Em prossecução à avaliação de qualidade dos estudos propostos nesta tese, foi acrescentada mais uma ferramenta para análise dos mesmos, definida em breve preâmbulo. Em conformidade com Whiting *et al.* (2016), trata-se de um instrumento denominado ROBIS (*Risk of Bias in Systematic Reviews*) para avaliar o risco de viés em revisões sistemáticas (e não em estudos primários). O ROBIS foi desenvolvido usando metodologia rigorosa e no presente momento está voltado para quatro grandes categorias de revisões, principalmente, em

ambientes de saúde: intervenções, diagnóstico, prognóstico e etiologia e, portanto, se adequa a esta *overview* em questão.

Nesta ferramenta fundamental evidencia-se também a análise dos possíveis riscos de vieses em tais revisões. Foi, portanto, aplicado o *checklist* desta ferramenta, na língua inglesa, com base no *guideline* lançado, em 2016, por Whiting *et al.* e com subsídio de tradução (ainda não validada) para o português pelo Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos e Departamento de Ciência e Tecnologia, publicado em 2017. A Fase 1, de caráter opcional, referente à avaliação da relevância, os avaliadores primeiro reportam a pergunta que estão tentando responder (na *overview* ou diretriz), que é chamada de “questão alvo”. A título de esclarecimento, pressupomos ser nossa revisão de caráter etiológico. Em sequência, foi realizada, primeiramente, a Fase 2, que diz respeito a identificação dos potenciais riscos de viés durante o processo da revisão e envolve a avaliação de quatro domínios para cobrir os principais processos da revisão: (1) critérios de elegibilidade dos estudos; (2) identificação e seleção; (3) coleta de dados e avaliação dos estudos; e (4) síntese e resultados. Nesta fase a ferramenta ROBIS identifica as principais limitações para auxiliar a avaliação do risco de viés na fase final. Cada um dos quatro domínios da ferramenta compreende três seções: 1) informação usada para subsidiar a avaliação, 2) questões norteadoras e 3) avaliação do potencial risco de viés. Os domínios devem ser considerados sequencialmente e não avaliados isoladamente. Isso significa que ao avaliar o domínio 2 (identificação e seleção dos estudos), o avaliador deve considerar a estratégia de busca em relação à questão de pesquisa apresentada no domínio 1. De acordo com sua diretriz, em todas as fases as questões norteadoras são respondidas como “Sim”, “Provavelmente Sim”, “Provavelmente Não”, “Não” e “Sem informações”, com “Sim” indicando baixo potencial de risco de viés. O risco potencial de viés associado com cada domínio é avaliado em seguida como “Baixo”, “Alto” ou “Incerto”. Se as respostas de todas as questões norteadoras para um domínio são “Sim” ou “Provavelmente Sim”, então o potencial risco de viés pôde ser avaliado como baixo. Se alguma questão norteadora for respondida como “Não” ou “Provavelmente Não” o risco de viés pôde ser classificado como alto. A categoria “Sem Informação”, como determina o *guideline*, foi utilizada somente quando os dados reportados foram insuficientes para permitir um julgamento. Ao registrar as informações utilizadas para subsidiar a avaliação, tal ferramenta pretende tornar a classificação transparente e, quando necessário, facilitar a discussão entre os autores da revisão. Em seguida foi executada a Fase 3, que corresponde a fase final da ferramenta e avalia se a revisão sistemática como um todo está sob o risco de viés. Essa avaliação utiliza a mesma estrutura do Domínio 2 uma vez que inclui questões norteadoras e justificativas; não obstante,

o julgamento sobre potenciais riscos de viés foi substituído por uma avaliação geral do risco de viés da revisão. A primeira questão desta fase pergunta se a interpretação dos achados aborda todos os potenciais riscos identificados entre os domínios 1 e 4. Se não foi identificado nenhum risco potencial, de acordo com o manual, a questão pode ser respondida como “Sim”. Se um ou mais riscos potenciais forem identificados em quaisquer dos domínios anteriores, mas forem ponderados na interpretação dos resultados e nas conclusões do artigo, esta questão pode também ser respondida como “Sim”. A decorrer da classificação das outras questões desta fase, a revisão poderá ser classificada como “Baixo risco de viés”. Esta fase ainda insere três questões alusivas à interpretação dos achados da revisão. Essas questões abordam se as conclusões foram baseadas nas evidências apresentadas, se a relevância dos estudos incluídos foi considerada e se os autores evitaram enfatizar os resultados com base na significância estatística. Tais conceitos são importantes para a interpretação dos achados de uma revisão, pois são onde vieses podem ser introduzidos no estudo. À vista disso, tais resultados sumarizados são apresentados na Figura 16.

O texto acrescenta que falhas sistemáticas ou limitações na concepção ou realização de uma revisão têm potencial para tais riscos de viés. Existem diversas ferramentas para a avaliação crítica e a avaliação da qualidade das revisões sistemáticas, mas nenhuma objetiva especificamente avaliar o risco de viés em revisões sistemáticas. Isto posto, a ferramenta ROBIS surge para preencher essa lacuna.

### **5.1.8 Avaliação da Qualidade das Evidências e Força das Recomendações em Saúde – Ferramenta GRADE**

O GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) é um sistema desenvolvido para graduar a qualidade das evidências e a força das recomendações em saúde. Atualmente cerca de 100 instituições internacionais utilizam o GRADE, entre elas a Organização Mundial da Saúde (OMS), o *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) e a colaboração Cochrane.

O sistema GRADE atribui níveis **de evidência** e classifica a **força da recomendação** para questões em saúde.

O **nível de evidência** representa a **confiança na informação** utilizada. No sistema GRADE, a avaliação da qualidade da evidência é realizada para cada desfecho analisado utilizando o conjunto disponível de evidência. Nesta ferramenta a qualidade da evidência é

classificada em **quatro níveis: alto, moderado, baixo, muito baixo**, conforme apresentado no quadro abaixo (quadro 4):

**Quadro 4** - Classificação dos níveis de evidência da ferramenta GRADE

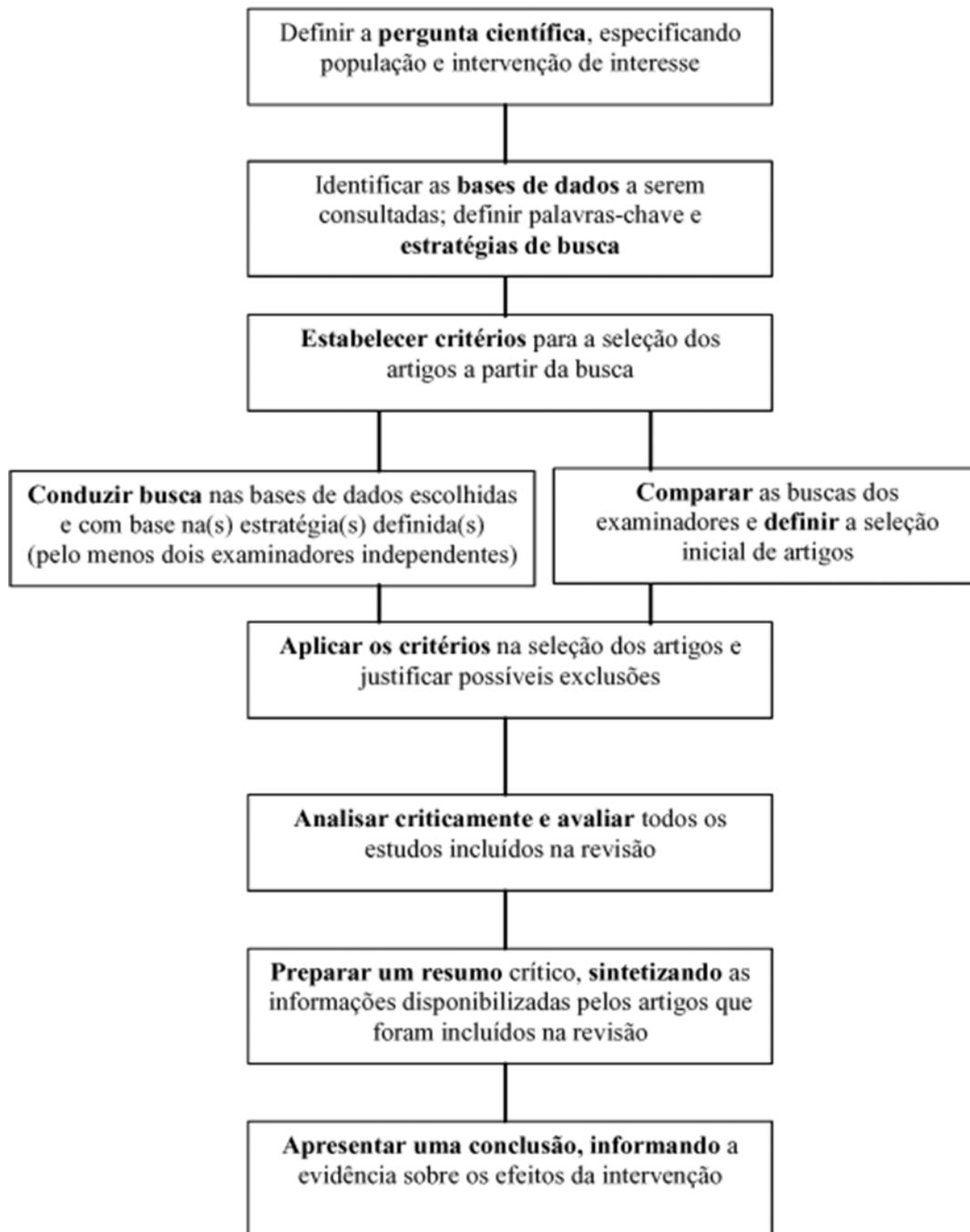
Nível de evidência	Definição	Implicações
<b>Alto</b>	Há forte confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo daquele estimado.	É improvável que trabalhos adicionais irão modificar a confiança na estimativa do efeito.
<b>Moderado</b>	Há confiança moderada no efeito estimado	Trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa de efeito, podendo, inclusive, modificar a estimativa.
<b>Baixo</b>	A confiança no efeito é limitada.	Trabalhos futuros provavelmente terão um impacto importante em nossa confiança na estimativa de efeito.
<b>Muito Baixo</b>	A confiança na estimativa de efeito é muito limitada. Há importante grau de incerteza nos achados.	Qualquer estimativa de efeito é incerta.

Fonte: <https://htanalyze.com/wp-content/uploads/2015/11/grade-niveis.jpg>

Deste modo, comparado aos demais sistemas utilizados para a classificação das evidências, o GRADE é o mais abrangente, considerando uma gama maior de informações e utiliza diversos fatores para determinar o nível da evidência, quais sejam: delineamento do estudo; limitações metodológicas (risco de viés); inconsistência; evidência indireta; imprecisão; viés de publicação; magnitude de efeito; gradiente dose-resposta e fatores de confusão residuais apresentados através de uma tabela sumária de resultados.

Isto posto, a Figura 8 sintetiza a descrição geral sobre o processo de revisão sistemática da literatura, mencionado acima.

**Figura 8** – Descrição geral sobre o processo de revisão sistemática da literatura.



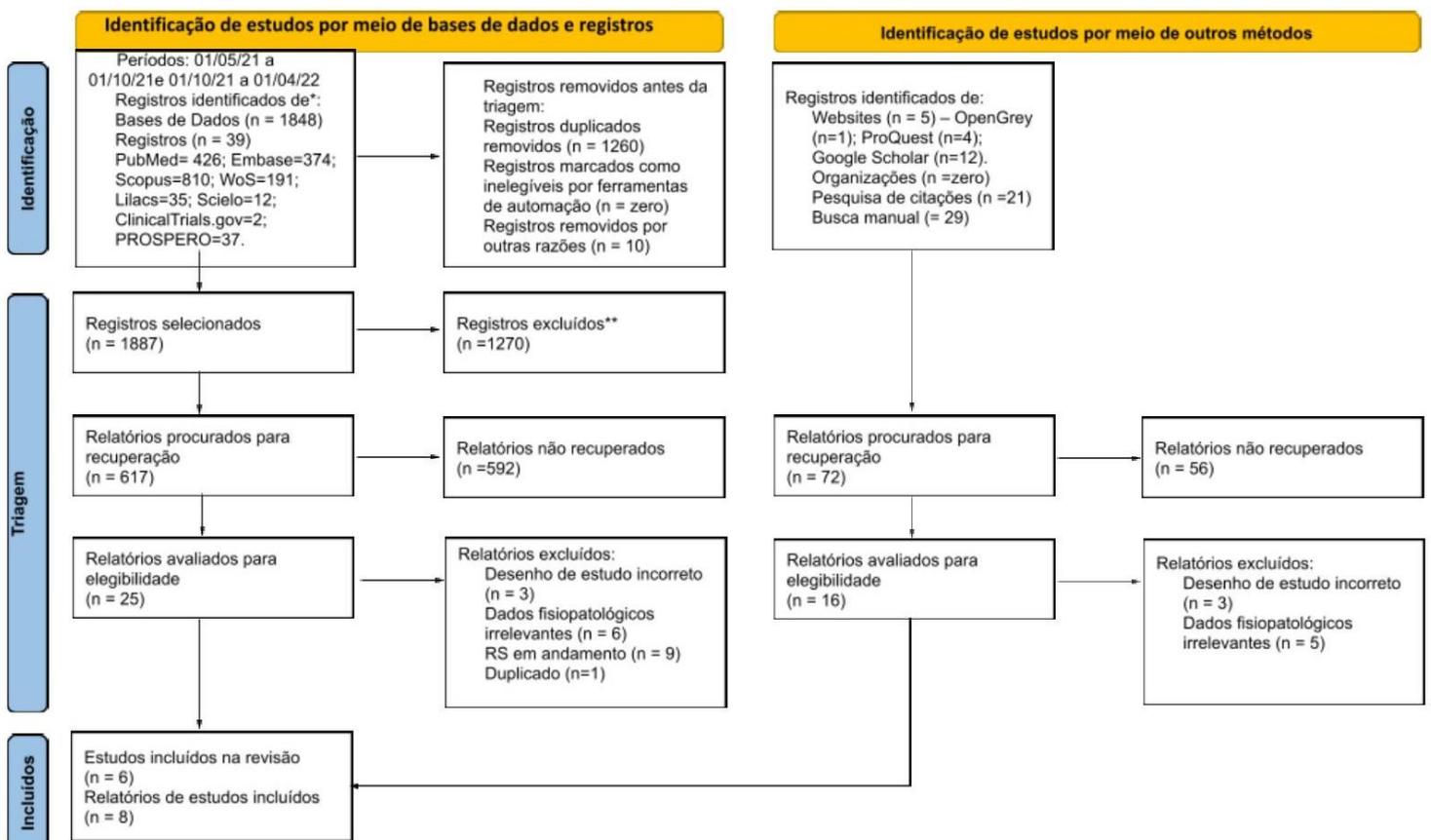
Fonte: Sampaio; Mancini (2007)

## 6 RESULTADOS

### 6.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

De um total de 1959 estudos, 689 permaneceram após a remoção das duplicatas. Após a triagem do título e resumos, 648 estudos foram removidos devido à sua irrelevância, deixando 41 estudos para a triagem de texto completo. Por fim, um total de 14 estudos foram incluídos nesta *overview*. O processo está resumido na Fig. 9. Além disso, os resultados da avaliação do risco de viés, através da ferramenta ROBIS, serão apresentados neste capítulo.

**Figura 9** - Fluxograma PRISMA 2020.



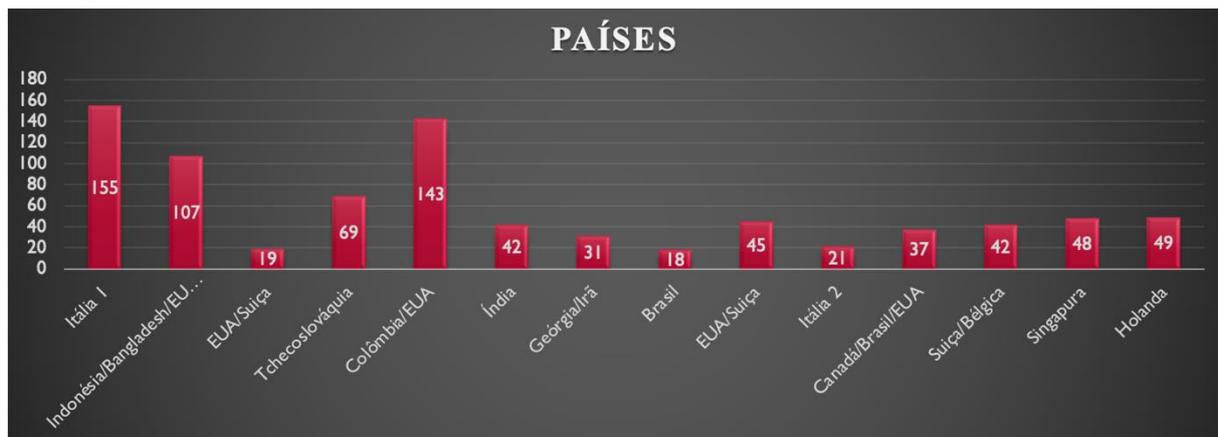
## 6.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

A apresentação dos estudos está resumida na tabela 3, bem como sua origem que abrange diversos continentes, quais sejam: Europa, Ásia e Américas e demais dados demográficos que também são apresentados em gráficos abaixo para melhor interpretação. Os principais achados e variáveis de relevância estão resumidos na tabela 4. Dentre os artigos apresentados, um total de oito estudos demonstraram manifestações exclusivas no sistema olfatório [Gengler *et al.* (2020); Genzor *et al.* (2021); Kapoor *et al.* (2021); Keshavarz *et al.* (2021); Las Casas Lima *et al.* (2022); Lee *et al.* (2020); Tan *et al.* (2022); Zugaj *et al.* (2021)]; dois estudos avaliaram efeitos nos sistemas olfativo e gustativo de forma concomitante [Boscutti *et al.* (2021); Mutiawati *et al.* (2021)] e quatro estudos englobam envolvimento do sistema neurológico como um todo [Guerrero *et al.* (2021); Maiese *et al.* (2021); Munhoz *et al.* (2020); Scoppettuolo *et al.* (2020)]. Apenas quatro estudos realizaram metanálise. A população dos estudos consistiu em pacientes de diferentes estágios da infecção por COVID-19.

No que concerne ao desenho dos estudos, em sua grande maioria foram estudos observacionais descritivos e analíticos, tais como, coorte, caso-controle, transversais, relato de casos, série de casos etc.; estudos experimentais em humanos e animais e de imunohistoquímica, sequenciamento de RNA, modelo animal, simulação, biópsias, citologia, e estudos genômicos. Apenas um estudo relatou *Randomized Controlled Trials (RCT's)* (KAPOOR *et al.*, 2022). O tamanho das amostras variou de 18 a 155 estudos. A questão da pesquisa e/ou seus objetivos alternou entre estudos de prevalência, hipóteses fisiopatológicas, manifestações clínicas, diagnóstico (notadamente, neuroimagem), e inserções sobre prognóstico e predição de gravidade e mortalidade associada à COVID-19. Estes dados estão demonstrados na tabela 4. Com relação ao tipo de disfunção olfativa, os estudos foram qualificados como quantitativos (anosmia ou hiposmia) em sua maioria ou quantitativos/qualitativos (fantosmia, parosmia) apenas nos estudos de Genzor *et al.* (2021); Keshavarz *et al.* (2021) e Zugaj *et al.* (2021). Dos artigos que citaram a temporalidade do distúrbio olfativo (DO), ou seja, sua duração média em dias, esta variou entre 4 e 14 dias, com dois artigos ressaltando apenas início precoce e resolução tardia [MUNHOZ *et al.* (2020); SCOPPETTUOLO *et al.* (2020)]. Acompanhando este raciocínio, no que compete ao tempo de resolução dos sintomas em dias, este período variou entre 5 e 180 dias, podendo, os casos de maior duração, serem caracterizados pelo que se denomina COVID longa. Nesta variável alguns artigos mencionaram a taxa de recuperação da amostra relacionada ao estudo, podendo alternar entre 24,3 e 89% [BOSCUZZI *et al.* (2021); KAPOOR *et al.* (2021); KESHAVARZ *et*

*al.* (2021); MUNHOZ *et al.* (2020)]. De acordo com Kapoor (2021), a permanência de DO após 20 dias, pode ser caracterizada como distúrbio olfativo pós-viral (DOPV). Os relatórios de prevalência foram extremamente variáveis entre os estudos, com amplas variações para prevalência de DO geral (0%–98%). Apenas um artigo (Boscutti *et al.*, 2021) informou a prevalência agregada (DO ou DG) equivalente a 36%, como discriminado abaixo (Figuras 10-15).

**Figura 10:** Tamanho amostra



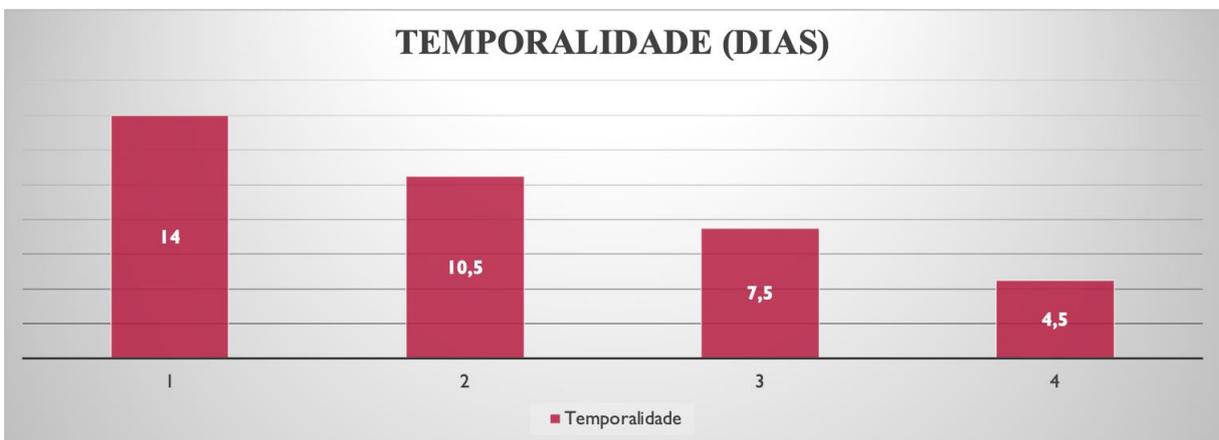
**Figura 11:** Prevalência



**Figura 12:** Tipos de Disfunção olfativa

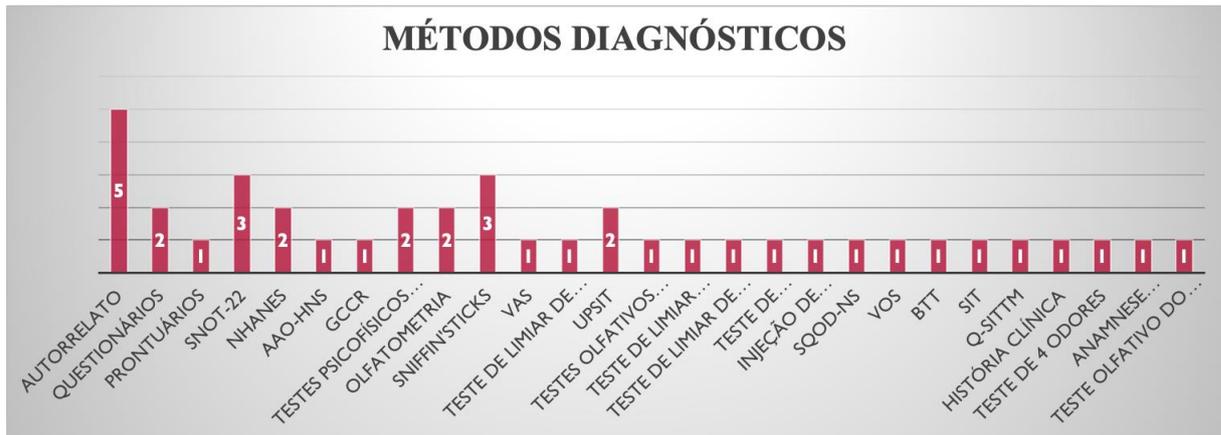


**Figura 13:** Temporalidade (dias)



**Figura 14:** Resolução dos sintomas (dias)



**Figura 15:** Métodos diagnósticos

**Tabela 3:** Extração de dados - Aspectos metodológicos das RS incluídas

(continua)

<b>Autor (ano)</b>	<b>Título</b>	<b>Periódico</b>	<b>País</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Questão da pesquisa/Objetivos</b>	<b>Tamanho da amostra</b>
<i>Boscutti A. et al. (2021)</i>	<i>Olfactory and gustatory dysfunctions in SARS-CoV-2 infection: A systematic review</i>	<i>Brain, Behavior and Immunity Health.</i>	Itália	Observacionais (coorte, caso-controle, transversais, relatos de casos (amostra > 10).	Prevalência, tempos de início e recuperação, ferramenta diagnóstica e preditiva da infecção por SARS-CoV-2, predição de gravidade e prognóstico e hipóteses fisiopatológicas.	155
<i>Mutiawati E. et al. (2021)</i>	<i>Anosmia and dysgeusia in SARS-CoV-2 infection: incidence and effects on COVID-19 severity and mortality, and the possible pathobiology mechanisms - a systematic review and metaanalysis</i>	<i>F1000 Research 2021.</i>	Indonésia/ Bangladesh/ EUA/ Arábia Saudita/Índia	Observacionais (transversais, retrospectivos e prospectivos).	Prevalência global de anosmia e disgeusia em pacientes com COVID-19 e associação com gravidade e mortalidade de COVID-19. Possíveis mecanismos patobiológicos da anosmia e disgeusia na COVID-19.	107
<i>Gengler I. et al. (2020)</i>	<i>Sinonasal pathophysiology of SARS-CoV-2 and COVID-19: A systematic review of the current evidence</i>	<i>Laryngoscope Investigative Otolaryngology</i>	EUA/Suíça	Observacionais (série e relato de casos, coorte).	Sintetizar evidências científicas existentes sobre a fisiopatologia nasossinusal na COVID-19.	19
<i>Genzor S. et al. (2021)</i>	<i>COVID-19 related olfactory impairment – diagnostics, significance, and treatment</i>	<i>Cesk Slov Neurol.</i>	Tchecoslováquia	N/A <sup>1</sup>	Fisiopatologia, diagnóstico, prognóstico e tratamento de COVID-19 relacionados aos distúrbios do olfato.	69
<i>Guerrero et al. (2021)</i>	<i>Central and peripheral nervous system involvement by COVID-</i>	<i>BMC Infectious Diseases.</i>	Colômbia/EUA	Estudos originais, coorte, caso-controle, séries temporais, série de casos,	Caract. do envolvimento do SNC <sup>2</sup> e SNP <sup>3</sup> por COVID-19 em termos de fisiopatologia, manifestações clínicas,	143

**Tabela 3:** Extração de dados - Aspectos metodológicos das RS incluídas

(continuação)

	<i>19: a systematic review of the pathophysiology, clinical manifestations, neuropathology, neuroimaging, electrophysiology, and cerebrospinal fluid findings</i>			relatos de casos e cartas ao editor.	neuropatologia, neuroimagem, eletrofisiologia e achados no LCR <sup>4</sup> .	
<i>Kapoor et al. (2021)</i>	<i>Post Viral Olfactory Dysfunction After SARS-CoV-2 Infection: Anticipated Post-pandemic Clinical Challenge</i>	<i>Indian J Otolaryngology and Head Neck Surg</i>	Índia	RCT's <sup>5</sup> e observacionais (coorte).	Fisiopatologia da DPVO <sup>6</sup> , bem como as ferramentas de diagnóstico e as opções de tratamento disponíveis.	42
<i>Keshavarz et al. (2021)</i>	<i>A Systematic Review of Imaging Studies in Olfactory Dysfunction Secondary to COVID-19</i>	<i>Academic Radiology</i>	Geórgia/Irã	Observacionais: descritivos e analíticos.	Categorizar e resumir os dados de imagem na anosmia induzida por COVID-19. Possíveis mecanismos relacionados a dados de imagem.	31
<i>Las Casas Lima et al. (2022)</i>	<i>Pathophysiological relationship between COVID-19 and olfactory dysfunction: A systematic review</i>	<i>Brazilian Journal of Otorhinolaryngology</i>	Brasil	Estudos experimentais em humanos, animais e <i>in vitro</i> . Observacionais descritivos e analíticos.	<b>Questão:</b> “Qual é a relação fisiopatológica entre os distúrbios olfativos e a doença COVID-19?”	18
<i>Lee et al. (2020).</i>	<i>A Systematic Review of the Neuropathologic Findings of Post-Viral Olfactory Dysfunction: Implications and Novel Insight for the COVID-19 Pandemic</i>	<i>American Journal of Rhinology and Allergy</i>	EUA	Estudos em animais e humanos (caso-controle retrospectivo, transversal, revisão, coorte transversal e coorte retrospectiva).	Literatura primária existente relacionada à disfunção olfativa secundária à infecção viral, mecanismos fisiopatológicos subjacentes, relevância para a atual pandemia de COVID-19 e identificação de áreas de alto impacto de pesquisas futuras.	45
<i>Maiese et al. (2021)</i>	<i>SARS-CoV-2 and the brain: A review of the current knowledge on neuropathology in COVID-19</i>	<i>Brain Pathology</i>	Itália	Estudos observacionais descritivos (artigos de pesquisa originais, revisões e mini revisões e relatos/séries de casos).	Conhecimento atual sobre o envolvimento neurológico na COVID-19, com foco especial nas características neuropatológicas correlacionadas.	21

**Tabela 3:** Extração de dados - Aspectos metodológicos das RS incluídas

(conclusão)

<i>Munhoz et al. (2020)</i>	<i>Neurological complications in patients with SARS-CoV-2 infection: a systematic review</i>	Arquivos de Neuropsiquiatria	Canadá/Brasil/EUA	Estudos observacionais descritivos (séries/relatos de casos).	Revisão dos dados existentes (epidemiologia, fisiopatologia e achados clínicos e laboratoriais de achados neurológicos no COVID-19).	37
<i>Scoppettuolo et al. (2020)</i>	<i>Neurological involvement in SARS-CoV-2 infection: A clinical systematic review</i>	<i>Brain, Behavior, &amp; Immunity - Health</i>	Suíça/Bélgica	Estudos observacionais descritivos (séries/relatos de casos).	Abordagem clínica das complicações neurológicas do SARS-CoV-2 com base no papel direto ou indireto (sistêmico/imune-mediado) do SARS-CoV-2 em sua gênese.	42
<i>Tan et al. (2022)</i>	<i>Neuroradiological Basis of COVID-19 Olfactory Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis</i>	<i>The Laryngoscope</i>	Singapore	Estudos observacionais descritivos (caso-controle; séries/relatos de casos).	Analisar se imagens radiológicas das estruturas olfativas em pacientes com COVID-19 e DO <sup>7</sup> podem potencialmente esclarecer sua patogênese e orientar médicos no prognóstico e intervenção.	Síntese qualitativa: 30 Síntese quantitativa: 18
<i>Zugaj et al. (2021)</i>	<i>The effect of coronaviruses on olfaction: systematic review</i>	<i>Rhinology Journal</i>	Holanda	Estudos observacionais (prospectivos, coorte, relato de casos, relato de caso + RM <sup>8</sup> ), imuno-histoquímica, sequenciamento de RNA <sup>9</sup> , modelo animal, simulação, biópsias, citologia, e estudos genômicos (BLAST <sup>10</sup> e CRISPR <sup>11</sup> ).	Avaliar os efeitos dos 7 coronavírus humanos conhecidos no olfato para determinar se o SARS-CoV-2 afeta distintamente o sistema olfativo.	49

Abreviaturas: 1. N/A: não aplicável; 2. SNC: sistema nervoso central; 3. SNP: sistema nervoso periférico; 4. LCR: líquido cefalorraquidiano; 5. RCT: *randomized controlled trial* (ensaio controlado randomizado); 7. DO: disfunção olfativa; 8. RM: ressonância magnética; 9. RNA: *RiboNucleic Acid* (ácido ribonucleico); 10. BLAST: *Basic Local Alignment Search Tool* (ferramenta básica de pesquisa de alinhamento local - pesquisa de similaridade proteômica); 11. CRISPR: *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats* (Conjunto de Repetições Palindrômicas Curtas Regularmente Espaçadas).

**Tabela 4:** Extração de dados - Principais achados das RS incluídas

(continua)

Autor (ano)	Tipo de DO	Temporalidade média (dias)	Resolução dos sintomas	Prevalência	Método de avaliação de problemas de olfato	Sítio anatômico ou região do cérebro estudada	Possíveis mecanismos fisiopatológicos	Achados histopatológicos	Dados de imagem
<i>Boscutti A. et al. (2021)</i>	Quantitativo (anos ou hiposmia).	14	Máximo: 125 dias (89% de taxa de recuperação).	Geral: DO <sup>1</sup> (0%–98%) Prevalência agregada (DO ou DG <sup>2</sup> ): 56 estudos (36%), IC <sup>3</sup> 95%: 1,5%-91%. Prevalência de DO: 95 estudos (62%), IC <sup>9</sup> 5%: 0-98%.	Autorrelato, prontuários, questionários. SNOT-22 NHANES AAO-HNS <sup>55</sup> GCCR <sup>56</sup> e/ou testes psicofísicos objetivos.	Epitélio olfatório não neuronal, fenda olfativa, bulbo olfativo e céls. sustentaculares.	Potencial neuroinvasivo do SARS-CoV-2. Expressão de altos níveis das proteínas de entrada do vírus, (ECA2 <sup>4</sup> e TMRSS <sup>5</sup> ). Acometimento de neurônios sensoriais olfativos, bulbo olfativo, tratos olfativos e córtex olfativo ou infecção de céls. imaturas (?).	Potencial neuroinvasivo de SARS-CoV-2, com significativas modificações microestruturais do epitélio olfativo e da via olfativa em humanos. Níveis ↑ de fator de TNF- $\alpha$ <sup>6</sup> e IL-6 <sup>7</sup> . Evidência de lesão grave do nervo olfativo e neuropatia inflamatória dos tratos olfativos, envolvimento de bulbo olfatório e alto grau de astrogliose e microgliose.	TC <sup>8</sup> , PET <sup>9</sup> e RM <sup>10</sup> . <b>Fenda olfativa:</b> espessamento e obstrução da fenda olfativa na TC. T2 hiperintensidade. <b>Bulbo olfativo:</b> dimensões alteradas em RM. Alts. na intensidade do sinal dentro do bulbo olfatório, micro-hemorragias e lesão dos bulbos olfatórios. <b>Tratos olfatórios:</b> neuropatia inflamatória. <b>Regiões corticais:</b> alts. no processo de insumos olfativos, do giro reto direito e hemorragia em RM. ↓ do metabolismo do giro reto direito em PET cerebral e hiperintensidade FLAIR no córtex entorrinal.
<i>Mutiawati E. et al. (2021)</i>	Quantitativo	7 a 14 dias	14 dias (abordagem em	Prevalência DO de	N/A <sup>11</sup>	Sistema mucociliar; neurônios	Obstrução das vias aéreas nasais; danos nos neurônios sensoriais	Pesquisa do vírus em neurônios olfativos sensoriais	N/A

**Tabela 4:** Extração de dados - Principais achados das RS incluídas

(continuação)

(anos mia ou hipos mia).	superficial)	38,2% (IC 95%: 36,5%, 47,2%); Prevalên cia de anosmia 10,2x maior (OR <sup>12</sup> : 10,21; IC 95%: 6,53, 15,96, <i>p</i> < 0,001), em pac. COVID- 19 em compara ção c/ outras dçs resp.	sensoriais olfativos; centro olfativo; bulbo olfatório; céls. da glândula de Bowman, céls. basais horizontais, pericitos do bulbo olfatório, céls. mitrais, sustentaculares e microvilares.	olfativos; dano do centro olfativo; disfunção das cél. de suporte olfativo; disfunção do epitélio olfativo relacionada à inflamação.	em hamsters; estudos em camundongos transgênicos com ECA2 humano; expressão das proteínas de entrada do SARS-CoV-2 (ECA2 e TMPRSS2) em cél. do epitélio olfativo humano; identificação do SARS-CoV-2 em cél. sustentaculares humanas; identificação de citocinas pró- inflamatórias em cél. neuronais ciliares do epitélio e centro olfatório.				
<i>Gengler I. et al. (2020)</i>	Quan titati vo (anos mia ou hipos mia).	5-10	10-15	N/A	N/A	N/A	O sequenciamento de RNA de célula única mostrou que a ECA2 pode ser expressa em tecidos por todo o corpo (como no coração e nos rins), sugerindo patogênese viral direta como mecanismo potencial para sintomas	N/A	N/A

**Tabela 4:** Extração de dados - Principais achados das RS incluídas

(continuação)

							extra-aerodigestivos de COVID-19.		
<i>Genzor S. et al. (2021)</i>	Quantitativos e qualitativos.	4-5	Máx: 47	Geral: até 22,2%. DO COVID-19: 15,7-62%. Anosso mia subjetiva: 86,6%. Objetiva: 36,6%.	Questionários elaborados, testes psicofísicos (16-32 odores/estímulos olfativos) e olfatosmetria.	Céls. de sustentação do epitélio olfativo, céls. gustativas e gliais. Córtex cerebral.	1. Efeito citopático do vírus nas céls. expressando receptores tipo 2 para a ECA2. Rota alternativa de entrada do vírus: NRP-1 <sup>13</sup> . 2. Envolvimento do SNC <sup>14</sup> – meningoencefalite focal afetando o córtex olfativo e gustativo. 3. Afeta os nervos cranianos periféricos – I, VII, IX e X. 4. Ausência de edema de mucosas (congestão e coriza). 5. Resposta imune focal contra o epit. olfativo e a língua. 6. Possível desmielinização das fibras nervosas por efeito citopático. 7. Fantosmia e disosmia difícil explicação. Possível distúrbio na regulação da secreção de GABA <sup>15</sup> em áreas específicas do córtex cerebral.	N/A	RM: ausência de quadro patológico típico. Hiperintensidade e aumento do volume olfatório (sequências T2). Variabilidade interindividual e resposta à estímulos odoríferos (RM funcional). Poucos estudos.

