

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias

Ana Clara Miotello Ferrão

**Distúrbios do olfato e paladar após a fase aguda da Covid-19: um
estudo observacional sobre o impacto neuropsiquiátrico.**

Campo Grande, Mato Grosso do Sul
2023

ANA CLARA MIOTELLO FERRÃO

Distúrbios do olfato e paladar após a fase aguda da Covid-19: um estudo observacional sobre o impacto neuropsiquiátrico.

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, como requisito parcial para obtenção do título de Mestra.

Orientação: Prof. Dr. Rivaldo Venâncio da Cunha.

Co orientação: Prof. Dr. Everton Falcão de Oliveira

Campo Grande, Mato Grosso do Sul

2023

ANA CLARA MIOTELLO FERRÃO

Distúrbios do olfato e paladar após a fase aguda da Covid-19: um estudo observacional sobre o impacto neuropsiquiátrico.

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, como requisito parcial para obtenção do título de Mestra.

Orientação: Prof. Dr. Rivaldo Venâncio da Cunha.

Co orientação: Prof. Dr. Everton Falcão de Oliveira

BANCA EXAMINADORA

Presidente da banca (Co orientador): Prof. Dr. Everton Falcão de Oliveira

Instituição: Universidade Federal do Mato Grosso do Sul

Prof^a. Dr^a. Silvia Naomi de Oliveira Uehara

Examinadora interna - Universidade Federal do Mato Grosso do Sul

Prof. Dr. Miguel Soares Tepedino

Examinador externo – Universidade Estadual do Rio de Janeiro (RJ)

DEDICATÓRIA

*Aos meus pacientes, fonte inesgotável de inspiração.
Aos meus mestres, cuja sabedoria moldou minha
forma de pensar e agir. Em especial, à minha querida
família, cujo apoio inabalável foi a luz que me guiou
durante essa jornada.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço inicialmente a Deus, que me permitiu e permite todos os dias realizar meus sonhos. A Ele expressei minha gratidão por guiar meus passos ao longo deste caminho e por me conceder saúde e força para superar os desafios. À Nossa Senhora Aparecida, meu profundo agradecimento, por interceder por mim, fornecendo auxílio e proteção.

Agradecimento especial à minha mãe, cujo auxílio constante, colo acolhedor e conforto emocional foram essenciais em toda a vida, especialmente nesta jornada do mestrado. Seu exemplo profissional, orientação diária e amor incondicional foram minha rocha firme, essenciais para que eu pudesse alcançar este marco em minha vida.

Ao meu pai, minha primeira e maior inspiração no mundo acadêmico, meu eterno muito obrigada. Seu exemplo de dedicação à docência e sua constante busca pelo conhecimento, associados a uma profunda devoção à nossa família, me motivaram a seguir este caminho. Seus incentivos e conselhos foram guias valiosos, pilares fundamentais nesta realização.

À minha irmã, companheira e confidente, agradeço por estar sempre ao meu lado. Suas palavras encorajadoras nos momentos em que mais precisei, representam uma parte inestimável desta conquista e por isso meu agradecimento é profundo e genuíno.

Ao meu marido, agradeço por seu amor, paciência e compreensão. Me incentivou ainda como namorado, tornou-se neste processo noivo e marido, sempre me encorajando a persistir, mesmo diante das ausências e incertezas. A construção da nossa família sempre será a minha maior motivação.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Rivaldo Venâncio, por ter acolhido com carinho e dedicação este trabalho e por ter resgatado em mim o ânimo pela pesquisa e o desejo de alcançar a excelência em cada novo projeto. Minha imensa gratidão por toda recepção, assistência e suporte, mesmo com responsabilidades imensuráveis.

Ao meu Co orientador, Prof. Dr. Evert Falcão, por ter se mostrado professor em sua essência, disposto a me auxiliar em todas as etapas, confiando em minha capacidade e dedicando tempo e apoio incondicional, minha admiração e agradecimento profundos. Sua dedicação à profissão foi fundamental para a conclusão desta pesquisa.

Aos meus amigos, em especial à Natalia Espíndola, Ana Flávia Penafortte e Giovanna Serra, obrigada por trazerem alegria e leveza aos meus dias e por celebrarem comigo cada etapa desta vitória.

Aos meus tios, primos, especialmente aos meus sobrinhos e afilhados, agradeço por gerarem perspectivas únicas à minha vida. Seus sorrisos são para mim um lembrete constante do que realmente importa.

Aos meus mestres e chefes de residência médica, Dra. Paula Moreno e Dr. Miguel Tepedino, por compartilharem seus conhecimentos e experiências, não só clinicamente mas do ponto de vista científico, enriquecendo minha jornada profissional e me estimulando a seguir seus brilhantes passos.

Aos meus colegas de trabalho, especialmente à minha amiga Camila Vasconcellos, por ser companheira nas diversas tomadas de decisões fundamentais para o crescimento profissional e acadêmico.

Aos pacientes que gentilmente participaram da pesquisa, sua contribuição é inestimável. Espero que os resultados deste trabalho possam beneficiá-los através de avanços guiados pelo conhecimento.

A todos aqueles que perderam suas vidas pela COVID-19, sobretudo meu saudoso Tio Sidnei Valieri e José Maurício Vargas. Que este trabalho contribua, de alguma forma, para um futuro onde seja possível evitar perdas tão dolorosas como as que testemunhamos.

Por fim, dedico este trabalho aos meus avós: Vô Peixoto, Vô Clodo (in memorian), Vó Mary (in memorian) e Vó Marilena (in memorian), cujos ensinamentos e memórias inspiram minha jornada. Que este trabalho possa servir como um tributo ao legado que deixam em minha vida.

Que a gratidão que sinto por todos vocês sejam refletida nas páginas desta dissertação e em todas as realizações que ainda estão por vir. Muito obrigada a todos que tornaram este momento possível.

RESUMO

Introdução: A influência dos distúrbios quimiossensoriais sobre a qualidade de vida tem sido estudada desde antes da pandemia, uma vez que outras infecções virais cursam com alterações do olfativas e gustativas. No entanto, a persistência destes distúrbios e a relação com sintomas neuropsiquiátricos durante e após a pandemia de COVID-19 evidenciou a necessidade de estudos acerca do impacto gerado na saúde mental dos indivíduos afetados. **Objetivo:** Estimar a frequência de comprometimento quimiossensorial após a fase aguda da COVID-19 e o seu relacionamento com o desenvolvimento de transtornos neuropsiquiátricos. **Metodologia:** Trata-se de um estudo descritivo transversal fundamentado em dados primários coletados por meio de um questionário disponibilizado a partir da plataforma online Survey Monkey entre maio e julho de 2023. O questionário foi formulado a partir de questões sobre informações sociodemográficas, dados da infecção aguda, dados do distúrbio olfatório, avaliação do impacto na qualidade de vida, avaliação neuropsiquiátrica e avaliação de memória. Foram elegíveis ao estudo indivíduos moradores do estado do Mato Grosso do Sul, com idade superior a 18 anos e com diagnóstico prévio de doença COVID-19. **Resultados:** Foram incluídos no estudo 495 participantes que atenderam aos critérios de elegibilidade. A maioria era residente de Campo Grande (82,7%), possuía até 39 anos (44,9%) e era do sexo feminino (70,9%). Em relação à prevalência dos distúrbios quimiossensoriais, 62,4% apresentaram declínio do olfato, 61% declínio do paladar e 13,3% revelaram parosmia. Em relação à associação entre a perda olfatória e ocorrência de sintomas neuropsiquiátricos, foi verificada maior ocorrência dos sintomas nos indivíduos com perda olfatória (independente do tempo do distúrbio) em 7 de 9 aspectos pesquisados, sendo eles: sensação de tristeza ou depressão, sensação de estar impaciente com as pessoas ao redor, incapacidade de gostar pelas coisas como antigamente, sensação de desesperança em relação ao futuro, sensação de ansiedade ou nervosismo, sensação de tensão muscular e experiência de ansiedade intensa gerando pânico. Destaca-se a mesma associação com o distúrbio olfatório foi observada quando questionados sobre a auto-percepção de problema de memória. **Conclusão:** Os distúrbios quimiossensoriais constituem um fator de grande relevância na infecção pela Covid19 uma vez que possuem alta prevalência e estão relacionados à um impacto negativo na qualidade de vida dos indivíduos. Além disso, sugere-se que a perda de olfato e do paladar, relaciona-se com maior ocorrência de distúrbios neuropsiquiátricos e déficits de memória.

Palavras-chave: COVID-19, déficit olfatório, distúrbios quimiossensoriais, transtornos neuropsiquiátricos.

ABSTRACT

Introduction: The influence of the chemosensory disorders on quality of life has been studied since before the pandemic, since other viral infections have olfactory and gustatory disfunctions. However, the persistence of these disorders and the relation with neuropsychiatric symptoms during and after the COVID-19 pandemic has highlighted the need for studies on the impact on the mental health of the affected individuals. **Objective:** To estimate the frequency of chemosensory impairment after the acute phase of COVID-19 and its relationship with the development of neuropsychiatric disorders. **Methods:** This is a cross-sectional descriptive study based on primary data collected through a questionnaire made available on the Survey Monkey online platform between May and July 2023. The questionnaire was based on questions about sociodemographic information, acute infection data, olfactory disorder data, assessment and memory assessment. They were eligible for the study, individuals living in the state of Mato Grosso do Sul, aged over 18 years and with a previous diagnosis of COVID-19. **Results:** The study included 495 participants who met the eligibility criteria. The majority was residents of Campo Grande (82,7%), aged up to 39 years (44,9%) and female (70.9 %). Regarding the prevalence of chemosensory disorders, 62,4% had a decline in smell, 61% had a decline in taste and 13.3% had parosmia. Regarding the association between olfactory loss and the occurrence of neuropsychiatric symptoms, there was a greater occurrence symptoms in individuals with olfactory loss (regardless of the time of the disorder) in 7 of the 9 aspects surveyed: feeling sad or depressed, feeling impatient with people around them, inability to enjoy things as before, feeling hopelessness about the future, feelings anxious or nervous, feeling muscle tension and experience intense anxiety leading to panic. The same association with olfactory disorder was observed when were questioned about self-perceived memory problems. **Conclusion:** Chemosensory are a highly relevant factor in Covid-19 since they have a high prevalence and are related to a negative impact on individual's quality of life. In addition, it is suggested that loss of smell and taste is related to greater occurrence of neuropsychiatric disorders and memory deficits.

