



Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

PROTOCOLLO DI STUDIO

STUDIO OSSERVAZIONALE

Protocollo versione 1.0, data 30/03/2020

Titolo del progetto

STUDIO OSSERVAZIONALE DEI DANNI DA COVID-19 SULL'OLFATTO E SUL GUSTO

Centro di coordinamento

SC di OTORINOLARINGOIATRIA
IRCCS San Matteo Pavia
Università di Pavia
V.le Golgi 19
27100 Pavia
Italy
Tel. +39 0382503740
Fax +39 0382503668
Email: m.benazzo@smatteo.pv.it

Responsabili scientifici

Professor Marco Benazzo
Direttore S.C. di Otorinolaringoiatria

Professor Raffaele Bruno
Direttore S.C. di Malattie Infettive

Professor Fausto Baldanti
Direttore Laboratorio di Virologia Molecolare

Team clinico

Dott.ssa Anna Calastri
Medico specializzando Otorinolaringoiatria
Università di Pavia

Dr.ssa Eugenia Maiorano
Medico specializzando Otorinolaringoiatria
Università di Pavia

Aspetti statistici

dr.ssa Virginia Valeria Ferretti

dr.ssa Catherine Klersy

UOS Epidemiologia Clinica e Biometria

Fondazione IRCCS San Matteo Pavia

Centri partecipanti

S.C. Otorinolaringoiatria
Fondazione IRCCS San Matteo Pavia

S.C. Malattie infettive
Fondazione IRCCS San Matteo Pavia

S.C. Pneumologia
Fondazione IRCCS San Matteo Pavia

S.C. Medicina Interna
Fondazione IRCCS San Matteo Pavia

Laboratorio di Virologia molecolare
Fondazione IRCCS San Matteo Pavia

S.C di Pronto Soccorso
Fondazione IRCCS San Matteo Pavia

Titolo dello studio

STUDIO OSSERVAZIONALE DEI DANNI DA COVID-19 SULL'OLFATTO E SUL GUSTO

Introduzione e razionale

Il 30 gennaio 2020 l'OMS ha dichiarato che il focolaio internazionale da nuovo Coronavirus, identificato il 9 gennaio e denominato successivamente SARS-CoV2 o COVID-19, è un'emergenza di sanità pubblica di rilevanza internazionale (Public Health Emergency of International Concern PHIEC). In seguito a tale dichiarazione il Consiglio dei Ministri italiano ha dichiarato lo stato di emergenza sanitaria in Italia.

I quadri clinici correlabili all'infezione da questo virus sono stati inizialmente descritti a dicembre 2019 a Wuhan in Cina e si sono rapidamente diffusi ad altre parti della Cina, poi in Europa, Nord America e Asia.

In data 19/03/2020 a livello mondiale sono stati registrati 41.035 casi di cui 3405 decessi e 4400 guarigioni.

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità WHO un'epidemia è definita come "la presenza di più casi rispetto all'atteso di una particolare malattia in una determinata area, in uno specifico gruppo di persone in un determinato periodo di tempo" e può essere dovuta all'emergenza di un nuovo agente patogeno o a mutazioni genetiche di un agente già esistente che lo rendono più virulento, o alla recente introduzione di un agente in un ambiente dove non era presente prima, insieme a una diversa suscettibilità dell'ospite o a nuove modalità di contagio. Una pandemia è definita invece "un'epidemia che si diffonde a più continenti o in tutto il mondo". Quindi le due entità sono distinte solo secondo un criterio di diffusione geografica, non di gravità della malattia in termini di morti e malati.

I Coronavirus sono virus a RNA che causano per lo più infezioni non gravi delle prime vie aeree. Alcuni però hanno un tropismo per le basse vie aeree e causano quadri clinici gravi come le infezioni SARS e MERS.

