

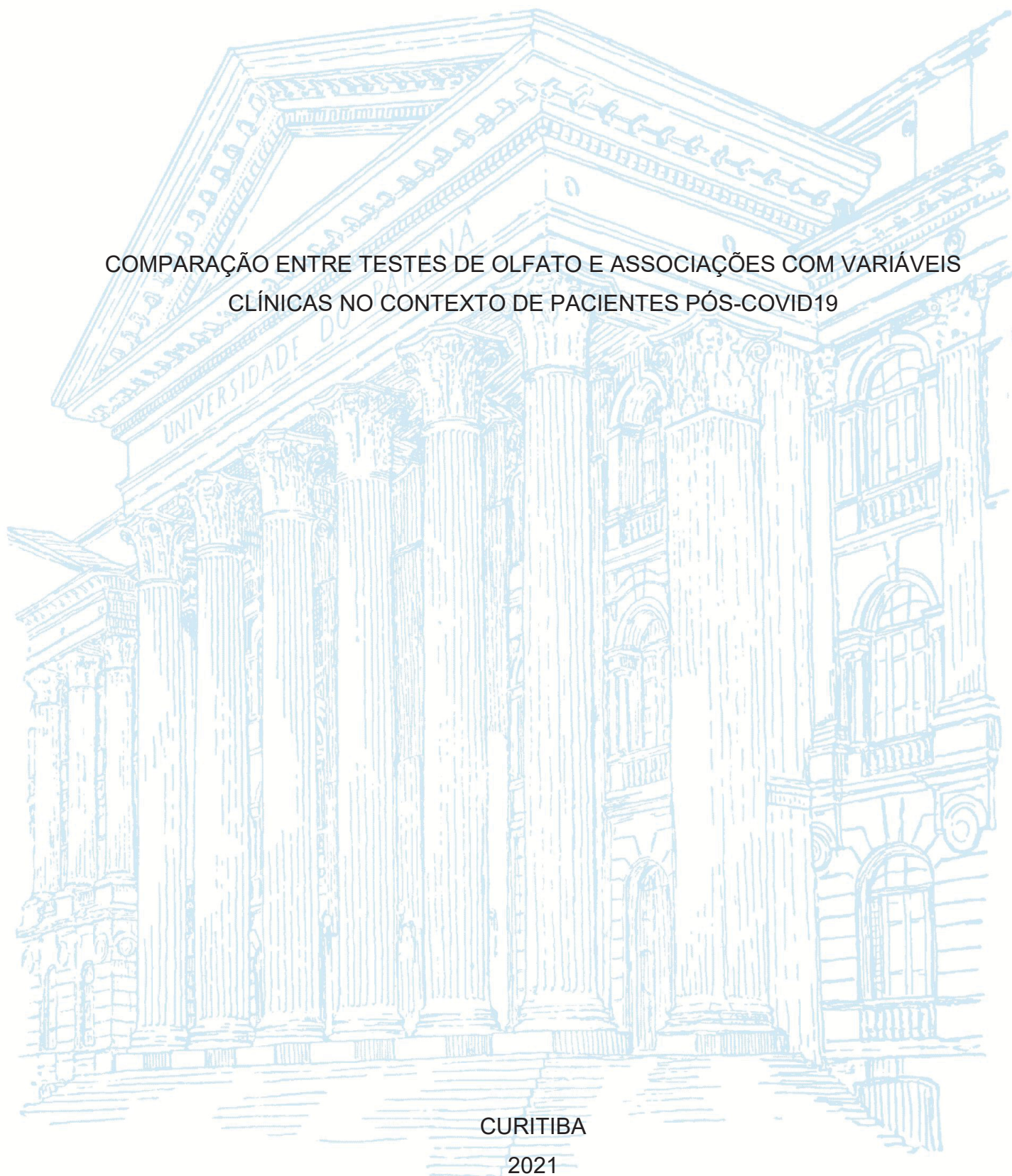
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

VICTOR AUGUSTO DARDANI MOREIRA DA SILVA

COMPARAÇÃO ENTRE TESTES DE OLFATO E ASSOCIAÇÕES COM VARIÁVEIS
CLÍNICAS NO CONTEXTO DE PACIENTES PÓS-COVID19

CURITIBA

2021



VICTOR AUGUSTO DARDANI MOREIRA DA SILVA

COMPARAÇÃO ENTRE TESTES DE OLFATO E ASSOCIAÇÕES COM VARIÁVEIS
CLÍNICAS NO CONTEXTO DE PACIENTES PÓS-COVID19

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

Orientador(a): Prof(a). Dr(a). Rogério Hamerschmidt

Coorientador(a): Prof(a). Dr(a). Yasser Jebahi

CURITIBA

2021

TERMO DE APROVAÇÃO

VICTOR AUGUSTO DARDANI MOREIRA DA SILVA

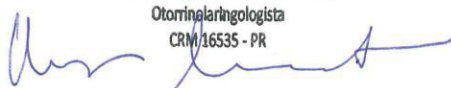
COMPARAÇÃO ENTRE TESTES DE OLFATO E ASSOCIAÇÕES COM VARIÁVEIS
CLÍNICAS NO CONTEXTO DE PACIENTES PÓS-COVID19

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

Prof. Dr. Rogério Hamerschmidt

Otorrinolaringologista

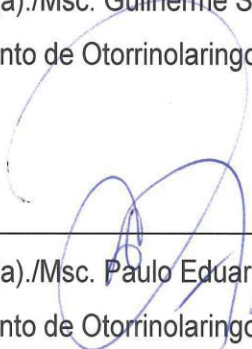
CRM/16535 - PR



Prof(a). Dr(a)./Msc. Rogério Hamershimidt
Departamento de Otorrinolaringologia, UFPR



Prof(a). Dr(a)./Msc. Guilherme Simas do Amaral Catani
Departamento de Otorrinolaringologia, UFPR



Prof(a). Dr(a)./Msc. Paulo Eduardo Przysiezny
Departamento de Otorrinolaringologia, UFPR

Curitiba, 03 de dezembro de 2021.

Dedico esse trabalho ao meu pai que foi sempre um exemplo para mim e um ponto de apoio fundamental sem o qual nada disso seria possível.

AGRADECIMENTOS

São muitos os que participaram de toda a minha trajetória até esse ponto de formação na especialização médica, mas gostaria de aqui citar pessoas que foram fundamentais nesse percurso.

Agradeço a todos os queridos amigos do serviço de otorrinolaringologia do Hospital de Clínicas – HC.

Agradeço especialmente a todos os médicos, chefes e orientadores do serviço de otorrinolaringologia.

Agradeço o Dr. Yasser Jebahi e o Dr. Rogério Hamerschmidt pelas orientações e ensinamentos.

Agradeço a todos os colegas residentes com quem dividi boa parte da minha jornada de formação na especialização.

Agradeço aos colegas e amigos de infância que mesmo longe sempre me incentivaram e apoiaram meus projetos.

Agradeço ao meu pai que sempre me deu o apoio necessário para que pudesse atingir meus objetivos.

Agradeço os acadêmicos Aurenzo Mocelin e Náthali Nunes que participaram de parte da pesquisa auxiliando na coleta de dados e atendimentos de alguns pacientes.

Agradeço a todos os pacientes do hospital de clínicas que fizeram parte da minha formação e sem eles nada disso seria possível.

“Se a rosa tivesse outro nome, ainda assim teria o mesmo perfume...”

– Tradução livre

(William Shakespeare, em *Romeo and Juliet*, 1595)

RESUMO

Introdução: distúrbios olfatórios são muito comuns na população em geral, especialmente durante a pandemia de COVID-19, causando significativo impacto na qualidade de vida. O registro da função olfatória de forma objetiva é fundamental para o diagnóstico, acompanhamento, tratamento e seguimento de pacientes que se queixam de déficits olfatórios, que cursam com doenças inflamatórias das vias aéreas superiores, neurodegenerativas ou infecções virais. Entre os diferentes testes de olfato existentes no Brasil, os testes *Alcohol Sniff Test* (AST) e *Connecticut Chemosensory Clinical Research Center* (CCCRC) são opções bem difundidas e baixo custo, porém, é preciso saber a compatibilidade entre o resultado desses testes, bem como identificar os possíveis fatores que estão associados com o resultado de cada teste. **Objetivos:** analisar e comparar as opções de teste olfatório AST e CCCRC nas suas respectivas capacidades de discriminação de déficit olfativo em pacientes com distúrbios olfatórios pós-COVID-19. Desse modo, buscar compreender a possibilidade de comparação entre seus resultados. **Metodologia:** Trata-se de um estudo analítico observacional transversal para pesquisa e comparação de dois testes da capacidade olfativa. Pacientes voluntários com síndromes pós-CoVID foram avaliados em consulta clínica e por meio dos dois testes de capacidade olfatória, AST e CCCRC, os resultados foram analisados estatisticamente por métodos de comparação de amostras e métodos de regressão linear e logística para verificar a compatibilidade dos testes e variáveis que possam estar associadas com seus resultados. **Resultados:** a amostra apresentou distribuição normal para maioria das variáveis medidas, verificado pelo teste de Smirnov-Kolmogorov adequado para o tamanho da amostra analisada. Nos testes de comparação de médias e distribuições, foi verificado que as queixas subjetivas e escalas visuais analógicas não estão associadas com os resultados dos testes objetivos de olfato. Além disso, as regressões logísticas revelaram que, dentre as variáveis analisadas, apenas a idade, o sexo e o estímulo nocivo do trigêmeo foram variáveis associadas com os resultados dos testes objetivos. **Conclusões:** os testes AST e CCCRC não apresentam compatibilidade dos seus resultados, classificando os pacientes em domínios não compatíveis e as variáveis medidas que estão associadas com seus resultados são apenas a idade, sexo e presença da sensibilidade ao estímulo nocivo do trigêmeo.

Palavras-chave: Olfato. Distúrbio Olfatório. *Alcohol Sniff Test*. *Connecticut Chemosensory Clinical Research Center*. COVID-19.

