

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ALIMENTAÇÃO, NUTRIÇÃO E
SAÚDE

CAIO WOLFF RAMOS BAUMSTEIN

**ALTERAÇÃO DE PALADAR E/OU OLFATO EM PACIENTES
INTERNADOS POR COVID-19 EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PÚBLICO:
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICO-NUTRICIONAIS E
PROGNÓSTICO.**

Porto Alegre, 2023

CAIO WOLFF RAMOS BAUMSTEIN

**ALTERAÇÃO DE PALADAR E/OU OLFATO EM PACIENTES
INTERNADOS POR COVID-19 EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PÚBLICO:
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICO-NUTRICIONAIS E
PROGNÓSTICO.**

Dissertação apresentada à Universidade Federal do Rio Grande do Sul como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Alimentação, Nutrição e Saúde, para obtenção do título de mestre.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Teresa Anselmo Olinto

Coorientadora: Profa. Dra. Zilda Elisabeth Albuquerque Santos

Porto Alegre 2023

CIP - Catalogação na Publicação

Baumstein, Caio Wolff Ramos
ALTERAÇÃO DE PALADAR E/OU OLFATO EM PACIENTES
INTERNADOS POR COVID-19 EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
PÚBLICO: CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS,
CLÍNICO-NUTRICIONAIS E PROGNÓSTICO. / Caio Wolff
Ramos Baumstein. -- 2023.

71 f.

Orientadora: Maria Teresa Anselmo Olinto.

Coorientadora: Zilda Elisabeth Albuquerque Santos.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Alimentação, Nutrição e Saúde, Porto
Alegre, BR-RS, 2023.

1. COVID-19. 2. Anosmia. 3. Disgeusia. 4.
Prognóstico. I. Olinto, Maria Teresa Anselmo, orient.
II. Santos, Zilda Elisabeth Albuquerque, coorient.
III. Título.

CAIO WOLFF RAMOS BAUMSTEIN

**ALTERAÇÃO DE PALADAR E/OU OLFATO EM PACIENTES
INTERNADOS POR COVID-19 EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PÚBLICO:
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICO-NUTRICIONAIS E
PROGNÓSTICO.**

Dissertação de Mestrado Acadêmico
apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Alimentação,
Nutrição e Saúde da Universidade
Federal do Rio Grande do Sul em
cumprimento ao requisito para
obtenção do título de Mestre

Orientadora: Prof^a Dr^a Maria Teresa Anselmo Olinto
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Co-orientadora: Prof^a Dr^a Zilda Elizabeth de Albuquerque Santos
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Banca Examinadora:

Prof^a Dr^a Raquel Canuto
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof Dr Anderson Garcez
Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Prof Dr^a Vera Maria Vieira Paniz
Universidade do Vale do Rio dos Sinos

Resumo:

Introdução: A COVID-19, uma infecção respiratória aguda causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, cursa com um amplo espectro de gravidade, desde casos assintomáticos até infecção grave e óbito. Dentre os principais sintomas característicos da doença, encontram-se a anosmia e a disgeusia – respectivamente, alteração do olfato e do paladar. Estudos prévios mostram que pacientes com a presença destes sintomas podem ter melhor prognóstico e menor incidência cumulativa de morte. **Objetivo:** Explorar a relação da alteração do olfato e/ou do paladar com o prognóstico (gravidade da doença e a mortalidade) de pacientes internados por COVID-19. **Métodos:** Estudo de coorte retrospectivo (NUTRICOVID19) com 1.331 pacientes (≥ 18 anos), hospitalizados com COVID-19, entre junho e dezembro de 2020 em um hospital público de referência no sul do Brasil. Regressões de Poisson e de Cox foram utilizadas para as análises da relação entre a alteração do olfato e/ou do paladar e a gravidade da doença dos pacientes: tempo de internação hospitalar (TIH), necessidade de oxigenioterapia, internação em UTI (UTI), necessidade de ventilação mecânica invasiva (VMI) além da mortalidade. **Resultados:** A amostra deste estudo teve uma mediana de idade de 62 anos. Os pacientes com alteração do olfato e/ou do paladar tiveram menor TIH em dias (9 vs 11), menor necessidade de VMI (22%; 35,1%) e menor mortalidade (17,1%; 29,2%) comparados àqueles sem estes sintomas. Após ajuste, pacientes com alteração do olfato e/ou do paladar apresentaram uma probabilidade 33% menor de necessitar de VMI do que os pacientes sem estes sintomas (RP: 0,67; IC 95% = 0,50 – 0,88), mas a relação destes sintomas com a mortalidade perdeu sua significância estatística. **Conclusão:** Alteração do olfato e/ou do paladar mostrou-se fator protetor para VMI.

Palavras-chave: COVID-19, Anosmia, Disgeusia, Prognóstico

Lista de Quadros

Quadro 1 - Medidas de prevalência de alteração do olfato e/ou do paladar em diferentes estudos

Lista de abreviaturas e siglas

CCCRC - Chemosensory Clinical Research Center

COVID-19 – *Coronavirus Disease 2019*

CTI – Centro de Terapia Intensiva

ECA - Enzima Conversora de Angiotensina

ECMO – *Extracorporeal Membrane Oxygenation*

IL-6 – Interleucina 6

IMC – Índice de Massa Corporal

MERS – *Middle East Respiratory Syndrome*

NHANES - National Health and Nutrition Examination Survey

OMS – Organização Mundial da Saúde

RM -Ressonância Magnética

RNA – Ribonucleic Acid

RT-PCR - Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction

SARA – Síndrome de Angústia Respiratória Aguda

SARS – *Severe Acute Respiratory Syndrome*

SARS-COV-2 – *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*

SES-RS – Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul

sQOD-NS – Short Questionnaire of Olfactory Disorders-Negative Statements

TC - Tomografia computadorizada

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

VAS - Visual Analog Scale

VMI – Ventilação Mecânica Invasiva

SUMÁRIO

TEMA.....	9
DELIMITAÇÃO DO TEMA	9
QUESTÃO DE PESQUISA.....	9
1. INTRODUÇÃO	9
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	11
2.1. ESTRATÉGIA DE BUSCA	11
2.2. COVID-19.....	11
2.2.1 Severidade	12
2.2.2. Principais Sinais e Sintomas	14
2.3 ALTERAÇÃO NO OLFATO E PALADAR.....	15
2.3.1 Caracterização	15
2.3.2 Fisiopatologia da alteração do olfato e paladar	15
2.3.3 Prevalência de sintomas do olfato e/ou paladar	18
2.3.4 Fatores associados à alteração do olfato e paladar	22
2.3.5 Tratamento.....	24
2.3.6 Alteração do olfato e/ou do paladar e prognóstico.....	24
3. JUSTIFICATIVA	25
4. OBJETIVOS.....	26
4.1. OBJETIVO GERAL.....	26
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	26
5. HIPÓTESES.....	27
6. ARTIGO CIENTÍFICO.....	28
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	29
REFERÊNCIAS	30
APÊNDICE 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	35
APÊNDICE 2 - METODOLOGIA	37

TEMA

Alteração do olfato (anosmia) e do paladar (disgeusia) em pacientes com COVID-19.