**Tabela 4:** Extração de dados - Principais achados das RS incluídas

(continuação)

<i>Guerrero et al. (2021)</i>	N/A	N/A	5-88% (9% nos estudos apresentados).	N/A	Bulbo olfativo; fascículo uncinado, cingulado anterior, prosencéfalo basal e tronco cerebral.	Mecanismos neurotrópicos do SARS-CoV-2 Transporte neuronal retrógrado ou anterógrado. Envolvimento do tronco cerebral através da cavidade nasal. Invasão de céls. hematopoiéticas e indução de baixa expressão de citocinas antivirais [interferon tipo I (IFN $\alpha\beta$ ) <sup>16</sup> ] e superexpressão de citocinas pró-inflamatórias como (TNF- $\alpha$ e IL6), e algumas quimiocinas, $\uparrow$ das citocinas IL6, IL2R <sup>17</sup> , IL10 <sup>18</sup> , TNF $\alpha$ , e produção de MCP-2 <sup>19</sup> e $\downarrow$ na produção de IFN- $\gamma$ <sup>20</sup> . Tempestade de citocinas - disfunção cerebral - sintomas neurológicos diversos. Teoria neuroimunológica (dano mediado por citocinas em detrimento de patogenicidade direta do vírus no SNC). Resposta autoimune e desmielinização.	Mecanismos neurotrópicos do SARS-CoV-2, demonstrados por microscopia eletrônica, imunohistoquímica, RT-PCR <sup>21</sup> em histopatologia de tecido cerebral.	RM: Realce de múltiplos nervos cranianos (III, VI, VII e VIII).
-------------------------------	-----	-----	--------------------------------------	-----	---	--	--	---

**Tabela 4:** Extração de dados - Principais achados das RS incluídas

(continuação)

<i>Kapoor et al. (2021)</i>	Quantitativos	N/A	7-21 Média: 15 dias com 52,6% com remissão completa (mais freq. em casos de hiposmia ) DO persistente após 20 dias do início dos sint: DOPV <sup>22</sup> .	61% DOPV: 12% após 1,5 a 6m de remissão o de COVID- 19.	<i>Sniffin' Sticks</i>  SNOT-22 <sup>23</sup>  VAS <sup>24</sup>  Teste de limiar de álcool etilico  UPSIT <sup>25</sup>  Autorrelato  Dispositivo olfativo quantitativo não tendencioso para identif. rápida de infectados por SARS- CoV-2 (conforme identificado por PCR) – em andamento (ClinicalTrials.gov: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04431908">NC T04431908</a> ).	Fenda olfativa, epitélio olfativo, céls. sustentaculares, microvilares, da glândula de Bowman, basais horizontais e pericitos do bulbo olfatório no epitélio olfatório.	Disfunção condutiva. Disfunção neurossensorial - ECA2 é o principal mecanismo usado pelo vírus para entrada na célula hospedeira após a ativação da proteína <i>spike</i> (S) com auxílio da TRPMSS2A NRP1: SARS-CoV-2 invade o cérebro por transporte axonal retrógrado da cavidade nasal; BSG <sup>26</sup> e PIKfyve <sup>27</sup> contribuem para mediação da infecção. Disfunção central. DOPV.	Animais: SARS-CoV-2 em cérebros de modelos murinos. In vitro: NRP1 como outro fator do hospedeiro que se liga à proteína S do SARS-CoV-2. In sílico: NRP1 encontrada abundantemente expressa em partes do cérebro relacionadas ao olfato.	RM e TC: obstrução de fenda olfativa, embora 66,9% sem congestão nasal. TC: opacificação de fenda olfativa (> 1 mês). RM DO > 1 mês: 54,2%: alterações na forma normal de J invertido do bulbo. 91,3%: anormalidade na intensidade do sinal do bulbo olfatório, como aumento difuso da intensidade do sinal, focos hiperintensos dispersos ou micro-hemorragias. 34,8%: agrupamento evidente de filia olfativa. 17,4%: afinamento com escassez de filia. 21,7%: anormalidade primária do sinal cortical olfativo.
-----------------------------	---------------	-----	--	---	--	---	--	---	---

**Tabela 4:** Extração de dados - Principais achados das RS incluídas

(continuação)

<i>Keshavarz et al. (2021)</i>	Quantitativos e qualitativos	N/A	24,3%: desfechos dos sintomas olfativos 37,8%: casos com desfechos relatados	N/A	Autorrelato: 51,5%  Testes olfativos subjetivos: 48,5%	Bulbo olfativo, fenda olfativa, seios paranasais, córtex do giro reto, trato e córtex olfatório, nervo olfativo, caudado esquerdo e para-	Obstrução da FO <sup>28</sup> (anosmia condutiva e sensorial-neural periférica mista). Aumento na frequência de anormalidades na intensidade do sinal e na morfologia do BO <sup>29</sup> . Neurotropismo e invasão do BO pelo vírus, alts. inflamatórias e comprometimento do	N/A	305 pacientes: RM/RM funcional (177), TC de seios paranasais (129) e PET/TC ou PET/RM (14). 218 achados relatados na RM, 80 foram relatados em exames precoces ( $\leq 1$ mês) e 85 em exames tardios ( $> 1$ mês) em relação ao início da anosmia. 31,2%: morfologia do BO e a intensidade do sinal
--------------------------------	------------------------------	-----	---	-----	--	---	--	-----	--

**Tabela 4:** Extração de dados - Principais achados das RS incluídas

(continuação)

<p>hiposmia /anosmia persistiu no momento da notificação 62,2%: hiposmia /anosmia parcial ou totalmente resolvida</p>	<p>hipocampo, substância branca, septo, concha bolhosa, amígdala, ínsula, giro frontal inferior, mucosa olfativa.</p>	<p>epitélio olfatório via receptores da ECA2 e TRPMSS2.</p>	<p>ponderado em T2 ou FLAIR normais. 27,5%: opacificação parcial ou completa do FO. Hiperintensidade em T2 em BO detectada em 13,75% (precoce) e 21,17% (tardio). Atrofia de BO: 1,25% (precoce) e 10,58% (tardio). 129 exames de TC: seios paranasais foram avaliados em 88 (68,21%), relatados como normais na maioria dos casos (87,5%). Outros achados: micro-hemorragias (4) - Anormalidade do sinal do trato olfatório (7), anormalidade do sinal do córtex olfatório (5), morfologia do nervo olfativo: normal (13), aglomeração evidente (8), afinamento com escassez (2), RMF<sup>30</sup> forte sinal dependente do nível de oxigênio no sangue dentro dos córtices piriforme e uncal direito (1).</p>
---	---	---	--

**Tabela 4:** Extração de dados - Principais achados das RS incluídas

(continuação)

<i>Las Casas Lima et al. (2022)</i>	Quantitativos	N/A	14	N/A	N/A	Epit. olfativo; céls. sustentaculares, de Bowman, e céls. tronco; neurônios receptivos olfativos.	A lesão do epitélio olfativo: causa mais provável de DO causado pelo SARS-CoV-2, que podem ser agravados por danos ao SNC. Anosmia condutora como mecanismo improvável na infecção por SARS-CoV-2. Sequenciamento de RNA mostra expressão considerável de ECA2 e TMPRSS2 em céls. sustentaculares, céls. de Bowman e uma pequena fração em células-tronco. TMPRSS4 é capaz de desempenhar a mesma função que TMPRSS2, uma alternativa para SARS-CoV-2, além da Catepsina-L. Presença de ECA2 em NRO's <sup>31</sup> não foi confirmada. Níveis mais elevados de IL-6 - casos mais intensos de distúrbios olfatórios. Perda do olfato - inflamação do BO pelo vírus. Possível capacidade de infectar o SNC por meio das sinapses.	Hamsters infectados com SARS-CoV-2 por instilação nasal - danos maciços ao epitélio olfativo. Principais achados: infecção e descamação do epitélio olfatório, preferência do vírus por céls. sustentaculares em vez de céls. neuronais e intenso recrutamento de células imunes e suas consequências.	RM - correlação entre o tamanho do bulbo e a disfunção olfativa, refletindo uma menor atividade sensorial no epitélio olfatório, o que leva a uma menor sinaptogênese no bulbo olfatório, diminuindo seu volume.
-------------------------------------	---------------	-----	----	-----	-----	---	--	--	--

**Tabela 4:** Extração de dados - Principais achados das RS incluídas

(continuação)

<i>Lee et al (2020).</i>	Quantitativos	N/A	N/A	N/A	<i>Sniffin Sticks;</i> Teste de Olfatometria; Teste de limiar de odor e identificação; Teste de Limiar Olfativo de Butanol; Teste de Identificação Olfativa; Injeção de Alinamina IV.	Estudos em animais: EO <sup>32</sup> ; BO; CCS <sup>33</sup> ; NRO; CS <sup>34</sup> ; CB <sup>35</sup> ; CM <sup>36</sup> ; CG <sup>37</sup> ; CT <sup>38</sup> .  Estudos em humanos: EO; BO; SO <sup>39</sup> ; FO; COF <sup>40</sup> .	Mecanismo fisiopatológico subjacente da DPVO: complexo e dependente do vírus. Diferenças específicas de cepa na neurovirulência. Combinação de dano direto aos NROs, prejuízo na regeneração do neurônio olfatório, resposta inflamatória, ação de citocinas, maior dano cortical responsável pela manifestação clínica da DPVO. O tropismo viral dentro do sist. olfativo: importante na patogênese da DO. Sequenciamento de céls. únicas de perfis de RNA de bancos de dados existentes, apenas um subconjunto de céls. sustentculares, basais horizontais e da glândula de Bowman coexpressam os genes que codificam o receptor ECA2 e a protease TMPRSS2, (essenciais para entrada viral). SARS-CoV-2 pode interromper a	Céls. afetadas em animais: NRO; EO; BO; CCS; CS; CB; CM; CG; CT, Céls. gliais; - Neurônios +/- células gliais – Céls. epiteliais. Presença de micróglia e inflamação. Tipos de citocina: IL-17C <sup>41</sup> ; TNF- $\alpha$ ; IFN- $\gamma$ ; TNF- $\alpha$ IL-6; IL1- $\beta$ <sup>42</sup> ; IFN. Presença de apoptose.  Humanos: 1117 proteínas diferentes detectadas, sendo 10 as mais abundantes. Dano variável e degeneração de NROs periféricos identificados em amostras de mucosa.	Largura e volume de FO significativamente maiores no grupo DO em comparação com os controles. Nenhuma diferença na profundidade da fossa olfativa. Diminuição significativa do COF direito e do volume total de BO na DPVO. Correlação negativa significativa entre o COF direito e o volume do BO e a duração da perda olfativa. Volume de BO: relação com TDI <sup>43</sup> e escores retronasais. Volume de BO menor em pacientes anosmicos em comparação com hiposmia. Não houve diferença na profundidade do sulco olfatório em pacientes com hiposmia versus anosmia. Correlação negativa significativa entre o volume de BO e a duração da perda olfativa.
--------------------------	---------------	-----	-----	-----	--	--	--	---	---

**Tabela 4:** Extração de dados - Principais achados das RS incluídas

(continuação)

							homeostase e a regeneração de NROs no EO, levando a DO clinicamente observável. SARS-CoV-2 pode produzir danos neuronais extensos em CCS da via olfativa, como SARS-CoV-1. A DO permanente ou de longo prazo além do período de eliminação viral e regeneração celular pode envolver alt. adicional no sist. olfativo (comprometimento da plasticidade sináptica para além do dano celular – fase crônica).		
<i>Maiese et al. (2021)</i>	Quantitativo	N/A	N/A	De 6% (países orientais) a mais de 70% e 85% nos Estados Unidos e Europa, respectivamente	N/A	BO; neuroepitélio da mucosa nasal; axônios; gânglios da base; céls. sustentaculares; placa cribiforme.	Expressão de altos níveis das proteínas de entrada do vírus, (ECA2 e TMPRSS2). Rota alternativa de entrada do vírus: NRP-1. Presença de vírions SARS-CoV-2 no BO e neuroepitélio da mucosa nasal: pode ser a base dessas disfunções sensoriais.	Histopatologia cerebral em 2 pacientes com anosmia e outras comorbidades: EO com infiltrados de leucócitos ao nível da lâmina própria e focos de atrofia da mucosa. Fibras nervosas olfativas apresentavam algumas “câmaras de digestão”, que	N/A

**Tabela 4:** Extração de dados - Principais achados das RS incluídas

(continuação)

---

testaram positivo para CD68 na imunohistoquímica, indicativas de dano axonal. Ambos os cérebros: infiltrados leucocitários perivascularares, principalmente nos gânglios da base, e microtrombos intravasculares. Histologia e imunohistoquímica do EO: infiltrados leucocitários na lâmina própria (células T > B) e atrofia focal da mucosa, lesão axonal do nervo olfatório. Lesão direta do BO ou lesão dos receptores olfativos neuroepiteliais da mucosa nasal. Invasão do BO por SARS-CoV-2 demonstrada em camundongos. BO considerado uma possível maneira de penetrar no SNC

---

**Tabela 4:** Extração de dados - Principais achados das RS incluídas

(continuação)

								em estudos com animais pelo SARS-CoV e MERS. Outros estudos identificaram céls. sustentaculares como uma possível entrada para o SARS-CoV-2 penetrar no EO e causar anosmia. Possível transporte axonal do SARS-CoV-2 através da placa cribriforme. Estudo clínico em pacientes com hiposmia persistente após infecção por SARS-CoV-2 provou hipometabolismo cerebral bilateral no córtex límbico. Inflamação do BO ou presença de RNA <sup>44</sup> viral (possível entrada para o SNC).	
<i>Munhoz et al. (2020)</i>	Quantitativos	Apresentação precoce	14 a 21 (44% de taxa de	Questionário – DO ou	Autorrelato	BO; céls. sustentaculares; revestimento	Mecanismos fisiopatológicos relacionados à anosmia e ageusia no SARS-	N/A	N/A

**Tabela 4:** Extração de dados - Principais achados das RS incluídas

(continuação)

		ce e resolu ção tardia (sem tempo ralida de declar ada).	recupera ção).	DG: 33,9%. Avaliaç ão subjativ a DO e DG: 20%. Variaçã o: 33,9% - 85,6%. 11,8%: anosmia como sintoma inicial. > Freq: Sexo feminin o e jovens.		interno da cavidade nasal.	CoV-2 não completamente compreendidos. Modelo de camundongo: penetração do vírus através do BO. Cél. da mucosa oral são compostas pelo receptor ECA usado pelo vírus para se infiltrar nas células. Possível disfunção da via dopaminérgica relacionada à anosmia em pacientes infectados. Infecção do revestimento interno da cavidade nasal → inflamação localizada. Neuroinvasão e/ou acometimento direto ou indireto do SNC ou SNP <sup>45</sup> .		
<i>Scoppettu olo et al. (2020)</i>	Quan titati vo	Preco ce (sem tempo ralida de declar ada)	N/A	33 a 80% (Europa ). 10,7% (Ásia) - possível mutação viral ou diferent	N/A	Pares cranianos, FO, BO, NSO's <sup>46</sup> , placa cribiforme, vacúolos citoplasmático s em células endoteliais capilares cerebrais.	Hipo/anosmia (paralisia do nervo I) - Invasão direta do SNC. A via retrógrada transneuronal é parcialmente responsável pela anosmia que, provavelmente, se deve tanto ao comprometimento da transmissão, pela	Animais: via axonal de transporte retrógrada foi demonstrada em modelos murinos de infecção por Coronavírus Humano OC43. Ag's <sup>47</sup> do vírus detectados no BO. Humanos: estudo	Sinais radiológicos de endoteliopatia cerebral (RM pós- mortem). RM: obstrução inflamatória bilateral das FO's sem qualquer anomalia dos BO's ou volumes do trato. Outra RM → sinal normal em BO e os volumes do trato sem sinais de congestão nasal.

**Tabela 4:** Extração de dados - Principais achados das RS incluídas

(continuação)

				es polimorfismos da ECA2.			inflamação obstrutiva das FO's, quanto à alteração da percepção.	patológico do cérebro humano suporta uma invasão direta do cérebro por infecção por SARS-CoV-2.	
<i>Tan et al (2022)</i>	Quantitativo	N/A	5d a 6m	DO: 34% a 68%. VAS; SNOT-22; sQOD-NS <sup>48</sup> ; Pontuação de <i>Sniffin' Sticks</i> ; VOS <sup>49</sup> ; NHANES <sup>50</sup> ; Testes de <i>Sniffin' Sticks</i> ; BTT <sup>51</sup> ; SIT <sup>52</sup> ; Autorrelato;  Teste de 3 odorantes Q-SITTM <sup>53</sup> ; História clínica; Teste de identificação de odor de 4 itens em pacientes com	BO; FO; placa cribiforme; seios paranasais, nervo, trato, mucosa e córtex e giro olfatórios.	Céls. epiteliais nasais e sustentaculares do EO com alta expressão do receptor da ECA 2. Ruptura das céls. neuroepiteliais olfativas → inflamação → dano NRO's → compromete neurogênese. Possível ascensão do SARS-CoV-2 → efeitos diretos no SNC. Opacificação da FO → patogênese da DO associada ao COVID-19.  Implicações mecanicistas e mecanismos condutores da perda olfativa - papel importante na patogênese da DO por COVID-19.	N/A	RM estrutural cerebral; PET [18F]-fluorodesoxiglicose (FDG-PET) e TC. A opacificação da FO é um marcador radiológico chave da DO por COVID-19. Anormalidades do sinal do BO e anormalidades da mucosa olfativa, parecem menos relacionados. Principais achados: <b>Volume do BO (60%):</b> Aumento grave com edema bilateral do BO (n=1) BO direito menor (n=1) Atrofia e/ou perda de volume (n=10). <b>Morfologia do BO (46,2%):</b> Assimetria (n=2) Leve irregularidade com forma de J preservada (n=2) Lobulações de contorno (n=5) Forma retangular (n=8). <b>Intensidade do sinal do BO (84%):</b> Hiperintensidade bilateral do BO (n=8) Hiperintensidade unilateral do BO (n=1)	

**Tabela 4:** Extração de dados - Principais achados das RS incluídas

(continuação)

<p>anosmia          COVID-19;          Teste          olfativo do          CCCRC<sup>54</sup>;          Anamnese          qualitativa;          UPSIT.</p>	<p>Hiperintensidade, não declarada [unilateral ou bilateral] (n=14)          Sinal aumentado difusamente (n=9)          Focos hiperintensos sem halo (n=11)          Focos hiperintensos com halo (n=5)          Microhemorragias (n=4)  <b>Inchaço da FO (100%):</b>          Edema de FO leve (n=1)  <b>Opacificação da FO (57,4%):</b>          Obstrução da FO bilateral (n=49)          Sinais unilaterais de inflamação ou obstrução da FO (n=4)          Não informado se opacificação da FO unilateral ou bilateral (n=13)  <b>Mucosa olfativa (6,9%):</b>          Espessamento da mucosa olfativa (n=3)          Espessamento da mucosa olfativa com realce da mucosa olfativa em comparação com a mucosa nasal (n=1)  <b>Giro olfativo (100%):</b>          Hipometabolismo do giro olfatório-retal bilateral (n=1)          Hiperintensidade na porção posterior do giro retal direito (n=1)          Hiperintensidade cortical bilateral envolvendo o giro do</p>
--	--

**Tabela 4:** Extração de dados - Principais achados das RS incluídas

(continuação)

									reto sobrejacente ao trato olfatório e BO na RM. <b>Morfologia do nervo olfativo – arquitetura de filia (43,5%):</b> Agrupamento evidente de filia olfativa (n=8) Desbaste com escassez de filia (n=2) <b>Intensidade do sinal do nervo olfativo (100%):</b> Hiperintensidades lineares em nervos olfatórios bilaterais (n=1).
<i>Zugaj et al (2021)</i>	Quantitativo e qualitativo	N/A	10 a 20 dias (6% dos pacientes relataram perda persistente por pelo menos 60 dias após o início.	Testes psicofísicos: 77% Autorrelato: 45% Grande variação geográfica: 18% na Ásia e 58% na Europa.	N/A	BO, FO, e EO, céls. sustentaculares, NRO, NSO.	Diversas alterações no BO. Destaque para o tropismo do SARS-CoV-2 por céls. de suporte olfativo. Sua vulnerabilidade decorre da coexpressão de ECA2 e Tmprss2. A inflamação nasossinusal não é prevalente na infecção por SARS-CoV-2 (dúvidas sobre o foco	<b>Modelo animal:</b> céls. de sustentação rapidamente infectadas no dia 4 e NSO significativamente reduzido. Moderado infiltrado de céls. inflamatórias na concha nasal, Ag viral detectável na mucosa nasal e NRO, número	<b>Coorte de casos/TC:</b> Opacificação de FO. <b>Coorte de caso/RM:</b> Opacificação de FO.

**Tabela 4:** Extração de dados - Principais achados das RS incluídas

(continuação)

---

<p>predominante na ECA2 nas pesquisas). Furina e NRP-1 importantes na patogênese.</p>	<p>reduzido de NSO no dia 2, atenuação do epitélio nasal no dia 7, reparo tecidual no dia 14. Desorganização rápida do EO após desafio, incluindo NSOs.</p> <p><b>Biópsia:</b> Hipometilação nasal de ECA2 em mulheres e indivíduos negros. Sem sinais citológicos de lesão celular extensa. Aumento do TNF <math>\alpha</math> → expansão da submucosa olfativa e inibição das céls. basais. Vírus presente na mucosa olfativa e sinais de lesão axonal.</p> <p><b>Simulação:</b> SARS-CoV-2 não possui mudança de pH, levando a ligações ACE2 mais estreitas. IFN tipo I e II induzido por resposta ao</p>
---	--

---

**Tabela 4:** Extração de dados - Principais achados das RS incluídas

(continuação)

---

SARSCoV-2 regula a expressão nasal de ACE2.

**Imunohistoquímico:**

Atrofia da mucosa e neurite em biópsia de tecido olfativo, ativação de macrófagos no epitélio olfativo. Coexpressão de ACE2 e TMPRSS2 no SUS<sup>67</sup>, TMPRSS2 expresso em todas as células de suporte, BG<sup>68</sup>, BC<sup>69</sup>. Expressão não determinada ECA2 expresso no RE<sup>70</sup> da cavidade nasal, mas com menor intensidade. A NRP-1 é altamente expressa nas céls. epiteliais olfativas. A furina aumenta a infecção e a transmissão celular, mas não é essencial para a infecção (imunohist./CRISPR).

---

**Tabela 4:** Extração de dados - Principais achados das RS incluídas

(conclusão)

A secreção de IFN1 pelas céls. sustentaculares estimula a expressão de ECA2 no EO.

**RNAseq:** Aumento de citocinas pró-inflamatórias pode danificar o EO. ECA2 e TMPRSS2 em céls. de suporte, sem ECA2 em NSO.

**Citologia:** Sem sinais citológicos de lesão celular extensa.

**Pesquisa de similaridade proteômica (BLAST):**

SARS-CoV-2 imita os receptores odorantes humanos.

Abreviaturas: 1. DO: disfunção olfativa; 2. DG: disfunção gustativa; 3. IC: intervalo de confiança; 4. ECA2: enzima conversora da angiotensina 2; 5. TMPRSS2: protease transmembrana serina 2; 6. TNF- $\alpha$ : fator de necrose tumoral alfa; 7. IL-6: interleucina 6; 8. TC: tomografia computadorizada; 9. PET: tomografia por emissão de pósitrons; 10. RM: ressonância magnética; 11. N/A: não aplicável; 12. OR: *odds ratio* (razão de chances); 13. NRP-1: neuropilina 1; 14. SNC: sistema nervoso central; 15. GABA: *Gamma-AminoButyric Acid* (Ácido gama-aminobutírico); 16. IFN $\alpha\beta$ : interferon  $\alpha\beta$ ; 17. IL2R: receptor de IL-2; 18. IL-10: interleucina 10; 19. MCP-2: *monocyte chemotactic protein 2* (proteína quimiotática de monócitos); 20. IFN- $\gamma$ : interferon gama; 21. RT-PCR: *reverse transcription polymerase chain reaction* (reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa); 22. DOPV: distúrbios olfativos pós-virais; 23. SNOT-22: *sino-nasal outcome test 22* (teste de resultado sinonasal 22); 24. VAS: *visual analogue scale* (escala analógica visual); 25. UPSIT: *University of Pennsylvania Smell Identification Test* (Teste de Identificação do Olfato da Universidade da Pensilvânia); 26. BSG: *basigin* (basigina); 27. PIKfyve: *phosphoinositide kinase* (fosfoinositida quinase); 28. FO: fenda olfativa; 29. BO: bulbo olfativo; 30. RMF: ressonância magnética funcional; 31. NRO: neurônios receptivos olfativos; 32. EO: epitélio olfativo; 33. CCS: centros corticais superiores; 34. CS: células de suporte; 35. CB: células basais; 36. CM: células mitrais; 37. CG: células granulares; 38. CT: células em tufo; 39. SO: sulco olfativo; 40. COF: córtex orbitofrontal; 41. IL-17C: interleucina 17C; 42. IL-1 $\beta$ : interleucina 1 $\beta$ ; 43. TDI: *threshold, determination, identification* (identificação de discriminação de limiar); 44. RNA: ácido ribonucleico; 45. SNP: sistema nervoso periférico; 46. NSO: neurônio sensorial olfativo; 47. Ag's: antígenos; 48. sQOD-NS: Questionário de Distúrbios Olfativos – Declarações Negativas; 49. VOS: escore olfativo visual; 50. NHANES: Pesquisa Nacional de Exames de Saúde e Nutrição; 51. BTT: teste de limiar de butanol; 52. SIT: teste de identificação do cheiro; 53. Q-SITTM: teste de três odorantes *Quick Smell Identification TestTM* (Teste Rápido de Identificação de OdoresTM); 54. CCCRC: Teste olfativo do *Connecticut Chemosensory Clinical Research Center*; 55. AAO-HNS: *American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*; 56. GCCR: *Global Consortium for Chemosensory Research*.

### 6.3 DESCRIÇÃO DA PREVALÊNCIA

De acordo com Butowt *et al.* (2021), a literatura sobre a prevalência de disfunções quimiossensoriais na COVID-19 inicialmente parecia confusa: amplas faixas de prevalência foram relatadas por diferentes estudos. Talvez isso se deva ao seu período de publicação, na medida em que, além dos médicos considerarem tais déficits uma ocorrência rara, tal sintomatologia é, geralmente, considerada subestimada pois a maioria dos estudos depende de o paciente informar ao pesquisador sobre suas impressões subjetivas, embora alguns estudos relatem que os resultados de medidas subjetivas e objetivas são aproximadamente equivalentes. Outra dedução importante do autor é que, pelo fato de o epitélio nasal ter demonstrado uma carga viral maior do que o epitélio do trato respiratório inferior, diferenças populacionais na carga viral podem ter implicações de longo alcance para a infecciosidade e disseminação do vírus e, em última análise, seriam capazes de influenciar no gerenciamento bem-sucedido da pandemia.

Neste presente estudo, os dados de prevalência foram divulgados por dez dos quatorze estudos selecionados, apresentados em seguida. De acordo com Boscutti (2021), cujo estudo apresentou a maior amostra (155 artigos), a prevalência agregada (presença de DO ou DG) foi dada em 56 estudos (36%), com uma grande variabilidade entre estudos (intervalo: 1,5% - 91%). A prevalência de DO foi relatada por 95 estudos (62%), novamente, com extrema variabilidade entre os estudos (intervalo: 0% - 98%). A prevalência de DG foi relatada por 92 estudos (59%); a grande variabilidade entre estudos foi confirmada também para este distúrbio (intervalo: 0% - 89%). Ainda de acordo com o autor, considerando apenas os estudos que apresentaram testes psicofísicos para DO (n=21), a menor prevalência relatada foi de 19%. Em estudos que relatam avaliações subjetivas e objetivas, como prenunciado, houve divergências, por óbvio. Em alguns casos, a avaliação objetiva obteve maior precisão para detectar DO naqueles que negam tais distúrbios, entretanto, inesperadamente, o oposto ocorreu em alguns outros casos, com relatos subjetivos mostrando maior prevalência de DO em comparação com testes psicofísicos. Tal autor, fundamentado em sorologia para SARS-CoV-2, ressalta a comparação de prevalências entre os estudos para DO e DG, 21% e 33%, respectivamente. Em última análise, o estudo compara prevalências na União Europeia e/ou Estados Unidos com o resto do mundo, que evidenciou uma faixa de prevalência para DO e DG de 0% - 98% e 0% - 89%, respectivamente, enquanto para o resto do mundo a faixa de prevalência para DO e DG foi de 1% - 89% e 1 - 87%, respectivamente.

Em estudo bastante abrangente, com uma amostra total equivalente a 107 artigos e com apresentação de uma metanálise, Mutiawati *et al.* (2021), inclui os mesmos 107 estudos para calcular a prevalência de anosmia em pacientes com COVID-19 e 101 estudos foram elegíveis para o cálculo da prevalência de disgeusia na COVID-19. Em complemento, 20 e 16 estudos foram incluídos para avaliar a associação de anosmia e disgeusia com a ocorrência de COVID-19, respectivamente. Para calcular a prevalência de anosmia em casos de COVID-19, que é a temática basilar desta tese, 107 estudos foram incluídos compreendendo 32.142 pacientes com COVID-19, e anosmia foi relatada em 12.038 pacientes com prevalência global combinada de 38,2% (IC 95%: 36,5%, 47,2%), índice diferenciado de Boscutti (2021). No total, 30.901 pacientes com COVID-19 de 101 estudos obtiveram critérios para calcular a prevalência de disgeusia na COVID-19. A disgeusia foi identificada em 11.337 dos 30.901 pacientes com COVID-19, resultando em uma prevalência cumulativa de 36,6% (IC 95%: 35,2%, 45,2%). O autor elegeu apresentar associação de anosmia e, igualmente, disgeusia e ocorrência de COVID-19 em comparação com outras doenças de apresentação clínica semelhante à COVID-19, notadamente, no aspecto respiratório. Vinte estudos compreendendo 1.213 casos de COVID-19 com anosmia e 2.735 pacientes não COVID-19 (sintomas semelhantes a COVID-19, entretanto, RT-PCR negativo para SARS-CoV-2) foram analisados para investigar tal associação entre anosmia e os dados sugeriram que a anosmia foi 10,2 vezes mais prevalente em pacientes com COVID-19 em comparação com aqueles com doença semelhante a COVID-19, OR 10,21 (IC 95%: 6,53, 15,96) com  $p < 0,001$ . No que concerne à disgeusia, 16 estudos compreendendo 1.342 casos de COVID-19 com disgeusia e 1.990 pacientes com outras doenças respiratórias (sintomatologia semelhante a COVID-19 com RT-PCR negativo para SARS-CoV-2) foram elegíveis para avaliar a associação entre disgeusia e a ocorrência de COVID-19. Os dados apresentados concluíram que a disgeusia foi 8,6 vezes mais prevalente em pacientes com COVID-19 em comparação com aqueles com outras doenças respiratórias, com OR 8,61 (IC 95%: 5,26, 14,11) e  $p < 0,001$ . Outro importante ponto a ser considerado é a associação de anosmia e disgeusia com gravidade e mortalidade por COVID-19. Neste estudo, o autor adverte que estudos limitados avaliaram tal associação. Um estudo relacionou a anosmia com menor taxa de mortalidade e menor admissão na UTI, sem menção de dados sobre disgeusia. Desta forma, é imperiosa a ressalva do autor que expressa que sua prevalência combinada de anosmia foi de 38,2% de 32.142 casos de COVID-19 e que tal resultado foi quase o triplo da prevalência inicial relatada em Wuhan, China, sugerindo à época, como notório, que a anosmia é um potencial indicador de infecção por SARS-CoV-2 e pôde ser útil para triagem e identificação precoce de pacientes com COVID-19, nomeadamente assintomáticos. Tal inferência, segundo

o autor, foi motivo para alguns países, como Reino Unido e Estados Unidos, terem utilizado a anosmia como indicador de medida preventiva e triagem em que o paciente COVID-19 com anosmia deveria iniciar o auto isolamento.

Em sua revisão sistemática (RS), que abarca estudos de caso-controle, Genzor *et al.* (2021), descreve uma metanálise, incluindo um total de 175.073 indivíduos que demonstra prevalência de disfunção olfativa (de vários graus) até 22,2%. A prevalência de anosmia na população em geral foi descrita em cerca de 5%. A idade avançada é considerada o fator de risco mais importante (GENZOR *et al.*, 2021). No que concerne à perda olfativa ocasionada pela COVID-19, a despeito das diferenças de avaliação subjetiva ou objetiva, o autor apresenta uma variação ampla da prevalência, alternando de 15,7% a 62%. Desta forma, subjetivamente, a anosmia segundo o autor, é relatada por até 86,6% dos pacientes e, objetivamente, a perda do olfato pode ser demonstrada em aproximadamente 36,6% dos pacientes.

Em uma RS que avalia o envolvimento do sistema nervoso central e periférico por COVID-19, Guerrero *et al.* (2021) informa que a prevalência de anosmia e ageusia varia amplamente de 5% em um estudo de pacientes hospitalizados em Wuhan a 88% de pacientes em um estudo de coorte realizado na Alemanha, equivalente a 9% dos casos do presente estudo.

Em um estudo oportuno que aborda a disfunção olfatória pós-viral (DOPV), Kapoor *et al.* (2021) narra que a prevalência de DO's entre pacientes com COVID-19 ativo é relatada em até 61% dos casos, com maior número sendo detectado em testes objetivos. O autor observa que é mais prevalente em adultos jovens, mulheres e caucasianos e menos prevalente em crianças e idosos. Podendo configurar COVID longa, há relato de que 12% dos pacientes continuaram a ser afetados com DOPV após 1,5 a 6 meses de remissão da COVID-19 em um estudo de coorte de base populacional.

Para Maiese *et al.* (2021), outro autor elegível para esta *overview*, as disfunções gustativas e olfativas aparentam ser dois dos sintomas neurológicos mais frequentes associados à COVID-19, notadamente em países ocidentais; e sua prevalência, segundo o autor, varia de acordo com diferentes estudos, de 6% nos países orientais a mais de 70% e 85% nos Estados Unidos e Europa, respectivamente.

O estudo de Munhoz *et al.* (2020) faz menção a aplicação de questionário simples em 88 pacientes hospitalizados com infecção por SARS-CoV-2 que detectou distúrbios olfativos ou gustativos em 33,9% dos pacientes, enquanto ambos foram detectados subjetivamente ao mesmo tempo em quase 20% deles. Outro estudo, mostrando, novamente, ampla variação, relata 85,6% e 88% para DO e DG, respectivamente. Importante ressaltar que, segundo o autor,

11,8% dos pacientes apresentavam DO como sintoma de apresentação e que o sexo feminino foi significativamente mais afetado.

Em concordância com outros estudos, Scoppettuolo *et al.* (2020), relata a extensa variação da prevalência de DO e DG entre 33% e 80% dos pacientes hospitalizados, também com destaque feminino e início antes da internação na maioria dos casos. Infere que a anosmia pode ser a única manifestação clínica de infecção por SARS-CoV-2 assintomática e não complicada e concorda que não parece estar relacionada à gravidade da doença. A propósito, como dado inusitado, a prevalência geral de queixas olfativas parece menor na coorte asiática, com apenas 10,7% dos pacientes afetados por sintomas olfativos e gustativos, o que, de acordo com o autor, poderia ser em razão de mutações virais que afetam o domínio de ligação ao receptor de proteínas de superfície, imprescindíveis para a ocorrência de invasão viral ou diferentes polimorfismos de ECA2 entre a população asiática e europeia.

