

ANÁLISE DA CORRELAÇÃO ENTRE OBESIDADE, ALTERAÇÕES ORO-NASO-SENSORIAIS, PROCESSO INFLAMATÓRIO E A COVID-19: UMA REVISÃO NARRATIVA¹

ANALYSIS OF THE CORRELATION BETWEEN OBESITY, ORO-NASO-SENSORY ALTERATIONS, INFLAMMATORY PROCESS AND COVID-19: A NARRATIVE REVIEW

CHRISTOVAM ABDALLA NETO²

KARINA FRANCO BUENO³

RAYSA QUEIROZ RABELO⁴

JULYESSE MELO GOMES⁵

RESUMO: Introdução: A síndrome inflamatória aguda ocasionada pela COVID-19 amplifica o processo inflamatório crônico provocado pela obesidade, levando a uma cascata inflamatória ainda mais grave, exacerbando a destruição celular dos diferentes tecidos afetados pela doença, incluindo os tecidos olfativo e gustativo. **Objetivos:** elucidar e resumir a correlação entre a obesidade, as alterações oro-naso-sensoriais, o processo inflamatório e a COVID-19. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão narrativa, que utilizou as bases de dados PubMed, Research Gate e Google Acadêmico. **Resultados e discussão:** Como consequência direta e indireta da infecção das células caliciformes secretoras da mucosa nasal e células epiteliais da língua, dois dos sintomas mais marcantes são os comprometimentos oro-naso-sensoriais, que em seu estágio mais avançado podem levar a uma ageusia e/ou uma anosmia, que podem durar apenas a fase ativa da COVID-19 ou perdurar muito após a resolução da doença. Quanto a anosmia e sua relação com a inflamação e a obesidade, uma conexão recente foi descoberta entre a apoptose e a inflamação da mucosa olfatória, onde um aumento significativo na atividade da caspase-3 é associada a uma perda marcante dos neurônios olfativos e suas projeções axoniais paralelo a uma expressão aumentada da Iba-1, sugerindo um aumento nas células pró-inflamatórias. **Conclusão:** Tanto a obesidade quanto a infecção pelo SARS-CoV-2 levam o corpo a um estado inflamatório por vezes agudo, por vezes crônico, mas em ambos, descontrolado. Esse estado inflamatório na maioria das vezes acaba por afetar o epitélio olfatório e gustativo, causando um prejuízo de função importante e, algumas vezes, até mesmo irreversível.

Palavras-chave: “COVID-19”; “Obesidade”; e “Otorrinolaringologia”.

Data de Aprovação: 29 de novembro de 2022

¹ Artigo apresentado como requisito parcial para a conclusão do curso de Graduação em Medicina da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida – FESAR. Ano 2022.

² Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida – FESAR. E-mail: christovamneto@gmail.com

³ Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida – FESAR. E-mail: karinafrnco10@hotmail.com

⁴ Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida – FESAR. E-mail: rayssaqrabelo@gmail.com

⁵ Docente da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida – FESAR. E-mail: drajulyessegomes@gmail.com

ABSTRACT: The acute inflammatory syndrome caused by COVID-19 amplifies the chronic inflammatory process caused by obesity, leading to an even more severe inflammatory cascade, exacerbating the cellular destruction of the different tissues affected by the disease, including the olfactory and gustatory tissues. **Objectives:** to elucidate and summarize the correlation between obesity, oro-naso-sensory alterations, the inflammatory process and COVID-19. **Methodology:** This is a narrative review, which used PubMed, Research Gate and Google Scholar databases. **Results and discussion:** As a direct and indirect consequence of the infection of the goblet cells secreting the nasal mucosa and epithelial cells of the tongue, two of the most striking symptoms are the oro-naso-sensory impairment, which in its most advanced stage can lead to ageusia and /or anosmia, which may only last for the active phase of COVID-19 or last long after the disease resolves. As for anosmia and its relationship to inflammation and obesity, a recent connection has been discovered between apoptosis and inflammation of the olfactory mucosa, where a significant increase in caspase-3 activity is associated with a marked loss of olfactory neurons and their axonal projections. paralleled an increased expression of Iba-1, suggesting an increase in pro-inflammatory cells. **Conclusion:** Both obesity and SARS-CoV-2 infection lead the body to an inflammatory state that is sometimes acute, sometimes chronic, but in both, uncontrolled. This inflammatory state most often ends up affecting the olfactory and gustatory epithelium, causing an important and sometimes even irreversible impairment of function.

Keywords: “COVID-19”; “Obesity”; and “Otolaryngology”.

1. Introdução

Em dezembro de 2019, no distrito de Wuhan, no nordeste da China, ocorreu um surto de pneumonia que se disseminou de forma acelerada pelo mundo. Em março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) decretou a pandemia da síndrome respiratória aguda grave, coronavírus-2 (SARS-CoV-2), de elevada transmissibilidade, pertencente aos vírus de RNA envelopado de fita simples. A afecção foi denominada doença Coronavírus 2019 (COVID-19) (Umakanthan et al., 2020).

A partir de então, profissionais da saúde passaram a lidar com uma doença de sinais e sintomas inespecíficos, como febre, tosse, mialgia e cefaleia, os mais comumente relatados. Outros, como diarreia, dor de garganta e anomalias de cheiro ou paladar também são descritos (Xavier et al., 2020). Nessa perspectiva, os pesquisadores se aprofundaram na busca por compreender as alterações do olfato e paladar associados à doença (Polat et al., 2021).

Pesquisadores descobriram que o SARS-CoV-2 causa uma doença que vai muito além de unicamente uma síndrome respiratória, gerando na verdade uma síndrome inflamatória

sistêmica, utilizando-se dos receptores para a enzima conversora da angiotensina-2 (receptores ACE-2) para infectar diversas células no nosso organismo. O coronavírus induz aumento dos linfócitos T-helper 1, diversas citocinas pró-inflamatórias, como as Interleucinas 1 e 6 (IL-1 e IL-6, respectivamente), além de diversas quimiocinas inflamatórias, como a quimiocina ligante 2 (CCL2) (Morais et al., 2020).

A inflamação é uma conhecida cascata de eventos no corpo humano que envolve a liberação pontual de mediadores, a expressão de receptores e respectiva resposta celular, tudo isso com o simples objetivo de se manter a homeostasia tecidual (Ellulu et al., 2017). De maneira semelhante com o que ocorre na fisiopatologia da obesidade, pacientes que apresentam síndrome metabólica, tem maior produção de adipocinas e citocinas pró inflamatórias produzidas pelo tecido adiposo, tais como a Interleucina 6 (IL-6), leptina e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) (Ellulu et al., 2017).

Em experimentos realizados em camundongos obesos, notou-se que as células gustativas destes produziam Interleucina 10 (IL-10) e TNF- α (Khan et al., 2020). Enquanto existe uma grande contribuição por parte da epigenética e do polimorfismo genético do indivíduo, não se pode negar que a obesidade, como processo patológico, por si só gera processos inflamatórios crônicos no corpo, processos estes que levam a degeneração celular em diversos tecidos (Khan et al., 2020; Ellulu et al., 2017).