L'infezione SARS-CoV (1) (severe acute respiratory syndrome) è stata descritta per la prima volta in Cina nel 2002 e ha determinato morbilità e mortalità mediante il meccanismo della sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS). In tale quadro l'infezione dell'epitelio delle vie respiratorie inferiori, mediata dall'interazione della proteina di superficie del virus con il recettore d'ingresso ACE2, scatena una violenta infiammazione acuta a livello polmonare che porta alla formazione di uno strato di fibrina sugli alveoli polmonari, impedendo così gli scambi gassosi.

L'infezione MERS middle east respiratory syndrome è originata nel 2012 in Arabia Saudita.

Il virus SARS-CoV2 condivide per il 79,5% la sequenza genica del coronavirus della SARS-CoV. Condivide anche lo stesso recettore di ingresso ACE2.

Il Coronavirus 2019 è stato sequenziato, a partire da metà gennaio 2020, in più laboratori di diversi paesi del mondo ma non si hanno ancora dati sufficienti per definire la specie animale di origine, che risulta però

essere verosimilmente una specie di pipistrelli. Nonostante ciò è stato accertato che il mercato del pesce di Wuhan è stato il punto di partenza del focolaio.

Il virus che si sta diffondendo nel mondo ha la stessa sequenza genica del virus originariamente isolato a Wuhan per cui non vi sono state mutazioni che hanno modificato il comportamento biologico del virus.

Il meccanismo principale di trasmissione del COVID-19 è per via aerea (saliva e aerosol delle secrezioni con tosse e starnuti) e in minor misura per contatto diretto ravvicinato o per via orofecale. Questo contagio avviene attraverso il contatto con casi sintomatici ma è possibile, pur molto meno frequentemente, la possibilità di trasmissione da un soggetto infetto asintomatico.

Il periodo di incubazione è limitato, con una media di 5-6 giorni e un range temporale da 2 a 14 giorni.

I sintomi di presentazione dell'infezione da SARS-CoV2 non sono specifici, essendo simili a quelli di una sindrome influenzale. Diversi studi descrivono manifestazioni cliniche con sfumati sintomi respiratori, mialgia, astenia che si trasformano spesso in febbre (83-99%), tosse secca (59-82%) e dispnea (55%). A differenza del virus SARS-CoV(1) i pazienti infetti raramente presentano segni di interessamento delle alte vie aeree.

Il quadro può evolvere in una polmonite con quadro radiologico sovrapponibile ad altre polmoniti virali (opacità a vetro smerigliato bilaterali) e il sintomo più caratteristico è il distress respiratorio.

Il quadro clinico si aggrava in una percentuale del 17% e la letalità varia dal 4 al 14%.

Si è però iniziato ad osservare anche un interessamento del sistema nervoso centrale (determinante cefalea, nausea, vomito, instabilità, rallentamento ideomotorio, atassia, epilessia ed eventi cerebrovascolari acuti), del sistema nervoso periferico (determinante ipoguesia, iposmia, nevralgie) e del sistema muscolo scheletrico.

L'evidenza clinica sta portando a definire la caratteristica dei coronavirus di non rimanere confinati al tratto respiratorio ma di aver la capacità di invadere il sistema nervoso centrale, inducendo una patologia neurologica. In recenti studi, alla valutazione autoptica umana e animale, l'infezione da SARS-CoV è stata ritrovata nel tessuto cerebrale con particolare interessamento del tronco encefalico. La propensione neuroinvasiva dei CoVs è già stata quindi documentata negli studi su SARS e MERS.

È stato anche dimostrato che alcuni coronavirus sono capaci di diffondersi per via sinapsi-correlata e raggiungere così i centri cardiorespiratori midollari partendo dai meccanoettori e chemocettori a livello delle basse vie aeree.

