

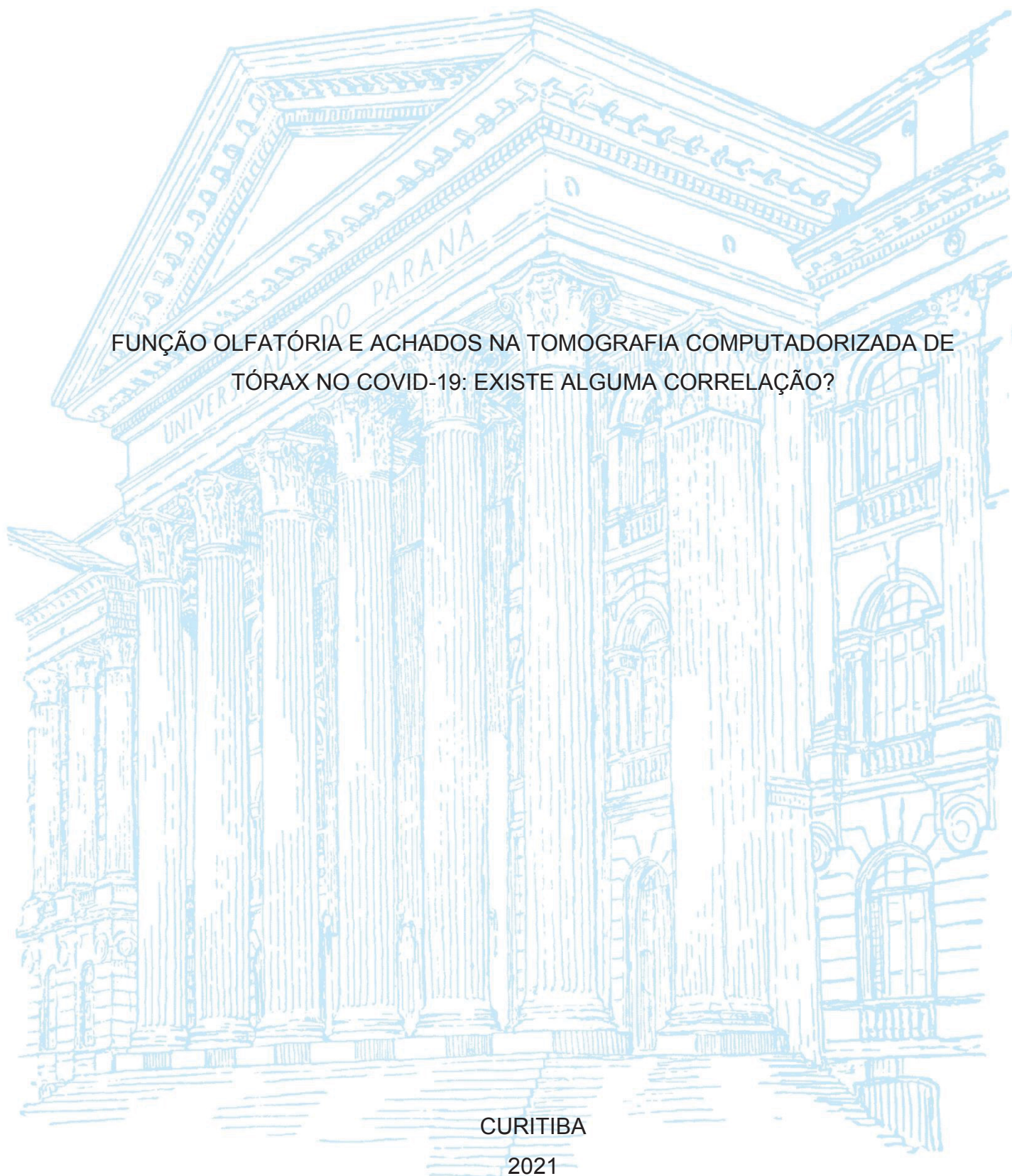
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

ROBERTA DAVID JOÃO DE MASI

FUNÇÃO OLFATÓRIA E ACHADOS NA TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE
TÓRAX NO COVID-19: EXISTE ALGUMA CORRELAÇÃO?

CURITIBA

2021



ROBERTA DAVID JOÃO DE MASI

FUNÇÃO OLFATÓRIA E ACHADOS NA TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE
TÓRAX NO COVID-19: EXISTE ALGUMA CORRELAÇÃO?

Monografia apresentada ao curso de Pós-Graduação em Otorrinolaringologia, Setor de Ciências da Saúde, Departamento de Oftalmo-Otorrinolaringologia, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Especialista em Otorrinolaringologia.

Orientador: Prof. Dr. Rogério Hamerschmidt

Coorientador: Prof. Lucas Resende Lucinda Mangia

CURITIBA

2021

AGRADECIMENTOS

Agradeço a meus pais e colegas residentes pelo apoio na realização deste trabalho.