DELIMITAÇÃO DO TEMA

Alteração do olfato e/ou do paladar em pacientes adultos internados por COVID-19 em um grande hospital público, Porto Alegre, RS.

QUESTÃO DE PESQUISA

Existe diferença entre as características demográficas, nutricionais, clínicas e no prognóstico de pacientes internados por COVID-19 com e sem alteração do olfato e/ou do paladar?

1. INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019 foram identificados os primeiros casos de uma nova doença respiratória até então desconhecida em Wuhan, na China. Após se propagar pelo país asiático com uma velocidade impressionante, a doença rapidamente atingiu a Europa e os Estados Unidos, levando à declaração de estado de pandemia mundial pela OMS em março de 2020. Até fevereiro de 2023, estima-se que o novo coronavírus tenha infectado mais de 754 milhões de indivíduos e ocasionado mais de 6,8 milhões de mortes ao redor do globo, sendo que destes, 37 milhões de casos e 699 mil mortes ocorreram no Brasil, equivalendo a 4,9% dos casos e 10,27% dos óbitos, respectivamente (OMS, 2023; MS, 2023).

A doença possui como principal modo de transmissão o contato com pessoas infectadas e apresenta um amplo espectro de gravidade, podendo gerar casos completamente assintomáticos ou resultar em uma infecção grave para a qual se necessita de terapia intensiva, suporte ventilatório invasivo e que pode levar ao óbito do indivíduo (ORAN; TOPOL, 2021; WU; MCGOOGAN; 2020; STOKES et al., 2020). Os principais sintomas referidos por aqueles infectados são tosse e febre (STOKES et al., 2020) sendo que mialgia, fadiga, diarreia, náuseas, inapetência, cefaleia, anosmia (perda de olfato) e disgeusia (disfunção do paladar) também são sintomas comuns encontrados nos casos (BERGER, 2020). Em 2020, a prevalência de sintomas do olfato e do paladar aparecia com uma variabilidade significativa entre diferentes estudos, variando entre 5,1 e 5,6% a 85,6 e 88,8%, respectivamente (MAO et al., 2020; LECHIEN et al., 2020a). Acredita-se que um dos possíveis motivos para tal amplitude é a diferença nas metodologias de cada estudo (TONG et al, 2020). Nota-se que, com o aparecimento de novas variantes da doença, a prevalência de certos sintomas pode variar significativamente, sendo a variante ômicron responsável por um número muito menor de casos de alteração do olfato e do paladar quando comparada com subvariantes prévias como a *Alpha* e *Gamma* (BUTOWT; BILIŃSKA; VON BARTHELD, 2022).

Em relação às características demográficas, foi verificado que mulheres e pessoas mais jovens tendem a desenvolver estes dois sintomas com maior frequência quando comparadas com homens e indivíduos com idade mais avançada

(NOUCHI et al, 2020; TALAVERA et al., 2020). Uma hipótese levantada para explicar esta diferença entre faixas etárias é que há uma menor taxa de notificação destes sintomas em pacientes com idade mais avançada, em razão de uma perda destes sentidos já presente previamente à doença atual (SAUSSEZ; LECHIEN; HOPKINS, 2020). Ademais, Pereira et al (2022) sugeriram que, devido ao fato de indivíduos com idade mais avançada apresentarem um maior risco de desenvolver delirium como um sintoma da COVID-19, haveria um relato menor de outros sintomas tais quais a alteração do olfato e do paladar.

Segundo estudos realizados, pacientes que desenvolvem anosmia e disgeusia tenderam a apresentar um curso de doença mais leve, com uma menor taxa de internação hospitalar, de internação em UTI e menor mortalidade (LECHIEN et al., 2020a; NOUCHI et al, 2020; TALAVERA et al., 2020). Esse fato pode ser potencialmente explicado por uma resposta inflamatória local mais intensa no início da infecção resultando em uma menor disseminação do vírus pelo organismo e, conseqüentemente, levando a um curso de doença mais leve (SAUSSEZ; LECHIEN; HOPKINS, 2020). Outra possível explicação é a subnotificação destes sintomas em pacientes mais graves pela incapacidade da obtenção destes dados devido ao estado clínico do paciente ao ser internado. Por fim, estudos já descreveram uma associação negativa entre o desenvolvimento de alteração do olfato e/ou do paladar e a presença de comorbidades prévias como hipertensão, diabetes mellitus e doenças cardiovasculares (NOUCHI et al., 2020; TALAVERA et al., 2020), por outro lado também foi encontrado um pior prognóstico para pacientes portadores de tais comorbidades (GENG et al., 2021). Levando isso em consideração, é possível levantar a hipótese de que pacientes com alteração do olfato e/ou do paladar apresentam, de maneira geral, um curso de doença mais leve ao compará-los com os indivíduos sem estes sintomas, uma vez que o grupo que apresenta esta alteração também apresenta menor prevalência dos fatores de risco responsáveis por um agravamento do quadro infeccioso.