Quindi è possibile che l'infezione da parte dei Coronavirus SARS-CoV non sia solo mediata dall'interazione con il recettore cellulare per l'enzima convertitore dell'angiotensina 2 (ACE2). Già nel 2002 dagli studi sulla SARS-CoV emergeva come il virus potesse essere presente a livello nervoso, quasi esclusivamente nei neuroni. Da questi studi sperimentali sui topi transgenici si evinceva come, somministrando il virus SARS o MERS a livello intranasale questo si diffondesse a livello cerebrale, probabilmente attraverso la via nervosa olfattoria, e si diffondesse rapidamente a specifiche aree cerebrali, tra cui il talamo e il tronco encefalico. Inoltre somministrando ai topi basse dosi di MERS-CoV le particelle virali venivano ritrovate solo nel sistema nervoso e non nei polmoni.

Quindi è stata già dimostrata la propensione alla neuroinvasività dei noti CoVs. Alla luce dell'alta somiglianza tra SARS-CoV e SARS-CoV2 è probabile che anche quest'ultimo abbia potenzialità simili.

Rimane quindi da chiarire se questa neuroinvasione del SARS-CoV2 sia co-responsabile dell'insufficienza respiratoria acuta (basandosi sulle valutazioni epidemiologiche la mediana temporale dalla comparsa dei primi sintomi alla dispnea è 5 giorni, all'ospedalizzazione è 7 giorni e alle cure intensive è 8 giorni; questa latenza temporale può essere sufficiente al virus per entrare e distruggere i neuroni del tronco encefalico) e se sia responsabile delle alterazioni neurologiche che si stanno osservando dei pazienti infetti.

Negli ultimi mesi si è osservato nella popolazione generale un incremento dei disturbi dell'olfatto e del gusto: ipo e anosmia, ipo e ageusia. Questa sintomatologia nella maggior parte dei casi è correlabile e conseguente a recenti sintomi similinfluenzali: febbre, tosse secca, astenia.

L'olfatto è la capacità di percepire gli odori. Dipende interamente dalla funzione neuronale costituita dai siti recettoriali, peluzzi olfattivi dei neuroni bipolari ciliati, residenti nell'epitelio della doccia olfattoria nasale (parte alta del setto nasale, turbinato superiore e volta della cavità nasale). I neuriti di tali cellule neurosensoriali costituiscono i fascetti olfattivi che, attraversando la lamina cribra dell'etmoide, portano l'informazione olfattoria al bulbo olfattorio dove avviene la sinapsi con le cellule mitrali e le cellule a pennacchio del glomerulo olfattorio. La via olfattoria procede poi attraverso la benderella olfattoria, raggiunge il trigono olfattorio e infine l'area olfattoria primaria della corteccia preippocampica, l'amigdala e il corpo mammillare. Per questo l'olfatto può essere compromesso da parte di tutte le patologie che determinano sequele neurologiche.

Si definisce anosmia la perdita o assenza completa dell'olfatto. La riduzione dell'olfatto è definita iposmia. Nella classificazione dei disordini dell'olfatto rientra anche la disosmia, ovvero l'alterazione delle capacità olfattorie che comprende la fantosmia, ovvero la percezione di sensazioni olfattive in assenza di uno stimolo e la parosmia, ovvero l'alterazione delle capacità olfattive in presenza di uno stimolo. Tali disordini possono essere transitori o permanenti.

Il gusto è la percezione del salato, dolce, acido e amaro. La sensazione gustativa è mediata dai recettori gustativi, siti all'interno dei calici gustativi, a livello di tre tipi di papille gustative: fungiformi, foliate e circumvallate. Tali calici gustativi sono presenti sulla lingua ma anche a livello del palato molle, del faringe, laringe, epiglottide, ugola, III superiore dell'esofago, labbra e mucosa geniena. Lo stimolo gustativo viene trasmesso dal VII nervo cranico (corda del timpano e gran petroso), dal IX e dal X nervo cranico. Tale informazione raggiunge il tratto del nucleo solitario, il talamo, la corteccia e l'ipotalamo. Si definisce ageusia la perdita completa della percezione dei gusti e ipogeusia la riduzione di tale percezione.

Il sapore è la combinazione del gusto, dell'olfatto e delle sensazioni trigeminali.

