



Perfil clínico dos pacientes com anosmia persistente infectados pelo SARS-CoV-2 no estado do Amazonas, Brasil

Clinical profile of patients with persistent anosmia infected by SARS-CoV-2 in the state of Amazonas, Brazil

Perfil clínico de pacientes con anosmia persistente infectados por SARS-CoV-2 en el estado de Amazonas, Brasil

Diogo da Silva Lima¹, Abadia Evilin Fragoso do Nascimento¹, Brisa Dantas Rodrigues Nascimento¹, Naiana Araújo de Oliveira¹, Renato Oliveira Martins¹.

RESUMO

Objetivo: Compreender o perfil clínico dos pacientes com perda olfatória devido a infecção pelo SARS-CoV-2, além de sua persistência ao longo do período do estudo e a presença de possíveis fatores associados. **Métodos:** Inicialmente, foi colhido questionário via formulário online a fim de avaliar as queixas do paciente, e em seguida foram realizadas avaliações presenciais para realização de testes olfatórios a fim de mensurar a anosmia. **Resultados:** 75 pacientes foram incluídos no estudo, 56 (75%) do sexo feminino e 19 (25%) do sexo masculino. Em relação ao estudo do sentido do olfato realizado de forma presencial, foi observado que, à medida que mais avaliações eram realizadas, melhor se tornava a percepção deste sentido pelo paciente. Entretanto, nem todos os 75 pacientes contidos na amostra conseguiram realizar todas as avaliações sugeridas. **Conclusão:** A investigação para um melhor manejo dos distúrbios olfatórios deve ser contínua, pois muitas questões seguem incertas, principalmente as relacionadas à fisiopatologia, à avaliação objetiva da anosmia e ao seu tratamento.

Palavras-chave: COVID-19, Anosmia, Olfato.

ABSTRACT

Objective: To understand the clinical profile of patients with olfactory loss due to SARS-CoV-2 infection, as well as its persistence over the study period and the presence of possible associated factors. **Methods:** Initially, a questionnaire was collected via an online form in order to assess the patient's complaints, and then face-to-face assessments were carried out to perform olfactory tests in order to measure anosmia. **Results:** 75 patients were included in the study, 56 (75%) female and 19 (25%) male. Regarding the study of the sense of smell carried out face-to-face, it was observed that, as more evaluations were carried out, the better the patient's perception of this sense became. However, not all 75 patients in the sample were able to carry out all the suggested evaluations. **Conclusion:** The investigation for a better management of olfactory disorders must be continuous, as many questions remain uncertain, especially those related to pathophysiology, objective assessment of anosmia and its treatment.

Keywords: COVID-19, Anosmia, Smell.

RESUMEN

¹ Hospital Universitário Getúlio Vargas (HUGV) / Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus – AM.

Objetivo: Conocer el perfil clínico de los pacientes con pérdida de olfato por infección por SARS-CoV-2, así como su persistencia durante el periodo de estudio y la presencia de posibles factores asociados. **Métodos:** Inicialmente, se recogió un cuestionario a través de un formulario en línea para evaluar las quejas del paciente, y luego se realizaron evaluaciones presenciales para realizar pruebas olfatorias para medir la anosmia. **Resultados:** 75 pacientes fueron incluidos en el estudio, 56 (75%) mujeres y 19 (25%) hombres. En cuanto al estudio del olfato realizado presencialmente, se observó que, a medida que se realizaban más valoraciones, mejor era la percepción de este sentido por parte del paciente. Sin embargo, no todos los 75 pacientes de la muestra pudieron realizar todas las evaluaciones sugeridas. **Conclusión:** La investigación para un mejor manejo de los trastornos del olfato debe ser continua, ya que muchas interrogantes permanecen inciertas, especialmente las relacionadas con la fisiopatología, evaluación objetiva de la anosmia y su tratamiento.

Palabras clave: COVID-19, Anosmia, Olfato.

INTRODUÇÃO

Documentada pela primeira vez na cidade de Wuhan, China, a COVID-19, doença causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), foi declarada como uma pandemia pela Organização Mundial de Saúde em março de 2020 (BRIDWELL R, et al., 2020) e compreende distintas manifestações clínicas, com pacientes variando desde apresentações assintomáticas até quadros de insuficiência respiratória progressiva com necessidade de suporte ventilatório intensivo (CHEW SY, et al., 2020).

