

CORRELAÇÕES CLÍNICAS E EPIDEMIOLÓGICAS ENTRE ANOSMIA E COVID-19

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CORRELATIONS BETWEEN ANOSMIA AND COVID-19

Jessica Castelo Branco de Vasconcellos, Agustín Miguel Rodrigues de Lima, Annita Fundão Carneiro dos Reis, Jasmin Ribeiro de Andrade Marques, Larissa Corrêa de Almeida, Carolina Freitas Silva, Ugo de Lima D'Andrea, Sandra Regina Lima de Castro Lemos Pita.

RESUMO:

Introdução: Em fevereiro de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) reconheceu adoença do coronavírus de 2019 (COVID-19), com sintomatologia amplamente diversificada, sendo os principais sintomas: febre, tosse, dispneia, mialgia, disfunções olfativas e sensitivas. Estima-se que 80% dos indivíduos infectados apresentem anosmia ou hiposmia, definidas como a perda completa ou parcial do olfato, respectivamente, podendo ser associado a disgeusia ou ageusia. **Objetivos:** coletar e interpretar dados epidemiológicos correlacionando a anosmia com a COVID-19, compreendendo a fisiopatologia envolvida, além de identificar os aspectos clínicos da anosmia nos pacientes com COVID-19. **Métodos:** Foi realizada uma revisão bibliográfica retrospectiva, a partir da busca nas bases de dados Pubmed, Elsevier, Lilac, EBSCOhost, Medline Plus e Cochrane com o filtro de seleção “anosmia no COVID-19” e “anosmia epidemiology”, associado ao operador booleano “AND”. Obteve-se um total de 32 artigos, dos quais foram selecionados 18 artigos para a confecção desta revisão, utilizando os critérios como língua em português, inglês e francês e possibilidade de acesso ao artigo na íntegra. **Conclusão:** A anosmia é um sintoma recorrente nos pacientes acometidos pela COVID-19, auxiliando no diagnóstico. O sintoma está relacionado a um melhor prognóstico, enquanto a sua ausência esteve associada a quadros mais severos. A anosmia foi mais prevalente no sexo feminino e na faixa etária de 36 a 40 anos, com uma duração média de 14 dias em aproximadamente 80% dos casos.

Descritores: COVID-19; Anosmia; Epidemiologia.

ABSTRACT:

Background: In February 2020, the World Health Organization (WHO) recognized the corona virus disease, with widely diversified symptoms, with the main symptoms being fever, cough, dyspnea, myalgia, olfactory and sensory disorders, among others. Anosmia or hyposmia, presented in most of the reported cases and it is estimated that 80% of people with this disease have olfactory alterations which may be associated with dysgeusia or ageusia. **Aims:** The primary aim is to collect and interpret epidemiological data correlating to anosmia in COVID-19 and understand the pathophysiology involved in anosmia, in the context of COVID-19. **Secondary and identify the clinical and epidemiological aspects of anosmia in patients with COVID-19. Methods:** A retrospective bibliographic review was carried out, based on the search in Pubmed, Elsevier, Lilac, EBSCO host, Medline Plus and Cochrane data bases with the selection filter “anosmia in COVID-19” and “anosmia epidemiology”, associated with the Boolean operator “AND”. Thus, a total of 32 articles were obtained, of these, after criteria such as language in Portuguese, English and French and the possibility of accessing the full article, there were 18 articles, which were used. **Conclusions:** Anosmia is a recurrent symptom in patients affected by COVID-19, aiding in the diagnosis. The symptom is related to a better prognosis, while its absence was more associated with more severe conditions. Anosmia was more prevalent in females and aged between 36 and 40 years, with an average duration of 14 days in approximately 80% of cases.

Keywords: COVID-19; Anosmia; Epidemiology.

INTRODUÇÃO

No final do ano de 2019, surgiu um número significativo de pneumonias em Wuhan, capital da Província de Hubei (China), cujos estudos, posteriormente, constataram que a etiologia dessas afecções era o coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2). Esse vírus faz parte da ordem Nidovirales e família Coronaviridae, possuindo em seu genoma RNA de cadeia simples. A sua infecção resulta na doença do coronavírus de 2019 (COVID-19), reconhecida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em fevereiro de 2020. (1)

A sintomatologia do COVID-19 é muito variada e pouco específica, tendo como sintomas: febre (83%), tosse (82%), dispneia (31%), mialgia (11%), confusão mental