Tan *et al.* (2022), em sua RS e metanálise de base neurorradiológica da DO na COVID-19, concorda que tal disfunção pode ser um dos primeiros sintomas de apresentação da infecção por SARS-CoV-2, e foi relatada em 34% a 68% dos pacientes sintomáticos.

Para Zugaj *et al.* (2021), a DO é relatada por 43% dos casos de COVID-19. O autor também cita a ampla variação geográfica, com prevalência de 18% na Ásia e 58% na Europa e afirma que em uma metanálise recente observou-se que a anosmia pode ser subnotificada, quando autorrelatada, com cerca de 44% de prevalência em comparação com 77% quando realizados testes de olfato objetivos. A anosmia ocorre como queixa única em 17% a 20% dos casos e é predominante na COVID leve.

## 6.4 MÉTODO DE AVALIAÇÃO DE PROBLEMAS DO OLFATO E PALADAR

### 6.4.1 Ferramentas de avaliação subjetiva de disfunção olfativo-gustativa

Entre os estudos selecionados, sete abordaram ferramentas diagnósticas, quais sejam subjetivas e/ou objetivas, para avaliação da perda do olfato e do paladar.

A utilização de ferramentas subjetivas foi empregada pela maioria dos estudos apresentados para detecção de disfunção olfativo-gustativa (DOG), presumivelmente, por ser mais rápida e barata, com relatos subjetivos, tais como, autorrelato [Kapoor *et al.*, (2021), Keshavarz *et al.*, (2021), Munhoz *et al.*, (2020), Tan *et al.*, (2022)], informações clínicas coletadas por meio de revisão retrospectiva de prontuários médicos, entrevistas clínicas presenciais ou por telefone, administração de questionários baseados na web (Genzor *et al.*,

2021) ou em aplicativos móveis (BOSCUTTI *et al.*, 2021). Genzor (2021), inclusive, promoveu uma adaptação em seu questionário, abordando questões que afetariam a qualidade de vida e o estado mental. Entretanto, em uma minoria de estudos, a presença de DOG foi avaliada por meio de questionários validados ( $n = 15$ ). O chamado *Sino-Nasal Outcome Test* (SNOT-22) contém 22 itens que avaliam os sintomas ouvido-nariz-garganta e seu impacto na qualidade de vida foi empregado por Boscutti (2021), Kapoor (2021) e Tan (2022), embora esses testes tenham uma pontuação baixa na escala de viabilidade para implementação no ambiente ambulatorial. A pandemia de COVID-19 e a premência de distanciamento levaram à concepção de novas escalas e ferramentas para o mesmo propósito, que provaram ser oportunos para limitar o contato com os pacientes. Desta forma, reforça Kapoor (2021), que o teste subjetivo que está sendo preconizado, atualmente, é a escala analógica visual (VAS) do documento de posição europeu sobre rinosinusite e pólipos nasais (EPOS), que é viável e barato. Este foi citado nos estudos de Kapoor (2021) e Tan (2022). Este último, igualmente, descreve o Escore Olfativo Visual (VOS). Também utilizados por Boscutti (2021), o *Global Consortium for Chemosensory Research* (GCCR) oferece uma pesquisa online que emprega tanto a resposta binária quanto as escalas analógicas visuais para medir a DOG subjetiva e a Ferramenta de Relatório de Anosmia COVID-19 da Academia Americana de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço (AAO-HNS) que foi projetada para profissionais de saúde e pode ser usada para enviar informações anônimas sobre DOG em pacientes com COVID-19.

#### **6.4.2 Ferramentas de avaliação objetiva de disfunção olfativo-gustativa**

Os testes objetivos, também chamados de psicofísicos, foram utilizados em alguns dos estudos elegíveis para esta *overview*. Entre os testes objetivos mais relevantes, foi utilizada por Kapoor (2021), uma modificação do teste de inalação de álcool de Davidson que foi testada como uma ferramenta de triagem para COVID-19. Este teste apresenta uma sensibilidade de 75% em um estudo de fase II com *odds ratio* de 6,56 com etanol a 10%. Parece ser uma opção não complicada e fácil para a triagem do COVID-19. Outro teste psicofísico padronizado disponível para identificação olfativa é o Teste de Identificação do Olfato da Universidade da Pensilvânia (UPSIT) aplicado por Kapoor (2021) e Tan (2022). Segundo os autores, esta ferramenta tem se mostrado valiosa na pandemia, notadamente porque também limita o contato com o paciente, apenas com a desvantagem de que os materiais precisam ser descartados após o uso único, o que o faz tornar-se mais oneroso. Além disso, um conjunto validado de odorantes precisa ser preparado para cada região referente às diferenças de cultura e hábitos alimentares

das pessoas. Outro teste objetivo citado por Kapoor (2021), Lee (2020) e Tan (2022) é o conhecido *Sniffin' Sticks* que corresponde a um método de avaliação padronizado, objetivo e, comercialmente disponível que expõe, ao avaliado, odores contidos em 12 "canetas" distintas. Por fim, mas, não menos importante, o Teste de Olfatometria, que tem por finalidade medir a capacidade olfativa do paciente, ou seja, mensurar a agudeza de seu olfato. Através dele, pode-se identificar déficits olfativos relacionados a diversas origens no sistema sensorial (neural ou cerebral). Igualmente pode-se definir se há olfato normal, diminuição do olfato (hiposmia) ou perda completa de olfato (anosmia), empregando aromas facilmente reconhecidos, como cheiro de café, chocolate, entre outros. Não são utilizadas substâncias irritantes durante o exame. Testa-se cada narina separadamente, para identificar comprometimento unilateral ou bilateral. Kapoor (2021) cita ainda um estudo em andamento no *Yale New Haven Hospital* para validação de um teste quantitativo rápido para perda de olfato (Identificador do ClinicalTrials.gov: NCT04431908) e descreve ainda que, em pacientes avaliados objetivamente após uma média de 57,94 dias havia uma correlação ruim entre o desempenho olfativo medido por método psicofísico e a autoavaliação dos pacientes, pois quase 51,35% que tiveram hiposmia objetivamente, não perceberam. Portanto, em vigência das evidências disponíveis, o estudo recomenda testes objetivos e subjetivos de linha de base no início dos sintomas de COVID-19 ativo e apenas testes subjetivos em caso de DOPV em COVID longo, para direcionar o alívio subjetivo dos sintomas.

## 6.5 POSSÍVEIS MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

Apesar de um crescente corpo de evidências, Karamali *et al.* (2022) reitera que o mecanismo fisiopatológico subjacente da anosmia no COVID-19 permanece incerto. Entre os múltiplos mecanismos propostos pode-se observar a perda condutiva devido ao edema da fenda olfativa, lesão do epitélio olfativo (EO) e lesão do próprio bulbo olfatório (BO), que serão apresentados a seguir.

Em estudos pré-clínicos, Boscutti (2021) afirma que muitos sugerem que as elevadas taxas de complicações neurológicas observadas no COVID-19, incluindo DOG, poderiam ser consequência do potencial neuroinvasivo do SARS-CoV-2.

Tais achados acrescentam que todos os estudos pré-clínicos realizados em modelos murinos concordam com o fato de que o principal alvo da infecção por SARS-CoV-2 é o epitélio olfatório não neuronal, notadamente, suas células sustentaculares, ou seja, células semelhantes a glia que suporta neurônios sensoriais olfativos em suas funções. Estas células

expressam altos níveis das proteínas de entrada do vírus, como a Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2) e Serina Protease Transmembrana 2 (TMPRSS2), mas, segundo o autor, de forma curiosa, essas duas proteínas não parecem ser expressas em neurônios sensoriais olfativos. Em modelos murinos, o vírus pode ser encontrado no epitélio olfativo e causar DO cerca de dois dias após inoculado. Em contrapartida, segundo Boscutti (2021), dado que partículas virais foram encontradas em apenas 1% do epitélio olfativo, suscita-se que a disfunção olfativa é causada principalmente pela expressão negativa de receptores olfativos como consequência da liberação de citocinas inflamatórias desencadeadas por uma forte ativação da resposta imune inata.

A maior parte dos artigos não deixa claro se o SARS-CoV-2 infecta as células neuronais dos sistemas olfativos. Ao mesmo tempo que vários estudos empregando modelos animais não encontraram nenhuma evidência de partículas de SARS-CoV-2 em neurônios sensoriais olfativos, bulbo olfativo, tratos olfativos e córtex olfativo, uma minoria, no estudo de Boscutti (2021), relatou a presença do vírus nos neurônios sensoriais olfativos e uma infecção documentada dos neurônios que compõem o bulbo olfativo. De forma inesperada, como as proteínas de entrada celular do SARS-CoV-2, ECA2 e TMPRSS2, foram expressas significativamente em células-tronco olfativas, com outro estudo mostrando infecção dos neurônios sensoriais olfativos imaturos, pode-se sugerir que o vírus atinge o neuroepitélio olfativo através da infecção de suas células imaturas.

A revisão de Mutiawati *et al.* (2021), de forma didática, retrata diversos mecanismos propostos, alguns deles citados por artigos elegíveis nesta tese, para explicar o surgimento de anosmia em pacientes com COVID-19, quais sejam:

1. Obstrução nas vias aéreas nasais

Tal como, usualmente, várias infecções virais no sistema respiratório apresentam bloqueio das vias aéreas nasais ou congestão nasal, essa hipótese foi inicialmente proposta. De acordo com esse mecanismo, a interação entre os odores e os receptores olfativos é inibida por certas obstruções, prejudicando os processos olfativos subsequentes. Esta condição tem como consequência a anosmia. A obstrução pode ser causada por secreção nasal ou por inflamação na cavidade nasal, com consequente edema; no entanto, esta hipótese pode ser presumivelmente descartada. Além disso, muitos estudos afirmam que a anosmia é mais prevalente do que a congestão nasal em pacientes com COVID-19. E, de forma inesperada, a incidência de rinorreia e obstrução nasal na infecção por SARS-CoV-2 é menor do que em outros coronavírus, como

SARS-CoV e MERS-CoV. Para mais, presume-se que, a obstrução nasal é um mecanismo secundário pelo qual a anosmia é induzida em pacientes com COVID-19, pois a obstrução na infecção viral geralmente ocorre como um evento subsequente após dano no sistema mucociliar, inibindo assim a secreção nasal e levando à obstrução nasal. Em certas infecções virais, o sistema mucociliar operado por células ciliadas é prejudicado.

## 2. Danos nos neurônios sensoriais olfativos

O mecanismo olfativo se dá quando os odorantes se ligam aos neurônios sensoriais olfativos (NSO's) no epitélio olfativo localizado na cavidade nasal, que posteriormente transmite essa informação através de seus axônios para o bulbo olfatório no cérebro (MUTIAWATI, 2021). Em consonância com esse conceito, um ataque viral aos neurônios receptores acaba criando distúrbios no sentido do olfato; no entanto, segundo o autor, essa hipótese permanece em debate, pois vários estudos recentes relataram a ausência da ECA2 e da TMPRSS, sabidamente os principais fatores para a entrada do vírus, nos NSO's. Este achado, segundo Mutiawati (2021), é apoiado por estudos que demonstraram que o SARS-CoV-2 não foi detectado em NSO's de hamsters. Além disso, após comparar a duração entre a incidência de anosmia em pacientes com COVID-19 e o processo normal de regeneração celular, esse mecanismo proposto deve ser reconsiderado. Diversos estudos relataram que a anosmia relacionada ao COVID-19 desapareceu dentro de 1-2 semanas, como já apresentado nesta tese, enquanto a regeneração de NSO's mortos requer mais de 2 semanas. Essa incosonância resulta, portanto, em uma conclusão, ao menos provisória, de que a anosmia relacionada ao COVID-19 não está diretamente associada ao comprometimento dos NSO's.

## 3. Dano do centro olfativo no cérebro

Como descrito acima, a disfunção dos NSO's e o mecanismo pelo qual o SARS-CoV-2 afeta diretamente o centro olfativo via transporte axonal do neurônio permanecem obscuros, pois, como dito, o NSO não possui ECA2 e TMPRSS2, o que dificulta a entrada viral na célula. Entretanto, a possibilidade de interrupção do centro olfativo causada pelo SARS-CoV-2 não deve ser negligenciada como causa da anosmia, pois um estudo anterior concluiu que camundongos transgênicos humanos ECA2 (hACE2) sofreram infecção cerebral após a inoculação intranasal com SARS-CoV. Tal estudo descobriu que a infecção cerebral começou a partir do bulbo olfatório, que é a via de trajetória axonal dos NSO's. Sendo assim, essa

descoberta pode inferir que o SARS-CoV-2 também pode utilizar primeiro outra estrutura na cavidade nasal antes de ser transportado para os NSO's (MUTIAWATI *et al.*, 2021).

#### 4. Disfunção das células de suporte olfativo

Esta hipótese é comum a todos os artigos elegíveis a esta revisão. Como observado no artigo de Mutiawati (2021), visto que o NSO não expressa ECA2 e TMPRSS2, o vírus, por óbvio, deve usar outra via para infectar o sistema olfativo. Diversos estudos estabeleceram a expressão dessas proteínas de entrada do SARS-CoV-2 em várias células de suporte no epitélio olfatório, ou seja, células da glândula de Bowman, células basais horizontais, pericitos do bulbo olfatório, células mitrais, células sustentaculares e células microvilares. Destas células de suporte, as células sustentaculares ganharam imensa atenção como o local inicial da infecção por SARS-CoV-2 no epitélio olfativo. Além da maior expressão de ECA2 e TMPRSS2 do que as citadas, as células sustentaculares estão localizadas na superfície da cavidade nasal estando, desta forma, vulneráveis à exposição ao meio externo, e conseqüentemente, a infecção. Tais células, segundo o autor, desintoxicam odorantes nocivos, promovem a ligação odorante-receptor e têm a aptidão de fornecer substâncias nutricionais para apoiar a ação dos neurônios receptores olfatórios. Isso posto, acredita-se que qualquer dano que ocorra às células sustentaculares prejudicará o funcionamento do epitélio olfatório e seu arcabouço e, como resultado, produzirá anosmia.

Esta hipótese é também apoiada por um dos estudos citados por Mutiawati (2021), que relata que o SARS-CoV-2 foi acumulado nas células sustentaculares, mas não nos NOS's. O dano epitelial olfativo e a perda de células sustentaculares decorrentes ocorreram 2 dias após a instilação intranasal de SARS-CoV-2 em hamsters sírios dourados.

#### 5. Disfunção do epitélio olfativo relacionada à inflamação

É sabido que a tempestade de citocinas na COVID-19 está fortemente associada a disfunções orgânicas, incluindo NSO's, podendo, como desfecho, levar a distúrbios no olfato. As citocinas pró-inflamatórias, particularmente o fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), podem levar à anosmia induzida por COVID-19. Outra citocina pró-inflamatória, de grande importância e, em alguns estudos relacionada a gravidade de tal sintoma, a interleucina-6 (IL-6), aumentou nos casos com anosmia. O mecanismo usado por essas citocinas, segundo Mutiawati (2021), em particular IL-6, para provocar anosmia, ainda não é totalmente

compreendido. Alguns autores sugerem que esse efeito pode ser causado pela ação periférica ou central das citocinas. Na periferia, a IL-6 pode induzir a apoptose de células neuronais ciliares no epitélio olfatório, em contrapartida, em sua ação central, o centro olfatório no cérebro é atacado pela citocina resultante da infecção pelo vírus.

No que se refere aos estudos de Genzor *et al.*, (2021), este reforça o efeito citopático do vírus nas células, expressando receptores tipo 2 para a ECA2 e ressalta a rota alternativa de entrada do vírus, a chamada neuropilina 1 (NRP-1). Relata o envolvimento do SNC, com possível quadro de meningoencefalite focal afetando o córtex olfativo e gustativo. O autor lembra ainda que o SARS-CoV-2 afeta os nervos cranianos periféricos – I, VII, IX e X, em especial o primeiro, que pode acarretar diretamente a perda do olfato. Em concordância com outros autores, ele relata a ausência de edema de mucosas (congestão e coriza), bem como uma resposta imune focal contra o epitélio olfativo e a língua. De acordo com Genzor (2021) o efeito citopático do vírus pode causar desmielinização das fibras nervosas e os distúrbios qualitativos como, fantosmia e disosmia são de difícil explicação, embora mais raros. Um possível distúrbio na regulação da secreção do ácido gama-aminobutírico (GABA) em áreas específicas do córtex cerebral também foi descrito.

Guerrero *et al.*, (2021), faz uma abordagem ampla dos efeitos neurológicos da COVID-19. Especificamente sobre o envolvimento do sistema nervoso periférico (SNP), ele afirma que, um número relevante de 746 pacientes apresentou comprometimento do olfato/paladar. Anosmia e disgeusia/parageusia, como já referido, indicam envolvimento precoce do SNP pelo SARS-CoV-2, permitindo triagem precoce e isolamento de casos suspeitos antes do início dos sintomas respiratórios. As propriedades neurotróficas do SARS-CoV-2, também citadas por ele, podem facilitar o acesso ao SNC através do nervo olfativo e explicar por que muitos pacientes relataram anosmia como sintoma anterior. Ele também concorda que, quando se trata de COVID-19, a perda repentina do olfato geralmente não está relacionada a edema nasal ou rinite. Quanto às manifestações neurológicas específicas atribuíveis aos mecanismos neurotróficos de SARS-CoV-2, são demonstrados por microscopia eletrônica, imunohistoquímica, RT-PCR em tecido cerebral de amostras de autópsia e testes de LCR. A proliferação pode ocorrer por disseminação neuronal, na qual o vírus inicialmente infectaria o SNP e se espalharia até ter acesso ao SNC. Assim, a anosmia, um sintoma frequente em pacientes com COVID-19, pode ser uma indicação precoce dessa via. Os mecanismos envolvidos, segundo o autor, podem incluir transporte neuronal retrógrado ou anterógrado através das proteínas motoras dineína e cinesinas. O SARS-CoV-2 pode ter acesso através do bulbo olfativo e do fascículo uncinado; atingiria diretamente o cingulado anterior e o

proencéfalo basal. Ele relata ainda que o envolvimento do tronco encefálico também pode ocorrer após a exposição a coronavírus humanos através da cavidade nasal. Para além da abrangência neurológica geral, outra hipótese em comum com outros artigos é a tempestade de citocinas, entre outras citadas. O SARS-CoV-2 pode, segundo os autores, invadir células hematopoiéticas e induzir uma baixa expressão de citocinas antivirais como interferon tipo I (IFN- $\alpha\beta$ ) e superexpressão de citocinas pró-inflamatórias como TNF- $\alpha$  e IL-6, bem como algumas quimiocinas. Um de seus estudos mostrou que infecção grave por SARS-CoV-2 poderia criar linfopenia com diminuição de CD4+ e CD8+, mas, surpreendentemente, não há diminuição de linfócitos B. Por fim, há aumento de citocinas do tipo Interleucinas (IL6, IL2R, IL10), fator de necrose tumoral (TNF $\alpha$ ), e produção de proteína quimiotática de monócitos (MCP-2) e uma diminuição na produção de Interferon gama (IFN- $\gamma$ ). A tempestade de citocinas resultante, de acordo com Guerrero *et al.*, (2021) pode criar disfunção cerebral e provocar sintomas neurológicos. Em outra gama de doenças, as citocinas inflamatórias que atravessam a barreira hematoencefálica são um mecanismo causal de encefalopatia e uma resposta inflamatória sistêmica significativa que pode levar a uma tempestade de citocinas com ruptura desta barreira. Outras interleucinas podem estar aumentadas no LCR de pacientes com COVID-19, como a IL-8 e IL-10. Essa alta concentração de citocinas em amostras de LCR pode favorecer a teoria neuroimunológica sugerida por vários autores, que suspeitam que o dano mediado por citocinas poderia ser a principal causa de comprometimento neurológico de forma geral, em vez da patogenicidade direta do vírus no SNC.

Em sua revisão sistemática, Kapoor *et al.*, (2021), em concordância com os demais autores, também propõem três formas conhecidas: disfunção condutiva, bloqueando a entrada do odorante no neuroepitélio; disfunção neurosensorial, por dano/perda de neuroepitélio olfativo ou neurônios sensoriais olfativos (NOS's); e disfunção central, por dano ou perda das vias de processamento olfativo no SNC. Ele afirma que a obstrução da fenda olfativa, observada em dados de imagem no COVID-19 ativo pode ser, em parte, responsável pela DO, pois impede que os odores inalados cheguem ao epitélio olfatório. Em contrapartida, isso por si só não pode explicar totalmente os distúrbios persistentes e tardios do olfato, especialmente na pós-recuperação e em pacientes com quadro arrastado. Também em concordância com a maioria das revisões, o autor declara que o segundo e principal mecanismo de DO's hipotetizado na infecção por COVID-19 é a lesão de células não neuronais no epitélio olfatório, causando danos secundários aos NOS's. Essas células, como já exposto, incluem células sustentaculares, células microvilares, células da glândula de Bowman, células basais horizontais e pericitos do bulbo

olfatório no epitélio olfatório. Tais células expressam a propalada ECA-2 em quantidades significativamente maiores do que o epitélio olfatório circundante. A ECA-2, como dito, é o principal mecanismo usado pelo vírus para entrar na célula hospedeira após a projeção da proteína *spike* (S) usando proteases do hospedeiro, tal como a TRPMSS2 que é uma dessas proteases também expressa juntamente com a ECA-2 em células semelhantes. Segundo Kapoor (2021), a maior expressão da ECA-2 em adultos em comparação com as crianças também se correlaciona com a maior prevalência da doença em adultos. O corpo também reage a esse insulto com liberação de citocinas pró-inflamatórias nas proximidades, especialmente o TNF- $\alpha$ , levando primeiro à dessensibilização fisiológica dos NSO's e posteriormente à perda neuronal, causando perda olfatória neurosensorial. Quando o insulto cessa, os NOS's re-sensibilizam e, em caso de perda neuronal, as células basais são capazes de regenerar novos neurônios olfativos e o indivíduo eventualmente recupera o sentido do olfato, o que pode diferir de outras viroses respiratórias. O autor também cita a neuropilina-1 (NRP1) como outro fator do hospedeiro que se liga à proteína S do SARS-CoV-2 e é responsável pela entrada na célula hospedeira. No que lhe concerne, a NRP1 é encontrada abundantemente em NSO's e axônios de células mitrales, mas não no epitélio olfatório. É também expressa em partes do cérebro relacionadas com o olfato, como tubérculos olfativos e giros para-olfatórios. O autor conclui que, com o possível papel da NRP1, o SARS-CoV-2 invade o cérebro por transporte axonal retrógrado da cavidade nasal, bastante semelhante ao vírus do herpes humano. Entretanto, mais evidências são necessárias para elucidar o mecanismo exato. Moléculas adicionais, como a basigina (BSG) e a fosfoinositida quinase (PIKfyve), também estão sendo identificadas como partícipes na mediação da infecção.

Keshavarz *et al.*, (2021), sugere que a obstrução da fenda olfativa, provavelmente resulta em anosmia sensorial-neural periférica e condutiva mista, como o mecanismo mais provável para disfunção olfativa em COVID-19, mas, afirma que mecanismos centrais da anosmia também podem executar tal papel, especialmente na fase tardia. Ele concorda que a patogênese exata da disfunção olfativa no COVID-19 não está totalmente elucidada e possíveis mecanismos incluem neurotropismo e invasão do BO pelo vírus, alterações inflamatórias e comprometimento do epitélio olfatório por meio dos receptores já citados (ECA2 e TRPMSS2). Cabe ressaltar que outros tecidos também expressam a ECA2, como pulmões, coração, lavagens das mucosas oral e nasal, testículos, intestinos, órgãos linfóides e cérebro, por isso, são mais suscetíveis à invasão do SARS-CoV-2. A disfunção olfatória persistente após a resolução dos

sintomas nasossinusais, segundo o autor, sugere possível lesão das células-tronco olfativas e comprometimento das células de suporte.

Para além dos mecanismos propostos, Las Casas Lima *et al.*, (2022), revela que estudos recentes mostraram que outra protease transmembrana, TMPRSS4, é capaz de desempenhar a mesma função que TMPRSS2, sendo, portanto, uma protease alternativa para SARS-CoV-2 e, para além destas, existe também a protease intracelular conhecida como Catepsina-L, que também pode ser a responsável pela entrada do vírus. Com base nos mesmos pressupostos, o autor discorre com maior profundidade sobre o mecanismo proposto relatando que lesões nas células sustentaculares e nas células de Bowman afetam diretamente a percepção dos odores, não pela transmissão do vírus aos neurônios receptores olfativos (NRO's), mas pelo dano em algumas de suas funções que são necessárias para o metabolismo funcional desses neurônios. A deterioração das células de Bowman causaria a interrupção da produção do muco nasal, fundamental para a dissolução das partículas odoríferas. Para mais, danos às células sustentaculares decorrem na supressão da remoção de produtos voláteis, pela via do citocromo P450, parada na endocitose de complexos proteicos que se ligam a odorantes, após a transdução de sinais para os NRO's e interrupção do fornecimento de glicose adicional aos cílios do NRO e um desequilíbrio eletrolítico e hídrico. Portanto, segundo Las Casas Lima (2022), danos às células sustentaculares seguramente influenciariam na percepção do odor, característico da anosmia e hiposmia. Além disso, a infecção das células sustentaculares também gera perda dos cílios dos receptores olfativos, o que decorre na impossibilidade de transmitir o estímulo olfativo e, assim, detectar odores. Outras afirmações do autor também coincidem com dados já relatados, como, por exemplo, que a lesão do epitélio olfatório pode ser agravada por uma resposta inflamatória, levando à morte celular, conhecida como piroptose. O sistema imunológico é ativado após o reconhecimento do patógeno, causando um aumento na secreção de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias: as já descritas Interleucina-6 (IL-6), Interferon gama (IFN- $\gamma$ ), e outras proteínas quimioatraentes da proteína quimioatraente de monócitos-1 (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. Além do mais, um estudo demonstrou uma possível correlação entre anosmia e níveis de IL-6. A IL-6 provoca a expressão de várias proteínas de fase aguda, entre elas a proteína C-reativa, amilóide A sérica,  $\alpha$ 1-antiquimotripsina, haptoglobina, fibrinogênio e componentes do complemento. Assim, pacientes com níveis mais elevados de IL-6 podem estar associados a casos mais intensos de distúrbios olfativos. A alta produção de citocinas pode provocar a morte dos neurônios olfativos. A transição dos neurônios epiteliais olfativos por células-tronco basais requer um

tempo de recuperação maior, explicando os casos de anosmia persistente (LAS CASAS LIMA *et al.*, 2022). A inflamação do BO desencadeada por infecção viral também pode causar perda olfativa pela capacidade do SARS-CoV de infectar o SNC por meio de sinapses, usando os aferentes do nervo olfativo para atingir a estrutura do BO, aventando a possibilidade de o SARS-CoV-2 também utilizar essa via de infecção.

Outra questão importante e comum a todos, é o mecanismo fisiopatológico subjacente da doença olfativa pós-viral (DOPV) definido como complexo e dependente do vírus. Esta é a visão de Lee *et al.*, (2020). Em relação aos coronavírus, estes exibem diferenças específicas de cepa na neurovirulência. Segundo o autor que aborda a fisiopatologia da doença olfativa alusiva a diferentes vírus, a investigação sobre o mecanismo fisiopatológico da DO induzida por SARS-CoV-2 já está em andamento. Ele afirma que o tropismo viral dentro do sistema olfativo é importante na patogênese da DO. Como já observado em outras revisões, com a análise de sequenciamento de célula única de perfis de RNA de bancos de dados existentes, apenas um subconjunto de células sustentaculares, células basais horizontais e células da glândula de Bowman co-expressam os genes que codificam o receptor ECA2 e a protease TMPRSS2, ambos essenciais para a entrada do SARS-CoV-2 nas células. Portanto, o SARS-CoV-2 pode interromper a homeostase e a regeneração de NRO's no EO, levando a DO clinicamente observável. Por outra perspectiva, o SARS-CoV-2 é capaz de provocar danos neuronais extensos nos centros corticais superiores da via olfativa, tal como o SARS-CoV-1. Em concordância com outros autores, Lee (2020) corrobora a combinação de dano direto aos NRO's, prejuízo na regeneração do neurônio olfatório, resposta inflamatória, ação de citocinas, e, por consequência, maior dano cortical responsável pela manifestação clínica da DOPV. Apesar de diversos estudos em animais e humanos demonstrarem danos mensuráveis e observáveis ao sistema olfatório após a infecção viral, pode-se evidenciar uma notável capacidade de regeneração do sistema olfativo. E, mesmo em vigência de dano neuronal devastador em várias áreas do cérebro, incluindo a via olfativa, em diversas patologias, consegue-se destacar a habilidade notável da via olfativa para danos neuronais e sua capacidade regenerativa. Assim, de acordo com o autor, o mecanismo de como os insultos virais explicam a falta de percepção olfativa em longo prazo ou mesmo permanente permanece indefinido. Desta forma, os autores pressupõem que o processo fundamental da codificação olfativa é alterado após o insulto viral inicial, ainda mais apoiado por estudos de ressonância magnética funcional (fMRI) em humanos que demonstraram conectividade olfativa funcional aberrante em pacientes com DOPV em comparação com controles. A pergunta, então, é sobre como a infecção viral altera a codificação olfativa. Aqui, o autor avança um dado novo de que a

plasticidade sináptica, ou a capacidade de fortalecer ou enfraquecer as comunicações entre os neurônios, é um alvo potencial de interrupção viral e pode ser severamente afetada. Deste modo, surge a proposta dos autores intitulada "hipótese de dois golpes" que postula que o comprometimento secundário da plasticidade sináptica em combinação com insultos virais iniciais é necessário para o desenvolvimento clínico de DOPV persistente, grave consequência da disfunção olfativa, notadamente, por SARS-CoV-2, mesmo após a eliminação viral, supostamente por meio da ação das tais citocinas, micróglia ativada, bem como expressão gênica alterada. Da mesma forma, foi demonstrado que a infecção pelo vírus sincicial respiratório (VSR) prejudica a plasticidade sináptica mesmo após a eliminação viral, levando ao comprometimento cognitivo, o que já se supõe ocorrer com o SARS-CoV-2. É, portanto, segundo o autor, possível depreender que a maioria, senão todos, os vírus neurotrópicos têm a capacidade de alterar a plasticidade sináptica por meio de mecanismos desconhecidos. Importante ressaltar que, por definição, plasticidade sináptica é a capacidade de sinapses alterarem-se conforme os estímulos que recebem, podendo se fortalecer ou enfraquecer, portanto, sua marca registrada é a modificação induzida por atividade ou aprendizagem, que pode, parcialmente, explicar por que o treinamento olfativo é uma terapia eficaz para DOPV. É comum em idosos e pacientes do sexo feminino, porém, segundo Lee (2020), por se tratar de uma teoria nova e ainda abstrata, uma investigação mais aprofundada é necessária. Em se tratando de pesquisa, em concordância com esta nova "hipótese de dois golpes", terapias, entre outras, que visam especificamente a plasticidade sináptica devem ser exploradas. Não obstante, determinar o mecanismo preciso pelo qual diferentes vírus afetam negativamente a plasticidade sináptica dentro da via olfativa poderá abrir uma nova fronteira nas opções terapêuticas (LEE *et al.*, 2020).

A presença de vírions SARS-CoV-2 no BO e no neuroepitélio da mucosa nasal e a invasão desses tecidos pelo vírus pode ser a base dessas disfunções sensoriais, segundo Maiese *et al.* (2021), embora mais investigações sejam necessárias para confirmar tal hipótese. A anosmia e a hiposmia não são incomuns no curso de infecções do trato respiratório superior, em particular no caso de infecção por coronavírus. Os autores sugerem que o comprometimento olfativo relacionado ao COVID-19 poderia estar ligado ao BO direto ou à lesão dos receptores olfativos neuroepiteliais da mucosa nasal. Os pesquisadores reiteram que a invasão do BO pelo SARS-CoV-2 foi demonstrada em camundongos, assim como SARS-CoV e MERS. Em concordância com outros estudos, fazem referência às células sustentaculares como uma possível entrada para o SARS-CoV-2 penetrar no epitélio olfatório e causar anosmia, a um transporte axonal do SARS-CoV-2 através da placa cribiforme e referem um estudo clínico em

pacientes com hiposmia persistente após infecção por SARS-CoV-2 que provou hipometabolismo cerebral bilateral no córtex límbico, sugerindo o envolvimento da via olfatória distal.

Em breve discussão sobre a fisiopatologia, Munhoz *et al.*, (2020), para além do relatado, presume também que uma disfunção da via dopaminérgica esteja relacionada à anosmia em pacientes infectados por SARS-CoV-2. Finalmente, o SARS-CoV-2 pode infectar o revestimento interno da cavidade nasal, desencadeando inflamação localizada.

Em congruência com os mecanismos apresentados, Scoppettuolo *et al.*, (2020) atribui a invasão direta do sistema nervoso central (SNC), através da paralisia do nervo I, como agente causador da anosmia/hiposmia, além de afirmar que a via retrógrada transneuronal é parcialmente também responsável pela perda do olfato, um dos sintomas mais relatados na infecção por SARS-CoV-2 em todo o mundo. A anosmia no SARS-CoV-2 provavelmente se deve tanto ao comprometimento da transmissão, por inflamação obstrutiva das fendas olfativas, que impede que as moléculas odoríferas cheguem ao epitélio olfativo, quanto à alteração da percepção, por meio da invasão direta do vírus aos neurônios sensoriais olfativos, como já exposto. A partir dos neurônios sensoriais primários olfativos, o SARS-CoV-2 pode usar a maquinaria axonal de transporte retrógrado ativo para alcançar a fossa craniana anterior através da placa cribiforme do osso etmoidal como uma porta de entrada para a invasão do SNC. Segundo relato do autor, esta via foi demonstrada em modelos murinos de infecção por coronavírus humano OC43 (HCoV-O43) onde foram detectados antígenos do vírus no BO apenas três dias após a infecção, sem vestígios nas células sanguíneas perivasculares, onde se conclui que o vírus pode se dispersar, posteriormente, por todo o tecido cerebral, causando encefalite aguda e, por fim, a morte do animal.

Em seu estudo que analisa alterações radiológicas nas estruturas olfativas em pacientes com infecção por COVID-19 e DO, Tan *et al.*, (2022), afirma que imagem radiológica das estruturas olfativas em pacientes com COVID-19 e DO pode potencialmente lançar luz sobre sua patogênese e orientar os médicos no prognóstico e intervenção e traz, entre outras, informação relevante que a DO associada à COVID-19 tem significado clínico, com possíveis implicações nos resultados cognitivos de longo prazo. Ele relata que, ao mesmo tempo que um estudo propôs a hipótese de que a DO associada à COVID-19 pode conferir aos portadores de ApoE4 um risco aumentado de demência futura por modificações crônicas induzidas por vírus no SNC, outro demonstrou que a hiposmia pode representar um biomarcador clínico útil para ambos os envolvimento neurológico e comprometimento cognitivo na infecção leve por COVID-19. Em sua revisão, Tan *et al.*, (2022), demonstrou que a opacificação da FO pode

desempenhar um papel significativo na patogênese da DO associada à COVID-19. A prevalência combinada de opacificação da FO foi quase 16 vezes maior em pacientes com infecção por COVID-19 e DO (63%), em comparação com os controles (4%). Como estruturas olfativas integrais, as FO's estabelecem um canal fundamental para as moléculas odoríferas transportadas pelo ar alcançarem a mucosa olfativa. Os NSO's da mucosa olfatória passam então pela lâmina cribiforme e formam o BO, que se conecta ao cérebro através do trato olfatório. O autor também reforça que, atualmente, os mecanismos condutivos de perda olfatória na DO associada à COVID-19 foram amplamente descartados em favor dos mecanismos neurossensoriais, como resultado da ausência de sintomas nasossinusais significativos, como obstrução nasal e congestão da mucosa na infecção por COVID-19. Porém, em seus achados, os autores sugerem que os mecanismos condutivos podem desempenhar um papel importante na mediação da perda do olfato em 63% dos pacientes. A obstrução e o edema da FO podem, por óbvio, impedir o fluxo de ar e impedir que as moléculas de odor alcancem o epitélio olfatório intacto, resultando em perda condutiva do olfato. Este dado converge, via de regra, com o excelente prognóstico da DO associada à COVID-19, com recuperação completa em quase 80% dos pacientes nos primeiros 2 meses após a resolução da inflamação aguda, sendo, por isso, coerente com a perda olfatória condutiva inicial. No entanto, o autor afirma que o envolvimento do BO e da mucosa não pode ser excluído, pois as modalidades de imagem atuais podem ser inadequadas para detectar o verdadeiro dano mediado por vírus a essas estruturas. Em um grupo pequeno de pacientes com anosmia persistente, a recuperação retardada pode ser secundária à inflamação grave do epitélio olfatório, causando cicatrizes e comprometimento da regeneração, ou dano aos NRO's e neurônios das células-tronco. Na DOPV devido a infecções não-COVID-19, foi demonstrado que o pequeno subconjunto de pacientes que sofrem perda olfativa permanente apresenta danos neuronais sensoriais induzidos por vírus.