Keywords: COVID-19, olfactory deficit, chemosensory disorders, neuropsychiatric disorders.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Características demográficas dos participantes	25
Tabela 2- Sintomas apresentados durante a fase aguda da doença COVID-19	25
Tabela 3- Características dos distúrbios de olfato e paladar na população estudada	26
Tabela 4- Apresentação da significância do coeficiente de associação entre o tempo de perda olfatória e o impacto na qualidade de vida	30
Tabela 5- Associação entre a perda olfatória e a ocorrência de sintomas neuropsiquiátricos nos participantes	33
Tabela 6- Impacto da perda olfatória e a auto-análise da memória dos participantes	35

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Convite utilizado para a divulgação da pesquisa nas mídias sociais	21
Figura 2 – Fluxograma da seleção da amostra populacional estudada	24
Figura 3- Gráfico demonstrando a relação entre a perda olfatória e a necessidade de internação durante a fase aguda da doença	27
Figura 4- Gráfico das notas conferidas ao olfato atualmente	28
Figura 5- Gráfico das notas conferidas ao paladar atualmente	28
Figura 6- Gráfico da relação do tempo de perda olfatória com a nota dada para a memória atual	36

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CIS-R	Clinical Interview Schedule – Revised
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
EQM	Escala de Queixa de Memória
ECA 2	Enzima Conversora de Angiotensina-2
OMS	Organização Mundial da Saúde
QOD-NS	Questionário de Declarações Negativas de Distúrbios Olfativos
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TMPRSS2	Protease Transmembrana Serina 2

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. REVISÃO DE LITERATURA	15
3. OBJETIVOS	20
4. METODOLOGIA	21
5. RESULTADOS	24
6. DISCUSSÃO	37
7. CONCLUSÕES	42
REFERÊNCIAS	43
APÊNDICE	48
APÊNDICE 1 - Termo de consentimento livre e esclarecido.....	48
APÊNDICE 2 - Questionário utilizado na pesquisa	50

1. INTRODUÇÃO

Em março de 2020, a Organização Mundial da Saúde estabeleceu que a doença do Coronavírus 2019 (COVID-19), causada pela infecção pelo vírus SARS-CoV-2 e transmitida de forma eficiente de pessoa para pessoa através de secreções respiratórias, tratava-se de uma pandemia global (WHO,2016)(CHUNG et al., 2020). Até março de 2021, esta infecção causou mais de 3 milhões de mortes, com elevado impacto social e econômico (GEBEYEHU et al., 2023).

Disfunções olfativas e gustativas em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, especialmente naqueles com formas leves a moderadas da doença, têm sido reportadas por diferentes estudos (KARAMALI; ELLIOTT; HOPKINS, 2022)(LIU et al., 2022b)(LECHIEN et al., 2020)(VON BARTHELD; HAGEN; BUTOWT, 2020)(BRANDÃO NETO et al., 2021)(AGYEMAN et al., 2020) (HOPKINS; SURDA; KUMAR, 2020). A ocorrência de disfunção olfativa em infecções virais é bem estabelecida no curso de diversas doenças que geram uma reação inflamatória da mucosa nasal, sendo o rinovírus, o vírus parainfluenza, Epstein-Barr e alguns coronavírus os mais comuns (VAN RIEL; VERDIJK; KUIKEN, 2015)(SEIDEN, 2004). A singularidade da alteração olfativa pós-COVID-19 está na sua ocorrência mesmo em pacientes sem sintomas nasais, como rinorréia e congestão nasal (LECHIEN et al., 2020).

Diversos estudos em todo o mundo estimaram a prevalência de disfunção olfativa resultante da COVID-19, porém a mesma pode variar de acordo com a apresentação clínica da doença e a maneira com que o déficit quimiossensorial foi percebido pelo indivíduo (objetivamente ou subjetivamente) (DOTY, 2023)(SANIASIAYA; ISLAM; ABDULLAH, 2021)(AGYEMAN et al., 2020)(TONG et al., 2020). Uma grande revisão sistemática, que incluiu 104 estudos e avaliou dados de 38.198 pacientes, identificou uma prevalência geral de perda de olfato de 43,0% [Intervalo de confiança de 95% (IC95%), 36,4 - 50,0%]. No entanto, os autores observaram grande variabilidade entre as estimativas dos diferentes estudos (VON BARTHELD; HAGEN; BUTOWT, 2020).

Apesar da maioria dos pacientes recuperar o olfato em um período de até 3 semanas (VON BARTHELD; HAGEN; BUTOWT, 2020), uma parcela pode permanecer com o déficit olfatório por mais de seis meses, com impacto importante na saúde mental (HOPKINS et al., 2020).

A associação da perda olfatória com sintomas depressivos é alvo de pesquisas desde antes da pandemia. Estudos mostram que o impacto negativo na qualidade de vida

em pacientes com distúrbios olfatórios ocorre por diversas razões incluindo o prejuízo no prazer alimentar, o risco aumentado de acidentes e a incapacidade de perceber os próprios odores corporais (CROY; NORDIN; HUMMEL, 2014)(NORDIN et al., 2011). Estes prejuízos extrapolam a individualidade ao gerarem prejuízos sociais de forma mais ampla, em decorrência do impacto socioeconômico causado por indivíduos com reduzida capacidade de trabalho e maior necessidade de suporte (VAIRA et al., 2022). Adicionalmente, o declínio olfatório pode constituir uma ameaça potencial à saúde mental e física, gerando prejuízos na qualidade de vida que são proporcionais à duração do distúrbio olfatório (FERDENZI et al., 2021).

Além do prejuízo na qualidade de vida, pesquisas recentes indicam que a perda de olfato por COVID-19 pode se apresentar de forma prolongada e até mesmo definitiva, causando danos neuropsiquiátricos e déficits neurocognitivos. Dentre os danos mais comuns estão o prejuízo na memória e os sintomas ansiosos e depressivos, havendo inclusive relação positiva com o grau do déficit olfatório (PARMA et al., 2020)(LIU et al., 2022)(MAHALI; COOLIDGE, 2023).

Essa hipótese foi reforçada por um estudo brasileiro que acompanhou 701 pacientes internados com COVID-19 moderada ou grave no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Os resultados demonstraram que os indivíduos que apresentavam mais sequelas sensoriais pós-COVID-19 apresentaram pior desempenho nos testes cognitivos, particularmente nos de memória (DAMIANO et al., 2022).

Considerando a magnitude das infecções pelo SARS-CoV-2, a alta prevalência dos sintomas olfatórios nos indivíduos acometidos e o impacto gerado na saúde mental, o objetivo deste trabalho é descrever a prevalência dos déficits quimiossensoriais por Covid-19 na população do Mato Grosso do Sul, por meio de um questionário online, bem como avaliar o impacto desta afecção na qualidade de vida dos indivíduos e no desenvolvimento de sintomas neuropsiquiátricos.

Entender a relação entre a perda de olfato por COVID-19 e distúrbios neuropsiquiátricos é fundamental para fornecer uma melhor compreensão dos sintomas, tratamentos e possíveis complicações de longo prazo associadas ao COVID-19. A pesquisa nesse campo pode ajudar a desenvolver métodos de avaliação da perda olfatória mais precisos, bem como promover novas terapias para melhorias na qualidade de vida dos pacientes que sofrem com esses sintomas.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Distúrbios quimiossensoriais e COVID-19

A pandemia de COVID-19 foi assim classificada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) no mês de março de 2020, três meses após a identificação do primeiro caso da doença na cidade de Wuhan, no sudeste da China (WHO,2016). Inicialmente, os principais sintomas descritos para a doença eram semelhantes à um quadro gripal, incluindo tosse, febre e dispneia. Contudo, ainda na primeira onda da doença, diversos relatos de perda de olfato e paladar dentre os pacientes infectados geraram a hipótese de que a infecção pelo SARS-CoV-2 era capaz de desencadear alterações quimiossensoriais (MOEIN et al., 2020).

Uma revisão sistemática e meta-análise publicada em agosto de 2020 revelou que cerca de 41% e 38% dos pacientes com diagnóstico confirmado de COVID-19 apresentavam disfunções olfativas ou gustativas, respectivamente (AGYEMAN et al., 2020). A partir desta constatação foi estabelecida a recomendação de realizar triagem para COVID-19 em pessoas que sofriam de anosmia e disgeusia como primeira ou única manifestação.

É importante ressaltar que diferente de outras infecções virais, como as causadas por rinovírus, vírus parainfluenza, Epstein-Barr e alguns tipos de coronavírus que cursam com inflamação da mucosa nasal e geram rinorreia acompanhada de disfunção do olfato, muitos pacientes com COVID-19 podem sofrer de anosmia sem rinorreia ou congestão nasal (CUI et al., 2020).

Além da estimativa da prevalência dos distúrbios quimiossensoriais, a avaliação do tempo de recuperação das funções olfativas e gustativas se mostrou fundamental no entendimento do curso clínico da doença. Estudos demonstraram que em torno de 25,5% dos pacientes recuperavam as funções olfativas e gustativas ao longo das 2 semanas após a resolução dos sintomas gerais, sendo que em alguns pacientes era possível notar recuperação do olfato, mas não do paladar, e vice-versa (CHARY et al., 2020).

Os primeiros estudos que acompanharam os pacientes após 6 e 12 meses de infecção mostraram alta prevalência de deficits olfatórios e gustatórios persistentes (em torno de 67%) (VAIRA et al., 2022), evidenciando que os déficits quimiossensoriais compõe o conjunto de sintomas da chamada “síndrome pós-COVID-19” ou “COVID

longa”, que se trata de uma doença multifatorial complexa decorrente dos efeitos residuais da infecção aguda pelo SARS-CoV-2 (SILVEIRA et al., 2021).

Qualquer condição que gere bloqueio na fenda olfatória ou lese a estrutura neural olfativa é capaz de gerar um distúrbio olfatório. As alterações do olfato são classificadas como osmias e incluem: anosmia - inabilidade total a todos os odores ou a algum odor; hiposmia - diminuição da habilidade a todos os odores ou a algum odor; hiperosmia - exagerada sensibilidade a odores, e disosmia - sensações olfativas que são inapropriadas ou que estão presentes na ausência de estimulação (PALHETA NETO et al., 2011).

No caso dos pacientes com COVID-19, os mecanismos subjacentes que desencadeiam os distúrbios quimiossensoriais permanecem obscuros, todavia, a primeira hipótese aventada baseou-se no envolvimento do bulbo olfatório ou nos danos periféricos das células receptoras olfativas no neuroepitélio nasal, uma vez que já eram conhecidas as possíveis características neurotróficas do SARS-CoV-2 (AGYEMAN et al., 2020).

A invasão do epitélio olfatório por SARS-CoV-2 foi inicialmente explicada através de sua ligação com os receptores da enzima conversora de angiotensina-2 (ECA2) presentes nas membranas mucosas. A presença da ECA2 também é observada nas células epiteliais alveolares do pulmão e nos enterócitos do intestino delgado (ZHOU et al., 2020)(BOURGONJE et al., 2020). Após a invasão das células epiteliais, o vírus seria então capaz de deflagrar uma significativa cascata imunológica, aumentando os níveis de fator de necrose tumoral α no epitélio olfatório, sendo capaz de induzir um processo inflamatório direto, responsável pela perda olfativa aguda presente em muitos pacientes com COVID-19 (TORABI et al., 2020).

Além do receptor ECA2, também foi descrita a importância da protease transmembrana serina-2 (TMPRSS2) da célula-alvo, capaz de facilitar a entrada do vírus pelo Priming da proteína S. Por meio de colorações imuno-histoquímicas e de análise de sequências de RNA, relatou-se a associação ECA2 e TMPRSS2 em um subconjunto de células de sustentação do neuroepitélio olfatório, bem como a expressão da ECA2 nas células basais horizontais, podendo provocar distúrbios na percepção das substâncias odoríferas pelos quimiorreceptores (HOFFMANN et al., 2020).

Outras hipóteses aventadas para explicar a incursão do SARS-CoV-2 no sistema nervoso central, interferindo nas vias olfatórias e gustativas foram: via hematogênica através do rompimento da barreira hematoencefálica, via de disseminação neuronal retrógrada através dos neurônios periféricos ou vias transcricionais, por meio do bulbo olfatório ou do líquido cefalorraquidiano (BAIG; SANDERS, 2020).

Com relação a fisiopatologia dos distúrbios do paladar, dados gerados a partir de análises de perfil de sequência do RNA da cavidade oral em bancos de dados públicos, revelaram uma maior expressão da proteína ECA2 em tecidos orais, particularmente na superfície lingual, aventando que uma lesão direta da mucosa oral poderia ser a causa dos distúrbios do paladar, principalmente quando estes ocorrem sem déficit olfatório concomitante (XU et al., 2020).