ABSTRACT

Introduction: olfactory disorders are very common in the general population, especially during the COVID-19 pandemic, causing a significant impact on quality of life. The objective record of the olfactory function is essential for the diagnosis, follow-up, treatment and follow-up of patients who complain of olfactory deficits, which present with inflammatory diseases of the upper airways, neurodegenerative diseases or viral infections. Among the different olfaction tests existing in Brazil, the Alcohol Sniff Test (AST) and Connecticut Chemosensory Clinical Research Center (CCCRC) are well-known and low-cost options, however, it is necessary to know the compatibility between the results of these tests, as well as identify the possible factors that are associated with the result of each test. **Objectives:** to analyze and compare the AST and CCCRC olfactory test options in their respective abilities to discriminate olfactory deficits in patients with post-COVID-19 olfactory disorders. Thus, seeking to understand the possibility of comparing their results. **Methods:** This is an analytical observational cross-sectional study for research and comparison of two tests of olfactory ability. Volunteer patients with post-CoVID syndromes were evaluated in a clinical consultation and through the two olfactory ability tests, AST and CCCRC, the results were statistically analyzed by sample comparison methods and linear and logistic regression methods to verify test compatibility and variables that may be associated with their results. **Results:** the sample presented normal distribution for most of the measured variables, verified by the Smirnov-Kolmogorov test suitable for the size of the analyzed sample. In tests comparing means and distributions, it was found that subjective complaints and visual analogue scales are not associated with the results of objective tests of smell. Furthermore, logistic regressions revealed that, among the analyzed variables, only age, sex and harmful trigeminal stimulus were variables associated with the results of the objective tests. **Conclusions:** the AST and CCCRC tests do not show compatibility of their results, classifying patients into non-compatible domains and the measured variables that are associated with their results are only age, sex and presence of sensitivity to harmful trigeminal stimuli.

Keywords: Olfact. Olfactory Disorder. Alcohol Sniff Test. Connecticut Chemosensory Clinical Research Center. COVID-19.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – VISTA LATERAL NO PLANO SAGITAL DA ANATOMIA NERVOSA E SENSORIAL DO NARIZ	23
FIGURA 2 – EXEMPLO DE UM PROTOCOLO DE TESTE – ALCOHOL SNIFF TEST	25
FIGURA 3 – ILUSTRAÇÃO DOS MATERIAIS DO PROTOCOLO DO TESTE CCCRC	25

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 – COMPARAÇÃO DO ESCORE DE CCCRC ENTRE GRUPOS COM RESULTADOS POSITIVO OU NEGATIVO NO TESTE DE DETECÇÃO DO VICKVAPORUB®	39
GRÁFICO 2 – COMPARAÇÃO DA DISTRIBUIÇÃO DOS ESCORES DO AST E DO CCCRC	38

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 – PRIMEIRO	26
QUADRO 2 – PROXIMO QUADRO	26

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – VARIÁVEIS MEDIDAS E PERÍODO NOS QUAIS FORAM COLETADAS	29
TABELA 2 – DESCRIÇÃO E COMPARAÇÃO DA EVA E TESTES DE OLFATO NA AMOSTRA SEPARADA POR SEXO	31
TABELA 3 – DESCRIÇÃO DA AMOSTRA POR FREQUÊNCIA DAS QUEIXAS	31
TABELA 4 – DESCRIÇÃO DOS EXAMES LABORATORIAIS COLETADOS NA ADMISSÃO	32
TABELA 5 – TESTE DE QUI-QUADRADO DE INDEPENDÊNCIA NA COMPARAÇÃO DA ESCALA VISUAL ANALÓGICA E O RESULTADO DOS TESTES AST E CCCRC	33
TABELA 6 – RESULTADO DA REGRESSÃO LOGÍSTICA DOS SINTOMAS OLFATÓRIOS DURANTE A COVID19 E O RESULTADO NO AST NA PRIMEIRA CONSULTA PÓS COVID	33
TABELA 7 – RESULTADO DA REGRESSÃO LOGÍSTICA DOS SINTOMAS OLFATÓRIOS DURANTE A COVID19 E O RESULTADO NO CCCRC NA PRIMEIRA CONSULTA PÓS COVID19.....	34
TABELA 8 – RESULTADO DA REGRESSÃO LOGÍSTICA COM OS VALORES DAS ESCALAS VISUAIS ANALÓGICAS PARA DISTÚRBIOS DO OLFATO, IDADE, SEXO, CLASSIFICAÇÃO VISUAL DA TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTADORIZADA E RESULTADO DO TESTE COM VICKVAPORUB PARA MODELAR PREDITORES DO RESULTADO DO AST.....	35
TABELA 9 – RESULTADO DA REGRESSÃO LOGÍSTICA NA AVALIAÇÃO DE ASSOCIAÇÃO DE VARIÁVEIS MEDIDAS COM O RESULTADO DO CCCRC	36

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

AST	- <i>Alcohol Sniff Test</i>
CCCRC	- <i>Connecticut Chemosensory Clinical Research Center</i>
DO	- Distúrbio do olfato
TAC	- Tomografia Axial Computadorizada
UPSIT	- <i>University of Pennsylvania Smell Identification Test</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

® - marca registrada

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
1.1	JUSTIFICATIVA.....	16
1.2	OBJETIVOS	17
1.2.1	Objetivo geral	18
1.2.2	Objetivos específicos.....	18
1.3	METODOLOGIA.....	18
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	20
2.1	ANATOMIA E FISILOGIA DA OLFAÇÃO	20
2.2	CARACTERÍSTICAS E VARIABILIDADES DA FUNÇÃO OLFATÓRIA.....	23
2.3	TESTES OLFATÓRIOS.....	24
2.4	COVID-19 E O OLFATO.....	27
3	MATERIAL E MÉTODOS.....	28
4	APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS	31
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	39
5.1	RECOMENDAÇÕES PARA TRABALHOS FUTUROS.....	40
	REFERÊNCIAS	41

1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019 Guan et al. (2020) identificaram e alertaram sobre a transmissão de um novo coronavírus (SARS-CoV-2), o qual é responsável por uma síndrome respiratória que recebeu o nome de CoVID-19. Como apresentado por Guan et al. (2020), essa síndrome é transmitida por especialmente pela via respiratória por meio de gotículas. Além disso, tem como sintomas mais comuns, a tosse, febre, dor de garganta, dispneia e perda súbita do olfato e paladar. Teve uma disseminação rápida por todo o mundo. Já nas primeiras pesquisas a respeito dessa síndrome, como reportado por Gerkin et al. (2020), foi notada a significativa prevalência de alterações do olfato tanto nos quadros clínicos graves quanto moderados e leves. Por essa razão, e a importância que essa doença ganhou, muitos estudos buscaram identificar a relação dos distúrbios olfativos com os desfechos clínicos e como um fator diagnóstico precoce. Assim como na pesquisa de Izquierdo-Dominguez et al. (2020), os testes de olfato ganharam grande destaque em pesquisas clínicas subsequentes.

1.1 JUSTIFICATIVA

Cerca de 12% da população geral pode apresentar algum grau de disfunção olfativa, com cerca de 3% apresentando anosmia, como demonstra Hoffman et al. (2016). Além disso, com a disseminação da CoVID-19, a prevalência aumentou significativamente Vaira et al. (2020). Nesse cenário de pandemia, o teste olfatório ganhou uma importância extra no aspecto clínico e diagnóstico. Em vista disso, é presumível a importância que a pesquisa da capacidade olfatória passou a ter no contexto pandêmico.

Para analisar a capacidade olfativa existem alguns testes padronizados e utilizados globalmente, *University of Pennsylvania Smell Identification Test* (UPSIT), *Alcohol Sniff Test* (AST), Sniffin Sticks, *Connecticut Chemosensory Clinical Research Center* (CCCRC), entre outros. Atualmente o teste mais utilizado globalmente é o UPSIT, que consiste em um teste de múltipla escolha que exige resposta para todas os 40 odores presentes em quatro cartelas Bastos et al. (2015 e Cain et al. (1988 e Deems et al. (1991 e Fornazieri et al. (2015 e Silveira-Moriyama et al. (2008). O teste é autoaplicável, entretanto, por esse motivo pode ser um

impeditivo para pacientes que não consigam seguir todas as instruções corretamente e entender completamente o teste, como crianças, pacientes com demências ou déficits cognitivos. Além disso, esse teste apresenta um custo significativamente mais elevado que os demais.

Por isso, há interesse em utilizar outras alternativas de testes padronizados mais acessíveis. Cain et al. (1988) demonstrou a efetividade do teste CCCRC que juntamente com AST apresentam um custo por teste mais baixo, porém, o primeiro é mais extenso, com mais etapas, por isso demanda uma experiência maior e mais treinamento do profissional da saúde para que haja uma correta aplicação.

Nesse cenário, é possível que pacientes com histórico de distúrbios olfatório apresentem documentações de exames de olfato anteriores e necessitem de acompanhamento para avaliação da evolução do déficit, de tal modo que há, nesse aspecto, há uma evidente importância em descrever as diferenças e compatibilidades entre os resultados dos diferentes testes como demonstrado por Souza et al. (2017 e Terwee et al. (2007).

Desse modo, evidencia-se a importância da comparação entre os testes de capacidade olfativa em vistas de compreender melhor suas vantagens e desvantagens e a possibilidade de comparar seus resultados.

1.2 OBJETIVOS

Os objetivos desse trabalho foram buscar compreender e comparar as qualidades qualitativas e quantitativas dos testes de olfato aplicados em um contexto de pacientes com queixas de olfato na síndrome pós-CoVID-19. Assim, comparar os resultados dos testes padronizados *Alcohol Sniff Test* (AST) e *Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test* (CCCRC) aplicados em pacientes com sequelas olfativas no quadro clínico de pós-CoVID-19 e verificar a compatibilidade entre seus resultados e discutir a melhor escolha e aplicabilidade para cada opção dentro do contexto de cada paciente e o objetivo com a realização do teste, se para decisão de conduta clínica, acompanhamento ou pesquisa.

Ademais, foram avaliados dados dos exames laboratoriais na admissão dos pacientes, informações sobre o tempo de internamento e comprometimento do parênquima pulmonar avaliado por Tomografia Axial Computadorizada (TAC) entre outros dados clínicos e sobre o histórico do quadro infeccioso com objetivo de

pesquisar variáveis clínicas e de exames complementares que possam estar associadas ao déficit olfatório ou ao resultado dos testes aplicados.

1.2.1 Objetivo geral

Analisar e comparar as opções de teste olfatório AST e CCCRC nas suas respectivas capacidades de discriminação de déficit olfativo em pacientes com distúrbios olfatórios pós-CoVID-19. Desse modo, buscar compreender a possibilidade de comparação entre seus resultados e discutir quais são as possíveis vantagens e desvantagens de cada métodos.