Tendo estes dados em vista, o atual estudo tem como objetivo contribuir para o conhecimento sobre a relação entre a alteração do olfato e/ou do paladar com as características dos pacientes infectados por COVID-19, incluindo a gravidade da doença e mortalidade, durante o primeiro ano da pandemia no Brasil.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. ESTRATÉGIA DE BUSCA

Inicialmente, realizou-se uma revisão no Medical Subject Heading – MeSH, e nos Descritores em Ciências da Saúde – DeCS sobre os termos utilizados para indexação relacionados ao tema. Os termos “COVID-19”, “SARS-COV 2” e “corona vírus” foram combinados com os termos “adult”, “symptoms”, “comorbidity”, “prevalence”, “epidemiology”, “nutrition”, “anosmia”, “ageusia”, “dysgeusia”, “loss of appetite”, “anorexia”, “weight loss”, “oral intake”, “prognostic” e “population characteristics” através dos operadores *booleanos AND* e *OR* em diferentes configurações para a busca bibliográfica nas bases de dados MEDLINE/PubMed e Scielo.

Foram selecionados artigos em português, inglês e espanhol, publicados entre os anos de 2020 e 2022. Os títulos dos artigos encontrados e seus respectivos resumos foram lidos e aqueles considerados relevantes para a abordagem do tema foram resgatados para serem analisados na íntegra. Publicações de interesse citadas nos artigos achados na busca inicial também foram localizadas e capturadas para incluírem a lista de referências desse trabalho.

Após a realização da procura de artigos científicos nas bases de dados acima mencionadas e verificação de referências de potencial interesse, foram selecionados 59 artigos para a revisão bibliográfica deste documento. Os desenhos dos estudos/tipos de artigos selecionados e seus respectivos números foram: revisões (10), revisões sistemáticas (14), estudos de caso-controle (2), estudos observacionais transversais (10), estudos observacionais longitudinais (13), ensaios clínicos randomizados (1), cartas ao editor (4), estudos de casos/séries de casos (3), estudos ecológicos (1) e estudo de caso qualitativo (1).

2.2. COVID-19

Em dezembro de 2019, iniciava-se na cidade de Wuhan, na China, o primeiro surto de uma doença até então desconhecida, causada por um tipo novo de vírus respiratório. Após disseminar-se rapidamente pelo país asiático, a doença não tardou a atingir a Europa e os Estados Unidos, culminando por fim em uma pandemia de escala global. Até fevereiro de 2023, estima-se que o novo coronavírus

tenha infectado mais de 754 milhões de indivíduos e ocasionado mais de 6,8 milhões de mortes ao redor do globo, sendo que destes, 37 milhões de casos e 699 mil mortes ocorreram no Brasil, equivalendo a 4,9% dos casos e 10,27% dos óbitos, respectivamente (OMS, 2023; MS, 2023). O vírus, que veio a ser popularmente conhecido como “o novo coronavírus”, ou SARS-CoV-2, é o agente da *coronavirus disease 2019 (COVID-19)*, tem sua origem advinda de morcegos, e pertence ao grupo de β -coronavírus - responsável também pelas já conhecidas *severe acute respiratory syndrome (SARS)* e *middle east respiratory syndrome (MERS)*, inicialmente descobertas em 2002 e 2012, respectivamente (KUMAR et al., 2020).

A doença possui como principal forma de disseminação a transmissão direta entre pessoas. Uma revisão sistemática de 212 artigos com metanálise realizada por Li et al (2020) demonstrou que as principais fontes de transmissão da doença foram relacionadas a viagens (58,1%, 95% IC 51,1 - 64,8), contato com próximos (43,1%, 95% IC 37,2 – 49,2) e, por fim, transmissão comunitária (27,4%, 95% IC 18,4 – 38,7).

2.2.1 Severidade

A COVID-19 apresenta um espectro de severidade variado, e sua evolução se mostrou especialmente relacionada a fatores como idade e comorbidades prévias dos indivíduos infectados. Em casos mais leves, a doença pode apresentar sintomas semelhantes aos da gripe, como tosse, coriza, febre e mialgia. Nos casos mais graves, pode ocorrer o desenvolvimento da síndrome de angústia respiratória aguda (SARA), que pode vir a necessitar de intervenções mais intensivas, desde suplementação com oxigênio até intubação orotraqueal, uso da posição prona e utilização de oxigenação por membrana extra-corpórea (ECMO) (MA et al., 2020).

Na metanálise realizada por Li et al (2020), foi visto que, de maneira geral, as pessoas que desenvolveram um caso severo da doença apresentavam idade mais avançada quando comparadas às que tiveram sintomas leves (60,4 anos, 95% IC 57,8 – 63,1 vs 44,6 anos, 95% IC 42,8 – 46,3, $p < 0,0001$) e eram em maior parte do sexo masculino (60,8%, 95% IC 57,2 – 64,2 vs 47,6%, 95% IC 44,9 – 50,4). Uma metanálise realizada por Geng et al em 2021 demonstrou que indivíduos com comorbidades prévias possuem uma maior chance de desenvolver um caso severo

da doença, citando hipertensão (OR 3,05, 95% IC 2,6–36), diabetes mellitus (OR 2,5, 95% IC 2,1–3,0), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (OR 3,9, 95% IC 3,0–5,0), obesidade (OR 2,6, 95% IC 1,7–4,1) e neoplasia (OR 2,3, 95% IC 1,9–2,9) como alguns dos principais fatores de risco para tal evolução.

Segundo um relatório do centro de controle de doenças da China, publicada em abril de 2020, dentre 44.415 casos confirmados, a distribuição da severidade da doença se deu da seguinte maneira: 81% de casos leves, 14% de casos severos (com necessidade de hospitalização) e 5% de casos críticos (com necessidade de admissão em Unidade de Terapia Intensiva (UTI)). Foi achada uma letalidade de 2,3% entre os casos confirmados e de 49% entre os casos críticos (WU; MCGOOGAN, 2020). Já o centro de controle de doenças dos Estados Unidos encontrou, em um relatório publicado em junho de 2020, uma taxa de hospitalização de 14% entre os indivíduos infectados, 2% de admissão em UTI e letalidade de 5% dentre os 1.320.488 casos confirmados até então (STOKES et al., 2020). Dentre os pacientes internados em leitos de UTI, uma revisão sistemática com metanálise de 29 artigos realizada por Abate, Checkol e Mantefardo (2021) identificou uma mortalidade de 29% dentre os indivíduos acompanhados. Ademais, o dano causado pela doença não se limita somente ao momento no qual o paciente se encontra internado no Centro de Terapia Intensiva (CTI): existem registros de sequelas a longo prazo para o sistema cardiovascular - incluindo arritmias, insuficiência cardíaca e miocardite severa -, além de problemas neurológicos como cefaleia, convulsões, confusão mental e um potencial declínio cognitivo após a alta (SHEEHY, 2020). Além disso, foi descrito um possível comprometimento do sistema cardiovascular mesmo em pacientes manejados em regime extra-hospitalar (PUNTMANN et al., 2020; RAJPAL et al., 2020).