Sintomas como febre, tosse, calafrios, dispneia, cefaleia, mialgia e odinofagia aumentam o grau de suspeita diagnóstica da COVID-19. Além disso, outro achado importante consiste na disfunção do olfato, como a anosmia, que é caracterizada como a ausência total do olfato, ou a hiposmia, a ausência parcial do olfato, podendo estas serem desenvolvidas em diferentes graus. Entretanto, ainda há dúvidas sobre suas apresentações clínicas (DA SILVA JÚNIOR PR, et al., 2020).

Sugere-se que apesar de a disfunção do olfato poder ocorrer em qualquer infecção respiratória devido a coriza, o fato de ocorrer isolado de outros sintomas sugere possível envolvimento do nervo olfatório (ELLUL MA, et al., 2020).

Estima-se que além da anosmia, a disgeusia, que é a disfunção do sentido do paladar, afetem a população mundial numa incidência de 3 a 20% (BOESVELDT S, et al., 2017). Entretanto, desde o início da pandemia pela COVID-19, houve um importante aumento nos casos de anosmia isolada em países europeus, onde em uma amostra de 417 pacientes, 86% (357) apresentaram a disfunção olfatória e 82% (342) apresentaram disfunção olfativa (LECHIEN JR, et al., 2020).

Em comparação com pacientes infectados pelo vírus influenza, foi observado que a anosmia foi mais prevalente em pacientes diagnosticados com COVID-19 (ELLUL MA, et al., 2020). É sabido que as infecções de vias aéreas superiores que não possuem o SARS-CoV-2 como agente etiológico principal podem cursar com disfunção olfatória, porém a persistência após a resolução dos sintomas nasais geralmente é rara. Inversamente a este fato, vem-se observando uma fração considerável de pacientes que vem apresentando a persistência da perda olfatória por longos períodos, apesar da resolução dos demais sintomas da infecção pelo novo coronavírus (BRANDÃO NETO D, et al., 2021).

Por conta disso, este trabalho visa conhecer o perfil clínico dos pacientes com perda olfatória persistente em decorrência da infecção pelo SARS-CoV-2, bem como a sua persistência ao longo do período de estudo, observar a presença de queixas associadas e buscar possíveis fatores preditores. Com isso, será possível uma maior compreensão sobre uma das consequências da COVID-19, a qual possui importante influência na qualidade de vida dos pacientes, e um maior auxílio aos mesmos.

MÉTODOS

No presente estudo, foram incluídos 75 pacientes com relatos de disfunção do olfato persistente (com 30 dias ou mais), entre 18 a 65 anos de idade e um resultado positivo para COVID-19, seja através do teste rápido ou sorológico (através de coletas sanguíneas), ou do RT-PCR (*reverse-transcriptase polymerase chain reaction*), onde se analisa a secreção respiratória coletada por via nasal.

Foram excluídos os pacientes com idade superior a 65 anos, pois há evidências de perda do olfato por outras causas serem mais comuns nessa faixa etária, devido fatores como o ingurgitamento nasal, dano cumulativo do epitélio olfatório por ação do ambiente, redução de enzimas metabolizadoras da mucosa, perda de células receptores e alterações nos sistemas de neurotransmissores, bem como alterações estruturais e funcionais de elementos intimamente relacionados a este sentido (ATTEMS J, et al., 2015). Além disso, foram excluídos da análise aqueles que apresentarem relatos de disfunção preexistente do olfato e pacientes com história prévia de traumatismo cranioencefálico, acidentes vasculares cerebrais, paralisias de qualquer membro, demência, uso atual de medicamentos psicotrópicos e epilepsia.

O recrutamento dos pacientes foi por demanda espontânea, através da divulgação por meios de comunicação (internet e TV) da plataforma que representava uma importante base de dados para o estudo (Google forms – <https://forms.gle/H95XF68KqzLAKPt6>). Inicialmente, foi fornecido o consentimento ao estudo, com opção ao paciente de impressão do mesmo como uma comprovação de participação no estudo.

Na sequência, foi feito o preenchimento dos questionários sobre sintomas nasais e gerais, além do questionário de qualidade de vida direcionado à queixa de obstrução nasal (*Nasal Obstruction Symptom Evaluation – Portuguese Version number 3 – NOSE-p3*, validado para a língua portuguesa (BEZERRA TFP, et al., 2012). Durante o preenchimento dos questionários, foi necessário que o paciente incluísse uma cópia do resultado positivo do teste para COVID-19 (teste rápido, sorológico ou do RT-PCR). Após o fim do preenchimento dos dados na plataforma, foram avaliados os dados inseridos, respeitando os critérios de inclusão e exclusão do estudo. Formulários com respostas incompletas foram automaticamente excluídos da amostra.