1.2.2 Objetivos específicos

Caracterizar quais são os parâmetros objetivos e subjetivos que garantem similaridades e diferenças entre os resultados dos testes AST e CCCRC no quadro clínico do paciente com déficit olfatório no período pós-infecção pelo SARS-CoV-2. E depois comparar e pesquisar, por meio de estatística analítica, a correlação entre seus resultados.

Analisar possíveis associações entre os resultados objetivos dos testes de olfação e alterações em exames complementares, comorbidades prévias ou histórico da evolução do quadro infeccioso.

1.3 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo analítico observacional transversal para estudo e comparação de dois testes da capacidade olfativa. Nesse estudo, pacientes voluntários do ambulatório especializado em síndromes pós-covid em um hospital terciário foram testados em um mesmo momento com dois diferentes testes de olfato o *Alcohol Sniff Test* e o *Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test*. Além disso, outros dados clínicos e do histórico médico do paciente foram coletados, bem como resultados de exames complementares. Todos os dados foram tabulados e analisados com software especializado em análise estatística. Todos os participantes foram devidamente abordados e convidados a participar da pesquisa,

todos que concordaram com as premissas do termo de consentimento livre e esclarecido foram entrevistados e testados. Todos os pacientes foram avaliados com ambos os testes e seus dados coletados para análise posterior.

Estudos transversais são bons em geral para levantar questões relacionadas à presença de uma associação em vez de testar uma hipótese. (Freire, 2018, 109-127).

Desse modo, a metodologia utilizada foi a de estudo seccional buscando a investigar as possíveis associações entre determinantes do estado de saúde dos participantes e possíveis sequelas olfativas da CoVID-19 com as características das variáveis quantitativas e qualitativas dos testes de olfato, CCCRC e AST. Foram selecionados apenas participantes no período pós-CoVID-19 para padronizar a possível etiologia do déficit olfatório e evitar algum possível viés de confusão atrelado a etiologia base do distúrbio.

2 REVISÃO DE LITERATURA

De acordo com Pinto (2011), o olfato representa um sistema fisiológico antigo evolutivamente e importante nesse processo. Nos humanos, a sensação do olfato faz uma mediação com o meio que garante segurança, nutrição, sensação de prazer e bem estar geral. Portanto, é um dos sentidos que permitem a interação humana com o ambiente como apresentado por Seiden; Duncan (2001).

Segundo Niimura (2009), a olfação é uma das funções mais importantes das vias aéreas nasais, mesmo embora, na evolução humana houve uma perda da dependência desse processo sensitivo que caminhou na contramão de outro mamíferos que apresentam uma capacidade olfativa de ordens de grandeza mais sensíveis que a humana. Apesar disso, a olfação mantém um papel crítico na fisiologia humana. A detecção de eventuais ameaças a vida pode ser detectada pelo sistema de olfato por do nervo olfatório e até pelo nervo trigêmeo que atuam como um sistema de vigilância à medida que o ar contendo partículas odoríferas atravessam as vias aéreas nasais.

Ademais, outras funções do sistema olfativo estão sendo estudadas, e há evidências, como defendem Havlicek; Roberts (2009 e Horth (2007 e Jacob; McClintock; et al. (2002), de que haja uma importante associação com processos fisiológicos como o reconhecimento de parentesco e no processo de reprodução com a detecção de feromônios nos trabalhos de Jacob; Garcia; et al. (2002 e Wyart et al. (2007). Além disso, também, com a relação próxima da mãe com seu filho recém-nascido evidenciado no trabalho de Doucet et al. (2009). Bem como, alguns autores como Lechien et al. (2020 e Murphy (2009) ainda sugerem uma associação com preferências alimentares, e até com a longevidade.

2.1 ANATOMIA E FISIOLOGIA DA OLFAÇÃO

As passagens aéreas nasais são divididas pelo septo nasal na linha média, e cada parede nasal é formada por quatro conchas (inferior, média, superior e eventualmente a suprema), as quais ajudam a formar o fluxo ar no nariz e também direcioná-lo corretamente, passando superiormente pelo epitélio olfatório. A válvula nasal está situada anteriormente no vestíbulo do nariz e é formada pela borda

inferior da cartilagem lateral superior, o septo e a porção anterior da concha nasal inferior. A secção transversal dessa área é a que garante maior resistência à passagem aérea no trato respiratório. Alterações nessa anatomia podem causar alterações do fluxo de ar e comprometer funções do nariz como umidificação, aquecimento do ar e a olfação como bem descrito por INGELSTEDT (1956 e Zhao et al. (2004).

Já do ponto vista microscópico, a cavidade nasal é em parte, também, revestida por um epitélio especializado, o epitélio olfatório. Essa camada de células é composta por neurônios receptores olfatórios, células basais, células de suporte e microvilares, como descrito por Glezer; Malnic (2019). Já Jafek (1983) assera que as células de suporte têm além da relação direta de contato com os neurônio, a função antioxidativa em proteção contra substâncias externas e oriundas do próprio ciclo celular regenerativo. Por outro lado, as células basais apresentam a capacidade regenerativa e pluripotente local, mas com perda da sua capacidade de diferenciação conforme o avanço da idade, possivelmente devido aos danos causados por questões do meio ambiente como químicos voláteis, toxinas, poluentes e exposição ocupacional à agentes irritativos, como mostrado por Glezer; Malnic (2019) e Kern (2000).

O sistema nervoso que compõe a fisiologia nasal é complexo, além disso, a inervação olfatória é composta de inervação sensorial geral, bem como simpática e parassimpática que controlam uma variedade de funções no nariz, incluindo fluxo sanguíneo nasal, secreção glandular e reflexos como espirros, reflexos nasossinusais, nasonasais e respostas nasooculares como descrito por Baroody et al. (1999, 2009 e Wagenmann et al. (1994).

Nas células especializadas do epitélio olfativo há expressão de mais de 900 genes capazes de produzir diferentes receptores de odores que captam e auxiliam na codificação de cada odor, assim como explicado por Feinstein et al. (2004 e Glezer; Malnic (2019 e Young et al. (2008), cada substância captada por diferentes receptores em diferentes neurônios receptores olfativos (NRO) gera uma diferente transdução do sinal em uma região específica que forma assim as diferentes sensações de odores.

Hummel (2008) explica importante parte das bases físicas e químicas da detecção de odores, em uma respirada, como resultando há um fluxo de ar turbulento que carrega os odores externos para o epitélio olfatório superiormente no

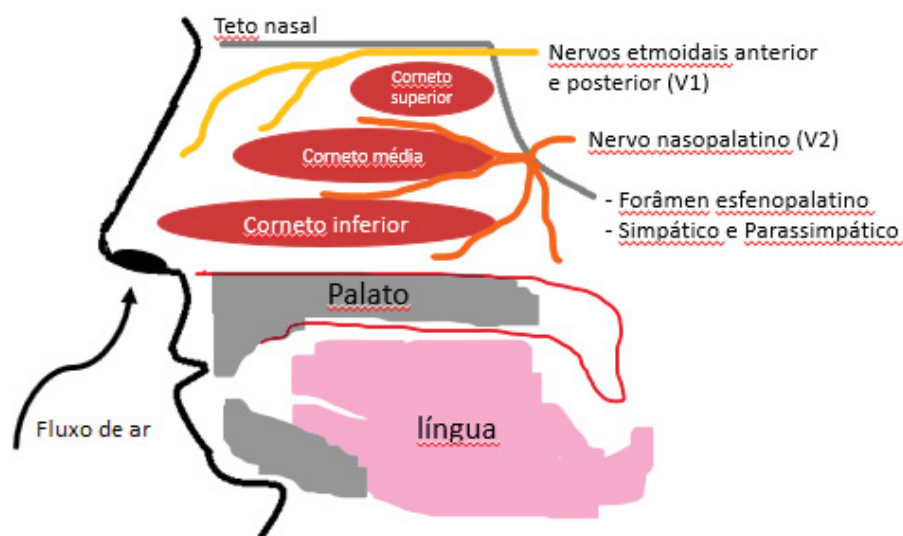
nariz. As partículas odorantes então se difundem no muco e são transportados para o receptor olfatório por auxílio das chamadas proteínas de ligação de odorantes, que aceleram o transporte dos odorantes para seus receptores na superfície e também ajudam a removê-los para limpar o sinal e permitir novos estímulos. A ligação do odorante aos receptores olfativos específicos induz a sinalização. Uma segunda forma de percepção dos odores origina-se posteriormente pelo nariz via olfato retro nasal, onde os odores surgem pela nasofaringe, sobem pelas coanas do nariz posteriormente e sobem ao epitélio por essa via. Nesse sentido, acredita-se que o olfato retro nasal desempenhe um papel fundamental na sensação de sabor durante o consumo de alimentos e líquidos como asserta Hummel (2008).

Já a base molecular para explicar as reações da quimio-sensação no epitélio nasal foi elucidada em 1991 por Linda Buck e Richard Axel que descobriram as famílias de proteínas transmembrana que se acreditava serem os receptores de odor e alguns dos genes que os codificam. Esse foi um avanço importantíssimo na compreensão do sistema olfatório que culminou até em um Prêmio Nobel concedido em 2004 Miller (2004). Nesse ponto, a superfamília de genes do receptor olfatório (OR), o maior do genoma, inclui aproximadamente 900 genes (embora cerca de metade não sejam funcionais) de 18 famílias de genes que residem em todo o genoma, enfatizando sua natureza antiga no processo evolutivo do ser humano, e compreende quase 3% dos aproximadamente 30.000 genes do genoma humano, destacando seu papel na fisiologia e evolução dos mamíferos como visto no trabalho de Olender et al. (2008).

Essas funções estão sob estrito controle fisiológico e dependem dos sistemas locais de feedback da mucosa para os reflexos sensoriais e autonômicos como explicado por Baraniuk (2008). Além disso há uma importante função do nervo trigêmeo, suas terminações nervosas quimio-sensoriais no nariz são a primeira defesa da via aérea contra estímulos nocivos. E ramos do nervo trigêmeo (nervo craniano V) inervam a mucosa do nariz e seios da face e medeiam as respostas irritantes como ilustrado na FIGURA 1. Esses axônios aferentes realizam sinapses no núcleo trigeminal, que retransmite o sinal para o núcleo ventral posterior medial do tálamo, que em seguida, envia para as áreas corticais que processam a irritação ou dor. Esses neurônios nociceptivos do nervo trigêmeo são ativados quando há proximidade das vias aéreas nasais com substâncias químicas classificadas como irritantes, incluindo poluentes do ar, amônia, etanol e outros álcoois, ácido acético,

dióxido de carbono, mentol, capsaicina e outros. Na maioria dos casos o limiar irritativo da sensibilização no nervo trigêmeo é superior ao limiar olfativo para detecção dos odores, porém, em situações de disfunções olfativas, a sensibilidade do trigêmeo pode ser o único estímulo ativado, como explicado por Doty et al. (1978 e Eccles et al. (1989).

