v. 4 n.2 (2021)

Digital Object Identifier (DOI): 10.38087/2595.8801.97

PERDAS QUIMIOSSENSORIAS NA COVID-19

CHEMOSENSORY LOSSES AT COVID-19

Edson Freitas

RESUMO

A rápida disseminação do SARS-CoV-2 e a preocupação com a transmissão viral por pacientes ambulatoriais assintomáticos ou com poucos sintomas traz à tona a importância de identificar sintomas precoces ou subclínicos da COVID-19. Dois desses sintomas candidatos incluem perda de olfato e paladar autorrelatada. Compreender o momento e a associação de perda de olfato/paladar na COVID-19 pode ajudar a facilitar a triagem e o isolamento precoce dos casos. Desta forma, foi realizada uma pesquisa bibliográfica reunindo dados sobre queixas quimiossensoriais durante e após a COVID-19.
Conclusão: A disfunção quimiossensorial foi fortemente associada à COVID-19, conclui-se que a diminuição ou perda de olfato e/ou paladar pode ser utilizada como um sintoma e marcador clínico da infecção por COVID-19.

Palavras-chave:olfato, paladar, anosmia, disgeusia, covid, SARS-CoV-2.

ABSTRACT - The rapid spread of SARS-CoV-2 and the concern about viral transmission by asymptomatic outpatients or with few symptoms brings to light the importance of identifying early or subclinical symptoms of COVID-19. Two of these candidate symptoms include self-reported loss of smell and taste. Understanding the timing and association of loss of smell/taste in COVID-19 can help facilitate screening and early isolation of cases. Thus, a bibliographic research was carried out, gathering data on chemosensory complaints during and after COVID-19.
Conclusion: Chemosensory dysfunction was strongly associated with COVID-19, it is concluded that the reduction or loss of smell and/or taste can be used as a symptom and clinical marker of infection by COVID-19.

Keywords: smell, taste, anosmia, dysgeusia, covid, SARS-CoV-2.

1 INTRODUÇÃO

A COVID-19, doença causada pelo novo coronavírus, SARS-CoV-2, é atualmente responsável por centenas de milhares de mortes em todo o mundo(WHO, 2020). Embora a maioria dos pacientes seja assintomática, em outros a infecção pode apresentar sintomas leves nas vias aéreas superiores e progredir para dispneia severa, necessidade de ventilação mecânica e até a morte(WANG, et al., 2020; CAO, et al., 2020; PAULES, MARSTON, FAUCI, 2020; ZHOU, et al., 2020). Dentre os sintomas relatados da COVID-19 está a perda do olfato e do paladar em dois a 14 dias após a exposição ao vírus. Os dados apresentados em estudos iniciais sobre a prevalência de queixas olfativas e gustativas variam entre 5% e 85% (MAO, et al., 2020; BAGHERI, et al., 2020; AMERICAN RHINOLOGIC SOCIETY, 2020; LAVINSKY, et al., 2020).

À luz desses estudos, e em um esforço para facilitar o relato de disfunção olfatória associada ao COVID-19, em 26 de março de 2020, a Academia Americana de Otorrinolaringologia - Cirurgia de Cabeça e Pescoço (AAO-HNS) lançou a ferramenta para médicos Anosmia- COVID-19. Uma revisão preliminar dos primeiros 237 envios a esta plataforma demonstrou que anosmia estava presente em 73% dos casos antes do diagnóstico laboratorial de COVID-19 e era o sintoma de apresentação em 26,6% (KAYE, et al., 2020; AMERICAN ACADEMY OF OTOLARYNGOLOGY, 2020). Outros estudos relataram de forma semelhante anosmia de início recente na ausência de quaisquer outros sintomas associados a COVID-19 (HOPKINS; SURDA; KUMAR, 2020).

Este distúrbio quimiossensorial pode ser um valioso preditor de infecção por COVID-19.10, visto que a perda olfatória durante infecções das vias aéreas superiores causadas por vírus não - COVID-19 é comum, porém em raras ocasiões a queixa persiste após a resolução da obstrução e rinorreia, condição denominada disfunção olfatória pós-infecciosa (CAVAZZANA, et al., 2018; HUMMEL, et al., 2016; FORNAZIERI, et al., 2014; POTTER, et al., 2020). Desta forma, é importante realizar um levantamento destes dados para averiguar se estes sintomas podem ser utilizados como um marcador da infecção causada pelo coronavírus.