Por fim, Zugaj *et al.*, (2021), difere em alguma medida, de outros autores quando afirma que alguns de seus estudos foram além da interferência da ECA2. A Neuropilina-1, a furina e a TMPRSS11D demonstraram amplificar o tropismo olfativo do SARS-CoV-2. A furina, entretanto, não é necessária para a infecção por SARS-CoV-2, pois a replicação viral é mantida mesmo após a eliminação da mesma. No entanto, ela intensifica a infecção direta e a transmissão célula a célula quando coexpressa com TMPRSS2 e ECA2. Em seus achados, a furina foi enriquecida em células microvilares e glândula de Bowman, mas não nas células respiratórias nasais. A neuropilina-1 amplificou de forma semelhante a infecção do epitélio olfatório e, paradoxalmente, foi mais abundante do que a ECA2 em células olfativas voltadas

para a cavidade nasal. No entanto, a dinâmica da entrada mediada pela ligação pendente ECA2, sua estabilidade do pH, a contribuição do fluxo de ar nasal, regulação negativa do receptor odorante e identificação de entrada dos receptores foram investigados apenas em estudos *pre-print*. Esses achados precisam ser validados, mas sua inclusão destaca lacunas na pesquisa para estudo futuro. O autor informa que estudos neurológicos foram excluídos, embora alterações no BO foram descritas em vários artigos. Necessário explorar, em estudos posteriores, se é devido a infecção no BO ou neuroplasticidade devido à sinalização reduzida do epitélio olfativo. Em conclusão, o autor reitera que apesar da coexpressão da ECA2 e TMPRSS2 no epitélio respiratório nasal, a inflamação nasossinusal não é prevalente na infecção por SARS-CoV-2, o que suscita dúvidas sobre o foco predominante na ECA2 nas pesquisas. A furina e neuropilina-1 podem ser importantes na patogênese da anosmia na infecção por SARS-CoV-2, enquanto mecanismos como mimetismo do receptor odorante necessitam de mais atenção. A anosmia, após SARS-CoV-2, de forma alentadora, parece transitória na maioria dos casos. A resposta complexa ao SARS-CoV-2 na cavidade nasal merece, todavia, uma investigação contínua. O autor encerra afirmando que com preocupações sobre novas mutações, como se tem observado, e eficácia a longo prazo das vacinas, os efeitos distintos do SARS-CoV-2 no olfato podem revelar novos alvos de intervenção.

## 6.6 PRINCIPAIS ACHADOS HISTOPATOLÓGICOS

Dentre os artigos elegíveis para esta *overview*, nove apresentaram estudos histopatológicos que, em alguma medida, ratificam os possíveis mecanismos fisiopatológicos apresentados no capítulo anterior.

Evidências de achados histopatológicos em tecidos humanos sugerem um potencial neuroinvasivo SARS-CoV-2, com modificações microestruturais significativas do epitélio olfativo e da via olfativa. Tal potencial pode ser demonstrado por microscopia eletrônica, imuno-histoquímica, RT-PCR em tecido cerebral de amostras de autópsia e testes de LCR (BOSCUTTI *et al.*, 2021; MUTIAWATI *et al.*, 2021; GUERRERO *et al.*, 2021; SCOPPETTUOLO *et al.*, 2020). A propagação pode ocorrer por disseminação neuronal, na qual o vírus inicialmente infectaria o SNP e se espalharia até ganhar acesso ao SNC. A anosmia, um sintoma frequente em pacientes com COVID-19, pode ser uma indicação precoce dessa via.

Alguns autores também enfatizam que os NOS's não expressam ECA-2, entretanto, esta hipótese falha em explicar a presença de SARS-CoV-2 em cérebros de modelos murinos que foram inoculados com o vírus por via intranasal (KAPOOR *et al.*, 2021). Em experimentos com

hamsters, também infectados com SARS-CoV-2 por instilação nasal, foram encontrados danos maciços ao epitélio olfatório, apenas dois dias após a infecção. No quarto dia após a infecção, a maior parte do epitélio havia se deteriorado. Após quatorze dias, o epitélio apresentou sinais de recuperação, mas ainda sem voltar ao normal. Nas regiões onde o dano foi mais intenso, foi observado que os axônios dos NRO's ficaram praticamente em contato com o meio externo. As principais ponderações deste experimento foram: a infecção e descamação do epitélio olfatório, a preferência do vírus por células sustentaculares ao invés de células neuronais e o intenso recrutamento de células imunes (LAS CASAS LIMA *et al.*, 2022).

O BO foi especificamente examinado histologicamente em 4 estudos de Lee *et al.* (2020), com 3 estudos (75%) mostrando alguma evidência de alterações lesionais. Três estudos que investigaram centros corticais superiores (CCS) também observaram alterações neuronais. Como demonstrado anteriormente, o tropismo viral dentro do sistema olfativo é importante na patogênese da DO. O SARS-CoV-2 pode interromper a homeostase e a regeneração de NRO's no EO, levando a DO clinicamente observável. Alternativamente, o SARS-CoV-2 pode produzir danos neuronais extensos nos CCS da via olfativa, como sua contraparte SARS-CoV-1. Foi apontada a presença de micróglia e inflamação e de vários tipos de citocina, tais como, IL-17C; TNF- $\alpha$ ; IFN- $\gamma$ ; TNF- $\alpha$ IL-6; IL1- $\beta$  e IFN, além de apoptose. Os IFN tipo 1 e 2 regulam positivamente a expressão de ECA2 e TMPRSS2 no epitélio olfativo, aumentando a vulnerabilidade das células de suporte. O IFN tipo 1 também reduziu diretamente os sítios de ligação do odor por regulação negativa dos receptores odoríferos. Em humanos, cerca de 1117 proteínas de ligação de odorantes diferentes foram detectadas, sendo 10 as mais abundantes, como também, dano variável e degeneração de NRO's periféricos identificados em amostras de mucosa. Especificamente, biópsias de pacientes com disfunção olfatória relacionada à COVID-19 mostraram a presença de partículas virais com alterações histológicas concomitantes do epitélio olfatório, o que reitera uma assinatura inflamatória clara demonstrada por níveis aumentados de fator de necrose tumoral alfa e interleucina-6 (BOSCUTTI *et al.*, 2021; ZUGAJ *et al.*, 2021). Cabe ressaltar que, alterações histológicas ainda podem ser encontradas várias semanas após a fase aguda, com biópsias feitas em pacientes com DO persistente em 3 e 6 meses após o diagnóstico inicial mostrando evidências de destruição maciça do epitélio olfatório e persistência de partículas SARS-CoV-2, como demonstram outros autores. Ainda de acordo com Boscutti (2021), os resultados das análises histológicas post-mortem confirmaram a presença de SARS-CoV-2 no epitélio olfatório, com evidência de dano grave do nervo olfatório e neuropatia inflamatória dos tratos olfativos. Para mais, também foi relatado envolvimento de regiões superiores da via olfatória, como o bulbo olfatório, com

presença de material genético viral e partículas virais, evidência de atividade inflamatória e alto grau de astrogliose e microgliose.

Revelada em estudos *in vitro*, a neuropilina-1 (NRP1) se mostra como outro fator do hospedeiro que se liga à proteína S do SARS-CoV-2 e é responsável pela entrada na célula hospedeira. A NRP1 é encontrada abundantemente nos NSO's e axônios de células mitrais, mas não no epitélio olfatório. Em um estudo *in silico*, a mesma também foi expressa em partes do cérebro relacionadas com o olfato, como tubérculos olfativos e giros para-olfatórios e foi mais abundante do que a ECA2 em células olfativas voltadas para a cavidade nasal. Tanto a NRP-1 quanto a furina e a TMPRSS11D demonstraram amplificar o tropismo olfativo do SARS-CoV-2. A furina não é necessária para a infecção por SARS-CoV-2, pois a replicação viral continuou quando a furina foi eliminada. Entretanto, esta aumentou a infecção direta e a transmissão célula a célula se co-expressa com TMPRSS2 e ECA2 (KAPOOR *et al.*, 2021; ZUGAJ *et al.*, 2021), como já descrito.

Através de microscopia eletrônica, Maiese *et al.*, (2021), verificaram que o epitélio olfatório de ambos os indivíduos apresentava infiltrados de leucócitos ao nível da lâmina própria e alguns focos de atrofia da mucosa. Além do mais, as fibras nervosas olfativas apresentaram algumas “câmaras de digestão”, que deram positivo para CD68 na imunohistoquímica, sugerindo que poderiam ser indicativas de dano axonal. Dois cérebros humanos no estudo mostraram infiltrados leucocitários perivasculares, principalmente nos gânglios da base, e microtrombos intravasculares. O BO testou positivo para SARS-CoV-2 (qRT-PCR) em quatro casos. Em outro paciente, o epitélio nasal, BO, coágulo cerebelar e epitélio cerebello-olfatório, também manifestaram inflamação crônica ativa, e testaram positivo para SARS-CoV-2 por qRT-PCR. Portanto, em 197 cérebros examinados, Maiese *et al.*, (2021), apresenta seus principais achados histológicos cerebrais: microgliose e ativação da microglia (com ou sem nódulos – 37,6%), alterações hipóxicas (incluindo neurônios vermelhos – 29,4%), envolvimento do BO (lesão celular ou detecção de RNA do vírus – 28,9%), astrogliose (26,4%), infiltrados inflamatórios parenquimatosos ou perivasculares (15,7%), lesões isquêmicas (15,2%), hemorragias micro e perivasculares (12,2%), microtrombos (10,6%), lesões hemorrágicas (6,6%) e inflamação leptomeníngea (5,6%).

Em sua ampla revisão, Zugaj *et al.*, (2021), afirma que a co-expressão de ECA2 e TMPRSS2 foi observada no epitélio respiratório nasal, mas a baixa prevalência de obstrução nasal e rinorreia no COVID-19 insinua que o tropismo do SARS-CoV-2 pelo tecido respiratório nasal é restrito. Em um de seus estudos, a ECA2 foi detectada em todos os 13 epitélios olfatórios incluídos, e, em contrapartida, apenas em 9 das 19 amostras respiratórias. O autor afirma ainda

que intensidades de sinal de ECA2 e TMPRSS2 também foram maiores no EO em comparação com o respiratório, sugerindo, assim, que o SARS-CoV-2 pode infectar mais facilmente o tecido que reveste a FO. Três estudos em hamsters foram realizados para investigar se o SARS-CoV-2 afeta visivelmente o epitélio olfativo e demonstraram danos extensos das células sustentaculares rapidamente após a infecção, consistente com sua co-expressão de ECA2 e TMPRSS2. Os NSO's foram deciliados, reduzidos em número e infectados. Cabe ressaltar a probabilidade de que a ruptura das células basais esteja por trás da maior disfunção olfativa duradoura, às vezes relatada após infecção por SARS-CoV-2. Nenhuma lesão celular extensa foi observada usando citologia nasal em amostras de pacientes com COVID-19 com anosmia, mas a coloração positiva de CD68 sugeriu a presença de macrófagos. A infiltração limitada de células T auxiliares e citotóxicas foi observada em biópsias de dois tecidos olfativos, a despeito de sinais de atrofia da mucosa e neurite axonal terem sido descritos. Apesar da infiltração inflamatória limitada, pacientes com infecção leve por SARS-CoV-2 com comprometimento olfatório foram associados a maior carga viral e maior tempo à depuração viral em comparação com pacientes com olfato normal, um dado importante sob a ótica da propagação da doença. Tais dados podem indicar que o SARS-CoV-2 não provoca uma forte resposta imune na cavidade nasal. A hipometilação, encontrada em mulheres e indivíduos negros, pode aumentar a disponibilidade da ECA2, aumentando assim o tropismo nasal do SARS-CoV-2 e subsidiando a maior frequência de anosmia em mulheres. Foi também constatado que as proteínas do SARS-CoV-2 se assemelham a odorantes receptores, sendo assim, a imunoglobulina A (IgA) produzida contra SARS-CoV-2 pode se ligar a receptores odoríferos em NOS's e bloquear a transdução de sinais olfativos, indicando um componente autoimune na patogênese da anosmia. Outro estudo revela a desregulação da expressão gênica de receptores odoríferos, o que pode ser uma consequência de bloqueio ou presença de NOS's prejudicados (ZUGAJ *et al.*, 2021).

## 6.7 PRINCIPAIS ACHADOS DE IMAGEM

Estudos de neuroimagem sobre disfunção olfativa relacionada à COVID-19 ainda são raros. Igualmente aos achados histopatológicos, dez estudos apresentaram abordagem de exames de imagem nos casos de apresentação clínica de déficit olfativo, que também poderão cancelar possíveis mecanismos fisiopatológicos. Entre os equipamentos utilizados estão a ressonância magnética funcional e post-mortem (RM), tomografia computadorizada (TC) e tomografia por emissão de pósitrons (PET).

Sob esta ótica, Boscutti *et al.*, (2021) em sua revisão, apresentaram 20 registros nos quais COVID-19 com disfunção olfativo-gustativa (DOG) foram estudados com várias ferramentas de neuroimagem, como tomografia computadorizada (TC), tomografia por emissão de pósitrons (PET) e ressonância magnética (RM). A anatomia da fenda olfatória (FO), alteração mais comum encontrada nos artigos elegíveis desta tese, foi descrita como espessamento de obstrução da FO na TC, supondo-se ser causado por edema de mucosa detectado pela RM (hiperintensidade em T2 - relacionado a edema, líquido, inflamação e necessita ser diferenciado de gordura com outras intensidades na RM). Este achado poderia explicar a DO nestes pacientes, pois a FO é a via de entrada de moléculas odoríferas no EO. Segundo o autor, outros estudos de RM evidenciaram achados significativos quanto à estrutura do BO em pacientes anósmicos apresentando COVID-19. Nestes estudos, as dimensões do BO estavam sempre alteradas, exibindo desde um alargamento associado a um aumento na intensidade do sinal T2, achados sugestivos de edema, como já descrito até uma diminuição no tamanho do BO. Alguns desses estudos foram realizados em pacientes diagnosticados com anosmia persistente, ou seja, acima de 1 mês de duração. Desta forma, este achado coincide com a ideia de que a dimensão reduzida do BO em pacientes com distúrbio olfatório pós-infeccioso está diretamente relacionada à maior duração de tal comprometimento quimiossensorial. Outras alterações relacionadas à intensidade do sinal dentro do BO também foram frequentemente relatadas como focos hiperintensos difusos semelhantes a micro-hemorragias (Kapoor *et al.*, 2021; Keshavarz *et al.* 2021; Tan *et al.*, 2022) entre outras anormalidades do sinal T2 FLAIR (Recuperação de Inversão Atenuada por Fluidos) que pode demonstrar "perda" ou "morte" de alguns neurônios e outras células do tecido cerebral e lesão dos BO's demonstradas por imagens T1W e STIR ("*Short Time Inversion Recovery*"-Recuperação de Inversão de Curto Prazo) de supressão de gordura pré-contraste e pós-contraste, ambas técnicas de RM para melhor visualização de determinadas estruturas. Cabe ressaltar que, segundo o autor, as hiperintensidades dos BO's em T2-FLAIR são um achado relativamente comum em indivíduos saudáveis, por isso a necessidade de inclusão de grupos controle para uma interpretação correta dessas imagens. Desta forma, Boscutti (2021) afirma que as evidências presumem que os corpos olfativos podem representar um alvo importante da infecção por SARS-CoV-2 e um possível marcador de neuroimagem de DO's na infecção por COVID-19. Algumas imagens também sugeriram neuropatia inflamatória do trato olfatório e relatos de alterações em regiões corticais envolvidas no processamento de insumos olfativos e em dois estudos de RM em pacientes com COVID-19 com anosmia, foram encontradas alterações do giro reto direito na forma de hiperintensidade FLAIR e hemorragia. Para mais,

empregando imagens de PET cerebral com F-FDG (marcador 18F-flúor-deoxi-2-glicose - pode detectar imagens que refletem o consumo regional de glicose cerebral), descobriu-se que o metabolismo do giro retal foi bastante reduzido no lado direito e houve a presença de hiperintensidade FLAIR em córtex entorrinal (área do cérebro localizada no lobo temporal medial definida como uma área de interface, que trabalha em comunicação constante com o hipocampo e o neocórtex e aludida como área onde a memória se consolida).

Em sua revisão sistemática, Genzor *et al.*, (2021) atesta que, para além do teste olfativo do paciente, os métodos de imagem também foram usados em alguns dos seus estudos para diagnosticar a perda olfativa pós-COVID-19. De acordo com uma metanálise apresentada, a DO não apresenta um quadro patológico típico e patognomônico durante o exame de RM. Em casos de COVID-19 a hiperintensidade e aumento do volume do BO são frequentemente descritos em sequências T2. A RM funcional, em alguns casos, apresentou considerável variabilidade intra e interindividual e, portanto, seu uso rotineiro não é recomendado. Segundo o autor, apenas alguns estudos analisando o uso da RM no diagnóstico da perda olfatória foram publicados até agora em pacientes após COVID-19, e esses trabalhos incluíram uma pequena amostra de casos, demandando mais estudos, por óbvio. Já Guerrero *et al.*, (2021), joga luz ao realce de múltiplos nervos cranianos (III, VI, VII e VIII) em RM. Como se sabe, a anosmia e disgeusia/parageusia indicam envolvimento precoce do Sistema Nervoso Periférico (SNP) pelo SARS-CoV-2, favorecendo a triagem precoce e isolamento de casos suspeitos antes do início dos sintomas respiratórios. Ressalta-se ainda que as propriedades neurotróficas do SARS-CoV-2 podem facilitar o acesso ao SNC através do nervo olfativo e elucidar porque muitos pacientes relataram anosmia como sintoma prévio.

A obstrução da fenda olfativa (FO) é um achado comum em vários estudos. Kapoor *et al.*, (2021), relatam que em um de seus estudos encontraram em exames de tomografia computadorizada (TC) em 3 de 16 pacientes anósmicos. Além disso, outros estudos processaram a análise das FO's e a função olfatória em uma coorte de pacientes com COVID-19 acometidos por DO e descobriram que, no início da doença, os pacientes desenvolveram tal disfunção, bem como obstrução da FO, evidente na RM. Estes pacientes tiveram acompanhamento por um mês tendo sido detectado que, tanto a DO quanto a obstrução da FO melhoraram na maioria dos pacientes, exceto em alguns, que permaneceram afetados com DOPV após 1 mês, apesar da reversão da obstrução da FO. Enquanto isso, outros estudos da revisão de Kapoor (2021) encontraram opacificação da FO em TC 's de 73,9% dos pacientes recuperados com COVID-19 com DO remanescente após um mês. Assim, é possível depreender que, a obstrução de FO na COVID-19 ativa pode ser, em parte, responsável pela

DO, pois impede que os odores inalados cheguem ao epitélio olfatório. No entanto, de acordo com o autor, tal achado por si só não pode explicar totalmente os distúrbios persistentes e tardios do olfato, especialmente na pós-recuperação e em pacientes com longa duração dos sintomas. O artigo ressalta que 66,9% dos pacientes com COVID-19 com anosmia não se queixam de congestão nasal (confrontados outras doenças gripais). Sob outra perspectiva, outro artigo apresentado evidencia imagens de RM em pacientes com COVID-19 recuperados com DO que persiste após um mês do início da doença e constataram que 54,2% dos casos apresentavam alterações na forma normal de J invertido do BO, 91,3% dos casos apresentaram anormalidade na intensidade do sinal do BO, como aumento difuso da intensidade do sinal, focos hiperintensos dispersos ou micro-hemorragias, como já mencionado por outros autores. Para mais, notaram evidente aglomeração de filias olfativas em 34,8% dos casos e afinamento com escassez de filias em 17,4%. A anormalidade primária do sinal cortical olfatório foi observada em 21,7% dos casos. Diante de tal evidência, a lesão axonal resultante, perda neuronal e micro-hemorragias no BO, podem ser considerados patrocinadores importantes que dão subsídios para DOPV em COVID longo.

Em sua ampla RS de estudos de imagem na disfunção olfatória secundária ao COVID-19, Keshavarz *et al.*, (2021), apresenta várias modalidades de imagem que foram usadas para avaliar a disfunção olfativa no COVID-19, tais como, TC cerebral, RM ou PET/TC ou PET/RM em pacientes com COVID-19, confirmados com reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa e apresentação clínica com anosmia ou disfunção olfatória, onde foram categorizados e resumidos dados de imagem, especificamente, na anosmia induzida por COVID-19 e sua possível relação com a patogênese. Tal variedade de achados, por vezes, pode ser divergente. Em seu estudo a morfologia e o sinal do BO foram normais em 35% nas imagens precoces ( $\leq 1$  mês desde o início da DO) e em 30,6% nas imagens tardias ( $> 1$  mês), constituindo de forma semelhante os achados mais comuns nas imagens precoces e tardias. Outros achados na RM incluíram aumento do BO após injeção de gadolínio (8,25%) e hiperintensidade T2 no BO (13,30%), enquanto foco hipointenso, compatível com micro hemorragia/deposição de metemoglobina, foi identificado em 7,8%. A hiperintensidade T2 no BO foi detectada em 13,75% e 21,17% durante a aquisição de imagem precoce e tardia, respectivamente. Ainda foi detectada redução do volume de BO em 4,6%. Atrofia do BO foi identificada em um caso (1,25%) na imagem inicial e em nenhum na imagem tardia (10,58%). Segundo o autor, quanto à morfologia e intensidade do sinal da FO, a obliteração parcial ou total da mesma foi o segundo achado mais comum na RM, sendo observada em 27,5%. A FO estava normal em 2,3% dos casos e sua obliteração foi detectada em 35% nas imagens iniciais e em 25,9% nas imagens

tardias. Nenhum realce no revestimento da mucosa de FO foi detectado na imagem inicial, enquanto essa alteração foi detectada apenas em um caso 1,17% na fase tardia. Outra alteração observada pelo autor diz respeito à morfologia e intensidade do sinal do córtex cerebral. Estudos que analisaram os centros olfativos centrais (COC) foram escassos, com alteração de sinal nos córtices olfativos relatada em 4,6%. Hiperintensidade nos córtices orbitofrontal e entorrinal, no giro reto direito e no caudado esquerdo e para-hipocampo foram relatados. A hiperintensidade T2 no córtex, tanto na imagem inicial quanto na tardia, foi relatada em 6,3% e 5,9% dos casos, respectivamente e a hipodensidade bilateral do lobo frontal inferior envolvendo o giro reto foi relatada em um paciente. De acordo com o autor, houve apenas um artigo sobre o uso de RMf na anosmia secundária a COVID-19, onde foi detectado forte sinal dependente do nível de oxigênio no sangue nos córtices piriforme e uncal direito. Quanto à abordagem dos seios paranasais na TC, o autor os tipificou em dois grupos principais: alterações nos seios paranasais (opacificação dos seios da face) ou nas FO's (opacificação parcial ou total). Entre um total de 129 tomografias incluídas na presente revisão, os seios paranasais foram avaliados e relatados em 88 de 129 (68,21%). Na maioria desses exames (87,5%), os seios paranasais estavam normais, com opacificação dos seios paranasais observada apenas em 12,5%. Além disso, do total de 129 TC's, a FO foi normal em 77,5%, enquanto em 22,5% foi relatada sua opacificação completa ou parcial. Com relação aos dados de imagem nos estudos de caso-controle, houve grande heterogeneidade no que concerne aos controles, pois nos três estudos, alguns incluíram controles normósmicos com COVID-19, outros controles normósmicos sem COVID-19 e outros estudaram pacientes com DO sem COVID-19, o que, em alguma medida, interfere na avaliação radiológica. Em resumo, como achados mais relevantes, o autor aponta o espessamento focal da mucosa e a obstrução do FO como um papel mecanicista dominante na DO induzida por COVID-19. Outros sinais como hiperintensidade e atrofia do BO, hiperintensidade cortical e atividade cortical hipometabólica indicam um mecanismo central em estágios posteriores, provavelmente devido ao neurotropismo direto do SARS-CoV-2.

Estudos de RM mostram uma relação entre a redução do epitélio neuronal e a atrofia do BO. Danos às células não neuronais explicam a recuperação média que dura algumas semanas. Uma resposta imune agressiva pode gerar uma lesão acentuada que leva a danos nas células neuronais e nas células-tronco, o que justificaria uma anosmia persistente. A anosmia condutiva não é suficiente para explicar a maioria dos casos de anosmia induzida por COVID-19. Para mais, imagens de RM mostram uma correlação entre o tamanho do bulbo e a DO, refletindo uma menor atividade sensorial no epitélio olfatório, o que conduz a uma menor sinaptogênese no BO, diminuindo seu volume. Essa redução da atividade epitelial olfatória é

decorrente de dano a células não neuronais, corroborando ainda mais essa hipótese (LAS CASAS LIMA *et al.*, 2022).

A RS de Lee *et al.*, (2020) que compreende os achados neuropatológicos da DOPV, categoriza os estudos em animais e humanos, e para a avaliação dos dados em humanos, para além de outras variáveis, a extração de dados analisou estudos de imagem em TC, RM e PET. Nas imagens de TC, os principais achados foram: largura e volume da FO significativamente maiores no grupo de DO em comparação com os controles. Nenhuma diferença na profundidade da fossa olfativa. Nas imagens de RM foram encontrados diminuição significativa no córtex orbitofrontal (COF) direito e volume BO total em DOPV. Correlação negativa significativa entre o COF direito e volume do BO e duração da perda olfatória. O volume reduzido do BO foi identificado em todos os pacientes. O volume de BO correspondeu de forma expressiva com a identificação de discriminação de limiar (TDI) e escores retrorinais. Além disso, foi descrito volume do BO menor em pacientes anósmicos em comparação com hipósmicos e nenhuma diferença na profundidade do sulco olfatório em pacientes com hiposmia versus anosmia. Quanto ao FDG-PET, foram evidenciados hipometabolismo significativo em regiões olfativas sensoriais e de integração do cérebro em pacientes com DOPV em comparação com controles e metabolismo regional em regiões corticais inversamente correlacionado com testes olfativos.

Outro autor elegível para esta revisão identificou em RM, os seguintes achados: sinais radiológicos de endoteliopatia cerebral em quatro de 20 falecidos (RM *post-mortem*), obstrução inflamatória bilateral das FO's sem qualquer anomalia dos BO's ou volume do trato olfatório e outra com sinal normal nos volumes do bulbo e trato olfativo sem sinais de congestão nasal (SCOPPETTUOLO *et al.*, 2020).

Em sua RS com metanálise, que avalia extensamente as bases neurorradiológicas da DO na COVID-19, Tan *et al.*, (2022) reforçam que imagens radiológicas das estruturas olfatórias em pacientes com COVID-19 e DO podem, seguramente, lançar luz sobre sua patogênese e orientar os médicos no prognóstico e intervenção. Em seu estudo bastante amplo, os equipamentos utilizados foram TC, RM estrutural cerebral e FDG-PET. Os resultados foram categorizados pelas alterações estruturais e os achados, em anuência com a maioria dos estudos elencados, foram: 7 estudos de caso-controle (N = 353), 11 séries de casos (N = 154) e 12 relatos de casos (N = 12). A prevalência combinada de opacificação da FO - achado unânime e de grande relevância na DO por COVID-19 - em pacientes com infecção por COVID-19 e DO (63%, 95% CI = 0,38–0,82) foi significativamente maior do que nos controles (4%, 95% CI = 0,01–0,13). Sob outro ângulo, proporções semelhantes de casos e controles demonstraram anormalidades do sinal do BO (88% e 94%) e anormalidades da mucosa olfatória (2% e 0%).

Em sua análise descritiva o autor constatou que 55,6% e 43,5% dos pacientes com infecção por COVID-19 e DO apresentavam anormalidades morfológicas do BO e do nervo olfatório, respectivamente, enquanto 60,0% apresentavam volumes anormais do bulbo olfatório. As características destas alterações estão descritas na Tabela 4. Por fim, o autor atribui, em decorrência dos seus estudos, um mecanismo condutivo de DO, localizado na FO, em aproximadamente metade dos pacientes com COVID-19 afetados.

Em conclusão, Zugaj *et al.*, (2021), declara que seus estudos investigaram vários mecanismos propostos em pacientes infectados com SARS-CoV-2, entretanto, inflamação difusa na cavidade nasal não foi detectada em 12 exames de imagem usando TC ou RM, confirmando que etiologias condutivas não estão subjacentes a anosmia em COVID-19. No entanto, a opacificação da FO foi ratificada em 57 de 191 (29,23%) pacientes, propondo que o tropismo do SARS-CoV-2 pelo epitélio olfativo pode levar a inflamação localizada.

## 6.8 ANÁLISE NARRATIVA

### 6.8.1 Avaliação do Risco de Viés - Ferramenta ROBIS

No que concerne à interpretação da ferramenta ROBIS, recomendada para as *overviews*, sobre a análise do risco de viés das revisões selecionadas, foi realizada a avaliação dos domínios do ROBIS, correspondentes às fases 1, 2 e 3, individualmente. Dois autores da revisão (MFTFV e TF) realizaram independentemente o risco de viés e análises de qualidade do estudo. Das quatorze revisões selecionadas, constatamos que, absolutamente todas foram consideradas de “alto potencial de viés”, atestando, desta forma, a reiterada baixa qualidade das revisões sistemáticas que ainda se observa nos últimos anos. À vista disto, tais resultados são fundamentados e sumarizados na tabela 5 e figura 16.

Em complemento à apresentação do quadro de sumários dos domínios do ROBIS, Whiting *et al.* (2016), preconizam a utilização de apresentações gráficas e afirmam que podem ser úteis para resumir tais avaliações em várias revisões. Ao usar a exibição gráfica, os revisores podem considerar mais adequado medir esse valor com base no número de estudos incluídos na revisão ou no número total de participantes em cada revisão, em vez de simplesmente em avaliações individuais. Isto posto, expõe-se no gráfico 1 um modelo de apresentação gráfica sugerida para resultados ROBIS referentes às revisões selecionadas no presente estudo. Entretanto, o gráfico demonstra, separadamente, a avaliação estatística de todos os domínios ROBIS, porquanto, como descrito acima, todas as revisões apresentaram avaliação geral de alto risco de viés.

Tabela 5: Sumário dos domínios ROBIS (risco de viés)

(continua)

Fase 1		Fase 2			Fase 3	
Autor (data)	Avaliação da Relevância	Crítérios de elegibilidade dos estudos	Identificação e seleção dos estudos	Coleta de dados e avaliação dos estudos	Síntese e achados	Risco de viés revisão
<b>Boscutti et al. (2021)</b>	Não	Alto: A maioria das questões foi respondida com "provavelmente sim". Não houve menção de um protocolo de revisão. Critérios de elegibilidade e objetivos adequados. Entretanto, as restrições de idioma elevam o risco de viés.	Alto: As bases de dados parecem ser satisfatórias, no entanto, não há referência a métodos adicionais para identificação dos artigos relevantes. Há menção de dois revisores independentes, com descrição do seu papel, porém, a restrição ao idioma inglês implica que há um alto risco de que estudos relevantes não tenham sido contemplados.	Alto: Não está claro se os revisores realizaram a avaliação do risco de viés e extração de dados, separadamente.	Alto: A síntese é suscetível a produzir resultados enviesados, por prováveis inadequações na metodologia.	Alto: Os próprios autores identificaram, na fase 2, alto risco de viés, além de discutirem as limitações. Heterogeneidade entre os estudos na síntese de resultados. Viés de memória.
<b>Mutiawati et al. (2021)</b>	Sim	Alto: As restrições de idioma elevam o risco de viés.	Alto: A restrição dos artigos ao idioma inglês significa que há um alto risco de que estudos relevantes não tenham sido incluídos nesta revisão. A estratégia de busca foi adequada. Potencial viés de publicação.	Ato: Algum viés pode ter sido introduzido por meio da coleta de dados ou processo de avaliação do risco de viés. Não há informação sobre dois revisores.	Alto: Os autores abordaram de forma satisfatória a heterogeneidade em suas análises, bem como o risco de viés dos estudos individuais, porém não disponibilizam os resultados.	Alto: Restrição de idioma citada, porém não há descrição de revisão por pares e nem apresenta resultados.
<b>Gengler et al. (2020)</b>	Sim	Alto: Imposição de restrição de idioma.	Alto: Estudos elegíveis para a revisão foram provavelmente perdidos.	Alto: Todas as perguntas respondidas de forma negativa. Algum viés pode ter sido introduzido por meio da coleta de dados.	Alto: A síntese é suscetível a produzir resultados enviesados, porque os potenciais vieses foram ignorados, por possíveis inadequações na	Alto: Os potenciais riscos de viés identificados na Fase 2 não foram considerados nas conclusões da revisão,

**Tabela 5:** Sumário dos domínios ROBIS (risco de viés)

(continuação)

					metodologia e resultados reportados de forma incompleta a ponto de levantar uma possibilidade de viés.	que não foram confirmadas pela evidência ou não consideraram a relevância dos estudos incluídos para a pergunta da pesquisa.
<b>Genzor et al. (2021)</b>	Sim	Alto: Não houve menção de um protocolo de revisão. Objetivos adequados. Entretanto, as restrições de idioma elevam o risco de viés.	Alto: A restrição dos artigos aos idiomas inglês/tcheco implica em um alto risco de que estudos relevantes não tenham sido incluídos nesta revisão. Potencial viés de publicação.	Alto: Sem informações de revisores na coleta de dados e sem detalhamento dos estudos. Não foi avaliado risco de viés e/ou da qualidade.	Alto: A síntese é suscetível a produzir resultados viesados, porque os potenciais vieses foram ignorados, por possíveis inadequações na metodologia e resultados reportados de forma incompleta a ponto de levantar uma possibilidade de viés.	Alto: Os potenciais riscos de viés identificados na Fase 2 não são discutidos na revisão. Não há confirmação da evidência nem da relevância dos estudos incluídos para a pergunta da pesquisa.
<b>Guerrero et al. (2021)</b>	Sim	Baixo: Nota-se que esforços foram realizados para deixar a pergunta e os objetivos da revisão bem definidos e para justificar que critérios de elegibilidade adequados foram preconizados na revisão.	Baixo: Quase todas as perguntas foram respondidas como "Sim" e, portanto, não foram identificados potenciais vieses. Esta revisão parece ter incluído uma proporção alta de estudos relevantes	Baixo: Foram realizadas tentativas para minimizar erros durante a coleta de dados e avaliação do risco de viés, além de apresentar informações suficientes para a interpretação dos resultados dos estudos.	Alto: Os resultados da avaliação do risco de viés dos estudos não estão disponíveis. Os autores relatam viés de seleção nas limitações. Não houve discussão ou avaliação da heterogeneidade na análise.	Alto: Os potenciais riscos de viés identificados na Fase 2 não foram considerados nas conclusões da revisão, que não foram confirmadas pela evidência ou não consideraram a relevância dos estudos incluídos para a pergunta da pesquisa.
<b>Kapoor et al. (2021)</b>	Sim	Incerto: As informações disponíveis são insuficientes para fazer um julgamento sobre o risco	Alto: Não foram realizados esforços para minimizar o risco de viés. Estratégia incompleta, sem relato de	Alto: A ausência de avaliação formal da qualidade da evidência significa que o risco de viés	Alto: Os estudos individuais não foram avaliados quanto ao risco de viés. Não houve	Alto: Critérios de elegibilidade pouco claros, possibilidade de perda de estudos,

**Tabela 5:** Sumário dos domínios ROBIS (risco de viés)

(continuação)

		de viés. Pouquíssima informação.	revisão por pares.	nos estudos incluídos não é claro. Os detalhes do estudo foram insuficientes para permitir que o leitor interpretasse os resultados. Há, portanto, um alto risco de viés na coleta de dados e no processo de avaliação dos estudos incluídos.	discussão ou avaliação da heterogeneidade na análise.	falta de avaliação formal da qualidade, detalhamento insuficiente dos estudos incluídos e sem menção da heterogeneidade entre os estudos na síntese de resultados. A revisão também não considerou a relevância dos estudos para a pergunta de pesquisa a ser respondida.
<b>Keshavarz et al. (2021)</b>	Sim	Alto: Não houve menção de um protocolo de revisão. Objetivos adequados. Entretanto, as restrições de idioma elevam o risco de viés.	Alto: A restrição dos artigos ao idioma inglês implica em um alto risco de que estudos relevantes não tenham sido incluídos nesta revisão. Potencial viés de publicação	Alto: Algum viés pode ter sido introduzido por meio da coleta de dados. Não foi avaliado o risco de viés.	Alto: Os estudos individuais não foram avaliados quanto ao risco de viés, nem o viés potencial foi considerado na síntese, a despeito de terem sido realizadas análises comparativas. Não houve metanálise.	Alto: Possibilidade de perda de estudos por restrição de idioma, falta de avaliação formal da qualidade e risco de viés. Heterogeneidade foi considerada. A revisão também não contemplou a relevância dos estudos para a pergunta de pesquisa a ser respondida.
<b>Las Casas Lima et al. (2022)</b>	Sim	Alto: Não houve menção de um protocolo de revisão. Objetivos adequados. Entretanto, as restrições de idioma elevam o risco de viés.	Alto: A restrição dos artigos ao idioma inglês implica em um alto risco de que estudos relevantes não tenham sido incluídos nesta revisão. Potencial viés de	Alto: Não há relato de avaliação do risco de viés, sem especificar dados, ferramentas e revisores.	Alto: Os estudos individuais não foram avaliados quanto ao risco de viés. Não houve discussão ou avaliação da heterogeneidade na análise.	Alto: Possibilidade de perda de estudos por restrição de idioma, falta de risco de viés. A heterogeneidade não foi considerada. A