Com isso, foi feito contato pela equipe de pesquisa a fim de agendar um atendimento presencial com o paciente no serviço de Otorrinolaringologia de um hospital pertencente a uma instituição de ensino superior do estado do Amazonas, Brasil. Durante os atendimentos presenciais para realização de análise objetiva e subjetiva da disfunção persistente do olfato dos pacientes do estudo, os protocolos de segurança e distanciamento social foram adequadamente seguidos. A avaliação presencial consistiu em 3 momentos diferentes. Após o primeiro contato, foi programada uma nova avaliação no primeiro e no terceiro mês seguinte.

Na primeira avaliação, foram coletados dados demográficos, como gênero, idade, cidade e bairro onde reside, ocupação profissional e grau de escolaridade, dados clínicos relacionados a queixas respiratórias e nasais e registro das comorbidades: asma brônquica e Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) com diagnóstico por médico pneumologista e/ou tratamento vigente das mesmas), rinopatia (com diagnóstico por médico otorrinolaringologista associada a alterações na mucosa nasal: mucosa pálida e/ou azulada, com persistência de sintomas perenes e sazonais), Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) com tratamento pregresso ou vigente, alergias medicamentosas e alimentares, tabagismo, uso de drogas ilícitas e medicamentos de uso contínuo. Além disso, foi calculado o Índice de Massa Corpórea (IMC), usando esta variável para a definição de obesidade de acordo com a Organização Mundial de Saúde – OMS feita em 2021, sendo leve o IMC entre 30-34,9kg/m², moderado entre 35-39,9kg/m², e grave acima de 40kg/m². Dentre os parâmetros utilizados, o primeiro consiste na Escala Visual Analógica (EVA), em que o paciente descrevia percepção clínica atual do olfato. De acordo com a classificação pelo EVA, os pacientes com perda olfatória se dividem em uma escala numérica de 0 a 10, onde 0 significa olfato normal e 10 significa olfato ausente. Entre os graus 1 a 3, considera-se disfunção leve, de 4 a 7, disfunção moderada, de 8 a 10, disfunção severa, respectivamente (BRANDÃO NETO D, et al., 2021).

O segundo teste aplicado foi o *Connecticut Chemosensory Clinical Research Center (CCCRC) test*, que consiste em um teste de detecção e identificação de odores. O limite de detecção é medido usando 7 diluições em série de álcool butílico. Cada concentração é apresentada junto com um controle de água destilada em um campo duplo-cego de escolha forçada. O limiar é definido como a diluição na qual o frasco de álcool butílico é identificado corretamente em 4 ensaios consecutivos. Se a garrafa de água for selecionada incorretamente em menos de 4 tentativas, a próxima etapa de concentração mais alta é testada de maneira semelhante (método de teste padrão CCCRC).

O teste de identificação do CCCRC é composto por 7 estímulos olfatórios (talco para bebês, chocolate, canela, café, naftalina, manteiga de amendoim e sabonete). Três estímulos (amônia e 2 diferentes tipos de Vick) também são apresentados para testar a sensação nasal do nervo trigêmeo, mas não são incluídos no cálculo da função olfatória. Dez frascos, cada um contendo 1 dos 7 estímulos de odor ou 1 dos 3 estímulos trigêmeos são apresentados e o sujeito é solicitado a selecionar o nome do estímulo em uma lista de odores. O número de estímulos olfatórios corretamente identificados determina o escore de identificação

A pontuação do teste composto CCCRC é calculada somando a pontuação limite (máximo de 7 pontos) e pontuação de identificação (máximo de 7 pontos), obtendo-se, portanto, uma média entre estes dois valores. No método de teste CCCRC, cada narina é testada e pontuada separadamente. Para o limite de detecção, é selecionada a narina com a melhor pontuação. A pontuação de identificação é calculada usando o número total de pontos. Finalmente, a soma do limiar de detecção e pontuações de identificação é determinada para obter uma pontuação, que é atribuída em 5 categorias de diagnóstico: normal (6-7 pontos); hiposmia leve (5-5,75 pontos), hiposmia moderada (4-4,75 pontos) ou severa (2-3,75 pontos); e anosmia (0-1,75 pontos) (KOBAYASHI M, et al., 2007).