2 MÉTODOS

Pesquisa bibliográfica na base de dados PubMed, em julho de 2021, incluindo artigos escritos em inglês e português que relataram a prevalência de disfunção olfativa ou gustativa em pacientes com COVID-19.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Uma meta-análise usando um modelo de efeitos aleatórios com 10 estudos incluídos com um total de 1.627 pacientes e destes 845 relataram algum nível de disfunção olfativa. A prevalência relatada de disfunção olfativa por estudos individuais variou de 5,14% a 98,33%. A meta-análise demonstrou uma prevalência de 52,73% de disfunção olfativa entre os 1.627 pacientes COVID-19 (IC de 95%) (TONG, et al., 2020).

Outra meta-análise avaliou 24 estudos, dentre os que relataram prevalência de disfunção olfativa, 21% (5/24) utilizaram avaliações objetivas, enquanto o restante 79% (19/24) se baseou principalmente em autorrelatos. Nos autorrelatos a prevalência de disfunção olfativa variou de 3,2% a 98,3%, e a prevalência combinada foi de 41,0% (IC de 95%). A prevalência combinada tendeu a diminuir com o aumento da idade média dos participantes do estudo (coeficiente de -0,076; IC = 95%) e foi maior quando medidas objetivas foram usadas em comparação com os autorrelatos (coeficiente de 0,57), mas não foi significativamente moderado por sexo (coeficiente de 0,018; IC = 95%,). As variáveis incluídas na metarregressão em conjunto explicaram 51,7% da variância entre os estudos em relação à prevalência de disfunções olfativas (AGYEMAN, et al., 2020).

Quinze estudos envolvendo 5.649 pacientes relataram a prevalência de disfunções gustativas. Destes, 13% (2/15) utilizaram avaliações objetivas, enquanto o restante 87% (13/15) se valeu principalmente de autorrelatos. A prevalência relatada de disfunções gustativas variou de 5,6% a 62,7%, e a prevalência combinada foi de 38,2% (IC de 95%). A prevalência combinada tendeu a diminuir com o aumento da idade média (coeficiente = 0,073; IC 95%) e foi ligeiramente mais alta em estudos europeus do que em estudos de outros

lugares (coeficiente = 1,195; IC 95%). Não houve variação significativa por sexo (coeficiente = 0,022; IC = 95%) ou métodos de avaliação (coeficiente = 0,439; IC = 95%) (AGYEMAN, et al., 2020).

Estudo de Yan et al encontrou que pacientes com COVID-19 e anosmia têm 10 vezes menos probabilidade de serem hospitalizados do que seus pares normósmicos, sugerindo que a disfunção quimiossensorial grave não está relacionada a medidas tipicamente relacionadas à hospitalização e que anosmia ou hiposmia grave refletem formas mais leves da doença (YAN, et al., 2020).

No estudo de Parma e colaboradores (2020) A maioria dos pacientes apresentou graves perdas olfativas e gustativas, com uma alta proporção considerando-se anósmicos e agêusicos. Esses dados estão de acordo com o primeiro estudo do *Global Consortium for ChemosensoryResearch* (https://gcchemosensr.org), que revelou reduções significativas relacionadas à COVID-19, em autorrelatos de olfato, paladar e quimiostesia (sensibilidade química da pele e membranas mucosas). Não foi encontrada associação entre a presença de qualquer perda quimiossensorial e a necessidade de ventilação mais invasiva ou admissão na UTI. Esses achados corroboram um estudo iraniano no qual não houve associação aparente entre as pontuações no Teste de Identificação do Olfato da Universidade da Pensilvânia e a gravidade da doença (MOIEN, et al., 2020).

Embora a perda olfativa comumente se manifeste no ambiente de infecções respiratórias superiores, a patogênese responsável para distúrbios olfativos ou gustativos mediados por COVID-19 ainda não foi definitivamente identificado. Um mecanismo potencial é que o COVID-19 pode ter como alvo específico as células do trato nasossinusal, incluindo o epitélio olfatório.

O vírus parece ter como alvo o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), talvez os níveis mais altos dos quais sejam expressos em células caliciformes e ciliadas no epitélio nasal, bem como no pulmão e nas células epiteliais do trato respiratório. O estudo dedicado dos tipos de células do epitélio olfatório demonstrou que, embora a ACE2 não seja expressa diretamente pelos neurônios do bulbo olfatório ou sensorial olfatório, a ACE2 pode ser encontrada nas células sustentaculares e basais. Isso é consistente com um estudo anterior que também identificou a expressão de ACE2 na camada basal do epitélio nasal (HAMMING, et al., 2004).