**Tabela 5:** Sumário dos domínios ROBIS (risco de viés)

(continuação)

		publicação.				revisão também não contemplou a relevância dos estudos para a pergunta de pesquisa a ser respondida.
<b>Lee et al. (2020).</b>	Não	Alto: A maioria das questões foi respondida com "provavelmente sim". Não houve menção de um protocolo de revisão. Critérios de elegibilidade e objetivos adequados. Entretanto, as restrições de idioma elevam o risco de viés.	Alto: A restrição dos artigos ao idioma inglês significa que há um alto risco de que estudos relevantes não tenham sido incluídos nesta revisão. A estratégia de busca foi adequada. Potencial viés de publicação.	Alto: Sem informações de revisores na coleta de dados. Não foi avaliado risco de viés e/ou da qualidade.	Alto: Não houve discussão ou avaliação da heterogeneidade na análise. Sem apresentar avaliação da qualidade ou risco de viés.	Alto: Possibilidade de perda de estudos, restrição de idioma, falta de avaliação formal da qualidade e risco de viés. Não considerou heterogeneidade entre os estudos na síntese de resultados. A revisão também não contemplou a relevância dos estudos para a pergunta de pesquisa a ser respondida.
<b>Maiese et al. (2021)</b>	Sim	Alto: Não existiram informações suficientes sobre os critérios de elegibilidade para julgar se os estudos apropriados foram incluídos na revisão; em particular, o detalhamento sobre participantes elegíveis estava incompleto. Também não ficou claro se os critérios foram especificados previamente ou <i>post-hoc</i> . Portanto,	Alto: Alguns estudos elegíveis para a revisão foram provavelmente perdidos. Não foi possível julgar se a estratégia de busca estava adequada. Restrição de idioma.	Alto: A ausência de avaliação formal da qualidade da evidência significa que o risco de viés nos estudos incluídos não é claro. Não especifica a ferramenta utilizada.	Alto: Não houve discussão ou avaliação da heterogeneidade na análise. Sem apresentar avaliação da qualidade ou risco de viés. Cita metanálise, mas não fornece dados.	Alto: Critérios de elegibilidade pouco claros, possibilidade de perda de estudos, falta de avaliação formal da qualidade, detalhamento insuficiente dos estudos incluídos e falhas ao considerar heterogeneidade entre os estudos na síntese de resultados. A revisão também não

**Tabela 5:** Sumário dos domínios ROBIS (risco de viés)

(continuação)

		existe alta preocupação quanto à especificação dos critérios de elegibilidade da revisão.				considerou a relevância dos estudos para a pergunta de pesquisa a ser respondida.
<b>Munhoz et al. (2020)</b>	Sim	Alto: Não houve menção de um protocolo de revisão. Objetivos adequados. Entretanto, as restrições de idioma elevam o risco de viés.	Alto: A restrição dos artigos ao idioma inglês e delineamento dos estudos significa que há um alto risco de que estudos relevantes não tenham sido incluídos nesta revisão.	Alto: Sem informações de revisores na coleta de dados. Não foi avaliado risco de viés e/ou da qualidade.	Alto: Não houve discussão ou avaliação da heterogeneidade na análise. Sem apresentar avaliação da qualidade ou risco de viés.	Alto: Critérios de elegibilidade pouco claros, possibilidade de perda de estudos, falta de avaliação formal da qualidade, detalhamento insuficiente dos estudos incluídos e sem menção da heterogeneidade entre os estudos na síntese de resultados. A revisão também não considerou a relevância dos estudos para a pergunta de pesquisa a ser respondida.
<b>Scoppettuolo et al. (2020)</b>	Sim	Alto: Não houve menção de um protocolo de revisão. Objetivos adequados. Entretanto, as restrições de idioma elevam o risco de viés.	Alto: A restrição dos artigos ao idioma inglês significa que há um alto risco de que estudos relevantes não tenham sido incluídos nesta revisão. A estratégia de busca foi adequada. Potencial viés de publicação.	Baixo: Sem informações de revisores na coleta de dados e sem detalhamento dos estudos. Cita viés de publicação.	Alto: Não houve discussão ou avaliação da heterogeneidade na análise. Sem apresentar avaliação da qualidade ou risco de viés.	Alto: Critérios de elegibilidade pouco explorados, restrição de idioma, possibilidade de perda de estudos, falta de avaliação formal da qualidade, detalhamento insuficiente dos estudos incluídos e sem menção da

**Tabela 5:** Sumário dos domínios ROBIS (risco de viés)

(continuação)

						heterogeneidade entre os estudos na síntese de resultados. A revisão também não considerou a relevância dos estudos para a pergunta de pesquisa a ser respondida.
<b>Tan <i>et al.</i> (2022)</b>	Não	Alto: Restrições de idioma elevam o risco de viés.	Alto: Restrições de idioma elevam o risco de viés.	Alto: Não há menção de dois revisores independentes tanto na coleta de dados quanto na avaliação do risco de viés.	Alto: Não abordam risco de viés nos resultados e conclusões. Não houve discussão ou avaliação da heterogeneidade na análise. Sem apresentar avaliação da qualidade ou risco de viés.	Alto: A restrição dos artigos ao idioma inglês compromete e eleva o risco de viés. Não foram realizadas tentativas para minimizar o erro na coleta de dados e não há informação sobre tentativas para minimizar erros na avaliação do risco de viés. Os vieses dos estudos primários não foram abordados na síntese. Portanto, os resultados não demonstram a robustez esperada.
<b>Zugaj <i>et al.</i> (2021).</b>	Não	Alto: Não existiram informações suficientes sobre os critérios de elegibilidade para julgar se os estudos apropriados foram incluídos na revisão; em particular, o detalhamento sobre	Alto: Não há informação sobre revisão por pares.	Alto: A ausência de avaliação formal da qualidade da evidência significa que o risco de viés nos estudos incluídos não é claro.	Alto: Não houve discussão ou avaliação da heterogeneidade na análise. Sem apresentar avaliação da qualidade ou risco de viés.	Alto: Potencial risco de viés por restrição de idioma, sem informação de protocolo ou registro, sem relato de avaliação de risco de viés e sem <i>peer</i>

**Tabela 5:** Sumário dos domínios ROBIS (risco de viés)

(conclusão)

participantes elegíveis estava incompleto. Também não ficou claro se os critérios foram especificados previamente ou *post-hoc*. Portanto, existe alta preocupação quanto à especificação dos critérios de elegibilidade da revisão.

*review*. Não cita avaliação de heterogeneidade estatística.

**Figura 16:** Representação gráfica para resultados ROBIS das revisões em estudo.

### **6.8.2 Avaliação da Qualidade das Evidências e Força das Recomendações em Saúde-Ferramenta GRADE.**

Neste presente estudo foi elaborada a avaliação da certeza da evidência através da ferramenta GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). Dois revisores (MFTFV e TF) analisaram independentemente os resultados. A qualidade da evidência (certeza nas estimativas de efeito) foi determinada para todos os desfechos encontrados que embasam e respaldam este estudo, utilizando tal abordagem. Os desfechos estudados são demonstrados no quadro 5 abaixo, considerados os mais prevalentes nas revisões elegíveis para este estudo. Dentre eles citam-se, como mais prevalentes, a disfunção neurossensorial, com a expressão de altos níveis das proteínas de entrada do vírus (ECA2 e TMPRSS2), principal porta de entrada do vírus nas células, comum a outros órgãos e sistemas pela presença destas em outros tipos de células; a disfunção condutiva por obstrução/opacificação da FO; a teoria inflamatória com a super expressão de citocinas/quimiocinas pró-inflamatórias, também comum a outros sistemas; o acometimento de pares cranianos, em especial o primeiro par, que é um nervo aferente somático especial que não se origina no tronco encefálico, mas, sim, na região olfatória das fossas nasais e é responsável pela função essencial da olfação; lesões desmielinizantes que podem explicar parte do comprometimento neuronal do SARS-CoV-2 e uma rota alternativa de entrada do vírus nas células através da neuropilina-1 (NRP1) como um novo potencial mediador de infecção por SARS-CoV-2 implicado nas características neurológicas e envolvimento do sistema nervoso central da COVID -19, bem como a furina, uma enzima proteolítica (protease), que em níveis elevados pode facilitar a entrada do vírus nas células pulmonares e causar COVID-19 grave até mesmo em crianças. Isto posto, evidencia-se que o GRADE define a certeza das evidências científicas de forma mais clara e objetiva, podendo ser classificado como alto, moderado, baixo ou muito baixo (GUYATT *et al.*, 2008; LEVIN *et al.*, 2018). Cabe ressaltar que os estudos clínicos começam com alta confiança e os estudos observacionais começam com baixa confiança. Ambos podem ser rebaixados se for detectado problema relacionado ao risco de viés, má direção da evidência, inconsistência, imprecisão e viés de publicação, variáveis estas que são mensuradas nesta ferramenta. Como já referido, em decorrência do ineditismo do tema pelo surgimento de uma patologia totalmente desconhecida e ainda pouco elucidada, sobretudo do ponto de vista fisiopatológico, os estudos elegíveis em maior número foram os observacionais, o que, em alguma medida, pode configurar certa limitação e redução do nível de confiança. Em razão do exposto e por ausência de dados estatísticos e metanálise na maioria das revisões,

especialmente no que concerne à pergunta da *overview*, decidiu-se por realizar o GRADE narrativo. Os achados encontrados nesta *overview*, demonstrados no quadro abaixo, tornam irrefutável tal declaração, comprovando a muito baixa certeza de evidência em todas as revisões estudadas. O peso destes achados está diretamente relacionado a variáveis como o alto risco de viés, a grave evidência indireta que compromete a validação externa dos artigos e a potencial existência de viés de publicação. Em síntese, as revisões sistemáticas selecionadas neste estudo apresentaram algumas limitações metodológicas, tais como: ausência de estudos com evidência de alta qualidade; a maioria dos estudos ser observacional, como descrito, e, conseqüentemente, o risco de viés e confusão ser maior; a inexistência de avaliação de viés de publicação declarada, e, sobretudo, nenhuma revisão sistemática selecionada avaliou a certeza da evidência.

**Quadro 5:** Avaliação da Certeza de Evidência (*The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation - GRADE*)

Avaliação da Certeza de Evidência							Impacto	Certeza da Evidência
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações		
<b>Disfunção neurosensorial - expressão de altos níveis das proteínas de entrada do vírus (ECA2<sup>1</sup> e TMPRSS2<sup>2</sup>).</b>								
620	Estudo observacional	Muito grave <sup>a</sup>	Não grave	Grave <sup>b</sup>	Não grave	Viés de publicação altamente suspeito <sup>c</sup>	A despeito deste mecanismo ser o mais prevalente e considerado fundamental para a entrada do vírus na célula, pode-se evidenciar alto risco de viés além de não apresentar validade externa em decorrência da inclusão de diferentes desenhos de estudo e amostra (modelos animais e humanos.).	⊕○○○ Muito baixa
<b>Disfunção condutiva (obstrução/opacificação da FO<sup>3</sup>).</b>								
270	Estudo observacional	Muito grave <sup>d</sup>	Não grave	Grave <sup>b</sup>	Não grave	Viés de publicação altamente suspeito <sup>c</sup>	Embora o desfecho não apresente comprometimento sério em relação a inconsistência e imprecisão, o risco de viés para os estudos incluídos foi alto, bem como um comprometimento sério em relação à evidência indireta (validade externa). Adicionalmente, há uma elevada suspeita de viés de publicação. Entretanto, tal teoria pode ser controversa pela ausência de quadros obstrutivos nasais na COVID-19.	⊕○○○ Muito baixa
<b>Teoria inflamatória (superexpressão de citocinas/quimiocinas pró-inflamatórias).</b>								
471	Estudo observacional	Muito grave <sup>a</sup>	Não grave	Grave <sup>b</sup>	Não grave	Viés de publicação altamente suspeito <sup>c</sup>	Este mecanismo é altamente discutido na COVID-19 como um todo, englobando diversos órgãos e sistemas. Entretanto, foi evidenciado alto risco de viés neste grupo de revisões incluídas, bem como a impossibilidade de extrapolação dos dados em decorrência da diversidade dos estudos.	⊕○○○ Muito baixa
<b>Acometimento de pares cranianos (SNP<sup>4</sup>).</b>								

## Continuação do quadro 5

148	Estudo observacional	Muito grave <sup>a</sup>	Não grave	Grave <sup>b</sup>	Não grave	Viés de publicação altamente suspeito <sup>s</sup>	Entre os mecanismos incluídos na análise, este foi citado em apenas 3 revisões sistemáticas, porém apresenta alto grau de importância dentro da fisiopatologia em questão. Nesta investigação, houve um comprometimento no risco de viés, evidência indireta e a presença de viés de publicação para este desfecho.	⊕○○○ Muito baixa
<b>Desmielinização.</b>								
212	Estudo observacional	Muito grave <sup>a</sup>	Não grave	Grave <sup>c</sup>	Não grave	Viés de publicação altamente suspeito <sup>c</sup>	Este mecanismo não é específico da anosmia/hiposmia. A combinação de lesões desmielinizantes e vestígios de coronavírus no tecido cerebral em achados histopatológicos e no LCR (líquido cefalorraquidiano) poderia explicar parte do comprometimento neuronal do SARS-CoV-2, incluindo a anosmia/hiposmia. Nesta análise, foi encontrado alto risco de viés, impossibilidade de validação externa, bem como a presença de viés de publicação.	⊕○○○ Muito baixa
<b>Rota alternativa de entrada do vírus (NRP1<sup>5</sup> e Furina).</b>								
139	Estudo observacional	Muito grave <sup>a</sup>	Não grave	Grave <sup>b</sup>	Não grave	Viés de publicação altamente suspeito <sup>c</sup>	Três revisões sistemáticas citaram receptores alternativos, tais como a neuropilina-1 (NRP-1) e a furina, à semelhança dos receptores da ECA-2 podem contribuir para a entrada do vírus na célula funcionando como uma rota alternativa, também amplificando o comprometimento olfativo. Entretanto, os estudos incluídos apresentam alto risco de viés, assim como viés de publicação e um comprometimento sério na evidência indireta.	⊕○○○ Muito baixa

**Abreviaturas:** 1. ECA2: enzima conversora da Angiotensina 2; 2. TMPRSS2: protease transmembrana serina 2; 3. FO: fenda olfativa; 4. SNP: sistema nervoso periférico; 5. NRP1: neuropilina 1.

- a. A maior parte das evidências científicas disponíveis até o momento tem origem em estudos observacionais e descritivos, com pouquíssimos estudos clínicos randomizados neste tema específico, por ser uma patologia nova ainda em investigação. A ferramenta ROBIS foi utilizada para avaliação do risco de viés, identificando alto risco em domínios importantes das fases 1 e 2 em todas as revisões elegíveis.
- b. Em decorrência da limitação de dados até o presente momento, alguns estudos utilizaram modelos animais e humanos, o que, certamente, compromete a validação externa.
- c. Poucos dados disponíveis até o momento sugerem a inclusão de viés de publicação (citado em alguns artigos), tornando tendenciosos os resultados disponíveis.
- d. Apenas um domínio de um dos estudos (Scoppetuolo *et al*, 2020), foi considerado baixo, embora cite viés de publicação. No geral, o risco de viés foi considerado alto em todos os estudos.
- e. Em decorrência da limitação de dados até o presente momento, algumas revisões utilizaram desenhos de estudo descritivos, o que, certamente, compromete a validação externa.

## 7 ANÁLISE BIBLIOMÉTRICA

A bibliometria é a aplicabilidade de análises estatísticas por meio de artigos em periódicos em bases de dados como PubMed, SCOPUS, EMBASE etc., e suas respectivas contagens de citações. As avaliações quantitativas do banco de dados oriundas de publicações e/ou citações são também utilizadas como importantes ferramentas em quase todos os campos científicos, a fim de analisar: principais autores, mapas conceituais e intelectuais, tendências de uma comunidade científica, entre outros (ARIA, 2017).

Investigar a produção científica de uma área do conhecimento usando a abordagem bibliométrica, amplia a transparência/objetividade, além de permitir o pesquisador explorar grandes volumes de dados na identificação de informações específicas de estudo através do auxílio computacional (WALLIM, 2012).

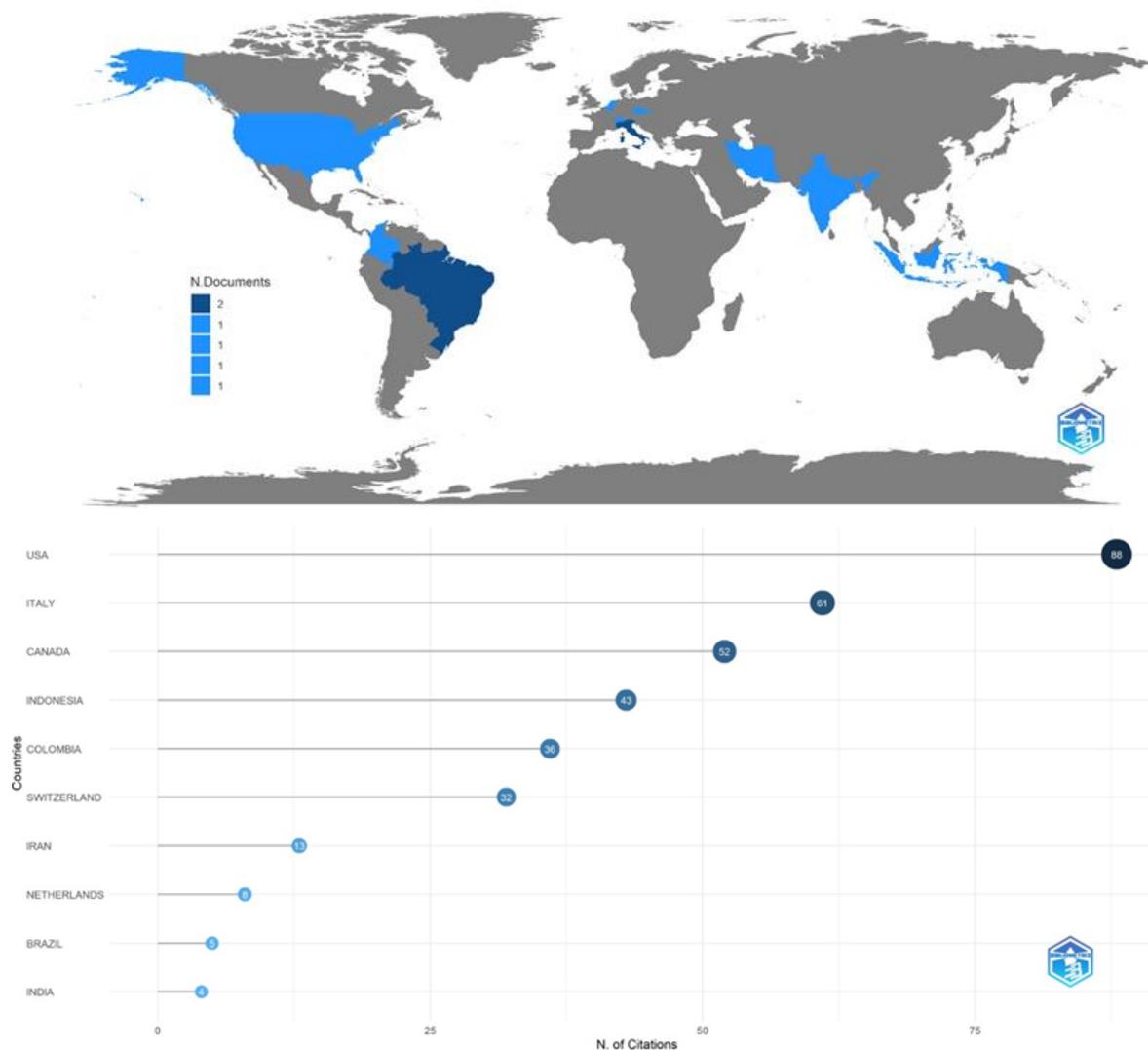
Coates *et al.* (2001) informam que a bibliometria está relacionada quanto à descrição de publicações e/ou citações (ou descritores) encontradas nas bases de publicações acadêmicas e científicas. Yoshida (2001) afirma que o ponto central desse método está na decisão da quantidade de vezes que determinadas palavras-chaves aparecem nas publicações, como também na quantificação de publicações que incluam informações (termos) rastreados.

A análise bibliométrica seguiu a preconizada por Welsh (2015): definição de buscas, consulta à base de dados (PubMed, SCOPUS e EMBASE), exportação em arquivo RIS, refinamento da pesquisa das principais interações com os descritores “ANOSMIA” OR “HYPOSMIA” OR “DYSOSMIA” AND “AGEUSIA” OR “HYPOGEUSIA” OR “DYSGEUSIA” OR “SMELL DYSFUNCTION” OR “TASTE DYSFUNCTION” AND “PATHOPHYSIOLOGY” AND “SARS-COV-2” OR “2019-nCOV” OR “COVID-19” OR “CORONAVIRUS” OR “SARS-COV” OR “RESPIRATORY VIRUSES” AND “SYSTEMATIC REVIEWS”, utilizando a plataforma RStudio Team, versão 4.2.2, para cálculos estatísticos e gráficos, por meio do Bibliometrix (ARIA; CUCCURULLO, 2017), e do software VOSviewer, versão 1.6.15 (ECK; WALTMAN, 2010; 2023), para mapeamento e obtenção de scores para cada ocorrência, selecionando os termos mais relevantes nos 14 artigos selecionados.

A evolução científica e o percentual de ocorrência por país, indexadas nas bases de artigos usados no presente trabalho com os descritores já citados são apresentadas na Figura 17, após filtragem por área de interesse.

**Figura 17.** Distribuição das publicações indexadas por país envolvendo diferentes descritores, nos anos de 2020, 2021 e 2022.

### Country Scientific Production

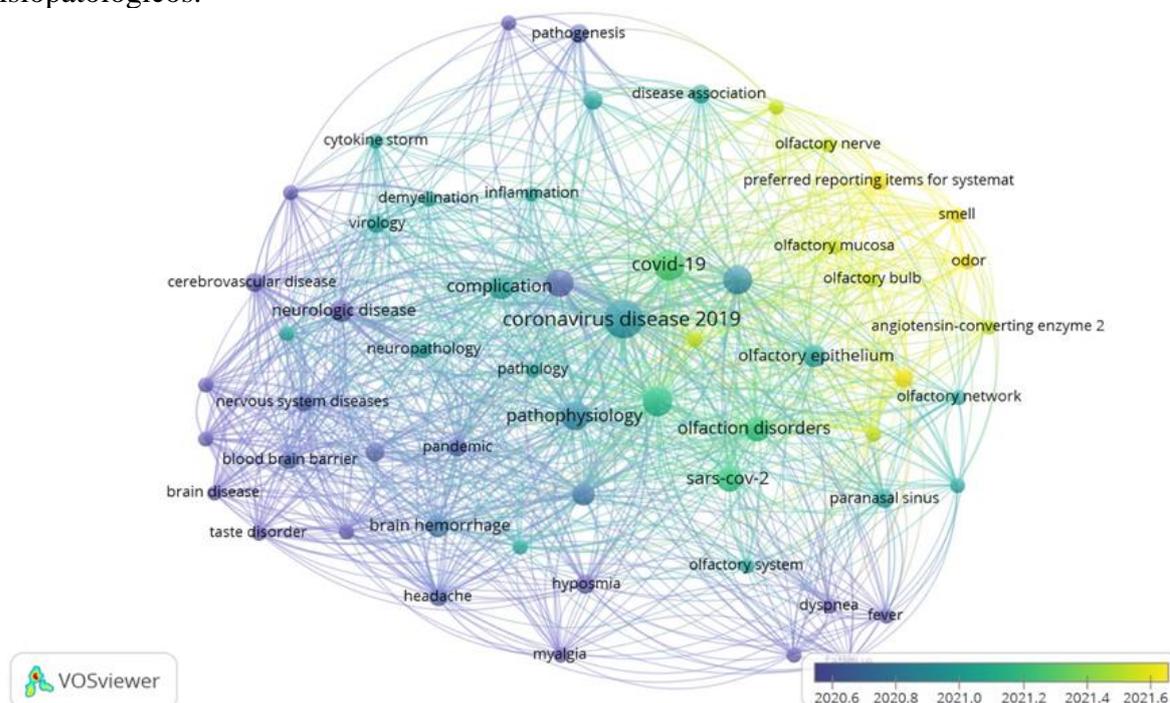


Fonte: elaborado pelos autores (2023) com dados da base PubMed, SCOPUS e EMBASE com o aporte do pacote estatístico Bibliometrix através do software R Studio Team.

Pode ser observado que os Estados Unidos é o país com o maior número de registros, contabilizando 88 citações sob os descritores pesquisados neste postulado, nos anos de 2020, 2021 e 2022 (Figura 1). Os dados mostram que, apesar da Índia ser um país com segunda maior população mundial, as publicações voltadas para “*Anosmia e hiposmia*” apresentam um número tímido comparando com outros países com suas respectivas publicações de interesse. Além da utilização de todos os descritores foi verificado a maior frequência das palavras-chaves,

representadas por tamanhos maiores como as mais citadas, evidenciando a diversidade de conexões entre estes termos (Figura 18).

**Figura 18.** Mapeamento de termos relevantes relacionados a “*Anosmia e hiposmia*” como distúrbios quimiosensoriais quantitativos na COVID-19, bem como possíveis mecanismos fisiopatológicos.



Fonte: elaborado pelos autores (2023), com dados da base PubMed, SCOPUS e EMBASE com o aporte do software VOSviewer.

Dentre as redes de interações correlacionadas nos 14 artigos selecionados, os estudos voltados para “*Anosmia e hiposmia*” como efeitos neurológicos provocados pelo SARS-CoV-2 destacam-se por ser o objeto de estudo geral do presente trabalho (Figura 2). Dessa forma, estes autores filtrados por áreas de interesse (palavras-chaves) dentro do intervalo de 2020 a 2022, reportam a relevância, neste primeiro momento, dos estudos observacionais quanto a evolução dos sintomas neurológicos durante a pandemia da COVID-19.

## 8 DISCUSSÃO

A proposta desta *overview* foi discutir e apresentar potenciais mecanismos fisiopatológicos do SARS-CoV-2 envolvidos na gênese da anosmia/hiposmia em humanos adultos expostos e, para tal, pode-se ressaltar dados demográficos e características dos artigos elegíveis evidenciados em tabelas descritas acima. O número de amostras de cada artigo variou entre 18 e 155. Com relação aos dados de prevalência, observou-se nos artigos incluídos no estudo, 41% de DO, 20% de disfunção gustativa (DG), 27% de disfunção agregada e 12% de DOPV. Destaca-se aqui, o relato do predomínio de tais disfunções, notadamente a DO, na população asiática, fundamentada por fatores genéticos em função do polimorfismo de nucleotídeo único de D614 a G614 na proteína S do vírus. Com relação ao tipo de DO, o predomínio é, sabidamente, de distúrbios quantitativos (11) em comparação com os qualitativos mencionados nos artigos elegíveis (3). Com base na temporalidade da duração dos sintomas em dias, a média identificada variou entre 4,5 e 14 dias, entretanto, alguns artigos ressaltam que a resolução dos sintomas em dias variou entre 12,5 e 125 dias, incluindo os casos de DOPV. Tais estudos utilizaram diversos métodos diagnósticos de DO, contudo, prevaleceu o autorrelato (5) seguido do SNOT-22 (3) e *Sniffin Sticks* (3).

A proximidade das células epiteliais respiratórias (principal local do reservatório), das células olfativas de suporte (segundo local mais suscetível) e do BO sugere muito a brevidade no período de exposição à infecção e envolvimento do bulbo, levando a paresia ou paralisia no sentido do olfato. Isso pode apoiar a hipótese de olfato e paladar disfuncionais precoces no COVID-19. Pacientes com hiposmia ou anosmia grave geralmente se queixam de perda do paladar, conforme relatado pela maioria dos artigos incluídos nesta *overview*. Isso se deve à perda da contribuição do olfato para a percepção do sabor. Pode-se argumentar que a hipogeusia ou ageusia no COVID-19 se deve à hiposmia ou anosmia, e não à verdadeira hipogeusia/ageusia patológica, o que justifica a atenção maior deste estudo para a perda do olfato.

Ao interpretar tais dados é necessário ter cautela em função do ainda reduzido número de estudos que abordam mecanismos fisiopatológicos dos distúrbios quimiossensoriais, o que evidencia uma lacuna existente no conhecimento que necessita ser preenchida. A maioria das revisões sistemáticas parece ter baixa qualidade metodológica e este fato pode ser justificado pela explosão da infecção e uma necessidade urgente de acessar algumas evidências para decisões clínicas e políticas. Outro fator relevante é a heterogeneidade entre os estudos, como, por exemplo, métodos de diagnóstico, pois a anosmia foi diagnosticada principalmente por autorrelato, gerando alguma subjetividade, mas outros métodos de diagnóstico também foram

mencionados entre os estudos. Entretanto, a maioria dos artigos incluídos nesta revisão, parece estar alinhada e em conformidade sobre tais dados. Dentre os mecanismos fisiopatológicos mais comuns apresentados está o sequenciamento de RNA que mostra expressão considerável de genes que codificam o receptor ECA2 e a protease TMPRSS2, essenciais para a entrada viral, em células sustentaculares, cuja vulnerabilidade é resultado desta expressão (BOSCUTTI *et al.*, 2021; MUTIAWATI *et al.*, 2021; GENGLER *et al.*, 2020; GENZOR *et al.*, 2021; KAPOOR *et al.*, 2021; KESHAVARZ *et al.*, 2021; LAS CASAS LIMA *et al.*, 2022; LEE *et al.*, 2020; MAIESE *et al.*, 2021; MUNHOZ *et al.*, 2020; TAN *et al.*, 2022; ZUGAJ *et al.*, 2021). Como rota alternativa de entrada do vírus, a NRP-1 também é citada sendo mais expressa no cérebro humano, incluindo BO (GENZOR *et al.*, 2021; KAPOOR *et al.*, 2021; ZUGAJ *et al.*, 2021). Entre outros fatores ressalta-se o acometimento de neurônios sensoriais olfativos, bulbo olfativo, tratos olfativos e córtex olfativo ou a provável infecção de células imaturas; o potencial neuroinvasivo do SARS-CoV-2 [Mutiawati, (2021); Kapoor, (2021); Lee, (2020)]; um possível mecanismo condutivo por obstrução das vias aéreas nasais [Mutiawati, (2021); Kapoor, (2021); Keshavarz, (2021); Scoppettuolo, (2020); Tan, (2022)]; o componente inflamatório com a disfunção do epitélio olfativo por superexpressão de citocinas pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e a interleucina 6 (IL 6) e uma tempestade de citocinas gerando disfunção cerebral e sintomas neurológicos diversos, entre eles a DOPV (MUTIAWATI *et al.*, 2021; GUERRERO *et al.*, 2021; KESHAVARZ *et al.*, 2021; LAS CASAS LIMA *et al.*, 2022; LEE *et al.*, 2020; MUNHOZ *et al.*, 2020; SCOPPETTUOLO *et al.*, 2020; TAN *et al.*, 2022). Outros possíveis mecanismos fisiopatológicos também são citados em alguns dos estudos, tais como, comprometimento de nervos cranianos periféricos – I, VII, IX e X, notadamente o primeiro par, determinante das alterações quimiossensoriais [Genzor, (2021); Munhoz, (2020); Scoppettuolo, (2020)]; resposta imune focal contra o epitélio olfativo e a língua; teoria neuroimunológica (dano mediado por citocinas em detrimento de patogenicidade direta do vírus no SNC); resposta autoimune e desmielinização (GENZOR *et al.*; 2021; GUERRERO *et al.*; 2021). Também contribuem para tal efeito a desmielinização das fibras nervosas por efeito citopático, o envolvimento do tronco cerebral através da cavidade nasal, a invasão de células hematopoiéticas e a indução de baixa expressão de citocinas antivirais como o Interferon tipo I (IFN $\alpha\beta$ ) [(GUERRERO *et al.*, 2021)].

Para melhor compreensão da neuropatogênese da COVID-19, é importante focar nos achados histopatológicos do SNC relatados na literatura. Nesta revisão, foram analisados artigos que relataram a descrição histológica do tecido cerebral na COVID-19. A maioria deles foi de estudos post-mortem. No que concerne aos principais achados histopatológicos que

corroboram os potenciais mecanismos fisiopatológicos citados, evidenciam-se modificações microestruturais do epitélio olfativo e da via olfativa em humanos; níveis aumentados de fator de TNF- $\alpha$  e IL-6; evidência de lesão grave do nervo olfativo e neuropatia inflamatória dos tratos olfativos, envolvimento de bulbo olfatório e alto grau de astrogliose e microgliose (BOSCUCCI *et al.*, 2021; MUTIAWATI *et al.*, 2021; GUERRERO *et al.*, 2021; LEE *et al.*, 2020; MAIESE *et al.*, 2021; SCOPPETTUOLO *et al.*, 2020; ZUGAJ *et al.*, 2021). Além disso, todos os artigos elegíveis nesta *overview* que descreveram achados histopatológicos detectam a presença do SARS-CoV-2 em células sustentaculares humanas e a identificação de citocinas pró-inflamatórias em células neuronais ciliares do epitélio e centro olfatório (BOSCUCCI *et al.*, 2021; MUTIAWATI *et al.*, 2021; LEE *et al.*, 2020; ZUGAJ *et al.*, 2021). Para mais, achados *in vitro* confirmam a NRP1 como outro fator do hospedeiro que se liga à proteína S do SARS-CoV-2 e achados *in silico* confirmam a identificação da NRP1 abundantemente expressa em partes do cérebro relacionadas ao olfato (KAPOOR *et al.*, 2021; ZUGAJ *et al.*, 2021). Em cérebros humanos revela-se o epitélio olfativo com infiltrados de leucócitos ao nível da lâmina própria e focos de atrofia da mucosa e a lesão direta do BO ou lesão dos receptores olfativos neuroepiteliais da mucosa nasal; inflamação do BO ou presença de RNA viral, possível entrada para o SNC (MAIESE *et al.*, 2021; ZUGAJ *et al.*, 2021). Ressalta-se ainda a evidência de hipometilação nasal de ECA2 em mulheres e indivíduos de raça negra e a identificação do vírus na mucosa olfativa e sinais de lesão axonal (ZUGAJ *et al.*, 2021).

Alguns dos estudos selecionados nesta revisão, como já citado em capítulo específico, abordam dados de imagem realizados em pacientes com tal sintomatologia. Chama a atenção o espessamento e obstrução da FO em TC e RNM mesmo na ausência de obstrução nasal; dimensões e morfologia alteradas do BO em RNM, além de alterações na intensidade do sinal dentro do BO com micro hemorragias e lesão dos bulbos; presença de neuropatia inflamatória nos tratos olfatórios; alterações no processo de insumos olfativos, do giro reto direito e hemorragia de regiões corticais em RNM (BOSCUCCI *et al.*, 2021; KAPOOR *et al.*, 2021; KESHAVARZ *et al.*, 2021; SCOPPETTUOLO *et al.*, 2020; TAN *et al.*, 2022; ZUGAJ *et al.*, 2021). Evidencia-se aqui a correlação entre o tamanho do bulbo e a disfunção olfativa, refletindo uma menor atividade sensorial no epitélio olfatório, o que leva a uma menor sinaptogênese no BO, diminuindo seu volume (BOSCUCCI *et al.*, 2021; KESHAVARZ *et al.*, 2021; LAS CASAS LIMA, *et al.*, 2022; LEE *et al.*, 2020; TAN *et al.*, 2022).