O terceiro teste consiste no *Affordable, Rapid, Olfactory Measurement Array (AROMA)* consiste em um teste que inclui 7 aromas (hortelã, alho, erva-doce, rosas, lavanda, café e laranja), divididos em uma diluição alta e baixa. Para sua realização, os participantes são apresentados com um inalador em ordem aleatória e solicitados a determinar se um odor está presente ou não. Nenhuma venda é necessária, pois todos os bastões inalantes são idênticos. Além disso, os bastões de inalação são identificados apenas por números. A chave de pontuação não é disponibilizada aos sujeitos. Se o paciente detecta um cheiro, ele completa uma resposta de escolha forçada de três alternativas (quatro opções de resposta). A proporção de odores detectados e corretamente identificados é calculada.

Em aproximadamente 10 minutos um indivíduo com cognição normal completa tal teste. Seu design simples – (ordem de realização do teste: abertura da haste do inalador, inspiração, escolha entre opções de múltipla escolha se o cheiro for detectado) – permite sua autoadministração. No entanto, para garantir a uniformidade no teste olfativo para este estudo, AROMA deve ser administrado em um ambiente supervisionado. Cada indivíduo será orientado a classificar sua perda percebida de olfato em um ponto de 1 a 6, sendo: 1, sem problema; 2, problema muito leve; 3, leve problema; 4, problema moderado; 5, problema grave; 6, o problema é tão ruim quanto parece ser (VILLWOCK JA, et al., 2020).

Ao final desta avaliação, foram realizadas orientações comportamentais e de sugestão da adoção de medidas como o treinamento olfatório com itens presentes no domicílio, como creme dental, canela, café, essências de maracujá e baunilha, e a adequada lavagem nasal com 20ml de soro fisiológico a 0,9% em cada narina usando seringa, em uma frequência mínima de 3 vezes ao dia. Entretanto, tais medidas carecem de maiores estudos a fim de serem consideradas como elementos efetivos no manejo da disfunção olfatória. Na segunda e na terceira avaliação (após 1 e 3 meses da avaliação inicial), além dos testes acima citados (EVA, CCCRC e AROMA) e o reforço em relação às medidas comportamentais (treinamento olfatório e lavagem nasal), foi realizado, em 37 dos 75 pacientes, exame otorrinolaringológico por via endoscópica, com introdução de lente rígida nasal de 0° e 4 mm de espessura. Tal exame visava a avaliação da cavidade nasal,

desde a visualização da mucosa (aspecto, coloração, presença de edema e/ou secreção, desvios septais e possíveis patologias).

A análise dos elementos estatísticos foi realizada no software R, com modelo linear de efeitos mistos. Para as variáveis contínuas, as estatísticas descritivas foram criadas usando a média, desvio padrão e medidas extremas, e para as variáveis categóricas, as frequências absoluta e relativa. O nível de significância adotado nesta análise foi de 5%.

Quando coletados em diferentes espaços de tempo, dados longitudinais podem possuir observações faltantes. Por conta disso, modelos lineares de efeitos mistos foram calculados através do processo de estimação de máxima verossimilhança, levando em conta um intercepto aleatório, representando a melhor forma de lidar com informações ausentes e obedecendo a variabilidade individual de cada paciente participante. Este estudo foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal do Amazonas via Plataforma Brasil (CAAE: 39334720.6.0000.5020; Número do Parecer: 4.368.722), sendo aprovado em 28/10/2020.

RESULTADOS

Um total de 75 pacientes foram incluídos no estudo, sendo 56 (75%) do sexo feminino e 19 (25%) do sexo masculino, com predominância étnica parda (57%). Em média, os pacientes apresentaram perfil etário de 38,48 (\pm 11,51) anos de idade, com variação entre 20 a 63 anos. 85% dos membros da amostra relataram já ter fumado pelo menos uma vez, com uma carga tabágica pouco superior a 1 cigarro/ano por um período médio de 11 anos. Entretanto, todos os 75 alegaram atualmente não serem fumantes ativos durante o período do estudo. Sobre as principais comorbidades relatadas pelos pacientes, observamos em primeiro lugar as rinopatias, acometendo 21 pacientes (28%), seguidas pela doença do refluxo gastroesofágico, comum em 13% da amostra, além da hipertensão arterial sistêmica (8 pacientes – 11%), asma brônquica (7 pacientes – 9%) e as tireoidopatias (5 pacientes – 7%).