2.1 O impacto dos distúrbios quimiossensoriais na qualidade de vida e nos transtornos neuropsiquiátricos.

Os sintomas otorrinolaringológicos são manifestações comuns da COVID-19 e um dado importante é de que a duração da anosmia e da disgeusia (alteração na percepção do paladar) é um importante fator contribuinte para o estado psicológico do paciente no período pós-infeccioso (ALSHAKHS et al., 2021). Isso é explicado porque o olfato está associado ao sistema límbico, podendo desencadear diferentes respostas emocionais, tendo a capacidade de realizar associações corticais com outros sentidos como a memória (DAHER et al., 2020).

Mesmo antes da pandemia de COVID-19, era bem estabelecido na literatura o potencial negativo que os distúrbios quimiossensoriais possuem na qualidade de vida dos indivíduos (FRASNELLI; HUMMEL, 2005)(SHU et al., 2011). Este declínio ocorre por diversas razões, como: alteração de hábitos alimentares, aumento da sensação de vulnerabilidade, mudanças de humor e aumento da ocorrência de problemas de saúde mental, como por exemplo, ansiedade e depressão (ERSKINE; PHILPOTT, 2020).

Estudos pregressos relatam a associação dos déficits olfativos como marcadores de distúrbios neuropsiquiátricos, incluindo enfermidades neurodegenerativas, como doença de Parkinson ou Alzheimer e doenças mentais, como esquizofrenia, transtorno bipolar, transtorno depressivo maior agudo e outros transtornos de humor (SILVA et al., 2018)(TURETSKY et al., 2009).

A associação dos distúrbios do olfato com transtornos de humor é corroborada por estudos que identificaram um volume significativamente reduzido do bulbo olfatório em pacientes com transtorno depressivo maior agudo (NEGOIAS et al., 2016).

Os sistemas gustatório e olfatório, estão entre aqueles filogeneticamente mais antigos do encéfalo e influenciam fortemente a forma como o indivíduo percebe o mundo ao seu redor. Um estudo realizado na Itália com 364 pacientes com histórico de COVID-

19 há pelo menos 7 meses, demonstrou o entrelaçamento entre humor, qualidade de vida e funcionamento olfativo, uma vez que mais da metade dos participantes atingiu o ponto de corte para todas as escalas de disfunção olfativa e sofrimento psicológico. Mais especificamente, entre as escalas de percepção olfativa empregadas no estudo, o prejuízo na qualidade de vida relacionada ao olfato foi associado aos níveis mais altos de sofrimento psicológico (BOCHICCHIO et al., 2023).

Há a evidência de que os efeitos mais comuns dos déficits quimiossensoriais estão relacionados à apreciação hedônica de alimentos e odores. No entanto, é sabido que uma porcentagem alarmantemente alta de pacientes relata uma diminuição do prazer de viver, depressão, perda de apetite e perda de peso. Esses dados reforçam a necessidade dos profissionais de saúde e até mesmo do público em geral estarem cientes e vigilantes quanto às consequências potencialmente graves das perdas olfatórias e gustatórias nos pacientes com síndrome pós-COVID-19 (COELHO et al., 2021).

A particularidade do início súbito dos déficits quimiossensoriais nos quadros de COVID-19 é relevante no declínio da qualidade de vida. No caso dos pacientes que possuem alterações olfatórias em decorrência de rinosinusites crônica, por exemplo, em que início dos sintomas é crônico, gradual e possui flutuação, ocorre uma melhor adaptação dos indivíduos, com menor impacto na saúde mental. Além disso, o fato do prognóstico da anosmia nas síndromes pós-COVID-19 ainda ser pouco compreendido também contribui para uma sequela psicológica mais grave (LUONG et al., 2022).

A repercussão no quadro psicológico é tão importante que já foi demonstrado que o risco de indivíduos com anosmia desenvolverem uma ideação suicida é maior do que para indivíduos sem distúrbios sensoriais. Esse achado destaca a importância do paladar e do olfato como determinante da qualidade de vida mental do indivíduo, uma vez que sua integridade é crucial para o desenvolvimento das funções vitais (VAIRA et al., 2022).

Um estudo brasileiro realizado em 2021 foi o primeiro estudo a demonstrar associações entre disfunções neuropsiquiátricas com funções quimiossensoriais ao avaliar casos moderados ou graves de COVID-19. Foi demonstrada associação significativa entre disfunções cognitivas (como queixas subjetivas de memória e desempenho na recordação da lista de palavras) e alterações nas funções olfativas e gustativas pós-COVID-19. O teste de memória de lista de palavras é utilizado para avaliar a memória episódica, que é a capacidade de aprender, reservar e recuperar informações subjetivas da vida diária e que é prejudicada na doença de Alzheimer e fortemente relacionada ao hipocampo e suas conexões. Tais averiguações reforçam a ideia de que a

associação da perda quimiossensorial e diminuição da função de memória na síndrome pós-COVID-19 ocorre em decorrência da interação complexa de várias estruturas cerebrais (DAMIANO et al., 2022).

Do ponto de vista anatômico, o déficit de memória particularmente pode ser explicado pela extensão da inflamação dos bulbos olfatórios para o lobo frontal e córtex pré-frontal, gerando um atraso no processamento da memória percebido pelos pacientes como confusão mental, também chamada de névoa mental (DOTY, 2017). Dessa forma, estudos sugerem que a persistência de distúrbios do olfato pode aumentar a probabilidade de desenvolver doenças neurológicas a longo prazo (DI STADIO et al., 2022)(SONG et al., 2021)(DE MELO et al., 2021).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Estimar a frequência de comprometimento quimiossensorial após a fase aguda da COVID-19 e a sua associação com o desenvolvimento de transtornos neuropsiquiátricos.

3.2 Objetivos específicos

1. Estimar a prevalência dos déficits olfatórios e gustatórios em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2, no Estado do Mato Grosso Sul.
2. Descrever a ocorrência de sintomas neuropsiquiátricos e déficits de memória em pacientes pós infecção pelo SARS-CoV-2.
3. Verificar a associação entre a perda olfatória e sua duração com o declínio na qualidade de vida dos pacientes e o desenvolvimento de distúrbios neuropsiquiátricos.

4. METODOLOGIA

4.1 Delineamento, local e período da pesquisa

Trata-se de um estudo descritivo transversal fundamentado em dados primários coletados por meio de um questionário online destinado a pessoas com síndrome pós-COVID-19. O questionário online foi disponibilizado a partir da plataforma online Survey Monkey e divulgado por mídias sociais (WhatsApp, Facebook, Instagram e Twitter) (Figura 1), ficando disponível para acesso e recebimento de respostas entre maio a julho de 2023.

Figura 1- Convite utilizado para a divulgação da pesquisa nas mídias sociais.



4.2 População do estudo

Foram elegíveis ao estudo indivíduos moradores do estado do Mato Grosso do Sul, com idade superior a 18 anos e que foram diagnosticados para COVID-19 por um profissional de saúde a partir de 1º de fevereiro de 2020 com base nos sintomas apresentados (desde que o diagnóstico tenha sido estabelecido por um profissional de

saúde) ou com base no resultado de pelo menos um teste laboratorial (PCR em swab nasal, sorologia ou teste de antígeno em swab nasal).

Para este estudo não houve cálculo de tamanho amostral, sendo utilizada a amostragem por conveniência, sendo incluídos todos os participantes que responderam o questionário online e atenderam os critérios de inclusão. Foram excluídos os participantes cujos questionários foram enviados de modo incompleto.

Todos os participantes assinaram o termo de consentimento de modo automático e eletrônico antes do preenchimento do questionário (APÊNDICE 1).

4.3 Dados da pesquisa

O questionário online continha questões objetivas que foram organizadas em seis seções: 1) informações sociodemográficas (4 questões); 2) dados da infecção pelo vírus SARS-CoV-2 (4 questões); 3) dados do distúrbio olfatório (14 questões); 4) avaliação do impacto do distúrbio olfatório na qualidade de vida (17 questões relacionados à alimentação, interações sociais e detecção de perigos e aproveitamento do ambiente); 5) avaliação neuropsiquiátrica (14 questões); e 6) avaliação de memória (8 questões) (APÊNDICE 2).

As 17 questões relacionadas com a avaliação do impacto do distúrbio olfatório na qualidade de vida foram baseadas no questionário de declarações negativas de distúrbios olfativos (QOD-NS). Neste questionário, os pacientes foram apresentados à 17 afirmações para serem respondidas com as seguintes opções: concordo, concordo parcialmente, discordo parcialmente ou discordo em cada uma delas. Essas respostas/opções recebem pontuação que varia de 0 a 4, sendo 0 concordo e 4 discordo. A pontuação total varia 0 a 51. Pontuações mais altas indicam pior qualidade de vida em relação ao distúrbio olfatório avaliado.

A avaliação neuropsiquiátrica por sua vez teve como fundamento o *Clinical Interview Schedule – Revised* (CIS-R), que se trata de uma entrevista psiquiátrica estruturada, relativamente breve e adequada para ser aplicada por entrevistadores leigos. O CIS-R investiga a presença de sintomas, como sintomas somáticos, fadiga, concentração e esquecimento, alterações do sono, irritabilidade, preocupações com o funcionamento corporal, depressão, preocupações, ansiedade, fobias, pânico, compulsões e obsessões.

Na última sessão, relacionada com a avaliação da memória, foi utilizada a Escala de Queixa de Memória (EQM), que é um instrumento composto por sete perguntas graduais de intensidade crescente (0, 1 e 2). Sua pontuação varia de 0 a 14 pontos, mínima e máxima, respectivamente. A escala está dividida em níveis de queixa de memória, que variam de acordo com a pontuação obtida: sem QM (0-2); QM leve (3-5); QM moderada (7-10); e QM acentuada (11-14). Além disso, os respondentes foram instruídos a realizar uma auto avaliação da memória através de uma nota de 1 a 10, sendo 10 o melhor estado possível da memória.

Para evitar duplicidade, ou seja, que um mesmo participante responda o questionário mais de uma vez, foi necessário adicionar o e-mail para acessar o conteúdo da pesquisa (termo de consentimento e questionário). O e-mail não foi armazenado, mas foi necessário para o acesso ao conteúdo da pesquisa e para o envio automático do termo de consentimento para aqueles que consentiram em participar. O tempo médio estimado para responder o questionário foi de 20 minutos.

4.4 Análise de dados

Foi construído um banco de dados específico para a tabulação e organização de todos dados/variáveis. A análise descritiva e a caracterização da amostra foram realizadas a partir da distribuição de frequência das variáveis selecionadas, cálculo de média, desvio-padrão e proporções.

O teste qui-quadrado, ou o teste exato de Fisher quando aplicável, foi utilizado para avaliar a associação estatística entre a perda olfatória com o declínio na qualidade de vida dos pacientes e o desenvolvimento de distúrbios neuropsiquiátricos e déficits de memória. Para verificar a presença de associação, o tempo de perda olfatória foi categorizada em grupos: A) perda há menos de 6 meses, B) perda há mais de 6 meses e C) sem perda olfatória. O nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$) foi adotado para estas análises.