Dois tecidos muito afetados por este processo são o olfatório e gustatório, o TNF- α conhecidamente leva a degeneração das células gustativas diminuindo o número de células presentes na língua e com isso levando a uma perda na capacidade gustativa. Muitas vezes este TNF- α é produzido pelas próprias células gustativas em resposta aos diversos estímulos pró-inflamatórios do corpo (Khan et al., 2020). Também é fato científico consolidado que o TNF- α , a IL-6 e a Caspase-3 estão associadas a perda significativa de neurônios sensoriais olfatórios e suas projeções axonais, por levarem o epitélio olfatório a um processo apoptótico indiscriminado, acarretam, com isso, a perda do sentido olfativo (Khan et al., 2020). A obesidade além de propiciar uma inflamação crônica, acaba por debilitar a resposta imune do organismo a invasões virais (Aminian et al., 2021; Moraes et al., 2020).

A síndrome inflamatória aguda ocasionada pela COVID-19 acaba por amplificar o processo inflamatório crônico provocado pela obesidade, levando a uma cascata inflamatória ainda mais grave, exacerbando a destruição celular dos diferentes tecidos afetados pela doença, incluindo os tecidos olfativo e gustativo (Aminian et al., 2021; Moraes et al., 2020).

Assim, o objetivo deste trabalho, é elucidar e resumir a correlação entre a obesidade, as alterações oro-naso-sensoriais, o processo inflamatório e a COVID-19, estabelecendo a interação entre ambas patologias, os mecanismos inflamatórios envolvidos, e o surgimento de tais alterações.

2. Metodologia

Este trabalho consiste de uma revisão narrativa de literatura que aborda sobre a correlação entre a obesidade e as alterações oro-naso-sensoriais e o processo inflamatório gerado pela COVID-19, caracterizada por propor a descrição e o desenvolvimento de um determinado assunto em um caráter mais amplo do que normalmente encontrado em outros tipos de trabalhos, o trabalho pode ser desenvolvido sob uma ótica teórica ou contextual, mediante análise e interpretação de produções científicas pré-existentes. Este tipo de produção científica realiza um compêndio de diferentes conhecimentos utilizando-se da descrição de temas abrangentes com o intuito de identificar lacunas de conhecimentos para subsidiar a realização de novas pesquisas (Rother, 2007).

O levantamento dos dados ocorreu entre os dias 15 e 21 de outubro de 2021 e levou em consideração os dados dos últimos 7 anos que atendiam aos quesitos do estudo. Foram utilizadas uma variedade de termos delimitadores de pesquisa e combinações nos arquivos dos bancos de dados PubMed, Research Gate e Google Acadêmico. Os termos e combinações utilizados foram: “*COVID-19 and inflammation*”, “*obesity and inflammation, loss of smell and loss of taste and COVID-19*”, “*oro-naso-sensory and COVID-19*”, “*obesity and oro-naso-sensory, anosmia and ageusia and COVID-19*”, “*anosmia and ageusia and obesity, obesity and COVID-19*”.

Foram incluídos estudos completos e gratuitos, disponíveis de forma eletrônica que abordassem a temática no artigo, publicados em português, inglês ou espanhol, no período de 2010 a 2020. Ademais, foram excluídos apostilas, cartas, editoriais, revisões, estudo/relato de caso, monografias, anais de eventos científicos, dissertações, teses, livros e documentos. Foi realizada uma análise descritiva para possibilitar a observância e a descrição dos dados, dessa forma, foi possível reunir as evidências científicas que abordavam sobre a temática em questão. Durante a fase de busca por meio do levantamento bibliográfico, foi realizada uma leitura de título e de resumo, e sequencialmente, os estudos pré-selecionados foram submetidos a leitura na íntegra.

Além disso, como metodologia para análise dos dados, foi utilizada a análise de conteúdo, sendo definida como um conjunto de técnicas de análise das comunicações a fim de obter indicadores que permitam a inferência de conhecimentos relativos às condições de produção ou recepção destas mensagens. Para seguimento da análise temática, o conteúdo das questões foi organizado e estruturado seguindo as fases sequenciais de pré-análise, exploração do material e o tratamento dos dados incluindo a interpretação dos resultados e inferências (Bardin, 2016).

Após essa etapa da leitura na íntegra, as publicações que se enquadravam nos critérios pré-determinados como inclusão, compuseram a versão final desta pesquisa. Inicialmente, realizamos um processo de busca, avaliação primária e catalogação dos dados obtidos. Obtivemos em nossas pesquisas 1479 produções científicas que se encaixavam em nossos diferentes descritores e combinações. Entre estes, foram selecionadas 153 produções e, posteriormente, em uma avaliação terciária, obtivemos o resultado final de 28 produções que foram as que melhor atendiam a todos os critérios impostos pela pesquisa.

3. Resultados e Discussão

TÍTULO	AUTOR/ ANO	TIPO DE ESTUDO/ OBJETIVO
Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications	ELLULU <i>et al.</i> 2017	Revisão Entender a relação entre a obesidade e inflamação com o mecanismo de ligação e as complicações
Obesity-induced inflammation: a metabolic dialogue in the language of inflammation	FERRANTE, 2007	Definir os componentes moleculares e celulares da inflamação induzida pela obesidade

Obesity-induced inflammation and insulin resistance: A mini-review on T-cells	NYAMBUYA et al. 2019	Revisão narrativa Entender o processo de inflamação induzida pela obesidade e resistência à insulina
Immune response, inflammation, and the clinical spectrum of COVID-19	GARCÍA 2020	Revisão Entender a Resposta Imunológica, Inflamação e o Espectro Clínico da COVID-19
The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention	TAY et al. 2020	Revisão Compreender a visão geral da fisiopatologia da infecção por SARS-CoV-2. Descrever a interação do SARS-CoV-2 com o sistema imunológico e a subsequente contribuição de respostas imunes disfuncionais para a progressão da doença
COVID-19 cytokine storm: The anger of inflammation.	MAHMUDPOUR et al. 2020	Elucidar a tempestade de ocitocinas produzidas pela COVID-19
Understanding SARS-CoV-2-mediated inflammatory responses: from mechanisms to potential therapeutic tools.	FU; CHENG; WU 2020	Revisão narrativa Discutir os vários mecanismos da inflamação mediada por SARS-CoV
SARS-CoV-2 triggers inflammatory responses and cell death through caspase-8 activation.	LI et al. 2020	Revisão Relatar que a infecção por SARS-CoV-2 ativa a caspase-8 para desencadear a apoptose celular e o processamento de citocinas inflamatórias nas células epiteliais do pulmão.
Flavonoids against the SARS-CoV-2 induced inflammatory storm	LISKOVA et al. 2021	Esta revisão destaca o estado atual do conhecimento sobre a utilidade dos flavonoides no manejo do COVID-19 e também aponta para os múltiplos efeitos biológicos dos flavonoides nas vias de sinalização associadas aos processos inflamatórios desregulados na patologia induzida pelo SARS-CoV- 2.
Innate immune and inflammatory responses to SARS-CoV-2: Implications for COVID-19	LOWERY; SARIOL; PERLMAN 2021	Revisão Revisar sobre as respostas imunes e inflamatórias inatas ao SARS-CoV-2: implicações para o COVID-19.
SARS-CoV-2 inflammatory syndrome. Clinical features and rationale for immunological treatment.	PRETE et al. 2020	Revisão Revisar o mecanismo de ação e a justificativa para o emprego de estratégias imunológicas, que vão desde drogas tradicionais sintetizadas quimicamente, anticorpos anti-citocinas, imunoglobulina humana para uso intravenoso, até vacinas.
Obesity and the increased risk for COVID-19: mechanisms and nutritional management.	MORAIS et al. 2021	Revisão A presente revisão explica as dietas que induzem a obesidade e a importância de diferentes alimentos neste processo.