Em relação aos sintomas relacionados à infecção pelo novo coronavírus, observamos que 32% dos pacientes da amostra apresentaram algum sinal de desconforto respiratório, e 1 destes precisou ser internado para realização de suporte clínico em unidade de terapia intensiva, porém, não chegou a necessitar de ventilação mecânica. O sintoma mais comum referido durante o período sintomático da doença foi a cefaleia/dor facial, presente em 79% dos pacientes, seguida da obstrução nasal (61%) e da coriza clara (60%). Dentre os que apresentaram sintomas persistentes relatados no período do estudo, os mais prevalentes foram a cefaleia (37%) e a obstrução nasal (33%) (**Tabela 1**).

Tabela 1 - Principais sintomas apresentados pelos pacientes durante a COVID-19, n=75

Sintomas	N	%
Coriza clara	45	60,00
Nariz entupido	46	61,33
Secreção amarelada/esverdeada no nariz	6	8,00
Epistaxe/sangramento nasal	3	4,00
Dor de cabeça	59	78,67
Coceira no nariz	26	34,67
Sensação de catarro escorrendo para a garganta	22	29,33
Não apresentou sintomas	7	9,33

Fonte: Lima DS, et al., 2023.

Quanto à anosmia, os pacientes observados no estudo relataram que 3,09 (\pm 2,85) dias após o primeiro sintoma ela se fez presente, variando desde o dia 0 (quando foi relatada por parte da amostra como o primeiro sintoma) até o 14º dia. Antes do início das avaliações objetivas do sentido do olfato, numa escala de 0 (que

representava nenhum incômodo) a 10 (muito incômodo), a média apresentava um valor de 7,97. Em relação aos 30 dias antes da primeira avaliação objetiva, observou-se que grande parte dos pacientes não relataram grandes problemas relacionados a sintomas como congestão ou obstrução nasal, desconforto respiratório, dificuldade para dormir ou realizar atividade física ou esforço (**Tabela 2**).

Tabela 2 - Grau de incômodo dos pacientes em relação a sintomas específicos.

Durante o último mês qual foi a intensidade que cada uma das situações abaixo foram um problema para você?										
Problemas										
Sintomas	Não		Muito pequeno		Moderado		Moderadamente grave		Grave	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Congestão nasal ou sensação de nariz cheio	36	48,00	17	22,67	15	20,00	6	8,00	1	1,33
Bloqueio ou obstrução nasal	35	46,67	15	20,00	17	22,67	7	9,33	1	1,33
Dificuldade para respirar pelo nariz	42	56,00	16	21,33	11	14,67	4	5,33	2	2,67
Dificuldade para dormir	37	49,33	9	12,00	22	29,33	3	4,00	4	5,33
Incapaz de respirar o suficiente pelo nariz durante esforço ou atividade física	33	44,00	18	24,00	17	22,67	4	5,33	3	4,00

Fonte: Lima DS, et al., 2023.

Em relação às avaliações do sentido do olfato realizadas de forma presencial, foi observado que, à medida que mais avaliações eram realizadas, melhor se tornava a percepção deste sentido pelo paciente. Entretanto, nem todos os 75 pacientes contidos na amostra conseguiram realizar todas as avaliações sugeridas. Além disso, nem todos os 75 pacientes foram submetidos ao exame endoscópico nasal, sendo obtida uma amostra de 37 pacientes para tal procedimento. Destes 37 pacientes, 7 (19%) apresentaram exame normal, enquanto outros 7 (19%) apresentavam ao momento do procedimento sinais de rinopatia crônica, e os demais 23 (62%) apresentavam desvio do septo nasal, 13 deles para a esquerda, e 10 para a direita.

Na **Tabela 3**, que detalha a análise estatística dos testes de avaliação olfatória, há a demonstração do intercepto, caracterizado pelo valor médio de cada teste inicial, com possíveis variações ao longo das avaliações seguintes, realizadas dias após. O primeiro teste de avaliação do olfato consistia na aplicação da Escala Visual Analógica (EVA), que variava entre 0 (definido como olfato normal) e 10 (olfato ausente). À primeira avaliação, seu valor basal era de 6,36, decrescendo em 1,11 ao final da segunda avaliação (5,25), e 2,2 ao final da terceira avaliação (4,16).

