

DEUSDEDIT BRANDÃO NETO

**Distúrbios quimiossensoriais na primeira onda de
infecção do COVID-19 no Brasil: um estudo de prevalência,
recuperação e associações clínicas**

Tese apresenta à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Otorrinolaringologia

Orientador: Prof. Dr. Fábio de Rezende Pinna

São Paulo

2022

DEUSDEDIT BRANDÃO NETO

**Distúrbios quimiossensoriais na primeira onda de
infecção do COVID-19 no Brasil: um estudo de prevalência,
recuperação e associações clínicas**

Tese apresenta à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Otorrinolaringologia

Orientador: Prof. Dr. Fábio de Rezende Pinna

São Paulo

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Brandão Neto, Deusdedit

Distúrbios quimiossensoriais na primeira onda de
infecção do COVID-19 no Brasil : um estudo de
prevalência, recuperação e associações clínicas /
Deusdedit Brandão Neto. -- São Paulo, 2022.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Otorrinolaringologia.

Orientador: Fábio de Rezende Pinna.

Descritores: 1.Transtornos do olfato 2.Anosmia
3.COVID-19 4.SARS-CoV-2 5.Recuperação de função
fisiológica 6.Epidemiologia 7.Questionários
8.Estudos de coorte

USP/FM/DBD-421/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Aos meus pais, **Ivemberg** e **Deusnise**, incansáveis incentivadores dos meus sonhos e cujo amor emanado serve como combustível para me manter firme no infinito caminho do conhecimento. Ao meu irmão **Ivemberg Júnior** pelo carinho e palavras de incentivo. A minha amada esposa **Dra. Caroline Dib** pela paciência, ajuda e pelo mais doce sorriso.

A **Deus**, pela dádiva da vida, pela minha incrível família e pela oportunidade de conhecer e conviver com tantas pessoas incríveis.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador e amigo, Prof. Dr. Fábio de Rezende Pinna, por sua inabalável dedicação à minha formação e de tantas gerações de residentes, fellows e pós-graduandos da Otorrinolaringologia HC-FMUSP. Ainda por ser um exemplo de ética, cordialidade e pelas palavras de incentivo nos momentos mais árduos.

Ao Prof. Dr. Ricardo Ferreira Bento, Professor Titular de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, por seu pioneirismo e determinação que elevaram a otorrinolaringologia da USP ao reconhecimento internacional.

Ao Prof. Dr. Richard Voegels, pelo seu exemplo de liderança, por todos os profícuos ensinamentos e pela oportunidade de participar de um grupo de pesquisa repleto de grandiosos colegas.

Ao Prof. Dr. Rubens Brito, pelos valiosos conselhos, amizade e confiança.

Ao Prof. Dr. Luiz Sennes, por conduzir a pós-graduação do nosso departamento com tanto afinco.

Ao Prof. Dr. Rui Imamura, por sua contribuição no ensino da metodologia científica e seu exemplo de ética e respeito ao paciente.

Ao Dr. Marco Aurélio Fornazieri, amigo querido, ser iluminado que transmite paz por onde passa. Se fez presente em muitos momentos dessa jornada, com sugestões, suporte e incentivo.

À Dra. Tatiana Abdo e à Dra. Renata Pilan, pela paciência e apoio durante todos esses anos de otorrino e rinologia.

Ao Dr. Fabrizio Ricci Romano, pela oportunidade de partilhar da sua experiência e amizade.

Aos colegas médicos residentes, assistentes e professores do serviço de otorrinolaringologia do Hospital das Clínicas da FMUSP por contribuírem em todas as etapas da minha formação em otorrinolaringologia.

Ao Dr. Diogo Barreto Plantier, colega de fellow que participou de momentos inesquecíveis dessa trajetória.

Aos meus veteranos de rinologia Aline Fagan, Daniela de Menezes, Flávia Maestrali, Nelson Davila e Marco Ferraz pelo companheirismo, risadas e pela generosidade de compartilhar tanto conhecimento.

Ao Dr. Alex Felippu, parceiro das infundáveis disciplinas de metodologia de ensino pela disponibilidade e sagacidade de sempre.

Ao Dr. Riquelme Romero Leal Portela, meu professor de otorrinolaringologia durante a graduação na Universidade Severino Sombra, por sua amizade e incentivo ao longo dos anos.

Aos meus amigos e colegas Fernando Mathias, Henrique Penatti, Ricardo Dourado e Pedro Magliarelli, por compartilharem tantos momentos valiosos de aprendizado e descontração.

A Marileide, Luci, Márcia e Kátia por toda presteza e leveza na resolução dos entraves burocráticos.

Aos pacientes que participaram do estudo pela generosidade em compartilhar as suas vivências e impressões sobre essa doença tão desafiadora.

Ao CNPq, pelo apoio financeiro concedido por meio de bolsa de estudos para doutorado direto.

NORMATIZAÇÃO

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas.....	ix
Lista de Figuras	x
Lista de Tabelas	xii
Resumo	xiii
Abstract	xv
1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	7
2.1 Objetivo primário	8
2.2 Objetivo secundário.....	8
3. REVISÃO DE LITERATURA.....	9
3.1 Importância do Olfato	10
3.1.1. Segurança	10
3.1.2. Alimentação	11
3.1.3. Depressão e olfato.....	11
3.1.4. Relações interpessoais	12
3.2 Distúrbios olfatórios pós-virais (DOPV)	13
3.3 Importância do paladar.....	15
3.4 Associação entre olfato e paladar	16
3.5 Distúrbios Olfatórios e Gustativos na COVID-19	18
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	21
4.1 População de estudo.....	22
4.1.1. Critérios de inclusão	23
4.1.2. Critérios de exclusão	24
4.2 Medidas	26
4.2.1. Variáveis.....	26
4.2.2. UPSIT	27
4.3 Análise estatística	29
4.3.1. Coorte principal.....	29
4.3.2. Coorte secundária.....	30

5.	RESULTADOS	31
5.1	Coorte principal	32
5.1.1.	Pacientes	32
5.1.2.	Prevalências	32
5.1.3.	Gravidade dos sintomas	35
5.1.4.	Recuperação das Disfunções Olfatórias e Gustativas.....	36
5.2	Coorte secundária	37
5.2.1.	Pacientes	37
5.2.2.	Análise de Sobrevida:	38
6.	DISCUSSÃO.....	42
7.	CONCLUSÕES.....	54
8.	ANEXOS.....	56
	Anexo A - Imagem com convite para participação no estudo.....	57
	Anexo B - Questionário de Investigação para alterações olfativas e gustativas em pacientes com COVID-19+	58
	Anexo C - Instrumento para Avaliação dos Sintomas da Obstrução Nasal - NOSE.....	60
9.	REFERÊNCIAS:	61
10	APÊNDICES.....	75
	Apêndice 1 - Parecer Consubstanciado da CONEP	76
	Apêndice 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	78

LISTAS

ABREVIATURAS

ACE2	<i>Angiotensin-converting enzyme 2</i> (Enzima Conversora da Angiotensina 2)
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CoVs	Coronavírus
DOPV	Distúrbios olfatórios pós-virais
E.R.	Epitélio Respiratório
Et al.	e outros
IIQ	Intervalo interquartil
IL-6	Interleucina-6
LOCF	<i>Last Observation Carried Forward</i>
NEO	Neuroepitélio olfatório
NOSE-p3	<i>Nasal Obstruction Symptom Evaluation</i> – Versão em Português Nº 3
OMS	Organização Mundial da Saúde
RT-PCR	<i>Reverse transcription polymerase chain reaction</i> (RT-PCR)
SARS-CoV-2	<i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i>
SNC	Sistema nervoso central
TCE	Trauma Crânio-Encefálico
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TPFs	Testes psicofísicos
UPSIT	<i>University of Pennsylvania Smell Identification Test</i> (Teste Olfatório da Universidade da Pensilvânia)

FIGURAS

- Figura 1 -** Imagem ilustrando a disposição celular na região da fenda olfatória4
- Figura 2 -** Imagem ilustrando a ligação do vírus com os receptores ACE2 e a invasão das células sustentaculares na região apical do neuroepitélio olfatório.....5
- Figura 3 -** Demonstração dos tipos de olfato: A) Orto-nasal; B) Rerto-nasal17
- Figura 4 -** Fluxograma de recrutamento de pacientes da coorte principal. AVC, acidente vascular cerebral. TCE, traumatismo crânio encefálico.....25
- Figura 5 -** Teste de identificação do olfato – UPSIT. A) 4 livretos que compõem o teste. B) modelo de uma página do UPSIT com a área a ser raspada e as 4 opções28
- Figura 6 -** Regressão linear múltipla ajustada mostra a relação inversa entre a gravidade das queixas quimiossensoriais medidas pela escala visual analógica (0, função igual àquela antes da infecção por COVID-19; 10, sem função) e a quantidade de dias após o início dos sintomas. A) Distúrbio Olfatório; B) Distúrbio Gustativo36
- Figura 7 -** Curva de Kaplan-Meier da Recuperação da Função Olfatória39
- Figura 8 -** Curva de Kaplan-Meier da Manutenção da Disfunção Olfatória ajustada por sexo40
- Figura 9 -** Curva de Kaplan-Meier da Manutenção da Disfunção Olfatória ajustada por histórico de tabagismo.....41

Figura 10 - Representação esquemática do processo inflamatório desencadeado pelo vírus no NEO com edema obliterando terminações dos neurônios olfatórios. A) desfecho após inflamação branda; B) desfecho após inflamação intensa.....	50
Figura 11 Representação esquemática dos prováveis processos cicatriciais e os respectivos desfechos clínicos. Criada no BioRender.com	51

TABELAS

Tabela 1 -	Classificação da capacidade olfatória pela normatização brasileira do UPSIT	29
Tabela 2 -	Caracterização da amostra da coorte principal com aspectos clínicos e populacionais	33
Tabela 3 -	Frequência das queixas nasais e quimiossensoriais entre pacientes da coorte principal entrevistados online, estratificados de acordo com o tempo entre o início dos sintomas e a entrevista	34
Tabela 4 -	Frequência das queixas nasais e quimiossensoriais entre pacientes internados da coorte principal, estratificados de acordo com o tempo entre o início dos sintomas e a entrevista	34
Tabela 5 -	Características demográficas dos pacientes analisados na coorte secundária	38
Tabela 6 -	Comparação dos dados de recuperação obtidos nas duas coortes por métodos distintos, autorrelato e teste psicofísico:	41

RESUMO

Brandão Neto, D. *Distúrbios quimiossensoriais na primeira onda de infecção do COVID-19 no Brasil: um estudo de prevalência, recuperação e associações clínicas* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

A COVID-19 é uma doença infecciosa causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) e foi alçada à categoria de pandemia pela Organização Mundial da Saúde em março de 2020. A infecção tem amplo espectro de apresentações clínicas, com a maior parte dos pacientes manifestando um quadro de síndrome gripal. A sua severidade também varia desde formas assintomáticas, passando por sintomas leves de vias aéreas até quadros graves de dispneia, com necessidade de ventilação mecânica, e eventualmente, evoluindo para o óbito. Dentre os sintomas presentes na COVID-19, os distúrbios quimiossensoriais, principalmente do olfato e paladar, ganharam progressiva atenção da população e da comunidade científica, visto a sua importância na segurança e qualidade de vida dos pacientes. Os dados sobre a prevalência das queixas olfativas e gustativas publicados até o início deste estudo eram discrepantes e variavam de 5% a 85%, bem como eram escassos os dados sobre severidade e o padrão de recuperação desses sentidos após a fase aguda da doença. O presente estudo teve como objetivo estimar a porcentagem de perdas olfativas e gustativas relatadas, as suas gravidades, duração e o tempo de recuperação em pacientes infectados nos meses iniciais da pandemia. Este estudo seguiu uma coorte de pacientes com idades entre 18 e 65 anos, com diagnóstico de COVID-19 confirmado através de teste de RT-PCR, recrutados entre 10 e 30 de abril de 2020 e um subgrupo de indivíduos recrutados consecutivamente entre 16 de abril e 24 de agosto de 2020 para avaliação com testes psicofísicos (UPSIT) seriados. Foram excluídos pacientes com disfunção olfativa preexistente relatada, histórico de lesão cerebral traumática, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, epilepsia, acidente vascular cerebral, paralisia de qualquer membro ou uso de medicamentos psiquiátricos (exceto para depressão). Os pacientes foram recrutados pela internet, pessoalmente ou por telefone após passagem pelo hospital. Todos os pacientes incluídos aceitaram o termo de consentimento livre e esclarecido e então responderam um questionário sobre queixas nasais, gerais, bem como um questionário de qualidade de vida com foco em obstrução nasal (NOSE-p3). Os dados sobre a recuperação olfativa foram coletados de duas formas: entrevistas por telefone baseadas em autorrelato e no seguimento com UPSIT quinzenal até 03 meses do início da perda ou a recuperação para níveis de normosmia, o que ocorresse primeiro. Para estimar a prevalência da queixa, utilizamos o autorrelato de ser incapaz de sentir os cheiros ou os gostos após ou no início de outros sintomas de COVID-19. A incapacidade de reconhecer salgado, doce, azedo e amargo foi o utilizado para estimar a prevalência de alteração

gustativa qualidade-específica. A gravidade dos déficits quimiossensoriais foi avaliada com uma escala visual analógica de 11 pontos de 0 (função normal) a 10 (sem função); pacientes com pontuação 10 foram considerados anósmicos ou agêusicos. A magnitude do incomodo com estes sintomas foi verificada com uma escala semelhante (0, nenhum incomodo; 10, muito incomodo). Os escores de 1 a 3, 4 a 7 e 8 a 10 foram considerados leves, moderados e graves, respectivamente. Entre os 655 pacientes analisados, 82,4% relataram a presença de disfunção olfativa, com uma maior prevalência entre os pacientes entrevistados online (85,9%) em comparação com os pacientes entrevistados no hospital (65,1%). Quanto ao paladar, 76,2% queixaram-se de diminuição geral do gosto e 52,2% citaram redução de gustação qualidade-específica. Assim como no olfato, os pacientes do grupo online apresentaram maior prevalência de alteração de paladar em comparação aos internados: diminuição geral do gosto, 79% x 61,8% e redução de gustação qualidade-específica 55,5% x 36,1%. Em relação à severidade da perda olfativa, 5,9% relataram microsmia leve, 13,9% microsmia moderada e 60,9% microsmia severa ou anosmia. Quanto a redução da percepção geral de gosto, 7,8% relataram alteração leve, 23,4% moderada e 45,5% grave ou total. Não foi encontrada associação entre perdas olfativa e gustativa e a gravidade da COVID-19. Em uma mediana de tempo maior que 2 meses após o início dos sintomas, as taxas autorrelatadas de recuperação total, parcial e ausência de recuperação foram de 53,8%, 44,7% e 1,4% respectivamente para o olfato. Em relação a recuperação do paladar, 68,3% relataram recuperação total; 27,6%, recuperação parcial e 4,1% sem recuperação. As mulheres tiveram 80% menos chance de recuperar totalmente olfato em comparação com os homens, mas essa associação não foi encontrada para o paladar. Os dados de recuperação obtidos através de teste psicofísico de 60 pacientes corroboraram os obtidos por autorrelato e apontaram 53,3% normósmicos, 43,3% hipósmicos e 3,3% anósmicos. O presente estudo demonstrou elevada prevalência e severidade da alteração olfativa e gustativa em pacientes infectados pela COVID-19, bem como chamou atenção para uma taxa de recuperação preocupante. Os dados deste trabalho reforçam a necessidade de mais estudos clínicos focados em intervenções que sejam eficazes, seguras e acessíveis para a reabilitação desses pacientes.

Descritores: Transtornos do olfato; Anosmia; COVID-19; SARS-CoV-2; Recuperação de função fisiológica; Epidemiologia; Questionários; Estudos de coorte.