FIGURA 1 – VISTA LATERAL NO PLANO SAGITAL DA ANATOMIA NERVOSA E SENSORIAL DO NARIZ



FONTE: O autor (2021).

2.2 CARACTERÍSTICAS E VARIABILIDADES DA FUNÇÃO OLFATÓRIA

A explicação para a grande variabilidade na capacidade olfatória é uma das questões fundamentais da biologia olfativa. Alguns estudos como de Keller et al. (2007 e Wong et al. (2007) têm demonstrado como o fator genético interfere diretamente na variação individual do desempenho olfatório humano. Essas pesquisas demonstraram variações genéticas no genoma humano que podem explicar, também, a importância evolutiva do olfato. Além disso, foram reportadas associações entre regiões do genoma que contém variações dos genes responsáveis pelo olfato e genes ou ausência de segmentos que podem causar transtornos do desenvolvimento ou suscetibilidade a doenças são, portanto, regiões

que se sobrepõe. Assim, é clara a importância de estudos que visam compreender as nuances do sistema olfativo e suas variabilidades.

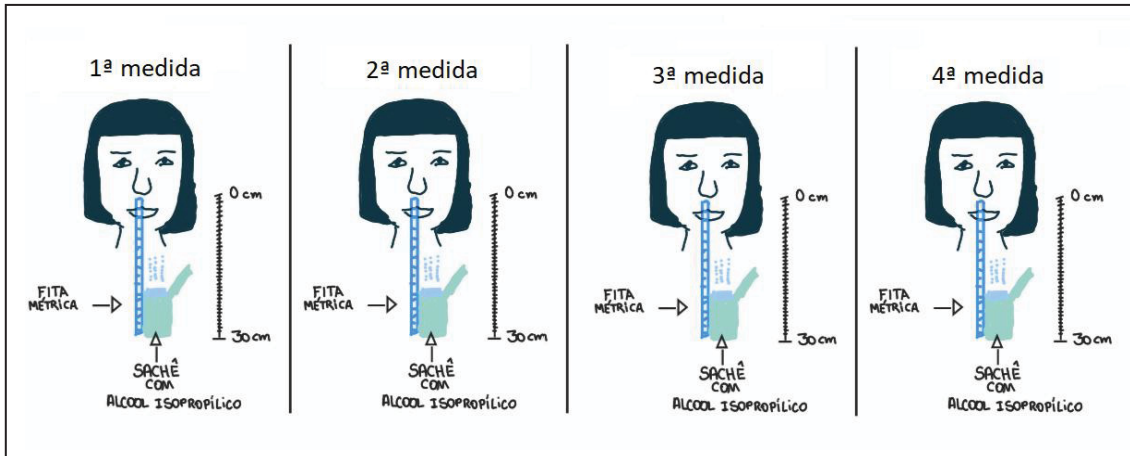
O olfato é um sentido complexo e com amplas métricas determinantes do seu desempenho, como a transdução, detecção, discriminação, latência ou velocidade de resposta e fadigabilidade. Isso torna a sua avaliação completa uma tarefa trabalhosa, visto que cada característica demanda uma forma ideal de mensuração. Esse é um dos possíveis motivos que explicam a existência de inúmeros testes olfatórios que atendem certas demandas, porém, não são perfeitos nem padronizados para todas as populações.

2.3 TESTES OLFATÓRIOS

Os testes olfatórios são imprescindíveis no exame neurológico e na atenção do paciente com queixas olfativas. Porém, mesmo com o aumento de casos de queixas olfativas ainda não é um exame comum, ficando muitas vezes restrito a especialistas e grandes centros médicos de referência - Gerkin et al. (2020 e Gregorio et al. (2014). Nesse contexto, há décadas tem sido tentado desenvolver testes de olfato, alguns com pretensão de avaliar o máximo possíveis de características do olfato, outros com pretensão de serem simples e assim melhor difundidos na prática clínica geral. Outros, visam torna-se um padrão para estudos gerais e pesquisas na área, tornando-se um possível padrão-ouro.

Entretanto, nem todos os testes são acessíveis aos médicos em geral, seja pelo custo, pela restrição de venda no exterior ou pela curva de aprendizado da técnica de aplicação. Por isso, nesse estudo, dois importantes testes foram comparados no contexto de pacientes pós-COVID19 que é a atual causa mais comum de queixas de olfato. O teste AST (FIGURA 2) tem por vantagem a sua praticidade e simplicidade, porém, não avalia todos os domínios do sistema sensitivo do olfato, já o teste CCCRC é mais extenso e demanda uma experiência prévia ou treinamento para que seja efetuado corretamente, mas, garante mais informações e um resultado mais detalhado das características olfativas.

FIGURA 2 – EXEMPLO DE UM PROTOCOLO DE TESTE – ALCOHOL SNIFF TEST

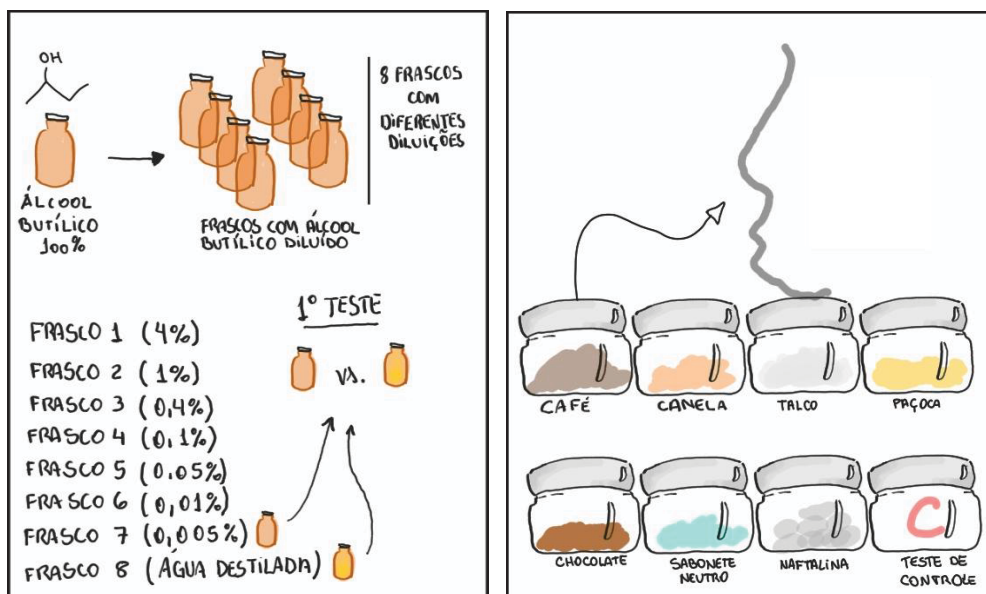


FONTE: O autor (2021).

LEGENDA: O *Alcohol Sniff Test* é um teste mais simples e que não exige muita experiência para sua correta aplicação, nesta figura um exemplo prático de como pode ser realizado. O teste completo compreende 4 tentativas, para as quais são anotados as distâncias máximas com a qual o paciente ainda consegue detectar o odor, ao final é feita a média aritmética dos valores e assim é determinado o resultado quantitativo do teste.

O *Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test* por sua vez, é mais minucioso, garante resultados mais detalhados sobre a condição olfativa do paciente, entretanto, demanda mais experiência para ser aplicado de forma correta. É um teste dividido em duas partes, uma quantitativa preliminar e outra qualitativa de identificação de odores, na FIGURA 3 temos uma ilustração simplificada de como é dividido o teste.

FIGURA 3 – ILUSTRAÇÃO DOS MATERIAIS DO PROTOCOLO DO TESTE CCCRC



FONTE: O autor (2021).

QUADRO 1 – VARIÁVEIS COLETADAS NO AST

IDENTIFICAÇÃO						
	Tentativa 1	Tentativa 2	Tentativa 3	Tentativa 4	Média	
Distância (cm)	"0 a 30"	"0 a 30"	"0 a 30"	"0 a 30"	"0 a 30"	"0 a 30"

FONTE: O autor (2021).

O QUADRO1 apresenta um exemplo simplificado dos dados coletado a partir do teste AST, o qual tem como resultado final a média entre as distâncias de cada uma das 4 tentativas, podendo atingir valor entre 0 e 30. Já o QUADRO 2 apresenta um resumo de como é contada a pontuação em cada etapa do teste CCCRC.

QUADRO 2 – VARIÁVEIS COLETADAS NO CCCRC

TESTE PRELIMINAR QUANTITATIVO						
Considerar pontuação do frasco de n-butanol com menor concentração que conseguiu ser distinguido, com acertos consecutivos em comparação com o frasco de água destilada.						
FRASCO 1	FRASCO 2	FRASCO 3	FRASCO 4	FRASCO 5	FRASCO 6	FRASCO 7
1 Ponto	2 Pontos	3 Pontos	4 Pontos	5 Pontos	6 Pontos	7 Pontos
TESTE QUALITATIVO – IDENTIFICAÇÃO DOS ODORES (SIM/NÃO)						
Somar 1 ponto para cada frasco diferente identificado						
FRASCO 1	FRASCO 2	FRASCO 3	FRASCO 4	FRASCO 5	FRASCO 6	FRASCO 7
+1 Ponto	+1 Ponto	+1 Ponto	+1 Ponto	+1 Ponto	+1 Ponto	+1 Ponto

FONTE: O autor (2021).