O segundo teste, o *Connecticut Chemosensory Clinical Research Center (CCCRC) test*, realizado através da detecção de odores de forma objetiva, variava entre graus classificados entre 0 a 7. À primeira avaliação, seu valor basal era de 3,24, aumentando em 0,49 ao final da segunda avaliação (3,73), e 1,05 ao final da terceira avaliação (4,78).

O terceiro teste, o *Affordable, Rapid, Olfactory Measurement Array (AROMA)*, também dependendo da detecção de odores de forma objetiva, apresentava duas variáveis, sendo a primeira delas a percepção de distintos aromas numa escala de 0 a 3. À primeira avaliação, seu valor basal era de 1,61, aumentando em 0,39 ao final da segunda avaliação (2,00), e 0,66 ao final da terceira avaliação (2,66).

A segunda variável consistia na percepção do paciente sobre o seu problema (no caso, a anosmia), com variáveis entre 1 a 6, onde 1 significa ausência de problema, 2 significa problema muito leve, 3 significa problema leve, 4 significa problema moderado, 5 significa problema grave e 6 significa que o problema é tão ruim quanto parece ser. À primeira avaliação, seu valor basal era de 4,47, diminuindo em 0,24 ao final da segunda avaliação (4,23), e 0,83 ao final da terceira avaliação (3,64) (**Tabela 3**).

Tabela 3 - Análise estatística dos testes subjetivos e objetivos para avaliação do sentido do olfato.

Termo	Estimativa	Erro padrão	t	P-valor	Proporção de variação explicada pelo paciente
Escala Visual Analógica (EVA)					
Intercepto	6,36	0,30	20,87	<0,001	
2ª Avaliação	-1,11	0,32	-3,50	<0,001	62,32%
3ª Avaliação	-2,20	0,40	-5,50	<0,001	
Connecticut Chemosensory Clinical Research Center test (CCCRC)					
Intercepto	3,24	0,18	17,71	<0,001	
2ª Avaliação	0,49	0,19	2,64	0,010	63,57%
3ª Avaliação	1,05	0,24	4,42	<0,001	
Percepção do paciente					
Intercepto	4,47	0,14	31,15	<0,001	
2ª Avaliação	-0,24	0,15	-1,63	0,106	64,05%
3ª Avaliação	-0,83	0,19	-4,48	<0,001	
Percepção de aroma em média					
Intercepto	1,61	0,10	16,69	<0,001	
2ª Avaliação	0,39	0,09	4,63	<0,001	73,00%
3ª Avaliação	0,66	0,11	6,11	<0,001	

Fonte: Lima DS, et al., 2023.

DISCUSSÃO

Este estudo foi criado a fim de obter maior conhecimento sobre o perfil clínico dos pacientes com perda olfatória persistente em decorrência da infecção pelo SARS-CoV-2, bem como a sua persistência ao longo

do período de estudo, além de queixas associadas. Tal motivação partiu pelo fato de a maioria dos testes de avaliação da funcionalidade foram realizados com base em questionários aplicados à distância e não em testes objetivos reais (VERONESE S e SBARBATI A, 2021).

Koyama S, et al. (2021) definiu a disfunção do olfato após quadro infeccioso viral como a persistência da anosmia mesmo após o desaparecimento dos sintomas de inflamação do trato respiratório superior, sendo uma das três causas mais comuns de disfunção olfatória, junto da rinosinusite crônica e da disfunção olfatória traumática. A incidência da anosmia na COVID-19 tende a ser mais comum na faixa etária de 40-50 anos (NAJAFLOO R, et al., 2021), diferindo da média encontrada no presente estudo, que foi de 38 anos.

A perda olfatória persistente, relatada por parte dos pacientes infectados pela COVID-19 mostrou a necessidade de um bom manejo, baseado em evidências para tais pacientes (ADDISON AB, et al., 2021).

Estudos indicam que pacientes com COVID-19 clinicamente menos afetados, sem necessidade de tratamento hospitalar e que não requerem ventilação mecânica, muitas vezes têm distúrbios do sistema quimiossensorial. Além disso, as mulheres apresentam maior propensão para desenvolvimento de distúrbios olfatórios em relação aos homens (ISENMANN S, et al., 2021), indo em linha com o observado no presente estudo. A justificativa pode estar associada a questão de diferentes imunidades inatas, expressão de hormônios esteroides e fatores relacionados aos cromossomos sexuais (NAJAFLOO R, et al., 2021).