No Brasil, um estudo ecológico realizado por Cavalcante et al (2020), que utilizou dados do Ministério da Saúde, descreveu uma mortalidade de 6,7% entre os 233.142 casos registrados até o mês de maio de 2020 no país. Em relação aos pacientes hospitalizados, Marcolino et al (2021) encontraram, por meio de uma coorte que acompanhou as internações ocorridas entre os meses de março e setembro de 2020, uma mortalidade intra-hospitalar de 22%, que subiu para 47,6% entre os pacientes admitidos em UTIs.

No estado do Rio Grande do Sul, foi criado o Painel Coronavírus, que é administrado pela Secretaria Estadual de Saúde e utiliza como base de dados os sistemas de notificações e-SUS Notifica e o Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica da Gripe, que agregam dados referentes a 497 municípios e contemplam 301 hospitais. O número de casos de COVID-19 confirmados até o dia 28 de fevereiro de 2023 ultrapassava 2,9 milhões em todo o estado, sendo que destes, 845 mil foram confirmados por meio da realização do teste RT-PCR, 2 milhões utilizaram o teste rápido e 61 mil foram diagnosticados por meio de outros testes (SES-RS, 2023). O estado apresenta uma taxa de recuperação de 98% dos casos, uma letalidade aparente de 1,4% e uma taxa de hospitalização de 4% (SES-RS, 2023). Segundo os registros, até o momento, a maior parte dos indivíduos infectados é do sexo feminino (55%), de raça branca (70,8%) e se encontra na faixa etária entre 30 e 39 anos (20,8%) (SES-RS, 2023).

2.2.2. Principais Sinais e Sintomas

Uma proporção significativa da população afetada pelo SARS-CoV-2 não apresenta nenhum tipo de sintoma. Uma revisão sistemática realizada por Oran e Topol (2021) achou uma mediana de casos assintomáticos de 42,5% ao longo de 19 estudos longitudinais; dessa forma, excluiu-se a possibilidade destes casos serem erroneamente classificados como assintomáticos quando, na realidade, eram pré-sintomáticos. Nesta mesma revisão, quatro estudos transversais coletaram uma amostra representativa da sua população (residentes da Inglaterra, da Islândia e de Indiana, nos Estados Unidos), tendo sido encontrada uma mediana similar, que correspondeu a 45,6% de casos assintomáticos. Levando-se em consideração os pacientes sintomáticos, o relatório publicado pelo Centro de Controle de Doenças dos Estados Unidos registrou as manifestações mais comuns como sendo tosse e febre, com uma prevalência de 50 e 43%, respectivamente (STOKES et al., 2020). Em relação ao período de incubação do vírus, uma meta-análise realizada por Elias et al (2021) revelou que, baseado nos dados advindos de 99 estudos realizados entre janeiro de 2020 e janeiro de 2021, o tempo médio entre a infecção e o desenvolvimento dos primeiros sintomas é de 6,4 dias (IC 95% 5,8 – 7,0). Outros sintomas descritos em pacientes infectados são mialgia e fadiga (42-50% dos casos)

(BERGER, 2020), diarreia, náuseas e inapetência, cefaleia, anosmia (perda de olfato) e disgeusia (disfunção do paladar). No Rio Grande do Sul, os sintomas mais comuns registrados nos pacientes confirmados foram tosse, dor de garganta, febre e dispneia, estando presentes em 51%, 42%, 34% e 10% dos casos, respectivamente (SES-RS, 2023).

2.3 ALTERAÇÃO DO OLFATO E DO PALADAR

2.3.1 Caracterização

A alteração do olfato e do paladar são possíveis sintomas dos pacientes infectados com a SARS-CoV-2. A alteração do olfato pode se apresentar de múltiplas formas, a saber: redução do olfato (hiposmia), desaparecimento total da olfação (anosmia) e distorção dos odores percebidos (parosmia). O paladar também pode sofrer alterações semelhantes, sendo elas: redução na capacidade de se sentir sabores (hipogeusia), cessação total do paladar (ageusia) e distorção do paladar (disgeusia).

2.3.2 Fisiopatologia da alteração do olfato e paladar

Ao longo dos últimos três anos, diversos artigos foram publicados investigando a causa destes sintomas tão característicos das variantes iniciais da COVID-19, mas até o momento nenhum foi capaz de elucidar - de maneira definitiva - o mecanismo pelo qual a doença afeta esses dois domínios sensoriais. Diversas hipóteses já foram levantadas para tentar explicar a etiologia deste fenômeno, desde a apoptose precoce de células olfatórias para evitar uma maior propagação do vírus pelo corpo (NAJAFLOO et al., 2021) até a alteração dos cílios presentes nas células olfativas através da ligação do vírus SARS-CoV-2 com o centróssomo do cílio, danificando a estrutura centriolar e resultando na deciliação da célula (LI; LI; OU, 2020). Uma das principais hipóteses levantadas está relacionada à inflamação dos tecidos envolvidos na olfação, como demonstrado na revisão sistemática realizada por TAN et al (2022) que, ao analisar os dados de 115 pacientes com COVID-19 avaliados em 18 estudos observacionais, encontrou uma prevalência de