RESUMO

Introdução: A disfunção olfatória é frequente no COVID-19 e pode ocorrer concomitante ao envolvimento pulmonar. Essas manifestações não parecem compartilhar mecanismos fisiopatológicos, mas faltam dados clínicos sobre o assunto. **Objetivos:** Este estudo tem como objetivo correlacionar a função olfatória (FO) e o envolvimento radiológico pulmonar em pacientes hospitalizados com COVID-19. **Materiais e Métodos:** Pacientes hospitalizados com COVID-19 grave foram recrutados. Eles tiveram seu a FO avaliada objetivamente pelo *Alcohol Sniff Test* e foram submetidos a uma tomografia computadorizada de tórax (TCt). A análise qualitativa e quantitativa das imagens de TC foram realizadas por um radiologista cego. A avaliação quantitativa incluiu o grau de parênquima envolvido e o escore de gravidade tomográfico (CT-SS). Os dados obtidos nessas avaliações foram comparados. **Resultados:** Não houve correlação entre a FO e o grau de envolvimento pulmonar (p-valor: 0,884) ou CT-SS (coeficiente de Pearson: -0,111). Além disso, os pacientes com achados radiológicos na TCt típicos para COVID-19 não apresentaram FO significativamente diferente dos demais (p-valor: 0,193). **Conclusões:** A disfunção olfatória não se correlaciona com o envolvimento radiológico do pulmão em pacientes hospitalizados com COVID-19. Há também evidências clínicas de que o distúrbio olfatório e a doença pulmonar na COVID-19 têm mecanismos distintos.

Palavras-chave: 1. COVID-19 2. doenças pulmonares 3. distúrbios olfatórios 4. olfato 5. tomografia computadorizada

ABSTRACT

Background: Olfactory dysfunction is frequent COVID-19 and it might occur along with the pulmonary involvement. These manifestations do not seem to share pathophysiological mechanisms, but clinical data on the subject is lacking. **Aims/Objectives:** This study aims to correlate the olfactory function (OF) and the radiological pulmonary involvement among in-hospital patients with COVID-19. **Materials and Methods:** Patients hospitalized with severe COVID-19 were consecutively recruited. They had their objective OF evaluated by the Alcohol Sniff Test and underwent a chest computed tomography (cCT). Qualitative and quantitative analysis of the cCT scans were performed by a blinded radiologist. The quantitative assessment included both the grade of involved parenchyma and the CT severity score (CT-SS). Data obtained from these evaluations were then compared. **Results:** There was no correlation between the OF and the grade of lung involvement (p-value: 0.884) or the CT-SS (Pearson's coefficient: -0.111). Also, patients with radiological findings on the cCT typical for COVID-19 did not present significantly different OF from the remaining (p-value: 0.193). **Conclusions:** Olfactory dysfunction does not correlate with the radiological lung involvement in patients hospitalized with COVID-19. **Significance:** There is also clinical evidence that the olfactory disorder and the pulmonary disease in COVID-19 have distinct mechanisms.

Keywords: COVID-19, lung diseases, olfaction disorders, smell, computed tomography

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – VISUALIZAÇÕES AXIAIS DE TOMOGRAFIAS COMPUTADORIZADAS DE TÓRAX DE PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19....	17
---	----

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 – DISTRIBUIÇÃO DA SENSIBILIDADE OLFATÓRIA MÉDIA NA ADMISSÃO DE ACORDO COM O PADRÃO DE TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE TÓRAX EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19	19
GRÁFICO 2 – CORRELAÇÃO ENTRE A SENSIBILIDADE OLFATÓRIA MÉDIA NA ADMISSÃO E O ESCORE DE GRAVIDADE DA TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE TÓRAX.	20

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

AST	- <i>Alcohol Sniff Test</i>
CTSS	- escore de gravidade tomográfico
ECA2	- enzima conversora da angiotensina 2
FO	- Função Olfatória
FOM	- função olfatória média
GA	- grupos anormais
GN	- grupos normais
GT	- grupo típico
Não-GT	- grupo atípico
RT-PCR	- reação em cadeia da polimerase em tempo real
SDRA	- síndrome do desconforto respiratório agudo
TcT	- Tomografia Computadorizada de Tórax
UTI	- unidade de terapia intensiva

LISTA DE SÍMBOLOS

® - marca registrada

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
1.1 JUSTIFICATIVA	12
1.2 OBJETIVOS	12
1.3 METODOLOGIA.....	13
2 REVISÃO DE LITERATURA	13
3 MATERIAL E MÉTODOS	14
3.1 <i>DIAGNÓSTICO DA COVID-19</i>	15
3.2 <i>COLETA DE DADOS DA FUNÇÃO OLFATÓRIA</i>	15
3.3 <i>COLETA DE DADOS TOMOGRÁFICOS</i>	16
3.4 <i>ANÁLISE DOS DADOS</i>	18
4 APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS	18
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	21
5.1 RECOMENDAÇÕES PARA TRABALHOS FUTUROS	21
REFERÊNCIAS.....	23

1 INTRODUÇÃO

Os sintomas da COVID-19 geralmente incluem febre, tosse, dispneia, mal-estar, mialgia e distúrbios gastrointestinais (GUAN *et al.*, 2020). A grande maioria dos casos sintomáticos desenvolve a forma moderada da doença. Porém, cerca de 15% apresentam a forma grave, com sintomas decorrentes do envolvimento pulmonar, como dispneia e hipoxemia, e cerca de 5% desenvolvem a doença crítica, que inclui casos de insuficiência respiratória, choque ou disfunção de múltiplos órgãos (WU; MCGOOGAN, 2020).