(9%), cefaleia (8%), dor de garganta (5%), rinorreia (4%), dor torácica (2%), diarreia (2%) enúseas e vômitos (1%). Além disso, alterações sensoriais foram amplamente documentadas, especialmente as disfunções olfativas e gustativas, comuns após infecções do trato respiratório superior por diversos agentes etiológicos e que são denominadas como pós-anosmia viral. (2,3)

Em abril de 2020, Hopkins e Kumar relataram os primeiros casos relacionados à perda do sentido do olfato como sintoma de infecção por COVID-19, sendo o novo-coronavírus responsável pela incidência de 10 a 15% dos casos de anosmia pós-viral em adultos. As primeiras evidências ocorreram na Coreia do Sul, China e Itália, onde surgiu um número significativo de pacientes com infecção comprovada por COVID-19 e que desenvolveram anosmia

ARTIGO ORIGINAL

/ hiposmia. (1)

A anosmia e hiposmia manifestam-se como sintomas da COVID-19 após o aparecimento dos sintomas otorrinolaringológicos na maioria dos casos relatados. Estima-se que 80% das pessoas com essa doença apresentam alteração olfatória podendo ser associada a disgeusia ou ageusia (alteração ou perda do paladar respectivamente) ou a alterações na quimiestesia (capacidade de sentir irritantes químicos). (5)

Na atual pandemia pelo vírus SARS-CoV-2, esses dois sintomas tornaram-se muito frequentes, auxiliando no diagnóstico clínico da infecção. O olfato é um sentido básico e necessita de um complexo processo quimiossensorial para seu desenvolvimento, envolvendo várias partes do nosso sistema nervoso, mas principalmente o sistema órbito frontal e límbico. (6)

OBJETIVOS

Primário

Identificar os aspectos clínicos e epidemiológicos da anosmia nos pacientes com COVID-19.

Secundários

Coletar e interpretar dados epidemiológicos correlacionando a anosmia na COVID-19;

Analisar a fisiopatologia envolvida na anosmia, no contexto da COVID-19.

MÉTODO

Este estudo consiste em uma revisão bibliográfica retrospectiva de caráter comparativo e analítico a respeito da anosmia na pandemia do COVID-19. Para tal foi realizada uma busca sistemática da literatura nas bases de dados Pubmed, Elsevier, Lilac, EBSCOhost, Medline-Plus e Cochrane. Foram incluídos os artigos publicados em 2019 e 2020, visando aqueles mais relacionados à pandemia de COVID-19, na língua portuguesa, inglesa e francesa. Utilizou-se os descritores: “anosmia no COVID-19” e “anosmia epidemiology” para delimitar o estudo. A busca totalizou o montante de 32 artigos, cuja leitura e análise possibilitaram a utilização de 18 artigos relevantes para a formulação dessa revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

FISIOPATOLOGIA

A perda olfativa pós-viral é uma seqüela conhecida de infecções virais nasossinusais, causada, em especial, por agentes como o rinovírus, o vírus parainfluenza, o vírus Epstein-Barr e alguns coronavírus. Em geral, esse sintoma ocorre devido a uma congestão nasal ou à alteração da via condutiva, no entanto, a anosmia causada pelo novo coronavírus parece não estar relacionada à rinorréia. O mecanismo fisiopatológico dessa disfunção olfativa é,

ainda, desconhecido. (7,8)

Pesquisadores do Hospital de Huazhong University of Science and Technology, em Wuhan, China, realizaram um estudo, no qual analisaram as manifestações neurológicas da COVID-19 em pacientes hospitalizados. O mecanismo patológico sugerido é a invasão do vírus SARS-CoV-2 no Sistema Nervoso Central (SNC), semelhante ao que acontece com os vírus SARS e MERS, através de uma via hematogênica ou neuronal retrógrada. (9)

A teoria é de que o coronavírus atingiria o SNC através da infecção de dendritos olfatórios periféricos, que possuem receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) na mucosa nasal, tidos como porta de entrada para o SARS-Cov-2. (10) O vírus interrompe os quimiorreceptores presentes na mucosa, e inicia uma resposta inflamatória que pode resultar nas alterações olfatórias e sensitivas. (5,11) Além disso, o coronavírus se difunde em direção à placa cribiforme, próxima ao bulbo olfatório, estabelecendo assim uma rota para a neuroinvasão. (5,11,12) Outra explicação relacionada à entrada desse vírus no SNC é de que o SARS-CoV-2 atingiria os receptores da ECA 2 presentes no tecido neuronal, através da circulação geral. (11,13)