Association of obesity with postacute sequelae of COVID-19.	AMINIAN et al. 2021	Análise retrospectiva de um registro clínico prospectivo e observacional. Avaliar a associação de obesidade com sequelas pós-agudas de COVID-19
Obesity could shift severe COVID-19 disease to younger ages.	KASS; DUGGAL; CINGOLANI 2020	Avaliar como a Obesidade pode transferir doença grave de COVID-19 para idades mais jovens
The loss of smell and taste in the COVID-19 outbreak: a tale of many countries	MULLOL et al. 2020	Revisão Avaliar o padrão da perda do olfato e do paladar
Prevalence and duration of acute loss of smell or taste in COVID-19 patients	LEE et al. 2020	Avaliar a prevalência e duração da perda aguda de olfato ou paladar em pacientes com COVID-19
Persisting Smell and Taste Disorders in Patients Who Recovered from SARS-CoV-2 Virus Infection	CHUDZIK et al. 2022	Analisar a prevalência de distúrbios do olfato e/ou paladar (DST) autorreferidos em um grupo de pacientes convalescentes após infecção pelo vírus SARS-CoV-2 e identificar fatores de risco para a doença.
Pathogenesis of dysgeusia in COVID-19 patients: a scoping review	MAHMOUD et al. 2021	Revisar o hipotético mecanismos de ação e etiopatogenia da disgeusia em pacientes com COVID-19
Olfactory bulb signal abnormality in patients with COVID-19 who present with neurologic symptoms	STRAUSS et al. 2020	Determinar se há evidência de imagem de patologia do aparelho olfatório em pacientes com COVID-19 e sintomas neurológicos
Elevated ACE-2 expression in the olfactory neuroepithelium: implications for anosmia and upper respiratory SARS-CoV-2 entry and replication	CHEN et al. 2020	Analisar a expressão elevada de ACE-2 no neuroepitélio olfatório e suas implicações para anosmia e entrada e replicação do SARS-CoV-2 respiratório superior
COVID 19-induced smell and taste impairments: putative impact on physiology	MEUNIER et al. 2021	Explicar os distúrbios e o modo de ação do vírus ao nível das cavidades nasal e oral.
SARS-CoV-2 infection in the central and peripheral nervous system-associated morbidities and their potential mechanism	KARUPPAN et al. 2021	Uma revisão abrangente do papel atualmente conhecido do SARS-CoV-2 e identificamos todos os problemas neurológicos relatados entre os relatos de casos de COVID-19 em todo o mundo.
Taste and smell as chemosensory dysfunctions in COVID-19 infection	PASSARELLI et al. 2020	Revisar a literatura sobre a presença de duas manifestações clínicas em pacientes com infecção por COVID-19 (SARS-CoV-2): perda do paladar (ageusia) e perda do olfato (anosmia).
Dysgeusia: A review in the context of COVID-19	THOMAS et al. 2021	Revisão sobre a disgeusia produzida pela COVID-19
Obesity and COVID-19: oronasal-sensory perception	KHAN; HICHAMI; KHAN 2020	Analisar a associação entre a obesidade e a COVID-19
COVID-19 related chemosensory changes in	BHUTANI et al. 2021	Indivíduos com obesidade apresentam alterações no olfato e no paladar. Perda de

individuals with self-reported obesity		olfato e paladar também são os sintomas neurológicos mais proeminentes do COVID-19, mas como a capacidade quimiossensorial presente em indivíduos com obesidade com diagnóstico positivo de COVID-19 é desconhecida.
Study of clinical and biological characteristics of Moroccan Covid-19 patients with and without olfactory and/or gustatory dysfunction	BENKIRANE et al. 2020	Descrever as características clínicas dos doentes marroquinos com COVID-19 e estabelecer a relação entre sintomas clínicos específicos, nomeadamente ageusia e/ou anosmia, com essas características.
The olfactory nerve: a shortcut for influenza and other viral diseases into the central nervous system	RIEL; VERDIJK; KUIKEN 2015	Analisar como o nervo olfatório pode ser um atalho para a gripe e outras doenças virais no sistema nervoso central

A obesidade e a inflamação

Inflamação é uma sequência ordenada de eventos com o objetivo de manutenção dos tecidos e a homeostasia dos órgãos. A liberação pontual de mediadores e expressão de receptores é essencial para completar o processo e restaurar os tecidos à sua condição original. A inflamação é uma resposta do organismo à presença de um agente patológico ou de uma injúria tecidual, esta resposta pode possuir um caráter protetivo ao tecido ou um caráter destrutivo, sempre servindo ao propósito de destruir ou diluir o patógeno e a injúria tecidual. A inflamação pode ser classificada em dois tipos: processo agudo que é caracterizado por sua curta duração, presença de edema e a migração intensa de leucócitos; processo crônico que é caracterizada por sua duração mais prolongada, pela presença de macrófagos e linfócitos, pela proliferação de vasos sanguíneos e pela proliferação de tecido conectivo (Ellulu et al., 2017).

Na atualidade, diversos estudos demonstram que o tecido adiposo é um participante ativo e um dos principais agentes na regulação e processos fisiológicos e patológicos, incluindo a imunidade e a inflamação. Macrófagos são considerados um importantíssimo componente do tecido adiposo, participando de múltiplas de suas atividades. Conhecidamente, o tecido adiposo possui a capacidade de produção e secreção de uma gama de fatores anti e pró inflamatórios, a exemplo: a leptina, a adipocina, a adiponectina, a resistina, a interleucina-6 (IL-6), o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), a proteína quimioatrativa de monócitos-1 (MCP-1), entre outras diversas citocinas e quimiocinas (Ellulu et al., 2017; Ferrante, 2007).

É um fato científico consolidado que a obesidade é responsável por causar um grande estresse no organismo, levando a diversas disfunções teciduais. Alguns dos tecidos afetados incluem, mas não se limitam ao: tecido adiposo, tecido hepático, tecido musculoesquelético, tecido pancreático, tecido digestório, tecido respiratório e sistema imune (Ferrante, 2007).