Embora não seja preliminarmente descrito como um sintoma frequente de COVID-19 em estudos realizados na China, a disfunção olfatória tem sido frequentemente relatada como a propagação da pandemia em todo o mundo (SEDAGHAT *et al.*, 2020). Um estudo multicêntrico mostrou que 85,6% dos pacientes com COVID-19 apresentavam disfunção olfatória subjetiva (LECHIEN *et al.*, 2020).

Devido à estreita relação entre o envolvimento pulmonar e os resultados gerais da SARS-CoV-2, os estudos de imagem, especialmente a tomografia computadorizada de tórax (TCt), ganharam importância na avaliação da doença (SHEN *et al.*, 2020). A COVID-19 frequentemente apresenta características de TCt semelhantes às da pneumonia. Isso pode incluir opacidades em vidro fosco periféricas e nodulares, que geralmente são bilaterais ou multilobulares (NG *et al.*, 2020). Apesar das investigações anteriores sobre o envolvimento olfatório e pulmonar na COVID-19, muitas questões sobre as possíveis correlações fisiopatológicas e clínicas entre essas manifestações particulares da doença permanecem sem resposta.

1.1 JUSTIFICATIVA

A COVID-19 é uma doença que expandiu horizontes e se tornou uma questão de saúde pública mundial. Pouco se sabe sobre as relações das manifestações otorrinolaringológicas do vírus com a gravidade da doença e do acometimento pulmonar, apesar do grande avanço tecnológico e científico, que a cada dia acrescenta novas teorias e informações a respeito do vírus.

1.2 OBJETIVOS

O presente estudo tem como objetivo investigar possíveis correlações entre o envolvimento pulmonar qualitativo e quantitativo na TCt e a avaliação objetiva da função olfatória em pacientes hospitalizados com COVID-19.

1.3 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo transversal aninhado em estudo de coorte, aprovado pelo Comitê de Ética da Instituição – Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná – (número 3.980.251).

2 REVISÃO DE LITERATURA

A cavidade nasal desempenha um papel importante na infecção pelo SARS-CoV-2, pois é um importante local de entrada e replicação. A disfunção olfatória nesses pacientes, ao contrário da observada em resfriados comuns e rinosinusites, não estaria relacionada apenas a um processo inflamatório local inespecífico. Assim, o distúrbio do olfato no COVID-19 não surgiria do edema local e da secreção nasal, impedindo que as moléculas odoríferas alcancem o neuroepitélio olfatório. Achados compatíveis incluem a prevalência relativamente baixa de sintomas nasais, como congestão ou rinorreia, em COVID-19 (GENGLER *et al.*, 2020). Mecanismos fisiopatológicos particulares podem ser responsáveis pela anosmia no COVID-19, pois o SARS-CoV-2 pode apresentar maior predileção pelo neuroepitélio do que a mucosa nasal propriamente dita (ELIEZER *et al.*, 2020). Isso já foi sugerido em estudos com outros coronavírus, como o SARS-CoV-1, que demonstrou ter propriedades neurotróficas (BAIG *et al.*, 2020; WHEELER *et al.*, 2017).

O conhecimento atual sobre os mecanismos moleculares de infectividade e virulência do SARS-CoV-2 também são consistentes com aqueles obtidos em estudos clínicos sobre distúrbios do olfato no COVID-19. A enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) foi identificada como o receptor celular para SARS-CoV-2. O pico da glicoproteína S1 na superfície viral liga-se ao ECA2 e, em última análise, leva a uma endocitose dependente do receptor (GENGLER *et al.*, 2020). A expressão da ECA2 em neurônios humanos permanece um tópico controverso na literatura. Estudos *in vitro* ou com modelos animais têm sugerido que isso pode ocorrer (XU;

LAZARTIGUES, 2020). Além disso, esta enzima também mostrou uma correlação com a neurodegeneração (ABIODUN; OLA, 2020). Essas descobertas podem, portanto, apoiar a teoria de que o SARS-CoV-2 invadiria e danificaria diretamente os neurônios olfativos. Outros autores, no entanto, argumentam que apenas células não neuronais expressariam ACE2 e, portanto, seriam capazes de ser infectadas pelo SARS-CoV-2. Nesse caso, distúrbios olfatórios ocorreriam em COVID-19 devido à invasão das células de suporte circundantes, células-tronco e células perivasculares no neuroepitélio, e não como consequência de dano neuronal (BRANN *et al.*, 2020). Independentemente dos mecanismos subjacentes, parece estar claro que os estudos moleculares sobre a disfunção olfatória na doença apontam para uma via patogênica muito diferente daquela do envolvimento pulmonar. O número considerável de indivíduos com COVID-19 e hiposmia como a única manifestação também parece ser consistente com essa teoria.