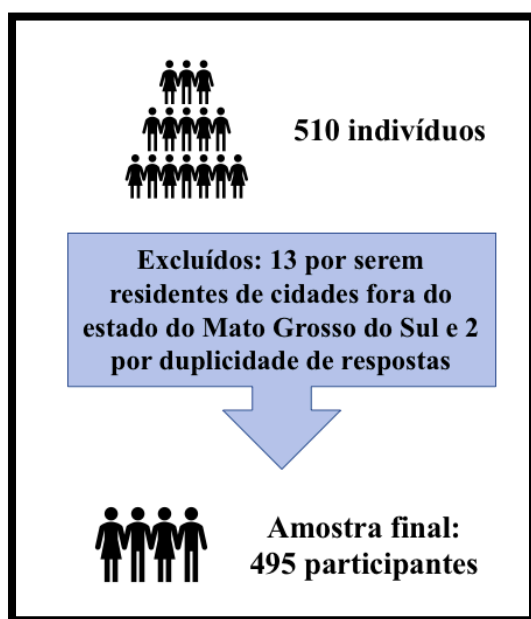
4.5 Aspectos éticos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, sob o título original “Desordens olfativas relacionadas à infecção pelo Covid-19: avaliação do impacto na qualidade de vida através de um estudo observacional on-line”, com CAAE 68676623.0.0000.0021.

5. RESULTADOS

O total de respondentes da pesquisa foi de 510 indivíduos, sendo que, destes, foram excluídos: 13 por serem residentes de cidades fora do estado do Mato Grosso do Sul e 2 por duplicidade de respostas. Ao final, foram incluídos na amostra 495 participantes, por obedecerem a todos os critérios de elegibilidade estabelecidos (Figura 2).

Figura 2 – Fluxograma da seleção da amostra populacional estudada.



A caracterização demográfica dos participantes do estudo está apresentada na Tabela 1, destacando a maior frequência de mulheres adultas com ensino superior, incluindo pós-graduação e ensino superior incompleto.

Tabela 1- Características demográficas dos participantes.

Características demográficas	N	%
<i>Idade</i>		
Até 39 anos	222	44,9%
40 a 60 anos	203	41%
Acima de 60 anos	70	13,9%
<i>Gênero</i>		
Feminino	351	70,9%
Masculino	144	29%
<i>Escolaridade</i>		
Pós Graduação	254	51,3%
Ensino Superior Completo	157	31,7%
Ensino Superior Incompleto	42	8,4%
Ensino Médio Completo	32	6,4%
Ensino Médio Incompleto	8	1,6%
Ensino Básico Completo	2	0,4%

Em relação aos dados do diagnóstico de COVID-19, a maior parte dos respondentes obtiveram por meio exame de PCR (54,9%), seguido por teste de antígeno (35,5%) e sorologia (3,4%); 6% dos indivíduos foram diagnosticados por meio dos sintomas clínicos, sem realização de exames laboratoriais. O tempo pós-infecção entre o primeiro diagnóstico de COVID-19 e a resposta da pesquisa variou de 0,4 a 45 meses (média = 21,7 meses; mediana = 21,0 meses; desvio padrão = 10,2 meses).

Na distribuição dos sintomas apresentados durante o curso clínico da doença, destaque para obstrução nasal (52,5%) e dor de garganta (48,4%), conforme detalhado na Tabela 2.

Tabela 2- Sintomas apresentados durante a fase aguda da COVID-19.

Sintomas	%	N
Dor de cabeça	58,59%	290
Obstrução nasal	52,53%	260
Dor de garganta	48,48%	240
Tosse	45,66%	226
Febre	41,21%	204
Diarreia	13,94%	69
Vômitos	3,84%	19

A respeito do curso clínico e manejo da doença, 94,3% não necessitaram de internação hospitalar e dos 5,6% que necessitaram, 2,6% foram em leito de unidade de terapia intensiva.

As características dos distúrbios de olfato e paladar dos participantes, antes e após a COVID-19, estão destacadas na Tabela 3.

Tabela 3- Características dos distúrbios de olfato e paladar na população estudada.

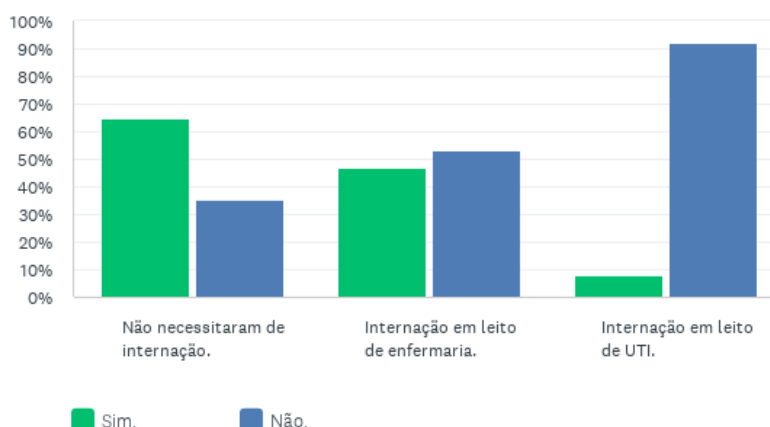
Características dos distúrbios de olfato e paladar na população estudada.	N	%
<i>Dificuldade para sentir cheiros antes da COVID-19</i>		
Sim	49	9,9%
Não	446	90,1%
<i>Dificuldade para sentir gostos antes da COVID-19</i>		
Sim	28	5,6%
Não	467	94,3%
<i>Alteração no olfato durante a infecção pela COVID-19</i>		
Sim	308	62,4%
Não	187	37,5%
<i>Alteração no paladar durante a infecção pela COVID-19</i>		
Sim	301	61%
Não	194	38,9%
<i>Em quanto tempo após o início da COVID-19 notou a perda de olfato?</i>		
Antes do 3 ^o dia	52	16,9%
Entre o 3 ^o e o 7 ^o dia	226	73,4%
Após o 7 ^o dia	27	8,7%
<i>Em quanto tempo após o início da COVID-19 notou a perda de paladar?</i>		
Antes do 3 ^o dia	48	15,9%

Entre o 3 ^o e o 7 ^o dia	224	74,4%
Após o 7 ^o dia	23	7,6%

A Figura 3 apresenta a alteração do olfato segundo necessidade de internação em decorrência da COVID-19, demonstrando que entre os respondentes que apresentaram distúrbios olfatórios, 64% não necessitaram de internação hospitalar.

Figura 3. Gráfico demonstrando a relação entre a perda olfatória e a necessidade de internação durante a fase aguda da doença.

P12 Você apresentou alteração no olfato durante a infecção pelo Covid 19?



Quando apresentados à escala visual de aferição da alteração de olfato e do paladar, os extremos prevaleceram, conforme demonstrado nas Figuras 4 e 5. Aproximadamente 43,8% dos entrevistados referiram nenhuma alteração do paladar e 10,5% referiram incapacidade de sentir qualquer sabor, com os demais distribuídos nas notas entre 1 a 9. A avaliação do olfato apresentou resultados similares, em que 40,9% dos entrevistados referiram não apresentar nenhuma alteração do olfato no momento da avaliação e 10,9% se sentiam incapaz de sentir qualquer odor, com os demais também distribuídos entre as notas de 1 a 9.

A despeito da auto avaliação do olfato durante a realização do questionário, 13,3% dos entrevistados revelaram apresentar parosmia.

Figura 4- Gráfico das notas conferidas ao olfato atualmente.

P16 Baseado na Escala Visual, sendo 0 = nenhuma dificuldade em sentir cheiro e 10 = incapaz de sentir qualquer cheiro, qual nota de 0 a 10 você daria para seu olfato atualmente?

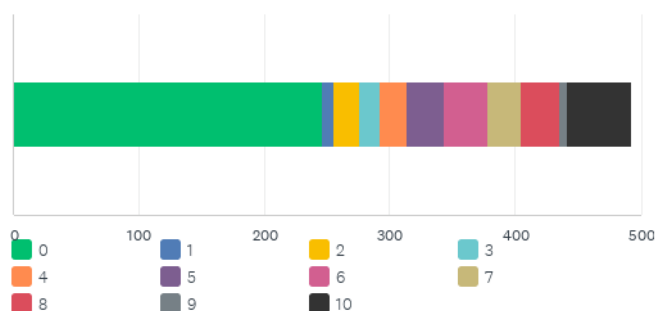
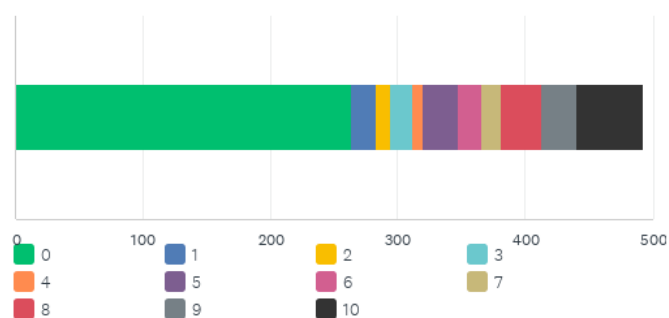


Figura 5- Gráfico das notas conferidas ao paladar atualmente.

P17 Baseado na Escala Visual, sendo 0 = nenhuma dificuldade em sentir gosto e 10 = incapaz de sentir qualquer gosto, qual nota de 0 a 10 você daria para seu paladar atualmente?



Em relação à duração dos distúrbios quimiosensoriais, 21,3% dos participantes da pesquisa apresentavam alteração do olfato e 13,2% alteração do paladar há mais de 1 ano. Destaca-se que entre os indivíduos que apresentavam perda de olfato há mais de 1 ano, 66,6% demonstraram grande incomodo com este sintoma, enquanto os que apresentavam os sintomas há menos de 3 meses revelaram maior discrepância na mesma

avaliação, com 37,5% manifestando grande incomodo e a mesma proporção (37,5%) revelando pouca insatisfação. Os achados no tocante das alterações de paladar foram similares. Evidenciou-se ainda que dentre os indivíduos acometidos com distúrbios olfatórios apenas 14,2% realizaram algum tratamento para esta finalidade, sendo que treinamento olfatório foi a opção terapêutica predominante (40%).

A tabela 4 apresenta a distribuição conjunta da variável “tempo/duração da perda olfatória” com as demais variáveis do estudo. De forma global, foi evidenciada associação entre a perda olfatória (independente da sua duração) e o declínio de qualidade de vida em todas as afirmações apresentadas (baseadas no QOD-NS).

Em relação à associação entre a perda olfatória e ocorrência de sintomas neuropsiquiátricos, foi verificada maior ocorrência dos sintomas nos indivíduos com perda olfatória (independente do tempo do distúrbio) em 7 de 9 aspectos pesquisados, sendo eles: sensação de tristeza ou depressão, sensação de estar impaciente com as pessoas ao redor, incapacidade de gostar pelas coisas como antigamente, sensação de desesperança em relação ao futuro, sensação de ansiedade ou nervosismo, sensação de tensão muscular e experiência de ansiedade intensa gerando pânico. Destaca-se a mesma associação com o distúrbio olfatório foi observada quando questionados sobre a auto-percepção de problema de memória (Tabela 5).

O comprometimento da memória atual em relação ao período anterior à pandemia de COVID-19 mostrou-se elevado (resposta “muito pior”) em 23,2% da amostra, com destaque para o grupo com perda olfatória há 6 meses ou mais, em que esta resposta foi encontrada em 46% dos indivíduos.

No grupo sem alteração de olfato, também foi relatada uma piora na memória atual pior. Contudo, a resposta predominante foi “pouco pior”, em 69,6% do grupo. Quando observada a resposta para a mesma pergunta no grupo com perda olfatória até 6 meses, predominou-se a resposta “pouco pior”, em 60% dos indivíduos. Os resultados relacionados às demais análises do impacto da memória e sua associação com o déficit olfatório estão demonstrados na Tabela 6.

Tabela 4- Apresentação da significância do coeficiente de associação entre o tempo de perda olfatória e o impacto na qualidade de vida.