No cenário da obesidade, o tecido adiposo, um tecido de natureza heterogênea rico em células imunes e adipócitos, estimulado pelo grande excesso de energia e nutrientes disponíveis na obesidade, responde a esse estímulo com um processo de hiperplasia e hipertrofia dos adipócitos. Este processo progressivo de hiperplasia e hipertrofia sofrido pelos adipócitos acaba afetando o aporte sanguíneo a essas células, podendo levar a hipóxia tecidual (Ellulu et al., 2017; Ferrante, 2007).

A hipóxia é proposta como uma das possíveis etiologias da superexpressão das citocinas pro-inflamatórias em indivíduos obesos, fenômeno considerado o principal conectivo

entre a obesidade e o processo inflamatório; a hipóxia é responsável por excitar a infiltração macrófágica do tecido adiposo e o processo necrótico associado. Tais processos são responsáveis por ocasionar a produção e liberação descontrolada de mediadores pró-inflamatórios, resultando em uma inflamação inicialmente localizada apenas no tecido adiposo, porém que rapidamente se propaga em um processo inflamatório sistêmico generalizado e crônico, associado também ao desenvolvimento de diversas comorbidades comumente atribuídas a obesidade, entre elas, a síndrome metabólica (Ellulu et al., 2017; Ferrante, 2007; Nyambuya et al., 2019).

Um dos grandes marcos do processo inflamatório crônico é a alta concentração basal de citocinas pró-inflamatórias, principalmente, a TNF- α , a IL-1 β , a IL-6 e a MCP-1. Outro grande marco é o elevado recrutamento dos macrófagos, um dos principais produtores dos mediadores inflamatórios TNF- α , IL-6 e adipocinas. Outra importante característica observada em modelos experimentais em animais foi a presença de estresse oxidativo e um aumento importante na presença de ácidos graxos livres não esterificados (NEFA) no tecido adiposo. Todos esses fatores são conhecidos por induzirem a ativação dos macrófagos que passam a produzir em alta quantidade os seus mediadores inflamatórios que induzem um aumento na quantidade de glicose disponível no sangue que, por sua vez, auxilia na liberação de ainda mais NEFA, criando assim, um ciclo vicioso do processo inflamatório. Antigamente, pensava-se haver uma distinção das vias de sinalização e mediadores do processo inflamatório para a obesidade e para processos patológicos. Porém, nos dias atuais é aceito que ambos os processos utilizam das mesmas vias de sinalização e mediadores com sua principal diferença, sendo a intensidade e cronologia da reação inflamatória, mais aguda e violenta para patógenos e mais branda, prolongada e altamente adaptativa para a obesidade (Morais et al., 2020).

Tal processo inflamatório e estresse oxidativo, atuando sobre o tecido adiposo, são capazes de induzir a apoptose dos adipócitos que, conseqüentemente, libera mediadores quimiotáticos que, por sua vez, promovem a infiltração leucocitária, leucócitos esses responsáveis por produzir a resistina e a interleucina-1 β (IL-1 β) e, também, induzirem a produção de mediadores inflamatórios por parte dos macrófagos e dos adipócitos. Esse processo ocorre de modo subjacente ao que ocorre de forma crônica em todos os sistemas do corpo e das mudanças metabólicas induzidas pela obesidade, mediadas por um processo de resistência insulínica e desbalanço hormonal, desbalanço esse, que leva a uma desregulação da resposta imune do corpo podendo coincidir com as complicações ligadas a obesidade durante processos infecciosos (Ferrante, 2007; Moraes et al., 2020).

O TNF- α tem a capacidade de reduzir a sensibilidade insulínica das células, o que acaba cooperando com a maior liberação de NEFA e o conseqüente desenvolvimento de comorbidades como: diabetes tipo II, síndrome metabólica, entre outros. O conseqüente acúmulo desses ácidos graxos em pacientes obesos acabam por ativar as cascatas pró-inflamatórias das serina-treonina quinases que provocam o tecido adiposo a liberar mais IL-6. Já a IL-6, uma citocina chave para a fase aguda dos processos de resposta inflamatória, é conhecida por estimular a produção e secreção da proteína C-reativa (PCR), um importante marcador do processo inflamatório, e do fibrinogênio pelos hepatócitos, além de estimular a liberação de linfócitos e plaquetas pela medula óssea e no processo de ativação do endotélio e da hemostasia (Ellulu et al., 2017; Moraes et al., 2020).

Quando o tecido adiposo visceral se encontra aumentado, ocorre um processo de liberação de quimiocinas, principalmente, as quimiocinas CCL2, CCL5 e CCL8 que são responsáveis por aumentar consideravelmente a taxa de recrutamento de macrófagos para o tecido adiposo. Em cenários onde o tecido adiposo visceral se encontra mais esguio, a proporção de macrófagos no tecido é consideravelmente menor, nessas circunstâncias o

macrófago age na manutenção da sensibilidade insulínica, através da produção de interleucina-10 (IL-10) (Morais et al., 2020).

Quando tratamos de questões relacionadas à obesidade e ao processo inflamatório não podemos deixar de lado a adiponectina, uma proteína hormônio gerada e liberada pelos adipócitos e que tem ganhado cada vez mais importância dentro deste tema, devido aos seus impactos positivos no processo inflamatório, aterosclerose, diabetes mellitus tipo II e na resistência insulínica. Em indivíduos não obesos, essa proteína hormônio possui capacidades anti-inflamatórias, anti-oxidativas e vasoprotetivas, sendo capaz de reduzir o risco da aterosclerose, aumentando a produção local de óxido nítrico que, por sua vez, protege os vasos de disfunções endoteliais e inibe a formação de trombos e placas, diminuindo em até duas vezes os riscos de infarto agudo do miocárdio e diminuindo em sete vezes os riscos de progressão de calcificações coronarianas. Nos hepatócitos ela atua aumentando a sensibilidade insulínica, diminuindo a absorção de NEFAs, reduzindo a glicogênese e aumentando os processos oxidativos do fígado. No sistema nervoso central tem grande atuação na regulação do metabolismo, aumentando o gasto energético e diminuindo o ganho de peso. Além disso, ela também possui efeitos locais sobre o tecido adiposo, realizando uma superexpressão do gene Adipoq, aumentando a massa do tecido adiposo pelo aumento da replicação de adipócitos (Ellulu et al., 2017; Moraes et al., 2020; Nyambuya et al., 2019).

Diversos estudos comprovam que o ganho de peso e a obesidade são capazes de reduzir significativamente a presença da adiponectina no corpo, mesmo com a importância do tecido adiposo visceral para a produção e secreção da mesma, sendo este o principal tecido adiposo para a realização dessa função. Esta contradição, no entanto, pode ser explicada através de teorias recentes, atualmente existe uma suposição de que o aumento da concentração sérica dos mediadores inflamatórios, produzidos e secretados pelos adipócitos, tem a capacidade de reduzir ou mesmo inibir a síntese e secreção da adiponectina. A baixa dos níveis da adiponectina tem como possível consequência o aumento da trigliceridemia, o aumento da glicemia, uma diminuição dos níveis de HDL-colesterol, também podendo ser associada a hipertensão, maiores riscos de desenvolvimento síndrome metabólica, maiores riscos de aterosclerose, uma diminuição do tamanho das partículas de LDL-colesterol e uma maior presença de marcadores inflamatórios no organismo, além de ser associada ao desenvolvimento de diversos carcinomas. Essa diminuição somada aos altos níveis de leptina também são responsáveis por estimular a transcrição de genes pró-inflamatórios mediados pelo fator de transcrição NF-kB (Ellulu et al., 2017; Moraes et al., 2020; Nyambuya et al., 2019).