Quanto ao envolvimento pulmonar na COVID-19, parece resultar de processos fisiopatológicos que incluem dano viral direto e respostas imunitárias inatas e adaptativas. Assim, o exame histológico dos pulmões de pacientes infectados com SARS-CoV-2 mostra dano alveolar difuso, com necrose epitelial alveolar e bronquiolar, edema alveolar, formação de membrana hialina e infiltração de grande número de células inflamatórias (ROCKX *et al.*, 2020). Entre as células imunes inatas, prevalecem os neutrófilos. Essas células podem atuar como uma espada de dois gumes, já que se defenderiam contra o vírus, mas também induziam danos aos tecidos. A maioria das células imunes adaptativas observadas eram células T (ROCKX *et al.*, 2020). Da mesma forma, as células T citotóxicas podem ajudar a controlar a viremia, mas também contribuem para a lesão pulmonar. Monócitos CD14 + CD16 + produtores de IL-6 são raramente encontrados em indivíduos saudáveis, mas também foram demonstrados em casos graves de infecção pulmonar por SARS-CoV-2. Nesses casos, os níveis de IL-6 parecem ser mais elevados, reforçando os potenciais efeitos deletérios que uma resposta imune adaptativa ruim pode ter nos pulmões de indivíduos com COVID-19 (ZHENG *et al.*, 2020).

3 MATERIAL E MÉTODOS

Foram recrutados pacientes maiores de 18 anos com necessidade de internação em um centro terciário brasileiro devido à síndrome do desconforto

respiratório agudo (SDRA). Os critérios de internação foram: frequência respiratória ≥ 24 bpm, oximetria de pulso $\leq 94\%$, febre persistente por mais de 48 horas, pressão arterial sistólica < 90 mmHg, frequência cardíaca ≥ 120 bpm ou nível de consciência alterado. Pacientes com necessidade de internação imediata em unidade de terapia intensiva (UTI), com descompensação cardiorrespiratória ou confusão mental não foram elegíveis. Além disso, os indivíduos com qualquer incapacidade clínica para compreender e realizar os procedimentos do estudo, devido a uma condição anterior ou em andamento, aqueles com doença de Parkinson e quaisquer outros que relataram disfunção olfatória antes do início dos sintomas respiratórios existentes foram excluídos. Os demais indivíduos foram exaustivamente orientados sobre a pesquisa e, caso concordassem em participar, foi obtido um termo de consentimento livre e esclarecido antes da avaliação inicial.

3.1 Diagnóstico da COVID-19

Para diagnosticar COVID-19, foi utilizada a reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR) em *swabs* nasofaríngeos e um ensaio imunocromatográfico para detecção rápida de anticorpos anti-SARS-CoV-2 IgM (MedTest Coronavirus IgG / IgM, Biotest Biotech Co.). Todos os pacientes que apresentaram SDRA na admissão foram testados por RT-PCR e, se negativos, também foram submetidos à sorologia após pelo menos 7 dias dos sintomas. O diagnóstico de COVID-19 era estabelecido se alguma dessas avaliações fosse positiva. Pacientes com ambos os testes negativos foram excluídos da análise deste estudo e a amostra final foi composta apenas por indivíduos com SDRA por COVID-19.

3.2 Coleta de dados da função olfatória

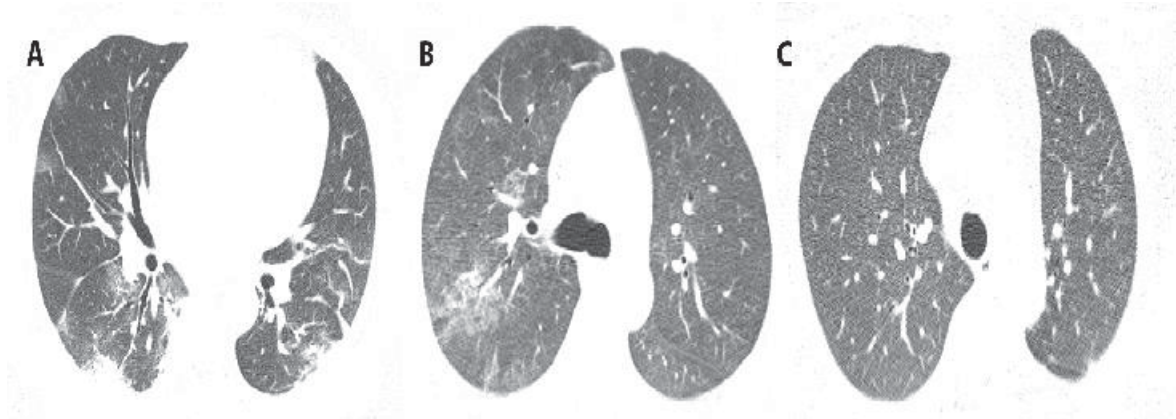
Dados sociodemográficos e clínicos gerais dos pacientes selecionados foram coletados por meio de entrevista direcionada. Também foi determinado o número de principais comorbidades crônicas preexistentes, sendo considerados para esse fim os seguintes diagnósticos: hipertensão arterial sistêmica; diabetes mellitus; doença renal crônica; doença cardiovascular; doença pulmonar crônica (incluindo asma); neoplasia; e doença imunossupressora. Durante a entrevista, se o paciente parecesse desconfortavelmente dispneico sem oxigênio suplementar, nenhuma outra pergunta ou teste seria feito e o participante seria retirado do estudo.