Neste estudo confirma-se que, com o aumento da gravidade da doença (hospitalização), a prevalência de disfunção quimiossensorial, como um todo, diminui, conforme relatado. Este dado pode ter razões triviais, como, por exemplo, devido ao fato de que com o aumento da

gravidade da COVID-19, sintomas não fatais, como déficits quimiossensoriais, tornam-se menos perceptíveis, sequer autorrelatados e diminuem em importância.

No que compete ao risco de viés, a ferramenta ROBIS, como evidenciada em capítulo específico, foi utilizada como avaliação crítica para conceituar a qualidade dos estudos elegíveis. Sabidamente sem aferição quantitativa, a ferramenta ROBIS classifica o risco de viés da revisão em alto, baixo ou incerto e, por nossa avaliação, tal risco foi alto em todos os estudos incluídos, com pequenas variações em alguns domínios, como demonstrado na Tabela 5 e no Gráfico 1.

Com relação a avaliação da certeza da evidência através da ferramenta GRADE narrativo, demonstrado em tabela específica, foi identificada a muito baixa certeza de evidência em todas as revisões, com base, principalmente, nas variáveis elencadas, como risco de viés, evidência indireta e viés de publicação. Em que pese tal limitação e classificação, ressalta-se a relevância de tais desfechos na contribuição e aprofundamento de novos estudos, notadamente para definir medidas terapêuticas efetivas que possam minimizar estes efeitos tão deletérios à saúde física e mental.

Outro ponto importante a ser considerado é a Disfunção Olfatória Pós-viral (DOPV) que configura uma importante entidade clínica e, com a retomada dos serviços de saúde, o atendimento de pacientes pós-COVID que demandam sua solução aumentou sobremaneira. Segundo Kapoor (2022), a disfunção olfatória merece atenção e intervenção, caso persista após 20 dias do início dos sintomas. Acredita-se, desta forma, que o SARS-CoV-2 cause disfunção olfativa por todos os três meios possíveis: condutivo, neurossensorial e central, já amplamente discutidos. Embora a avaliação objetiva da disfunção olfatória seja mais confiável, especialmente para detecção de hiposmia persistente, testes subjetivos devem ser preferidos em casos com disfunção persistente, pois o objetivo é o alívio dos sintomas. Atualmente, o treinamento olfativo é a base do tratamento e reabilitação. Entretanto a alta complexidade da resposta ao SARS-CoV-2 na cavidade nasal requer uma pesquisa contínua. De acordo com Zugaj (2021), o antagonismo profilático dos receptores *toll-like* e a NRP-1 no epitélio nasal demonstraram inibir o SARS-CoV-2. Portanto, com o foco em novas mutações e na eficácia a longo prazo de novas vacinas, os efeitos diferenciados do SARS-CoV-2 no olfato podem revelar novos alvos de intervenção.

A análise estatística com avaliação de medidas de efeito e metanálise, por razões previamente citadas, não foi aplicável, mas, foi possível a execução de uma análise bibliométrica, que, por definição, é a aplicabilidade de análises estatísticas por meio de artigos

em periódicos em bases de dados, tais como PubMed, SCOPUS, EMBASE etc., e suas respectivas contagens de citações. Tal ferramenta é importante como análise final do conteúdo apresentado, evidenciando sua importância como instrumento estatístico de gestão de sistemas de informação, sistemas de comunicação e sistemas de avaliação, em ambientes científicos e tecnológicos.

Poucas revisões encontradas discutiram profundamente os mecanismos fisiopatológicos da anosmia/hiposmia. Ainda que a vantagem evidente desta revisão resida na inclusão de quantidade substancial de estudos e pacientes com COVID-19 com tal sintomatologia, sua força também depende do rigor do processo de revisão. Cada etapa do processo, como a busca sistemática de estudos relevantes, seleção de estudos, extração de dados, síntese de dados e análise envolveu pelo menos três investigadores; em consenso com os outros dois investigadores, em caso de discrepância. Esse estudo foi conduzido para minimizar erros aleatórios ou sistemáticos imprevistos que poderiam ocorrer se um único investigador gerenciasse um determinado processo na revisão. Além disso, uma abordagem sensível na busca de artigos significativos foi realizada para obter registros de maior rendimento para avaliação. Foram empregados na estratégia de busca (anexo) termos gerais mais amplos, incluindo termos MeSH, e pesquisadas manualmente as listas de referências de estudos relevantes para garantir a saturação da literatura. Essa estratégia permitiu uma abordagem mais exploratória para descoberta de estudos significativos incluídos nesta revisão.

## 9 CONCLUSÕES

Pôde-se, através deste estudo, compreender a prevalência deste sintoma relacionado à COVID-19 e suas variações, ressaltando seu predomínio na população europeia em detrimento à asiática, como descrito, os potenciais mecanismos fisiopatológicos envolvidos, bem como os achados histopatológicos e de imagem que cancelam tais mecanismos. Estes achados poderão, no futuro, corroborar, em grande medida, ao desenvolvimento de medidas terapêuticas, farmacológicas ou não, que possibilitem a mitigação de tais efeitos.

As necessidades laborais do olfato e paladar e os possíveis efeitos sobre a capacidade laborativa de trabalhadores acometidos por distúrbios olfativo-gustativos da COVID-19, foram plenamente discutidas e exemplificadas em profissões mais acometidas, notadamente, as de características ditas organolépticas.

Sob a ótica dos mecanismos fisiopatológicos, cerne desta *overview*, há lacunas na elucidação das vias envolvidas na perda do olfato pelo SARS-CoV-2, mas, a afinidade do vírus pelos receptores ECA-2, presentes em grande quantidade na cavidade nasal e bulbo olfativo, tem sido considerada como um mecanismo altamente prevalente. Seguindo este raciocínio, os mecanismos fisiopatológicos responsáveis por tal sintomatologia foram correlacionados com o comprometimento da saúde física e mental dos trabalhadores, do mesmo modo que, a gravidade destes efeitos, o afastamento do trabalho, as implicações legais e as evidentes repercussões na vida pessoal e laboral da permanência de sintomas neurológicos, notadamente os efeitos olfativo-gustativos (anosmia).

Por conseguinte, este documento, objetivou a propositura de medidas de saúde pública, com foco no papel fundamental do SUS e sua reestruturação nos mais diversos níveis, alocação de recursos, tanto pessoal quanto material, ações emergenciais em pandemias, treinamento de profissionais, bem com lançar luz sobre a precarização do trabalho, o risco de desemprego e suas consequências nefastas à saúde do trabalhador, com vistas a substanciar ações preconizados pela Política Nacional de Saúde do Trabalhador e da Trabalhadora e das demais políticas e legislações trabalhistas, suscitando, entre outras ações, medidas organizacionais e coletivas pelas empresas.

Ao fim e ao cabo, esta síntese de resultados nos remete a confirmação do envolvimento neurológico central e periférico pela COVID-19 e fornece uma perspectiva abrangente dos mecanismos fisiopatológicos relatados pelos quais a infecção por SARS-CoV-2 pode causar comprometimento neurológico, notadamente, os distúrbios quimiossensoriais. À luz dos dados expostos, esta tese demonstrou que a implicação clínica dos distúrbios quimiossensoriais, pela

chance de detecção precoce da doença em países com recursos limitados, onde o acesso ao teste de COVID-19 é restrito, amplia em larga medida a atenção nunca tão dispensada à perda repentina de olfato e/ou paladar. A magnitude observada da perda relatada de olfato e paladar entre os pacientes sugere que, ainda nos dias de hoje, esses sintomas são marcadores importantes da doença, tornando a sua observação imprescindível para implementação precoce de medidas de vigilância e isolamento. Desta feita, é imperiosa a informação aos pacientes, sobretudo da possibilidade da natureza prolongada desta condição.

Adentrando o aspecto fisiopatológico, esta tese ainda evidencia, como descrito, por meio de testes e experimentos, lacunas do conhecimento sobre a disfunção olfativa e gustativa relacionada à COVID-19. À vista disso, mais esforços em pesquisa e registros neurológicos exaustivos elevarão o conhecimento translacional do envolvimento neurológico central e periférico da COVID-19, objetivando, não só estratégias de tomada de decisão terapêutica, bem como a redução de tais efeitos deletérios que implicam em grande impacto à saúde física e mental com consequentes sequelas a longo prazo e o estabelecimento de políticas públicas que assegurem a proteção, qualidade de vida e os direitos da população em geral.

## 10 REALIZAÇÃO DE ENSAIO SOBRE SAÚDE DO TRABALHADOR

### 10.1 INTRODUÇÃO

Como segundo método, foi proposta a construção de um ensaio acadêmico, cujo texto, tem por definição, o objetivo de discutir determinado tema, de relevância teórica e científica, com uma busca sistematizada com base teórica em livros, revistas e artigos publicados (PubMed, Embase, WoS, Scopus, Scielo e Lilacs). Para tal, consistiu na exposição de ideias e pontos de vista também do autor, buscando originalidade no enfoque, sem, contudo, explorar o tema de forma exaustiva, tampouco esgotá-lo.

Dentro deste contexto, como já mencionado, há que se remeter ao universo laboral e suas consequências, não só com relação à gravidade e efeitos da doença, como decorrências do afastamento, implicações legais e possíveis repercussões na vida e no trabalho da permanência de sintomas neurológicos, notadamente os efeitos olfativo-gustativos (anosmia e ageusia), em particular nas profissões que dependam de peculiaridades organolépticas.

Com o objetivo de ilustrar tal contexto e em concordância com Speth (2020), a disfunção quimiossensorial, fora do contexto do COVID-19, foi anteriormente comprovada estar associada à diminuição da qualidade de vida, bem como ansiedade e depressão e, portanto, comprometimento não apenas da qualidade de vida como também do trabalho. Igualmente é descrito que a depressão pode levar à disfunção olfativa (DO). No entanto, no cenário da pandemia de COVID-19 e amplo reconhecimento público da letalidade potencial da infecção por SARS-CoV-2, os autores descrevem que a gravidade dos sintomas clássicos e preocupantes de COVID-19 - como febre, tosse ou dispneia - não foram associadas a distúrbio emocional, enquanto disfunção quimiossensorial foi. Ainda de acordo com os autores, a natureza específica da COVID-19 dessa relação foi destacada pela descoberta de que a gravidade relatada de DO basal ou perda de paladar não foi associada a humor deprimido ou ansiedade basal. Certamente, é possível que a DO em COVID-19 possa ser devido à obstrução inflamatória da fenda olfatória ou infecção de células de suporte não neuronais do epitélio olfatório, como já descrito, ao invés de infecção de neurônios olfatórios, e, qualquer mecanismo para tal sintoma pode causar distúrbios emocionais. Mas, entretanto, o que intriga é que, de acordo com os autores, à medida que a comunidade de saúde global corre para entender a fisiopatologia do COVID-19, é se a disfunção quimiossensorial e o distúrbio emocional podem ser mediados pela patogênese viral direta. Estudos anteriores em animais infectados pelo SARS-CoV-1 demonstraram neurotropismo do vírus, com infecção do trato olfatório sendo uma potencial rota de

disseminação para o sistema nervoso central (SNC). Mais recentemente, manifestações do SNC de COVID-19 foram descritas como agitação, confusão, convulsões e sinais difusos do trato corticoespinhal, e o potencial neuroinvasivo de COVID-19 também foi hipotetizado como associado à insuficiência respiratória, cuja relação também é descrita por outros autores. O efeito direto de COVID-19 no SNC foi confirmado com a detecção de SARS-CoV-2 no líquido cefalorraquidiano e, um mecanismo transcritiforme para invasão do SNC - por exemplo através de neurônios olfatórios - foi proposto. Portanto, assim como as manifestações extracranianas de COVID-19 são altamente variadas em gravidade e perigo imediato para os pacientes, o mesmo pode ocorrer com as manifestações intracranianas do SNC. Isto posto, dada a própria associação isolada e específica de COVID-19 de humor deprimido e ansiedade com sentidos de olfato e paladar diminuídos, pode-se, em alguma medida, abordar a possibilidade de distúrbio emocional como uma possível manifestação de COVID-19 no SNC, implicando, seguramente, na atividade laboral destes pacientes, para além do fardo da disfunção descrita.

Para cumprir este propósito, foi necessária a realização prévia de uma pesquisa bibliográfica abrangente sobre o tema, sob a ótica da área de Saúde e Segurança do Trabalhador (SST), bem como sobre áreas correlatas e, eventualmente, a coleta de dados complementares para que se demonstrem evidências convincentes a fim de fundamentar os pontos de vista apresentados. Esta estratégia está inserida no Apêndice 2 (análise de sensibilidade).

As buscas realizadas conforme a estratégia descrita, apresentaram os seguintes resultados que foram analisados:

Embase = 1743, Lilacs = 10, PubMed = 1312 (de 1528), SciELO = 1, Scopus = 627 e WoS = 26 (de 28). TOTAL = 3719.

## 10.2 DESENVOLVIMENTO

### 10.2.1 Introdução

Desde o seu início, há quase três anos, a pandemia de coronavírus exerceu forte impacto. Além do número crescente de doentes e mortos, o efeito econômico tem sido impressionante, indo dos custos diretos relacionados aos cuidados de saúde aos custos indiretos nas economias dos países. Foi considerável o efeito sobre o trabalho, com perda de postos de trabalho, desemprego e impactos na saúde mental e física dos trabalhadores. Este ensaio aborda elementos relacionados à Saúde e Segurança do Trabalhador no enfrentamento da COVID-19, em particular, alterações olfativas e aspectos normativos.

No dia 11 de março de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou o surto causado pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) uma pandemia global (BARROSO *et al.*, 2020). Detectado pela primeira vez, em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, China, o vírus causa uma doença denominada de COVID-19 (*Coronavirus disease 2019*), cujo quadro clínico varia de infecções assintomáticas a quadros respiratórios e sistêmicos graves. No Brasil, o primeiro caso foi notificado, no dia 21 de fevereiro de 2020, em São Paulo (GORBALENYA *et al.*, 2020).

A divulgação de informações passou a se dar quase em tempo real. O site criado pela Universidade Johns Hopkins e a própria OMS é um exemplo de ambiente de divulgação muito utilizado, que libera relatórios diários sobre a evolução da pandemia e descreve as principais mudanças ocorridas em relação à situação do dia anterior (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020)<sup>1</sup>. Em dados da OMS, globalmente, às 01h08 CEST de 14 de outubro de 2022, havia 620.878.405 casos confirmados de COVID-19, incluindo 6.543.138 mortes, relatados à OMS. Até 14 de outubro de 2022, um total de 12.782.955.639 doses de vacina foram administradas.

No Brasil, em 10 de outubro de 2022, haviam sido registrados 34.736.653 casos e 687.026 mortes. Quem forneceu e fornece a base necessária para as ações de enfrentamento da COVID-19 é o Sistema único de Saúde (SUS), por ser público, universal, dispor de uma rede capilarizada de serviços, equipamentos e recursos humanos, ainda que deficitários. Subfinanciado, com falta de investimentos (principalmente nos últimos cinco anos, depois da aprovação da Emenda Constitucional 95), o desmonte e desestruturação do SUS ficam mais evidentes nos momentos de crise, como o da pandemia. Sem o SUS, a catástrofe teria sido muito maior. Mas, o número insuficiente e crônico de recursos humanos na saúde; a falta de treinamento das equipes da atenção básica e da média complexidade para lidar com as suspeitas e com os casos da COVID-19 e suas mais diversas variantes; o número insuficiente de equipamentos de proteção individual (EPI) e seu consequente uso em condições longe das ideais, a falta de profissionais especializados em serviços de urgência; as poucas ações de prevenção interna nos espaços de cuidado, o despreparo e a desproteção das equipes de saúde em relação à pandemia, têm tido impacto direto sobre a saúde das equipes de saúde e da população trabalhadora, que poderia ter sido de menor monta com um sistema devidamente financiado e organizado.

---

<sup>1</sup> **COVID-19 Map**, Johns Hopkins Coronavirus Resource Center, disponível em: <<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>>. acesso em: 13 maio 2022.

### **10.2.2. Precarização do Trabalho, Risco de Desemprego e Saúde do Trabalhador: Ações Emergenciais em Pandemias**

Maeno (2021), tendo como base a pandemia, mostra desafios a serem compreendidos e enfrentados em nosso país, notadamente, referentes às ações e proposições dirigidas à população trabalhadora e às suas condições de trabalho. Ela ressalta que, com uma população economicamente ativa (PEA) de mais de 100 milhões de pessoas, era previsível que as atividades de trabalho fossem os grandes mobilizadores de massas humanas, tornando cada indivíduo um “potencial disseminador”, seja, seguramente, no transporte coletivo, nosso grande obstáculo, e nos locais de trabalho ou de moradia, refletindo, assim, o alto índice de veiculação comunitária. Evidencia-se aqui a incongruência da determinação e do conceito de essencialidade de algumas atividades, sem nenhuma ou mínima restrição ao trabalho nos momentos de pico da doença, tampouco as precauções não farmacológicas necessárias, o que favoreceu amplamente à sua disseminação. Ressalto aqui que, a palavra “*lockdown*” (confinamento), nunca foi um consenso neste país, seja através de políticas públicas ou do comportamento da população, possivelmente, por desinformação ou influenciada pelas tão propaladas *fake news* (informações falsas) ou ainda pela ausência de incentivos governamentais.

Seguindo esta lógica, outro ponto que a autora discute em seu texto é o trabalho presencial, que entre nós predominou sobre o regime remoto, e é reconhecido como aspecto de vulnerabilidade dos trabalhadores. O trabalho presencial, sabidamente, demanda a utilização de um transporte público por vezes precarizado, a necessidade de enfrentar aglomerações e proximidades físicas, a permanência prolongada em ambientes fechados, com ventilação inadequada, causa importante de transmissão, sem renovação do ar ambiente, e a indisponibilidade de máscaras mais protetoras e eficazes, como também seu uso adequado, configuram um conjunto de situações que aumentam as chances de exposição ao vírus. A compulsoriedade das atividades do trabalho presencial é causadora da mobilização diária de milhões de pessoas, entre as quais os trabalhadores informais, por imposição à sobrevivência e a falta de suporte governamental que, sem dúvida, são essenciais para a vida e segurança da população, e os que foram convocados pelas empresas. Dessa forma, ressalta Maeno, “a classificação dos trabalhadores entre os de serviços essenciais e não essenciais, pela peculiaridade brasileira, não é referência fidedigna no que tange à exposição a situações potencialmente adoecedoras”.

Outro tópico relevante é que em muitos países do mundo pode-se observar uma alta taxa de trabalhadores com vínculos formais de trabalho, sendo, portanto, resguardados por meio de direitos e de proteção social, favorecendo a implantação das medidas adotadas no combate à pandemia, o que não ocorre no Brasil. Em razão disso, o Estado brasileiro deveria garantir proteção social para toda a classe trabalhadora, inclusive para a que enfrenta problemas com a desregulamentação, haja visto o alto índice de trabalhadores informais (ALMEIDA, 2020). Cabe assim ressaltar que, diante de tamanha desigualdade social e um elevado número de trabalhadores inseridos na economia informal ou desempregados, o impacto das pandemias, sobretudo, na saúde do trabalhador, é devastador (MELO, 2020), corroborando a imprescindibilidade da garantia de uma renda básica para os indivíduos impedidos de trabalhar, prejudicados financeiramente pela pandemia ou que enfrentam as mais diversas dificuldades. Para além de que, tais trabalhadores, frente à escassez de direitos trabalhistas, estariam preteridos de treinamentos, capacitações e informações para executar seu trabalho de maneira segura, bem como do enfrentamento da doença no seu cotidiano.

Por conseguinte, de acordo com Barroso (2020), sempre será imperiosa a efetivação dos princípios e das ações preconizados pela Política Nacional de Saúde do Trabalhador e da Trabalhadora e das demais políticas e legislações trabalhistas do mesmo modo que sua criação, reformulação, reavaliação contínua e implementação de medidas pertinentes e efetivas no âmbito da saúde e da segurança ocupacional de trabalhadores de todos os serviços considerados essenciais no Brasil. O objetivo é que, diante de tal situação pandêmica de alta transmissibilidade e carga viral, se possa minimizar os efeitos deletérios com a efetivação célere de mecanismos de gestão e tomada de decisão que garantam proteção, boa qualidade de vida e condições de trabalho mais dignas para todos os trabalhadores.

A pandemia do coronavírus causou e ainda causa profunda transformação em todo o mundo, seja na forma de convivência, nas restrições causadas e, sobretudo, nas relações de trabalho, notadamente em relação ao zelo e ao maior cuidado dos empregadores acerca das medidas de saúde, higiene e segurança que, se já eram importantes antes da pandemia, passaram a ser questão de ordem após esse histórico evento, ainda que impostas, a fim de evitar a caracterização de doença ocupacional decorrente da COVID. No que concerne à questão legislativa, várias normas foram promulgadas para disciplinar procedimentos relacionados ao mundo do trabalho, algumas delas com vistas a priorizar o trabalhador em suas atividades laborais para a sobrevivência ou manutenção dos empregos com o objetivo de se advogar pelo reconhecimento da COVID-19 como uma doença relacionada ao trabalho, com fundamentação nos conceitos, dentre outros, de maior risco de exposição e aplicação do princípio da inversão

do ônus da prova, ou seja, a empresa é quem deverá comprovar que a atividade profissional não foi a razão da contaminação do vírus pelo empregado (Zimmermann *et al.*, 2020; Maeno *et al.*, 2020). O conhecido decreto Nº 3048, de 06 de maio de 1999, que aprova o Regulamento da Previdência Social, utiliza o critério epidemiológico para estabelecer onexo causal presumido entre determinados agravos à saúde de trabalhadores e o trabalho em algumas atividades econômicas. O risco nas categorias profissionais da área da Saúde (cerca de quatorze) que atuam na linha de frente do combate à pandemia, é premente e incontestável.

O reconhecimento de que doenças podem se relacionar ao trabalho é antigo (Ramazzini, 2000, Moen, 2020). Por definição, sabe-se que doença ocupacional é o termo usado para descrever doenças relacionadas ao trabalho. É considerado um termo legal e está associado à compensação financeira para os portadores de doenças profissionais. A definição de doenças profissionais varia de país para país. No caso da COVID-19, diversas categorias profissionais estiveram mais expostas à infecção no trabalho, tais como: profissionais de saúde, professores, motoristas de transporte público, cabeleireiros, *personal trainers*, trabalhadores do varejo, entre tantos outros. Ainda assim, até o presente momento, não se sabe o número exato de casos de COVID-19 relacionados ao trabalho.

Maeno (2020) ressalta um ponto importante: a Previdência Social, em dezembro de 2020, orientou sua perícia médica a admitir a possibilidade de estabelecimento de nexo causal com o trabalho, “quando a doença resultar das condições especiais em que o trabalho é executado e com ele se relacionar diretamente”, reforçando duas premissas, a de que a instância a estabelecer tal condição de doença relacionada ao trabalho é, tão somente, a Perícia Médica Federal e a de que o princípio da presunção não será considerado. Seus dados oficiais mostraram que de 113 casos de doenças por vírus notificados como relacionados ao trabalho, em 2019, houve um salto em 2020 para 20.797 casos registrados com **B34** ou **U07**, códigos da Classificação Internacional de Doenças (CID) recomendados para o registro da COVID-19. No que concerne às ocupações no Brasil, a autora informa que, nos casos de COVID-19 notificados no primeiro ano da pandemia, a grande maioria pertencia ao setor da saúde, como esperado, em vista da maior exposição, entre os quais, técnicos e auxiliares de enfermagem, enfermeiros, médicos clínicos, agentes comunitários de saúde, fisioterapeutas, técnicos de radiologia e imagenologia e copeiros de hospital. No caso de trabalhadores claramente externos à área da saúde, surgem os “magarefes”, ditos como trabalhadores de frigoríficos <https://smartlabbr.org/sst/localidade/0?dimensao=covid>.

Com o intuito de amparar trabalhadores, de acordo com Moen (2020), é importante que os sistemas de compensação de doenças profissionais tenham dados adequados e que ajam em

benefício de todos os trabalhadores. Portanto, é fundamental que todos os países desenvolvam sistemas de compensação e notificação de doenças profissionais, o que no Brasil ainda é considerado um óbice. No que concerne à COVID-19, este reconhecimento oficial difere em diferentes países (Moen, 2020). No Brasil, os segurados do Regime Geral da Previdência Social, segundo Maeno (2020), que abarca, entre outros, os assalariados com vínculo empregatício regido pela Consolidação das Leis do Trabalho (CLT), têm direitos diferenciados em caso de incapacidade temporária ou permanente decorrente de acidente ou doença denexo causal com o trabalho, reconhecido pela perícia médica federal. No caso de afastamento do trabalho por mais de 15 dias, motivado por COVID-19 ocupacional, o segurado recebe o auxílio-doença acidentário, denominado auxílio por incapacidade pelo regulamento da lei previdenciária, independentemente do tempo de contribuição, pois está isento da carência exigida para doenças não ocupacionais. Quando da ocasião da cessação do auxílio por incapacidade acidentária, se houver sequela definitiva que implique redução da capacidade para o trabalho habitual, o trabalhador pode passar a receber o auxílio-acidente como indenização mensal, até a data de sua aposentadoria.

Em concordância com Sandal (2021), a situação difere entre os países, incluindo o status de reconhecimento e a existência de uma regulamentação específica. As organizações internacionais, nomeadamente a Organização Internacional do Trabalho (OIT), a Organização Mundial de Saúde (OMS) e a União Europeia (UE), segundo o autor, devem planejar e realizar estudos sobre a relação laboral da COVID-19, propor critérios de reconhecimento e adicionar a infecção à lista de doenças profissionais para fornecer uma base para regulamentações específicas do país. Em um breve histórico, no Brasil, em 28 de agosto de 2020, foi publicada a Portaria Nº 2309 que altera a Portaria de Consolidação Nº 5/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, e atualiza a Lista de Doenças Relacionadas ao Trabalho (LDRT), discussão esta que teve a participação desta autora, como representante da Fundação Jorge Duprat Figueiredo de Segurança e Medicina do Trabalho (Fundacentro). Nesta lista, de forma oportuna, está a inserção da doença causada pelo Coronavírus SARS-CoV-2 em atividades de trabalho (COVID-19). Para nossa surpresa, em 02 de setembro de 2020, é publicada a Portaria Nº 2345 que “revoga a portaria Nº 2.309 de 2020, que atualizava a lista de doenças relacionadas ao trabalho (LDRT)” | COVID-19 como doença ocupacional. A normativa anterior perdeu sua vigência em menos de 24 horas. Em publicações em diversas mídias, observa-se que o Ministro da Saúde à época, Sr. Eduardo Pazuello, não apresentou a exposição de motivos que o levaram a revogar a Portaria Nº 2.309/2020. Entretanto, apreende-se que, naquele momento, a decisão adotada teve embasamento epidemiológico, interpretando que seria necessário analisar o local

e a forma como ocorreu a contaminação, isto é, devendo ser comprovado onexo causal, o vínculo existente entre a causa o efeito, sendo necessário demonstrar que a confirmação da doença da COVID-19 foi realmente adquirida no ambiente ou por força do trabalho.

Ao tratar deste pertinente tema, importante considerar que tramitavam no Supremo Tribunal Federal, sete Ações Diretas de Inconstitucionalidade (ADIs 6342 - 6344 - 6346 - 6348 - 6349 - 6352 - 6354), que versavam sobre a suspensão da eficácia do art. 29 da MP 927/2020, cujo dispositivo previa que “os casos de contaminação pelo coronavírus (COVID-19) não serão considerados ocupacionais, exceto mediante comprovação donexo causal”. Por conta disso, nos termos da MP 927/20, a COVID-19 só seria considerada como doença ocupacional se houvesse, por parte do empregado contaminado, comprovação de que o trabalho foi a causa da contaminação. Em paralelo, diversos manifestos, inclusive, de inúmeras assessorias jurídicas e partidos políticos, propuseram ações diretas de inconstitucionalidade, perante o Supremo Tribunal Federal, questionando o teor do dispositivo supracitado.

Em sessão plenária, no dia 29/04/20, o STF suspendeu a eficácia de dois artigos da MP 927/20, 29 e 31. Quanto ao artigo 29 sob comento, o STF entendeu que *“dar ao empregado o ônus de comprovar que sua doença é relacionada ao trabalho é, por vezes, impossível.”* Tal decisão do STF se baseia no fato de que o artigo 29, como disposto na MP 927/20, deixava os empregados sem a devida proteção e as empresas sem a devida e primordial atenção para as precauções quanto ao ambiente do trabalho. Desta forma, com a suspensão do artigo 29 da citada MP 927/20, o empregado, em qualquer atividade, poderá adquirir a doença em função das condições ambientais de trabalho, portanto, se a empresa não zelar por um ambiente saudável, a contaminação deste poderá ensejar agravo.

A esta altura, a despeito da decisão do STF, a Lei Nº 8.213/1991, que trata do tema, continua vigente e estabelece uma série de requisitos para caracterização de doença como ocupacional e tem sido a norma balizadora para a análise dos casos de contaminação da COVID-19.

Alguns juristas aquiescem que, durante a pandemia, onexo causal poderá ser de fácil comprovação; pois o vírus pode estar em toda parte, conseqüentemente, se a empresa que está em funcionamento não demonstrar, de forma peremptória, que adota medidas de saúde e segurança do trabalho muito detalhadas e responsáveis, e também, fornecimento de EPIs (equipamentos de proteção individual), como também de EPC (equipamentos de proteção coletiva) para seus empregados, poderá ser, como afirmado, algo fácil para o empregado provar que se contaminou no local de trabalho. Isto posto, o principal instrumento que as empresas terão para se resguardar “contra” o enquadramento da COVID-19 como doença ocupacional ou

doença do trabalho será fazer cumprir e exigir que seus empregados cumpram todas as normas de segurança e medicina do trabalho, devidamente outorgadas pelas empresas, para que o empregador, caso necessário, preste informações detalhadas sobre as operações executadas no combate à disseminação do coronavírus e, conseqüentemente, na prevenção do contágio de seus empregados, através de comunicados por escrito, com cópia de recebimento, via e-mails ou mídias sociais, sobre todos os riscos aos quais estarão expostos durante o trabalho e as medidas de prevenção; além de treinamentos quanto às precauções que devem tomar para evitar a contaminação da COVID-19, através de reuniões pré-agendadas, seminários, etc.

De acordo com Souto (2020), é imprescindível salientar que não agir de forma preventiva, certamente, terá um custo muito alto para as empresas, o que revela fortemente o valor da segurança e saúde do trabalhador em tal contexto; pois no caso em que o empregado for acometido pela COVID-19 durante o trabalho, as conseqüências serão as subsequentes, conforme a autora: a) estabilidade do empregado no emprego pelo prazo de 12 (doze) meses, caso haja a percepção, pelo mesmo, de benefício previdenciário acidentário; b) ações trabalhistas com pedido de indenização por danos morais e materiais por desenvolvimento de doença ocupacional; c) majoração do Fator Previdenciário (FAP) das empresas, alíquota que serve de base para o cálculo do Risco Ambiental do Trabalho (RAT), antigo Seguro Acidente de Trabalho (SAT), contribuição que incide sobre as remunerações pagas pelas empresas a seus empregados e trabalhadores avulsos.

À luz de tais circunstâncias, no que concerne, especificamente, à área da saúde, das mais críticas como já relatado, compreender as condições de trabalho e elaborar estratégias para preparar/treinar o trabalhador para desenvolver suas atividades laborais, são ações imperiosas que deveriam ser tomadas com urgência para decidir a destinação dos recursos, realizar proposições para organizar o trabalho e criar medidas protetivas, que priorizem a saúde dos profissionais, tendo como objetivo o enfrentamento e contingenciamento desta pandemia ou quaisquer outras emergências nos serviços de atendimento essenciais (BARROSO apud ROMERO & DELDUQUE, 2017; BRASIL, 2018; COMITÊ CIENTÍFICO DE COMBATE AO CORONAVÍRUS DO CONSÓRCIO NORDESTE, 2020). A insuficiência dessas ações e equipamentos é, sabidamente, apenas um dos aspectos observados no processo de desvalorização e degradação do trabalho em saúde. Várias pesquisas realizadas até então, publicações e reportagens diversas demonstraram relatos de profissionais da área que descrevem as duras e prolongadas jornadas de trabalho; a exaustão física e mental; a falta de assistência por parte dos gestores e do sistema governamental brasileiro; e a falta de equipamentos e dispositivos fundamentais para o diagnóstico e o tratamento dos indivíduos

com quadros clínicos suspeitos ou contaminados pelo vírus (testes rápidos, respiradores, oxigênio, entre outros). A saúde, pública ou privada, nunca foi tão exposta. Este cenário pôde ser associado às angústias para tomar decisões difíceis no momento da triagem (nossa velha conhecida “Escolha de Sofia”), a dor de perder colegas de trabalho e pacientes, o risco de se infectar e ainda transmitir aos seus familiares, impondo, muitas vezes, um isolamento total da família e a impossibilidade de fazer a testagem rápida em larga escala devido à inexistência de política pública para tal, vacinas e tratamento com eficácia cientificamente comprovada à época (BARROSO, 2020; CUCINOTTA & VANELLI, 2020; CANDIDO *et al.*, 2020).

### **10.2.3 Impactos da perda do olfato na qualidade de vida: uma preocupação ocupacional?**

Em um breve retrospecto, vimos acompanhando que predileção pela neuroinvasão é uma peculiaridade do SARS-CoV-2. Neurônios olfativos vêm sendo pesquisados como uma porta de entrada e disseminação de Coronavírus através de uma rota transneuronal. Tais cepas humanas, segundo Elkholi (2021), parecem acometer o SNC através do neuroepitélio e se espalhar a partir do bulbo olfatório. Diante desta premissa, o autor, através de seu estudo, joga luz em um tópico de absoluta relevância no que concerne aos distúrbios quimiossensoriais. Com vistas a evidenciar a importância do olfato, é notório que este se comporta como um sistema de alarme químico essencial que regula a ingestão de alimentos e participa das relações interpessoais de forma ampla. Revelados pela pandemia de SARS-CoV-2, ao longo dos últimos anos, testemunharam-se efeitos negativos em pacientes com perda olfativa, tais como: diminuição do prazer na comida, falta de apetite, dificuldade para cozinhar e detectar comida estragada, alteração no peso corporal, redução da segurança, dúvidas sobre higiene pessoal, sentimentos de vulnerabilidade, alterações de humor, depressão e deterioração nas interações sociais, vida profissional, nas mais diversas categorias, como também, na vida sexual. Em seu estudo, Elkholi (2021) mostra que pacientes com perda olfativa (anosmia ou disosmia) expressam dificuldades nas atividades cotidianas e diminuição da qualidade de vida (QV) como resultado de tal perda.

Quando se trata de qualidade de vida (QV), a OMS a define como “a percepção do indivíduo de sua inserção na **vida**, no contexto da cultura e sistemas de valores nos quais ele vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações”. E, notadamente, envolve o bem-estar espiritual, físico, mental, psicológico e emocional, além de relacionamentos sociais, como família e amigos e, também, saúde, educação, habitação,

saneamento básico e outras circunstâncias da vida. Parece utópico, especialmente, quando se trata de Brasil. E, quando se refere a alguma enfermidade, os impactos funcionais da mesma e seu tratamento sobre um paciente, também podem repercutir na QV.

A disfunção olfativa, especialmente a relacionada à COVID-19, pode ter curta duração, sem ser considerada grave. Porém, se sua duração é prolongada, por pelo menos dois meses, pode ser um verdadeiro transtorno e, certamente, comprometer a qualidade de vida dos pacientes, além de, em alguma medida, colocar em risco a segurança do trabalhador, a depender da atividade realizada. Ainda de acordo com Elkholi (2021), a perda olfativa relacionada à COVID-19 costuma ser grave e súbita, porém, em sua maioria de curta duração. Segundo Hopkins (2020), cerca de 10,6% dos pacientes não se recuperam dentro de um mês, sob pena de serem inseridos nos critérios de “COVID longa”. Para mais, reforça-se aqui a questão laboral, pois diante de situações específicas, sobretudo nas profissões de características organolépticas, o trabalho poderá se tornar inexecutável, o que acarretará transtornos ainda maiores. Portanto, as estratégias de enfrentamento têm desempenhado um papel fundamental no tratamento de distúrbios e problemas comuns, principalmente em pacientes com perda do olfato, uma vez que o tratamento ainda é limitado ou inexistente e pouco acessível.

Ainda em seu estudo, Elkholi (2021), de maneira pertinente, avalia a importância do olfato antes e depois de sua perda, da mesma forma avalia o impacto da perda do olfato no bem-estar e sofrimento psicológicos e estratégias de enfrentamento usadas por pacientes com COVID-19 com o referido sintoma. Agrego, neste ensaio, o fardo que enfrenta o trabalhador diante de tal circunstância, que, para além do sofrimento físico e psicológico, acrescentam-se questões econômicas, por vezes, insustentáveis, tais como o risco de desemprego, já mencionado, definitivamente, repercutindo em sua qualidade de vida e relações interpessoais.