A obesidade possui a capacidade de alterar negativamente tanto a estrutura quanto a forma do tecido imune, tais disfunções ocorrem devido o acúmulo de lipídeos ectópicos em órgãos como a medula óssea, o timo e os órgãos linfoides secundários, acúmulo este que altera drasticamente a arquitetura do tecido linfoide, a qual é essencial para o funcionamento adequado do sistema e maturação de suas células, comprometendo, desta forma, a resposta imune do organismo. Curiosamente, este acúmulo ocorre de forma natural no decorrer do envelhecimento, prejudicando a imunidade dos idosos, no entanto, foi descoberto em experimentos com animais que uma dieta com restrição em energética durante o processo de envelhecimento impedia esse processo de acúmulo. Por este fato, podemos constatar que a obesidade pode levar a uma senescência prematura da imunidade (Morais et al., 2020).

Outra importante descoberta da atualidade foi de como a obesidade pode gerar alterações no intestino e em sua microbiota, estudos sugerem que o acúmulo de tecido adiposo visceral, por um mecanismo ainda não compreendido, gera uma disfunção na microflora intestinal, por intermédio do estresse oxidativo. Por sua vez, essa disfunção da microbiota

causa alterações na barreira intestinal, aumentando a sua permeabilidade, permitindo a passagem de lipopolissacarídeos (LPS) para o sangue, induzindo a endotoxemia. Em pesquisas recentes, foi constatado que a comunicação entre os sistemas digestório, nervoso e o tecido adiposo é fundamental na manutenção do balanço energético e comprometimentos nessa comunicação, normalmente ocasionados pela obesidade ou diabetes mellitus II, podem levar ao desenvolvimento da endotoxemia metabólica e, conseqüentemente, levar a uma inflamação metabólica e a resistência insulínica, em função da ativação dos macrófagos induzida pelo aumento da presença de LPS no plasma (Morais et al., 2020).

Por meio de experimentos realizados em ratos obesos, que apresentavam o quadro acima descrito, foi possível averiguar uma diversidade de alterações no sistema de defesa, entre elas, a diminuição dos interferons tipo I (IFN- α e IFN- β), atraso na expressão do IL-6 e TNF- α que, conseqüentemente, aumenta as suas concentrações, um prejuízo na citotoxicidade das células Natural Killer (NK), redução da capacidade de apresentação de antígenos das células dendríticas (CDs) às células T, desta maneira, prejudicando o recrutamento de monócitos e linfócitos T-CD8+, reduzindo a produção de interleucina-12 (IL-12) e interleucina-10 (IL-10). Também foi possível constatar um prejuízo na produção e manutenção da funcionalidade de células de memória T-CD8+ antígeno específicas e uma queda na citotoxicidade dos linfócitos T-CD8+ efetores (Morais et al., 2020; Nyambuya et al., 2019).

Numerosos estudos apresentaram resultados semelhantes, onde foi possível verificar uma clara ligação entre a obesidade, um processo inflamatório crônico e uma conseqüente imunossupressão. Nos resultados de tais estudos, observou-se uma ampla queda nas titulações de anticorpos e um grande aumento no número de células T-reguladoras imunossupressoras. Também foi possível constatar, como a alta na produção e liberação de IL-10, uma citocina imunossupressora, é capaz de diminuir a funcionalidade das CDs, prejudicando seu processo de apresentação de antígenos às células T-CD4+ e T-CD8+, constatou-se também como essa inflamação crônica impacta negativamente no número de CDs e em seu processo de maturação. Ainda mais, foi possível averiguar que a endotoxemia, por meio de sua influência sobre os receptores Toll-like-4 (TLR-4) e pela capacidade de induzir os macrófagos a produzirem as citocinas IL-1 β , TNF- α e IL-6, impacta negativamente a imunidade, já que essas citocinas influenciam no funcionamento do fator de transcrição NF- κ B, induzindo o acúmulo e a ativação de células supressoras do derivado mielóide (MDSCs), responsáveis por interromper a maturação de macrófagos, CDs e granulócitos (Khan et al., 2020; Moraes et al., 2020).

Outros processos imunossupressores que podem ser associados às altas taxas de índice de massa corpórea (IMC) são: a explosão da atividade oxidativa dos monócitos, redução da atividade das células-T, o envelhecimento precoce do timo, uma baixa na contagem de subconjuntos leucocitários e diminuição de sua proliferação policlonal (Khan et al., 2020).

A COVID-19, a inflamação e as alterações oro-naso-sensoriais

A COVID-19 pode apresentar um amplo espectro de manifestações, que vão desde o assintomático a casos extremamente graves com necessidade de internação em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) (Aminian et al., 2021).

O processo infeccioso do SARS-CoV-2 se inicia com a ligação do vírus a uma célula hospedeira, a teoria mais aceita de como esta ligação ocorre é pela interação entre a glicoproteína de superfície viral Spike (proteína S), uma estrutura molecular capaz de evadir a resposta imune do hospedeiro e detentora de uma mutação que aumenta significativamente sua capacidade de ligação, com o receptor de membrana ACE2 (sigla

em inglês para enzima conversora da angiotensina 2) da célula hospedeira, permitindo a entrada do material viral para dentro desta e como consequência leva a internalização do receptor ACE2 levando a diminuição na regulação deste (Meunier et al., 2021; Strauss et al., 2020).

Enquanto que o vírus possui uma atração maior pelas células das vias aéreas que apresentam o ACE2, tais como as células epiteliais das vias aéreas, as células alveolares, as células do endotélio vascular e os macrófagos alveolares, diversas células no organismo expressam esse receptor e, portanto, são suscetíveis a infecção pelo SARS-CoV-2. O receptor ACE2 tem sido demonstrado como um importante regulador do Sistema Renina-Angiotensina (SRA), portanto, a redução de suas funções pela invasão viral podem resultar em disfunções do SRA influenciando na pressão sanguínea, no balanço hidroeletrólítico do corpo, nos processos inflamatórios do corpo e na permeabilidade vascular da região afetada (Mahmoud et al., 2021; Strauss et al., 2020).

A internalização do ACE2 resulta em um excesso da função da angiotensina II (AngII), que pela ausência dos receptores ACE2 acaba por não ter oposição, e uma diminuição dos níveis de angiotensina-(1-7), um heptapeptídeo chave no processo contra regulatório em inúmeros processos fisiopatológicos relacionados aos receptores da angiotensina tipo 1 (AT1R), esse prejuízo das funções da angiotensina-(1-7) e do ACE2 em função da invasão viral acabam levando a uma deterioração da função e lesão dos tecidos afetados, principalmente dos pulmões (Karuppan et al., 2021; Mahmudpour et al., 2020).