O CCCRC é, portanto, dividido em duas etapas, uma com testes quantitativos, ou seja, estima-se o limiar olfatório do paciente por meio de sucessivos testes de comparação de soluções cada vez mais concentradas até que o paciente consiga distinguir e acertar qual frasco contém a solução alcoólica e qual contém apenas água destilada. Já a segunda etapa, testa a capacidade de distinguir ou detectar diferentes qualidades de estímulos olfativos, com o paciente vendado, assim, são apresentados uma série de 7 odores, pó de café, canela em pó, talco de bebê, sabonete neutro, chocolate em pó, paçoca e naftalina. Para cada odor identificado corretamente, é somado 1 ponto ao escore. Ao final, é feita a média entre a pontuação do teste preliminar quantitativo e do teste qualitativo de identificação de odores, resultando em um intervalo possível de 0 à 7.

2.4 COVID-19 E O OLFATO

Em dezembro de 2019 foi reportado à Organização Mundial da Saúde os primeiros casos confirmados de infecção e transmissão de um novo coronavírus (SARS-CoV-2) o qual é responsável por causar a COVID-19, a qual se espalhou rapidamente em todo o mundo, como relatado por Guan et al. (2020). A transmissão viral acontece especialmente por via respiratória através de gotículas e a doença tem como os sintomas mais comuns tosse, febre, dor de garganta, dispneia, além de perda súbita do olfato ou paladar.

A disfunção olfativa foi reconhecida como um dos sintomas principais da COVID-19, com um alto valor preditivo positivo, como visto nos trabalhos de Gerkin et al. (2020). Além de ser um dos sintomas mais frequentemente relatados, como visto em Vaira et al. (2020), a extensão dessa manifestação parece ser ainda maior quando avaliada por testes objetivos que avaliam diferentes domínios da capacidade olfativa.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Para a coleta de dados e realização deste estudo, foram atendidos e avaliados pacientes que recebiam assistência em um ambulatório especializado em síndrome pós-COVID19 em um hospital terciário. O critério de inclusão no estudo foi ter tido COVID19 e estar sendo acompanhado neste ambulatório por qualquer motivo ou sintoma. Os critérios de exclusão foram: 1) História de traumatismo cranioencefálico 2) história de distúrbio da olfação prévio à infecção por COVID19 3) Doenças neurológicas.

Todos os pacientes foram convidados a participar da pesquisa e concordaram com as premissas do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

A amostra deste estudo foi, portanto, pacientes de 18 a 75 anos atendidos e internados em um hospital terciário e que se recuperaram da COVID-19, mas que ainda recebiam atendimento ambulatorial devido à alguma queixa ou sequela da infecção ou por apresentar alguma alteração laboratorial inespecífica.

Todos os pacientes foram atendidos por um dos pesquisadores para avaliar suas condições clínicas de realizar ou não o teste da pesquisa e em seguida, os que estavam aptos foram entrevistados. Neste momento foram coletados de dados clínicos e pessoais como data de nascimento, alfabetização, queixas olfatórias e foram aplicadas questões com escalas visuais analógicas a respeito do grau percebido dos distúrbios olfatórios antes, durante e após a infecção pelo SARS-CoV-2.

Após isso, foi realizado o teste AST – *Alcohol Sniff Test*, em 4 tentativas, como preconizado, em seguida com um pequeno intervalo de 5 minutos, foi aplicado o teste CCCRC no mesmo participante.

Além disso, foi realizado um teste para avaliação da sensibilidade do nervo trigêmeo por meio da estimulação olfativa próxima ao vestíbulo nasal com Vick VapoRub®.

Por fim, foram coletados dados prévios de exames complementares (TAC) e laboratoriais referentes ao dia da admissão no internamento devido à COVID-19.

Na TABELA 1 é apresentada a lista das variáveis coletadas e o momento no qual o dado foi aferido/medido.

TABELA 1 – VARIÁVEIS MEDIDAS E PERÍODO NOS QUAIS FORAM COLETADAS

Dado coletado	Admissão	Internamento	Ambulatorial (Pós-COVID19)
Distúrbios de Olfato durante a infecção da COVID19 (referidos)			✓
Distúrbios de Olfato durante a consulta (referidos)			✓
EVA do DO pré COVID19			✓
EVA do DO durante COVID19			✓
EVA do DO durante a consulta			✓
Sintomas nasais			✓
AST			✓
CCCRC			✓
Carga tabágica	✓		
Vacina influenza	✓		
Histórico de Asma	✓		
Uso de anticoagulante		✓	
Uso de corticoide durante internamento		✓	
Dias de internamento			✓
Necessidade IOT durante internamento		✓	
Necessidade de O2 durante internamento		✓	
Linfócitos	✓		
Plaquetas	✓		
TGO	✓		
TGP	✓		
Creatinina	✓		
Ureia	✓		
LDH	✓		
Ferritina	✓		
PCR	✓		
Fibrinogênio	✓		
TAP/KPTT	✓		
D-Dímero	✓		
Troponina	✓		
TAC análise visual	✓		

FONTE: O autor (2021).

LEGENDA: EVA: escala visual analógica; DO: distúrbios do olfato; AST: Alcohol Sniff Test; CCCRC: Connecticut Chemosensory Clinical Research Center; IOT: intubação orotraqueal; TGO: transaminase glutâmico oxalacética; TGP: transaminase glutâmico pirúvica; LDH: lactato desidrogenase; PCR: proteína C reativa; TAP: tempo de ativação da protrombina; KPTT: tempo de ativação parcial da tromboplastina; TAC: tomografia axial computadorizada.

Os dados foram planilhados e analisados por meio do software SPSS v20.0 no qual foram realizadas análises descritivas e de frequência da amostra, testes de

normalidade e testes de hipótese. Além disso, foram realizadas regressões lineares e testes de associação como a regressão logística para buscar um modelo que possa prever o comprometimento olfativo com base em dados laboratoriais da admissão, ou dados clínicos do internamento. Além disso, foram comparados os resultados dos testes AST e CCCRC com testes de amostra pareada. Por fim, os resultados foram descritos em gráficos e tabelas.

4 APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

As variáveis constantes na TABELA 2 foram testadas para avaliar a normalidade das suas distribuições pelo teste de Kolmogorov-Smirnov com correção de significância de Lilliefors, todas as variáveis apresentaram, por esse teste, distribuição diferente da normal, exceto a idade. Por isso, apenas a idade foi comparada com o teste t de Student enquanto as demais variáveis foram comparadas utilizando-se o teste de Mann-Whitney U para comparação de duas amostras independentes com distribuição não paramétrica.

TABELA 2– DESCRIÇÃO E COMPARAÇÃO DA EVA E TESTES DE OLFATO NA AMOSTRA SEPARADA POR GÊNERO

Dado coletado	Masculino	Feminino	Ambos	p-valor*
Sexo	45	36	81	
Idade média (anos)	57.73 ± 11.11	56.83 ± 12.54	57.33 ± 11.7	0.984
EVA pré COVID19	9.04 ± 1.49	9.8 ± 1.44	9.06 ± 1.46	0.713
EVA durante COVID19	4.61 ± 3.99	3.78 ± 3.73	4.27 ± 3.88	0.349
EVA pós COVID19	8.36 ± 1.59	7.89 ± 2.35	8.15 ± 1.96	0.581
Escore no AST	13.87 ± 8.55	10.22 ± 7.00	12.25 ± 8.06	0.064
Escore no CCCRC	4.42 ± 1.67	4.88 ± 1.24	4.62 ± 1.50	0.217

FONTE: O autor (2021).

LEGENDA: EVA: escala visual analógica do distúrbio de olfato, sendo zero equivalente à anosmia e dez equivalente à sem nenhuma alteração percebida do olfato; AST: Alcohol Sniff Test; CCCRC: Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test; *p-valor: valor de significância no teste-t de student na comparação das variáveis entre os grupos separados por gênero.

Na TABELA 2 podemos conferir a as escalas visuais analógicas e os resultados dos testes na comparação dos grupos divididos por sexo. Foi realizado um teste t de Student para comparação das distribuições de idade entre os grupos separados por sexo. Após essa análise estatística, obteve-se como resultado que há diferença estatisticamente significativa entre os grupos no que se refere ao Escore no AST. Já na TABELA 3, está explicitada a distribuição da frequência de cada uma das alterações do olfato durante a infecção pelo SARS-COV-2 e após a recuperação da COVID19.

TABELA 3 – DESCRIÇÃO DA AMOSTRA POR FREQUÊNCIA DAS QUEIXAS

Dado coletado	Com	Sem
Ageusia durante COVID19	34	47
Fantasmia durante COVID19	5	76
Hipogeusia durante COVID19	3	78
Parosmia durante COVID19	5	76

Dado coletado	Com	Sem
Disgeusia durante COVID19	20	61
Cacosmia durante COVID19	6	75
Hiposmia durante COVID19	19	62
Anosmia durante COVID19	34	47
Ageusia após COVID19	0	81
Fantosmia após COVID19	6	75
Hipogeusia após COVID19	3	78
Parosmia após COVID19	8	73
Disgeusia após COVID19	14	67
Cacosmia após COVID19	7	74
Hiposmia após COVID19	29	52
Anosmia após COVID19	0	81

FONTE: O autor (2021).

A TABELA 4 apresenta todas as variáveis dos exames laboratoriais coletados nos pacientes no momento da sua admissão no seu internamento no hospital terciário.

TABELA 4 – DESCRIÇÃO DOS EXAMES LABORATORIAIS COLEATADOS NA ADMISSÃO

Exame	N	Mínimo	Máximo	Média ± Desvio Padrão
Linfócitos (μL^{-1})	57	137	3360	920 ± 620
Plaquetas (μL^{-1})	50	131000	606000	259140 ± 95865
TGO (U/L)	48	17	227	54.42 ± 45.67
TGP (U/L)	48	12	232	63.29 ± 55.19
Creatinina sérica (mg/dL)	49	0.51	2.55	0.98 ± 0.40
Ureia sérica (mg/dL)	46	19	71	39.33 ± 14.41
LDH (U/L)	56	167	994	418 ± 155
PCR (mg/L)	62	0.35	16.00	10.39 ± 4.82
RNI	31	.92	2.73	1.18 ± 0.32

FONTE: O autor (2021).

LEGENDA: TGO: transaminase oxalacética; TGP: transaminase pirúvica; LDH: desidrogenase láctica; PCR: proteína C reativa; RNI: razão normalizada internacional.