opacificação da fenda olfativa significativamente maior nos indivíduos com anosmia (63%, IC 95% = 0,4–0,8) vs pessoas com olfação normal (4%, IC 95% = 0,1–0,3). Por outro lado, alguns estudos realizados com o intuito de investigar a fisiopatologia destes sintomas descartam esta hipótese baseado nos seus achados. Chung et al (2020) realizaram um estudo envolvendo 18 pacientes com diagnóstico positivo para COVID-19 (considerados casos) e outros 18 indivíduos saudáveis (considerados controles); todos foram submetidos a testes objetivos de olfação, e os pacientes com disfunção olfatória confirmada realizaram TC, endoscopia e biópsia nasal para verificação de inflamação no tecido envolvido. Dentre os seis pacientes com anosmia, apenas dois apresentaram obstrução bilateral da fenda olfatória na TC, e não houve evidência significativa de inflamação dos tecidos ao se realizar a endoscopia nasal e a biópsia. Abdelalim et al (2021) realizaram um ensaio clínico randomizado e controlado avaliando a eficácia do uso de spray corticoesteróide local para o tratamento de anosmia em 50 pacientes com este distúrbio; contudo, não foi identificada nenhuma diferença significativa na pontuação da *Visual Analog Scale* (VAS) dos dois grupos após três semanas de acompanhamento, indicando que a etiologia da alteração do olfato não se deve à inflamação local. Segundo Chung et al (2020), uma possível causa para a perda de olfato seria a invasão dos neurônios olfatórios pelo vírus, causando assim um desbalanço em sua homeostase e uma subsequente disfunção quimiossensorial. Essa hipótese é corroborada por outros estudos que demonstraram que os coronavírus, incluindo o SARS-CoV-2, são potencialmente neuroinvasivos (DESFORGES et al, 2014; NETLAND et al, 2008; PAJO; ESPIRITU; APOR; JAMORA, 2021). Um estudo publicado por Shelton et al em janeiro de 2022 envolvendo a análise genômica multi-ancestral de indivíduos que contraíram COVID-19 e reportaram disgeusia e/ou anosmia em um questionário online encontrou dois genes - UGT2A1 e UGT2A2 - que podem ter uma associação significativa com o desenvolvimento destes sintomas, providenciando assim um link genético ao mecanismo biológico destes sintomas.

Em relação à disgeusia, estudos encontraram uma expressão significativa da Enzima Conversora de Angiotensina (ECA) nas células da cavidade oral. Por meio da investigação de 32 sequências de RNA de tecidos da cavidade oral provenientes de duas bases de dados públicas, XU et al (2020) confirmaram a possibilidade de expressão da ECA principalmente na língua, e em quantidades significativas.

Sabendo-se que esta enzima é considerada uma das principais portas de entrada para o vírus SARS-CoV-2 nas células, acredita-se que esta relação possa ser responsável pela perda de paladar experienciada por parte dos indivíduos infectados (BIGIANI, 2020). Vaira et al (2020a) acreditam na possibilidade do vírus se ligar ao receptor de ácido siálico presente nas papilas gustativas, acelerando a degradação destas e gerando uma redução ou uma perda total do paladar. Em um estudo publicado em julho de 2021 por Matuck et al, no qual se realizaram biópsias *post mortem* de 45 glândulas salivares provenientes de 24 pacientes com diagnóstico confirmado de COVID-19 por RT-PCR, encontrou-se uma quantidade significativa de partículas virais condizentes em tamanho e formato com a família *Coronaviridae* no citoplasma celular, nas células acinares e no lúmen ductal destas glândulas, além de uma degeneração de organelas em células que aparentavam ter uma infecção viral. Tal estudo corrobora a hipótese levantada por Lozada-Nur et al (2020) de que o vírus possa afetar as glândulas salivares no início da doença, e a subsequente disfunção delas resulte em uma alteração do paladar logo no início do quadro. Um estudo conduzido por Muñoz-Prieto et al. publicado em 2022 realizou uma análise proteômica da saliva de pacientes infectados com COVID-19 leve e grave para comparar a expressão de determinadas proteínas em relação à saliva de indivíduos saudáveis. Um dos principais achados do estudo foi uma menor concentração de proteínas da família das cistatinas tipo 2 na saliva de indivíduos infectados, estas proteínas estão relacionadas à detecção de estímulos químicos para a percepção de sabores amargos, sugerindo então que este processo esteja prejudicado nestes pacientes. Por fim, uma hipótese levantada por Lechien et al (2020b) envolve a afecção da região do cérebro responsável pelo paladar, que em muitos casos se sobrepõe à região responsável pela olfação, indo ao encontro da hipótese proposta por Chung et al (2020) relacionada à anosmia.

Um estudo observacional de Printza et al (2020a) realizou uma entrevista telefônica com 177 pacientes diagnosticados com COVID-19, hospitalizados entre março e abril de 2020, com o objetivo de obter informações sobre alterações no olfato e paladar desses indivíduos. Dentre os pacientes entrevistados com hiposmia, 42,9% deles apresentaram esse sintoma anteriormente a qualquer outro sintoma da doença. Tal descoberta, junto ao achado de que existe uma forte relação entre o desenvolvimento súbito de anosmia/disgeusia e um diagnóstico positivo de COVID-

19 (BOSCUTTI et al., 2021), levou pesquisadores a sugerirem a utilização destes sintomas – especialmente na ausência de outros sintomas do trato respiratório - como uma ferramenta de triagem preliminar para pacientes com suspeita de infecção, a fim de que se possa realizar isolamento e testagem mais precoces reduzindo, assim, a disseminação do vírus (COSTA et al, 2020; TONG et al, 2020; AZIZ et al, 2021).

De maneira geral, a recuperação parcial ou total do senso de olfato e paladar ocorre nas primeiras duas semanas da doença (COSTA et al, 2020; VAIRA et al, 2020b). No entanto, estudos mostraram que alguns pacientes podem continuar com estes sintomas por um mês ou mais; um estudo de caso-controle prospectivo realizado por Riestra-Ayora et al (2021) acompanhou 320 indivíduos entre os meses de março e outubro de 2020, e detectou uma melhora dos sintomas (parcial ou total) ocorrendo, na maior parte dos casos, nos primeiros dois meses do curso da doença. Já um estudo transversal realizado por Printza et al (2020b), no qual foram entrevistados 182 pacientes com o diagnóstico de COVID-19 sobre a perda de olfato e paladar durante o curso da doença, encontrou que 88% dos indivíduos que apresentaram algum destes sintomas alcançaram a recuperação em até 61 dias. Além disso, o estudo realizado por Carvalho-Schneider et al (2021), que acompanhou 150 casos não críticos de COVID-19 por 2 meses, determinou a anosmia como sendo o sintoma mais relatado após 30 e 60 dias (28 e 23% dos casos, respectivamente) de início da doença. Todos estes achados vão ao encontro da revisão sistemática realizada por Jafar et al publicada em novembro de 2021 que, ao analisar 44 estudos publicados até março de 2021 com desenhos e metodologias variadas, também identificou uma taxa de recuperação da olfação mais prevalente nas primeiras duas semanas sendo que alguns casos persistiram até 6 meses após a infecção.