Além disso, embora sejam frequentemente reconhecidos como patógenos respiratórios, os coronavírus são potencialmente neuroinvasivos em humanos. Estudos demonstraram que esses vírus podem invadir o sistema nervoso central através do bulbo olfatório após infecção intranasal (DESFORGES, et al., 2014; WU, et al., 2020). Esse fato pode explicar por que uma proporção relativamente alta de pacientes com COVID-19 parece ter manifestações neurológicas.

Em uma coorte de pacientes com COVID-19 de três grandes hospitais na China, por exemplo, Mao e cols. demonstraram que 36,4% tinham sintomas neurológicos, incluindo "complicações do sistema nervoso periférico", como alteração do paladar e do olfato. Hipóteses alternativas para explicar o comprometimento olfativo e gustativo na COVID-19, incluindo o papel do aumento da exposição a produtos químicos e desinfetantes, também foram propostas (MAO, et al., 2020).

Em relação à recuperação da função olfativa e gustativa, um estudo em cooperação de França e Canadá com 97 pacientes que apresentaram anosmia ou hiposmia, 96,1% dos pacientes tiveram recuperação objetiva, o que também pode ser chamado de recuperação completa do olfato, em 12 meses. Além disso, conforme os índices, 85,9% deles já tinha recuperado a percepção de cheiro seis meses depois do início do estudo. Ainda, um ano após a infecção, apenas duas pessoas não recuperaram por completo o olfato, segundo resultados de testes objetivos, ao mesmo passo que 14 pessoas disseram, em questionário subjetivo, que haviam recuperado a capacidade olfativa somente parcialmente (RENAUD, et al., 2021).

Estes achados corroboram com estudos que mostram parcela significativa dos pacientes com COVID-19 apresentando melhora dessa função coincidente ou imediatamente após a resolução clínica da doença(YAN, et al., 2020; BELTRA´N-CORBELLIN, et al., 2020; KOSUGI, et al., 2020).Esses dados sugerem que o dano neurossensorial parece ser amplamente reversível e que um período de acompanhamento mais longo é necessário para confirmar se a recuperação completa ocorreu na presente amostra.

4 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Um monitoramento prolongado desses pacientes deve ser realizado para

identificar pacientes com queixas persistentes e estudos futuros com testes validados de olfato e paladar devem esclarecer a taxa de recuperação desses sentidos.

A outra limitação compartilhada pela maioria dos estudos sobre o tema, é sobre o uso do autorrelato. Estas pesquisas provavelmente subestimam a verdadeira prevalência de perdas quimiossensoriais, como é conhecido para casos não - COVID-19, uma vez que muitos pacientes com tais perdas desconhecem seus déficits até a realização de um teste formal (MOEIN, et al., 2020).

Moein e colaboradores encontraram perda olfativa em 98% dos 60 pacientes com COVID-19 usando o Teste de Identificação de Olfato da Universidade da Pensilvânia que testa 40 itens. A discrepância entre a perda do olfato por autorrelato e a medida com testes quantitativos validados deve ser abordada em estudos futuros avaliando tamanhos de amostra maiores com testes olfativos.

5 CONCLUSÕES

Disfunção olfativa e gustativa mostraram-se comuns em pacientes com COVID-19 e pode representar os primeiros sintomas no curso clínico da infecção. Uma maior consciência desse fato pode encorajar o diagnóstico e tratamento precoce de COVID-19, bem como aumentar a vigilância para disseminação viral. A prevalência significativamente maior detectada por instrumentos validados sugere que a verdadeira prevalência de disfunção olfatória e gustativa em pacientes com COVID-19 pode permanecer subestimada.