Obiettivo generale dello studio

Definire la relazione tra presenza di alterazioni dell'olfatto e del gusto e l'infezione silente, paucisintomatica o sintomatica da COVID 19 al fine di contribuire alla definizione del quadro clinico caratterizzante l'infezione da COVID19 e valutare il ruolo della sintomatologia percettiva nella diagnosi di tale infezione.

Obiettivo primario

- Stimare la prevalenza di alterazioni del gusto e dell'olfatto nei pazienti con diagnosi di infezione da COVID19 (**COORTE COVID19**).
- Stimare la prevalenza di infezione silente, paucisintomatica o sintomatica da COVID19 in pazienti con alterazioni del gusto e dell'olfatto (**COORTE ANOSMIA**).

In entrambe le coorti la presenza di alterazioni del gusto o dell'olfatto sarà definita in base ad una valutazione soggettiva del paziente.

Obiettivi secondari

1. Stimare la prevalenza di infezione silente, paucisintomatica o sintomatica da COVID19 durante il tempo di osservazione nei pazienti con alterazione del gusto/olfatto al basale
2. Stimare la prevalenza di alterazioni del gusto e dell'olfatto durante il tempo di osservazione nei pazienti con infezione da COVID19
3. Valutare la relazione tra informazioni virologiche (quali la carica virale, gli anticorpi neutralizzanti, e la risposta cellula-mediata) e la presenza/entità dell'alterazione del gusto/olfatto
4. Definire una relazione temporale tra l'insorgenza di alterazioni del gusto o dell'olfatto e l'insorgenza della sintomatologia influenzale

Disegno dello studio

Studio osservazionale longitudinale retrospettivo e prospettico **monocentrico/multicentrico** per valutare la relazione tra l'insorgenza di riduzione o completa scomparsa della percezione olfattiva e gustativa e la presenza di infezione silente o sintomatica da COVID 19. A tal fine saranno arruolati due 'flussi' (o coorti) di pazienti:

1. pazienti con diagnosi di infezione da COVID19 (**COORTE COVID19**): questi pazienti verranno seguiti per valutare la prevalenza e l'andamento nel tempo delle alterazioni delle percezioni olfattive e gustative;
2. pazienti con alterazioni del gusto e dell'olfatto (**COORTE ANOSMIA**): questi pazienti verranno seguiti per valutare la prevalenza di infezione da COVID19 e studiarne l'insorgenza nel tempo.

Schema dello studio e setting

T0: Prima valutazione

- raccolta anamnestica
- valutazione del grado di iposmia e ipogeusia mediante:
 - o scala di gravità soggettiva (0-10)
 - o questionario*
- tampone nasofaringeo per ricerca di COVID19
- prelievo ematico per:
 - o ricerca degli anticorpi: n°1 provetta di siero con gel
 - o valutazione della risposta cellulosa mediata: n°3 provette plasma con eparina

*questionario specifico, adattato allo studio, composto da:

- una sezione per valutare il grado di iposmia, basato sull' "Hyposmia rating scale" (HRS, Ref. 17)
- una sezione per valutare il grado di ipogeusia, basato sul "Chemotherapy induced taste alteration scale" (CiTAS, Ref. 18 e 19)

T1: contatto telefonico del paziente con comunicazione del risultato del tampone se positivo e conseguenti indicazioni comportamentali

T2: seconda valutazione a 7 giorni con ripetizione del:

- questionario per la rivalutazione del grado di iposmia e ipogeusia
- tampone nasofaringeo
- prelievo ematico

T3: seconda valutazione a 14 giorni con ripetizione del:

- questionario per la rivalutazione del grado di iposmia e ipogeusia
- tampone nasofaringeo
- prelievo ematico

T4: controllo a 1 mese con ripetizione del:

- questionario per la rivalutazione del grado di iposmia e ipogeusia
- tampone nasofaringeo
- prelievo ematico

T5: follow up a distanza

- se persistenza di alterazioni del gusto e dell'olfatto eventuale esecuzione di RM encefalo c/s mdc per studio vie olfattorie, gustative e trigeminali

Soggetti dello studio

Per la COORTE COVID19 saranno arruolati pazienti di età superiore ai 18 anni e ricoverati per infezione da COVID19 presso le unità Covid della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia.