Em seguida, foi realizado o *Alcohol Sniff Test* (AST), descrito por Davidson e Murphy (DAVIDSON; MURPHY, 1997), para avaliação objetiva da função olfatória de cada paciente na admissão (D0). Neste teste, um sachê contendo uma almofada de preparação de álcool isopropílico a 70% padrão é aberta de forma que 0,5 cm da almofada seja visível. O sachê com a compressa é colocado sob as narinas do paciente enquanto o paciente inspira duas vezes, para se familiarizar com o odor do álcool. Para o teste em si, o sujeito é solicitado a sentar-se ereto com a cabeça alinhada perpendicularmente ao solo. Além disso, ele é instruído a manter a boca e os olhos fechados, respirar normalmente e indicar sempre que o odor de álcool for detectado pela primeira vez. Uma régua de 30 cm milímetros é colocada logo abaixo das narinas do paciente e perpendicular ao solo. Após cada expiração, a almofada é deslocada 1cm mais perto das narinas (de 30 a 0cm), até que o paciente detecte o odor. A distância entre as narinas e a compressa embebida em álcool neste ponto é medida. Este procedimento é repetido quatro vezes e a distância média define o limiar olfativo. Essa sensibilidade olfatória é neste estudo denominada Função Olfatória Média (FOM), de modo que quanto maior a FOM, melhor a função olfatória (BRANN *et al.*, 2020).

3.3 Coleta de dados tomográficos

Somente pacientes com tomografias computadorizadas de tórax realizadas nos primeiros sete dias de internação tiveram seus dados analisados. As imagens de alta resolução foram obtidas por meio de um *scanner* de tomografia computadorizada *multi-detector* de 64 canais (Toshiba Aquillon®). A TCt foi realizada seguindo as instruções do fabricante e de acordo com os critérios estabelecidos pelo *American College of Radiology* (SATTAR *et al.*, 2018; SIMPSON *et al.*, 2020). Assim, cortes transversais de 1mm de espessura foram obtidos ao final da inspiração, com o paciente em decúbito dorsal e sem injeção de contraste. Um radiologista com vasta experiência em imagens de tórax avaliou cada tomografia computadorizada sem saber os outros dados do estudo e seguindo o protocolo do estudo previamente definido e aqui descrito. Para determinar o tipo de comprometimento pulmonar, foram utilizados os critérios definidos pelo *American College of Radiology* e *Thoracic Radiology Society*, resumidos a seguir (FIGURA 1) (YANG *et al.*, 2020):

FIGURA 1 – VISUALIZAÇÕES AXIAIS DE TOMOGRAFIAS COMPUTADORIZADAS DE TÓRAX DE PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19.



A: características típicas de envolvimento pulmonar em COVID-19, com múltiplas opacidades em vidro fosco bilaterais e distribuição periférica. B: características atípicas, neste caso com uma área isolada de opacificação em vidro fosco. C: TC normal.

FONTE: O autor (2020)

- Achados típicos: múltiplas opacidades em vidro fosco bilaterais e distribuição periférica com ou sem consolidação ou linhas intralobulares visíveis.

- Achados indeterminados: ausência de achados típicos e opacidades em vidro fosco difusas, peri-hilares ou unilaterais sem distribuição específica.

- Achados atípicos: presença de achados anormais diferentes dos descritos acima, como área isolada de opacificação em vidro fosco; consolidações lobares ou segmentares isoladas; micronódulos discretos com aparência centrolobular ou de árvore em botão; cavitações ou; espessamento liso do septo interlobular com derrame pleural.

-Negativo para pneumonia: ausência de achados anormais sugestivos de qualquer doença inflamatória / infecciosa.

Para a análise estatística inicial, os pacientes foram agrupados de acordo com suas características de TCt em dois grupos. O grupo típico (GT) incluiu aqueles com exames de TCt com achados de imagem típicos de COVID-19, enquanto o grupo atípico (não-GT) consistiu nos demais indivíduos com resultados atípicos, indeterminados ou negativos. Em seguida, esses grupos foram comparados de acordo com suas características basais e os resultados da avaliação olfativa objetiva na admissão.

Além disso, a porcentagem de opacidades pulmonares na TCt de cada paciente também foi determinada pelo mesmo radiologista, e uma classificação de

cinco graus foi utilizada para estratificar os pacientes de acordo com o envolvimento pulmonar da seguinte forma: <5% (grau 1); 6-25% (grau 2); 26-50% (grau 3); 51-75% (grau 4); e > 75% (nota 5) (SHEN *et al.*, 2020).

No entanto, o escore de gravidade da TCt (CT-SS) também foi calculado para cada paciente. Para determinar o CT-SS, cada uma das 20 regiões pulmonares foi avaliada e atribuída uma classificação individual com base na opacificação do parênquima: 0 se nenhuma opacificação pudesse ser observada; 1 se houver menos de 50% de parênquima envolvido e; 2 se esta opacificação exceder 50%. A pontuação final de cada paciente foi definida como a soma das avaliações individuais e variou de 0 a 40 (YANG *et al.*, 2020).