ABSTRACT

Brandão Neto, D. *Chemosensory disorders in the first wave of COVID-19 infection in Brazil: a study of prevalence, recovery and clinical associations* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

COVID-19 is an infectious disease caused by the new coronavirus (SARS-CoV-2) and was elevated to the category of a pandemic by the World Health Organization in March 2020. The infection has a broad spectrum of clinical presentations, with most patients manifesting a picture of flu-like syndrome. Its severity also varies from asymptomatic forms, passing through mild symptoms of the airways to severe cases of dyspnea, requiring mechanical ventilation, and eventually progressing to death. Among the symptoms present in COVID-19, chemosensory disorders, mainly of smell and taste, have gained progressive attention from the population and the scientific community, given their importance in patients’ safety and quality of life. Data on the prevalence of olfactory and gustatory complaints published until the beginning of this study were discrepant and varied from 5% to 85%, as well as data on the severity and pattern of recovery of these senses after the acute phase of the disease. The present study aimed to estimate the percentage of reported olfactory and taste losses, their severity, duration and recovery time in patients infected in the initial months of the pandemic. This study followed a cohort of patients aged between 18 and 65 years, with a diagnosis of COVID-19 confirmed through RT-PCR testing, recruited between April 10 and 30, 2020 and a subset of subjects consecutively recruited between April 16 and August 24, 2020, for evaluation with serial psychophysical tests (UPSIT). Patients with reported preexisting olfactory dysfunction, a history of traumatic brain injury, Alzheimer’s disease, Parkinson’s disease, epilepsy, stroke, paralysis of any limb, or psychiatric medications (except for depression) were excluded. Patients were recruited online, in person or by telephone after visiting the hospital. All patients accepted the free and informed consent form and then answered a questionnaire about nasal and general complaints and a quality-of-life questionnaire focusing on nasal obstruction (NOSE-p3). Data on olfactory recovery were collected in two ways: self-reported telephone interviews and follow-up with biweekly UPSIT up to 3 months from the onset of loss or recovery to normosmia levels, whichever came first. To estimate the prevalence of the complaint, we used the self-report of being unable to smell or taste after or at the beginning of other symptoms of COVID-19. The inability to recognize salty, sweet, sour and bitter was used to estimate the prevalence of quality-specific taste alteration. The severity of chemosensory deficits was assessed with an 11-point visual analog scale from 0 (normal function) to 10 (no function); patients with a score of 10 were considered anosmic or ageusic. The magnitude of discomfort with these symptoms was verified with a similar scale (0, no discomfort; 10, very uncomfortable). Scores from 1 to 3, 4 to 7 and

8 to 10 were considered mild, moderate and severe, respectively. Among the 655 patients analyzed, 82.4% reported the presence of olfactory dysfunction, with a higher prevalence among patients interviewed online (85.9%) compared to patients interviewed in the hospital (65.1%). As for taste, 76.2% complained of a general decrease in taste and 52.2% mentioned a reduction in quality-specific taste. Patients in the online group had a higher prevalence of taste dysfunction than hospitalized patients: general decrease in taste, 79% vs. 61.8%. Regarding the severity of olfactory loss, 5.9% reported mild microsmia, 13.9% moderate microsmia and 60.9% severe microsmia or anosmia. Regarding the reduction of the general perception of taste, 7.8% reported mild, 23.4% moderate and 45.5% severe or total dysfunction. No association was found between olfactory and gustatory losses and the severity of COVID-19. At a median time greater than two months after symptom onset, the self-reported rates of full, partial, and no recovery were 53.8%, 44.7%, and 1.4%, respectively, for the patient. Regarding taste, 68.3% reported full recovery; 27.6% had partial recovery and 4.1% had no recovery. Women were 80% less likely to fully regain their sense of smell than men, but this association was not found for taste. The recovery data obtained through the psychophysical test of 60 patients corroborated those obtained by self-report and indicated that 53.3% were normosmic, 43.3% were hyposmic and 3.3% were anosmic. The present study demonstrated the high prevalence and severity of olfactory and taste impairments in patients infected with COVID-19 and drew attention to a worrying recovery rate. The data from this work reinforce the need for more clinical studies focused on interventions that are effective, safe and affordable for the rehabilitation of these patients.

Descriptors: Smell disorders; Anosmia; COVID-19; SARS-CoV-2; Recovery of physiological function; Epidemiology; Questionnaires; Cohort studies.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Os coronavírus (CoVs), membros da família Coronaviridae, são compostos por uma fita simples de RNA, envelopados e que possuem um dos maiores genomas conhecidos dentre os vírus de RNA ¹. O seu material genético está relacionado com proteínas que se projetam além do envelope viral, com formato de espículas e que são conhecidas como proteína S (ou spike protein). A visualização dessas espículas sob microscopia eletrônica confere ao seu vírion um aspecto de coroa, ou corona em latim, o que motivou a nomeação dessa família de vírus em 1968 ².

São capazes de infectar diversas espécies de animais, incluindo os humanos, e desencadear síndromes respiratórias, gastrointestinais e do sistema nervoso central (SNC) ^{3,4}. Até o momento conhecemos sete espécies de coronavírus capazes de infectar humanos, quatro delas produzindo sintomas leves e autolimitados, como o resfriado comum. Duas outras espécies foram responsáveis por grandes epidemias de síndromes respiratórias agudas graves, a saber a *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus* (SARS-CoV) em 2002 na China e o *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV) em 2012 no Oriente Médio. A espécie descoberta mais recentemente é a *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2), responsável pela doença conhecida como COVID-19 ^{5,6}.

A COVID-19 iniciou como uma série de casos de pneumonia atípica e de origem desconhecida na cidade chinesa de Wuhan em dezembro de 2019, mas tomou proporções inimagináveis. A doença se disseminou rapidamente por todos os continentes e foi alçado à categoria de pandemia pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em março de 2020 ⁷. Até outubro de 2022, a OMS registrou ao redor do mundo mais de 620 milhões de casos e mais de 6 milhões de óbitos relacionados à infecção. No Brasil, no mesmo período foram diagnosticados mais de 32 milhões de casos e mais de 680 mil mortes confirmadas ⁸.

Apesar dos primeiros relatos de casos publicados focarem nos sintomas pulmonares, a doença se manifesta de formas variadas, com amplo espectro clínico, acometendo diversos sistemas e órgãos ^{5, 9}. Pacientes podem apresentar como manifestação da doença quadros de resfriado comum, diarreia, alterações de pele, queda de cabelo, queixas articulares, lesões mucosas, fenômenos tromboembólicos, pericardite, alterações neurológicas e sensitivas como alterações do olfato e paladar ¹⁰.

Especula-se que essa capacidade de desencadear uma miríade de sintomas esteja relacionada com a forma de ligação e invasão celular pelo vírus e a consequente resposta imunomediada do hospedeiro. O SARS-CoV-2 utiliza-se da sua proteína S para ligar-se a diversos tecidos humanos, graças a sua alta afinidade aos receptores do tipo enzima conversora da angiotensina 2 (do inglês, ACE2). Após essa ligação, algumas proteases como a TMPRSS2 ajudam no processo de clivagem, fusão da membrana e, por último, invasão celular ¹¹. O ACE2 é um receptor largamente expresso na superfície de

diversos tecidos do trato respiratório, digestivo, circulatório e tegumentar, incluindo o neuroepitélio respiratório ^{12, 13}.

Estudos demonstraram que na fenda olfatória da cavidade nasal, encontram-se ilhas de neuroepitélio olfatório (NEO) circundadas por epitélio respiratório. A disposição celular do NEO especializado faz com que a sua superfície apical seja composta principalmente por células sustentaculares, que são intercaladas pelas projeções dendríticas neuronais, contendo os cílios e os receptores das partículas voláteis de odor ^{13, 14}.

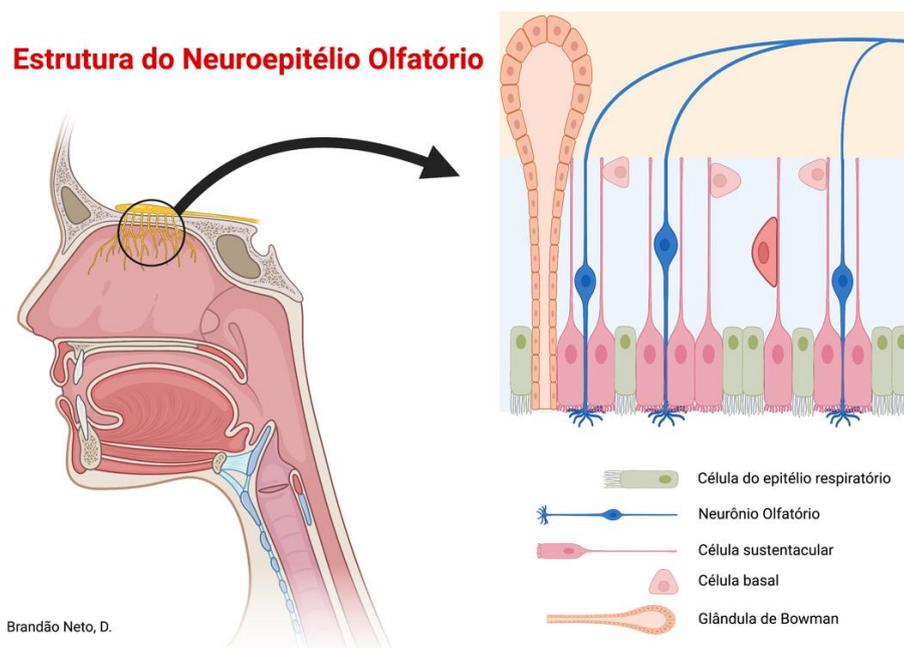


Figura 1 - Imagem ilustrando a disposição celular na região da fenda olfatória. Criada no BioRender.com

Os receptores do tipo ACE2 são fortemente expressos na superfície apical das células sustentaculares que são as responsáveis pela manutenção da homeostase e da integridade da porção distal dos neurônios olfatórios,

permitindo o adequado funcionamento destes ¹³⁻¹⁵. A invasão das células sustentaculares e os mecanismos de regulação inflamatória local parecem ter papel crucial no surgimento das alterações olfatórias, quer seja nas manifestações fugazes quanto nas possíveis sequelas a longo prazo.

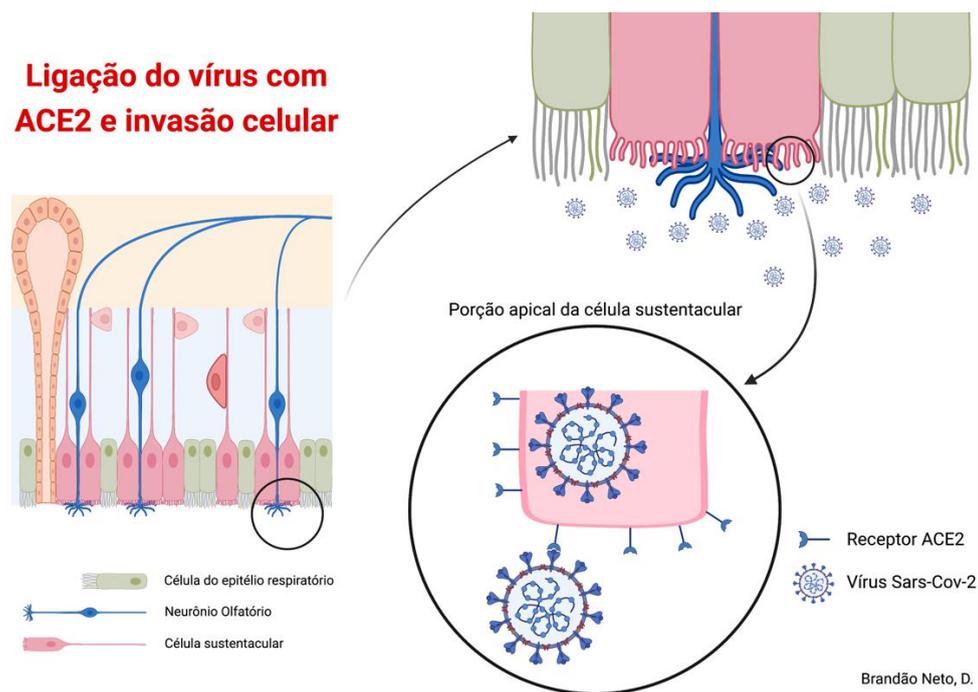


Figura 2 - Imagem ilustrando a ligação do vírus com os receptores ACE2 e a invasão das células sustentaculares na região apical do neuroepitélio olfatório. Criada no BioRender.com

A relação dos distúrbios de olfato e paladar com a COVID-19 começou a ser investigada com maior afinco após diversos relatos anedóticos dessas alterações na fase aguda da doença e que eventualmente se mantinham após a resolução do quadro infeccioso inicial. Apesar desses distúrbios, especialmente de olfato, serem conhecidos em outras infecções de vias aéreas superiores ¹⁶, a intensidade e a frequência de ocorrência chamaram

atenção da comunidade científica internacional. Os primeiros estudos publicados traziam dados controvertidos e discrepantes, com prevalências que variavam de 5 a 85% ^{17, 18}, bem como eram escassas as informações sobre fatores de risco e padrão de recuperação.

Vale ressaltar que o olfato desempenha importante papel na segurança e manutenção da espécie. Protege os indivíduos da exposição a perigos ambientais como fumaça e substâncias químicas, bem como do consumo de alimentos estragados. O olfato ainda tem significativo impacto na qualidade de vida dos indivíduos, visto que os cheiros ativam regiões importantes do nosso SNC relacionadas com a memória e cognição, mas ainda despertando reações básicas como fome, prazer, atração e repulsa ^{19, 20}. Com tantas funções importantes nas nossas vidas torna-se imperativo uma maior compreensão do perfil epidemiológico, bem como da recuperação das funções quimiossensoriais nos indivíduos acometidos pela COVID-19.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

Estimar a prevalência dos distúrbios olfatórios e de gustação relatados após infecção pelo COVID-19 através de questionário estruturado.

2.2 Objetivo secundário

Fornecer dados sobre o perfil epidemiológico, associação com características clínicas, severidade dos sintomas, tempo de início das queixas, duração e eventual tempo de recuperação.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Importância do Olfato

O olfato é um dos sentidos mais primitivos do ponto de vista filogenético e certamente foi um dos responsáveis pela sobrevivência e desenvolvimento da espécie humana ao longo da evolução. Nos permite interagir com o ambiente e a sociedade em que vivemos desempenhando importante papel na nossa segurança, alimentação, relações interpessoais e manutenção do humor.

3.1.1 Segurança

Os distúrbios olfativos certamente impactam na nossa capacidade de reconhecer e evitar situações de perigo como incêndios, comida estragada ou ainda inalar substâncias tóxicas. Alguns entraves metodológicos relacionados à própria natureza dos eventos de risco, como frequência e o consequente tempo de observação muito longo, limitam a literatura médica a estudos com pouca evidência dessa associação.

Ahmedy et al. avaliou em um estudo do tipo caso-controle, pacientes com perda olfativa pós-traumática comprovada com teste psicofísico. Dentre os achados, o medo de exposição a substâncias perigosas estava sensivelmente aumentado nos pacientes em comparação ao grupo controle ²¹.

Miwa et al. demonstrou que pacientes com histórico de perda olfativa, comprovada por testes psicofísicos (TPF), e que mantiveram a queixa de perda, acreditavam ter uma capacidade reduzida de detectar comida estragada, vazamentos de gás ou fumaça quando comparados aos indivíduos que recuperaram o olfato ²².

3.1.2 Alimentação

Stevenson aponta que o olfato nos permite identificar se determinado alimento é comestível ou não, muito antes de que tenhamos contato ou mesmo os vejamos ²³. Além disso a exposição aos odores de alimentos agradáveis e ricos em calorias estimulam a nossa salivação ²⁴ e a indução de um padrão de apetite específico, com aumento do desejo para ingestão dos alimentos cujos odores nos estimularam ²⁵.

Do ponto de vista alimentar e até hedonista, o componente olfativo retronasal, que é a porção de odor que retorna para cavidade nasal pela rinofaringe durante a mastigação e deglutição, nos ajuda ainda a intensificar a percepção de sabor dos alimentos ingeridos e a despertar sensações prazerosas ²⁶.

3.1.3 Depressão e olfato

As alterações de humor, como anedonia e depressão, têm sido associadas com a presença de distúrbios olfativos há algum tempo. Embora os mecanismos propostos não passem de teorias, sabemos que o olfato

possui um intrincado mapa de conexão com múltiplas vias para regiões como amígdala, insula, hipocampo e córtex orbitofrontal ²⁷.

Diversos autores apontam que sentimentos negativos como anedonia, tristeza, medo ou frustração são relatados por cerca de um terço dos pacientes com perda olfativa ^{28, 29, 30}. Croy e Hummel sugerem dois possíveis mecanismos para essa associação ³¹:

- um bulbo olfatório disfuncional enviaria menor quantidade de sinais para os córtex cerebrais;
- ou ainda, como consequência do comportamento depressivo, com um maior distanciamento social e eventual reclusão domiciliar, haveria uma diminuição do input olfativo e consecutiva diminuição da função olfatória.

3.1.4 Relações interpessoais

As relações interpessoais parecem sofrer grande influência da percepção olfativa, algumas de forma mais direta, como em reuniões de amigos para degustação de bebidas e alimentos, outras menos óbvias como no efeito “calmante” do cheiro corporal do parceiro em situações de estresse ²⁰. Lobmaier et al. aponta ainda que os homens tendem a se sentir mais atraídos por odores corporais de mulheres que apresentavam níveis mais altos de estradiol e menores níveis de progesterona. Isso sugere que o odor corporal atua como um sinal válido para um potencial período de fertilidade na espécie humana ³².

3.2 Distúrbios olfatórios pós-virais (DOPV)

Diversos vírus já foram identificados na cavidade nasal de pacientes com distúrbios olfativos durante ou após quadros de infecção. Desde influenza e parainfluenza, passando por adenovírus, enterovírus e vírus sincicial respiratório, mas aparentemente os mais identificados em pacientes são rinovírus e o coronavírus^{33, 34}.

Os mecanismos fisiopatológicos não são totalmente conhecidos, mas os vírus podem lesar células em qualquer parte do trajeto da via olfativa, como células de sustentação, basais, ou mesmo neurônios olfatórios. Além disso, podem induzir substituição do neuroepitélio olfatório por células do epitélio respiratório e eventualmente metaplasia para células de epitélio escamoso³⁵⁻³⁷.

Estudos apontam para um aumento da neurogênese no NEO, com predomínio de neurônios imaturos e reduzida capacidade de reconhecimento das moléculas odoríferas. Além disso, a morfologia dos dendritos pode estar alterada, por vezes com um encurtamento das suas projeções terminais, fazendo com que os receptores não alcancem a superfície apical do NEO³⁶.

Outro aspecto que chama atenção é o volume dos bulbos olfatórios que frequentemente está reduzido em pacientes com DOPV e se correlacionam com a função olfativa residual. A maior discussão paira sobre a possibilidade dessa redução do bulbo ser um atrofia secundária à falta de estímulos de um NEO não funcionante, ou ainda se secundária a eventual lesão viral à estrutura neural do bulbo e de porções ascendentes da via olfativa^{38, 39}.