Per la COORTE ANOSMIA saranno arruolati pazienti di età superiore o uguale ai 18 anni valutati per alterazioni del gusto e dell'olfatto da specialisti della S.C. Otorinolaringoiatria della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia.

Criteri di eleggibilità

Criteri d'inclusione

Saranno arruolati pazienti consecutivi, con età superiore o uguale a 18 anni, che hanno firmato il consenso a partecipare allo studio, e che appartengono alle 2 categorie elencate di seguito:

- 1) Pazienti ricoverati per infezione da COVID19 presso le unità Covid della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia.
- 2) Pazienti valutati per alterazioni del gusto e dell'olfatto da specialisti della S.C. Otorinolaringoiatria della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia.

Criteri d'esclusione

- Pregresse o attuali problematiche rinosinusalì
- Interventi chirurgici nel distretto rinosinusale
- Precedenti traumi cranici
- Patologie neuro-psichiatriche
- Trattamento con CPAP

Durata dello studio

Durata dell'arruolamento: 3 mesi

Durata del follow-up: 1 mese

Durata totale dello studio: 4 mesi

Elementi per il calcolo della dimensione campionaria o della potenza dello studio

Si ritiene di poter arruolare in totale circa 150 pazienti con alterazioni del gusto o dell'olfatto visti da uno specialista di Otorinolaringoiatria (COORTE ANOSMIA) e circa 150 pazienti con infezione COVID19 ricoverati presso le unità Covid (COORTE COVID19).

Calcolo della numerosità del campione / potenza dello studio

Arruolando 150 pazienti con alterazioni del gusto o dell'olfatto (COORTE ANOSMIA) e 150 pazienti con infezione COVID19 (COORTE COVID19) sarà possibile stimare rispettivamente le prevalenze di COVID19 e di alterazioni del gusto e dell'olfatto con le precisioni (intervalli di confidenza al 95%) riportate nella tabella seguente:

| Prevalenza di Covid19 o di Alterazioni del gusto/olfatto | Precisione della Prevalenza |
|--|-----------------------------|
| 10% | 5.7% - 16.0% |
| 20% | 13.9% - 27.3% |
| 30% | 22.8% - 38.0% |
| 40% | 32.1% - 48.3% |
| 50% | 41.7% - 58.3% |
| 60% | 51.7% - 67.9% |
| 70% | 62.0% - 77.2% |
| 80% | 72.7% - 86.1% |
| 90% | 84.0% - 94.3% |

Piano di analisi per l'obiettivo primario

La prevalenza di alterazioni del gusto/olfatto nella coorte COVID-19 sarà stimata mediante frequenza relativa percentuale e intervallo di confidenza al 95% calcolato con metodo binomiale esatto.

La prevalenza di infezione da COVID-19 nella coorte ANOSMIA sarà stimata mediante frequenza relativa percentuale e intervallo di confidenza al 95% calcolato con metodo binomiale esatto.

Piano di analisi per gli obiettivi secondari

1. La prevalenza di infezione silente, paucisintomatica o sintomatica da COVID-19 nella coorte ANOSMIA durante il tempo di osservazione sarà stimato mediante modelli di regressione probit per outcome binari, aggiustando per tempo di osservazione e per entità dell'alterazione.

2. La prevalenza di alterazioni del gusto e dell'olfatto nella coorte COVID-19 durante il tempo di osservazione sarà stimato mediante modelli di regressione probit per outcome binari, aggiustando per tempo di osservazione e per entità dell'alterazione.