	Perda olfatória			p-valor*
	6 meses ou mais n (%)	Até 6 meses n (%)	Sem alteração de olfato n (%)	
<i>Mudança na preferência de bebidas ou comidas devido alteração no olfato</i>				
Concordo	46 (67.6)	8 (11.8)	14 (20.6)	<0.001
Discordo	21 (25.0)	4 (4.8)	59 (70.2)	
<i>Preocupação em não se acostumar com as mudanças do olfato</i>				
Concordo	49 (65.3)	8 (10.7)	18 (24.0)	<0.001
Discordo	19 (27.9)	4 (5.9)	45 (66.2)	
<i>Sensação de maior ansiedade devido à alteração no olfato</i>				
Concordo	39 (52.7)	9 (12.2)	26 (35.1)	0.003
Discordo	28 (35.0)	3 (3.8)	49 (61.2)	
<i>A maioria dos problemas são causados pelas alterações no olfato</i>				
Concordo	19 (61.3)	5 (16.1)	7 (22.6)	0.012
Discordo	50 (44.2)	7 (6.2)	56 (49.6)	
<i>Incômodo durante as refeições devido à alterações no olfato</i>				
Concordo	50 (70.4)	4 (5.6)	17 (23.9)	<0.001
Discordo	19 (24.4)	8 (10.3)	51 (65.4)	

<i>Menor frequência de visitas à amigos e parentes devido à alterações no olfato</i>				
Concordo	11 (57.9)	5 (26.3)	3 (15.8)	0.002
Discordo	53 (43.4)	7 (5.7)	62 (50.8)	
<i>Maior esforço para conseguir relaxar devido à alterações no olfato</i>				
Concordo	29 (76.3)	1 (2.6)	8 (21.1)	<0.001
Discordo	37 (34.9)	11 (10.4)	58 (54.7)	
<i>Problemas de peso devido à alterações no olfato</i>				
Concordo	22 (61.1)	8 (22.2)	6 (16.7)	<0.001
Discordo	44 (40.7)	3 (2.8)	61 (56.5)	
<i>Sensação de isolamento devido à alterações no olfato</i>				
Concordo	15 (65.2)	7 (30.4)	1 (4.3)	<0.001
Discordo	51 (42.5)	5 (4.2)	64 (53.3)	
<i>Evitar grupo de pessoas devido à alterações no olfato</i>				
Concordo	15 (65.2)	7 (30.4)	1 (4.3)	<0.001
Discordo	50 (41.3)	5 (4.1)	66 (54.5)	
<i>Alteração na alimentação (comer menos ou mais) devido à alteração no olfato</i>				
Concordo	28 (70.0)	4 (10.0)	8 (20.0)	<0.001
Discordo	40 (33.6)	8 (6.7)	71 (59.7)	
<i>Medo de ficar exposto à perigos (ex. gases) devido à dificuldades no olfato</i>				
Concordo	49 (58.3)	9 (10.7)	26 (31.0)	<0.001
Discordo	21 (25.9)	3 (3.7)	57 (70.4)	

<i>Problemas em executar atividades da vida diária devido à alteração no olfato</i>				
Concordo	28 (66.7)	7 (16.7)	7 (16.7)	<0.001
Discordo	38 (36.2)	5 (4.8)	62 (59.0)	
<i>Problemas no relacionamento com a esposa/marido devido à alteração no olfato</i>				
Concordo	20 (83.3)	2 (8.3)	2 (8.3)	<0.001
Discordo	41 (36.0)	9 (7.9)	64 (56.1)	
<i>Aumento na sensação de ansiedade devido à alteração no olfato</i>				
Concordo	39 (52.7)	9 (12.2)	26 (35.1)	0.003
Discordo	28 (35.0)	3 (3.8)	49 (61.2)	

*Teste Exato de Fisher

Tabela 5- Associação entre a perda olfatória e a ocorrência de sintomas neuropsiquiátricos nos participantes.

	Perda olfatória			p-valor*
	6 meses ou mais n (%)	Até 6 meses n (%)	Sem alteração de olfato n (%)	
<i>Problemas para pegar no sono ou voltar a dormir</i>				
Não	36 (12.5)	11 (3.8)	242 (38.7)	0.041
Sim	41 (20.4)	4 (2.0)	156 (77.6)	
<i>Sensação de tristeza ou depressão</i>				
Não	32 (9.8)	3 (0.9)	290 (89.2)	<0.001
Sim	45 (27.3)	12 (7.3)	108 (65.5)	
<i>Sensação de estar impaciente ou irritável com as pessoas ao seu redor</i>				
Não	27 (9.7)	4 (1.4)	246 (88.8)	<0.001
Sim	50 (23.5)	11 (5.2)	152 (71.4)	
<i>Capacidade de gostar e se interessar pelas coisas como antigamente</i>				
Não	44 (24.0)	7 (3.8)	132 (72.1)	<0.001**
Sim	33 (10.7)	8 (2.6)	266 (86.6)	
<i>Sensação de completa desesperança em relação ao futuro</i>				
Não	51 (13.5)	6 (1.6)	322 (85.0)	<0.001**
Sim	26 (23.6)	9 (8.2)	75 (68.2)	
<i>Maior preocupação com as coisas do que deveria estar</i>				

Não	23 (10.2)	10 (4.4)	193 (85.4)	0.002*
Sim	54 (20.5)	5 (1.9)	205 (77.7)	
<i>Sensação de ansiedade ou nervosismo</i>				
Não	18 (8.3)	9 (4.1)	191 (87.6)	<0.001
Sim	59 (21.7)	6 (2.2)	207 (76.1)	
<i>Sensação dos músculos estarem tensos, impossibilitando relaxar</i>				
Não	21 (9.1)	10 (4.3)	200 (86.6)	<0.001**
Sim	56 (21.6)	5 (1.9)	198 (76.4)	
<i>Sensação de ansiedade intensa, gerando pânico/sensação de desmaio</i>				
Não	50 (13.5)	4 (1.1)	317 (85.4)	<0.001
Sim	27 (22.7)	11 (9.2)	81 (68.10)	
<i>Considera-se com problema de memória</i>				
Não	18 (8.9)	0 (0.0)	185 (91.1)	<0.001
Sim	59 (20.6)	15 (5.2)	213 (74.2)	

*Teste exato de Fisher; **Teste qui-quadrado.

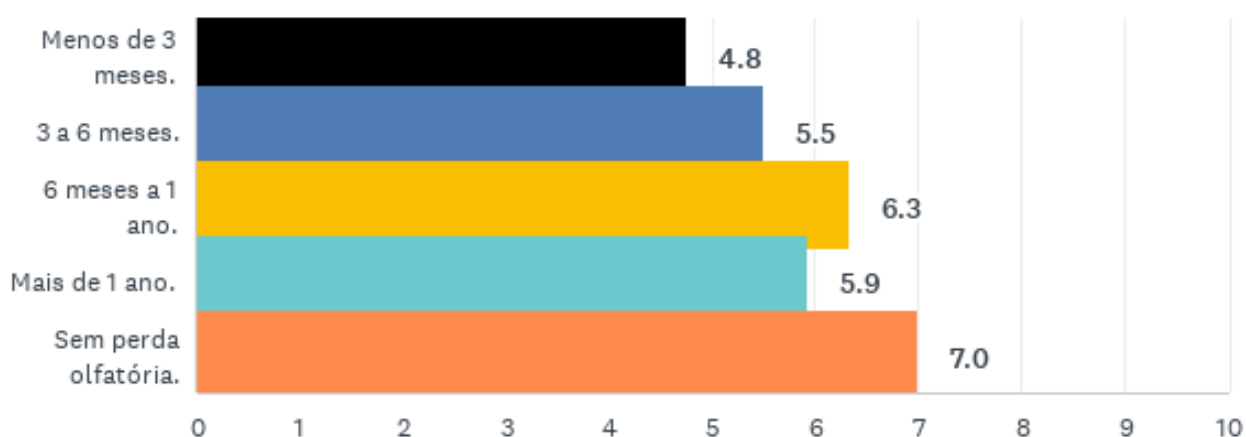
Tabela 6- Impacto da perda olfatória e a auto-análise da memória dos participantes.

	Perda olfatória			p-valor*
	6 meses ou mais n (%)	Até 6 meses n (%)	Sem alteração de olfato n (%)	
<i>Como esta sua memória em comparação à logo antes da pandemia?</i>				
Igual ou melhor	10 (6.7)	2 (1.3)	138 (92.0)	<0.001
Muito pior	36 (31.6)	4 (3.5)	74 (64.9)	
Pouco pior	31 (13.7)	9 (4.0)	186 (82.3)	
<i>Como esta sua memória em comparação com a de outras pessoas de sua idade?</i>				
Igual ou melhor	22 (9.9)	4 (1.8)	196 (88.3)	<0.001
Muito pior	23 (37.7)	1 (1.6)	37 (70.6)	
Pouco pior	32 (15.5)	10 (4.8)	165 (79.7)	
<i>Como esta sua memória em comparação com a quando você era mais jovem?</i>				
Igual ou melhor	3 (4.1)	1 (1.4)	70 (94.6)	<0.001
Muito pior	42 (27.8)	4 (2.6)	105 (69.5)	
Pouco pior	32 (12.1)	10 (3.8)	223 (84.2)	

*Teste Exato de Fisher.

A figura 6 apresenta um gráfico em que está demonstrada a média das notas conferidas pelos respondentes à sua memória, sendo 1 a pior possível e 10 a melhor possível. A maior média (nota 7,0) pertenceu ao grupo sem perda olfatória, enquanto a menor média (nota 4,8) foi dada pelo grupo com perda olfatória há menos de 3 meses.

Figura 6- Gráfico da relação do tempo de perda olfatória com a nota dada para a memória atual.



6. DISCUSSÃO

Diante do impacto da pandemia de COVID-19 em todo o mundo, os distúrbios quimiossensoriais ganharam maior importância como marcadores importantes a serem considerados, não apenas no diagnóstico da doença, uma vez que possuem alta prevalência, mas também na evolução clínica após a fase aguda da COVID-19. Objetivamos nesta dissertação caracterizar o comprometimento quimiossensorial após COVID-19 em indivíduos residentes do Estado do Mato Grosso do Sul, bem como o seu relacionamento com o desenvolvimento de transtornos neuropsiquiátricos. De modo geral, os dados do estudo indicam e reforçam a necessidade de seguimento contínuo dos casos de comprometido quimiossensorial pós-COVID-19, especialmente para o monitoramento e intervenção precoce na ocorrência de sintomas neuropsiquiátricos.

No tocante a frequência dos sintomas, nessa pesquisa, os mais relatados foram os de obstrução nasal e dor de garganta. Em relação aos distúrbios quimiossensoriais, houve predomínio do declínio do olfato e paladar, sendo que uma pequena parcela apresentou perda de paladar sem queixas olfatórias. A literatura apresenta resultados variados sobre a prevalência destes sintomas, o que pode ser explicado pela forma de avaliação das disfunções sensoriais (objetiva ou subjetiva). Uma metanálise com 8438 pacientes revelou que cerca de 41% e 38% dos pacientes com diagnóstico confirmado de COVID-19 apresentavam disfunções olfativas ou gustativas, respectivamente (AGYEMAN et al., 2020).

Do ponto de vista da evolução clínica, a grande maioria dos pacientes (94,3%) apresentaram manifestações leves da doença, não necessitando de internação hospitalar. Tal achado corrobora evidências de que a disfunção olfativa pode ter valor prognóstico na previsão de gravidade da COVID-19, uma vez que a perda olfatória mostra-se associada a doenças mais brandas, que não requerem internação (KARAMALI; ELLIOTT; HOPKINS, 2022). Apesar disto, é importante levar em consideração que a distribuição da idade do nosso estudo obteve maioria indivíduos com faixa etária entre 18 e 39 anos, que possuem menor propensão de evoluir com sintomatologia grave.