Reiterando este cenário, Croy (2014), em seu preciso texto, contextualiza a importância do olfato em diversos panoramas da vida diária. Nesta linha ele afirma que, para indivíduos normósmicos, é complexo imaginar como seria a vida sem o olfato, sem mencionar a dificuldade dos profissionais da área da saúde em tratar deste tema. Dito isto, seu texto atemporal aborda orientações sobre quais restrições na vida diária podem e devem ser esperadas e como a QV muda em pessoas com distúrbios olfativos.

No que se refere ao papel geral do olfato, ele tem a importante função de orientar nossa atenção para os perigos do dia a dia, tais como, ameaças de infecções microbianas e gases venenosos e para itens com conotações positivas (por exemplo, alimentos nutritivos). Essa orientação é predominantemente conduzida pela valência (agradável/desagradável) do item

odorífero (por exemplo, comida), que – em grande medida – é determinada pela história pessoal do indivíduo com aquele item, pois em um encontro anterior com o alimento, associa-se seu odor a uma emoção positiva ou negativa e, em uma ocasião posterior, reconhece-se o odor e recupera-se a associação da memória. Tais emoções, positivas ou não, muitas vezes evocadas pelos cheiros, podem resgatar e melhorar a resposta comportamental apropriada, segundo o autor.

Em tais circunstâncias, a importância do olfato perpassa pela ingestão de alimentos e sua comestibilidade, bem como a, muitas vezes, prazerosa percepção do alimento, em que as moléculas odoríferas também podem atingir o epitélio da cavidade oral através da passagem retronasal, que é potencializada pelos movimentos da língua, bochecha e garganta que bombeiam as moléculas por essa passagem, podendo demonstrar aqui sua interface com outro sentido conhecido como paladar. Para mais, em concordância com tal autor, existem diversos mecanismos também implicados com o olfato que participam da regulação do apetite, e isso, em alguma medida, tem influência sobre a escolha do quando, quanto e o que comer.

Alguns pacientes possuem distúrbios olfativos qualitativos (parosmia, fantosmia), também há relatos de anosmia congênita, cujo distúrbio é acompanhado de hipoplasia ou aplasia do bulbo olfatório com sulco olfatório raso, mas, os distúrbios quantitativos (anosmia, hiposmia), objeto deste texto, tem sua prevalência, consideravelmente, maior. (CROY, 2014). Estes últimos podem ser diagnosticados com ferramentas apropriadas (por exemplo, o “Teste de Identificação do Olfato da Universidade da Pensilvânia” ou o “*Sniffin' Sticks*”, entre outros) e diferenciados da função olfativa normal. Com a eclosão da pandemia de SARS-CoV-2, estudos populacionais de perda olfativa indicarão uma prevalência mais elevada. Neste ensaio não serão abordados distúrbios de outras etiologias.

Em inúmeros estudos, a disfunção do olfato tem sido demonstrada como uma das primeiras entre outras manifestações neurológicas de pacientes hospitalizados com quadro leve de COVID-19 (DUDINE, 2021). Tema de diversos estudos, as pandemias mundiais, por óbvio, estão associadas a consequências adversas para a saúde mental. De acordo com Rajkumar (2020), as primeiras evidências sugerem que sintomas de ansiedade, depressão e angústia autorrelatada são reações psicológicas comuns à pandemia de COVID-19 e podem estar associados a distúrbios do sono. No entanto, os estudos sobre determinantes do sofrimento psíquico raramente se concentram na manifestação clínica do SARS-CoV-2 e alguns deles observaram a associação de sofrimento psíquico e sintomas olfativo-gustativos, o que pode ser confirmado na nossa prática diária, sobretudo quando há sobreposição de fatores, tais como as questões que afetam diretamente a saúde, a segurança e a estabilidade do trabalhador.

Seguindo esta premissa, pode-se citar Lechner (2020), que já relatava tais sintomas como forma de apresentação da doença por serem precoces, podendo ser, inclusive, considerados como marcadores preditivos, com consequente impacto negativo no bem-estar emocional e na qualidade de vida. Na vivência diária observam-se pacientes com sentimentos de solidão, medo e depressão, bem como relatos de dificuldades no relacionamento social e sexual e preocupações com higiene pessoal decorrentes da anosmia. A disfunção do paladar, na mesma medida, pode causar desconforto subjetivo e atingir de forma negativa a nutrição, tanto pela ingestão, quanto pela perda do prazer de se alimentar. No entanto, Croy (2014), em se tratando de distúrbios quimiossensoriais, afirma que o comportamento alimentar real parece depender de mecanismos de enfrentamento. Alguns pacientes relatam aumentar o sabor usando mais sal, adoçante, temperos ou irritantes/especiarias, além de valorizar mais a textura. Ele revela ainda o relato de um paciente que diz: “acabei ganhando quase dez quilos antes de perceber que estava consumindo mais de cada alimento em um esforço para saboreá-lo”.

Cabe ressaltar, neste contexto, a importância de dar luz a este tema pois, a investigação do sofrimento e necessidades psicológicas atreladas prestarão para melhor direcionamento e planejamento de serviços de apoio a todos os profissionais, notadamente os da área de saúde, por sua intensa exposição e na atualidade no manejo da COVID longa, com foco, sobretudo, no sofrimento relacionado ao trabalho.

Em estudo transversal, Dudine (2021), revela alguns dados através de aplicação, em profissionais da área da saúde, de entrevista e questionário semiestruturado, com foco nos problemas de paladar e olfato e aplicação de duas ferramentas: o termômetro de angústia e a Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS). Através de análises estatísticas foi detectada a prevalência de disfunções olfativas e gustativas, em sua maioria quantitativas, e, surgindo antes de qualquer outro sintoma (em média 5 dias antes de outras queixas). Quanto ao sofrimento psicológico, a maioria dos participantes declarou angústia moderada a alta e as manifestações mais frequentes foram ansiedade, irritabilidade, humor negativo e sensação de solidão. De acordo com o autor, seu estudo afirma que as disfunções olfativas e gustativas em indivíduos com sintomas leves a moderados de COVID-19 estão associadas a níveis mais altos de sofrimento psicológico em comparação com aqueles que não apresentam tais alterações. Ansiedade e sintomas depressivos são as respostas mais frequentes, embora a depressão pareça ser maior em relação à ageusia em comparação com a anosmia. Para além disso, pode-se observar também no dia a dia, o alto risco de infecção e reinfecção, a ausência de testes, de proteção adequada contra contaminação, exigência e excesso de trabalho, frustração,

preocupação com a família e com a estabilidade no trabalho, incapacidade de o sistema de saúde atender à demanda excessiva, que podem corroborar para este cenário perturbador.

Tendo em vista o exposto, de acordo com o autor, é imperiosa a importância de desenvolver uma abordagem sistemática para identificar indivíduos em risco para prevenir o desenvolvimento de distúrbios psicológicos mais graves ou duradouros. Intervenções psicológicas direcionadas aos profissionais, sobretudo os da área de saúde que contraíram a infecção por COVID-19, devem ser projetadas considerando os efeitos dos sintomas e a reintegração no trabalho, que deve levar em conta a ansiedade e a depressão vivenciadas pelos trabalhadores que adoeceram. Tais intervenções para beneficiar os profissionais das mais diversas áreas, como as sugeridas na literatura de apoio psicológico, estratégias de autoajuda e outras, podem ser direcionadas aos efeitos psicológicos da COVID-19. Assim como a importância da colaboração nos serviços de apoio ao prestador de cuidados de saúde entre médicos do trabalho, psicólogos do trabalho e clínicos para estudar os riscos relacionados com o trabalho e para além, contar com políticas públicas que fortaleçam a atuação do SUS.

Em pesquisa correlata, Coelho (2021) aborda associação entre a COVID-19 e a perda quimiossensorial, como também, consequências na vida real deste comprometimento, com foco não só na QV, mas, igualmente, nos déficits de segurança pessoal vivenciados por pacientes com infecção por COVID-19, para além de um “mero” inconveniente, que apesar de aparentar ser inócuo, deve alertar os médicos para os sérios riscos de eventos adversos para uma população de pacientes e trabalhadores já vulnerável. Com este objetivo, foram feitas perguntas sobre QV e preocupações com segurança, durante 6 meses, tais como: redução do prazer da vida e com a comida, redução do apetite e do peso, perda do prazer das fragrâncias, perda do parâmetro de higiene corporal e depressão. E, quanto à segurança, preocupação com cheiro de fumaça e gás, queima de alimentos, ingestão de alimentos estragados etc. Ressalto, da mesma forma, que, até mesmo profissionais da área da saúde, notadamente, médicos e enfermeiros, podem perder seu referencial em patologias que exibem eflúvios dos mais diversos, podendo comprometer seu diagnóstico antecipado. Agrego aqui que, para pessoas que trabalham como cozinheiros ou provadores de vinho, perfumistas, enfermeiros ou bombeiros, os distúrbios olfativos podem ser catastróficos. Para alguns será necessário implantar restrições ou ajustes, porém, para outros, possivelmente, não será viável continuar na mesma profissão.

No que se refere ao estudo de Coelho (2021), detectou-se que o impacto na QV foi substancial, com 96% dos indivíduos relatando pelo menos um dos déficits de qualidade de vida definidos e apresentados acima e mais de 75% relatando 3 ou mais deles. Ressalta-se que “diminuição do prazer alimentar” foi a queixa mais comum (87%), enquanto 43% dos pacientes

relataram depressão, tal qual pode-se observar em outros estudos e em nossa vivência diária. Quanto à prevalência de problemas relacionados à segurança, mais de 57% relataram pelo menos um, e, 36% dois ou mais desses problemas. Destes, a incapacidade de sentir o cheiro de fumaça que outros podiam perceber foi o mais comum em 45%.

Com intuito de chancelar e corroborar com tal discussão, Bryson (2021) reitera sua preocupação para potenciais impactos na saúde dos contaminados pelo SARS-CoV-2 para além da infecção aguda e sugere a necessidade de avaliar melhor a saúde também a longo prazo, de forma ampla, com conseqüente repercussão na QV. Coelho (2021) alega que a despeito de relatórios anteriores mostrarem que, no caso de déficits de olfato e paladar associados ao COVID, a maioria melhora ou o quadro se resolve dentro de semanas, aproximadamente um terço ou mais apresentam déficits persistentes. Enfatizo aqui que, até o presente momento, para pacientes com déficits olfativos persistentes, ainda não existem tratamentos definitivos para restaurar efetivamente a função. Embora não seja a proposta deste ensaio acadêmico, vários tratamentos foram explorados especificamente para disfunção olfativa pós-viral, e, de acordo com as evidências atuais, citam-se o benefício potencial da terapia de treinamento olfativo, terapia farmacológica e terapia de fotobiomodulação intranasal, cuja recuperação do olfato foi observada em todos os casos, mas com graus variados de melhora. (SOARES, 2021). Infelizmente, pode-se afirmar que, neste país, nem toda a população contaminada pelo Coronavírus e, que apresente tais sintomas, pode ser contemplada com tais protocolos de tratamento. O estudo conclui, portanto, que há comprometimento substancial da QV e segurança pessoal, inclusive laboral, atribuível a déficits olfativos observados em indivíduos com COVID-19. Quase todos relataram déficits de QV com quase metade revelando depressão. Isto posto, é importante enfatizar, dado sua relevância, tais fatores preditivos dessa morbidade adicional do COVID-19 e alertar médicos, serviços de saúde e o público em geral para as conseqüências potencialmente graves da perda quimiossensorial nessa população.

Portanto, distúrbios olfativos (DO) estão entre os sintomas mais significativos da COVID-19, embora o tempo de recuperação dos DO relacionados à COVID-19 e suas conseqüências na QV permaneçam pouco documentados. Como o DO persistente não é infrequente após a COVID-19, tem conseqüências deletérias na QV e recebe poucas soluções dos profissionais de saúde, seria benéfico implementar programas de triagem e tratamento para minimizar as conseqüências comportamentais de longo prazo da COVID-19.

Os distúrbios do olfato relacionados a COVID-19 podem ser bastante graves, e, se duradouros, parecem degradar significativamente a QV dos pacientes, constituindo uma ameaça potencial à sua saúde mental e física, concorda Ferdenzi (2021).

#### 10.2.4 Conclusões

Em concordância com Barroso (2020), ainda hoje, é imperioso salvaguardar a efetivação dos princípios e ações preconizados pela Política Nacional de Saúde do Trabalhador e da Trabalhadora e das demais políticas e legislações trabalhistas, bem como criar, reformular e implementar medidas efetivas no âmbito da saúde e da segurança ocupacional de trabalhadores de todos os serviços considerados essenciais no Brasil. Entre outros aspectos desafiadores e sem precedentes colocados pela pandemia, destacam-se a alta carga viral e sua rápida transmissibilidade, para além da multiplicidade de variantes - o que muitas vezes nos faz duvidar que tal doença tenha fim - que exigem mecanismos de gestão e tomada de decisão céleres e eficientes para garantir proteção, boa qualidade de vida e condições de trabalho mais dignas para todos os trabalhadores. Este processo ainda é lento em nosso país, pois sabe-se ser indigna a condução governamental da saúde que contribuiu, sobremaneira, para um aumento exponencial do sofrimento da população em seus mais diversos níveis, cujos gestores se dedicaram a promoção de desinformação, além de pouco valorizar medidas baseadas em evidência científica do mais alto nível, ausência de uma política de testagem universal para contenção da COVID, número elevado de casos e óbitos e uma abordagem completamente desconectada da realidade até mesmo em relação à vacinação, “padrão ouro” para erradicação da doença. Outra deliberação fundamental é o estabelecimento e a permanência de uma renda básica para populações que enfrentam altos índices de desemprego e grande incidência da economia informal.

No que concerne ao espaço laboral, são fundamentais medidas organizacionais e coletivas pelas empresas, ressaltando a comunicação e a compreensão dos trabalhadores. Os Serviços Especializados em Segurança e Medicina do Trabalho (SESMT) são parte importante da vigilância da saúde dos trabalhadores, também, em pandemias, e planos deveriam ser articulados junto aos órgãos competentes do SUS e incluindo medidas que, ao serem adotadas pelas empresas, podem ser úteis para mitigar o impacto de pandemias nesses espaços (Maeno, 2021). Outra questão fundamental é primar, por óbvio, pela qualidade do ar dos ambientes fechados, com a troca e renovação do ar, além da adequação do número de pessoas que podem compartilhar um espaço fechado de forma segura e, sobretudo, a manutenção do uso de máscaras adequadas. À vista disso, é imprescindível, como bem relata Maeno (2021), a participação dos trabalhadores na construção de procedimentos nos planos de atuação das empresas, sendo essencial a transparência de tais ações que, articuladas a bases científicas confiáveis e atualizadas e em consonância com as orientações das autoridades sanitárias, podem

gerar rotinas a serem ampliadas com o intuito de estabelecer relações mais igualitárias e democráticas, que suscitem a esperança de um cotidiano com maior proteção à saúde dos trabalhadores.

Quanto à abordagem específica dos distúrbios quimiossensoriais relatados, mostraram ser necessárias a manutenção e o amadurecimento de propostas que incluam o desenvolvimento de equipes qualificadas e familiarizadas com tais distúrbios, capazes de trazerem riscos adicionais aos trabalhadores. Tais alterações devem ser consideradas seriamente pelos profissionais de saúde e tomadores de decisão em saúde pública. Tal circunstância deve ser levada em consideração quando concluímos que a perda olfativa pode gerar disfunções em áreas olfativas importantes, notadamente na alimentação, detecção de alimentos nocivos e fumaça e, em certa medida, em situações sociais, no sofrimento emocional e, seguramente, na vida profissional, o que, como descrito, expressa uma redução notável na qualidade de vida. Para mais, de acordo com Doty (2022), a perda de olfato a longo prazo pode aumentar a probabilidade de desenvolvimento futuro de déficits cognitivos e neurológicos, tais como, problemas de atenção, concentração, memória geral e de curto prazo, linguagem, codificação verbal e fluência verbal, exigindo um estudo mais aprofundado.

Ao fim e ao cabo, este ensaio, escrito no calor de uma pandemia avassaladora, objetiva uma profunda reflexão e ampla discussão, passíveis de revisão, e provoca a reflexão de que tal pandemia restituiu à ordem do dia a defesa do SUS e de seus notórios princípios de “universalidade, integralidade e equidade, bem como a dos sistemas de garantia de direitos da classe trabalhadora brasileira, nomeadamente, o direito ao acesso a serviços de saúde; à proteção social, nos casos de impossibilidade de exercer suas atividades de trabalho; ao trabalho digno, instrumentalizado e protegido aos trabalhadores e trabalhadoras da saúde e dos serviços essenciais públicos e privados; a uma renda básica, em caso de desemprego ou de trabalho desregulamentado; e, mais do que nunca, o direito fundamental à vida, primando, em especial, por sua qualidade”.

## REFERÊNCIAS

- ACHAR, Aneesha; GHOSH, Chaitali. COVID-19-associated neurological disorders: the potential route of CNS invasion and blood-brain barrier relevance. **Cells**, v. 9, n. 11, p. 2360, 2020.
- ALMEIDA, Ildeberto Muniz de. Proteção da saúde dos trabalhadores da saúde em tempos de COVID-19 e respostas à pandemia. **Revista Brasileira de Saúde Ocupacional**, v. 45, 2020.
- ARIA, Massimo; CUCCURULLO, Corrado Bibliometrix: An R-tool for comprehensive science mapping analysis, **Journal of Informetrics**, v.11, n.4, p.959-975, 2017.
- AROMATARIS, Edoardo *et al.* Summarizing systematic reviews: methodological development, conduct and reporting of an umbrella review approach. **JBIM Evidence Implementation**, v. 13, n. 3, p. 132-140, 2015.
- ATALLAH, Alvaro Nagib; CASTRO, Aldemar Araujo. Medicina baseada em evidências: o elo entre a boa ciência e a boa prática. **Revista da imagem**, v. 20, n. 1, p. 5-9, 1998.
- BARROSO, Bárbara Iansã de Lima *et al.* A saúde do trabalhador em tempos de COVID-19: reflexões sobre saúde, segurança e terapia ocupacional. **Cadernos Brasileiros de Terapia Ocupacional**, v. 28, p. 1093-1102, 2020.
- BENNETT, Sally; BENNETT, John W. The process of evidence-based practice in occupational therapy: Informing clinical decisions. **Australian Occupational Therapy Journal**, v. 47, n. 4, p. 171-180, 2000.
- BRANDAO NETO, Deusdedit *et al.* Chemosensory dysfunction in COVID-19: prevalences, recovery rates, and clinical associations on a large Brazilian sample. **Otolaryngology–Head and Neck Surgery**, v. 164, n. 3, p. 512-518, 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados**. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2012. 92p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **ROBIS – Risk of Bias in Systematic Reviews: ferramenta para avaliar o risco de viés em revisões sistemáticas: orientações de uso**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017. 52p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014, 72p.
- BRASIL. **Portaria nº 2.309, de 28 de agosto de 2020**. Diário Oficial da União, Brasília, DF, ed.168, s.1, p.40. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-n-2.309-de-28-de-agosto-de-2020-275240601>. Acesso em: 19 mai. 2022.

BRITO, Nara Azevedo de. La dansarina: a gripe espanhola e o cotidiano na cidade do Rio de Janeiro. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos**, v.4, p.11-30, 1997.

BRYSON, William Jeff. Long-term health-related quality of life concerns related to the COVID-19 pandemic: a call to action. **Quality of Life Research**, v.30, p.643-645, 2021.

BUTOWT, Rafal; VON BARTHELD, Christopher. Anosmia em COVID-19: Mecanismos subjacentes e avaliação de uma rota olfativa para infecção cerebral. **The Neuroscientist**, v 27, n.6, p.582-603, 2021.

CANDIDO, Darlan da Silva; WATTS, Alexander; ABADE, Leandro; *et al.* Routes for COVID-19 importation in Brazil. **Journal of Travel Medicine**, v.27, n.3, p.1-3, 2020.

CARBONELL-SAHUQUILLO, Silvia *et al.* Evaluation of a rapid antigen detection test (Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test Device) as a point-of-care diagnostic tool for COVID-19 in a pediatric emergency department. **Journal of Medical Virology**, v. 93, n. 12, p. 6803-6807, 2021.

CHEN, TieLong *et al.* Clinical characteristics and outcomes of older patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: a single-centered, retrospective study. **The Journals of Gerontology: Series A**, v. 75, n. 9, p. 1788-1795, 2020.

CHINA NHCOTPSRO. **The guidelines for the diagnosis and treatment of novel coronavirus (2019-nCoV) infection (trial version 7) (in Chinese)**. 2020. Disponível em: <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989/files/ce3e6945832a438eaae415350a8ce964.pdf> . Acesso em: 3 nov. 2022.

COATES, Vary *et al.* On the future of technological forecasting. **Technological forecasting and social change**, v. 67, n. 1, p. 1-17, 2001.

COELHO, Daniel H. *et al.* Quality of life and safety impact of COVID-19 associated smell and taste disturbances. **American journal of otolaryngology**, v. 42, n. 4, p. 103001, 2021.

CONSÓRCIO DO NORDESTE. **Resolução nº. 5, de 31 de março de 2020 - Comitê científico de combate ao coronavírus do consórcio nordeste**. Disponível em: [http://www.consorcionordeste-ne.com.br/wp-content/uploads/2020/06/resolucao\\_005\\_institui\\_o\\_comite\\_cientifico\\_de\\_apoio\\_ao\\_combate\\_a\\_pandemia\\_do\\_coronavi%CC%81rus.pdf](http://www.consorcionordeste-ne.com.br/wp-content/uploads/2020/06/resolucao_005_institui_o_comite_cientifico_de_apoio_ao_combate_a_pandemia_do_coronavi%CC%81rus.pdf). Acesso em: 11 mar. 2021.

CORTELLI, Sheila Cavalca. Falando um pouco sobre evidência científica como base para a prática clínica. **ABHA (Associação Brasileira de Halitose)**. Disponível em: <http://www.abha.org.br/fique-por-dentro/falando-um-pouco-sobre-evidencia-cientifica-como-base-para-a-pratica-clinica>. Acesso em: 11 mar. 2021.

CUCINOTTA, Domenico; VANELLI, Maurizio. WHO declares COVID-19 a pandemic. **Acta bio medica: Atenei parmensis**, v. 91, n. 1, p. 157, 2020.

CUNHA, Diego de Oliveira da; COSTA, Flaviane Santos da; COSTA, Graciane Oliveira; *et al.* COVID-19 e saúde dos trabalhadores da saúde no Estado do Rio de Janeiro. **Research, Society and Development**, v.10, n.9, e14910917780, p-1-20, 2021.

CROY, Ilona; NORDIN, Steven; HUMMEL, Thomas Olfactory disorders and quality of life- an updated review. **Chemical Senses**, v.39, n.3, p.185-194, 2014.

CZERESNIA, Dina. Constituição epidêmica: velho e novo nas teorias e práticas da epidemiologia. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos**, v.8, p.341-356, 2001.

DEEKS, Jonathan J; HIGGINS, JPTAD; ALTMAN, Douglas G; *et al.* Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 **The Cochrane Collaboration**, v.2, p.5, 2011.

DESFORGES, Marc; LE COUPANEC, Alain; DUBEAU, Philippe; *et al.* Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous System? **Viruses**, v.12, n.1, p.14, 2019.

DOT.LIB - Quarentena: a origem e sua importância como medida de contenção de doenças. **Dot.Lib: Ciências da saúde**, c,2020. Disponível em: <https://dotlib.com/blog/quarentena-a-origem-e-sua-importancia-como-medida-de-contencao-de-doencas>. Acesso em: 5 set. 2022.

DOTY, Richard. Olfactory dysfunction in COVID-19: pathology and long-term implications for brain health. **Trends in Molecular Medicine**, v.28, n.9, p.781-794, 2022.

DUDINE, Luisa; CANALETTI, Claudia; GIUDICI, Fabiola; *et al.* Investigation on the loss of taste and smell and consequent psychological effects: A cross-sectional study on healthcare workers who contracted the COVID-19 infection. **Frontiers in Public Health**, v. 9, p.1-8, 2021.

ELKHOLI, Safaa Mostafa Ali; ABDELWAHAB, Mohamed Kamal; ABDELHAFEEZ, Marwa. Impact of the smell loss on the quality of life and adopted coping strategies in COVID-19 patients. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, v.278, n.9, p.3307-3314, 2021.

FERDENZI, C.; BOUSQUET, C.; AGUERA, P.-E.; *et al.* Recovery from COVID-19-Related Olfactory Disorders and Quality of Life: Insights from an Observational Online Study. **Chemical Senses**, v.46, bjab.028, 2021. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2015132161&from=export>. Acesso em: 3 nov. 2022.

GALVÃO, Cristina Maria; SAWADA, Namie Okino; TREVIZAN, Maria Auxiliadora. Revisão sistemática: recurso que proporciona a incorporação das evidências na prática da enfermagem. **Revista Latino-americana de enfermagem**, v.12, p.549-556, 2004.

GLASZIOU, Paul; DEL MAR, Chris; SALISBURY, Janet; *et al.* **Prática clínica baseada em evidências: livro de exercícios**. 2ed., Porto Alegre: Artmed Editora, 212p., 2009.

GENGLER, Isabelle. WANG, James Cheng; SPETH, Madelene.; *et al.* Sinonasal pathophysiology of SARS-CoV-2 and COVID-19: A systematic review of the current evidence. **Laryngoscope Investigative Otolaryngology**, v.5, n.3, p.354-359, 2020.

GORBALENYA, Alexander E.; BAKER, Susan C.; BARIC, Ralph S.; *et al.* Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the

Coronavirus study group. **Nature Microbiology**, p.1-20, 2020. Disponível em: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.02.07.937862>. Acesso em: 27 maio 2022.

GOULART, Adriana da Costa. Revisitando a espanhola: a gripe pandêmica de 1918 no Rio de Janeiro. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos**, v.12, p.101-142, 2005.

GRADE. **GRADE WORKING GROUP**. Disponível em: <http://gradeworkinggroup.org/society/index.htm>. Acessado em jun/ 2022.

GUYATT, Gordon H. *et al*, GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations, **British Medical Journal**, v.336, n.7650, p.924-926, 2008.

HAMMING, I; TIMENS, W; BULTHUIS, MLC; *et al*. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. **The Journal of Pathology**, v.203, n.2, p.631-637, 2004.

HAN, Pengfei; ZANG, Yunpeng; AKSHITA, Joshi; *et al*. Magnetic Resonance Imaging of Human Olfactory Dysfunction. **Brain Topography**, v.32, n.6, p.987-997, 2019.

HAYNES, R Brian; SACKETT, David L; RICHARDSON, W Scott; *et al*. Evidence-based medicine: How to practice & teach EBM. **Canadian Medical Association Journal**, v.157, n.6, p.788, 1997.

HELMS, Julie; KREMER, Stéphane; MERDJI, Hamid; *et al*. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. **New England Journal of Medicine**, v.382, n.23, p.2268-2270, 2020.

HOPKINS, Claire; VAIRA, Luigi Angelo; DE RIU, Giacomo. Self-reported olfactory loss in COVID-19: is it really a favorable prognostic factor? **International Forum of Allergy and Rhinology**, v.10, n.7, p.926, 2020.

HUANG, Jianhan; ZHENG, Meijun; TANG, Xin; *et al*. Potential of SARS-CoV-2 to Cause CNS Infection: Biologic Fundamental and Clinical Experience. **Frontiers in Neurology**, v.11, p.659, 2020.

IZQUIERDO-DOMÍNGUEZ, Adriana; ROJAS-LECHUGA, María Jesús ; MULLOL, Joaquim; *et al*. Olfactory dysfunction during COVID-19 pandemic. **Medicina Clínica**, v.155, n.9, p.403-408, 2020.

JAGANNATH, V.A.; *et al*. Quality assessment of systematic reviews of health care interventions using AMSTAR. **Indian Pediatrics**, v.48, n.5, p.383-385, 2011.

KARAMALI, Katerina; ELLIOTT, Michael; HOPKINS, Claire. COVID-19 related olfactory dysfunction. **Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery**, v.30, n.1, p.19-25, 2022.

LACAZ, Francisco Antonio de Castro; REIS, Ademar Arthur Chioro dos; LOURENÇO, Edvânia Ângela de Souza; *et al*. Movimento da Reforma Sanitária e Movimento Sindical da Saúde do Trabalhador: um desencontro indesejado. **Saúde em Debate**, v.43, p.120-132, 2020.

- LECHIEN, Jerome R.; CHIESA-ESTOMBA, Carlos M.; DE SIATI, Daniele R.; *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. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, v.277, n.8, p.2251-2261, 2020.
- LECHNER, M.; CHANDRASEKHARAN, D.; JUMANI, K.; *et al.* Anosmia as a presenting symptom of SARS-CoV-2 infection in healthcare workers - A systematic review of the literature, case series, and recommendations for clinical assessment and management. **Rhinology**, v.58, n.4, p.394-399, 2020.
- LEWIN, Simon; BOOTH, Andrew; GLENTON, Claire; *et al.* Applying GRADE-CERQual to qualitative evidence synthesis findings: introduction to the series. **Implementation Science**, v.13, n.S1, p.2, s13012-017-0688-3, 2018.
- LI, Yan-Chao; BAI, Wan-Zhu; HASHIKAWA, Tsutomu. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. **Journal of Medical Virology**, v.92, n.6, p.552-555, 2020.
- MACEDO SOUTO, Xênia. COVID-19: aspectos gerais e implicações globais. **Recital - Revista de Educação, Ciência e Tecnologia de Almenara/MG**, v.2, n.1, p.12-36, 2020.
- MADRE TEREZA DE CALCUTÁ, Poema da Paz, disponível em <https://www.recantodasletras.com.br/oracoes/5515210> e acessado em 22 de março de 2023.
- MAENO, Maria. COVID-19 como uma doença relacionada ao trabalho. **Revista Brasileira de Saúde Ocupacional**, v.46, p.e54, 2021.
- MAO, L.; JIN, H.; WANG, M.; *et al.* Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. **JAMA Neurology**, v.77, n.6, p.683-690, 2020.
- MELLIS, Craig. Evidence-based medicine: What has happened in the past 50 years? Evidence-based medicine. **Journal of Paediatrics and Child Health**, v.51, n.1, p.65-68, 2015.
- MELO, B.D.; PEREIRA, D.R.; NOAL, D.S.; *et al.* **Gestão e organização dos serviços e dos cuidados em saúde. Recomendações para os Gestores.** In: NOAL, D. S.; PASSOS, M.F.D.; FREITAS, C.M. (Org.). *Recomendações e orientações em saúde mental e atenção psicossocial na COVID-19*, 23ed., Rio de Janeiro: Fiocruz, 2020, 27p.
- MOEN, Bente E. COVID-19 should be recognized as an occupational disease worldwide. **Occupational Medicine**, v.70, n.5, p.299, 2020.
- MONTALVAN, V.; LEE, J.; BUESO, T.; *et al.* Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, v.194, p.105921, 2020.
- MORASCHINI, V.; DOS SP BARBOZA, E. Quality assessment of systematic reviews on alveolar socket preservation. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v.45, n. , p. 126-1134, 2016.

MUNN, Zachary; STERN, Cindy; AROMATARIS, Edoardo; *et al.* What kind of systematic review should I conduct? A proposed typology and guidance for systematic reviewers in the medical and health sciences. **BMC Medical Research Methodology**, v.18, n.1, p.5, 2018.

MURAD, M Hassan; ASI, Noor; ALSAWAS, Mouaz; *et al.* New evidence pyramid. **Evidence-Based Medicine**, v.21, n.4, p.125-127, 2016.

NACIONAL, Imprensa. PORTARIA No 2.309, DE 28 DE AGOSTO DE 2020 - DOU - Imprensa Nacional. Disponível em: <https://www.in.gov.br/web/dou>. Acesso em: 19 maio 2022.

NAJJAR, Souhel; NAJJAR, Amanda; CHONG, Derek J.; *et al.* Central nervous system complications associated with SARS-CoV-2 infection: integrative concepts of pathophysiology and case reports. **Journal of Neuroinflammation**, v.17, p.231, 2020.

OLAYA, Vicente. Cenas de uma pandemia de 1.500 anos atrás que se repetem hoje. **El País: Cultura**, c2020. Disponível em: <https://brasil.elpais.com/cultura/2020-04-11/cenas-de-uma-pandemia-de-1500-anos-atras-que-se-repetem-hoje.html>. Acesso em: 09 mar. 2021.

ORSUCCI, Daniele; IENCO, Elena Caldarazzo; NOCITA, Gianpaolo; *et al.* Neurological features of COVID-19 and their treatment: a review. **Drugs in Context**, v.9, p.2020-5-1, 2020.

PAGE, Matthew J.; MCKENZIE, Joanne E.; BOSSUYT, Patrick M.; *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **The BMJ**, v.372, p. n71, 2021.

POLLOCK, Michelle; FERNANDES, Ricardo M; BECKER, Lorne A; *et al.* What guidance is available for researchers' conducting overviews of reviews of healthcare interventions? A scoping review and qualitative metasummary. **Systematic Reviews**, v.5, n.1, p.1-15, 2016.

POLLOCK, M.; FERNANDES, R. M.; HARTLING, L. Evaluation of AMSTAR to assess the methodological quality of systematic reviews in overviews of reviews of healthcare interventions. **BMC Medical Research Methodology**, v.17, p.48, 2017.

PINZON, Rizaldy Taslim; WIJAYA, Vincent Ongko; BUANA, Ranbebasa Bijak; *et al.* Neurologic Characteristics in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review and Meta-Analysis. **Frontiers in Neurology**, v.11, p.565, 2020.

RAJKUMAR, Ravi Philip. COVID-19 and mental health: A review of the existing literature. **Asian Journal of Psychiatry**, v.52, p.102066, 2020.

RAMAZZINI, Bernadino. As doenças dos trabalhadores. **As doenças dos trabalhadores**, p.324-324, 2000.

ROMERO, Luiz Carlos P.; DELDUQUE, Maria Célia. O Congresso Nacional e as emergências de saúde pública. **Saúde e Sociedade**, v.26, p 240-255, 2017.

RSTUDIO TEAM **Integrated Development for R**. PBC, Boston, MA, 2020. Disponível em: <http://www.rstudio.com/>. Acesso em: 10 fev. 2023

SACKETT, David L; ROSENBERG, William MC; GRAY, JA Muir; *et al.* Evidence based medicine: what it is and what it isn't. **The BMJ**, v.312, n.7023, p.71-72, 1996.

SAMPAIO, R. F.; MANCINI, M. C. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v.11, p.83-89, 2007.

SANDAL, Abdulsamet; YILDIZ, Ali N. COVID-19 as a Recognized Work-Related Disease: The Current Situation Worldwide. **Safety and Health at Work**, v.12, n.1, p.136-138, 2021.

SANTOS, Luiz Antonio de Castro. Um século de cólera: itinerário do medo. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v.4, p.79-110, 1994.

SANTOS, Cristina Mamédio da Costa; PIMENTA, Cibele Andrucioli de Mattos; NOBRE, Moacyr Roberto Cuce. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v.15, p.508-511, 2007.

SANTOS, Renata Emmanuele Assunção; DA SILVA, Maria Giselda; DO MONTE SILVA, Maria Caroline Barbosa; *et al.* Onset and duration of symptoms of loss of smell/taste in patients with COVID-19: A systematic review. **American Journal of Otolaryngology**, v.42, n.2, p.102889, 2021.

SCHUELER, Paulo. O que é uma pandemia. Bio-Manguinhos/Fiocruz || Inovação em saúde || Vacinas, kits para diagnósticos e biofármacos. **FIOCRUZ & BIO-MANGUINHOS**, 2021. Disponível em: <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/noticias/1763-o-que-e-uma-pandemia>. Acesso em: 5 set. 2022.

SHARIFIAN-DORCHE, Maryam; HUOT, Philippe; OSHEROV, Michael; *et al.* Neurological complications of coronavirus infection; a comparative review and lessons learned during the COVID-19 pandemic. **Journal of the Neurological Sciences**, v.417, p.117085, 2020.

SHEA, B. J. *et al.* AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. **The BMJ**, v.358, 21 set. 2017.

SHEA, B. J. *et al.* AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. **Journal of Clinical Epidemiology**, v.62, n.10, p.1013-1020, 2009.

SHEA, B. J. *et al.* Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. **BMC Medical Research Methodology**, v.7, p.10, 2007.

SMARTLAB. Observatório de segurança e saúde no trabalho: Brasil. **SmartLab**, c2021. Disponível em: <https://smartlabbr.org/sst/localidade/0?dimensao=covi>. Acesso em 23 ago. 2022.

SOARES, Luís Eduardo Silva; GUIRADO, Milena Miranda Goulart; BERLINGIERI, Giuseppina; *et al.* Intranasal photobiomodulation therapy for COVID-19-related olfactory

dysfunction: A Brazilian multicenter case series. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v.36, p.102574, 2021.