3. La relazione tra le caratteristiche virologiche e il grado di alterazione del gusto e dell'olfatto sarà valutata mediante il test di Mann-Whitney o il test di Kruskal-Wallis per il confronto di variabili numeriche tra 2 o più gruppi di pazienti rispettivamente, oppure mediante il test esatto di Fisher per l'associazione tra due variabili qualitative. L'effetto delle variabili virologiche sulla presenza di alterazione del gusto/olfatto sarà altresì valutato mediante modelli di regressione logistici per dati panel.

4. Sarà descritta la concomitanza e il timing dell'alterazione del gusto/olfatto e della sintomatologia influenzale e sarà stimato il tempo intercorso tra l'insorgenza di queste due sintomatologie mediante metodo del prodotto limite di Kaplan-Meier.

Saranno considerati significativi p-value a 2 code inferiori a 0.05 .

Le analisi statistiche saranno condotte mediante Stata 16 (StataCorp. 2019. *Stata Statistical Software: Release 16*. College Station, TX: StataCorp LLC).

CRF e gestione dei dati

I dati saranno raccolti in un apposito database disegnato in REDCap, una piattaforma residente su un server in zona sicura presso i SIA della Fondazione. Ogni utente autorizzato potrà effettuare l'accesso al database via web tramite username e password dedicato. Ogni centro vedrà e potrà modificare solo i suoi casi, mentre i PI potranno vedere, ma non modificare tutti i centri. Ogni accesso a REDCap viene monitorato dal sistema, così come ogni variazione dei dati contenuti. I pazienti saranno pseudo-anonimizzati e non saranno inclusi dati identificativi. Sarà responsabilità del PI mantenere a parte un file contenente i dati anagrafici (e numero di cartella) del paziente insieme al codice assegnato da REDCap per i successivi controlli di qualità del dato.

Il database sarà costruito e monitorato per la completezza dall'UOS di Epidemiologia Clinica e Biometria della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo.

Confidential Statement

This protocol contains information that is property of the Department of Otolaryngology Head Neck Cancer – IRCCS Policlinico S. Matteo Foundation – University of Pavia, in the person of Prof. Marco Benazzo (Coordinating Investigator), and therefore is provided to you in confidence for review by you, your staff, and applicable ethics committee/institutional review board, and regulatory authorities. It is understood that this information will not be disclosed to others without the written approval from the Coordinating Investigator.

Data management: All the personal data will be property of the different centers and each center will be free to use them (presentation at Scientific Meetings, publication, etc.).

This study will be conducted in compliance with Good Clinical Practice and the Declaration of Helsinki (with emendations), in accordance with local legal and regulatory requirements and in compliance with the applicable parts of _____ Regulations.

Consenso informato

Verrà fornito un consenso informato specifico per l'utilizzo dei dati sensibili del paziente al fine dello studio (modello allegato)

Costi

Non sono previsti costi aggiuntivi

Personale coinvolto

| Unità | Ruolo | Nome |
|--|--|--|
| SC Otorinolaringoiatria | coordinamento arruolamento pazienti | Marco Benazzo Anna Calastri Eugenia Maiorano |
| SC Malattie Infettive | arruolamento pazienti | Raffaele Bruno |
| Laboratorio di Virologia Molecolare | analisi tamponi e sierologia | Fausto Baldanti |
| SC Pneumologia | arruolamento pazienti | Raffaele Bruno |
| SC Medicina Interna | arruolamento pazienti | |
| UOS Epidemiologia Clinica e Biometria | aspetti statistici creazione e gestione del database | Catherine Klersy Virginia Valeria Ferretti Valeria Musella |

Proprietà dei dati e pubblicazioni

La proprietà dei dati sarà del gruppo di lavoro. Le pubblicazioni originanti dallo studio saranno inviate a riviste internazionali peer-reviewed. Il nome e l'ordine degli autori saranno identificati per consenso dal gruppo di lavoro guidato dal PI.