Tanto a porcentagem de opacidades pulmonares quanto a TC-SS foram utilizadas para correlacionar o envolvimento pulmonar quantitativo com o da função olfatória. Além disso, os pacientes foram reagrupados de acordo com sua função olfatória basal em grupos normais (GN) e grupos anormais (GA). Para tanto, foi considerado alterado uma FOM \leq 12cm, conforme determinado no estudo AST original (DAVIDSON; MURPHY, 1997). Os grupos GN e GA foram então comparados de acordo com seus escores de imagem.

3.4 Análise dos dados

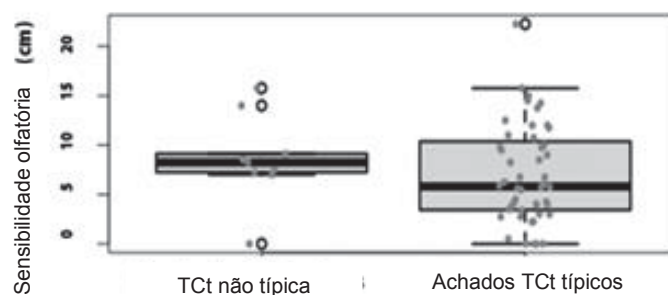
Os dados coletados durante o estudo foram coletados e digitados no Microsoft Excel®. As análises estatísticas foram realizadas no software R (versão 4.0.2). Foi obtido um resumo dos dados para análise descritiva e representação gráfica. O teste de Shapiro-Wilk e a inspeção visual da saída gráfica foram usados para avaliar a normalidade dos dados para cada parâmetro. Variáveis contínuas foram comparadas usando o teste t de duas amostras ou o teste U de Mann-Whitney. Para avaliar variáveis contínuas de três ou mais grupos, foi realizado o teste H de Kruskal-Wallis. Para variáveis categóricas, foi utilizado o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher e, no caso de variáveis ordinais, foi escolhido o teste de tendência de Cochran-Armitage. No entanto, para análises de correlação, os coeficientes de correlação de Pearson e Spearman foram calculados. O nível de significância estatística foi estabelecido em 5% e os testes de hipótese bicaudais.

4 APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

Cinquenta e sete pacientes com SDRA secundária a COVID-19 e que tiveram tomografias computadorizadas realizadas nos sete dias após a hospitalização foram incluídos no estudo e tiveram seus dados analisados. A média de idade da amostra geral foi de 52,60 anos (desvio padrão, 10,98), 63,16% dos pacientes eram do sexo masculino e o número médio de comorbidades foi de 0,86 (0,90). A FOM média na admissão atingiu 7,26cm (4,86).

Quanto à FOM média dos pacientes estratificados de acordo com o tipo de envolvimento pulmonar na TCt, os valores foram 7,01 (4,94), 8,34 (0,67), 9,92 (8,63) e 7,12 (0,18) para os típicos, atípicos, indeterminados e padrões normais, respectivamente. Quarenta e oito indivíduos foram alocados no GT e 9 no Não-GT. Os pacientes do GT eram 66,67% do sexo masculino, tinham idade média de 52,27 anos (13,47) e apresentavam número médio de comorbidades de 0,83 (1,06). Os não-GT eram 44,44% do sexo masculino, com média de idade de 54,33 anos (14,76) e média de comorbidades de 1 (1,11). Não foi possível demonstrar diferenças significativas entre esses grupos de acordo com qualquer uma dessas variáveis ($p > 0,05$). Também não houve diferença significativa entre a FOM média do GT e do Não-GT (valor de p : 0,24, teste de Mann-Whitney). (GRÁFICO 1).

GRÁFICO 1 – DISTRIBUIÇÃO DA SENSIBILIDADE OLFATÓRIA MÉDIA NA ADMISSÃO DE ACORDO COM O PADRÃO DE TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE TÓRAX EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19



As caixas limitam o 5º e 75º quartil, com as linhas horizontais indicando a mediana. Os pontos fora das barras de erro representam os *outliers*.

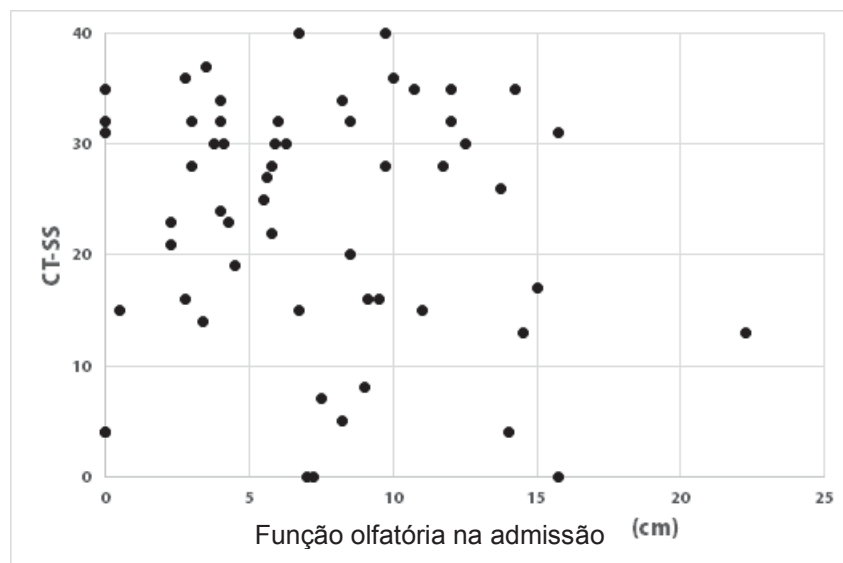
FONTE: O autor (2020).