SPETH, M.M.; SINGER-CORNELIUS, T.; OBERLE, M.; *et al.* Mood, Anxiety and Olfactory Dysfunction in COVID-19: Evidence of Central Nervous System Involvement? **Laryngoscope**, v.130, n.11, p.2520-2525, 2020.

STEVENS, K. R. Systematic reviews: the heart of evidence-based practice. **AACN clinical issues**, v.12, n.4, p. 529-538, 2001.

STEVENS, K. The impact of evidence-based practice in nursing and the next big ideas. **The Online Journal of Issues in Nursing**, v.18, n.2, 2013.

SUDRE, Carole H; KESHET, Ayya; GRAHAM, Mark S; *et al.* Anosmia, ageusia, and other COVID-19-like symptoms in association with a positive SARS-CoV-2 test, across six national digital surveillance platforms: an observational study. **The Lancet Digital Health**, v.3, n.9, p.e577-e586, 2021.

SUR, Roger L.; DAHM, Philipp. History of evidence-based medicine. **Indian Journal of Urology: IJU: Journal of the Urological Society of India**, v.27, n.4, p.487-489, 2011.

THOMAS, Davis C.; BADDIREDDY, Sita Mahalakshmi; KOHLI, Divya. Anosmia: A review in the context of coronavirus disease 2019 and orofacial pain. **The Journal of the American Dental Association**, v.151, n.9, p.696-702, 2020.

TOTH, Peter; TARANTINI, Stefano; CSISZAR, Anna; *et al.* Functional vascular contributions to cognitive impairment and dementia: mechanisms and consequences of cerebral autoregulatory dysfunction, endothelial impairment, and neurovascular uncoupling in aging. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**, v.312, n.1, p.H1–H20, 2017.

UJVARI, Stefan Cunha. A história da disseminação dos microrganismos. **Estudos Avançados**, v.22, p.171-182, 2008.

UNIFESP - Universidade Federal de São Paulo. História das Pandemias. **Telessaúde São Paulo || Artigos de Opinião**, c2021. Disponível em: <https://www.telessaude.unifesp.br/index.php/dno/opiniao/231-a-historia-das-pandemias>. Acesso em: 12 mar. 2021.

VAN ECK, N.J.; WALTMAN, L. Software survey: VOSviewer, a computer program for bibliometric mapping. **Scientometrics**, v.84, n.2, p.523-538, 2010.

VAN ECK, N.J.; WALTMAN, L. **Manual for VOSviewer**. Version 1.6.19. The Netherlands: University Press, 2023. 54p.

VIANA BOY, Renato. A história das guerras: um estudo sobre as descrições dos bárbaros em procôpio de cesareia - Século VI. **Byzantion nea hellás**, n.30, p.173-187, 2011.

WALLICZEK-DWORSCHAK, Ute; HUMMEL, Thomas. The Human Sense of Olfaction. **Facial Plastic Surgery**, v.33, n.4, p.396-404, 2017.

WELSH, T.S. Bibliometrics and Scientometrics. **Qualitative and Quantitative Methods in Libraries**, v.1, n.3, p.1-3. 2015.

WHITING, P. *et al.* ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 69, p.225-234, 2016.

XYDAKIS, Michael S.; ALBERS, Mark W.; HOLBROOK, Eric H.; *et al.* Post-viral effects of COVID-19 in the olfactory system and their implications. **The Lancet. Neurology**, v. 20, n. 9, p. 753–761, 2021.

YAVARPOUR-BALI, Hanie; GHASEMI-KASMAN, Maryam. Update on neurological manifestations of COVID-19. **Life Sciences**, v.257, p.118063, 2020.

ZIMMERMANN, Cirlene Luiza. A COVID-19 nos ambientes de trabalho e a possibilidade do enquadramento como doença ocupacional para fins de emissão de CAT. **Plataforma RENAST Online**, c2020, p.1-27. Disponível em:<https://renastonline.ensp.fiocruz.br/recursos/covid-19-ambientes-trabalho-possibilidade-enquadramento-doenca-ocupacional-fins-emissao-cat>. Acesso em: 12 mar. 2021.

ZOLTOWSKI, Ana Paula Couto; COSTA, Angelo Brandelli; TEIXEIRA, Marco Antônio Pereira; *et al.* Qualidade metodológica das revisões sistemáticas em periódicos de psicologia brasileiros. **Psicologia: Teoria e Pesquisa**, v.30, p.97-104, 2014.

ZUGAJ, M.; VAN DITZHUIJZEN, N.S.; GOLEBSKI, K; *et al.* The effect of coronaviruses on olfaction: systematic review. **Rhinology**, v.59, n.3, p.226, 2021.

## APÊNDICE 1 - MAPEAMENTO CONCEITUAL

### MeSH – Fisiopatologia

Descritor de assunto – MeSH: Não é um descritor de assunto

Subheading – Physiopathology. Um subheading é um qualificador do assunto principal indexado.

Não tem termos relacionados pelo MeSH

### DeCS – Fisiopatologia

Descritor de assunto – DeCs: Não é um descritor de assunto

Qualificador – Fisiopatologia. O qualificador é um dos aspectos do assunto principal indexado.

Não tem termos relacionados pelo DeCS

### EMTREE - Fisiopatologia

Descritor de assunto - EMTREE: Pathophysiology

Termos relacionados pelo EMTREE

Physiopathology

Termos livres

Inglês

Physiopathology

Pathophysiological

Physiopathological

Português

Patofisiologia

Fisiopatológico

Patofisiológico

### MESH – COVID-19 e Coronavirus

Descritor de assunto - MeSH: COVID 19

Termos relacionados pelo MeSH

COVID 19

COVID-19 Virus Disease

COVID 19 Virus Disease

COVID-19 Virus Diseases

Disease, COVID-19 Virus

Virus Disease, COVID-19

COVID-19 Virus Infection

COVID 19 Virus Infection

COVID-19 Virus Infections

2019 Novel Coronavirus Infection

2019-nCoV Disease

2019 nCoV Disease

2019-nCoV Diseases

Disease, 2019-nCoV

COVID19

Coronavirus Disease 2019

Disease 2019, Coronavirus

SARS Coronavirus 2 Infection

<b>Infection, COVID-19 Virus</b> <b>Virus Infection, COVID-19</b> <b>2019-nCoV Infection</b> <b>2019 nCoV Infection</b> <b>2019-nCoV Infections</b> <b>Infection, 2019-nCoV</b> <b>Coronavirus Disease-19</b> <b>Coronavirus Disease 19</b> <b>2019 Novel Coronavirus Disease</b>	<b>SARS-CoV-2 Infection</b> <b>Infection, SARS-CoV-2</b> <b>SARS CoV 2 Infection</b> <b>SARS-CoV-2 Infections</b> <b>COVID-19 Pandemic</b> <b>COVID 19 Pandemic</b> <b>COVID-19 Pandemics</b> <b>Pandemic, COVID-19</b>
<b>Descritores de assunto - MeSH: SARS-CoV-2</b>	
<b>Termos relacionados pelo MeSH</b>	
<b>Coronavirus Disease 2019 Virus</b> <b>2019 Novel Coronavirus</b> <b>2019 Novel Coronaviruses</b> <b>Coronavirus, 2019 Novel</b> <b>Novel Coronavirus, 2019</b> <b>Wuhan Seafood Market Pneumonia Virus</b> <b>SARS-CoV-2 Virus</b> <b>SARS CoV 2 Virus</b> <b>SARS-CoV-2 Viruses</b>	<b>Virus, SARS-CoV-2</b> <b>2019-nCoV</b> <b>COVID-19 Virus</b> <b>COVID 19 Virus</b> <b>COVID-19 Viruses</b> <b>Virus, COVID-19</b> <b>Wuhan Coronavirus</b> <b>Coronavirus, Wuhan</b> <b>SARS Coronavirus 2</b> <b>Coronavirus 2, SARS</b> <b>Severe Acute Respiratory Syndrome</b> <b>Coronavirus 2</b>
<b>Conceito suplementar - MeSH: SARS-CoV-2 variants</b>	
<b>Termos relacionados pelo MeSH</b>	
<b>COVID-19 Virus variants</b> <b>SARS-CoV-2 501Y.V2 variant</b> <b>501Y.V2 SARS-CoV-2 variant</b> <b>SARS-CoV-2 variant 501Y.V2</b> <b>SARS-CoV-2 501Y.V2</b> <b>SARS-CoV-2 B.1.525 variant</b> <b>B.1.525 SARS-CoV-2</b> <b>SARS-CoV-2 B.1.525</b> <b>SARS-CoV-2 A.23.1 variant</b> <b>SARS-CoV-2 A.23.1</b> <b>A.23.1 SARS-CoV-2 variant</b> <b>SARS-CoV-2 A.1.177 variant</b> <b>A.1.177 SARS-CoV-2</b>	<b>Severe Acute Respiratory Syndrome</b> <b>Coronavirus 2 variant 202012-01</b> <b>SARS-Cov-2 VOC 202012-01</b> <b>SARS-CoV-2 B.1.1.7</b> <b>SARS-Cov-2 variant of concern 202012-01</b> <b>COVID-19 Virus variant 202012-01</b> <b>COVID-19 Virus variant 202012 01</b> <b>SARS-CoV-2 P.1 variant</b> <b>SARS-CoV-2 variant P.1</b> <b>20J501Y.V3</b> <b>20J 501Y.V3</b> <b>P.1 SARS-CoV-2 variant</b> <b>SARS-CoV-2 P.1</b>

<p>SARS-CoV-2 A.1.177</p> <p>SARS-CoV-2 D614G variant</p> <p>SARS-CoV-2 614G variant</p> <p>SARS-CoV-2 variant D614G</p> <p>SARS-CoV-2 D614G</p> <p>D614G SARS-CoV-2 variant</p> <p>SARS-CoV-2 P.2 variant</p> <p>SARS-CoV-2 P.2</p> <p>SARS-CoV-2 variant P.2</p> <p>P.2 SARS-CoV-2 variant</p> <p>SARS-CoV-2 B.1.1.7 variant</p> <p>SARS-Cov-2 20I-501Y.V1</p> <p>SARS-Cov-2 variant VUI-202012-01</p> <p>SARS-CoV-2 VUI-202012-01</p> <p>SARS Coronavirus 2 variant VUI-202012-01</p> <p>SARS Coronavirus 2 VUI-202012-01</p> <p>SARS-Cov-2 variant VUI-202012 01</p> <p>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 variant 202012 01</p> <p>20I 501Y.V1</p> <p>20I501Y.V1</p>	<p>SARS-CoV-2 cluster 5 variant</p> <p>SARS-CoV-2 cluster 5</p> <p>SARS-CoV-2 variant cluster 5</p> <p>SARS-CoV-2 mink-associated variant</p> <p>cluster 5 SARS-CoV-2 variant</p> <p>SARS-CoV-2 L452R variant</p> <p>L452R SARS-CoV-2 variant</p> <p>SARS-CoV-2 452R variant</p> <p>CAL.20C variant</p> <p>CAL.20C</p> <p>SARS-CoV-2 CAL.20C variant</p> <p>SARS-CoV-2 L452R</p> <p>SARS-CoV-2 variant L452R</p> <p>SARS-CoV-2 B.1.351 variant</p> <p>B.1.351 SARS-CoV-2 variant</p> <p>SARS-CoV-2 variant 20H 501Y.V2</p> <p>20H501Y.V2</p> <p>SARS-CoV-2 variant 20H-501Y.V2</p> <p>SARS-CoV-2 B.1.351</p> <p>20H 501Y.V2</p>
<b>Descritores de assunto - MeSH: Coronavirus</b>	
<b>Termos relacionados pelo MeSH</b>	
<p>Coronaviruses</p> <p>Coronavirus, Rabbit</p> <p>Rabbit Coronavirus</p> <p>Coronaviruses, Rabbit</p> <p>Rabbit Coronaviruses</p>	
<b>Descritores de assunto - MeSH: Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus</b>	
<b>Termos relacionados pelo MeSH</b>	
<p>Middle East respiratory syndrome-related coronavirus</p> <p>Middle East respiratory syndrome related coronavirus</p> <p>MERS-CoV</p> <p>MERS Virus</p> <p>MERS Viruses</p> <p>Virus, MERS</p> <p>Viruses, MERS</p>	
<b>Descritores de assunto - MeSH: Coronavirus Infections</b>	

<b>Termos relacionados pelo MeSH</b>	
<b>Coronavirus Infection</b> <b>Infection, Coronavirus</b> <b>Infections, Coronavirus</b> <b>Middle East Respiratory Syndrome</b> <b>MERS (Middle East Respiratory Syndrome)</b>	
<b>Descritor de assunto - MeSH: Coronavirus NL63, Human</b>	
<b>Termos relacionados pelo MeSH</b>	
<b>NL63, Human Coronavirus</b> <b>HCoV-NL63</b> <b>Human Coronavirus NL63</b>	
<b>Descritor de assunto - MeSH: Coronavirus 229E, Human</b>	
<b>Termos relacionados pelo MeSH</b>	
<b>HCoV-229E</b> <b>Human Coronavirus 229E</b>	
<b>Descritor de assunto - MeSH: Coronavirus OC43, Human</b>	
<b>Termos relacionados pelo MeSH</b>	
<b>HCoV-OC43</b> <b>Human Coronavirus OC43</b>	
<b>Descritor de assunto - MeSH: SARS Virus</b>	
<b>Termos relacionados pelo MeSH</b>	
<b>Severe Acute Respiratory Syndrome Virus</b> <b>SARS-Related Coronavirus</b> <b>Coronavirus, SARS-Related</b> <b>SARS Related Coronavirus</b> <b>SARS-CoV</b> <b>Urbani SARS-Associated Coronavirus</b> <b>Coronavirus, Urbani SARS-Associated</b> <b>SARS-Associated Coronavirus, Urbani</b>	<b>Urbani SARS Associated Coronavirus</b> <b>SARS Coronavirus</b> <b>Coronavirus, SARS</b> <b>Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus</b> <b>Severe acute respiratory syndrome related coronavirus</b> <b>SARS-Associated Coronavirus</b> <b>Coronavirus, SARS-Associated</b> <b>SARS Associated Coronavirus</b>
<b>Descritor de assunto - MeSH: Alphacoronavirus</b>	
<b>Termos relacionados pelo MeSH</b>	
<b>Alphacoronaviruses</b> <b>Bat coronavirus CDPHE15</b> <b>Bat coronavirus CDPHE15s</b> <b>CDPHE15, Bat coronavirus</b> <b>Miniopterus bat coronavirus HKU8</b>	<b>HKU10, Bat coronavirus</b> <b>Rhinolophus bat coronavirus HKU2</b> <b>Scotophilus bat coronavirus 512</b> <b>Miniopterus bat coronavirus 1</b> <b>Mink coronavirus 1</b>

<b>Bat coronavirus HKU10</b>	
Descritor de assunto - MeSH: Betacoronavirus	
Termos relacionados pelo MeSH	
Betacoronaviruses Human coronavirus HKU1 HCoV-HKU1 Tylonycteris bat coronavirus HKU4 Rousettus bat coronavirus HKU9 Pipistrellus bat coronavirus HKU5	
Descritor de assunto - MeSH: Betacoronavirus 1	
Termos relacionados pelo MeSH	
Porcine hemagglutinating encephalomyelitis virus Encephalomyelitis Virus, Porcine Hemagglutinating Equine coronavirus Equine coronaviruses Human enteric coronavirus Human enteric coronaviruses	
Descritor de assunto - MeSH: Coronaviridae	
Termos relacionados pelo MeSH	
White bream virus White bream viruses Bafinivirus Bafiniviruses Coronavirinae Torovirinae	
Descritor de assunto - MeSH: Coronaviridae Infections	
Termos relacionados pelo MeSH	
Infections, Coronaviridae Coronaviridae Infection Infection, Coronaviridae	
Outros termos livres	
Inglês	
COVID-19 SARS 2 SARS-Cov-2 SARS-Cov2 nCov-19	CORONAVIRUS CORONAVIRUSES Coronavirus Disease 2019 Infection 2019-nCoV Respiratory viroses

## APÊNDICE 2 – ANÁLISE DE SENSIBILIDADE E PROTOCOLO PubMed

### MeSH – Fisiopatologia

Descritor de assunto – MeSH: Não é um descritor de assunto

Subheading – Physiopathology. Um subheading é um qualificador do assunto principal indexado.

Não tem termos relacionados pelo MeSH

Termos livres

Inglês

Physiopathology

Pathophysiological

Physiopathological

### Protocolo PubMed 1ª versão 04/05/2020

**physiopathology[Subheading] OR physiopatholog\*[tiab] OR pathophysilog\*[tiab]**

**= 1.967.583**

### MESH – COVID-19 e Coronavírus

Descritor de assunto - MeSH: COVID-19

Termos relacionados pelo MeSH

COVID 19	2019 Novel Coronavirus Infection
COVID19	2019-nCoV Disease
COVID-19 Virus Disease	2019 nCoV Disease
COVID 19 Virus Disease	2019-nCoV Diseases
COVID-19 Virus Diseases	Disease, 2019-nCoV
Disease, COVID-19 Virus	Coronavirus Disease 2019
Virus Disease, COVID-19	Disease 2019, Coronavirus
COVID-19 Virus Infection	SARS Coronavirus 2 Infection
COVID 19 Virus Infection	SARS-CoV-2 Infection
COVID-19 Virus Infections	Infection, SARS-CoV-2
Infection, COVID-19 Virus	SARS CoV 2 Infection
Virus Infection, COVID-19	SARS-CoV-2 Infections
2019-nCoV Infection	COVID-19 Pandemic
2019 nCoV Infection	COVID 19 Pandemic

<b>2019-nCoV Infections</b> <b>Infection, 2019-nCoV</b> <b>Coronavirus Disease-19</b> <b>Coronavirus Disease 19</b> <b>2019 Novel Coronavirus Disease</b>	<b>COVID-19 Pandemics</b> <b>Pandemic, COVID-19</b>
<b>Descritores de assunto - MeSH: SARS-CoV-2</b>	
<b>Termos relacionados pelo MeSH</b>	
<b>Coronavirus Disease 2019 Virus</b> <b>2019 Novel Coronavirus</b> <b>2019 Novel Coronaviruses</b> <b>Coronavirus, 2019 Novel</b> <b>Novel Coronavirus, 2019</b> <b>Wuhan Seafood Market Pneumonia Virus</b> <b>SARS-CoV-2 Virus</b> <b>SARS CoV 2 Virus</b> <b>SARS-CoV-2 Viruses</b>	<b>Virus, SARS-CoV-2</b> <b>2019-nCoV</b> <b>COVID-19 Virus</b> <b>COVID 19 Virus</b> <b>COVID-19 Viruses</b> <b>Virus, COVID-19</b> <b>Wuhan Coronavirus</b> <b>Coronavirus, Wuhan</b> <b>SARS Coronavirus 2</b> <b>Coronavirus 2, SARS</b> <b>Severe Acute Respiratory Syndrome</b> <b>Coronavirus 2</b>
<b>Conceito suplementar - MeSH: SARS-CoV-2 variants</b>	
<b>Termos relacionados pelo MeSH</b>	
<b>COVID-19 Virus variants</b> <b>SARS-CoV-2 501Y.V2 variant</b> <b>501Y.V2 SARS-CoV-2 variant</b> <b>SARS-CoV-2 variant 501Y.V2</b> <b>SARS-CoV-2 501Y.V2</b> <b>SARS-CoV-2 B.1.525 variant</b> <b>B.1.525 SARS-CoV-2</b> <b>SARS-CoV-2 B.1.525</b> <b>SARS-CoV-2 A.23.1 variant</b> <b>SARS-CoV-2 A.23.1</b> <b>A.23.1 SARS-CoV-2 variant</b> <b>SARS-CoV-2 A.1.177 variant</b> <b>A.1.177 SARS-CoV-2</b> <b>SARS-CoV-2 A.1.177</b> <b>SARS-CoV-2 D614G variant</b> <b>SARS-CoV-2 614G variant</b> <b>SARS-CoV-2 variant D614G</b>	<b>Severe Acute Respiratory Syndrome</b> <b>Coronavirus 2 variant 202012-01</b> <b>SARS-Cov-2 VOC 202012-01</b> <b>SARS-CoV-2 B.1.1.7</b> <b>SARS-Cov-2 variant of concern 202012-01</b> <b>COVID-19 Virus variant 202012-01</b> <b>COVID-19 Virus variant 202012 01</b> <b>SARS-CoV-2 P.1 variant</b> <b>SARS-CoV-2 variant P.1</b> <b>20J501Y.V3</b> <b>20J 501Y.V3</b> <b>P.1 SARS-CoV-2 variant</b> <b>SARS-CoV-2 P.1</b> <b>SARS-CoV-2 cluster 5 variant</b> <b>SARS-CoV-2 cluster 5</b> <b>SARS-CoV-2 variant cluster 5</b> <b>SARS-CoV-2 mink-associated variant</b>

<p>SARS-CoV-2 D614G  D614G SARS-CoV-2 variant  SARS-CoV-2 P.2 variant  SARS-CoV-2 P.2  SARS-CoV-2 variant P.2  P.2 SARS-CoV-2 variant  SARS-CoV-2 B.1.1.7 variant  SARS-Cov-2 20I-501Y.V1  SARS-Cov-2 variant VUI-202012-01  SARS-CoV-2 VUI-202012-01  SARS Coronavirus 2 variant VUI-202012-01  SARS Coronavirus 2 VUI-202012-01  SARS-Cov-2 variant VUI-202012 01  Severe Acute Respiratory Syndrome  Coronavirus 2 variant 202012 01  20I 501Y.V1  20I501Y.V1</p>	<p>cluster 5 SARS-CoV-2 variant  SARS-CoV-2 L452R variant  L452R SARS-CoV-2 variant  SARS-CoV-2 452R variant  CAL.20C variant  CAL.20C  SARS-CoV-2 CAL.20C variant  SARS-CoV-2 L452R  SARS-CoV-2 variant L452R  SARS-CoV-2 B.1.351 variant  B.1.351 SARS-CoV-2 variant  SARS-CoV-2 variant 20H 501Y.V2  20H501Y.V2  SARS-CoV-2 variant 20H-501Y.V2  SARS-CoV-2 B.1.351  20H 501Y.V2</p>
<b>Descritores de assunto - MeSH: Coronavirus</b>	
<b>Termos relacionados pelo MeSH</b>	
<p>Coronaviruses  Coronavirus, Rabbit  Rabbit Coronavirus  Coronaviruses, Rabbit  Rabbit Coronaviruses</p>	
<b>Descritores de assunto - MeSH: Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus</b>	
<b>Termos relacionados pelo MeSH</b>	
<p>Middle East respiratory syndrome-related coronavirus  Middle East respiratory syndrome related coronavirus  MERS-CoV  MERS Virus  MERS Viruses  Virus, MERS  Viruses, MERS</p>	
<b>Descritores de assunto - MeSH: Coronavirus Infections</b>	
<b>Termos relacionados pelo MeSH</b>	
<p>Coronavirus Infection  Infection, Coronavirus</p>	

<b>Infections, Coronavirus</b>	
<b>Middle East Respiratory Syndrome</b>	
<b>MERS (Middle East Respiratory Syndrome)</b>	
<b>Descritor de assunto - MeSH: Coronavirus NL63, Human</b>	
<b>Termos relacionados pelo MeSH</b>	
NL63, Human Coronavirus	
HCoV-NL63	
Human Coronavirus NL63	
<b>Descritor de assunto - MeSH: Coronavirus 229E, Human</b>	
<b>Termos relacionados pelo MeSH</b>	
HCoV-229E	
Human Coronavirus 229E	
<b>Descritor de assunto - MeSH: Coronavirus OC43, Human</b>	
<b>Termos relacionados pelo MeSH</b>	
HCoV-OC43	
Human Coronavirus OC43	
<b>Descritor de assunto - MeSH: SARS Virus</b>	
<b>Termos relacionados pelo MeSH</b>	
Severe Acute Respiratory Syndrome Virus	Urbani SARS Associated Coronavirus
SARS-Related Coronavirus	SARS Coronavirus
Coronavirus, SARS-Related	Coronavirus, SARS
SARS Related Coronavirus	Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus
SARS-CoV	Severe acute respiratory syndrome related coronavirus
Urbani SARS-Associated Coronavirus	SARS-Associated Coronavirus
Coronavirus, Urbani SARS-Associated	Coronavirus, SARS-Associated
SARS-Associated Coronavirus, Urbani	SARS Associated Coronavirus
<b>Descritor de assunto - MeSH: Alphacoronavirus</b>	
<b>Termos relacionados pelo MeSH</b>	
Alphacoronaviruses	HKU10, Bat coronavirus
Bat coronavirus CDPHE15	Rhinolophus bat coronavirus HKU2
Bat coronavirus CDPHE15s	Scotophilus bat coronavirus 512
CDPHE15, Bat coronavirus	Miniopterus bat coronavirus 1
Miniopterus bat coronavirus HKU8	Mink coronavirus 1
Bat coronavirus HKU10	
<b>Descritor de assunto - MeSH: Betacoronavirus</b>	
<b>Termos relacionados pelo MeSH</b>	

<b>Betacoronaviruses</b>	
Human coronavirus HKU1	
HCoV-HKU1	
Tylonycteris bat coronavirus HKU4	
Rousettus bat coronavirus HKU9	
Pipistrellus bat coronavirus HKU5	
Descritor de assunto - MeSH: Betacoronavirus 1	
Termos relacionados pelo MeSH	
Porcine hemagglutinating encephalomyelitis virus	
Encephalomyelitis Virus, Porcine Hemagglutinating	
Equine coronavirus	
Equine coronaviruses	
Human enteric coronavirus	
Human enteric coronaviruses	
Descritor de assunto - MeSH: Coronaviridae	
Termos relacionados pelo MeSH	
White bream virus	
White bream viruses	
Bafinivirus	
Bafiniviruses	
Coronavirinae	
Torovirinae	
Descritor de assunto - MeSH: Coronaviridae Infections	
Termos relacionados pelo MeSH	
Infections, Coronaviridae	
Coronaviridae Infection	
Infection, Coronaviridae	
Outros termos livres	
Inglês	
SARS 2	CORONAVIRUS
SARS-Cov-2	CORONAVIRUSES
SARS-Cov2	Coronavirus Disease 2019
nCov-19	Infection 2019-nCoV
	Respiratory viruses
	MERS
	SARS
Conceito complementar - MeSH: COVID-19 stress syndrome	
Termos relacionados pelo MeSH	
COVID19 stress syndrome	

COVID stress syndrome

**Protocolo PubMed 2ª versão 04/05/2020**

**COVID-19[mh] OR COVID-19[tiab] OR SARS-CoV-2[mh] OR SARS-CoV-2[tiab] OR Severe Acute Respiratory Syndrome[tiab] OR Coronavirus[mh] OR Coronavirus\*[tiab] OR Coronavirus Infections[mh] OR MERS [tiab] OR SARS [tiab] OR Respiratory virus\*[tiab] = 137.596**

**MESH – Anosmia, Ageusia, Disgeusia**

<b>Descritor de assunto - MeSH: Anosmia</b>	
<b>Termos relacionados pelo MeSH</b>	
Loss of Smell	
Smell Loss	
Hyposmia*	
Hyposmias	
<b>Descritor de assunto - MeSH: Olfaction Disorders</b>	
<b>Termos relacionados pelo MeSH</b>	
Olfaction Disorder*	Paraosmia
Smell Disorders	Paraosmias
Smell Disorder	Smell Dysfunction
Cacosmia	Dysfunction, Smell
Cacosmias	Olfactory Impairment
Dysosmia	Impairment, Olfactory
Dysosmias	
<b>Descritor de assunto - MeSH: Olfactory Perception</b>	
<b>Termos relacionados pelo MeSH</b>	
Olfactory Perceptions	
Perception, Olfactory	
Perceptions, Olfactory	
<b>Descritor de assunto - MeSH: Olfactory Nerve Diseases</b>	

<b>Termos relacionados pelo MeSH</b>	
Olfactory Nerve Disease*	
Cranial Nerve I Disorders	
First Cranial Nerve Diseases	
Cranial Nerve I Diseases	
<b>Descritor de assunto - MeSH: Ageusia</b>	
<b>Termos relacionados pelo MeSH</b>	
Loss of Taste	Hysterical Ageusias
Taste Loss	Hypogeusia
Ageusia, Hysterical	Hypogeusias
Ageusias, Hysterical	Taste-Blindness
Hysterical Ageusia	Taste Blindness
<b>Descritor de assunto - MeSH: Taste Disorders</b>	
<b>Termos relacionados pelo MeSH</b>	
Taste Disorder*	Taste Disorder, Primary, Sweet
Taste Disorder, Anterior Tongue	Taste Disorder, Secondary
Taste Disorder, Posterior Tongue	Secondary Taste Disorder
Taste Disorder, Primary	Secondary Taste Disorders
Primary Taste Disorder	Taste Disorders, Secondary
Primary Taste Disorders	Taste Disorder, Secondary, Bitter
Taste Disorders, Primary	Taste Disorder, Secondary, Salt
Taste Disorder, Primary, Bitter	Taste Disorder, Secondary, Sweet
Taste, Metallic	Taste Dysfunction
Metallic Taste	Dysfunction, Taste
Metallic Tastes	Taste Disorder, Primary, Salt
Tastes, Metallic	
<b>Descritor de assunto - MeSH: Dysgeusia</b>	
<b>Termos relacionados pelo MeSH</b>	
Dysgeusias	
Taste, Distorted	
Distorted Taste	
Taste, Altered	
Altered Taste	
Parageusia	
Parageusias	
<b>Outros termos livres</b>	

Inglês	
Olfactory disturbance	Taste perception disorders
Olfactory disorder	Anosmia pathophysiology
Smell and taste dysfunction	Ageusia pathophysiology
Smell and taste disorder	Sinonasal pathophysiology
Smel and taste disturbance	Pathophysiological mechanisms
Smell and taste loss	Sinonasal symptomatology
Smell and taste alterations	Olfactory and gustatory impairments
Olfactory and gustatory abnormalities	Olfactory bulb abnormalities
Olfactory and gustatory damage	Taste and smell impairments
Oro-naso-sensory perception	Chemosensory distortions
Olfactory and oral manifestations	Chemosensorial abnormalities
Anosmia, hyposmia, dysosmia	Sinonasal dysfunction
Hypogeusia	Otolaryngological manifestations
Sense of smell and taste	Viral association – olfactory loss
Acute olfactory dysfunction	
Sudden olfactory loss	
taste distortion	

**Protocolo PubMed 2ª versão 04/05/2021**

**Anosmia[mh] OR Anosmia\*[tiab] OR Hyposmia\*[tiab] OR Olfaction Disorders[mh] OR Olfact\* Disorder\*[tiab] OR Olfactory Perception[mh] OR Olfact\* Perception\*[tiab] OR Olfactory Nerve Diseases[mh] OR Olfact\* Nerve Disease\*[tiab] OR Ageusia[mh] OR Ageusia\*[tiab] OR Taste Disorders[mh] OR Taste Disorder\*[tiab] OR Dysgeusia[mh] OR Dysgeusia\*[tiab] = 16.593**

**Protocolo PubMed 2ª versão 04/05/2021  
COVID-19 e Anosmia, Ageusia, Disgeusia**

**(Anosmia[mh] OR Anosmia\*[tiab] OR Hyposmia\*[tiab] OR Olfaction Disorders[mh] OR Olfact\* Disorder\*[tiab] OR Olfactory Perception[mh] OR Olfact\* Perception\*[tiab] OR Olfactory Nerve Diseases[mh] OR Olfact\* Nerve Disease\*[tiab] OR Ageusia[mh] OR Ageusia\*[tiab] OR Taste Disorders[mh] OR Taste Disorder\*[tiab] OR Dysgeusia[mh] OR Dysgeusia\*[tiab])**

**AND**

**(COVID-19[mh] OR COVID-19[tiab] OR SARS-CoV-2[mh] OR SARS-CoV-2[tiab] OR Severe Acute Respiratory Syndrome[tiab] OR Coronavirus[mh] OR Coronavirus\*[tiab] OR Coronavirus Infections[mh] OR MERS[tiab] OR SARS[tiab] OR Respiratory virus\*[tiab])  
= 1.036**

**Protocolo PubMed 1ª versão 04/05/2021  
COVID-19, Anosmia, Ageusia, Disgeusia e Fisiopatologia**

**(Anosmia[mh] OR Anosmia\*[tiab] OR Hyposmia\*[tiab] OR Olfaction Disorders[mh] OR Olfact\* Disorder\*[tiab] OR Olfactory Perception[mh] OR Olfact\* Perception\*[tiab] OR Olfactory Nerve Diseases[mh] OR Olfact\* Nerve Disease\*[tiab] OR Ageusia[mh] OR Ageusia\*[tiab] OR Taste Disorders[mh] OR Taste Disorder\*[tiab] OR Dysgeusia[mh] OR Dysgeusia\*[tiab])**

**AND**

**(COVID-19[mh] OR COVID-19[tiab] OR SARS-CoV-2[mh] OR SARS-CoV-2[tiab] OR Severe Acute Respiratory Syndrome[tiab] OR Coronavirus[mh] OR Coronavirus\*[tiab] OR Coronavirus Infections[mh] OR MERS [tiab] OR SARS [tiab] OR Respiratory virus\*[tiab])**

**AND**

**physiopathology[Subheading] OR physiopatholog\*[tiab] OR pathophysiolog\*[tiab]**

**= 218**

### **MeSH – Atividade laboral**

<p>Descritor de assunto - MeSH: Work Capacity Evaluation; Employee Performance Appraisal; Work Performance; Occupational Diseases; Occupational Stress; Occupational Medicine; Employment, Supported; Return to Work; Occupational Health; Occupational Exposure</p>	
<p>Termos relacionados pelo MeSH</p>	
<p>Evaluation, Work Capacity Capacity Evaluation, Work Capacity Evaluations, Work Evaluations, Work Capacity Work Capacity Evaluations Performance Appraisal, Employee Appraisal, Employee Performance Appraisals, Employee Performance Employee Performance Appraisals Performance Appraisals, Employee Nurses Performance Evaluation Evaluation, Nurses Performance Evaluations, Nurses Performance Nurses Performance Evaluations Performance Evaluation, Nurses Performance Evaluations, Nurses Family Planning Personnel Evaluation Performance, Work Performances, Work Work Performances Performance at Work Job Performance Job Performances</p>	<p>Stress, Work-related Stresses, Work-related Work related Stress Work-related Stresses Workplace Stress Stress, Workplace Stresses, Workplace Workplace Stresses Work Place Stress Stress, Work Place Stresses, Work Place Work Place Stresses Professional Stress Professional Stresses Stress, Professional Stresses, Professional Job-related Stress Job related Stress Job-related Stresses Stress, Job-related Stresses, Job-related Medicine, Occupational Medicine, Industrial</p>

Performance, Job	Industrial Medicine
Performances, Job	Supported Employment
Disease, Occupational	Work, Return to
Occupational Disease	Back-to-Work
Occupational Illnesses	Return-to-Work
Illness, Occupational	Back to Work
Illnesses, Occupational	Work, Back to
Occupational Illness	Health, Occupational
Diseases, Occupational	Industrial Hygiene
Occupational Stresses	Hygiene, Industrial
Stress*, Occupational	Industrial Health
Stresses, Occupational	Health, Industrial
Job Stress	Safety, Occupational
Job Stresses	Occupational Safety
Stress, Job	Employee Health
Stresses, Job	Health, Employee
Work-related Stress	Exposure, Occupational
	Exposures, Occupational
	Occupational Exposures

Outros termos livres	
Inglês	Português
working capacity	ambiente ocupacional;
Working Conditions	ambiente, trabalho;
Occupational Risks	condição de trabalho; condições de trabalho;

**Protocolo PubMed 2ª versão 04/05/2021**

**Atividade laboral e Anosmia, Ageusia, Disgeusia**

**Occupational Diseases[mh] OR Occupational Disease\*[tiab] OR Occupational Stress[mh] OR Occupational Stress\*[tiab] OR Stress\* Occupational[tiab] OR Stress\* Job[tiab] OR Occupational Medicine[mh] OR Occupational Medicine[tiab] OR Occupational Health[mh] OR Occupational Health[tiab] OR Occupational Exposure[mh] OR Occupational Exposure[tiab] = 247.967**

**AND**

**(Anosmia[mh] OR Anosmia\*[tiab] OR Hyposmia\*[tiab] OR Olfaction Disorders[mh] OR Olfact\* Disorder\*[tiab] OR Olfactory Perception[mh] OR Olfact\* Perception\*[tiab] OR Olfactory Nerve Diseases[mh] OR Olfact\* Nerve Disease\*[tiab] OR Ageusia[mh] OR Ageusia\*[tiab] OR Taste Disorders[mh] OR Taste Disorder\*[tiab] OR Dysgeusia[mh] OR Dysgeusia\*[tiab]) = 16.593**

**= 178**