Sobre a evolução temporal dos sintomas, a maior parte dos indivíduos revelaram que os distúrbios quimiossensoriais tiveram início entre o 3^o e 7^o dia pós-início dos sintomas e 13,3% dos entrevistados relataram apresentar parosmia, explicado como um cheiro distorcido na presença de um odor familiar. Acredita-se que a parosmia ocorra

quando apenas alguns receptores olfativos são funcionais, distorcendo assim o padrão usual de ativação olfatória. É provável que este mecanismo ocorra durante a recuperação e regeneração neural (FERDENZI et al., 2021).

Em relação à duração dos distúrbios quimiossensoriais, 21,3% dos participantes da pesquisa apresentavam alteração do olfato e 13,2% alteração do paladar há mais de 1 ano, sendo que 66,6% destes demonstraram grande incomodo com este sintoma. Algumas teorias já foram propostas para explicar a persistência dos déficits sensoriais em certos indivíduos, uma vez que é sabida a capacidade de regeneração das células do epitélio olfatório. Uma teoria relevante é a que aponta que as disfunções quimiossensoriais persistentes podem ter relação com alterações crônicas do sistema nervoso central, podendo contribuir inclusive para o desenvolvimento ou agravamento de doenças neurológicas crônicas, como doença de Parkinson ou desfechos psiquiátricos (BUSSIÈRE et al., 2021). Essa hipótese foi fundamental na motivação desta pesquisa e revela a importância destes pacientes com anosmia/disgeusia persistentes serem acompanhados para a documentação do desenvolvimento de sequelas neurológicas.

O manual de orientação no diagnóstico e tratamento dos distúrbios do olfato da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia afirma com clareza que todos os pacientes com perda olfatória devem ter o tratamento iniciado o mais precocemente possível, uma vez que até mesmo em perdas de longa data podem ter bons resultados (ROITHMANN et al., [s.d.]). Apesar desta recomendação, dentre os indivíduos acometidos com distúrbios olfatórios, apenas a minoria respondeu que havia realizado algum tratamento para esta finalidade, sendo que treinamento olfatório foi a opção terapêutica predominante (40%).

Estes baixos índices de tratamento dos distúrbios quimiossensoriais devem ser uma preocupação de saúde pública, uma vez que a intervenção na progressão destes déficits previne possíveis distúrbios neuropsiquiátricos. O treinamento olfativo, por exemplo, é um método fácil e acessível na reabilitação do olfato, sendo capaz de modular as funções neurais envolvidas na detecção de odores e influenciar funções cognitivas superiores, resultando em melhor desempenho na percepção de odores e com propensão à reabilitação cognitiva. A técnica recomendada consiste em cheirar uma combinação de quatro odores diferentes (por exemplo, rosa, eucalipto, limão e cravo) por 20 segundos cada, duas vezes ao dia por pelo menos 3 meses em pacientes com anosmia persistente devido à COVID-19 (OJHA; DIXIT, 2022).

Os achados da avaliação da influência dos distúrbios quimiossensoriais sobre a qualidade de vida revelou associação entre o desenvolvimento de sintomas

neuropsiquiátricos e a perda olfativa, inclusive em decorrência do tempo de duração da disfunção olfativa

Destaca-se que as pontuações mais elevadas, que representam o maior impacto na qualidade de vida, foram atribuídas pelos indivíduos com parosmia. Um estudo que avaliou os fatores de risco e características clínicas associadas ao desenvolvimento de parosmia em pacientes com disfunção olfativa relacionada à COVID-19, encontrou resultados semelhantes, em que foram encontrados relatos de uma qualidade de vida significativamente pior medida pelo QOD-NS (LERNER et al., 2022).

Até o momento, poucos estudos relataram um efeito detalhado da anosmia na qualidade de vida em pacientes com COVID-19 ou após a fase aguda da doença, no entanto, há uma gama que apoia o fato da disfunção olfativa ter impacto na qualidade de vida, devido à perda de prazer alimentar, interação social e incidência de depressão (SOLER et al., 2020)(ALSHAKHS et al., 2021)(DAMIANO et al., 2022). Dentre os nossos resultados, os cenários mais frequentes pelos distúrbios quimiossensoriais foram os relacionados com o receio de estar exposto a perigos como gases e alimentos estragados, o medo de nunca se acostumar com a condição atual, o aumento da ansiedade e a perda do prazer alimentar.

Uma revisão atualizada realizada na Suécia levantou a hipótese de que limitações nas atividades diárias ocasionadas pelos distúrbios quimiossensoriais, impactando negativamente na qualidade de vida, aumentem também a probabilidade de ocorrência de depressão. Isto porque a diminuição do prazer alimentar, a sensação de desconexão social e as preocupações relacionadas à higiene pessoal, podem levar a uma diminuição na participação social e tornar as pessoas mais suscetíveis a sentimentos depressivos. Além disso, o estudo levanta uma segunda hipótese, em que a própria perda olfatória pode ser capaz de afetar o funcionamento cerebral, em especial a regulação das emoções, uma vez que um bulbo olfatório disfuncional enviaria menor quantidade de sinais para os córtex cerebrais (CROY; NORDIN; HUMMEL, 2014).

Em nossa amostra, foi identificada diferença estatisticamente significativa entre pessoas com perda olfatória há mais de 6 meses e sem perda olfatória, quando interrogados sobre a percepção do sentimento de tristeza ou depressão. Esta diferença também foi revelada quando questionados sobre sentimentos de ansiedade ou nervosismo.

Achados de estudos anteriores sugerem que os sintomas neuropsiquiátricos persistentes após a infecção pelo SARS-CoV-2 podem estar ligados à presença de

neuroinflamação. Isto porquê foi identificada uma correlação entre níveis elevados de interleucina-4, interleucina-6 e proteína C-reativa com a persistência de sintomas como depressão, distúrbios do sono, fadiga e ansiedade (JUNG et al., 2023). Um estudo realizado com 14.748 pacientes na Inglaterra e 2.905 pacientes na Holanda identificou achados semelhantes, ratificando a ideia de que a ativação da resposta imunológica após a doença COVID-19 pode desencadear um processo de neuroinflamação, resultando em diversas complicações neuropsiquiátricas (MILANESCHI et al., 2021).

Dentre as sequelas neurológicas persistentes, a disfunção cognitiva é um dos aspectos mais proeminentes da síndrome pós-COVID-19, descrita como “névoa cerebral”. Essa condição se caracteriza pela deterioração das habilidades de memória, atenção, concentração e processamento de informações (DI STADIO et al., 2022). Do ponto de vista anatômico, é possível explicar esta associação a partir da inflamação do bulbo olfatório (responsável pelo déficit olfatório), que pode alcançar o lobo frontal e mais especificamente o córtex pré frontal, criando um atraso no processamento da memória (CINELLI; FERREYRA-MOYANO; BARRAGAN, 1987).

Quando os participantes do nosso estudo foram investigados sobre a ocorrência de distúrbios de memória, 76,6% do grupo com perda olfatória há mais de 6 meses considerou-se com perda de memória, contra 54% do grupo sem perda olfatória.

Quando estimulado a conferir uma nota para a memória atual, a menor média de nota dada pelos participantes (nota 4,8) foi dada pelo grupo com perda olfatória há menos de 3 meses.

Alguns autores mencionam que existem limitações perceptíveis na avaliação da memória e alterações cognitivas relacionadas à atual epidemia de coronavírus, principalmente pelo número desconhecido de casos infectados que não apresenta sinais de distúrbios neurológicos, e a existência de poucas pesquisas clínicas que confirmem a ligação entre o nível de declínio cognitivo e de memória a curto e longo prazo em decorrência da COVID-19 (DEHGHANI et al., 2022).

Os resultados encontrados neste estudo reforçam a hipótese de que existe uma associação entre os distúrbios quimiossensoriais na síndrome pós-COVID-19 e os sintomas neuropsiquiátricos, contudo algumas limitações do estudo precisam ser destacadas.

A principal limitação encontra-se no fato de que por se tratar de uma pesquisa online, há vulnerabilidade tanto na coleta dos dados quanto na confiabilidade dos mesmos. Emerge a presença de fatores que restringem a obtenção de uma amostra mais

diversificada, como as barreiras impostas pela variação socioeconômica, as restrições associadas à faixa etária e o fato de que alguns indivíduos com graus mais elevados de comprometimento cognitivo e/ou psiquiátrico podem ter sido menos propensos a aceitar a inscrição ou a cumprir toda a avaliação. Além disso, os dados gerados por autorrelatos e não por medidas objetivas, são satisfatórios para avaliar sintomas mas dificultam a precisão no diagnóstico tanto dos distúrbios quimiossensoriais quanto dos transtornos neuropsiquiátricos. Por fim, é necessário considerar que por se tratar de um estudo transversal os indivíduos foram avaliados em um único momento, impossibilitando avaliar a evolução do quadro.

7. CONCLUSÃO

A partir de uma avaliação através de um questionário online, nosso estudo foi capaz de caracterizar o perfil de comprometimento quimiossensorial em indivíduos infectados pela COVID-19 do Estado do Mato Grosso do Sul, demonstrando que 62,4% dos indivíduos apresentaram declínio do olfato, 61% declínio do paladar e 13,3% apresentaram parosmia.

No que se refere ao impacto dos distúrbios quimiossensoriais na qualidade de vida dos respondentes, foi identificado impacto negativo em todos os indivíduos com déficits sensoriais, sendo que o grupo mais afetado foi o que inclui os indivíduos com parosmia..

Em relação a ocorrência de sintomas neuropsiquiátricos foi identificada um incremento entre os respondentes com déficit olfatório, assim como um incremento nos distúrbios de memória.

REFERÊNCIAS

1. AGYEMAN, A. A. et al. Smell and Taste Dysfunction in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clinic Proceedings*, v. 95, n. 8, p. 1621–1631, ago. 2020.
2. ALSHAKHS, A. et al. The Association of Smell and Taste Dysfunction with COVID19, And Their Functional Impacts. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*, 23 Jan. 2021.
3. BAIG, A. M.; SANDERS, E. C. Potential neuroinvasive pathways of SARS-CoV-2: Deciphering the spectrum of neurological deficit seen in coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Journal of Medical Virology*, v. 92, n. 10, p. 1845–1857, out. 2020.
4. BOCHICCHIO, V. et al. Olfactory-related quality of life impacts psychological distress in people with COVID-19: The affective implications of olfactory dysfunctions. *Journal of Affective Disorders*, v. 323, p. 741–747, fev. 2023.
5. BOURGONJE, A. R. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV -2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID -19). *The Journal of Pathology*, v. 251, n. 3, p. 228–248, jul. 2020.
6. BRANDÃO NETO, D. et al. Chemosensory Dysfunction in COVID-19: Prevalences, Recovery Rates, and Clinical Associations on a Large Brazilian Sample. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, v. 164, n. 3, p. 512–518, mar. 2021.
7. BUSSIÈRE, N. et al. Chemosensory Dysfunctions Induced by COVID- 19 Can Persist up to 7 Months: A Study of Over 700 Healthcare Workers. *Chemical Senses*, v. 46, 2021.
8. CHARY, E. et al. Prevalence and Recovery From Olfactory and Gustatory Dysfunctions in Covid-19 Infection: A Prospective Multicenter Study. *American Journal of Rhinology & Allergy*, v. 34, n. 5, p. 686–693, set. 2020.
9. CHUNG, T. W.-H. et al. Olfactory Dysfunction in Coronavirus Disease 2019 Patients: Observational Cohort Study and Systematic Review. *Open Forum Infectious Diseases*, v. 7, n. 6, p. ofaa199, 1 jun. 2020.
10. CINELLI, A. R.; FERREYRA-MOYANO, H.; BARRAGAN, E. Reciprocal functional connections of the olfactory bulbs and other olfactory related areas with the prefrontal cortex. *Brain Research Bulletin*, v. 19, n. 6, p. 651–661, dez. 1987.
11. COELHO, D. H. et al. Quality of life and safety impact of COVID-19 associated smell and taste disturbances. *American Journal of Otolaryngology*, v. 42, n. 4, p. 103001, jul. 2021.
12. CROY, I.; NORDIN, S.; HUMMEL, T. Olfactory Disorders and Quality of Life-- An Updated Review. *Chemical Senses*, v. 39, n. 3, p. 185–194, 1 mar. 2014.
13. CUI, C. et al. Approaching Otolaryngology Patients During the COVID-19 Pandemic. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, v. 163, n. 1, p. 121–131, jul. 2020.