2.3.3 Prevalência de sintomas do olfato e/ou paladar

A prevalência destas manifestações é bastante variável entre os diferentes estudos que a descrevem, podendo estar presentes em 5,1 a 85,6%, e 5,6 a 88,8% dos casos, respectivamente, conforme demonstrado no quadro 1.

Quadro 1. Medidas de prevalência de alteração do olfato e/ou do paladar em diferentes estudos

Autor	País	Delineamento	Instrumento de coleta	População de estudo	n	Prevalência de alteração do olfato	Prevalência de alteração do paladar
Nouchi et al (2020)	França	Estudo observacional transversal	Questionário personalizado	Pacientes hospitalizados, pacientes ambulatoriais e pacientes de atenção primária	390	12% (hospitalizados) 65% (ambulatoriais) 33% (atenção primária)	13% (hospitalizados) 60% (ambulatoriais) 43% (atenção primária)
Printza et al (2020a)	Grécia	Estudo observacional transversal	Entrevista por telefone	Indivíduos com diagnóstico positivo de COVID-19 em dois hospitais referência	150	39%	36%
Mao et al (2020)	China	Estudo observacional retrospectivo	Dados de prontuário eletrônico	Pacientes hospitalizados	214	5,1%	5,6%
Fantozzi et al (2020)	Itália	Estudo observacional retrospectivo	Questionário NHANES modificado	Pacientes hospitalizados	326	41,4%	59,5%
Korkmaz et al (2020)	Turquia	Estudo observacional prospectivo	VAS	Pacientes hospitalizados	116	37,9%	41,4%
Vaira et al (2020b)	Itália	Estudo de coorte prospectiva	Teste objetivo realizado através de ligação telefônica/CCCRC	Profissionais da saúde em isolamento domiciliar/pacientes hospitalizados	345	69,9%	44,9%
Lechien et al (2020a)	Bélgica França Espanha Itália	Estudo observacional prospectivo	Questionário personalizado e Versão reduzida do sQOD-NS	Pacientes hospitalizados e profissionais da saúde com infecção confirmada por laboratório	417	85,6%	88,8%

Autor	País	Delineamento	Estudos/métodos incluídos	I ²	N	Prevalência de alteração do olfato	Prevalência de alteração do paladar
Tong et al (2020)	-	Revisão sistemática/Metanálise	Caso-controle Séries de casos observacionais retrospectivas Transversais	98,9% / 98,9%	1.627 (alteração do olfato) 1.390 (alteração do paladar)	52,7% (IC 95% 29,6%-75,2%)	43,9% (IC 95% 20,5%-68,9%)
Aziz et al (2021)	-	Revisão sistemática/Metanálise	Coortes Transversais Caso controle	99,4%	11.074	52% (IC 95% 42,5%-61,6%)	-
Qiu et al (2021)	-	Revisão sistemática/Metanálise	Caso-controle Transversais Retrospectivos Prospectivos Coortes	99,6%	16.478	47% (IC 95% 29%-65%)	-
Amorim dos Santos et al (2021)	-	Revisão sistemática/Metanálise	Transversais Estudo de caso Séries de casos Coortes	99%	59.998	-	38% (IC 95% 33%-43%)

Siglas: *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES); *Visual Analog Scale* (VAS); *Questionnaire of Olfactory Disorders-Negative Statements* (sQOD-NS); *Connecticut Chemosensory Clinical Research Center* (CCCRC); *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR)

Fonte: Autor

Assim sendo, existem algumas possíveis explicações para essa variabilidade nas prevalências. Uma delas é atribuída às diferentes metodologias de coleta de dados, isto é, certos estudos fizeram uso de métodos objetivos para a definição da presença de anosmia e disgeusia, ao passo que outros obtiveram informações provenientes dos prontuários dos pacientes ou apenas questionaram sobre a presença destes sintomas sem que a alteração do olfato e do paladar fizesse parte do foco central do estudo, resultando em um possível sub relato desses sintomas (COSTA et al, 2020; AZIZ et al, 2021; RIESTRA-AYORA et al, 2021). Foi observado que, de maneira geral, estudos com ferramentas objetivas para a avaliação destes sintomas –como por exemplo o teste de olfação do *Connecticut Chemosensory Clinical Research Center (CCCRC)*, o *University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT)*, o *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)* e a versão reduzida do *Questionnaire of Olfactory Disorders-Negative Statements (SQOD-NS)*- reportaram uma maior prevalência de perda de olfato ou de paladar quando comparados a estudos que utilizaram métodos subjetivos ou não validados de avaliação –por exemplo escalas de análise visual, autoreportagens e dados obtidos de prontuários eletrônicos (TONG et al, 2020). Outra possível explicação é a mutação do vírus à medida que ele se espalhou pelos diferentes países, levantando a possibilidade de que a cepa inicial, presente na China, seja diferente daquela que atingiu a Europa; dessa forma, os sintomas por elas causados poderiam ser diferentes (COSTA et al, 2020; RIESTRA-AYORA et al, 2021). Ao longo do ano de 2020 duas linhagens do vírus foram as mais prevalentes entre os casos analisados: as variantes B.1.1.33 e B.1.1.28 – que deu origem à variante P.1, mais conhecida como *Gamma* (FIOCRUZ, 2022; O'TOOLE Á et al, 2021). Um estudo por Luna-Muschi et al. em 2022 realizou o sequenciamento genômico de todos os profissionais da saúde de um hospital terciário que obtiveram um teste de PCR positivo para COVID-19 e encontrou uma menor prevalência tanto de sintomas do olfato quanto do paladar em indivíduos infectados pela variante *Gamma* quando comparados com indivíduos infectados por outras variantes (25% vs 46%, $p < 0,001$ e 21% vs 38%, $p < 0,001$, respectivamente).