A média de AOS para os grupos de pacientes após estratificação de acordo com a porcentagem estimada de opacificação pulmonar na TCt foi de 6 (6,51), 8,52 (4,84), 7,76 (5,63), 7 (4,27) e 7 (4,68), respectivamente, para aqueles com graus crescentes de envolvimento pulmonar, de 1 a 5. Não houve diferença significativa

entre esses grupos em termos de seus resultados para a função olfatória objetiva (p-valor: 0,884, teste de Kruskal-Wallis).

Não houve correlação evidente entre a FOM médio na admissão e o CT-SS, conforme ilustrado no GRÁFICO 2. (coeficiente de correlação de Pearson: -0,111; coeficiente de correlação de Spearman: -0,074).

GRÁFICO 2 – CORRELAÇÃO ENTRE A SENSIBILIDADE OLFATÓRIA MÉDIA NA ADMISSÃO E O ESCORE DE GRAVIDADE DA TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE TÓRAX.



FONTE: O autor (2020).

Quarenta e oito pacientes tinham limiares olfatórios anormais e constituíam o GA, enquanto os 9 restantes faziam parte do GN. A média de idade dos pacientes no GA foi de 53,69 anos (12,78). Para os do GN, a média de idade foi 46,78 anos (16,85). Os indivíduos do sexo masculino representaram 64,58% dos indivíduos do GA e 55,55% dos do GN. O número médio de comorbidades foi de 0,85 (1,09) e 0,89 (0,93) para aqueles em GA e GN, respectivamente. A análise estatística mostrou que esses grupos não diferiram de acordo com sua idade (p-valor: 0,162, teste t), sexo (p = 0,172, teste exato de Fisher) ou número de comorbidades anteriores (p = 0,927, Cochran - Armitage test).

A média de CT-SS dos pacientes do GA foi 24,08 (10,50), enquanto para os do GN foi de 18,78 (12,41). No entanto, ao comparar a média CT-SS dos pacientes agrupados de acordo com sua função olfatória objetiva geral, nenhuma significância estatística foi alcançada (p = 0,193, teste de Mann-Whitney).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

No presente estudo, o envolvimento pulmonar no COVID-19 não se correlacionou com os limiares olfatórios medidos pela AST. Isso pode ser demonstrado em análises qualitativas e quantitativas. Para este último, não foram evidenciadas diferenças estatísticas nem para a avaliação percentual, nem para o CT-SS. Portanto, o grau de lesão pulmonar parecia independente do sistema olfatório. Ainda assim, quando os pacientes foram agrupados de acordo com seus limiares olfatórios basais, o envolvimento pulmonar tomográfico objetivo, medido pela CT-SS, não foi diferente.

Esses achados em conjunto sugerem que os mecanismos de comprometimento olfatório e pulmonar em COVID-19 podem ser distintos um do outro. Esse fenômeno contrasta com o observado em outras doenças respiratórias, como asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica, em que o acometimento das vias aéreas superiores está mais claramente correlacionado ao dos brônquios e alvéolos (GIAVINA-BIANCHI *et al.*, 2016). Tais resultados são compatíveis com os de estudos anteriores que avaliaram essa questão sob diferentes perspectivas (GENGLER *et al.*, 2020). No entanto, este pode ter sido um dos primeiros estudos usando parâmetros clínicos objetivos para comparar o envolvimento olfatório e pulmonar em COVID-19.

5.1 RECOMENDAÇÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

O presente estudo tem algumas limitações. Em primeiro lugar, apesar da tentativa de limitar o intervalo máximo entre a avaliação olfativa objetiva e a realização da TCt a sete dias, essas análises não eram rotineiramente realizadas no mesmo momento. Isso pode ter levado a alguma distorção nos resultados, já que o dano pulmonar no COVID-19 parece ser dinâmico. Além disso, deve-se ressaltar que o estudo foi realizado com um subconjunto específico de pacientes em um determinado cenário. Dessa forma, os resultados não podem ser extrapolados para pacientes com apresentações mais leves da doença, por exemplo. Portanto, estudos ambulatoriais podem fornecer achados complementares importantes sobre o assunto.

Embora o AST não seja o teste mais preciso para determinar a função olfatória, no contexto de uma pandemia de rápida disseminação, ele parecia

adequado para uso em hospitais. Assim, foi fácil e rápido de realizar, o que permitiu uma avaliação adequada dos limiares olfativos à beira do leito. Além disso, é barato quando comparado a alternativas mais complexas. Porém, estudos com testes mais elaborados são fundamentais para corroborar os resultados no sentido de um melhor entendimento de outros aspectos da disfunção olfatória no COVID-19.

REFERÊNCIAS

ABIODUN, O. A.; OLA, M. S. Role of brain renin angiotensin system in neurodegeneration: An update. **Saudi Journal of Biological Sciences**, v. 27, n. 3, p. 905–912, 2020. The Authors. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.01.026>>. .