Pacientes que apresentam quadro de congestão nasal de início agudo na vigência de infecção viral possivelmente apresentarão também um distúrbio olfatório. Isso se deve ao processo inflamatório na cavidade nasal, com edema que pode acometer tanto as células do epitélio respiratório, quando as células do NEO, e que impedem a chegada das partículas odoríferas nos receptores na fenda olfatória. Esse processo tende a ser fugaz e com breve recuperação após melhora do processo inflamatório. Infelizmente para alguns pacientes, o DO persiste, provavelmente devido à lesão neuroepitelial após esta fase aguda, como mencionado anteriormente ⁴⁰.

Por último, o padrão de resposta imune parece ter um papel considerável no desenvolvimento dos DOPV. Kanaya et al. demonstrou ainda em modelo animal inoculado com vírus que a resposta inata do sistema imune mediada por neutrófilos pode gerar lesão às células do NEO. Apontou ainda que o dano foi significativamente inibido por um inibidor da elastase de neutrófilos e foi suprimido em camundongos com perfil neutropênico ⁴¹. Outro estudo encontrou em pacientes com distúrbios olfatórios elevados índices de Interleucina-6 (IL-6) na saliva, plasma e mucosa nasal ⁴². A IL-6 é uma citocina pro-inflamatória que está presente em outras doenças crônicas, como a rinosinusite crônica, mas o seu eventual papel na fisiopatologia dos DOPV ainda precisa ser melhor investigado.

3.3 Importância do paladar

A nossa capacidade de experimentar as sensações gustativas básicas como salgado, doce, azedo, amargo e umami advém da presença das papilas gustativas na nossa língua. Quando estimuladas, essas papilas podem informar ao nosso sistema nervoso central, mais especificamente no tronco cerebral, qual a composição dos alimentos que estamos experimentando e a partir daí definir se esses alimentos são comestíveis ou não ⁴³. Alimentos com sabor adocicado, por exemplo, são bem aceitos pois remetem à presença de calorias para manutenção do nosso metabolismo. Enquanto isso, os alimentos com sabores fortemente amargos nos remetem a toxinas e tendemos a rejeitá-los de modo peremptório. Além disso, outros estímulos como o olfato, temperatura e consistência/textura também são importantes na nossa percepção da qualidade do alimento e se vamos aceitá-lo ou rejeitá-lo ⁴⁴. A exposição recorrente a determinados alimentos com predomínios de azedo e amargo e a nossa capacidade de aprendizagem desempenham um papel importante no estabelecimento de preferências alimentares, mesmo no período pré-natal e estas podem ser duradouras ^{45, 46}. Como exemplo, o café e a cerveja, costumeiramente amargos, demoram a ser tolerados, mas passam a ser aceitos e por fim desejados.

Berthoud et al., sugeriram que além de diferenciar alimentos de toxinas, a nossa gustação é responsável por preparar o corpo para a chegada e utilização de alimentos por meio dos chamados reflexos de fase cefálica. Isso promove uma modulação das secreções gástricas, salivares e pancreáticas,

bem como controle de sinais vitais como frequência cardíaca e temperatura corporal ⁴⁷.

Quando um recém-nascido é exposto a substâncias adocicadas como a sacarose, percebemos o início de um movimento rítmico da musculatura lingual, aumento da secreção salivar e culminando com a deglutição. Por outro lado, quinina e outros estímulos aversivos induzem respostas de rejeição, com caretas, engasgos, sialorreia e cuspes ^{43, 44}.

3.4 Associação entre olfato e paladar

Como dito anteriormente, as papilas gustativas são responsáveis pelas 5 sensações gustativas básicas, que compõem a gustação. Mas o que nos confere a capacidade de experimentar tantos sabores distintos? O olfato e o paladar são sentidos sinérgicos, tendo o primeiro um papel que muitas vezes é confundido com o do segundo ⁴⁸.

Para compreender a associação olfato x paladar, é importante relembrar os dois componentes nos quais o olfato pode ser dividido:

- olfato orto-nasal, que é o cheiro que sentimos ao inalar as partículas voláteis durante a inspiração;
- olfato retro-nasal, ocorre quando mastigamos os alimentos e há uma liberação de partículas de odor que ascendem à cavidade nasal pela rinofaringe e chegam à fenda olfatória, principalmente durante a expiração;

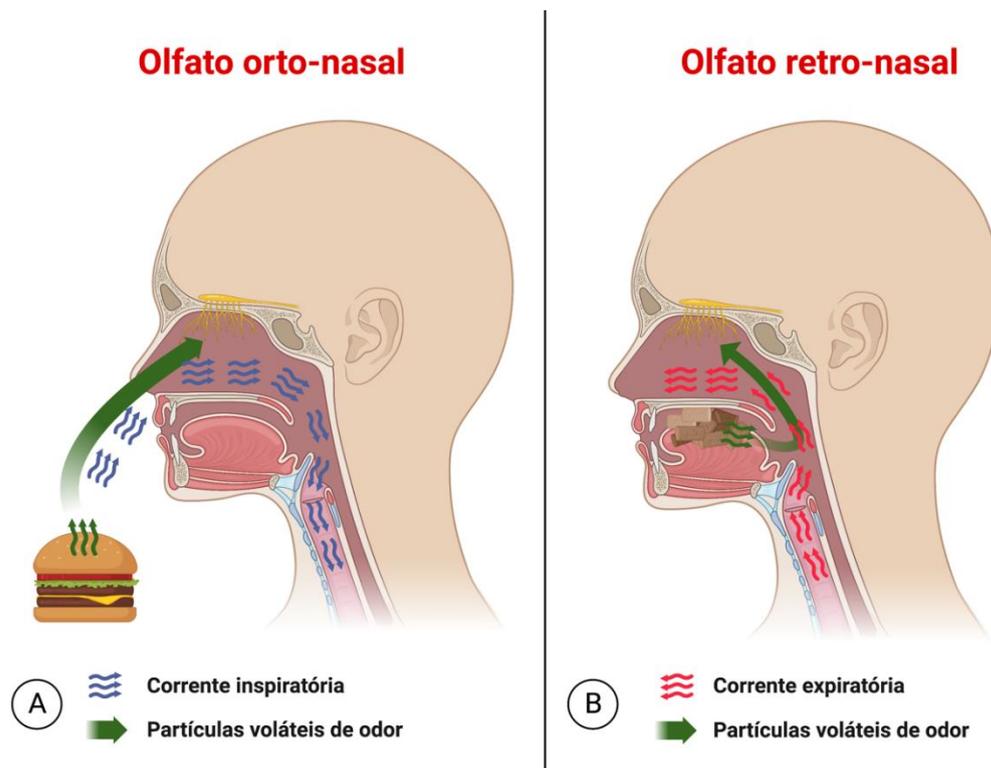


Figura 3 - Demonstração dos tipos de olfato: A) Orto-nasal; B) Rerto-nasal. Criada no BioRender.com

Dentre uma variedade de mecanismos físicos e bioquímicos que mediam a gustação, o olfato retro-nasal desempenha um dos mais importantes e irá nos brindar com a capacidade de perceber as nuances de sabor dos alimentos ingeridos. Diversos estudos têm apontado a capacidade dos odores modularem a percepção das características gustativas básicas, majoritariamente pelo olfato retro-nasal.

Stevenson et al. demonstraram que um odor muito adocicado, como o caramelo, pode suprimir a acidez do ácido cítrico e aumentar a percepção de doçura da sacarose. Em contrapartida, odores sem notas adocicadas suprimiam a percepção de doçura da sacarose ⁴⁸.

Sakai et al. também demonstraram um aumento da percepção de doçura para o aspartame quando os estímulos gustativos foram apresentados concomitantemente a um odor adocicado de baunilha ⁴⁹.

Mas essa modulação não se restringe aos doces. Seo et al. demonstraram também o aumento proporcional da sensação do salgado induzida por odor que remetia a sal, com base em resultados de TPF e neuroanatômicos por ressonância nuclear magnética funcional. Visto os potenciais efeitos negativos de uma dieta rica em sódio, esses achados abrem caminho para a possibilidade de adição de odores compatíveis com o sal e consequente redução da quantidade de sal nos alimentos ⁵⁰.

3.5 Distúrbios Olfatórios e Gustativos na COVID-19

No dia 22 de fevereiro de 2020, menos de dois meses após o primeiro caso relatado de COVID-19, Mao et al. compartilharam no repositório digital MedRevix o que seria a primeira publicação citando alterações olfativas dentre as manifestações clínicas da doença. Naquele momento, avaliando manifestações neurológicas de pacientes internados através de um estudo retrospectivo de serie de casos, foi apontado uma ocorrência de alteração de olfato em 5,1% dos pacientes ¹⁷.

Pouco depois, no mês de março do mesmo ano, diversos relatos anedóticos de alterações olfativas começaram a surgir em comunidades médicas ao redor do mundo. Relatos de colegas franceses, iranianos e

coreanos eram desconhecidos em relação a prevalência e severidade dos sintomas.

Na cidade de Daegu, epicentro da COVID-19 na Coreia do Sul, dados preliminares obtidos por entrevistas telefônicas e autorrelatos dos pacientes foram divulgados em uma matéria jornalística local em 16 de março de 2020⁵¹. A matéria reportava alterações da ordem de 30% nos pacientes infectados, mas os dados só foram formalmente publicados por Lee et al. em 6 de maio de 2020 e traziam uma prevalência estimada de 15,3%. Na amostra do estudo, a alteração era mais frequente em mulheres e em indivíduos jovens. A mediana de tempo para recuperação do olfato foi de apenas 07 dias e a maior parte dos pacientes recuperou completamente o olfato⁵². Ainda no mês de março, Bagheri et al. disponibilizaram no MedRxiv os dados de 10.069 pacientes suspeitos, mas não confirmados, para infecção pelo COVID-19 no Iran, dos quais 76.24% apresentavam história de anosmia súbita¹⁸.

Lechien et al. apontaram 85,6% de alteração de olfato em 417 pacientes avaliados com infecção leve a moderada e uma maior frequência em mulheres⁵³.

Moein et al. publicaram os primeiros dados com TPF e aumentaram o nível de atenção da comunidade científica ao apontarem 98% de alteração do olfato em 60 pacientes iranianos internados. Desses pacientes, 25% eram anósmicos, 33% apresentavam uma microsmia severa, 27% microsmia moderada e 13% microsmia leve⁵⁴.

Yan et al. realizaram estudo de prevalência em 203 pacientes ambulatoriais através de questionários não validados e encontraram 68% de

alteração do olfato e 74% dos pacientes com a queixa apresentaram recuperação concomitante à melhora clínica ⁵⁵.

Beltran-Corbellini et al. realizaram o primeiro estudo caso-controle publicado sobre o tema, também valendo-se de questionários não validados. Encontraram uma prevalência de 39,2% de alteração do olfato e 40% dos pacientes relatavam recuperação completa após 7.4 ± 2.3 dias ⁵⁶.

Kosugi et al. publicaram os primeiros dados sobre olfato e COVID-19 no Brasil, baseado em dados colhidos através de relatos de médicos otorrinolaringologistas que atuam no país. Anosmia foi mais frequente que hiposmia e 53,3% dos pacientes recuperaram o olfato completamente em uma mediana de tempo de 12,5 dias ⁵⁷.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

Para realização desse estudo, foi obtida a aprovação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) sob o número de registro 4.037.291 (Apêndice 1).

4.1 População de estudo

Foram analisados pacientes com idade entre 18 e 65 anos, de ambos os sexos, com infecção por COVID-19 comprovada com resultado positivo em um teste de *Reverse transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR) de amostras de swab nasofaríngeo ou orofaríngeo. Como os pacientes idosos tem maior probabilidade de já apresentarem perda olfativa por outros motivos, optamos por estabelecer o limite de 65 anos.

Os indivíduos voluntários foram recrutados de três formas: (1) anúncios nas redes sociais (Instagram, Facebook e Whatsapp) com link para o questionário de pesquisa (Anexo A); (2) presencialmente durante internação, fora da unidade de terapia intensiva, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), e (3) consecutivamente após passar por atendimento no HC-FMUSP.

O método de recrutamento proporcionou uma amostra não probabilística de conveniência. As formas de recrutamento 1 e 2 foram utilizadas no período de 10 a 30 de abril de 2020 para a formação de uma

coorte principal com o objetivo de investigar: prevalência, severidade dos sintomas, perfil epidemiológico, associação com características clínicas, tempo de início das queixas, duração dos sintomas e eventual tempo de recuperação através de autorrelato por questionário.

A forma de recrutamento 3 foi utilizada no período de 16 de abril a 24 de agosto de 2020 para formar uma coorte secundária composta por 60 pacientes com o objetivo de investigar a recuperação do olfato ao longo do tempo máximo de 03 meses com TPFs quinzenais. Todos os pacientes recrutados para o seguimento com testes quinzenais foram orientados a realizar o treinamento olfatório modificado, com substâncias facilmente encontradas em suas próprias casas ou supermercados, conforme descrito por Fornazieri et al.⁵⁸.

4.1.1 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão utilizados para as coortes principal e secundária:

- idade entre 18 e 65 anos;
- resultado positivo para COVID-19 em um teste de RT-PCR de amostras de swab nasofaríngeo ou orofaríngeo.

Para a coorte secundária foram utilizados ainda como critério de inclusão:

- percepção de perda olfativa iniciada após a infecção pelo COVID-19;

- tempo entre início da queixa e o primeiro teste psicofísico menor que 15 dias;
- morador da região metropolitana de São Paulo – SP.

4.1.2 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão abaixo foram utilizados para as coortes principal e secundária:

- relato de disfunção olfativa ou gustativa preexistente;
- história de lesão cerebral traumática;
- doença de Alzheimer;
- doença de Parkinson;
- epilepsia;
- acidente vascular cerebral;
- qualquer paralisia de membro;
- uso de medicamentos psiquiátricos (exceto para depressão).

Os pacientes recrutados pessoalmente no HC-FMUSP e que aceitaram participar do estudo, foram apresentados ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice 2) e o assinaram na sequência. Aqueles que foram recrutados através das redes sociais (aqui chamados de amostra online) eram apresentados ao TCLE na página inicial do questionário, cuja primeira pergunta era obrigatória e solicitava o seu consentimento. Caso concordassem em participar, continuariam a preencher o restante do questionário. Para comprovar a infecção e a sua identidade, era necessário

anexar o resultado positivo de um teste RT-PCR para COVID-19, bem como uma cópia de um documento de identidade reconhecido em território nacional, como as carteiras de identidade ou motorista.

Quarenta e sete questionários com respostas não confiáveis – como dados incompletos, não envio do resultado positivo do teste ou relato de respostas contraditórias – foram excluídos da análise.

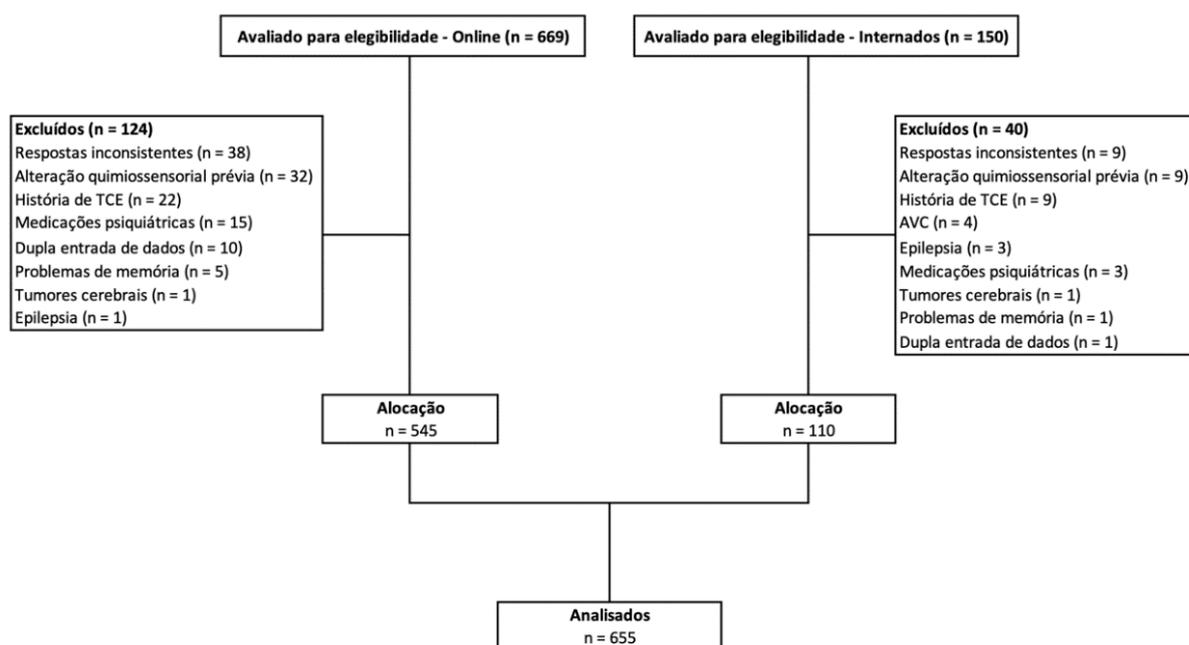


Figura 4 - Fluxograma de recrutamento de pacientes da coorte principal. AVC, acidente vascular cerebral. TCE, traumatismo crânio encefálico

4.2 Medidas

Todos os pacientes recrutados elegíveis de ambas as coortes responderam a um questionário sobre queixas nasais e gerais (Anexo B), bem como um questionário de qualidade de vida com foco em obstrução nasal (NOSE p3 [Nasal Obstruction Symptom Evaluation – Versão em Português No.3] – Anexo C) ⁵⁹.