Em relação à patogênese da anosmia na COVID-19, ainda há certa obscuridade, porém suas possíveis razões podem estar relacionadas a envolvimento do sistema nervoso central, com lesão neuronal e de células-tronco e danificação do epitélio nasal pelos micro-organismos, através de ação danosa direta nos cílios olfatórios, células microgliais e células olfatórias. (MEHRAEEN E, et al., 2020; ZAZHYTSKA M, et al., 2022).

Assim como no estudo realizado, outras análises ao redor do mundo chegaram a referir a dor facial e a obstrução nasal como os sintomas otorrinolaringológicos mais relacionados à doença. Além disso, a disfunção olfatória chegou a aparecer predominantemente após o surgimento de sintomas gerais ou otorrinolaringológicos (LECHIEN JR, et al., 2020). Mastrangelo A, et al. (2021) também encontraram em seu estudo o dado médio de que a anosmia surgiu dentro de 3 dias a partir do quadro clínico da COVID-19.

Sobre os hábitos de vida, existe a correlação que aponta que os fumantes têm maior chance de desenvolver distúrbios olfatórios por conta da COVID-19, consequência da maior expressão do receptor ACE2 estimulado pelo receptor nicotínico da acetilcolina (LAS CASAS LIMA MH, et al., 2021). Neste estudo, como não foram coletados dados de fumantes ativos, não foi possível realizar tal análise em paralelo. No que tange às comorbidades, Lechien JR, et al. (2020), encontraram a rinite alérgica, a asma brônquica, a hipertensão e o hipotireoidismo como as principais comorbidades relatadas pelos pacientes de seu estudo, indo em linha com o encontrado no presente estudo, com exceção da doença do refluxo gastroesofágico, que ocupou o 2º lugar dentre as doenças mais prevalentes e é uma afecção que atinge parcela considerável da população brasileira.

Apesar de a maioria dos pacientes submetidos à endoscopia nasal terem sido diagnosticados com desvio do septo nasal, ainda não foram traçadas possíveis relações na literatura com tal condição e a infecção pelo SARS-CoV-2. Hoje, a eficácia das opções usadas para um possível tratamento da anosmia em decorrência da COVID-19 segue incerta, porém, alguns tratamentos mostram potencial de recuperação do sentido do olfato ou até mesmo cura. Foi demonstrado que os exercícios olfativos, consistindo na repetição e na inalação de odores determinados melhoram a disfunção previamente apresentada (NAJAFLOO R, et al., 2021; TRECCA EMC, et al., 2022; MØLHAVE M, et al., 2022).

No presente estudo, cada paciente foi orientado sobre o treinamento olfatório e sua forma correta de realizá-lo. Ao final da 2ª e 3ª avaliação dos pacientes, os mesmos chegaram a referir melhora após aplicação dos testes objetivos em relação às consultas anteriores, entretanto, é difícil mensurar de forma exata a influência do treinamento olfatório em relação a esta melhora referida, visto que é uma atividade que demanda a disciplina do paciente para que seja realizada de forma constante (diversas vezes ao dia, por um longo período de tempo) e correta.

CONCLUSÃO

Neste estudo, ficou demonstrado que, em linha com as principais análises sobre a disfunção olfatória após a infecção pelo SARS-CoV-2, pacientes do sexo feminino, que apresentaram menor comprometimento clínico, com sintomas constitucionais como dor facial e obstrução nasal, evoluíram com anosmia persistente. Em relação aos testes objetivos para a avaliação do sentido do olfato, como o AROMA e o CCCRC, observamos que, naqueles que chegaram a ser avaliados por mais de uma vez, os pacientes referiram melhora da anosmia, em conjunto com o EVA, teste subjetivo, cujo índice apresentou regressão de seu valor médio da primeira avaliação para a segunda e a terceira, respectivamente.

Apesar do treinamento olfatório ter surgido como uma opção de tratamento, não podemos inferir com clareza que tal medida é responsável pela melhora observada pelos pacientes, por ser uma medida que depende da adesão adequada dos mesmos. A investigação para um melhor manejo dos distúrbios olfatórios necessita ser contínua, visto que muitas questões seguem incertas, principalmente quanto às questões da fisiopatologia, da avaliação objetiva da anosmia e do seu tratamento. Para tanto, faz-se necessária a adoção de novos estudos para que os dados encontrados nesta análise sejam validados.