Um estudo realizado por Luigi Angelo Vaira utilizou o SARS-CoV-2 modificado em laboratório para atingir especificamente o bulbo olfativo. A análise histopatológica dos camundongos anosmicos demonstrou uma destruição mínima do epitélio olfatório. No entanto, observou-se a predominância de neurônios imaturos, indicando uma rotatividade celular acelerada. (10)

O SARS-CoV-2 causa uma reação inflamatória, mediada principalmente pela interleucina-6, levando assim a danos neurológicos (anosmia e hiposmia). (6,11) Essa neuroinvasão pode causar um edema cerebral, de forma a comprimir o tronco encefálico e levar a um comprometimento na função respiratória. Além disso, ocorre uma reação inflamatória exacerbada (tempestade de citocinas) ao longo do tecido infectado no cérebro, podendo levar ao estado de hipercoagulabilidade, levando ao aumento de risco de desenvolvimento de hemorragias e encefalopatia necrotizante aguda. (13,14)

EPIDEMIOLOGIA

Segundo o estudo realizado em Paris por LE-CHIEN JR, et al., 2020, a partir de um levantamento de 86 pacientes com COVID-19, a anosmia foi observada em 47% dos pacientes, cuja prevalência era no sexo feminino e na faixa etária de 40 anos de idade. A duração média desse sintoma foi de 17 dias, sem associação direta com a inflamação nasal. (15)

Outro estudo, no entanto, YAN CH, et al., 2020, foi capaz de associar a presença da anosmia a uma evolução mais branda da doença, uma vez que os pacientes que relataram a perda do olfato apresentaram uma probabilidade 10 vezes menor de serem internados por COVID-19. Além de auxiliar no diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus, a avaliação do olfato também se mostrou importante na triagem pós-teste desses pacientes, tendo em vista que a ausência da anosmia retarda a busca por atendimento

médico e faz com que esses indivíduos, ao chegarem ao serviço de saúde, necessitem de uma avaliação mais cuidadosa. (16)

Já o estudo publicado no *Journal of Internal Medicine* (2020), realizado com 1363 pacientes, salientou a prevalência da anosmia em 85,9% dos pacientes com quadros leves da doença (ou seja, casos sem pneumonia viral ou hipóxia), em comparação a casos moderados e críticos. Houve uma maior prevalência no sexo feminino e uma duração média de 21,6 a 17,9 dias, sendo que 328 pessoas não apresentaram melhora do sintoma. Ainda foi avaliado que a anosmia se iniciou após os outros sintomas em 599 pessoas. (17)

Em um estudo multicêntrico realizado em hospitais da Europa, os pacientes mais jovens acometidos pela COVID-19 apresentaram uma predisposição maior para desenvolver apenas sintomas de hiposmia/anosmia e/ou alterações de paladar. Além disso, foi apontado que 85,7% dos pacientes apresentaram olfato alterado, sendo 79,6% casos de anosmia, onde a maioria deles recuperou o olfato em 14 dias após a resolução da doença (72,6%). Embora em 3,3% dos casos com hiposmia e 3,4% com anosmia, demorou mais de 15 dias. (18)

No Brasil, foi publicado um artigo mostrando que, entre 253 pacientes, com predominância de mulheres (58,9%) e faixa etária de 36 anos, a recuperação do olfato ocorreu em 89,7%, onde 53,3% se recuperaram totalmente, 33,5% parcialmente e 13,2% não se recuperaram. A média da recuperação completa foi de 12,5 dias. (18)

CONCLUSÃO

A análise dos artigos permite concluir que a anosmia é um sintoma recorrente nos pacientes acometidos pela COVID-19, auxiliando no diagnóstico da doença. A presença do sintoma esteve relacionada a um melhor prognóstico, enquanto a sua ausência esteve mais associada a quadros mais severos. A anosmia foi mais prevalente no sexo feminino e na faixa etária de 36 a 40 anos, com uma duração média de 14 dias em aproximadamente 80% dos casos. Vale ressaltar que muitos pacientes não relataram melhora dos sintomas. A fisiopatologia da anosmia na COVID-19 permanece incerta, no entanto, a neuroinvasão do vírus pelo bulbo olfatório se mostra como uma teoria promissora e que pode indicar um caminho para um melhor entendimento da doença.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos os profissionais de saúde que trabalharam arduamente durante a pandemia da COVID-19 e ao orientador Agustín Miguel Rodrigues de Lima pelo empenho dedicado à elaboração deste trabalho.