O desequilíbrio nos níveis de ACE2/ACE e a desregulação do eixo angiotensina II /AT1R do SRA são reconhecidos como dois dos principais componentes da famigerada tempestade de citocinas, fenômeno esse observado em pacientes com COVID-19 que evoluíram para estados mais graves da doença. A perda do efeito modulador da angiotensina-(1-7) através da ligação desta com o receptor Mas (MasR), capaz de atenuar a resposta inflamatória do corpo, é possivelmente outro contribuinte para o estado hiper inflamatório notado nos casos graves de COVID-19 (Karuppan et al., 2021; Mahmudpour et al., 2020).

Enquanto vírus citopáticos como o SARS-CoV-2 são capazes de induzir a lesão e morte celular como produtos de seu ciclo de replicação, ciclo que leva a piroptose, uma forma altamente inflamatória de morte celular programada que é comumente observada com vírus citopáticos, e ao extravasamento vascular, eventos gatilhos para a subsequente resposta inflamatória. Altos níveis de IL-1 β são liberados durante o processo de piroptose juntamente a uma diversidade de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs), como o material genético viral, e a padrões moleculares associados a danos (DAMPs), incluindo ATP, material genético celular e oligômeros ASC, estes são então detectados pelas células epiteliais e pelos macrófagos alveolares através de uma variedade de receptores de reconhecimento de padrões (PRRs), resultando em uma verdadeira onda inflamatória local, envolvendo uma secreção aumentada de fatores pro-inflamatórios, quimiocinas e citocinas como a IL-6, o interferon gamma (IFN γ), a MCP1 e a proteína 10 induzida pelo interferon gamma (IP-10), atraindo, assim, células imunes, notavelmente os linfócitos T e os monócitos (García et al., 2020; Lowery et al., 2021; Prete et al., 2020; Tay et al., 2020; Zhang; Wirtz, 2022).

Normalmente a resposta inflamatória inicial seria o suficiente para combater o processo infeccioso viral, no entanto, nos casos de pacientes infectados com COVID-19, especialmente aqueles com estágios mais severos da doença, ocorre uma disfunção da resposta imune, onde os níveis plasmáticos de IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, fator estimulador de colônia de granulócitos (G-CSF), IP-10, MCP1, proteína inflamatória de macrófagos 1 α (MIP1 α), fator de necrose tumoral (TNF), entre outras citocinas e quimiocinas, aumentam continuamente, recrutando mais e mais células de defesa, incluindo os

monócitos inflamatórios CD14+CD16+, células responsáveis por secretar uma variedade de citocinas incluindo a MCP1, a IP-10 e a MIP1 α , resultando na chamada tempestade inflamatória (García et al., 2020; Mahmudpour et al., 2020; Tay et al., 2020).

Das diversas células humanas que possuem o receptor ACE2 e são sensíveis a infecção e consequente processo inflamatório do SARS-CoV-2 estão as células caliciformes secretoras da mucosa nasal e as células epiteliais da língua, as papilas gustativas e epitélio das glândulas salivares. Como consequência direta e indireta da infecção dessas células em específico dois dos sintomas mais marcantes, e do qual trataremos neste trabalho, são os comprometimentos oro-naso-sensoriais, que em seu estágio mais avançado podem levar a uma ageusia e/ou uma anosmia, que podem durar apenas a fase ativa da COVID-19 ou perdurar muito após a resolução da doença (Mahmoud et al., 2021; Passarelli et al., 2020).

As células epiteliais da língua amplamente apresentam o receptor ACE2, concedendo ao SARS-Cov-2 uma porta de entrada, porém ainda é desconhecido se as papilas gustativas e as células gustativas realmente apresentam receptores ACE2, no entanto existe uma teoria sobre uma porta de entrada alternativa, os receptores Toll-like (TLRs), receptores sensíveis ao RNA viral e abundantemente expressos nas células gustativas, particularmente as de tipo II e tipo III, estes receptores também se provaram sensíveis ao IFN- γ , experimentos com administração de IFN- γ exógeno levou a inflamação e consequente morte das células gustativas, essas células também demonstraram grande sensibilidade ao IL-6 com efeitos semelhantes. Essa morte de células gustatórias por sua vez traz grande prejuízo na percepção do paladar (Liskova et al., 2021; Mahmoud et al., 2021; Meunier et al., 2021).

Outra teoria para a ageusia causada pela infecção do SARS-Cov-2 é o possível dano direto que ele pode causar aos nervos. Enquanto ainda não tenha sido comprovado, a detecção de receptores ACE2 no sistema nervoso central (SNC) e a infinidade de relatos sobre pacientes manifestando comprometimentos neurológicos variados, sugerem que este vírus pode infectar e, seja por replicação ou por exacerbação de processo inflamatório, danificar ou mesmo destruir células nervosas humanas. Se unirmos essa teoria ao fato de que o sentido do paladar é transmitido ao SNC através de três pares de nervos cranianos diferentes, o nervo facial (NC VII), o nervo glossofaríngeo (NC IX) e o nervo vago (NC X), todos os três sendo necessários para uma melhor qualidade na transmissão sensorial dos sabores primários (doce, salgado, amargo, azedo, kokumi e umami), não é de se surpreender que qualquer forma de dano em qualquer um desses nervos pode atrapalhar de modo significativo a capacidade oro sensorial do paciente (Meunier et al., 2021; Thomas et al., 2021).

A teoria da invasão e dano direto aos nervos pode explicar também o fenômeno das alterações naso sensoriais, e possível anosmia, comumente associada a COVID-19. Estudos observacionais realizados em laboratório propõem que o SARS-CoV-2 é capaz de infectar os receptores olfativos no epitélio nasal e, através deste, migraria para o bulbo olfatório e depois para a diversas estruturas da arquitetura cerebral, tal como o bulbo raquidiano, a porção inferior do tronco encefálico, o tálamo e até mesmo o córtex cerebral. A partir dessa invasão existem, em teoria, duas formas de o vírus danificar o sentido do olfato, uma delas é por ação direta sobre os nervos olfatórios invadidos, seja por replicação ou inflamação, levando a um processo neurodegenerativo dos nervos olfatórios, por outro lado, ao invadir o SNC, o vírus pode atuar sobre as micróglias, célula do sistema nervoso central que, entre outros papéis, tem funções similares à exercida pelos leucócitos na corrente sanguínea (Chudzik et al., 2022; Meunier et al., 2021; Riel et al., 2014).