14. DAHER, V. B. et al. Anosmia: A marker of infection by the new corona virus. *Respiratory Medicine Case Reports*, v. 31, p. 101129, 2020.
15. DAMIANO, R. F. et al. Association between chemosensory impairment with neuropsychiatric morbidity in post-acute COVID-19 syndrome: results from a multidisciplinary cohort study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 28 maio 2022.
16. DE MELO, G. D. et al. COVID-19–related anosmia is associated with viral persistence and inflammation in human olfactory epithelium and brain infection in hamsters. *Science Translational Medicine*, v. 13, n. 596, p. eabf8396, 2 jun. 2021.
17. DEHGHANI, A. et al. The potential impact of Covid-19 on CNS and psychiatric sequels. *Asian Journal of Psychiatry*, v. 72, p. 103097, jun. 2022.
18. DI STADIO, A. et al. Olfactory Dysfunction, Headache, and Mental Clouding in Adults with Long-COVID-19: What Is the Link between Cognition and Olfaction? A Cross-Sectional Study. *Brain Sciences*, v. 12, n. 2, p. 154, 24 jan. 2022.
19. DOTY, R. L. Olfactory dysfunction in neurodegenerative diseases: is there a common pathological substrate? *The Lancet Neurology*, v. 16, n. 6, p. 478–488, jun. 2017.
20. DOTY, R. L. The Olfactory Dysfunction of COVID-19. *Seminars in Neurology*, v. 43, n. 2, p. 260–267, abr. 2023.
21. ERSKINE, S. E.; PHILPOTT, C. M. An unmet need: Patients with smell and taste disorders. *Clinical Otolaryngology*, v. 45, n. 2, p. 197–203, mar. 2020.
22. FERDENZI, C. et al. Recovery From COVID-19-Related Olfactory Disorders and Quality of Life: Insights From an Observational Online Study. *Chemical Senses*, v. 46, p. bjab028, 1 jan. 2021.
23. FRASNELLI, J.; HUMMEL, T. Olfactory dysfunction and daily life. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, v. 262, n. 3, p. 231–235, mar. 2005.
24. GEBEYEHU, D. T. et al. Disability-adjusted life years (DALYs) based COVID-19 health impact assessment: a systematic review. *BMC Public Health*, v. 23, n. 1, p. 334, 15 fev. 2023.
25. HOFFMANN, M. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, v. 181, n. 2, p. 271–280.e8, abr. 2020.
26. HOPKINS, C. et al. Six month follow-up of self-reported loss of smell during the COVID-19 pandemic. *Rhinology journal*, v. 0, n. 0, p. 0–0, 1 dez. 2020.
27. HOPKINS, C.; SURDA, P.; KUMAR, N. Presentation of New Onset Anosmia During the COVID-19 Pandemic. *Rhinology journal*, v. 58, n. 3, p. 295–298, 1 jun. 2020.

28. JUNG, Y. H. et al. Neurological and Psychiatric Manifestations of Post-COVID-19 Conditions. *Journal of Korean Medical Science*, v. 38, n. 11, p. e83, 2023.
29. KARAMALI, K.; ELLIOTT, M.; HOPKINS, C. COVID-19 related olfactory dysfunction. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*, v. 30, n. 1, p. 19–25, 1 fev. 2022.
30. LECHIEN, J. 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. 277, n. 8, p. 2251–2261, ago. 2020.
31. LERNER, D. K. et al. Clinical Features of Parosmia Associated With COVID -19 Infection. *The Laryngoscope*, v. 132, n. 3, p. 633–639, mar. 2022.
32. LIU, D. T. et al. Depression Symptoms and Olfactory-related Quality of Life. *The Laryngoscope*, v. 132, n. 9, p. 1829–1834, set. 2022a.
33. LIU, N. et al. Systematic review and meta-analysis of olfactory and gustatory dysfunction in COVID-19. *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases*, v. 117, p. 155–161, abr. 2022b.
34. LUONG, T. et al. Impact of COVID -19 versus chronic rhinosinusitis/rhinitis associated olfactory dysfunction on health utility and quality of life. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*, v. 7, n. 5, p. 1299–1307, out. 2022.
35. MAHALI, M.; COOLIDGE, F. L. On the relationship between neurocognitive measures and olfactory dysfunction in COVID-19 patients with and without anosmia. *Brain, Behavior, & Immunity - Health*, v. 30, p. 100632, jul. 2023.
36. MILANESCHI, Y. et al. Association of inflammation with depression and anxiety: evidence for symptom-specificity and potential causality from UK Biobank and NESDA cohorts. *Molecular Psychiatry*, v. 26, n. 12, p. 7393–7402, dez. 2021.
37. MOEIN, S. T. et al. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. *International Forum of Allergy & Rhinology*, v. 10, n. 8, p. 944–950, ago. 2020.
38. NEGOUAS, S. et al. Olfactory bulb volume predicts therapeutic outcome in major depression disorder. *Brain Imaging and Behavior*, v. 10, n. 2, p. 367–372, jun. 2016.
39. NORDIN, S. et al. Effects of smell loss on daily life and adopted coping strategies in patients with nasal polyposis with asthma. *Acta Oto-Laryngologica*, v. 131, n. 8, p. 826–832, ago. 2011.
40. OJHA, P.; DIXIT, A. Olfactory training for olfactory dysfunction in COVID-19: A promising mitigation amidst looming neurocognitive sequelae of the pandemic. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, v. 49, n. 4, p. 462–473, abr. 2022.
41. PALHETA NETO, F. X. et al. Anormalidades sensoriais: olfato e paladar. *Arquivos Internacionais de Otorrinolaringologia (Impresso)*, v. 15, n. 3, p. 350–358, set. 2011.

42. PARMA, V. et al. More Than Smell—COVID-19 Is Associated With Severe Impairment of Smell, Taste, and Chemesthesis. *Chemical Senses*, v. 45, n. 7, p. 609–622, 9 out. 2020.
43. ROITHMANN, R. et al. Manual de orientação no diagnóstico e tratamento dos distúrbios do olfato. [s.d.].
44. SANIASIAYA, J.; ISLAM, M. A.; ABDULLAH, B. Prevalence of Olfactory Dysfunction in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Meta-analysis of 27,492 Patients. *The Laryngoscope*, v. 131, n. 4, p. 865–878, abr. 2021.
45. SEIDEN, A. M. Postviral olfactory loss. *Otolaryngologic Clinics of North America*, v. 37, n. 6, p. 1159–1166, dez. 2004.
46. SHU, C. H. et al. Factors Affecting the Impact of Olfactory Loss on the Quality of Life and Emotional Coping Ability. *Rhinology journal*, v. 49, n. 3, p. 337–341, 1 ago. 2011.
47. SILVA, M. D. M. E. et al. Olfactory dysfunction in Alzheimer's disease Systematic review and meta-analysis. *Dementia & Neuropsychologia*, v. 12, n. 2, p. 123–132, jun. 2018.
48. SILVEIRA, M. A. A. et al. Aspectos das manifestações da síndrome pós-COVID-19: uma revisão narrativa. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, v. 13, n. 12, p. e9286, 11 dez. 2021.
49. SOLER, Z. M. et al. A primer on viral-associated olfactory loss in the era of COVID-19. *International Forum of Allergy & Rhinology*, v. 10, n. 7, p. 814–820, jul. 2020.
50. SONG, W.-J. et al. Confronting COVID-19-associated cough and the post-COVID syndrome: role of viral neurotropism, neuroinflammation, and neuroimmune responses. *The Lancet Respiratory Medicine*, v. 9, n. 5, p. 533–544, maio 2021.
51. TONG, J. Y. et al. The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, v. 163, n. 1, p. 3–11, jul. 2020.
52. TORABI, A. et al. Proinflammatory Cytokines in the Olfactory Mucosa Result in COVID-19 Induced Anosmia. *ACS Chemical Neuroscience*, v. 11, n. 13, p. 1909–1913, 1 jul. 2020.
53. TURETSKY, B. I. et al. Scents and Nonsense: Olfactory Dysfunction in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, v. 35, n. 6, p. 1117–1131, 1 nov. 2009.
54. VAIRA, L. A. et al. The Effects of Persistent Olfactory and Gustatory Dysfunctions on Quality of Life in Long-COVID-19 Patients. *Life*, v. 12, n. 2, p. 141, 19 jan. 2022.
55. VAN RIEL, D.; VERDIJK, R.; KUIKEN, T. The olfactory nerve: a shortcut for influenza and other viral diseases into the central nervous system. *The Journal of Pathology*, v. 235, n. 2, p. 277–287, jan. 2015.

56. VON BARTHELD, C. S.; HAGEN, M. M.; BUTOWT, R. Prevalence of Chemosensory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis Reveals Significant Ethnic Differences. *ACS Chemical Neuroscience*, v. 11, n. 19, p. 2944–2961, 7 out. 2020.
57. XU, H. et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *International Journal of Oral Science*, v. 12, n. 1, p. 8, dez. 2020.
58. YUAN, F.; WU, D.; WEI, Y. Predictive significance of the questionnaire of olfactory disorders-negative statements for olfactory loss in patients with chronic rhinosinusitis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, v. 279, n. 11, p. 5253–5262, nov. 2022.
59. ZHOU, P. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, v. 579, n. 7798, p. 270–273, 12 mar. 2020.

APÊNDICE

APÊNDICE 1. Termo de consentimento livre e esclarecido

Prezado participante, você está sendo convidado(a) a participar da pesquisa intitulada “Desordens olfativas relacionadas à infecção pelo Covid-19: avaliação do impacto na qualidade de vida através de um estudo observacional on-line” desenvolvida pelos pesquisadores Ana Clara Miotello Ferrão e Rivaldo Venâncio da Cunha.

O objetivo central do estudo é “Relacionar a perda olfatória dos indivíduos infectados pelo vírus Sars-Cov-2 do Estado do Mato Grosso do Sul, com o prejuízo em sua qualidade de vida, através de um questionário online”.

Sua participação é voluntária, isto é, ela não é obrigatória, e você tem plena autonomia para decidir se quer ou não participar, bem como retirar sua participação a qualquer momento. Você não terá prejuízo algum caso decida não consentir sua participação, ou desistir da mesma. Contudo, ela é muito importante para a execução da pesquisa. Serão garantidas a confidencialidade e a privacidade das informações por você prestadas.

Qualquer dado que possa identificá-lo será omitido na divulgação dos resultados da pesquisa, e o material será armazenado em local seguro. A qualquer momento, durante a pesquisa, ou posteriormente, você poderá solicitar do pesquisador informações sobre sua participação e/ou sobre a pesquisa, o que poderá ser feito através dos meios de contato explicitados neste Termo.