2.3.4 Fatores associados à alteração do olfato e paladar

Até o momento, notou-se uma maior prevalência destes sintomas em indivíduos mais jovens e do sexo feminino, mas sem uma explicação definitiva para tal constatação. Em um estudo de coorte retrospectiva realizado por Talavera et al (2020) que avaliou 576 pacientes hospitalizados por COVID-19, dos quais 146 apresentaram anosmia/hiposmia, foi descoberta uma relação estatisticamente significativa entre a idade e a presença desse sintoma, sendo que o grupo que apresentou anosmia possuía uma mediana de idade menor que o grupo sem essa alteração (61,3 anos vs 69,12 anos, $p < 0,001$). Além disso, foi encontrado que, ao se comparar os indivíduos com alteração no olfato *versus* aqueles sem esse sintoma, a prevalência da anosmia foi significativamente maior em pessoas do sexo feminino (51,4% vs 40,7%) (TALAVERA et al., 2020). Esse achado condiz com um estudo transversal que realizou entrevistas pessoalmente ou por telefone em três grupos de pacientes (hospitalizados (n=198), ambulatoriais (n=129) e de atenção primária (n=63)) que tiveram o seu diagnóstico de COVID-19 confirmado por RT-PCR e achou, na sua análise multivariada, uma prevalência de anosmia significativamente maior em pacientes mais jovens (46,5 anos vs 60 anos, $p < 0,001$) (NOUCHI et al, 2020). Este mesmo estudo também descreveu uma prevalência maior deste sintoma em indivíduos do sexo feminino ao se comparar o grupo que teve alteração de olfato *versus* o grupo que não apresentou esse sintoma (55% vs 44%, $p = 0,038$). Ambos achados são corroborados pelo estudo realizado por Shelton et al (2022) que, ao coletar dados em um questionário *on-line* sobre 69.841 pacientes (dos quais 68% tiveram testes positivos para COVID-19), identificou uma diferença significativa entre a prevalência dos sintomas em homens e mulheres (61% vs 72%, respectivamente $p = 5,7 \times 10^{-178}$) e entre pessoas mais jovens e de idade mais avançada (idade média de 41 anos com sintomas e 45 sem sintomas, $p = 2,4 \times 10^{-199}$). Uma hipótese levantada por Pereira et al em 2022 para tentar explicar essa variabilidade de prevalências nas diferentes faixas etárias postula que indivíduos com idade mais avançada possuem um maior risco de desenvolver *delirium* como um dos sintomas neurológicos advindos da COVID-19, dessa maneira resultando sub relato ou sub registro de outros sintomas como a alteração do olfato e do paladar. Por outro lado, uma possível explicação para a maior prevalência de

sintomas olfativos e gustatórios em mulheres quando comparadas com homens estaria relacionada à uma resposta humoral e imune a infecções virais mais acentuada em indivíduos do sexo feminino (LIGUORI et al., 2020; AMORIM DOS SANTOS et al, 2021).

Em relação a associação da presença de comorbidades e o desenvolvimento de alteração no olfato e/ou no paladar, os achados até o momento são conflitantes. Segundo o estudo de Lechien et al (2020a), que consistiu de uma coorte prospectiva com 417 pacientes, médicos e enfermeiros com diagnóstico positivo de COVID-19 vindos de múltiplos hospitais da Bélgica, França, Itália e Espanha, não foi encontrada nenhuma associação entre a presença de comorbidades e o desenvolvimento de anosmia e/ou disgeusia. Um resultado similar foi descrito por Ninchritz-Becerra et al (2020) no seu estudo prospectivo com 1.043 pacientes com confirmação de infecção por COVID-19 leve a moderada na Espanha. Foi aplicado um questionário específico sobre os sintomas e 826 (79,2%) pacientes descreveram algum tipo de alteração no olfato enquanto 718 (68,8%) relataram alterações no paladar, ao se realizar a análise multivariada não foi identificada nenhuma relação significativa entre a presença de comorbidades e o desenvolvimento da perda de paladar ou olfato. Por outro lado, o estudo realizado por Nouchi et al (2020) achou, na sua análise univariada, que pacientes com anosmia tinham uma menor prevalência de hipertensão (33% vs 11%, $p = 0,011$), de diabetes (19% vs 10%, $p = 0,032$), de nefropatias (7% vs 2%, $p = 0,032$) e de cardiopatias (16% vs 5%, $p = 0,002$). Já ao se realizar a análise multivariada foi encontrada apenas menor prevalência de bronquiopatias nos pacientes com anosmia (OR 0,4 IC 95%: 0,2 – 0,9). Em concordância com este estudo, Talavera et al (2020) também relataram em seu estudo uma menor prevalência de hipertensão (57,2% vs 37%, $p < 0,001$) e doença cardiovascular (30,5% vs 15,8%, $p < 0,001$), respectivamente, em pacientes com anosmia quando comparados a pacientes sem anosmia.

Em uma coorte prospectiva que acompanhou 547 indivíduos expostos ao vírus entre junho de 2020 e janeiro de 2021, Cheng et al (2022) detectou uma maior prevalência de alteração do paladar em pacientes com sobrepeso ou obesidade quando comparados com aqueles sem essas comorbidades (17,3% vs 9,7%, $p = 0,045$); ademais, não houve diferença estatisticamente significativa na duração dos sintomas comparando estes dois grupos. Enquanto isso, Algahtani et al (2022)

encontraram, na sua análise multivariada, uma associação significativa entre a obesidade e o desenvolvimento de anosmia ao realizar um estudo transversal retrospectivo entrevistando 808 indivíduos infectados por COVID-19 (OR 1,04, $p = 0,038$). Estes achados vão ao encontro dos dados levantados por Khan, Hichami e Khan (2020) e por Castillo-López et al. (2020), que indicam que a obesidade está diretamente ligada ao olfato e o paladar causando uma redução nestes sentidos independentemente de qualquer infecção viral, levantando o questionamento sobre se as alterações encontradas nos estudos acima se devem, de fato, à infecção pela COVID-19 ou se já eram sintomas presentes anteriormente à doença.

2.3.5 Tratamento

Em relação a possíveis tratamentos para estes sintomas, algumas estratégias foram aplicadas, tais como a utilização de corticoesteroides na forma de spray nasal para tratamento tópico, realização de lavagem nasal com solução salina e utilização de corticoesteroides via oral. Nos diferentes estudos que avaliaram estas estratégias, não foi encontrada nenhuma diferença significativa no tempo de resolução dos sintomas ao comparar-se o grupo controle aos grupos que receberam as intervenções (ABDELALIM et al, 2021; LECHIEN et al., 2020a).