Como em outras partes do corpo, ao invadir o SNC, o SARS-CoV-2 provoca um acentuado aumento na presença de citocinas pro-inflamatórias induzindo uma ativação inflamatória das micróglia o que pode levar a danos significativos na barreira hematoencefálica e ao acúmulo de agregados tóxicos insolúveis em diferentes regiões do encéfalo causando alterações neuropatológicas, que podem ocorrer inclusive nas regiões neurais responsáveis por processar e decifrar as informações olfativas transmitidas pelo bulbo olfatório, comprometendo o sentido do olfato, e no pior dos casos, levando a completa anosmia (Riel et al., 2014)

Outra teoria para a anosmia causada pela COVID-19 propõe que ao invés de infectar o nervo olfativo, seja invadindo os receptores pela cavidade nasofaríngea seja pela via hematogênica, o vírus na verdade se utilizaria da alta incidência de receptores ACE2 e TMPRSS2 na fenda olfativa para infectar as células sustentaculares da mucosa olfatória, detentoras de um número abundante de receptores ACE2, e que através do processo hiper inflamatório e da tempestade de citocinas, destruiria direta e indiretamente essas células causando um grande prejuízo a arquitetura da mucosa nasal, podendo até mesmo, mais ainda de forma indireta, afetar os receptores olfativos e as terminações axonais dos nervos olfativos (Fu et al., 2020; Mahmoud et al., 2021; Mullol et al., 2020; Tay et al., 2020).

Qualquer que seja a via que leve a anosmia um fato em comum é a dificuldade na recuperação dos neurônios olfativos, já que podem levar meses ou anos para uma recuperação que pode nem mesmo ser completa (Lee et al., 2020; Mullol et al., 2020; Riel et al., 2014).

Enquanto não podem ser considerados os sintomas mais ameaçadores ou com maior risco de vida quando se trata da COVID-19, é inegável que a anosmia e a ageusia trazem com si um grande potencial de abalo psicológico para os pacientes, especialmente quando levamos em consideração a importância de ambos os sentidos no processo de criação de novas memórias e associação destas a sentimentos e vivências.

A obesidade e as alterações oro-naso-sensoriais

Anteriormente estabelecemos e esclarecemos a conexão entre a ageusia e a anosmia com a COVID-19 e seu processo inflamatório. Agora iremos elucidar a conexão entre a obesidade e estas alterações sensoriais. Apesar de que seu mecanismo fisiopatológico ainda não é plenamente compreendido, já é um fato constatado que altas taxas de citocinas pró inflamatórias, oriundas do processo inflamatório crônico causado pela obesidade acaba por diminuir significativamente o número de papilas gustativas e células progenitoras gustativas nas papilas da língua, acredita-se que o TNF- α e a IL-10 circulantes e produzidos pelas papilas gustativas são os principais responsáveis por degenerar o epitélio gustativo, levando a uma perda ou diminuição do paladar. Além disso, a inflamação induzida por LPS é capaz de diminuir o tempo de vida das células gustativas maduras (Bhutani et al., 2021; Wang et al., 2020).

Quanto a anosmia e sua relação com a inflamação e a obesidade, uma conexão recente foi descoberta entre a apoptose e a inflamação da mucosa olfatória, onde um aumento significativo na atividade da caspase-3 é associada uma perda marcante dos neurônios olfativos e suas projeções axoniais paralelo a uma expressão aumentada da Iba-1, sugerindo um aumento nas células pró-inflamatórias. Estudos realizados in vitro demonstraram que o TNF- α é capaz de induzir a apoptose nas células componentes do epitélio olfativo, podendo resultar na perda de neurônios olfativos, demonstrando uma clara e significativa influência do aumento da massa corpórea com a diminuição da percepção olfativa. Ao analisarmos as informações supracitadas é possível enxergar claramente a associação entre a obesidade, processo inflamatório crônico causado por

esta e os prejuízos nos sentidos do olfato e paladar (Benkirane et al., 2020; Chen et al., 2020; Li et al., 2020).

4. Conclusão

Como foi demonstrado ao longo deste trabalho, tanto a obesidade quanto a infecção pelo SARS-CoV-2 levam o corpo a um estado inflamatório por vezes agudo, por vezes crônico, mas em ambos, descontrolado. Esse estado inflamatório na maioria das vezes acaba por afetar o epitélio olfatório e gustativo, causando um prejuízo de função importante e, algumas vezes, até mesmo irreversível. Prejuízo esse que representam uma gama de consequências psicológicas para os pacientes, alterando uma parte importante de suas vidas, seja na composição de novas memórias, no processo de recordar memórias afetivas associadas aos sentidos do olfato e paladar ou mesmo no processo da alimentação, considerado por muitos uma atividade prazerosa. A perda ou detrimento de qualquer uma dessas áreas pode facilmente acarretar problemas psicológicos naqueles afetados, podendo levá-los a um processo depressivo.

Atribuindo ainda o fato de que a obesidade, como já previamente dito, prejudica muito o sistema de defesa responsável por combater infecções virais e vendo como a infecção pelo SARS-CoV-2 tende a agravar e somar o processo inflamatório preexistente na obesidade, não é de se espantar que esta condição é um dos maiores e principais fatores de risco para a gravidade em pacientes com COVID-19 e, muitos desses, que desenvolvem alterações oro-naso-sensoriais tendem a ter um prejuízo maior dessa função que pode durar por meses e, em alguns casos já documentados, perdura até os dias atuais. Por fim, gostaríamos apenas de salientar a necessidade da manutenção do cuidado preventivo contra a obesidade e a COVID-19, tendo a obesidade como uma pandemia que continua a piorar a cada dia sem um sinal claro de melhora, afetando cada dia mais a sociedade e a COVID-19, também uma pandemia, só que está apresentando vacina e um certo controle, mas que, no entanto, ainda apresenta muita incerteza quanto ao seu futuro e se haverá mesmo um fim.

Referências

Aminian, A., Bena, J., Pantalone, K. M., & Burguera, B. (2021). Association of obesity with postacute sequelae of COVID -19. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 23(9), 2183–2188. <https://doi.org/10.1111/dom.14454>

Bardin, L. (2016). Análise de conteúdo. São Paulo: Edições 70

Benkirane, H., Heikel, J., Laamiri, F. Z., Bouziani, A., Lahmam, H., Al-Jawaldeh, A., El Haloui, N., Ennibi, K., Akhtar-Khan, N., El Fahime, E. M., Obtel, M., Barkat, A., & Aguenou, H. (2020). Study of Clinical and Biological Characteristics of Moroccan Covid-19 Patients With and Without Olfactory and/or Gustatory Dysfunction. *Frontiers in Physiology*, 11, 595005. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.595005>

Bhutani, S., Coppin, G., Veldhuizen, M. G., Parma, V., & Joseph, P. V. (2021). COVID-19 Related Chemosensory Changes in Individuals with Self-Reported Obesity. *Rhinology Journal*. <https://doi.org/10.1101/2021.02.28.21252536>

Chen, M., Shen, W., Rowan, N. R., Kulaga, H., Hillel, A., Ramanathan, M., & Lane, A. P. (2020). Elevated ACE-2 expression in the olfactory neuroepithelium: implications for anosmia and upper respiratory SARS-CoV-2 entry and replication. *European Respiratory Journal*, 56(3), 2001948. <https://doi.org/10.1183/13993003.01948-2020>