4.2.1. Variáveis

- O autorrelato das incapacidades abaixo, iniciadas de modo exclusivo ou após outros sintomas da COVID-19, foram utilizadas como variáveis categóricas para estimar a prevalência das queixas:
 - Distúrbios do olfato: sentir cheiros;
 - Distúrbios do paladar: sentir sabores;
 - Distúrbio gustativo qualidade-específica: perceber salgado, doce, azedo ou amargo.
- Severidade dos distúrbios quimiossensoriais: avaliada com uma escala visual analógica de 11 pontos de 0 (função normal) a 10 (sem função); pacientes com pontuação 10 foram considerados anósmicos.
- Magnitude do incômodo com os distúrbios quimiossensoriais: verificada com uma escala semelhante (0, nenhum incômodo; 10, muito incômodo).

- Estratificação das pontuações das escalas: de 1 a 3, 4 a 7 e 8 a 10 foram consideradas leves, moderadas e graves, respectivamente ⁶⁰.

O dia de início das queixas quimiossensoriais foi calculado desde o início do primeiro sintoma. A presença de sintomas nasais durante a doença foi denotada sim/não: coriza, obstrução nasal, rinorreia anterior e posterior, epistaxe, cefaleia e prurido nasal.

Para avaliar as taxas de recuperação autorrelatadas na coorte principal, 143 pacientes com histórico de distúrbios quimiossensoriais foram entrevistados por telefone entre 36 e 119 dias do início dos sintomas (mediana, 76; intervalo interquartil, 66-88). Os pacientes eram questionados sobre o retorno da sua função olfativa a níveis anteriores ao da infecção por SARS-CoV-2; caso a resposta fosse negativa, os mesmos deveriam atribuir uma nova pontuação na escala visual analógica.

4.2.2. UPSIT

Os pacientes da coorte secundária receberam kits contendo os Testes de Identificação do Olfato da Universidade da Pensilvânia na versão adaptada e validada para o Brasil ⁶¹ (do inglês, *University of Pennsylvania Smell Identification Test*, UPSIT), folhas de resposta e um guia de instruções de uso e preenchimento dos testes. Com o objetivo de traçar uma curva de sobrevida da recuperação do olfato, os testes deveriam ser realizados a cada 2 semanas, até completar 03 meses de início dos sintomas ou alcançar normosmia, o que ocorresse primeiro.

O UPSIT é um teste amplamente utilizado, composto por 4 livretos com 10 páginas cada, contendo no total 40 diferentes odorantes microencapsulados. Há uma área a ser raspada em cada página e uma lista de quatro nomes de odores diferentes. O paciente deve raspar, cheirar e é obrigado a apontar para o item mais próximo do odor percebido. De acordo com o manual do fabricante, o paciente pode pontuar entre 0 e 40, dependendo do número de itens corretamente identificados, podendo ser estratificado em relação a sua capacidade olfativa. (Tabela 1)

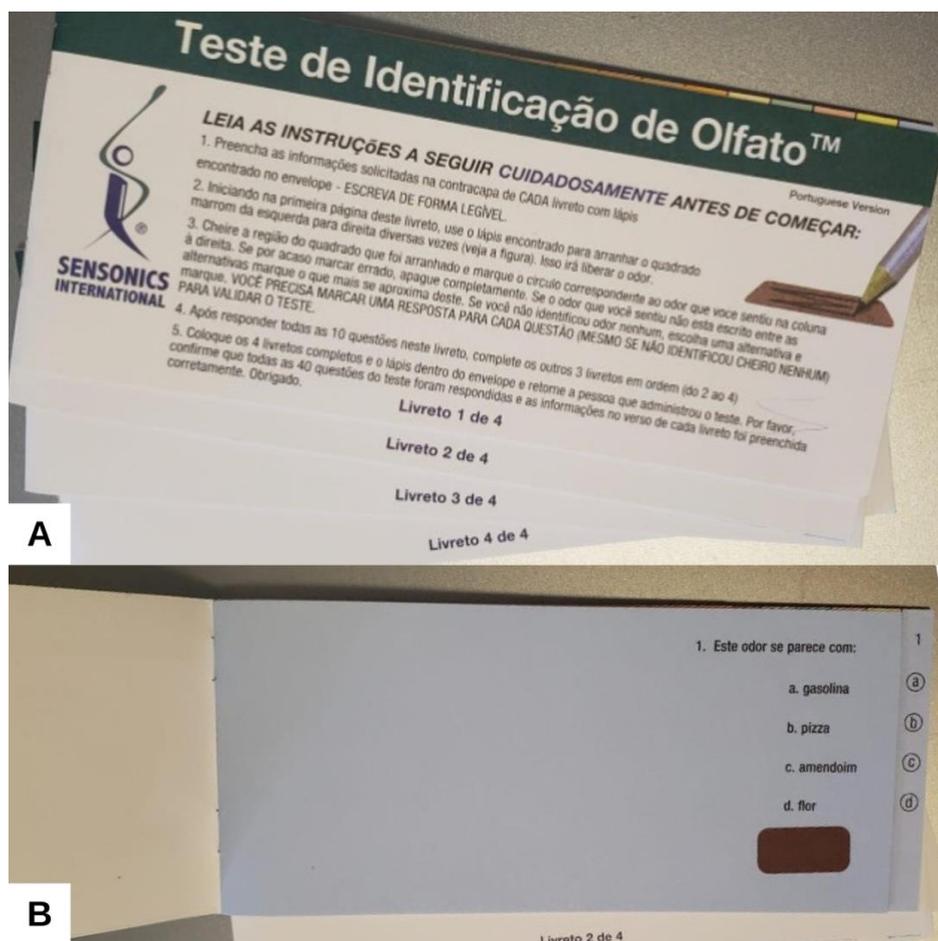


Figura 5 - Teste de identificação do olfato – UPSIT. A) 4 livretos que compõem o teste. B) modelo de uma página do UPSIT com a área a ser raspada e as 4 opções

Tabela 1 - Classificação da capacidade olfatória pela normatização brasileira do UPSIT

Classificação	Homens	Mulheres
Normosmia	32 – 40	35 – 40
Microsmia leve	28 – 31	31 – 34
Microsmia moderada	24 – 27	26 – 30
Microsmia severa	17 – 23	19 – 25
Anosmia	6 – 16	6 – 18
Provável simulador	0 – 5	0 – 5

4.3 Análise estatística

4.3.1 Coorte principal

Primeiro foi realizada a análise estatística descritiva dos dados, com o cálculo da prevalência dos sintomas e suas gravidades em porcentagens e definidos os intervalos de confiança (IC) de 95%. As variáveis contínuas foram descritas como médias e desvios-padrão.

Utilizamos análises de regressão logística para investigar a associação das variáveis distúrbios olfativo e gustativo, sintomas nasais e gerais, com as seguintes variáveis explicativas: características do paciente, intervalo entre entrevista e início dos sintomas em dias, idade, sexo, raça, escolaridade, história de tabagismo, obstrução nasal medida pelo NOSE-p3, presença de comorbidades, desenvolvimento de dispneia com COVID-19, necessidade de ventilação invasiva e internação em UTI.

Utilizamos análises de regressão linear múltipla para investigar a relação entre a gravidade das queixas olfativas e gustativas com as variáveis preditoras da regressão logística. Na regressão linear múltipla, respeitando a suposição de dados independentes, as medidas dos pacientes entrevistados novamente por telefone foram incluídas no modelo apenas uma vez (ou seja, da última entrevista). Os valores de P para todas as análises de regressão foram ajustados para comparações múltiplas por correções de Bonferroni. O nível de significância foi estabelecido em 0,05.

4.3.2 Coorte secundária

Iniciamos a análise testando se as variáveis contínuas tinham distribuição normal por meio do teste de Shapiro-Wilk, a partir daí definimos as medidas de tendência central e dispersão. Construimos então curvas de Kaplan-Meier para sobrevida global do olfato e usamos o teste log-rank para estratificar a análise por sexo e história de tabagismo.

A regressão logística utilizou as variáveis idade, sexo, tabagismo e escore inicial do UPSIT, ambas em modelo univariado para cada variável proposta, seguida da tentativa de construção de um modelo multivariado. O nível de significância foi estabelecido em 0,05.

O tratamento dos dados perdidos foi realizado de forma conservadora pela técnica Last Observation Carried Forward (LOCF).

Todos os cálculos foram realizados no Stata Release 17 (StataCorp. 2021. Stata Statistical Software: Release 17. College Station, TX: StataCorp LLC).

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 Coorte principal

5.1.1 Pacientes

Foram incluídos e analisados os dados de 545 pacientes que preencheram o questionário online e de 110 pacientes internados conforme fluxograma da Figura 4. A idade média da amostra foi 37,7 anos (DP, 10,4 anos) e 424 eram mulheres (64,7%). O tempo entre o início dos sintomas e a entrevista teve uma mediana de 15 dias (IIQ, 10-24 dias). Outras características demográficas dos pacientes são apresentadas na Tabela 2.

5.1.2 Prevalências

Entre os 655 pacientes entrevistados, 82,4% (IC 95%, 79,5%-85,3%) relataram apresentar distúrbios do olfato, 76,2% (IC 95%, 72,9%-79,4%) queixaram-se de diminuição do paladar; e 52,2% (IC 95%, 48,3%-56,1%) relataram distúrbio gustativo qualidade-específica. Curiosamente, as prevalências relatadas desses sintomas foram maiores naqueles pacientes que foram entrevistados on-line quando comparados com os entrevistados durante internação hospitalar: redução do olfato 85,9% (IC 95%, 82,9%-88,8%) x 65,1% (IC 95%, 56%-74,2%; $P < 0,001$); redução do paladar, 79% (IC 95%, 75,6%-82,5%) x 61,8% (IC 95%, 52,6%-71%; $P < 0,001$); e distúrbio

gustativo qualidade-específica, 55,5% (IC 95%, 51,2%-59,7%) x 36,1% (IC 95%, 26,9%-45,3%; $P < 0,001$).

Tabela 2 - Caracterização da amostra da coorte principal com aspectos clínicos e populacionais

	Total (N=655)	Pacientes Online (N=545)	Internados (N=110)
Idade, média (SD), anos	37.7 (10.4)	36.4 (9.1)	43.7 (13.7)
Sexo masculino, No. (%)	231 (35.3)	184 (33.8)	47 (42.7)
Raça branca, No. (%)	493 (75.3)	438 (80.4)	55 (50)
Nível educacional, No. (%)			
Ensino fundamental incompleto	10 (1.5)	0	10 (9.1)
Ensino fundamental completo	10 (1.5)	2 (0.4)	8 (7.3)
Ensino médio incompleto	6 (0.9)	0	6 (5.5)
Ensino médio completo	61 (9.3)	27 (5)	34 (30.9)
Ensino superior incompleto	41 (6.3)	28 (5.1)	13 (11.8)
Ensino superior completo	527 (80.5)	488 (89.5)	39 (35.4)
Tabagismo, No. (%)			
Ex-tabagista	105 (16)	81 (14.9)	24 (21.8)
Tabagista atualmente	18 (2.8)	17 (3.1)	1 (0.9)
Escore NOSE-p3, média (SD)	4.9 (4.5)	4.6 (4.3)	6.4 (5.4)
Comorbidades, No. (%)			
Sim	251 (38.3)	192 (35.2)	59 (53.6)
Hipertensão	55 (8.4)	45 (8.3)	10 (9.1)
Diabetes	19 (2.9)	13 (2.4)	6 (5.5)
Asma	11 (1.7)	8 (1.5)	3 (2.7)
Dislipidemia	22 (3.4)	15 (2.8)	7 (6.4)
Cardiopatía	12 (1.8)	9 (1.6)	3 (2.7)
Refluxo Gastroesofágico	11 (1.7)	10 (1.8)	1 (0.9)
Sintomas sistêmicos, No. (%)			
Dispneia	210 (32.1)	142 (26.1)	68 (61.8)
Febre	352 (53.7)	274 (50.3)	78 (70.9)
Digestivo	288 (43.9)	248 (45.5)	40 (36.4)
Ventilação invasiva, No. (%)	14 (2.1)	1 (0.2)	14 (12.7)
Internação UTI, No. (%)	36 (5.5)	12 (2.2)	24 (21.8)
Intervalo entre início dos sintomas e a entrevista, média de dias (IQR)	15 (10-24)	16 (10-24)	13 (8-24)

Abreviações: NOSE-p3, Nasal Obstruction Symptom Evaluation Portuguese Version nº 3; UTI, unidade de terapia intensiva; IQR, intervalo interquartil

A prevalência tanto das queixas olfativas quanto gustativas manteve-se elevada durante o período de 2 semanas após o primeiro dia dos sintomas (Tabelas 3 e 4).

Tabela 3 - Frequência das queixas nasais e quimiossensoriais entre pacientes da coorte principal entrevistados online, estratificados de acordo com o tempo entre o início dos sintomas e a entrevista

Sintoma	Total	Dias 1-3	Dias 4-7	Dias 8-14	Dias 15-55
Nº	545	12	61	174	298
Disfunção Olfatória	468 (85.9)	11 (91.7)	56 (91.8)	153 (87.9)	240 (80.5)
Disfunção de paladar	429 (78.7)	9 (75)	51 (83.6)	142 (81.6)	227 (76.2)
Obstrução nasal	117 (21.5)	2 (16.7)	22 (36.1)	57 (32.8)	36 (12.1)
Coriza	93 (17.1)	4 (33.3)	19 (31.2)	34 (19.5)	36 (12.1)
Rinorreia amarelada	14 (2.5)	0	1 (1.6)	9 (5.2)	4 (1.3)
Epistaxe	5 (0.9)	0	0	1 (0.5)	4 (1.3)
Cefaléia	119 (21.8)	4 (33.3)	27 (44.3)	47 (27)	41 (13.8)
Prurido nasal	64 (11.7)	3 (25)	10 (16.4)	21 (12.1)	30 (10.1)
Rinorreia posterior	118 (21.7)	3 (25)	17 (27.9)	56 (32.2)	42 (14.1)

* Valores são apresentados como Nº (%).

Tabela 4 - Frequência das queixas nasais e quimiossensoriais entre pacientes internados da coorte principal, estratificados de acordo com o tempo entre o início dos sintomas e a entrevista

Sintoma	Total	Dias 1-3	Dias 4-7	Dias 8-14	Dias 15-55
Nº	110	1	20	41	48
Disfunção Olfatória	71 (65.1)	1 (100)	11 (55)	26 (63.4)	31 (64.6)
Disfunção de paladar	73 (66.4)	1 (100)	12 (60)	28 (68.3)	32 (66.7)
Obstrução nasal	25 (22.7)	1 (100)	8 (40)	12 (29.3)	4 (8.4)
Coriza	26 (23.6)	1 (100)	7 (35)	8 (19.5)	10 (20.8)
Rinorréia amarelada	4 (3.6)	0	2 (10)	0	2 (4.2)
Epistaxe	3 (2.7)	0	0	1 (2.4)	2 (4.2)
Cefaléia	24 (21.8)	1 (100)	7 (35)	8 (19.5)	8 (16.7)
Prurido nasal	12 (10.9)	1 (100)	3 (15)	4 (9.8)	5 (10.4)
Rinorreia posterior	20 (18.2)	1 (100)	7 (35)	9 (21.9)	4 (8.3)

* Valores são apresentados como Nº (%).

Na análise de regressão logística, não encontramos associação entre a presença de sintomas quimiossensoriais e a gravidade da COVID-19, quer seja por necessidade de ventilação invasiva ou mesmo internação em UTI.

Não encontramos associação com outros fatores demográficos como idade, raça e outros fatores descritos na Tabela 2. Foram ainda realizadas análises de regressão separadamente entre pacientes internados e entrevistados online, que também não encontraram associação com fatores demográficos.

5.1.3 Gravidade dos sintomas

Utilizando a estratificação de gravidade como descrito anteriormente, 39 pacientes apresentaram microsmia leve (5,9%; IC 95%, 4,1%-7,8%); 91, microsmia moderada (13,9%; IC 95%, 11,2%-16,5%); e 399, microsmia grave ou anosmia (60,9%; IC 95%, 57,2%-64,7%). Em relação ao paladar, cinquenta e um pacientes relataram perda leve (7,8%; IC 95%, 5,7%-9,8%); 153, moderada (23,4%; IC 95%, 20,1%-26,6%); e 298, grave ou total (45,5%; IC 95%, 41,7%-49,3%).

Dentre os pacientes com queixa olfativa, 281 (42,9%; IC 95%, 39,1%-46,7%) apontaram a nota máxima, denotando anosmia ou uma ausência total da capacidade de sentir cheiros. Em relação ao paladar, 137 (20,9%; 95% CI, 17,8%-24%) apontaram tal intensidade, denotando ageusia. A gravidade das perdas de olfato e paladar diminuiu ao longo dos dias (olfato: $\beta = -0.07$, por dia, [IC 95%, -0.08 a -0.06], $p < 0.001$; paladar: taste: $\beta = -0.06$, por dia [IC

95%, -0.07 a -0.05], $p < 0.001$; Figura 6) e não teve relação com idade, sexo, raça, escolaridade, tabagismo, obstrução nasal, dispneia durante a sintomatologia de COVID-19 e necessidade de ventilação invasiva ou internação em UTI.

5.1.4 Recuperação das Disfunções Olfatórias e Gustativas

Após uma mediana de 76 dias desde o início dos sintomas de COVID-19, 77 dos 143 pacientes com déficit olfativo (53,8%; IC 95%, 45,6%-62,1%) relataram recuperação total; 44,7% (IC 95%, 36,5%-53%), recuperação parcial; e 1,4% (IC 95%, 0%-3,3%), sem recuperação.