REFERÊNCIAS

American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery. COVID-19 Anosmia Reporting Tool. Published March 25, 2020. Accessed April 22, 2020. https://www.entnet .org/content/reporting-tool-patients-anosmia-related-covid-19

American Rhinologic Society. Coronavirus (COVID-19) updates. Accessed April 2020. https://www.american-rhinologic.org/

Bagheri SH, Asghari AM, Farhadi M, et al. Coincidence of COVID-19 epidemic and olfactory dysfunction outbreak. medRxiv. 6 Otolaryngology–Head and Neck Surgery Published online March 27, 2020. doi:10.1101/2020.03.23 .20041889

Beltra´n-Corbellini A´ , Chico-Garcı´a JL, Martı´nez-Poles J, et al. Acute-onset smell and taste disorders in the context of COVID19: a pilot multicenter PCR-based case-control study. Eur J Neurol. Published online April 22, 2020. doi:10.1111/ene.14273

Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. N Engl J Med. Published online March 18, 2020. doi:10.1056/NEJMoa2001282

Cavazzana A, Larsson M, Mu¨nch M, et al. Postinfectious olfactory loss: a retrospective study on 791 patients. Laryngoscope. 2018;128(1):10-15.

Desforges M, Le Coupanec A, Brison E´ ,Meessen-Pinard M, Talbot PJ. Neuroinvasive and neurotropic human respiratory coronaviruses: potential neurovirulent agents in humans. In: Adhikari R, Thapa S, eds. Infectious Diseases and Nanomedicine I. Springer India; 2014:75-96.

Fornazieri MA, Borges BB, Bezerra TF, et al. Main causes and diagnostic evaluation in patients with primary complaint of olfactory disturbances. Braz J Otorhinolaryngol. 2014;80(3): 202-207.

Hamming I, Timens W, Bulthuis M, Lely A, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus: a first step in understanding SARS pathogenesis. J Pathol. 2004;203(2):631-637.

Hopkins, Claire; Surda, Pavol; Kumar, N. Presentation of new onset anosmia during the COVID-19 pandemic. Rhinology, v. 58, n. 3, p. 295-298, 2020.

Hummel T, Whitcroft KL, Andrews P, et al. Position paper on olfactory dysfunction. Rhinol Suppl. 2016;56(1):1-30.

Kaye R, Chang CWD, Kazahaya K, Brereton J, Denneny JC III. COVID-19 Anosmia Reporting Tool: initial findings. Otolaryngol Head Neck Surg. Published April 2020. Accessed April 20, 2020. https://www.entnet.org/sites/default/files/uploads/kaye_covid-19_anosmia_reporting_tool_initial_findings.pdf

KosugiEM, Lavinsky J, Romano FR, et al. Incomplete and late recovery of sudden

olfactory dysfunction in COVID-19. Braz J Otorhinolaryngol. Published online May 25, 2020. doi:10.10 16/j.bjorl.2020.05.001

Lavinsky J, KosugiEM, Baptistella E, et al. An update on COVID-19 for the otorhinolaryngologist—a Brazilian Association of Otolaryngology and Cervicofacial Surgery (ABORL-CCF) position statement. Braz J Otorhinolaryngol. Published online April 11, 2020. doi:10.1016/j.bjorl.2020.04.002

Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol. Published online April 10, 2020. doi:10 .1001/jamaneurol.2020.1127

Moein ST, Hashemian SMR, Mansourafshar B, et al. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. Int Forum Allergy Rhinol. Published online April 17, 2020. doi:10.1002/alr.22587

Parma V, Ohla K, Veldhuizen MG, et al. More than just smell—COVID-19 is associated with severe impairment of smell, taste, and chemesthesis. medRxiv. Published online May 24, 2020. doi:10.1101/2020.05.04.20090902

Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus infections— more than just the common cold. JAMA. Published online January 23, 2020. doi:10.1001/jama.2020.0757

Potter MR, Chen JH, Lobban NS, Doty RL. Olfactory dysfunction from acute upper respiratory infections: relationship to season of onset. Int Forum Allergy Rhinol. Published online April 13, 2020. doi:10.1002/alr.22551

Renaud, Marion et al. Clinical Outcomes for Patients With Anosmia 1 Year After COVID-19 Diagnosis. JAMA network open, v. 4, n. 6, p. e2115352-e2115352, 2021.

Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA. Published online February 7, 2020. doi:10.1001/jama.2020.1585

Who. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) dashboard. Updated May 24, 2020. Accessed May 24, 2020. https://covid19.who.int/?gclid=EAIaIQobChMIqKGg3-bM6QIVC7LICh15ZAeREAAYASABEgIpJPD_BwE

Wu Y, Xu X, Chen Z, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses [published online March 30, 2020]. Brain Behav Immun.

Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, et al. Association of chemosensory dysfunction and COVID-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. Int Forum Allergy Rhinol. Published online April 12, 2020. doi:10.1002/alr.22579

Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet.

Published online March 11, 2020 (published correction appears in Lancet, March 12, 2020). doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3