Chudzik, M., Babicki, M., Mastalerz-Migas, A., & Kapusta, J. (2022). Persisting Smell and Taste Disorders in Patients Who Recovered from SARS-CoV-2 Virus Infection—Data from the Polish PoLoCOV-CVD Study. *Viruses*, 14(8), 1763. <https://doi.org/10.3390/v14081763>

Ellulu, M. S., Patimah, I., Khaza'ai, H., Rahmat, A., & Abed, Y. (2017). Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Archives of Medical Science*, 13(4), 851–863. <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.58928>

Ferrante, A. W. (2007). Obesity-induced inflammation: a metabolic dialogue in the language of inflammation. *Journal of Internal Medicine*, 262(4), 408–414. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2007.01852.x>

Fu, Y., Cheng, Y., & Wu, Y. (2020). Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. *Virologica Sinica*, 35. <https://doi.org/10.1007/s12250-020-00207-4>

García, L. F. (2020). Immune Response, Inflammation, and the Clinical Spectrum of COVID-19. *Frontiers in Immunology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01441>

Karuppan, M. K. M., Devadoss, D., Nair, M., Chand, H. S., & Lakshmana, M. K. (2021). SARS-CoV-2 Infection in the Central and Peripheral Nervous System-Associated Morbidities and Their Potential Mechanism. *Molecular Neurobiology*, 58(6), 1–16. <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02245-1>

Khan, A. S., Hichami, A., & Khan, N. A. (2020). Obesity and COVID-19: Oro-Naso-Sensory Perception. *Journal of Clinical Medicine*, 9(7), 2158. <https://doi.org/10.3390/jcm9072158>

Li, S., Zhang, Y., Guan, Z., Li, H., Ye, M., Chen, X., Shen, J., Zhou, Y., Shi, Z.-L., Zhou, P., & Peng, K. (2020). SARS-CoV-2 triggers inflammatory responses and cell death through caspase-8 activation. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 5. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00334-0>

Liskova, A., Samec, M., Koklesova, L., Samuel, S. M., Zhai, K., Al-Ishaq, R. K., Abotaleb, M., Nosal, V., Kajo, K., Ashrafizadeh, M., Zarrabi, A., Brockmueller, A., Shakibaei, M., Sabaka, P., Mozos, I., Ullrich, D., Prosecky, R., La Rocca, G., Caprnda, M., & Büsselberg, D. (2021). Flavonoids against the SARS-CoV-2 induced inflammatory storm. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 138, 111430. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111430>

Lowery, S. A., Sariol, A., & Perlman, S. (2021). Innate immune and inflammatory responses to SARS-CoV-2: Implications for COVID-19. *Cell Host & Microbe*, 29(7), 1052–1062. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.05.004>

Morais, A. H. de A., Passos, T. S., Vale, S. H. de L., Maia, J. K. da S., & Maciel, B. L. L. (2020). Obesity and the increased risk for COVID-19: mechanisms and nutritional management. *Nutrition Research Reviews*, 34(2), 1–13. <https://doi.org/10.1017/S095442242000027X>

Mullol, J., Alobid, I., Mariño-Sánchez, F., Izquierdo-Domínguez, A., Marin, C., Klimek, L., Wang, D.-Y., & Liu, Z. (2020). The Loss of Smell and Taste in the COVID-19 Outbreak: a Tale of Many Countries. *Current Allergy and Asthma Reports*, 20(10). <https://doi.org/10.1007/s11882-020-00961-1>

Nyambuya, T. M., Dlodla, P. V., Mxinwa, V., & Nkambule, B. B. (2019). Obesity-induced inflammation and insulin resistance: A mini-review on T-cells. *Metabolism Open*, 3, 100015. <https://doi.org/10.1016/j.metop.2019.100015>

Passarelli, P. C., Lopez, M. A., Mastandrea Bonaviri, G. N., Garcia-Godoy, F., & D'Addona, A. (2020). Taste and smell as chemosensory dysfunctions in COVID-19 infection. *American Journal of Dentistry*, 33(3), 135–137. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32470238/#:~:text=Only%20one%20study%20recorde d%20both>

Polat, B., Yilmaz, N. H., Altin, G., Atakan, Z., & Mert, A. (2021). Olfactory and Gustatory Dysfunctions in COVID-19 Patients. *Journal of Craniofacial Surgery, Publish Ahead of Print*. <https://doi.org/10.1097/scs.00000000000007412>

Prete, M., Favoino, E., Catacchio, G., Racanelli, V., & Perosa, F. (2020). SARS-CoV-2 Inflammatory Syndrome. Clinical Features and Rationale for Immunological Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(9), 3377. <https://doi.org/10.3390/ijms21093377>

Riel, D. van, Verdijk, R., & Kuiken, T. (2014). The olfactory nerve: a shortcut for influenza and other viral diseases into the central nervous system. *The Journal of Pathology*, 235(2), 277–287. <https://doi.org/10.1002/path.4461>

Rother, E. T. (2007). Revisão sistemática X revisão narrativa. *Acta Paulista de Enfermagem*, 20(2), v–vi. <https://doi.org/10.1590/s0103-21002007000200001>

Strauss, S. B., Lantos, J. E., Heier, L. A., Shatzkes, D. R., & Phillips, C. D. (2020). Olfactory Bulb Signal Abnormality in Patients with COVID-19 Who Present with Neurologic Symptoms. *American Journal of Neuroradiology*, 41(10), 1882–1887. <https://doi.org/10.3174/ajnr.a6751>

Tay, M. Z., Poh, C. M., Rénia, L., MacAry, P. A., & Ng, L. F. P. (2020). The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews Immunology*, 20(6), 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>

Thomas, D. C., Chablani, D., Parekh, S., Pichammal, R. C., Shanmugasundaram, K., & Pitchumani, P. K. (2021). Dysgeusia. *Journal of the American Dental Association* (1939), 153(3). <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2021.08.009>

Umakanthan, S. (2020). Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad Med J* .., 96(1142). <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138234>

Wang, Z., Zhou, J., Marshall, B., Rekaya, R., Ye, K., & Liu, H.-X. (2020). SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is Enriched in a Subpopulation of Mouse Tongue Epithelial Cells in Nongustatory Papillae but Not in Taste Buds or Embryonic Oral Epithelium. *ACS Pharmacology & Translational Science*, 3(4), 749–758. <https://doi.org/10.1021/acsptsci.0c00062>

Xavier, A. R., Silva, J. S., Almeida, J. P. C. L., Conceição, J. F. F., Lacerda, G. S., & Kanaan, S. (2020). COVID-19: clinical and laboratory manifestations in novel coronavirus infection. *Jornal Brasileiro de Patologia E Medicina Laboratorial*, 56. <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20200049>

Zhang, J., & Wirtz, S. (2022). Does Pyroptosis Play a Role in Inflammasome-Related Disorders? *International Journal of Molecular Sciences*, 23(18), 10453. <https://doi.org/10.3390/ijms231810453>