REFERÊNCIAS

1. ADDISON AB, et al. Clinical Olfactory Working Group consensus statement on the treatment of postinfectious olfactory dysfunction. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2021; 147(5): 1704-1719.
2. BOESVELDT S. Anosmia – A Clinical Review. *Chemical Senses – Oxford Academic*, 2017; 42(7): 513-523.
3. BRANDÃO NETO D, et al. Chemosensory Dysfunction in COVID-19: Prevalences, Recovery Rates, and Clinical Associations on a Large Brazilian Sample. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*, 2021; 164(3): 512-518.
4. BRIDWELL R, et al. Neurologic complications of COVID-19. *American Journal of Emergency Medicine*, 2020; 38(7): 1549.e3-1549.e7.
5. CHEW SY, et al. Characteristics and Outcomes of COVID-19 Patients with Respiratory Failure Admitted to a "Pandemic Ready" Intensive Care Unit - Lessons from Singapore. *Annals of the Academy of Medicine of Singapore*, 2020; 47(7): 434-448.
6. DA SILVA JÚNIOR PR, et al. Anosmia and COVID-19: perspectives on its association and the pathophysiological mechanisms involved. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*, 2021; 57(1): 8.
7. ELLUL MA, et al. Neurological associations of COVID-19. *The Lancet Neurology*, 2020; 19(9): 767-783.
8. ATTEMS J, et al. Olfaction and Aging: A Mini-Review. *Gerontology*, 2015; 61: 485-490.
9. BEZERRA TFP, et al. Quality of life assessment septoplasty in patients with nasal obstruction. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 2012; 78(3): 57-62.
10. OBESITY AND OVERWEIGHT. 2021. In: World Health Organization. Geneva, Switzerland. Disponível em: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Acesso em: 2 jan. 2023.
11. ISENMANN S, et al. Störungen der Chemosensorik bei COVID-19: Pathomechanismen und klinische Relevanz. *Fortschritte der Neurologie – Psychiatrie*, 2021; 89(6): 281-288.
12. KOBAYASHI M, et al. A new clinical olfactory function test: cross-cultural influence. *Archives of Otolaryngology – Head & Neck Surgery*, 2007; 133(4): 331-336.
13. KOYAMA S, et al. Possible Use of Phytochemicals for Recovery from COVID-19-Induced Anosmia and Ageusia. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021; 22(16): 1-71.
14. LAS CASAS LIMA MH, et al. Pathophysiological relationship between COVID-19 and olfactory dysfunction: A systematic review. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 2021; 1078: 1-10.
15. LECHIEN JR, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 2020; 277(8): 2251-2261.

16. MØLHAVE, M.; AGERGAARD, J.; WEJSE, C. Clinical Management of COVID-19 Patients – An Update. *Seminars in Nuclear Medicine*, 2022; 52(1): 4-10.
17. MASTRANGELO A, et al. Smell and taste disorders in COVID-19: From pathogenesis to clinical features and outcomes. *Neuroscience Letters*, 2021; 748: 1-6.
18. MEHRAEEN E, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions due to the coronavirus disease (COVID-19): a review of current evidence. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 2020; 278(2): 307-312.
19. NAJAFLOO R, et al. Mechanism of Anosmia Caused by Symptoms of COVID-19 and Emerging Treatments. *ACS Chemical Neuroscience*, 2021; 12(20): 3795-3805.
20. TRECCA, E. M. C., et al. Results from psychophysical tests of smell and taste during the course of SARS-CoV-2 infection: a review. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*, 2022; 42(1): 20-35.
21. VERONESE S e SBARBATI A. Chemosensory Systems in COVID-19: Evolution of Scientific Research. *ACS Chemical Neuroscience*, 2021; 12(5): 813-824.
22. VILLWOCK JA, et al. Affordable Rapid Olfaction Measurement Array: A Novel, essential oil-based test strongly correlated with UPSIT and subjective outcome measures. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*, 2020; 129(1): 39-45.
23. ZAZHYTSKA M, et al. Non-cell-autonomous disruption of nuclear architecture as a potential cause of COVID-19-induced anosmia. *Cell*, 2022; 185(6): 1052-1064.