A sua participação consistirá em responder perguntas de um questionário online que contém questões sobre suas características sociodemográficas e sua condição de saúde, como dados do período que você teve COVID-19 e do momento atual, como a ocorrência de sintomas olfatórios e neurológicos.

O tempo de preenchimento do questionário é de aproximadamente 20 minutos. Os dados dos questionários serão transcritos e armazenados, em arquivos digitais, mas somente terão acesso às mesmas os pesquisadores.

Ao final da pesquisa, todo material será mantido em arquivo, sob guarda e responsabilidade da pesquisadora responsável, por pelo menos 5 anos, conforme Resolução CNS nº 466/2012.

Os benefícios para os integrantes desta pesquisa serão indiretos, pois as informações coletadas fornecerão subsídios para a construção de conhecimento para uma melhor compreensão dos sintomas, tratamentos e possíveis complicações associadas à perda olfatória em decorrência da infecção pela COVID-19.

O preenchimento deste questionário poderá expor os participantes a riscos mínimos como cansaço, desconforto pelo tempo gasto no preenchimento do questionário, e ao relembrar algumas sensações diante do vivido com situações altamente desgastantes. Se isto ocorrer você poderá interromper o preenchimento dos instrumentos e retomá-los posteriormente, se assim o desejar.

A participação no projeto não prevê nenhuma despesa para o participantes. No entanto, no caso de gastos decorrentes de sua participação na pesquisa, seu direito de ressarcimento está garantido. Em caso de eventuais danos decorrentes de sua participação na pesquisa, você será indenizado.

Os resultados desta pesquisa serão divulgados em palestras e reunião científicas, relatórios individuais para os entrevistados, artigos científicos e no formato de dissertação/tese.

Para ter uma cópia deste TCLE você deverá imprimir-lo, ou deverá gerar uma cópia em pdf para guarda-lo em seu computador. Você também poderá solicitar aos pesquisadores do estudo uma versão deste documento através do email do pesquisador. Em caso de dúvidas quanto à sua participação, você pode entrar em contato com o pesquisador responsável através do email “acfotorrino@gmail.com”, do telefone “(67) 99649-6808”, ou por meio do endereço (profissional) “Avenida dos Estados, 325, Jardim dos Estados, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil”.

Em caso de dúvida quanto à condução ética do estudo, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMS (CEP/UFMS), localizado no Campus da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, prédio das Pró-Reitorias ‘Hércules Maymone’ – 1º andar,

CEP: 79070900. Campo Grande – MS; e-mail: cepconep.propp@ufms.br; telefone: 67-3345-7187; atendimento ao público: 07:30-11:30 no período matutino e das 13:30 às 17:30 no período vespertino. O Comitê de Ética é a instância que tem por objetivo defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. Dessa forma, o comitê tem o papel de avaliar e monitorar o andamento do projeto de modo que a pesquisa respeite os princípios éticos de proteção aos direitos humanos, da dignidade, da autonomia, da não maleficência, da confidencialidade e da privacidade.

CONSENTIMENTO DE PARTICIPAÇÃO

Eu, concordo em participar voluntariamente do presente estudo como participante. O pesquisador me informou sobre tudo o que vai acontecer na pesquisa, o que terei que fazer, inclusive sobre os possíveis riscos e benefícios envolvidos na minha participação. O pesquisador me garantiu que eu poderei sair da pesquisa a qualquer momento, sem dar nenhuma explicação, e que esta decisão não me trará nenhum tipo de penalidade ou interrupção de meu tratamento.

Fui informado também que devo imprimir ou gerar um pdf do TCLE para ter a minha cópia do TCLE e que posso solicitar uma versão dele via e-mail para os pesquisadores.

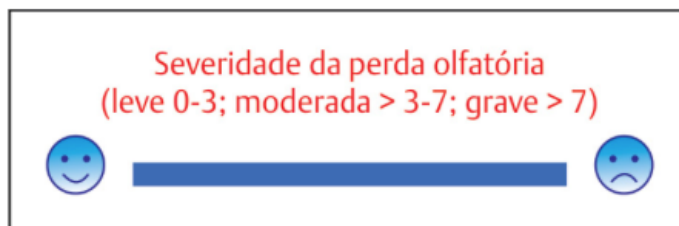
ACEITO PARTICIPAR ()

NÃO ACEITO PARTICIPAR ()

APÊNDICE 2. Questionário utilizado na pesquisa

- 1) Idade () até 39 anos () 40 a 60 anos () acima de 60 anos
- 2) Sexo () Feminino () Masculino
- 3) Cidade: _____
- 4) Escolaridade () ensino básico incompleto () ensino básico completo () ensino médio incompleto () ensino médio completo () ensino superior incompleto () ensino superior completo () pós graduação
- 5) Data do diagnóstico da infecção pela Covid-19: _____

- 6) Sintomas apresentados: () Obstrução nasal () Dor de garganta () Tosse
() Febre () Dor de cabeça () Vômitos () Diarreia
- 7) Método de diagnóstico: () PCR () Sorologia
- 8) Necessitou de internação? () SIM () NÃO
- 9) Você apresentava dificuldade para sentir cheiros antes da infecção pelo Covid 19?
() SIM () NÃO
- 10) Você apresentava dificuldade para sentir gostos antes da infecção pelo Covid 19?
() SIM () NÃO
- 11) Você apresentou alteração no olfato durante a infecção pelo Covid 19? () SIM
() NÃO
- 12) Você apresentou alteração no paladar durante a infecção pelo Covid 19? () SIM
() NÃO
- 13) Com quanto tempo de infecção notou a perda de olfato? () antes do 3 dia ()
entre o 3 e o 7 dia () após o 7 dia () Não se aplica
- 14) Com quanto tempo de infecção notou a perda de paladar? () antes do 3 dia ()
entre o 3 e o 7 dia () após o 7 dia () Não se aplica
- 15) Baseado na Escala Visual abaixo, sendo 0 = incapaz de sentir qualquer cheiro e
10 = nenhuma dificuldade em sentir cheiro, qual nota de 0 a 10 você daria para
seu olfato atualmente? () Não se aplica
- 16) Baseado na Escala Visual abaixo, sendo 0 = incapaz de sentir qualquer gosto e 10
= nenhuma dificuldade em sentir gosto, qual nota de 0 a 10 você daria para seu
paladar atualmente? () Não se aplica



- 17) Você possui parosmia (sentir cheiros distorcidos / ex: sentir cheiro de comida
estragada em uma comida inteira)? () SIM. () NÃO
- 18) Há quanto tempo está com o olfato alterado? () < 3 meses () 3 – 6 meses.
() 6 meses – 1 ano () > 1 ano () Não se aplica
- 19) Há quanto tempo está com o paladar alterado? () < 3 meses () 3 – 6 meses.
() 6 meses – 1 ano () > 1 ano () Não se aplica

- 20) Em uma escala de ZERO a DEZ, qual seu grau de incomodo por não sentir cheiros? () Não se aplica
- 21) Em uma escala de ZERO a DEZ, qual seu grau de incomodo por não sentir gostos? () Não se aplica
- 22) Já realizou algum tratamento para o distúrbio olfatório? () Não () Sim – Qual?

- Em relação à perda de olfato/paladar, responda se Concorda (3), Concorda parcialmente (2), Discorda parcialmente (1), Discorda (0):

23)) Por causa das mudanças no olfato, vou a restaurantes com menos frequência do que costumava (3), (2), (1), (0).

24) Estou sempre ciente das mudanças no meu olfato (3), (2), (1), (0).

25) Por causa das mudanças no meu olfato, não gosto de bebidas ou comidas como costumava gostar (3), (2), (1), (0).

26) Estou preocupado que nunca vou me acostumar com as mudanças no meu olfato (3), (2), (1), (0).

27) Por causa das mudanças no meu olfato, me sinto mais ansioso do que me costumava sentir (3), (2), (1), (0).

28) As mudanças no meu olfato causam a maioria dos meus problemas (3), (2), (1), (0).

29) As mudanças no meu olfato me incomodam durante as refeições (3), (2), (1), (0).

30) Por causa das mudanças no meu olfato, visito amigos, parentes ou com menos frequência (3), (2), (1), (0).

31) Por causa das mudanças no meu olfato, eu preciso me esforçar mais para conseguir relaxar (3), (2), (1), (0).

32) Por causa das mudanças no meu olfato, tenho problemas de peso (3), (2), (1), (0).

33) As mudanças no meu olfato fazem-me sentir isolado (3), (2), (1), (0).

34) Por causa das mudanças no meu olfato, evito grupos de pessoas (3), (2), (1), (0).

35) Por causa das mudanças no meu olfato, como menos do que costumava ou mais do que costumava (3), (2), (1), (0).

36) Por causa das dificuldades com o olfato, tenho medo de ficar exposto a certos perigos (por exemplo, gases, comida estragada) (3), (2), (1), (0).

37) Por causa das mudanças no meu olfato, tenho problemas em executar atividades da vida diária (3), (2), (1), (0).

38) As mudanças no meu olfato me fazem sentir raiva (3), (2), (1), (0).

39) Por causa das mudanças no meu olfato, o relacionamento com minha esposa/marido/companheiro é afetado (3), (2), (1), (0).

- Em relação a forma como tem se sentido nos últimos 30 dias, responda SIM ou NÃO:

40) Você teve algum tipo de dor?

41) Você teve algum tipo de desconforto que lhe incomodou, como por exemplo, dor de cabeça ou indigestão?

42) Essa dor/desconforto apareceu ou piorou porque você estava se sentindo "para baixo", ansioso(a) ou estressado(a)?

43) Você tem tido problemas em pegar no sono ou voltar a dormir, quando você acorda ou é acordado(a)?

44) Dormir mais do que costuma, tem sido um problema para você?

45) Você tem se sentido impaciente ou irritável com as pessoas ao seu redor?

46) Você ficou irritado(a) ou furioso(a) com coisas que agora lhe parecem triviais (sem importância)?

47) Você tem se sentido triste ou deprimido(a)?

48) Você foi capaz de gostar ou se interessar pelas coisas como costumava fazer?

49) Você se sentiu completamente sem esperança, por exemplo, em relação ao seu futuro?

50) Você notou que estava mais preocupado(a) com as coisas do que deveria estar?

51) Você tem se sentido ansioso(a) ou nervoso(a)?

52) Você notou alguma vez que seus músculos estavam tensos ou que você não conseguia relaxar?

53) Sua ansiedade ou tensão ficou tão intensa que você ficou em pânico, por exemplo, sentiu que iria desmaiar ou perder o controle, a não ser que fizesse algo em relação a isso?

- Em relação a sua memória:

54) Você tem problema de memória?

55) Com que frequência esse problema acontece? () Raramente () Pouco () Muito

- 56) Esse problema de memória tem atrapalhado (ou prejudicado) suas atividades no dia-a-dia? () Raramente () Pouco () Muito
- 57) Como está sua memória em comparação com a de outras pessoas de sua idade? () Igual ou melhor () Pouco pior. () Muito pior
- 58) Como está sua memória em comparação a logo antes da pandemia? () Igual ou melhor () Pouco pior. () Muito pior
- 59) Como está sua memória em comparação a quando você era mais jovem? () Igual ou melhor () Pouco pior. () Muito pior
- 60) Acontece de você esquecer o que acabou de ler ou de ouvir (p.ex., numa conversa)? () Raramente () De vez em quando () Frequentemente
- 61) Dê uma nota de 1 a 10 para sua memória, sendo 1 a pior e 10 a melhor.