Em relação a recuperação do paladar, 68,3% (IC 95%, 59,9%-76,6%) se consideravam totalmente recuperados; enquanto 27,6% (IC 95%, 19,6%-35,6%) se consideravam parcialmente recuperados; e 4,1% (IC 95%, 0,5%-7,6%), sem qualquer ganho funcional.

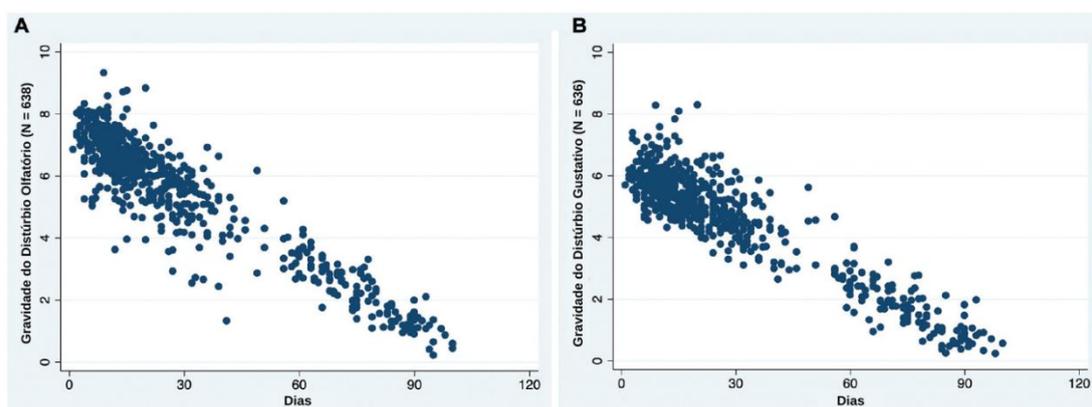


Figura 6 - Regressão linear múltipla ajustada mostra a relação inversa entre a gravidade das queixas quimiosensoriais medidas pela escala visual analógica (0, função igual àquela antes da infecção por COVID-19; 10, sem função) e a quantidade de dias após o início dos sintomas. A) Distúrbio Olfatório; B) Distúrbio Gustativo

A Figura 6 nos mostra a evolução cronológica da gravidade dos distúrbios quimiossensoriais. A intensidade das queixas olfativas reduziu com o passar do tempo, mas ainda assim quase metade dos pacientes continuaram a apresentar algum grau de disfunção. Nessa coorte principal, as mulheres apresentaram uma chance 80% menor de recuperar totalmente a função olfativa quando comparadas aos homens (odds ratio, 0,2; IC 95%, 0,06-0,51; P = 0,001). Essa associação não foi verdadeira para o paladar.

5.2 Coorte secundária

5.2.1 Pacientes

Dos sessenta pacientes que iniciaram o estudo, 42 completaram a coleta de dados, resultando em 30% de dados perdidos. Conforme mencionado anteriormente, os dados dos 18 pacientes que se retiraram do estudo foram então preenchidos pelo LOCF. Os pacientes apresentaram mediana de idade (Q1;Q3) de 32 anos (30; 39,5 anos); 43 eram mulheres (71,67%) e 48 (80%) tinham nível superior ou superior completo (Tabela 5).

Tabela 5 - Características demográficas dos pacientes analisados na coorte secundária

	Mantém alteração olfativa	Normosmia
Idade*	32.5 [30;39.5]	32 [29.5;39.5]
Sexo		
Homens	08 (28,57%)	09 (28,12%)
Mulheres	20 (71,43%)	23 (71,88%)
Raça		
Caucasiana	22 (78,57%)	19 (59,37%)
Nível Educacional		
Ensino fundamental incompleto	0	1 (3,57%)
Ensino fundamental completo	0	0
Ensino médio incompleto	0	1 (3,57%)
Ensino médio completo	4 (12,50%)	3 (10,71%)
Ensino superior incompleto	1 (3,12 %)	2 (7,14%)
Ensino superior completo	27 (84,38%)	21 (75%)
Comorbidades (nº)	0 - 18 (58,06%)	0 - 18 (64,29%)
	1 - 9 (29,03%)	1 - 7 (25%)
	2 - 1 (3,23%)	2 - 3 (10,71%)
	3 - 1 (3,23%)	
	4 - 1 (3,23%)	
	5 - 1 (3,23%)	
Tabagista		
Não	32 (100%)	27 (96,43%)
Ex-tabagista		
Não	30 93,75%)	25 (89,29%)

*Valores apresentados como mediana e intervalo interquartil

5.2.2 Análise de Sobrevida

Após o primeiro mês de seguimento, observamos 18 eventos de recuperação espontânea da função olfatória, correspondendo a 30% (IC 95%, 18,4% - 41,6%) da amostra. Ao final do período de seguimento, observamos a ocorrência de 32 eventos de desfecho, indicando que 53,33% (IC 95%, 40,7% - 65,9%) dos pacientes tiveram essa recuperação em pouco mais de

três meses. Também observamos 13,3% (IC 95%, 4,7% - 21,9%) de microsmia leve, 16,7% (IC 95%, 7,3% - 26,1%) de microsmia moderada, 13,3% (IC 95%, 4,7% - 21,9%) microsmia grave e 3,3% (IC 95%, 0% - 7,8%) anosmia.

Dos oito pacientes que apresentaram normosmia no primeiro exame, presumimos que os mesmos recuperaram a função olfativa entre o início da queixa e o primeiro exame. Durante o período de acompanhamento, 10% (IC 95%, 2,4% - 17,6%) pioraram sua classificação, 21,66% (IC 95%, 11,2% - 32,1%) permaneceram iguais e 68,33% (IC 95%, 56,6% - 80,1%) melhoraram. A sobrevida mediana foi de 92 dias e os valores mínimo e máximo de seguimento foram 8 e 97 dias, respectivamente (Figura 7).

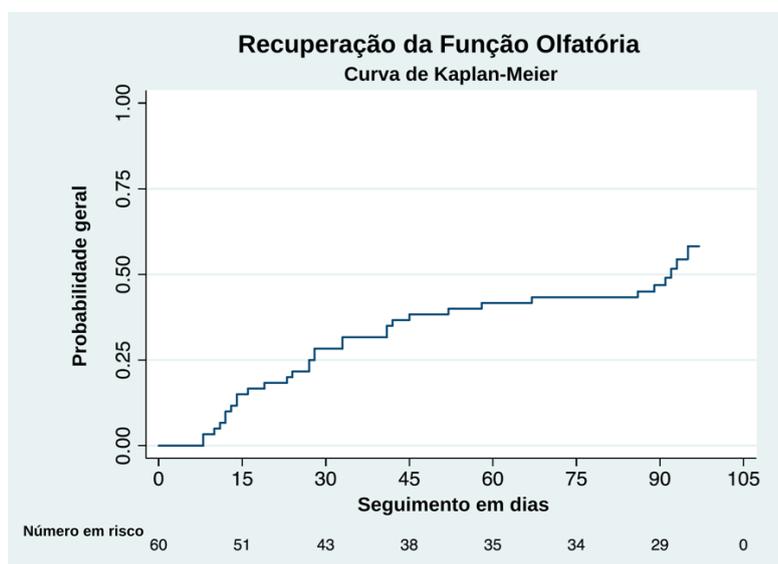


Figura 7 - Curva de Kaplan-Meier da Recuperação da Função Olfatória

Quando estratificamos as curvas de sobrevida pelas variáveis sexo e ex-tabagismo, não identificamos diferenças estatisticamente significativas (Figuras 8 e 9, respectivamente).

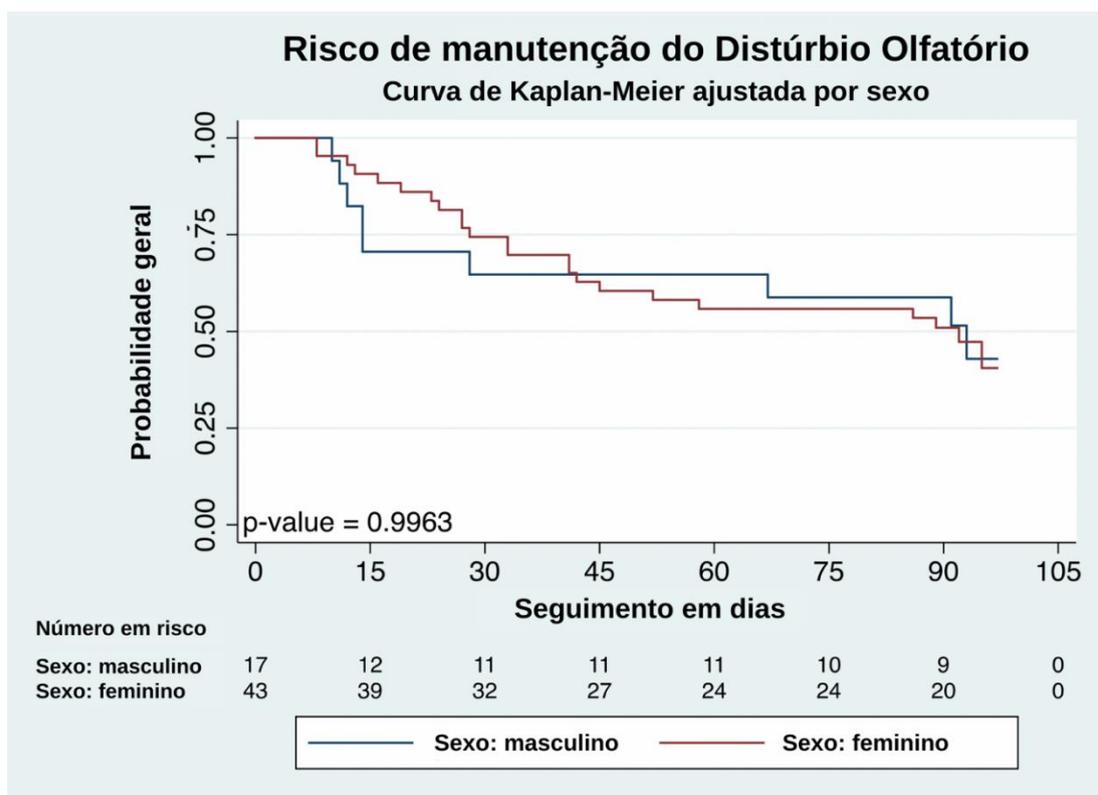


Figura 8 - Curva de Kaplan-Meier da Manutenção da Disfunção Olfatória ajustada por sexo

Na regressão logística do modelo univariado, não encontramos associação entre recuperação olfativa espontânea e as variáveis sexo, idade, tabagismo ou ex-fumante como preditores. Conseqüentemente, os modelos multivariados só poderiam ser usados para identificar se as variáveis poderiam confundir umas com as outras. Para tanto, testamos se idade x

sexo, idade x tabagismo, tabagismo x sexo são fatores de confusão. No entanto, nenhuma das novas variáveis foi estatisticamente significativa.

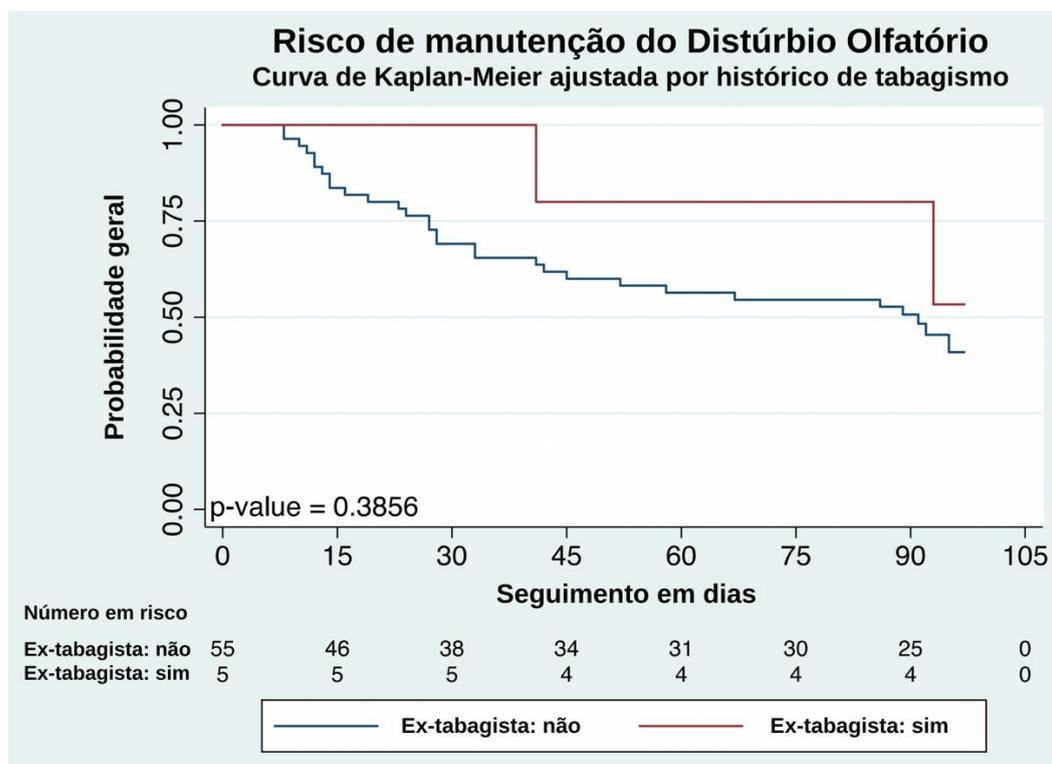


Figura 9 - Curva de Kaplan-Meier da Manutenção da Disfunção Olfatória ajustada por histórico de tabagismo

Tabela 6 - Comparação dos dados de recuperação obtidos nas duas coortes por métodos distintos, autorrelato e teste psicofísico

	Coorte Principal	Coorte Secundária
Amostra	143	60
Método	Autorrelato	Teste psicofísico (UPSIT)
Seguimento	2 questionários	UPSIT quinzenal até 03 meses ou recuperação do olfato
Tempo	76 dias (IIQ, 66-88)	92 dias (8 mín., 97 máx.)
Normosmia	53.8% (45.6% - 62.1%)	53,3% (40.7% - 65.9%)
Microsmia	44.7% (36.5% - 53%)	43,4% (30,8% - 55,9%)
Anosmia	1.4% (0% - 3.3%)	3,3% (0% - 7,8%)

*Intervalos de confiança de 95% para todas as proporções descritas entre parênteses na tabela.

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

Este estudo encontrou uma elevada prevalência de distúrbios autorrelatados do olfato e paladar em uma grande amostra de pacientes hospitalizados e não hospitalizados na primeira onda de infecção pelo COVID-19 no Brasil. É importante ressaltar que a maioria dos pacientes relatou dificuldades em experimentar ou diferenciar entre doce, salgado, azedo e amargo, sugerindo fortemente que as capacidades quimiossensoriais do sistema gustativo mediado pelas papilas gustativas também estão afetadas nesta doença.

Encontramos ainda que os déficits relatados ocorreram precocemente no curso da doença e, em alguns casos, foram relatados como o primeiro ou único sintoma da mesma. As alterações de olfato e paladar não foram associadas às características demográficas ou clínicas dos pacientes, incluindo os critérios de gravidade como necessidade de ventilação invasiva ou internação em UTI. Os distúrbios quimiossensoriais tiveram uma redução de intensidade ao longo do tempo, com mais de 50% dos pacientes relatando uma recuperação total das funções quimiossensoriais. Entretanto, as mulheres apresentaram menores chances de alcançar essa recuperação total.

Os dados de recuperação olfativa baseados em TPFs coletados na coorte secundária corroboraram os achados autorrelatados. Cerca de um terço dos pacientes persistiu com deficiências moderadas a graves; alguns

mantiveram a classificação desde o início do estudo, e uma pequena parte ainda apresentou piora da classificação. A recuperação do olfato não esteve associada a dados demográficos, comorbidades, histórico de tabagismo ou escores basais dos TPFs na amostra estudada.

Ressaltamos que a prevalência de disfunção quimiossensorial foi maior nos indivíduos que preencheram os questionários online do que naqueles que o fizeram no hospital. Elencamos três dos possíveis motivos para esse achado. Em primeiro lugar, os pacientes internados podem não ter notado a presença de um distúrbio quimiossensorial frente à presença de outros sintomas da doença, como a dispneia e necessidade de suporte ventilatório. Em segundo lugar, pode ter havido um viés de amostragem para a pesquisa online, especificamente do tipo sobreamostragem, quando pessoas cuja função não melhorou ao longo do tempo se sentiram mais motivadas a participar da pesquisa. Terceiro, os pacientes online podem ter sido mais afetados pela atenção da mídia, o que está positivamente correlacionado com o número de sintomas autorrelatados ⁶².

Um importante achado do presente estudo é o rápido início da disfunção olfativa, em média, 3,5 dias após o início dos demais sintomas. Em setenta pacientes (12,8%) a alteração do olfato foi a única manifestação da COVID-19 ou esteve entre seus primeiros sintomas. Esses dados coadunam com os 11,8% encontrados por Lechien et al. e reforçam o possível papel do distúrbio olfativo na suspeição e diagnóstico precoces da doença ⁵³.

Quanto a severidade dos sintomas, a maioria dos nossos pacientes relatou graves perdas olfativas e gustativas, com uma alta proporção

considerando-se anósmicos e agêusicos. Esses achados corroboram o primeiro estudo do Global Consortium for Chemosensory Research (<https://gcchemosensr.org>) sobre a COVID-19, que encontrou, através de autorrelatos, perdas significativas de olfato, paladar e quimioestesia (sensibilidade química da pele e membranas mucosas) ⁶³. Também está de acordo com os achados de um estudo no qual a função olfativa foi medida através do UPSIT em pacientes internados com COVID-19 no Iran ⁵⁴.