Na TABELA 5 está apresentado o resultado dos testes estatísticos realizados para avaliar a independência ou a associação entre as variáveis EVA e resultados dos testes AST e CCCRC. Para cada teste foi considerado um valor de corte da EVA para considera como queixa olfativa, queixa olfativa leve e queixa olfativa moderada ou severa. Em nenhum destes testes foi encontrada associação estatisticamente significativa entre o resultado da EVA e dos testes de olfato AST ou CCCRC. O teste de qui-quadrado demonstrou que não há associação entre a queixa

de algum distúrbio olfatório no momento pós-COVID19, medido por qualquer alteração na EVA (EVA<10), e o resultado do AST e do CCCRC. Para verificar a possível associação entre presença de queixa olfativa na consulta pós-COVID e a classificação do CCCRC foi realizado o teste exato de Fisher nos casos em que não foram atendidos os pressupostos matemáticos para realização do teste de qui-quadrado de Pearson. Nesse caso, os testes exatos de Fisher e os testes de qui-quadrado mostraram que não há associação entre a presença de queixa olfativa demonstrada pela EVA menor que 10, menor que 7 ou menor que 5 e a classificação ou resultado do CCCRC e do AST.

TABELA 5 – TESTE DE QUI-QUADRADO DE INDEPENDENCIA NA COMPARAÇÃO DA ESCALA VISUAL ANALÓGICA E O RESULTADO DOS TESTES AST E CCCRC

EVA	Resultado do Teste do Olfato	p-valor Teste qui-quadrado de Pearson	p-valor Teste exato de Fisher
Pacientes com EVA <10	AST	0.404	
Pacientes com EVA <10	CCCRC		0.785
Pacientes com EVA <7	AST	0.658	
Pacientes com EVA <7	CCCRC		0.546
Pacientes com EVA <5	AST		1.000
Pacientes com EVA <5	CCCRC		0.218

FONTE: O autor (2021).

LEGENDA: EVA: Escala Visual Analógica; AST: Alcohol Sniff Test; CCCRC: Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test.

Foi realizado o teste de colinearidade para as variáveis relacionadas na TABELA 3 (durante a COVID19) e os resultados nos testes AST e CCCRC. Para ambos, foi identificado que não houve problemas de multicolinearidades, possibilitando a análise de regressão logística multinomial. Desse modo, foi realizado a regressão logística buscando um modelo preditor do resultado nos testes AST e CCCRC com variáveis independentes sendo as constantes na TABELA 3 (durante a COVID19) e as variáveis dependentes as classificações dos respectivos testes de olfato. Os resultados das regressões logísticas estão apresentados na TABELA 6.

TABELA 6 – RESULTADO DA REGRESSÃO LOGÍSTICA DOS SINTOMAS OLFATÓRIOS DURANTE A COVID19 E O RESULTADO NO AST NA PRIMEIRA CONSULTA PÓS COVID.

Sintoma	Razão de Chances	p-valor
Anosmia		
Ageusia durante COVID19	3.03	0.129

Sintoma	Razão de Chances	p-valor
Fantasmia durante COVID19	-	0.991
Hipogeusia durante COVID19	2.10	0.653
Parosmia durante COVID19	163.71	0.991
Disgeusia durante COVID19	1.17	0.827
Cacosmia durante COVID19	-	-
Hiposmia durante COVID19	0.77	0.765
Anosmia durante COVID19	0.68	0.623
Hiposmia		
Ageusia durante COVID19	0.68	0.641
Fantasmia durante COVID19	0.51	0.712
Hipogeusia durante COVID19	-	-
Parosmia durante COVID19	0.22	0.394
Disgeusia durante COVID19	0.58	0.507
Cacosmia durante COVID19	7.46	0.100
Hiposmia durante COVID19	1.49	0.673
Anosmia durante COVID19	1.49	0.650

FONTE: O autor (2021).

LEGENDA: a razão de chances, neste caso, representa a razão entre a chance de pacientes com o sintoma sobre a chance de os pacientes sem o sintoma estarem na referida classe do AST (anosmia ou hiposmia). O p-valor foi considerado significativo apenas para valores <0.05.

Como resultado das regressões logísticas dos sintomas olfativos durante a COVID19 em possível associação com os resultados do AST foi obtido que nenhum dos sintomas olfativos relatados durante a COVID19 foram associados, ou puderam prever alguma razão de chances, com significância estatística, os resultados do AST.

TABELA 7 – RESULTADO DA REGRESSÃO LOGÍSTICA DOS SINTOMAS OLFATÓRIOS DURANTE A COVID19 E O RESULTADO NO CCCRC NA PRIMEIRA CONSULTA PÓS COVID.

Sintoma	Razão de Chances	p-valor
Anosmia		
Ageusia durante COVID19	0.104	0.199
Fantasmia durante COVID19	0.014	0.443
Hipogeusia durante COVID19	101.440	0.986
Parosmia durante COVID19	4.717	0.871
Disgeusia durante COVID19	0.001	0.454
Cacosmia durante COVID19	1000	0.855
Hiposmia durante COVID19	55.55	0.029*
Anosmia durante COVID19	0.129	0.824
Hiposmia Severa		
Ageusia durante COVID19	0.207	0.111
Fantasmia durante COVID19	<0.001	0.829
Hipogeusia durante COVID19	0.007	-
Parosmia durante COVID19	<0.001	0.733
Disgeusia durante COVID19	0.299	0.243
Cacosmia durante COVID19	-	0.829
Hiposmia durante COVID19	6.289	0.141
Anosmia durante COVID19	10.101	0.037*
Hiposmia Moderada		
Ageusia durante COVID19	0.106	0.052
Fantasmia durante COVID19	0.356	0.677

Sintoma	Razão de Chances	p-valor
Hipogeusia durante COVID19	141.884	0.985
Parosmia durante COVID19	0.732	0.894
Disgeusia durante COVID19	0.500	0.532
Cacosmia durante COVID19	1000.000	0.846
Hiposmia durante COVID19	9.523	0.096
Anosmia durante COVID19	10.638	0.066
Hiposmia Leve		
Ageusia durante COVID19	0.68	0.045
Fantasmia durante COVID19	0.51	0.420
Hipogeusia durante COVID19	-	1.000
Parosmia durante COVID19	0.22	0.333
Disgeusia durante COVID19	0.58	0.688
Cacosmia durante COVID19	7.46	0.804
Hiposmia durante COVID19	1.49	0.963
Anosmia durante COVID19	1.49	0.008

FONTE: O autor (2021).

LEGENDA: a razão de chances, neste caso, representa a razão entre a chance de pacientes com o sintoma sobre a chance de os pacientes sem o sintoma estarem na referida classe do CCCRC (anosmia ou hiposmia severa ou hiposmia moderada ou hiposmia leve). O p-valor foi considerado significativo apenas para valores <0.05.

Foram realizadas, também, regressões logísticas para verificar a existência de associações entre as escalas visuais analógicas dos distúrbios do olfato, a idade, o resultado do teste de VickVapoRub® e o resultado das análises de tomografia computadorizadas de pulmão que avaliaram o comprometimento pulmonar verificados por um radiologista experiente. Nessa análise, foi obtido que apenas o sexo foi um fator associado com os resultados do AST.

TABELA 8 – RESULTADO DA REGRESSÃO LOGÍSTICA COM OS VALORES DAS ESCALAS VISUAIS ANALÓGICAS PARA DISTÚRBIOS DO OLFATO, IDADE, SEXO, CLASSIFICAÇÃO VISUAL DA TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTADORIZADA E RESULTADO DO TESTE COM VICKVAPORUB PARA MODELAR PREDITORES DO RESULTADO DO AST.

Sintoma	Razão de Chances	p-valor
Anosmia		
EVA Pré-COVID19	1.319	0.246
EVA COVID19	0.975	0.763
EVA Pós-COVID19	0.763	0.198
Idade	1.023	0.397
Teste VickVapoRub®	1.387	0.638
Sexo	2.608 (F/M)	-
Classificação TAC	-	>0.05
Hiposmia		
EVA Pré-COVID19	1.700	0.131
EVA COVID19	1.031	0.735
EVA Pós-COVID19	0.825	0.411
Idade	1.002	0.943
Teste VickVapoRub®	0.916	0.920
Sexo	4.333(F/M)	0.023*
Classificação TAC	-	>0.05

FONTE: O autor (2021).

LEGENDA: EVA: Escala Visual Analógica dos distúrbios do Olfato; TAC: Tomografia Axial Computadorizada; F: feminino; M: masculino.

Na TABELA 8 está evidenciado que houve uma associação estatisticamente significativa entre o sexo e o resultado do AST. O sexo feminino apresentou uma chance cerca de quatro vezes maior que o sexo masculino de resultar no teste do AST com classificação de hiposmia. O mesmo não ocorreu para a anosmia e a referência de comparação foi a normosmia.

Foram realizados, também, os testes de diagnóstico de colinearidade para todos as variáveis analisadas na TABELA 9, as quais depois foram submetidas a uma regressão logística para verificar possíveis associações destas com os resultados do CCCRC.

TABELA 9 – RESULTADO DA REGRESSÃO LOGÍSTICA NA AVALIAÇÃO DE ASSOCIAÇÃO DE VARIÁVEIS MEDIDAS COM O RESULTADO DO CCCRC.

Síntoma	Razão de Chances	p-valor
Anosmia		
EVA Pré-COVID19	-	0.999
EVA COVID19	-	0.987
EVA Pós-COVID19	-	0.987
Idade	-	0.981
Teste VickVapoRub®	-	0.976
Sexo	-	0.996
Classificação TAC	-	>0.05
Hiposmia Severa		
EVA Pré-COVID19	-	0.354
EVA COVID19	-	0.640
EVA Pós-COVID19	-	0.119
Idade	1.076	0.069*
Teste VickVapoRub®	>1000	<0.001*
Sexo	-	0.228
Classificação TAC	-	>0.05
Hiposmia Moderada		
EVA Pré-COVID19	-	0.507
EVA COVID19	-	0.851
EVA Pós-COVID19	-	0.096
Idade	-	0.679
Teste VickVapoRub®	>1000	<0.001*
Sexo	-	0.729
Classificação TAC	-	>0.05
Hiposmia Leve		
EVA Pré-COVID19	-	0.868
EVA COVID19	-	0.661
EVA Pós-COVID19	-	0.128
Idade	-	0.441
Teste VickVapoRub®	>1000	<0.001*

Sintoma	Razão de Chances	p-valor
Sexo	-	0.980
Classificação TAC	-	>0.05

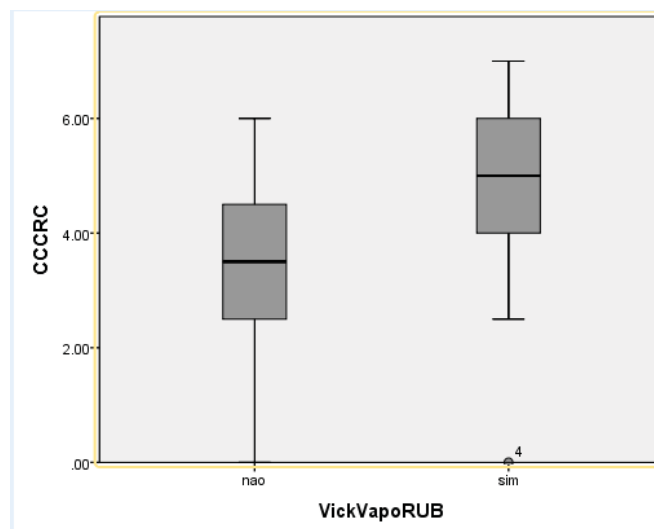
FONTE: O autor (2021).