BAIG, A. M.; KHALEEQ, A.; ALI, U.; SYEDA, H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. **ACS Chemical Neuroscience**, v. 11, n. 7, p. 995–998, 2020.

BRANN, D. H.; TSUKAHARA, T.; WEINREB, C.; et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. **Science Advances**, v. 6, n. 31, p. eabc5801, 2020. American Association for the Advancement of Science (AAAS). Disponível em: <<http://advances.sciencemag.org/>>. Acesso em: 9/9/2020.

DAVIDSON, T. M.; MURPHY, C. Rapid clinical evaluation of anosmia: The alcohol sniff test. **Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery**, v. 123, n. 6, p. 591–594, 1997. American Medical Association.

ELIEZER, M.; HAUTEFORT, C.; HAMEL, A. L.; et al. Sudden and Complete Olfactory Loss Function as a Possible Symptom of COVID-19. **JAMA Otolaryngology - Head and Neck Surgery**, 1. jul. 2020. American Medical Association. Disponível em: <<https://www.entnet.org/content/tracheotomy-recommendations-during-covid-19>>. Acesso em: 18/9/2020.

GENGLER, I.; WANG, J. C.; SPETH, M. M.; SEDAGHAT, A. R. Sinusal pathophysiology of SARS-CoV -2 and COVID -19: A systematic review of the current evidence . **Laryngoscope Investigative Otolaryngology**, v. 5, n. 3, p. 354–359, 2020.

GIAVINA-BIANCHI, P.; VIVOLO AUN, M.; TAKEJIMA, P.; KALIL, J.; AGONDI, R. C. United airway disease: Current perspectives. **Journal of Asthma and Allergy**, 11. maio 2016. Dove Medical Press Ltd. Disponível em: <[/pmc/articles/PMC4872272/?report=abstract](https://pmc/articles/PMC4872272/?report=abstract)>. Acesso em: 16/9/2020.

GUAN, W.; NI, Z.; HU, Y.; et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 18, p. 1708–1720, 2020.

LECHIEN, J. R.; CHIESA-ESTOMBA, C. M.; DE SIATI, D. R.; 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**, v. 2, n. 0123456789, 2020. Springer Berlin Heidelberg. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>>. .

NG, M.-Y.; LEE, E. Y.; YANG, J.; et al. Imaging Profile of the COVID-19 Infection: Radiologic Findings and Literature Review. **Radiology: Cardiothoracic Imaging**, v.

2, n. 1, p. e200034, 2020. Radiological Society of North America (RSNA). Disponível em: </pmc/articles/PMC7233595/?report=abstract>. Acesso em: 9/8/2020.

ROCKX, B.; KUIKEN, T.; HERFST, S.; et al. Comparative pathogenesis of COVID-19, MERS, and SARS in a nonhuman primate model. **Science**, v. 368, n. 6494, p. 1012–1015, 2020.

SATTAR, A.; KHAN, S. A.; AL-QAMARI, N.; et al. Appropriateness and clinical outcome of chest computed tomography without intravenous contrast: A study conducted in Pakistan. **Respiratory Investigation**, v. 56, n. 4, p. 342–348, 2018. Elsevier B.V. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2018.02.005>.

SEDAGHAT, A. R.; GENGLER, I.; SPETH, M. M. Olfactory Dysfunction: A Highly Prevalent Symptom of COVID-19 With Public Health Significance.

SHEN, C.; YU, N.; CAI, S.; et al. Quantitative computed tomography analysis for stratifying the severity of Coronavirus Disease 2019. **Journal of Pharmaceutical Analysis**, v. 10, n. 2, p. 123–129, 2020. Elsevier Ltd. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.004>.

SIMPSON, S.; KAY, F. U.; ABBARA, S.; et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. **Radiology: Cardiothoracic Imaging**, v. 2, n. 2, p. e200152, 2020.

WHEELER, D. L.; ATHMER, J.; MEYERHOLZ, D. K.; PERLMAN, S. Murine Olfactory Bulb Interneurons Survive Infection with a Neurotropic Coronavirus. **Journal of Virology**, v. 91, n. 22, p. 319–335, 2017.

WU, Z.; MCGOOGAN, J. M. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 323, n. 13, p. 1239–1242, 2020. American Medical Association.

XU, J.; LAZARTIGUES, E. Expression of ACE2 in Human Neurons Supports the Neuro-Invasive Potential of COVID-19 Virus. **Cellular and Molecular Neurobiology**. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10571-020-00915-1>. Acesso em: 16/9/2020.

YANG, R.; LI, X.; LIU, H.; et al. Chest CT Severity Score: An Imaging Tool for Assessing Severe COVID-19. **Radiology: Cardiothoracic Imaging**, v. 2, n. 2, p. e200047, 2020. Radiological Society of North America (RSNA). Disponível em: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/ryct.2020200047>. Acesso em: 18/9/2020.

ZHENG, M.; GAO, Y.; WANG, G.; et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. **Cellular & Molecular Immunology**, , n. March, p. 7–9, 2020. Springer US. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41423-020-0402-2>.