Um estudo transversal publicado por Yan et al. que avaliou pacientes com sintomas gripais e testados para COVID-19, foi apontado que pacientes com COVID-19 e anosmia têm 10 vezes menos probabilidade de serem hospitalizados do que seus pares normósmicos. Tais observações sugerem que a disfunção quimiosensorial grave não estaria associada com hospitalização e que anosmia ou hiposmia grave refletiriam formas mais brandas da doença ⁵⁵. Entretanto, em nossa coorte principal, encontramos 36 pacientes (5,5% da amostra total) com história de internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e dos quais 24 relataram perda de paladar e olfato. Isso representa uma prevalência de 66,6% de queixas quimiosensoriais nos pacientes com manifestações mais graves da COVID-19. Não encontramos associação entre a presença de perda de olfato e/ou paladar e a necessidade de ventilação mecânica invasiva ou internação na UTI. Esses achados corroboram dados do estudo iraniano previamente citado, no qual não houve associação aparente entre os escores do Teste de Identificação do Olfato da Universidade da Pensilvânia e a gravidade da doença em pacientes internados ⁵⁴.

Enquanto alguns estudos sugerem que parcela significativa dos pacientes com COVID-19 apresenta melhora dessa função coincidente ou imediatamente após a resolução clínica da doença, no presente estudo, as taxas de recuperação completa dos distúrbios quimiossensoriais foram apenas modestas⁵⁵⁻⁵⁷. Tanto na coorte principal, com dados de autorrelatos, quanto na coorte secundária com dados dos TPFs, a recuperação completa do olfato foi de 53,8% e 53,3% respectivamente. Claro que muitos pacientes recuperaram parcialmente a capacidade olfativa, mas nunca saberemos ao certo quais eram os seus escores pré-infecção e se eles se encontravam em patamares de normalidade.

Quanto ao fato das mulheres terem apresentado menor chance de recuperação total do olfato quando comparadas aos homens, vale lembrar que diversos estudos apontam que as mulheres performam melhor que os homens em uma variedade de testes olfativos^{64, 65}. Assim, um déficit mínimo, mas persistente, do olfato atribuído à infecção por SARS-CoV-2 provavelmente seria mais perceptível para elas no autorrelato.

Um fato que chamou atenção foi a similaridade entre os dados encontrados por UPSIT e por autorrelatos (Tabela 6), visto que alguns autores apontam que os primeiros tendem a ser mais sensíveis em detectar alterações de olfato, comparados com os segundos. Um contraponto é o estudo de Shi et al. que demonstrou que o UPSIT apresenta correlação moderada com escala visual analógica de percepção global do olfato e dentre os testes de identificação de olfato isoladamente é o que apresenta mais forte correlação

com as métricas de resultados relatados pelo paciente ⁶⁶.

Foram publicados alguns estudos sobre recuperação olfativa baseados em TPFs na fase inicial do COVID-19 ao redor do mundo. Mas muitos deles usando testes diferentes daqueles usados no presente estudo. Cabe ainda lembrar que fatores culturais, socioeconômicos, epidemiológicos e cognitivos podem interferir nos resultados dos TPFs e a comparação de diferentes exames em diferentes populações deve ser feita com muita cautela ⁶¹. Dito isso, o estudo de Prem et al. utilizou o teste completo do Sniffin Sticks, com os domínios limiar, discriminação e identificação (TDI), para avaliar o olfato dos pacientes após um tempo médio de 216 dias do início da queixa. Seus resultados quanto à anosmia, porcentagens de melhora, piora e manutenção da queixa são muito próximos aos relatados neste estudo. No entanto, seus dados diferem dos nossos ao mostrar maiores proporções de hipósicos do que normósicos. Ressalta-se que a idade dos pacientes que compuseram a amostra de Prem et al. é mais alta quando comparada a nossa, o que aumenta a chance de que esses indivíduos já tivessem hiposmia subclínica antes da infecção e só tenham sido detectados nos testes psicofísicos ⁶⁷. A ausência de um TPF pré-COVID-19 é um desafio comum a todos os estudos de recuperação do olfato, valendo-se do autorrelato de normosmia prévia como critério de inclusão.

Com um tempo médio de seguimento de 401 dias, outro estudo baseado nos domínios TDI do Sniffin' Sticks mostrou dados bastante consistentes com os nossos. Nesse estudo, 7,0% eram funcionalmente

anósmicos, 39,0% dos casos eram hipósmicos e 54,0% eram normósmicos⁶⁸.

Já o estudo de Niklassen et al., realizado com tempo médio de seguimento de 62,9 dias apontou para um cenário mais otimista. Também baseado nos domínios TDI do Sniffin Sticks, Seus resultados apontaram apenas 1% de anosmia, 25% de hiposmia e 74% de normosmia⁶⁹.

Quando optamos pela técnica de LOCF para suprir as lacunas nos dados e considerando que o distúrbio olfatório tem chance de melhora espontânea ao longo do tempo, sabíamos que poderíamos subestimar as taxas de recuperação olfativa nos pacientes que abandonaram o estudo, o que pode explicar a diferença entre os dados do nosso estudo e o de Niklassen et al.⁶⁹.

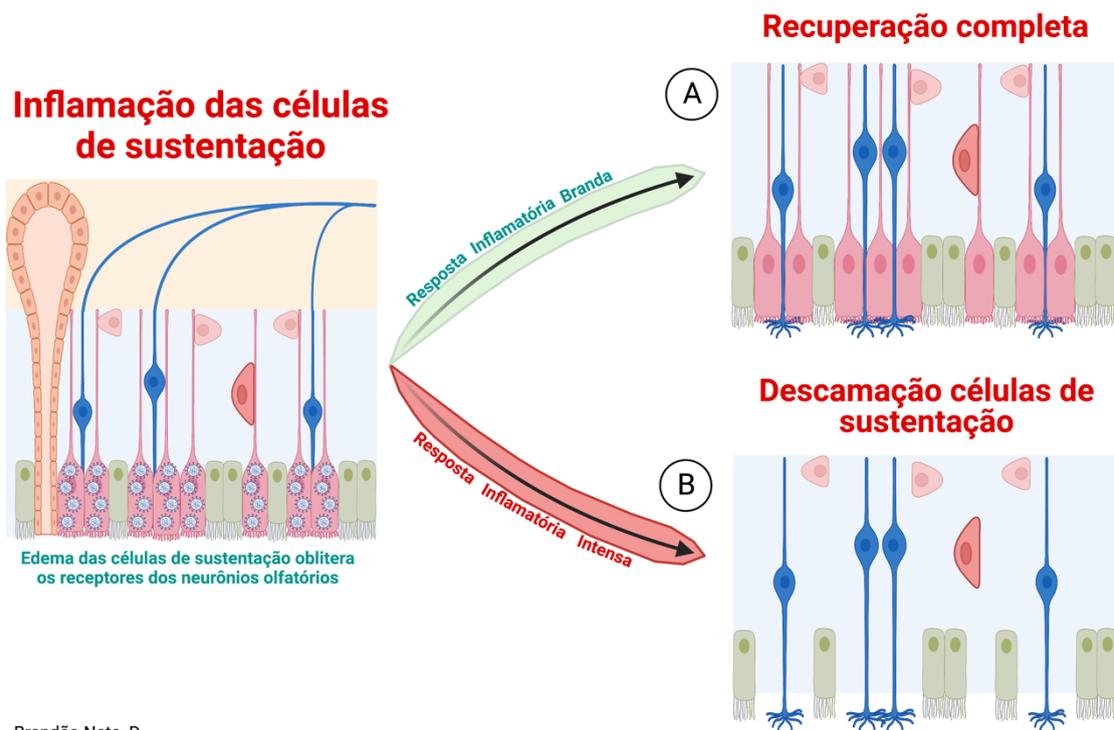
Os pacientes recrutados para o presente estudo contraíram a infecção pelo SARSCoV-2 no período de março ao início de agosto de 2020. Naquela época, o Brasil vivia a primeira onda de COVID-19, com predomínio de cepas selvagens do vírus e suas variantes iniciais⁷⁰. Estudo de Klimec et al. demonstrou menor gravidade do distúrbio olfatório na variante Delta enquanto Boscolo-Rizzo et al. demonstraram menor prevalência de distúrbio olfatório na variante Omicron quando comparadas com cepas selvagens ou primeira onda^{71, 72}.

Além disso, a fisiopatologia relacionada à infecção por SARS-COV-2 e à perda do olfato ainda não é totalmente compreendida. Aparentemente, três mecanismos diferentes podem ocorrer sozinhos ou em associação:

- a) Anosmia condutiva causada por congestão e bloqueio da fenda olfativa como uma resposta inflamatória branda. Parece ser o mecanismo com maior potencial de reversibilidade em curto prazo após a resolução inicial do processo inflamatório (Figura 10, A) ^{73, 74}.

- b) A disseminação do vírus por transporte axonal retrógrado para o bulbo olfatório e secundariamente para o córtex cerebral e Sistema Nervoso Central ⁷⁵⁻⁷⁷. Esse mecanismo justificaria a associação de prejuízos cognitivos e olfativos em pacientes com síndrome pós-aguda de COVID-19 , conforme relatado por Damiano et al. ⁷⁸.

- c) Lesão do NEO secundária à destruição das células sustentaculares pelo vírus. (Figura 10, B.)



Brandão Neto, D.

Figura 10 - Representação esquemática do processo inflamatório desencadeado pelo vírus no NEO com edema obliterando terminações dos neurônios olfatórios. A) desfecho após inflamação branda; B) desfecho após inflamação intensa. Criada no BioRender.com

Como dito anteriormente, o SARS-CoV-2 se utiliza dos receptores ACE2 para invadir as células sustentaculares. E o gene responsável pela expressão do receptor ACE2 possui polimorfismos que podem impactar tanto sua expressão qualitativa (modificando a afinidade de ligação) quanto quantitativa (reduzindo a disponibilidade de receptores para ligação viral)^{79, 80}. A quantidade de ACE2 expressa por população está listada em ordem decrescente da seguinte forma: asiáticos, americanos, europeus e africanos⁸¹. Essa variabilidade genética pode explicar o amplo espectro de

manifestações clínicas da COVID-19, incluindo diferenças na intensidade e nas taxas de recuperação do distúrbio do olfato.

Após a invasão das células pelo vírus, é iniciada uma resposta inflamatória desencadeada pela imunidade inata, que pode variar em intensidade e modular o padrão de agressão celular e consequente descamação das células sustentaculares. Após cessado o processo inflamatório, um período cicatricial se iniciará com 3 prováveis desfechos mecanicistas:

- regeneração completa do neuroepitélio olfatório (Figura 11, A)
- metaplasia parcial do NEO por epitélio respiratório (Figura 11, B)
- metaplasia intensa do NEO por epitélio respiratório (Figura 11, C)

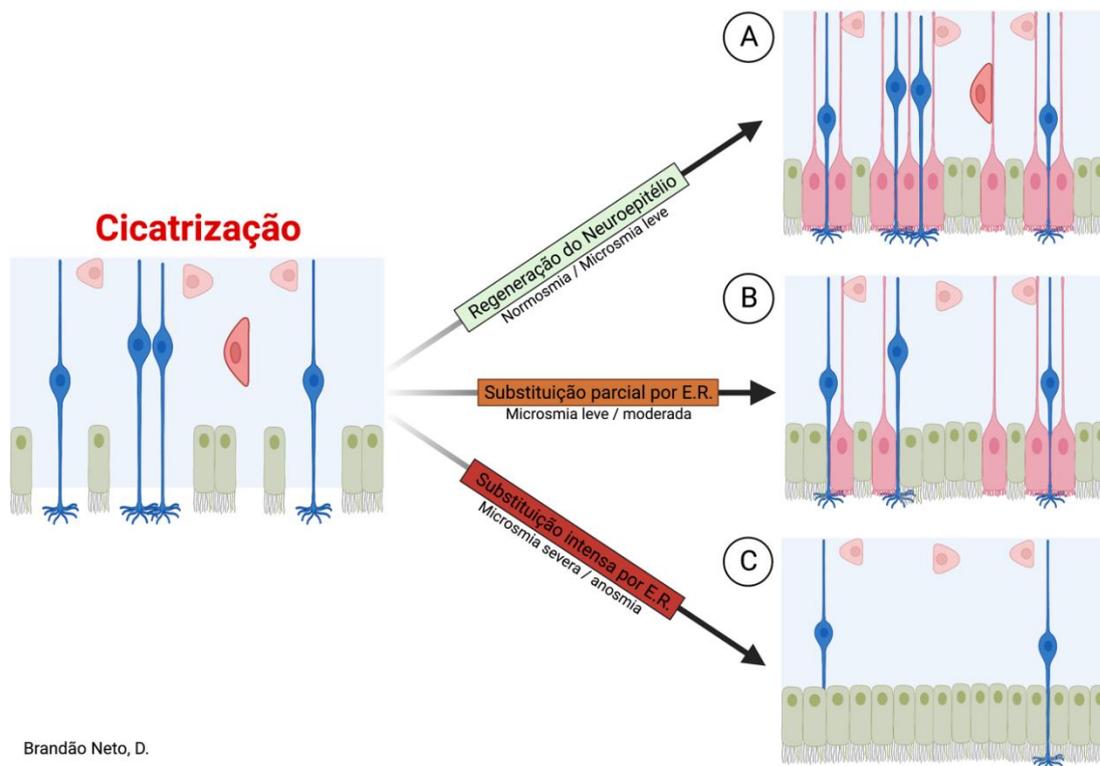


Figura 11 - Representação esquemática dos prováveis processos cicatriciais e os respectivos desfechos clínicos. Criada no BioRender.com

Entre os pontos fortes do estudo estão o uso de escalas de classificação para estratificar a gravidade dos sintomas, a amostra com um grande número de pacientes bem documentados com COVID-19, avaliados por meio de um questionário detalhado e inclusão tanto de pacientes hospitalizados quanto não hospitalizados. Na coorte secundária utilizamos ainda teste psicofísico validado para a língua portuguesa e adaptado culturalmente para a população brasileira a cada duas semanas de evolução. O UPSIT é um teste rápido, custo efetivo, fácil de ser auto aplicado pelos pacientes.

Dentre as fragilidades do nosso estudo, uma é a possibilidade de viés de amostragem ou participação. Uma parte da nossa amostra foi recrutada através de mídias sociais, e a imagem do convite identificou o estudo como investigação da associação entre COVID-19 e mudanças de olfato. Como mencionado anteriormente, isso pode ter motivado mais pacientes com queixas olfativas a responderem ao questionário, resultando em uma superestimativa da prevalência.

Uma limitação é compartilhada pela maioria dos estudos sobre esse tema, a saber, a ausência de dados de testes psicofísicos anteriores à infecção. Se esses dados estivessem presentes, poderíamos afirmar que o paciente não alcançou a normosmia pois teve uma má evolução. Como não os temos, não podemos descartar que esses pacientes apresentavam algum grau de disfunção anterior à infecção.

Outra limitação diz respeito ao tamanho da amostra da coorte secundária, e a consequente perda de poder à medida que os pacientes abandonaram, aumentando as proporções do intervalo de confiança.

Esses dados corroboram a necessidade de estudos focados na fisiopatologia dos distúrbios olfatórios e gustativos pós-COVID-19, bem como de novos ensaios clínicos com opções terapêuticas eficazes, seguras e acessíveis para a reabilitação desses pacientes.

7 CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

O presente estudo demonstrou uma elevada prevalência de distúrbios de olfato e paladar, de grande intensidade e rápida instalação, em pacientes infectados na primeira onda da pandemia de COVID-19 no Brasil.

Não foram encontradas associações de características clínicas, como a gravidade da COVID-19, ou demográficas com as prevalências. Entretanto, as mulheres parecem ter pior evolução em relação à recuperação do olfato comparadas aos homens.

Uma parcela considerável de pacientes permaneceu com alterações olfativas e de paladar após o tempo de seguimento máximo de 03 meses.

ANEXO A:

Estudo COVID-19 e Olfato **Faculdade de Medicina - USP**

PREZADOS(AS) PACIENTES COM DIAGNÓSTICO
CONFIRMADO DE **COVID-19**:

Sua ajuda é muito importante para que possamos
compreender e diagnosticar mais
rapidamente essa infecção.