LEGENDA: EVA: Escala Visual Analógica dos distúrbios do Olfato; TAC: Tomografia Axial Computadorizada; F: feminino; M: masculino. O p-valor foi considerado significativo apenas para valores <0.05.

A TABELA 9 explicita os resultados da regressão logística, na qual foi verificada a associação apenas entre a idade e resultado do teste de VickVapoRub® com o resultado do teste CCCRC. O valor da razão de chances entre pacientes com teste do VickVapoRub® positivo e negativo foi muito maior que 1000 pois, todos os pacientes da amostra que não foram capazes de detectar o odor do VickVapoRub® apresentavam algum grau de déficit olfatório verificado pelo CCCRC, de tal modo que, tendo o teste do VickVapoRub® apresentado o déficit, houve a garantia de um resultado com alteração do olfato no teste CCCRC. Mas, o mesmo não ocorreu com teste do VickVapoRub® e o AST, como evidenciado na TABELA 8.

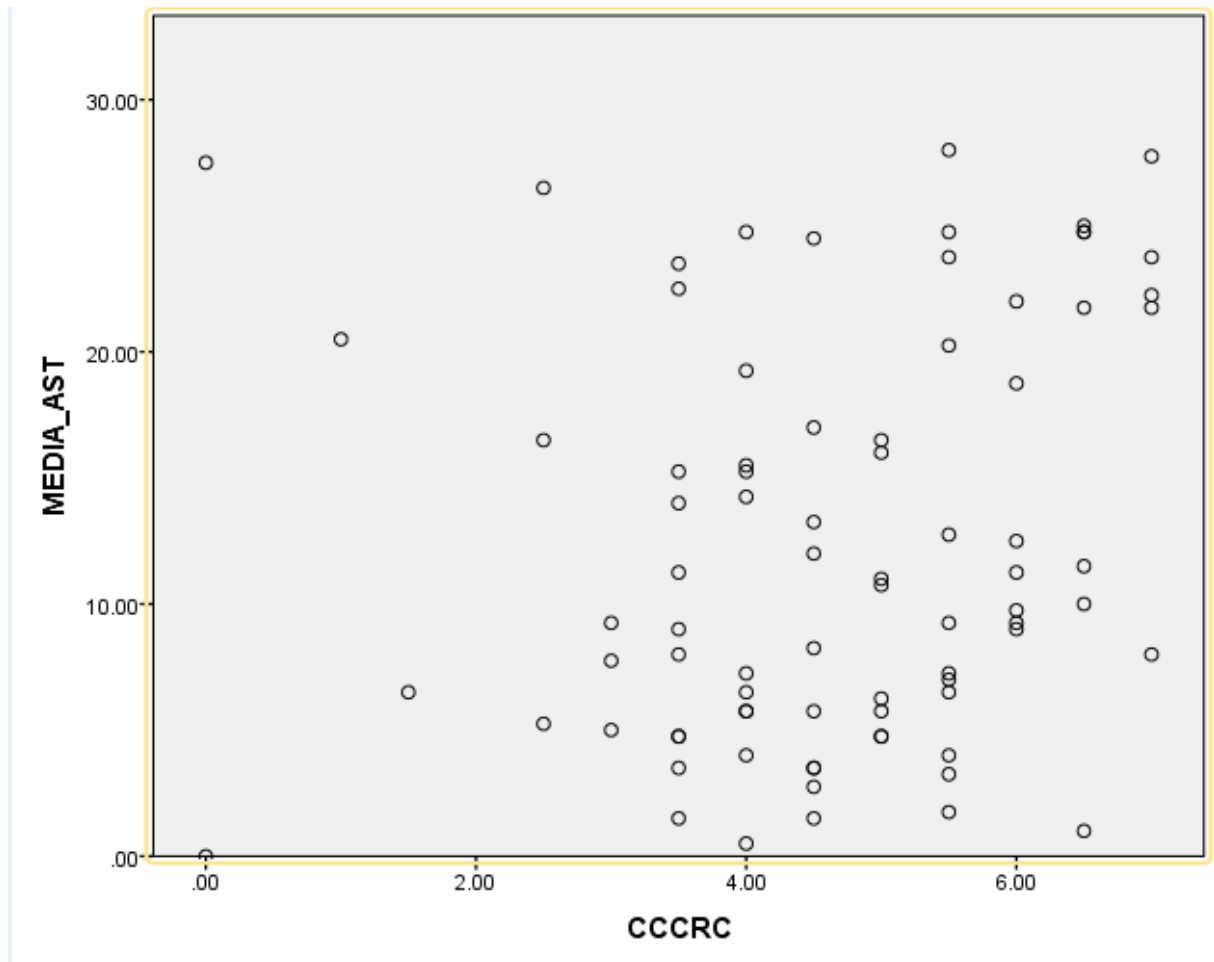
No GRAFICO 1 está apresentado, em forma de *box-plot*, os resultados da comparação entre os escores de CCCRC obtidos pelo grupo de sujeitos que detectaram o odor do VickVapoRub® e pelo grupo que não detectou. Desse modo, revelando de forma gráfica a associação encontrada na regressão logística apresentada na TABELA 9.

GRAFICO 1 – COMPARAÇÃO DO ESCORE DE CCCRC ENTRE GRUPOS COM RESULTADOS POSITIVO OU NEGATIVO NO TESTE DE DETECÇÃO DO VICKVAPORUB®.



FONTE: O autor (2021).

GRAFICO 2 – COMPARAÇÃO DA DISTRIBUIÇÃO DOS ESCORES DO AST E DO CCCRC.



FONTE: O autor (2021).

No GRAFICO 2 é possível identificar visualmente a falta de correlação entre os escores do AST e do CCCRC nos participantes avaliados. Além disso, ficam evidentes alguns casos discrepantes e incompatíveis entre os resultados, que podem ser atribuídos a falhas ou limitações na técnica de coleta e aferição dos exames, uma vez que o CCCRC exige mais instruções e atenção - tanto do participante quanto do pesquisador - em comparação com o AST.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se que os testes de olfato *Alcohol Sniff Test* e *Connecticut Chemosensory Clinical Research Center* não apresentaram associação entre seus resultados em pacientes com sequelas olfatórias pós COVID-19. Ou seja, esses testes não tiveram concordância entre seus resultados para essa amostra analisada. Além disso, conclui-se que as escalas visuais analógicas não são fatores associados aos escores dos testes. Do mesmo modo, alterações específicas do olfato como cacosmia, fantosmia e parosmia, bem como do paladar como disgeusia, não foram fatores relacionados com os desfechos dos resultados dos testes de olfato AST e CCCRC.

Com base nos exames laboratoriais coletados e na verificação do comprometimento pulmonar avaliado pela análise visual de exames de tomografia Axial computadorizada, pode-se concluir que não houve nenhuma associação estatisticamente significativa entre tais exames e o desfecho da capacidade olfatória no período pós COVID19.

Os escores de resultados dos exames de olfato AST e CCCRC apresentaram associação direta com o sexo (AST) e com a idade e detecção do VickVapoRub® (CCRC). Portanto, nesse estudo, verificou-se que mulheres apresentaram maior chance de classificação como hiposmia no teste AST enquanto que quanto maior a idade maior a chance de apresentar déficits olfatórios medidos pelo CCCRC. Além disso, pacientes com teste negativo do VickVapoRub®, ou seja, não detectaram seu cheiro, apresentaram uma chance significativamente maior de apresentar ao menos hiposmia severa no teste CCCRC, o que permite concluir que do ponto de vista do CCCRC, se o paciente não detecta o odor do VickVapoRub®, há uma chance significativamente maior que já esteja em algum grau de hiposmia verificado de forma objetiva pelo CCCRC. O mesmo não ocorreu com o AST, o que novamente reforça a conclusão de que os testes AST e CCCRC apresentam uma avaliação de características ou domínios subjetivos diferentes da capacidade olfativa. Por isso, é possível concluir que há indícios de que as queixas subjetivas do olfato pertençam a um domínio diferente do que é examinado pelos testes de olfato (AST e CCCRC), que apesar de dependerem de respostas subjetivas, apresentam uma forma objetiva e padronizada de aferição.

5.1 RECOMENDAÇÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

A partir da dos resultados desse estudo e da discussão sobre o tema, observou-se que há divergência de resultados tanto entre testes de olfato objetivos e padronizados como entre queixas subjetivas e de escala visual analógica do déficit olfatório. Além disso, os testes padronizados de olfato presentes no mercado atualmente podem apresentar diferentes limiares para cada tipo de população, tanto por questões culturais e genéticas como por questões da etiologia do déficit. Portanto, recomenda-se que novos estudos que busquem validar os testes para cada tipo de aplicação de forma personalizada, buscando atingir um objetivo específico, detectar déficits, excluir déficits ou confirmar déficits olfatórios. Pois, como foi verificado no presente estudo, há uma incompatibilidade entre o que é queixa aberta do paciente, o resultado do AST e o resultado do CCCRC, indicando que é possível que cada um desses meios esteja avaliando um domínio diferente do olfato e ponderando de forma diferente cada parâmetro ou característica do olfato.