Riferimenti bibliografici

- 1) **World Health Organization (WHO). Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV)** . [https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-healthregulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-nCoV\)](https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-healthregulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-nCoV))
- 2) Consiglio dei Ministri. Delibera del 31 gennaio 2020. **Dichiarazione dello stato di emergenza in conseguenza del rischio sanitario connesso all'insorgenza di patologie derivanti da agenti virali trasmissibili**. Gazzetta Ufficiale Serie Generale n. 26 del 1° febbraio 2020.
- 3) Ling Mao, Mengdie Wang, Shanghai Chen, Quanwei He, Jiang Chang, Candong Hong, Yifan Zhou, David Wang, Yanan Li, Huijuan Jin, Bo Hu **Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study**. medRxiv doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.22.20026500>
- 4) Lu R, Zhao X, Let al. **Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding**. Lancet 2020; DOI:10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
- 5) Lu R, Zhao X, et al. **Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding**. Lancet 2020;DOI:10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
- 6) Li YC, Bai WZ, Hashikawa T,**The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients**. J Med Virol. 2020 Feb 27. doi: 10.1002/jmv.25728
- 7) Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, Azman AS, Reich NG, Lessler J.**The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application**. Ann Intern Med. 2020 Mar 10. doi: 10.7326/M20-0504
- 8) Thomas Hummel, Basile N. Landis, and Karl-Bernd Hüttenbrink **Smell and taste disorders**. GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg 2012 Apr 26 doi: 10.3205/cto000077
- 9) Scangas GA, Bleier BS. **Anosmia: Differential diagnosis, evaluation, and management** Am J Rhinol Allergy. 2017 Jan 1; doi: 10.2500/ajra.2017.31.4403.
- 10) Daramola OO, Becker SS **An algorithmic approach to the evaluation and treatment of olfactory disorders**. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2015 Feb;23(1):8-14. doi: 10.1097/MOO.0000000000000118.

- 11) Boesveldt S, Postma EM, Boak D, Welge-Luessen A, Schöpf V, Mainland JD, Martens J, Ngai J, Duffy VB. **Anosmia-A Clinical Review.** Chem Senses. 2017 Sep 1;42(7):513-523. doi: 10.1093/chemse/bjx025.
- 12) Thomas Hummel, Basile N. Landis, and Karl-Bernd Hüttenbrink. **Smell and taste disorders** GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg. 2012 Apr 26 doi: 10.3205/cto000077
- 13) Malaty J, Malaty IA. **Smell and taste disorders in primary care.** Am Fam Physician. 2013 Dec 15
- 14) Gisela Pusswald, Eduard Auff & Johann Lehrner **Development of a Brief Self-Report Inventory to Measure Olfactory Dysfunction and Quality of Life in Patients with Problems with the Sense of Smell** Chemosensory Perception 13 May 2012
- 15) Smeets MA, Schifferstein HN, Boelema SR, Lensvelt-Mulders G. **The Odor Awareness Scale: a new scale for measuring positive and negative odor awareness.** Chem Senses. 2008 Jul 11. doi: 10.1093/chemse/bjn038
- 16) L. Polo, O. Calcinoni, S. Kobrina . **La valutazione strumentale oggettiva e soggettiva nelle disosmie.** CPDR INAIL Lombardia
- 17) Millar Verneti P¹, Perez Lloret S, Rossi M, Cerquetti D, Merello M. **Validation of a new scale to assess olfactory dysfunction in patients with Parkinson's disease.** Parkinsonism Relat Disord. 2012 May;18(4):358-61. doi: 10.1016/j.parkreldis.2011.12.001. Epub 2012 Jan 5.
- 18) **Italian validation of the Chemotherapy Induced Taste Alteration Scale** Assistenza infermieristica e ricerca: AIR 35(1):22-28 · January 2016 DOI: 10.1702/2228.24016
- 19) Kano T1, Kanda K. **Development and validation of a chemotherapy-induced taste alteration scale.** Oncol Nurs Forum. 2013 Mar;40(2):E79-85. doi: 10.1188/13.ONF.E79-E85.