Se você é maior de **18** anos,
com **teste positivo para COVID-19**,
e puder nos ajudar, favor nos contatar:



(11) 98206-3490 



estudocovid19@gmail.com



ANEXO B:


**QUESTIONÁRIO DE INVESTIGAÇÃO PARA ALTERAÇÕES OLFATIVAS
E GUSTATIVAS EM PACIENTES COM COVID-19 +**

Data:

Nome:			
Idade: _____ anos		Data de Nascimento: ____ / ____ / ____	
Sexo:		M	F
Qual o seu grupo étnico:		Branco	Pardo
		Negro	Índio
Qual o seu grau de instrução:			
1. ensino fundamental incompleto / 2. ensino fundamental completo / 3. ensino médio incompleto 4. ensino médio completo / 5. ensino superior incompleto / 6. ensino superior completo			
Qual a sua ocupação:			
Endereço atual:			
Rua/Av/Al: _____ Nº _____			
Compl. _____ CEP: _____ - _____			
Bairro: _____ Cidade: _____			
Telefone para contato:			
Fixo: (____) _____ - _____			
Celular: (____) _____ - _____ Celular: (____) _____ - _____			
Você fuma?		1 - Sim	2 - Não
Quantos cigarros /dia? _____			
Com que idade começou a fumar? _____ anos			
Você já fumou alguma vez?		1 - Sim	2 - Não
Se sim, com que idade começou? _____ anos			
Com que idade parou de fumar? _____ anos			
Quantos cigarros fumava por dia? _____			
Sofre de alguma destas doenças?			
a) Parkinson	1 - Sim	2 - Não	9 - NS/NR
b) Alzheimer	1 - Sim	2 - Não	9 - NS/NR
c) Epilepsia	1 - Sim	2 - Não	9 - NS/NR
d) Derrame	1 - Sim	2 - Não	9 - NS/NR
e) Tumores no cérebro	1 - Sim	2 - Não	9 - NS/NR
f) Paralisia de braço(s)/perna(s)	1 - Sim	2 - Não	9 - NS/NR
Toma algum remédio para doença psiquiátrica, da cabeça?	1 - Sim	2 - Não	9 - NS/NR
Qual?			
Problema grave de memória?	1 - Sim	2 - Não	9 - NS/NR
Alguma vez bateu a cabeça tão forte que ficou desacordado e foi para o hospital?	1 - Sim	2 - Não	9 - NS/NR
Você tem algum problema de saúde? (cardíaco / pulmonar...) Qual?			
Fez uso de alguma medicação durante o quadro? Qual?			

Qual o local/data do seu teste para COVID-19?		
Qual o seu primeiro sintoma?		
Qual a data do primeiro sintoma:		
Você apresentou falta de ar?	Sim	Não
Voce precisou de cuidados intensivos (UTI)?	Sim	Não
Voce precisou de intubação orotraqueal / ventilação mecânica?	Sim	Não
Você teve febre?	Sim	Não
Você teve sintomas abdominais? Se sim, qual (is)?		
Você já está sem sintomas?	Sim	Não

Você está com algum dos sintomas nasais abaixo NO MOMENTO? (pode marcar mais de uma opção)		
Coriza clara		
Obstrução nasal		
Secreção amarelada / esverdeada no nariz		
Epistaxe / sangramento nasal		
Dor de cabeça		
Coceira no nariz		
Sensação de catarro escorrendo para a garganta		

Você TEVE algum dos sintomas nasais abaixo DURANTE O COVID-19? (pode marcar mais de uma opção)		
Coriza clara		
Obstrução nasal		
Secreção amarelada / esverdeada no nariz		
Epistaxe / sangramento nasal		
Dor de cabeça		
Coceira no nariz		
Sensação de catarro escorrendo para a garganta		

PERGUNTAS SOBRE OLFATO E GUSTAÇÃO:			
Você tinha dificuldade para sentir cheiros ANTES do COVID-19?	1 - Sim	2 - Não	9 - NS/NR
Você está AGORA com dificuldade de sentir cheiros ou teve durante a doença pela coronavírus?	1 - Sim	2 - Não	9 - NS/NR
Numa escala de 0 (olfato normal) – 10 (sem sentir cheiros), qual a sua dificuldade para sentir cheiros?			
Quantos dias após o início dos sintomas você teve dificuldade para sentir cheiros? (0 caso tenha sido o primeiro sintoma)			
Você tinha dificuldade de sentir o gosto ANTES do COVID-19?	1 - Sim	2 - Não	9 - NS/NR
Você está AGORA com dificuldade de sentir o gosto ou teve durante a doença pela coronavírus?	1 - Sim	2 - Não	9 - NS/NR
Numa escala de 0 (paladar normal) – 10 (sem paladar), qual a sua dificuldade para sentir o paladar?			
Quantos dias após o início dos sintomas você teve dificuldade para sentir o paladar? (0 caso tenha sido o primeiro sintoma)			
Você está AGORA ou esteve durante a doença pelo coronavírus com dificuldade de diferenciar entre os sabores doces, salgados, azedos ou amargos?	1 - Sim	2 - Não	9 - NS/NR
Você se sente ou sentiu incomodado por não perceber os cheiros? Deixe em branco caso não tenha apresentado alterações de olfato	1 - Sim	2 - Não	9 - NS/NR
Numa escala de 0 (nenhum incomodo) a 10 (muito incomodo), qual o seu incomodo por não sentir cheiros?			
Você se sente ou sentiu incomodado por não perceber o paladar? Deixe em branco caso não tenha apresentado alterações no paladar.	1 - Sim	2 - Não	9 - NS/NR
Numa escala de 0 (nenhum incomodo) a 10 (muito incomodo), qual o seu incomodo por não perceber o paladar?			

ANEXO C:

Instrumento para Avaliação dos Sintomas da Obstrução Nasal NOSE

→ Ao paciente: Pedimos que nos ajude a compreender melhor o impacto da obstrução nasal em sua qualidade de vida.
Por favor, dê suas respostas a esta pesquisa. Obrigado!

Durante o último mês qual foi a intensidade em que as situações abaixo foram um problema para você?

Faça um círculo na resposta mais correta

	Não é um problema	Problema muito pequeno	Problema moderado	Problema razoavelmente grave	Problema grave
1. Congestão nasal ou sensação de nariz cheio	0	1	2	3	4
2. Bloqueio ou obstrução nasal	0	1	2	3	4
3. Dificuldade para respirar pelo nariz	0	1	2	3	4
4. Dificuldade para dormir	0	1	2	3	4
5. Incapaz de respirar o suficiente pelo nariz durante exercício ou esforço	0	1	2	3	4

9 REFERÊNCIAS

9 REFERÊNCIAS

1. Weiss SR, Navas-Martin S. Coronavirus pathogenesis and the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2005;69(4):635-64.
2. Virology: Coronaviruses. *Nature.* 1968;220(5168):650.
3. Wevers BA, van der Hoek L. Recently discovered human coronaviruses. *Clin Lab Med.* 2009;29(4):715-24.
4. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, Liu W, Bi Y, Gao GF. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol.* 2016;24(6):490-502.
5. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel Coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-33.
6. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL, Chen HD, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang RD, Liu MQ, Chen Y, Shen XR, Wang X, Zheng XS, Zhao K, Chen QJ, Deng F, Liu LL, Yan B, Zhan FX, Wang YY, Xiao GF, Shi ZL. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579(7798):270-3. Erratum for: *Nature.* 2020;588(7836):E6.
7. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, Ren R, Leung KSM, Lau EHY, Wong JY, Xing X, Xiang N, Wu Y, Li C, Chen Q, Li D, Liu T, Zhao J, Liu M, Tu W, Chen C, Jin L, Yang R, Wang Q, Zhou S, Wang R, Liu H, Luo Y, Liu

Y, Shao G, Li H, Tao Z, Yang Y, Deng Z, Liu B, Ma Z, Zhang Y, Shi G, Lam TTY, Wu JT, Gao GF, Cowling BJ, Yang B, Leung GM, Feng Z.. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199-207.

8. WHO Coronavirus COVID-19 Dashboard. Geneva: World Health Organization, 2020. Available online: <https://covid19.who.int/> (last cited: 01/10/2022)

9. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, Hu Y, Tao ZW, Tian JH, Pei YY, Yuan ML, Zhang YL, Dai FH, Liu Y, Wang QM, Zheng JJ, Xu L, Holmes EC, Zhang YZI. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;579(7798):265-9. Erratum in: *Nature*. 2020 Apr;580(7803):E7.

10. Shakaib B, Zohra T, Ikram A, Shakaib MB, Ali A, Bashir A, Salman M, Khan MA, Ansari J. A comprehensive review on clinical and mechanistic pathophysiological aspects of COVID-19 Malady: How far have we come? *Virology*. 2021;18(1):120.

11. Huang SW, Miller SO, Yen CH, Wang SF. Impact of genetic variability in ACE2 expression on the evolutionary dynamics of SARS-CoV-2 spike D614G mutation. *Genes (Basel)*. 2020;12(1):16.

12. Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty*. 2020;9(1):45.

13. Chen M, Shen W, Rowan NR, Kulaga H, Hillel A, Ramanathan M Jr, Lane AP. Elevated ACE-2 expression in the olfactory neuroepithelium: implications for anosmia and upper respiratory SARS-CoV-2 entry and replication. *Eur Respir J*. 2020;56(3):2001948.

14. Fodoulian L, Tuberosa J, Rossier D, Boillat M, Kan C, Pauli V, Egervari K, Lobrinus JA, Landis BN, Carleton A, Rodriguez I. SARS-CoV-2 Receptors and entry genes are expressed in the human olfactory neuroepithelium and brain. *iScience*. 2020;23(12):101839.
15. Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C, Lipovsek M, Van den Berge K, Gong B, Chance R, Macaulay IC, Chou HJ, Fletcher RB, Das D, Street K, de Bezieux HR, Choi YG, Risso D, Dudoit S, Purdom E, Mill J, Hachem RA, Matsunami H, Logan DW, Goldstein BJ, Grubb MS, Ngai J, Datta SR. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Sci Adv*. 2020;6(31):eabc5801.
16. Rombaux P, Martinage S, Huart C, Collet S. Post-infectious olfactory loss: a cohort study and update. *B-ENT*. 2009;5 Suppl 13:89-95.
17. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, Zhou Y, Wang D, Miao X, Li Y, Hu B. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):683-90.
18. Bagheri SH, Asghari A, Farhadi M, Shamshiri AR, Kabir A, Kamrava SK, Jalessi M, Mohebbi A, Alizadeh R, Honarmand AA, Ghalehbaghi B, Salimi A, Dehghani Firouzabadi F. Coincidence of COVID-19 epidemic and olfactory dysfunction outbreak in Iran. *Med J Islam Repub Iran*. 2020;34:62.
19. Rattaz C, Goubet N, Bullinger A. The calming effect of a familiar odor on full-term newborns. *J Dev Behav Pediatr*. 2005;26(2):86-92.
20. Granqvist P, Vestbrant K, Döllinger L, Liuzza MT, Olsson MJ, Blomkvist A, Lundström JN. The scent of security: Odor of romantic partner alters subjective discomfort and autonomic stress responses in an adult attachment-dependent manner. *Physiol Behav*. 2019;198:144-50.

21. Ahmedy F, Mazlan M, Danaee M, Abu Bakar MZ. Post-traumatic brain injury olfactory dysfunction: factors influencing quality of life. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020;277(5):1343-51.
22. Miwa T, Furukawa M, Tsukatani T, Costanzo RM, DiNardo LJ, Reiter ER. Impact of olfactory impairment on quality of life and disability. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;127(5):497-503.
23. Stevenson RJ. An initial evaluation of the functions of human olfaction. *Chem Senses.* 2010;35(1):3-20.
24. Engelen L, de Wijk RA, Prinz JF, van der Bilt A, Bosman F. The relation between saliva flow after different stimulations and the perception of flavor and texture attributes in custard desserts. *Physiol Behav.* 2003;78(1):165-9.
25. Fedoroff I, Polivy J, Herman CP. The specificity of restrained versus unrestrained eaters' responses to food cues: general desire to eat, or craving for the cued food? *Appetite.* 2003;41(1):7-13.
26. Murphy C, Cain WS, Bartoshuk LM. Mutual action of taste and olfaction. *Sens Processes.* 1977;1(3):204-11.
27. Rochet M, El-Hage W, Richa S, Kazour F, Atanasova B. Depression, olfaction, and quality of life: a mutual relationship. *Brain Sci.* 2018;8(5):80.
28. Croy I, Nordin S, Hummel T. Olfactory disorders and quality of life--an updated review. *Chem Senses.* 2014;39(3):185-94.
29. Erskine SE, Philpott CM. An unmet need: Patients with smell and taste disorders. *Clin Otolaryngol.* 2020;45(2):197-203.

-
30. Leon M, Woo CC. Olfactory loss is a predisposing factor for depression, while olfactory enrichment is an effective treatment for depression. *Front Neurosci.* 2022;16:1013363.
31. Croy I, Hummel T. Olfaction as a marker for depression. *J Neurol.* 2017;264(4):631-8.
32. Lobmaier JS, Fischbacher U, Wirthmüller U, Knoch D. The scent of attractiveness: levels of reproductive hormones explain individual differences in women's body odour. *Proc Biol Sci.* 2018;285(1886):20181520.
33. Suzuki M, Saito K, Min WP, Vladau C, Toida K, Itoh H, Murakami S. Identification of viruses in patients with postviral olfactory dysfunction. *Laryngoscope.* 2007;117(2):272-7.
34. Tian J, Pinto JM, Li L, Zhang S, Sun Z, Wei Y. Identification of viruses in patients with postviral olfactory dysfunction by multiplex reverse-transcription polymerase chain reaction. *Laryngoscope.* 2021;131(1):158-64.
35. Lee JC, Nallani R, Cass L, Bhalla V, Chiu AG, Villwock JA. A systematic review of the neuropathologic findings of post-viral olfactory dysfunction: implications and novel insight for the COVID-19 pandemic. *Am J Rhinol Allergy.* 2021;35(3):323-33.
36. Jafek BW, Murrow B, Michaels R, Restrepo D, Linschoten M. Biopsies of human olfactory epithelium. *Chem Senses.* 2002;27(7):623-8.
37. Hummel T, Whitcroft KL, Andrews P, Altundag A, Cinghi C, Costanzo RM, Damm M, Frasnelli J, Gudziol H, Gupta N, Haehne A, Holbrook E, Hong SC, Hornung D, Hüttenbrink KB, Kamel R, Kobayashi M, Konstantinidis I, Landis BN, Leopold DA, Macchi A, Miwa T, Moesges R, Mullol J, Mueller CA, Ottaviano G, Passali GC, Philpott C, Pinto JM, Ramakrishnan VJ, Rombaux P, Roth Y, Schlosser RA, Shu B, Soler G, Stjärne P, Stuck BA, Vodicka J,

Welge-Luessen A. Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinol Suppl.* 2017;54(26):1-30.

38. Mueller A, Rodewald A, Reden J, Gerber J, von Kummer R, Hummel T. Reduced olfactory bulb volume in post-traumatic and post-infectious olfactory dysfunction. *Neuroreport.* 2005;16(5):475-8.

39. Buschhüter D, Smitka M, Puschmann S, Gerber JC, Witt M, Abolmaali ND, Hummel T. Correlation between olfactory bulb volume and olfactory function. *Neuroimage.* 2008;42(2):498-502.

40. Cavazzana A, Larsson M, Münch M, Hähner A, Hummel T. Postinfectious olfactory loss: A retrospective study on 791 patients. *Laryngoscope.* 2018;128(1):10-5.

41. Kanaya K, Kondo K, Suzukawa K, Sakamoto T, Kikuta S, Okada K, Yamasoba T. Innate immune responses and neuroepithelial degeneration and regeneration in the mouse olfactory mucosa induced by intranasal administration of Poly(I:C). *Cell Tissue Res.* 2014;357(1):279-99.

42. Henkin RI, Schmidt L, Velicu I. Interleukin 6 in hyposmia. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;139(7):728-34.

43. Steiner JE. Discussion paper: innate, discriminative human facial expressions to taste and smell stimulation. *Ann N Y Acad Sci.* 1974;237(0):229-33.

44. Steiner JE. Human facial expressions in response to taste and smell stimulation. *Adv Child Dev Behav.* 1979;13:257-95.

45. Mennella JA. Flavour programming during breast-feeding. *Adv Exp Med Biol.* 2009;639:113-20.

46. Stein LJ, Cowart BJ, Beauchamp GK. The development of salty taste acceptance is related to dietary experience in human infants: a prospective study. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(1):123-9.
47. Berthoud HR, Bereiter DA, Trimble ER, Siegel EG, Jeanrenaud B. Cephalic phase, reflex insulin secretion neuroanatomical and physiological characterization. *Diabetologia.* 1981;20(Suppl 1):393-401.
48. Stevenson RJ, Prescott J, Boakes RA. Confusing tastes and smells: how odours can influence the perception of sweet and sour tastes. *Chem Senses.* 1999;24(6):627-35.
49. Sakai N, Kobayakawa T, Gotow N, Saito S, Imada S. Enhancement of sweetness ratings of aspartame by a vanilla odor presented either by orthonasal or retronasal routes. *Percept Mot Skills.* 2001;92(3 Pt 2):1002-8.
50. Seo HS, Iannilli E, Hummel C, Okazaki Y, Buschhüter D, Gerber J, Krammer GE, van Lengerich B, Hummel T. A salty-congruent odor enhances saltiness: functional magnetic resonance imaging study. *Hum Brain Mapp.* 2013;34(1):62-76.
51. Bo-shik C. Pessoas que conheci. *조선일보.* [최보식이 만난 사람] "가장 힘들고 위험한 일 시켜달라... 이름 노출은 원치 않던 그 의사들" [Internet].
조선일보. [citado em 01 de outubro de 2022]. Disponível em:
https://www.chosun.com/site/data/html_dir/2020/03/16/2020031600009.html
52. Lee Y, Min P, Lee S, Kim SW. Prevalence and duration of acute loss of smell or taste in COVID-19 patients. *J Korean Med Sci.* 2020;35(18):e174.
53. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siaty DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, Dequanter D, Blecic S, El Afia F, Distinguin L, Chekkoury-Idrissi Y, Hans S, Delgado IL, Calvo-Henriquez C, Lavigne P, Falanga C, Barillari

MR, Cammaroto G, Khalife M, Leich P, Souchay C, Rossi C, Journe F, Hsieh J, Edjlali M, Carlier R, Ris L, Lovato A, De Filippis C, Coppee F, Fakhry N, Ayad T, Saussez S. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020;277(8):2251-61.

54. Moein ST, Hashemian SM, Mansourafshar B, Khorram-Tousi A, Tabarsi P, Doty RL. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020;10(8):944-50.

55. Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Boone CE, DeConde AS. Association of chemosensory dysfunction and COVID-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020;10(7):806-13.

56. Beltrán-Corbellini Á, Chico-García JL, Martínez-Poles J, Rodríguez-Jorge F, Natera-Villalba E, Gómez-Corral J et al. Acute-onset smell and taste disorders in the context of COVID-19: a pilot multicentre polymerase chain reaction based case-control study. *Eur J Neurol.* 2020;27(9):1738-41.

57. Kosugi EM, Lavinsky J, Romano FR, Fornazieri MA, Luz-Matsumoto GR, Lessa MM, Piltcher OB, Sant'Anna GD. Incomplete and late recovery of sudden olfactory dysfunction in COVID-19. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2020;86(4):490-6.

58. Fornazieri MA, Garcia ECD, Lopes NMD, Miyazawa INI, Silva GDS, Monteiro RDS, Pinna FR, Voegels RL, Doty RL. Adherence and efficacy of olfactory training as a treatment for persistent olfactory loss. *Am J Rhinol Allergy.* 2020;34(2):238-48.

59. Bezerra TF, Padua FG, Pilan RR, Stewart MG, Voegels RL. Cross-cultural adaptation and validation of a quality of life questionnaire: the Nasal

Obstruction Symptom Evaluation questionnaire. *Rhinology*. 2011;49(2):227-31.

60. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, Toppila-Salmi S, Bernal-Sprekelsen M, Mullol J, Alobid I, Terezinha Anselmo-Lima W, Bachert C, Baroody F, von Buchwald C, Cervin A, Cohen N, Constantinidis J, De Gabory L, Desrosiers M, Diamant Z, Douglas RG, Gevaert PH, Hafner A, Harvey RJ, Joos GF, Kalogjera L, Knill A, Kocks JH, Landis BN, Limpens J, Lebeer S, Lourenco O, Meco C, Matricardi PM, O'Mahony L, Philpott CM, Ryan D, Schlosser R, Senior B, Smith TL, Teeling T, Tomazic PV, Wang DY, Wang D, Zhang L, Agius AM, Ahlstrom-Emanuelsson C, Alabri R, Albu S, Alhabash S, Aleksic A, Aloulah M, Al-Qudah M, Alsaleh S, Baban MA, Baudoin T, Balvers T, Battaglia P, Bedoya JD, Beule A, Bofares KM, Braverman I, Brozek-Madry E, Richard B, Callejas C, Carrie S, Caulley L, Chussi D, de Corso E, Coste A, El Hadi U, Elfarouk A, Eloy PH, Farrokhi S, Felisati G, Ferrari MD, Fishchuk R, Grayson W, Goncalves PM, Grdnic B, Grgic V, Hamizan AW, Heinichen JV, Husain S, Ping TI, Ivaska J, Jakimovska F, Jovancevic L, Kakande E, Kamel R, Karpischenko S, Kariyawasam HH, Kawauchi H, Kjeldsen A, Klimek L, Krzeski A, Kopacheva Barsova G, Kim SW, Lal D, Letort JJ, Lopatin A, Mahdjoubi A, Mesbahi A, Netkovski J, Nyenbue Tshipukane D, Obando-Valverde A, Okano M, Onerci M, Ong YK, Orlandi R, Otori N, Ouennoughy K, Ozkan M, Peric A, Plzak J, Prokopakis E, Prepageran N, Psaltis A, Pugin B, Raftopoulos M, Rombaux P, Riechelmann H, Sahtout S, Sarafoleanu CC, Searyoh K, Rhee CS, Shi J, Shkoukani M, Shukuryan AK, Sicak M, Smyth D, Sindvongs K, Soklic Kosak T, Stjarne P, Sutikno B, Steinsvag S, Tantilipikorn P, Thanaviratananich S, Tran T, Urbancic J, Valiulius A, Vasquez de Aparicio C, Vicheva D, Virkkula PM, Vicente G, Voegels R, Wagenmann MM, Wardani RS, Welge-Lussen A, Witterick I, Wright E, Zabolotniy D, Zsolt B, Zwetsloot CP. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(Suppl S29):1-464.

61. Fornazieri MA, Doty RL, Santos CA, Pinna Fde R, Bezerra TF, Voegels RL. A new cultural adaptation of the University of Pennsylvania Smell Identification Test. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68(1):65-8.
62. Menni C, Valdes AM, Freidin MB, Sudre CH, Nguyen LH, Drew DA, Ganesh S, Varsavsky T, Cardoso MJ, El-Sayed Moustafa JS, Visconti A, Hysi P, Bowyer RCE, Mangino M, Falchi M, Wolf J, Ourselin S, Chan AT, Steves CJ, Spector TD. Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(7):1037-40.
63. Parma V, Ohla K, Veldhuizen MG, Niv MY, Kelly CE, Bakke AJ, Cooper KW, Bouysset C, Pirastu N, Dibattista M, Kaur R, Liuzza MT, Pepino MY, Schöpf V, Pereda-Loth V, Olsson SB, Gerkin RC, Rohlf's Domínguez P, Albayay J, Farruggia MC, Bhutani S, Fjaeldstad AW, Kumar R, Menini A, Bensafi M, Sandell M, Konstantinidis I, Di Pizio A, Genovese F, Öztürk L, Thomas-Danguin T, Frasnelli J, Boesveldt S, Saatci Ö, Saraiva LR, Lin C, Golebiowski J, Hwang LD, Ozdener MH, Guàrdia MD, Laudamiel C, Ritchie M, Havlíček J, Pierron D, Roura E, Navarro M, Nolden AA, Lim J, Whitcroft KL, Colquitt LR, Ferdenzi C, Brindha EV, Altundag A, Macchi A, Nunez-Parra A, Patel ZM, Fiorucci S, Philpott CM, Smith BC, Lundström JN, Mucignat C, Parker JK, van den Brink M, Schmuker M, Fischmeister FPS, Heinbockel T, Shields VDC, Faraji F, Santamaría E, Fredborg WEA, Morini G, Olofsson JK, Jalessi M, Karni N, D'Errico A, Alizadeh R, Pellegrino R, Meyer P, Huart C, Chen B, Soler GM, Alwashahi MK, Welge-Lüssen A, Freiherr J, de Groot JHB, Klein H, Okamoto M, Singh PB, Hsieh JW; GCCR Group Author, Reed DR, Hummel T, Mungler SD, Hayes JE. More than smell-COVID-19 is associated with severe impairment of smell, taste, and chemesthesis. *Chem Senses*. 2020;45(7):609-22.
64. Doty RL, Shaman P, Applebaum SL, Giberson R, Siksorski L, Rosenberg L. Smell identification ability: changes with age. *Science*. 1984;226(4681):1441-3.

-
65. Fornazieri MA, Doty RL, Bezerra TFP, de Rezende Pinna F, Costa FO, Voegels RL, Silveira-Moriyama L. Relationship of socioeconomic status to olfactory function. *Physiol Behav.* 2019;198:84-9.
66. Shih MC, Soler ZM, Germroth M, Snyder J, Nguyen SA, Schlosser RJ. Comparison of validated psychophysical olfactory tests and olfactory-specific quality of life. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2022 Apr 27.
67. Prem B, Liu DT, Besser G, Sharma G, Dultinger LE, Hofer SV, Matiasczyk MM, Renner B, Mueller CA. Long-lasting olfactory dysfunction in COVID-19 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2022;279(7):3485-92.
68. Boscolo-Rizzo P, Hummel T, Hopkins C, Dibattista M, Menini A, Spinato G, Fabbris C, Emanuelli E, D'Alessandro A, Marzolino R, Zanelli E, Cancellieri E, Cargnelutti K, Fadda S, Borsetto D, Vaira LA, Gardenal N, Polesel J, Tirelli G. High prevalence of long-term olfactory, gustatory, and chemesthesis dysfunction in post-COVID-19 patients: a matched case-control study with one-year follow-up using a comprehensive psychophysical evaluation. *Rhinology.* 2021;59(6):517-27.
69. Niklassen AS, Draf J, Huart C, Hintschich C, Bocksberger S, Trecca EMC, Klimek L, Le Bon SD, Altundag A, Hummel T. COVID-19: Recovery from chemosensory dysfunction. A multicentre study on smell and taste. *Laryngoscope.* 2021;131(5):1095-100.
70. Slavov SN, Patané JSL, Bezerra RDS, Giovanetti M, Fonseca V, Martins AJ, Viala VL, Rodrigues ES, Santos EV, Barros CRS, Marqueze EC, Santos B, Aburjaile F, Neto RM, Moretti DB, Haddad R, Calado RT, Kitajima JP, Freitas E, Schlesinger D, Junior de Alcantara LC, Elias MC, Sampaio SC, Kashima S, Covas DT. Genomic monitoring unveil the early detection of the SARS-CoV-2 B.1.351 (beta) variant (20H/501Y.V2) in Brazil. *J Med Virol.* 2021;93(12):6782-7.

-
71. Klimek L, Hagemann J, Hummel T, Altundag A, Hintschich C, Stielow S, Bousquet J. Olfactory dysfunction is more severe in wild-type SARS-CoV-2 infection than in the Delta variant (B.1.617.2). *World Allergy Organ J.* 2022;15(6):100653.
72. Boscolo-Rizzo P, Tirelli G, Meloni P, Hopkins C, Madeddu G, De Vito A, Gardenal N, Valentinotti R, Tofanelli M, Borsetto D, Lechien JR, Polesel J, De Riu G, Vaira LA. Coronavirus disease 2019 (COVID-19)-related smell and taste impairment with widespread diffusion of severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Omicron variant. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2022;12(10):1273-81.
73. Eliezer M, Hamel AL, Houdart E, Herman P, Housset J, Jourdaine C, Eloit C, Verillaud B, Hautefort C. Loss of smell in patients with COVID-19: MRI data reveal a transient edema of the olfactory clefts. *Neurology.* 2020;95(23):e3145-e3152.
74. Lechien JR, Michel J, Radulesco T, Chiesa-Estomba CM, Vaira LA, De Riu G, Sowerby L, Hopkins C, Saussez S. Clinical and radiological evaluations of COVID-19 patients with anosmia: preliminary report. *Laryngoscope.* 2020;130(11):2526-31.
75. Klironomos S, Tzortzakakis A, Kits A, Öhberg C, Kollia E, Ahromazdae A, Almqvist H, Aspelin Å, Martin H, Ouellette R, Al-Saadi J, Hasselberg M, Haghgou M, Pedersen M, Petersson S, Finnsson J, Lundberg J, Falk Delgado A, Granberg T. Nervous system involvement in coronavirus disease 2019: results from a Retrospective Consecutive Neuroimaging Cohort. *Radiology.* 2020;297(3):E324-E334.
76. Laurendon T, Radulesco T, Mugnier J, G rault M, Chagnaud C, El Ahmadi AA, Varoquaux A. Bilateral transient olfactory bulb edema during COVID-19-related anosmia. *Neurology.* 2020;95(5):224-5.

77. Guedj E, Million M, Dudouet P, Tissot-Dupont H, Bregeon F, Cammilleri S, Raoult D. ^{18}F -FDG brain PET hypometabolism in post-SARS-CoV-2 infection: substrate for persistent/delayed disorders? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(2):592-5.
78. Damiano RF, Neto DB, Oliveira JVR, Magalhães Santos J, Alves JVR, Guedes BF, Nitrini R, de Araújo AL, Oliveira M, Brunoni AR, Voegels RL, Bento RF, Busatto G, Miguel EC, Forlenza OV, de Rezende Pinna F; HCFMUSP COVID-19 Study Group. Association between chemosensory impairment with neuropsychiatric morbidity in post-acute COVID-19 syndrome: results from a multidisciplinary cohort study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2022 28:1-9.
79. Suryamohan K, Diwanji D, Stawiski EW, Gupta R, Miersch S, Liu J, Chen C, Jiang YP, Fellouse FA, Sathirapongsasuti JF, Albers PK, Deepak T, Saberianfar R, Ratan A, Washburn G, Mis M, Santhosh D, Somasekar S, Hiranjith GH, Vargas D, Mohan S, Phalke S, Kuriakose B, Antony A, Ustav M Jr, Schuster SC, Sidhu S, Junutula JR, Jura N, Seshagiri S. Human ACE2 receptor polymorphisms and altered susceptibility to SARS-CoV-2. *Commun Biol*. 2021;4(1):475.
80. Möhlendick B, Schönfelder K, Breuckmann K, Elsner C, Babel N, Balfanz P, Dahl E, Dreher M, Fistera D, Herbstreit F, Hölzer B, Koch M, Kohnle M, Marx N, Risse J, Schmidt K, Skrzypczyk S, Sutharsan S, Taube C, Westhoff TH, Jöckel KH, Dittmer U, Siffert W, Kribben A. ACE2 polymorphism and susceptibility for SARS-CoV-2 infection and severity of COVID-19. *Pharmacogenet Genomics*. 2021;31(8):165-71.
81. Huang SW, Miller SO, Yen CH, Wang SF. Impact of genetic variability in ACE2 expression on the evolutionary dynamics of SARS-CoV-2 spike D614G mutation. *Genes (Basel)*. 2020;12(1):16.

10 APÊNDICES

APÊNDICE 1:

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Avaliação por questionário das alterações de olfato e gustação em pacientes com teste de COVID-19 positivo

Pesquisador: Fabio de Rezende Pinna

Área Temática: A critério do CEP

Versão: 3

CAAE: 30214920.6.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.037.291

Apresentação do Projeto:

As informações contidas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram obtidas dos documentos contendo as Informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1538914_E1.pdf de 15/04/2020) e do Projeto Detalhado.

INTRODUÇÃO

Os coronavírus pertencem a uma família viral isolada pela primeira vez em 1937, mas que ganharam essa nomenclatura apenas em 1965 devido ao seu aspecto de coroa à microscopia. São causadores de infecção respiratória e intestinal tanto em humanos como em animais, em sua maioria por agentes de baixa patogenicidade que levam a sintomas do resfriado comum, podendo eventualmente ocorrer formas graves em pacientes dos grupos de risco (doentes crônicos, idosos e crianças).¹ O novo agente etiológico pertencente à família dos coronavírus que tem causado a pandemia atual (2019-nCoV) é um vírus de RNA, da subfamília betacoronavirus, infecta mamíferos, altamente patogênico e responsável por quadros de síndrome respiratória e gastrointestinal.^{1A} A doença tem espectro clínico muito amplo, variando desde um resfriado comum até um quadro pulmonar severo com insuficiência respiratória aguda. Tendo em conta que há uma importante limitação dos testes para diagnóstico, a busca por sintomas precoces específicos podem ajudar na suspeição, na melhor utilização dos recursos diagnósticos e na adoção de

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@sau.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.037.291

Situação do Parecer:
Aprovado

BRASILIA, 20 de Maio de 2020

Assinado por:
Jorge Alves de Almeida Venancio
(Coordenador(a))

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-040
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3315-5877 **E-mail:** conep@saude.gov.br

APÊNDICE 2:

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE

DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DA PESQUISA

Título da pesquisa – Avaliação por questionário das alterações de olfato e gustação em pacientes com teste de COVID-19 positivo

Pesquisador principal – Dr. Fabio de Rezende Pinna

Departamento/Instituto – Oftalmologia e Otorrinolaringologia Disciplina de Otorrinolaringologia HCFMUSP

Convite à participação – Convidamos o Sr.(a) a participar desta pesquisa que será realizada com os pacientes com teste positivo para COVID-19.

Justificativa e objetivos do estudo - Esta pesquisa tem como objetivo principal estimar a ocorrência das alterações da capacidade de sentir cheiros e paladar, bem como o momento de início desses sintomas relatadas pelos pacientes com testes positivos para COVID-19. A perda da capacidade de sentir cheiros (anosmia) parece ser um sintoma presente no início de uma boa parte dos casos de infecção por coronavírus. Através desse estudo, poderemos detectar se esse sintoma realmente está presente na maioria dos casos e será fundamental para o rápido diagnóstico dessa doença que já afeta milhares de pessoa no mundo todo.

Procedimentos que serão realizados e métodos que serão empregados – Você será solicitado a responder dois questionários de rápida duração, cerca de 10 minutos no total, sobre suas condições de saúde, percepção de cheiros e paladar, e um questionário sobre obstrução nasal (NOSE-P). O questionário que você responderá contém perguntas que detalham um pouco mais a história e o desconforto da sua doença. Não será feita qualquer pergunta sobre sua intimidade e você poderá negar-se a responder a qualquer momento alguma questão que não se sinta à vontade para responder, bem como interromper o questionário.

Explicitação de possíveis desconfortos e riscos decorrentes da participação na pesquisa – O senhor não será exposto a qualquer risco biológico ou diferenças de tratamento, visto que a sua participação será apenas respondendo os questionários.

Benefícios esperados para o participante – Não há benefício direto para o participante. Entretanto, ao participar dessa pesquisa, você estará contribuindo para que possamos compreender melhor as alterações que a infecção pelo novo coronavírus (COVID 19) humano pode causar na percepção de olfato e paladar.

Esclarecimento sobre a forma de acompanhamento e assistência a que terão direito os participantes da pesquisa – Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa pelo e-mail estudocovid19@gmail.com.

Nome resumido do projeto: Avaliação por questionário das alterações de olfato e gustação em pacientes com teste de COVID-19 positivo	de olfato e	Confidencial
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 1.0 de – de ---- de ----		
Nome do pesquisador: Dr. Fabio de Rezende Pinna		
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP	Rubrica do Participante da Pesquisa/Rrepresentante legal	Rubrica do Investigador Responsável