CONFLITO DE INTERESSE

Declaro que esse trabalho não possui conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

1. Hopkins C, Kumar N. Loss of sense of smell as a marker of COVID-19 infection. *ENTUK* [Internet]. 2020 [cited 2020 April 26]. Available from: <https://www.entuk.org/sites/default/files/files/Loss%20of%20sense%20of%20smell%20as%20marker%20of%20COVID.pdf>.
2. Lima, Claudio Márcio Amaral de Oliveira. Information about the new coronavirus disease (COVID-19). *Radiologia Brasileira* [online]. 2020, v. 53, n. 2 [Acessado 19 Setembro 2021], pp. V-VI. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/0100-3984.2020.53.2e1>>. Epub 17 Abr 2020. ISSN 1678-7099. <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2020.53.2e1>.
3. Heidari F, Karimi E, Firouzifar M, Khamushian P, Ansari R, Mohammadi Ardehali M, Heidari F. Anosmia as a prominent symptom of COVID-19 infection. *Rhinology*. 2020 Jun 1;58(3):302-303. doi: 10.4193/Rhin20.140. PMID: 32319971.
4. Schoeman, D., Fielding, B.C. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virology* 16, 69 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12985-019-1182-0>
5. Sutherland S. Mysteries of COVID-19 smell loss finally yield some answers. *Scientific American*, 18 de novembro de 2020. (Disponível em: <https://www.scientificamerican.com/article/mysteries-of-covid-smell-loss-finally-yield-some-answers/>).
6. Mikaberidze A. Letter To The Editor: "Letter to the Editor." *Int J Phytoremediation*. 2007;20(1):135-6.
7. Karimi-Galougahi, M., Yousefi-Koma, A., Bakhshayeshkaram, M., Raad, N., & Haseli, S. (2020). 18FDG PET/CT nReveals Hypoactive Orbitofrontal Cortex in Anosmia of COVID-19. *Academic Radiology*. doi:10.1016/j.acra.2020.04.030.
8. Lechien, J.R., Chiesa-Estomba, C.M., De Siati, D.R., Horoi M, Le Bom S, Rodriguez A, 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. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 277, 2251-2261 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>.
9. Mao L, Wang M, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, et al. *rological Manifestation of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study*. medRxiv [Internet]. 2020 Jan 1; 2020.02.22.20026500. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2020/02/25/2020.02.22.20026500>.

- abstract <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.22.20026500v1.full.pdf>.
10. Vaira LA, Salzano G, Fois AG, Piombino P, De Riu G. Potential pathogenesis of ageusia and anosmia in COVID-19 patients. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020;10(9):1103–4.
 11. Kushwaha S, Seth V, Bapat P, Kiran Gowda R, Chaturvedi M, Gupta R, et al. Neurological Association of COVID-19—Do We Know Enough: A Tertiary Care Hospital Based Study. *Front Neurol.* 2020;11(November).
 12. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, 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. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* [Internet]. 2020;277(8):2251–61. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>
 13. Fiani B, Covarrubias C, Desai A, Sekhon M, Jarrah R. A Contemporary Review of Neurological Sequelae of COVID-19. *Front Neurol.* 2020;11(June):1–9.
 14. Jarrahi A, Ahluwalia M, Khodadadi H, Da Silva Lopes Salles E, Kolhe R, Hess DC, et al. Neurological consequences of COVID-19: What have we learned and where do we go from here? *J Neuroinflammation.* 2020;17(1):1–12.
 15. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Beckers E, Mustin V, Ducarme M, Journe F, et al. Objective olfactory evaluation of self-reported loss of smell in a case series of 86 COVID-19 patients. *Head & Neck.* 2020; 42:1583–1590. <https://doi.org/10.1002/hed.26279>
 16. 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;10:806–813.
 17. Lechien JR, Cabaraux P, Chiesa-Estomba CM, Beckers E, Mustin V, Ducarme M, et al. Prevalence and 6-month recovery of olfactory dysfunction: a multicentre study of 1363 COVID-19 patients. *Journal of Internal Medicine.* 05 January 2021 <https://doi.org/10.1111/joim.13209>.
 18. Kosugi E, Lavinsky J, Romano F, Fornazieri MA, Luz-Matsumoto G, Lessa M et al. Incomplete and late recovery of sudden olfactory dysfunction in COVID-19. *Braz. j. otorhinolaryngol.* [Internet]. 2020 Aug [cited 2021 Jan 25]; 86(4): 490-496. Epub Aug 28, 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2020.05.001>.