REFERÊNCIAS

- BARANIUK, J. N. Neural regulation of mucosal function. **Pulmonary pharmacology & therapeutics**, v. 21, n. 3, p. 442–448, 2008. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17707667>>. .
- BAROODY, F. M.; GUNGOR, A.; DETINEO, M.; et al. Comparison of the response to histamine challenge of the nose and the maxillary sinus: effect of loratadine. **Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)**, v. 87, n. 3, p. 1038–1047, 1999. United States.
- BAROODY, F. M.; SHENAQ, D.; DETINEO, M.; WANG, J.; NACLERIO, R. M. Fluticasone furoate nasal spray reduces the nasal-ocular reflex: a mechanism for the efficacy of topical steroids in controlling allergic eye symptoms. **The Journal of allergy and clinical immunology**, v. 123, n. 6, p. 1342–1348, 2009. United States.
- BASTOS, L. O. D.; GUERREIRO, M. M.; LEES, A. J.; WARNER, T. T.; SILVEIRA-MORIYAMA, L. Effects of Age and Cognition on a Cross-Cultural Paediatric Adaptation of the Sniffin' Sticks Identification Test. **PLOS ONE**, v. 10, n. 8, p. e0131641, 2015. Public Library of Science. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131641>>. .
- CAIN, W. S.; GENT, J. F.; GOODSPEED, R. B.; LEONARD, G. Evaluation of olfactory dysfunction in the Connecticut Chemosensory Clinical Research Center. **The Laryngoscope**, v. 98, n. 1, p. 83–88, 1988. United States.
- DEEMS, D. A.; DOTY, R. L.; SETTLE, R. G.; et al. Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. **Archives of otolaryngology--head & neck surgery**, v. 117, n. 5, p. 519–528, 1991. United States.
- DOTY, R. L.; BRUGGER, W. E.; JURIS, P. C.; et al. Intranasal trigeminal stimulation from odorous volatiles: psychometric responses from anosmic and normal humans. **Physiology & behavior**, v. 20, n. 2, p. 175–185, 1978. United States.
- DOUCET, S.; SOUSSIGNAN, R.; SAGOT, P.; SCHAAL, B. The Secretion of Areolar (Montgomery's) Glands from Lactating Women Elicits Selective, Unconditional Responses in Neonates. **PLOS ONE**, v. 4, n. 10, p. e7579, 2009. Public Library of Science. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007579>>. .
- ECCLES, R.; JAWAD, M. S.; MORRIS, S. Olfactory and trigeminal thresholds and nasal resistance to airflow. **Acta oto-laryngologica**, v. 108, n. 3–4, p. 268–273, 1989. England.
- FEINSTEIN, P.; BOZZA, T.; RODRIGUEZ, I.; VASSALLI, A.; MOMBAERTS, P. Axon guidance of mouse olfactory sensory neurons by odorant receptors and the beta2 adrenergic receptor. **Cell**, v. 117, n. 6, p. 833–846, 2004. United States.
- FORNAZIERI, M. A.; SANTOS, C. A. DOS; BEZERRA, T. F. P.; et al. Development

of Normative Data for the Brazilian Adaptation of the University of Pennsylvania Smell Identification Test. **Chemical Senses**, v. 40, n. 2, p. 141–149, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/chemse/bju068>>. .

FREIRE, M. C. M. . P. M. . Tipos de estudo. In: C. Estrela (Org.); **Metodologia científica: Ciência, ensino e pesquisa**. 3ª ed ed., p.109–127, 2018. Artes Médicas.

GERKIN, R. C.; OHLA, K.; VELDHUIZEN, M. G.; et al. The best COVID-19 predictor is recent smell loss: a cross-sectional study. **medRxiv : the preprint server for health sciences**, p. 2020.07.22.20157263, 2020. Cold Spring Harbor Laboratory. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32743605>>. .

GLEZER, I.; MALNIC, B. Olfactory receptor function. **Handbook of clinical neurology**, v. 164, p. 67–78, 2019. Netherlands.

GREGORIO, L. L.; CAPARROZ, F.; NUNES, L. M. A.; NEVES, L. R.; MACOTO, E. K. Olfaction disorders: retrospective study. **Brazilian journal of otorhinolaryngology**, v. 80, n. 1, p. 11–17, 2014. Brazil.

GUAN, W.; NI, Z.; HU, YU; et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 18, p. 1708–1720, 2020. Massachusetts Medical Society. Disponível em: <<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>>. .

HAVLICEK, J.; ROBERTS, S. C. MHC-correlated mate choice in humans: a review. **Psychoneuroendocrinology**, v. 34, n. 4, p. 497–512, 2009. England.

HOFFMAN, H. J.; RAWAL, S.; LI, C.-M.; DUFFY, V. B. New chemosensory component in the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES): first-year results for measured olfactory dysfunction. **Reviews in endocrine & metabolic disorders**, v. 17, n. 2, p. 221–240, 2016.

HORTH, L. Sensory genes and mate choice: Evidence that duplications, mutations, and adaptive evolution alter variation in mating cue genes and their receptors. **Genomics**, v. 90, n. 2, p. 159–175, 2007. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0888754307000882>>. .

HUMMEL, T. Retronasal perception of odors. **Chemistry & biodiversity**, v. 5, n. 6, p. 853–861, 2008. Switzerland.

INGELSTEDT, S. Studies on the conditioning of air in the respiratory tract. **Acta otolaryngologica. Supplementum**, v. 131, p. 1–80, 1956. Norway.

IZQUIERDO-DOMINGUEZ, A.; ROJAS-LECHUGA, M. J.; MULLOL, J.; ALOBID, I. Olfactory Dysfunction in the COVID-19 Outbreak. **Journal of investigational allergology & clinical immunology**, v. 30, n. 5, p. 317–326, 2020. Spain.

JACOB, S.; GARCIA, S.; HAYREH, D.; MCCLINTOCK, M. K. Psychological effects of musky compounds: comparison of androstadienone with androstenol and muscone. **Hormones and behavior**, v. 42, n. 3, p. 274–283, 2002. United States.

JACOB, S.; MCCLINTOCK, M. K.; ZELANO, B.; OBER, C. Paternally inherited HLA alleles are associated with women's choice of male odor. **Nature genetics**, v. 30, n. 2, p. 175–179, 2002. United States.

JAFEK, B. W. Ultrastructure of human nasal mucosa. **The Laryngoscope**, v. 93, n. 12, p. 1576–1599, 1983. United States.

KELLER, A.; ZHUANG, H.; CHI, Q.; VOSSHALL, L. B.; MATSUNAMI, H. Genetic variation in a human odorant receptor alters odour perception. **Nature**, v. 449, n. 7161, p. 468–472, 2007. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/nature06162>>. .

KERN, R. C. Chronic sinusitis and anosmia: pathologic changes in the olfactory mucosa. **The Laryngoscope**, v. 110, n. 7, p. 1071–1077, 2000. United States.

LECHIEN, J. R.; CHIESA-ESTOMBA, C. M.; CABARAUX, P.; et al. Features of Mild-to-Moderate COVID-19 Patients With Dysphonia. **Journal of Voice**, 2020.

MILLER, G. 2004 Nobel Prizes. Axel, Buck share award for deciphering how the nose knows. **Science (New York, N.Y.)**, out. 2004. United States.

MURPHY, C. Symposium overview: Chemical senses and longevity. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1170, p. 680–681, 2009. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19686211>>. .

NIIMURA, Y. Evolutionary dynamics of olfactory receptor genes in chordates: interaction between environments and genomic contents. **Human genomics**, v. 4, n. 2, p. 107–118, 2009.

OLENDER, T.; LANCET, D.; NEBERT, D. W. Update on the olfactory receptor (OR) gene superfamily. **Human Genomics**, v. 3, n. 1, p. 87, 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/1479-7364-3-1-87>>. .

PINTO, J. M. Olfaction. **Proceedings of the American Thoracic Society**, v. 8, n. 1, p. 46–52, 2011.

SEIDEN, A. M.; DUNCAN, H. J. The diagnosis of a conductive olfactory loss. **The Laryngoscope**, v. 111, n. 1, p. 9–14, 2001. United States.

SILVEIRA-MORIYAMA, L.; CARVALHO, M. DE J.; KATZENSCHLAGER, R.; et al. The use of smell identification tests in the diagnosis of Parkinson's disease in Brazil. **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, v. 23, n. 16, p. 2328–2334, 2008. United States.

SOUZA, A. C. DE; ALEXANDRE, N. M. C.; GUIRARDELLO, E. DE B. Psychometric properties in instruments evaluation of reliability and validity. **Epidemiologia e serviços de saúde : revista do Sistema Unico de Saude do Brasil**, v. 26, n. 3, p. 649–659, 2017. Brazil.

TERWEE, C. B.; BOT, S. D. M.; DE BOER, M. R.; et al. Quality criteria were

proposed for measurement properties of health status questionnaires. **Journal of clinical epidemiology**, v. 60, n. 1, p. 34–42, 2007. United States.

VAIRA, L. A.; SALZANO, G.; DEIANA, G.; DE RIU, G. Anosmia and Ageusia: Common Findings in COVID-19 Patients. **The Laryngoscope**, v. 130, n. 7, p. 1787, 2020.

WAGENMANN, M.; BAROODY, F. M.; KAGEY-SOBOTKA, A.; LICHTENSTEIN, L. M.; NACLERIO, R. M. The effect of terfenadine on unilateral nasal challenge with allergen. **The Journal of allergy and clinical immunology**, v. 93, n. 3, p. 594–605, 1994. United States.

WONG, K. K.; DELEEuw, R. J.; DOSANJH, N. S.; et al. A comprehensive analysis of common copy-number variations in the human genome. **American journal of human genetics**, v. 80, n. 1, p. 91–104, 2007. American Society of Human Genetics. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17160897>>. .

WYART, C.; WEBSTER, W. W.; CHEN, J. H.; et al. Smelling a Single Component of Male Sweat Alters Levels of Cortisol in Women. **The Journal of Neuroscience**, v. 27, n. 6, p. 1261 LP – 1265, 2007. Disponível em: <<http://www.jneurosci.org/content/27/6/1261.abstract>>. .

YOUNG, J. M.; ENDICOTT, R. M.; PARGHI, S. S.; et al. Extensive copy-number variation of the human olfactory receptor gene family. **American journal of human genetics**, v. 83, n. 2, p. 228–242, 2008.

ZHAO, K.; SCHERER, P. W.; HAJILOO, S. A.; DALTON, P. Effect of anatomy on human nasal air flow and odorant transport patterns: implications for olfaction. **Chemical senses**, v. 29, n. 5, p. 365–379, 2004. England.