2.3.6 Alteração do olfato e/ou do paladar e prognóstico

Pessoas que apresentam alteração no paladar e no olfato aparentam possuir um melhor prognóstico, geralmente desenvolvendo sintomas leves a moderados como tosse, mialgia e perda de apetite (LECHIEN et al., 2020a). Indivíduos que manifestaram alteração no olfato e no paladar estavam presentes em uma menor proporção no grupo de pacientes hospitalizados *versus* pacientes ambulatoriais ou da atenção primária segundo o estudo realizado por Nouchi et al (2020) (12%/13% vs 65%/60% vs 33%/43%, respectivamente, $p < 0,001$). O estudo realizado por Sanli et al (2020) detectou níveis séricos de interleucina-6 (IL-6) – uma citocina pró-inflamatória – menores em pacientes que apresentaram anosmia quando comparados àqueles que não desenvolveram tal sintoma ($16.7 \pm 14.23\text{pg/mL}$ vs $60.9 \pm 89.3\text{pg/mL}$), relacionando essa menor concentração a um curso de doença mais

leve. Tal achado é corroborado pelo estudo retrospectivo multicêntrico realizado por Ruan et al (2020) que, ao analisar 150 casos confirmados de COVID-19 em Wuhan, identificou a elevação da IL-6 como sendo um dos fatores preditores de fatalidade da doença. Por fim, quando comparados a pacientes nos quais estes sintomas não foram identificados, indivíduos que manifestaram anosmia e ageusia possuíam tanto uma mortalidade quanto uma chance de internação em UTI menores, com o estudo de Talavera et al (2020) descrevendo um *Odds Ratio* (OR) para mortalidade de 0,18 (IC 95% = 0,07 – 0,047) e internação em UTI de 0,44 (IC 95% = 0,23 – 0,84, $p = 0,013$) e o estudo realizado por Alizadehsani et al (2020), que acompanhou 319 pacientes COVID-19 positivos internados em um hospital no Irã, encontrando uma sobrevivência de 100% para os pacientes com anosmia e ageusia ($n = 33$ e 31 , respectivamente, $p = 0,010$ e $0,011$).

Saussez, Lechien e Hopkins (2020) levantaram possíveis explicações para esse fenômeno: o fato de pacientes mais idosos apresentarem um risco maior de desenvolver um caso severo da doença junto com a perda do olfato que acompanha o aumento da idade possibilita que essa população não identifique uma piora significativa desse sintoma e, assim, relate-o com menos frequência quando comparada à população mais jovem. Além disso, uma imunidade local mais avançada pode ser responsável por uma resposta à infecção mais intensa, por um lado gerando sintomas otorrinolaringológicos mais pronunciados e, por outro, sintomas respiratórios leves. Até o momento nenhuma dessas hipóteses pôde ser comprovada por meio dos estudos realizados.

3. JUSTIFICATIVA

A COVID-19 é uma doença relativamente nova, ainda envolvida em um expressivo número de incertezas. Novos estudos surgem a uma velocidade impressionante, objetivando a elucidação dos diferentes aspectos dessa doença; no entanto, até o presente momento, são escassos os dados sobre as características da população infectada que sofre com alteração de olfato e de paladar. Parte da literatura publicada até o momento sugere uma significativa relação entre o desenvolvimento destes sintomas com características demográficas como sexo e

idade, além de uma menor gravidade da doença e menor mortalidade quando comparados com indivíduos que não apresentaram a alteração do olfato e do paladar. Alguns estudos também tentaram estabelecer uma relação entre comorbidades prévias e a presença destes sintomas - com resultados conflitantes - mas pouco foi investigada a relação do estado nutricional prévio dos indivíduos com a prevalência dos sintomas de olfato e de paladar.

Tendo em vista a necessidade de maiores esclarecimentos quanto ao perfil dos pacientes que desenvolvem alteração do olfato e do paladar durante a infecção por COVID-19, bem como o prognóstico desses pacientes, o presente estudo visa agregar à literatura já existente ao descrever as características demográficas de uma amostra dessa população e o seu perfil clínico-nutricional, bem como investigar se a presença de um ou de ambos os sintomas mencionados exerce alguma influência no prognóstico dos pacientes hospitalizados por COVID-19.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GERAL

Investigar a alteração do olfato e/ou do paladar e sua relação com o perfil sociodemográfico, clínico, nutricional e de gravidade da doença em pacientes internados por COVID-19, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), entre junho-dezembro de 2020.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever as características sociodemográficas, clínicas e nutricionais, incluindo comorbidades, nos pacientes adultos (≥ 18 anos) internados por COVID-19;
- Descrever a ocorrência da presença de alteração do olfato e/ou do paladar nos pacientes;
- Investigar a relação das características sociodemográficas e clínicas/nutricionais com a presença de alteração do olfato e/ou do paladar nos pacientes;

- Investigar a relação da presença de alteração do olfato e/ou do paladar com o prognóstico dos pacientes (gravidade e status vital na alta), durante a internação até o momento da alta hospitalar.

5. HIPÓTESES

- Não haverá relação do estado nutricional prévio com a presença de alteração do olfato e/ou do paladar no momento da internação hospitalar (NOUCHI et al., 2020);

- As maiores prevalências de alteração do olfato e/ou do paladar ocorrerão nos pacientes do sexo feminino e naqueles mais jovens (TALAVERA et al., 2020; NOUCHI et al., 2020);

- A presença de comorbidades prévias não terá relação com o desenvolvimento de alteração do olfato e/ou do paladar (LECHIEN et al., 2020a; NINCHRITZ-BECERRA et al., 2020);

- Pacientes que apresentarem alteração do olfato e/ou do paladar como sintomas iniciais da COVID-19 terão um curso de doença mais leve e uma menor mortalidade até o momento da alta hospitalar (TALAVERA et al., 2020; LECHIEN et al., 2020a; NOUCHI et al., 2020).

6. ARTIGO CIENTÍFICO

7. CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos, observamos que três das hipóteses levantadas inicialmente foram confirmadas – mais especificamente, o fato de que os pacientes que desenvolveram alterações do olfato e do paladar apresentaram um prognóstico mais favorável em relação aos que não desenvolveram estes sintomas, a constatação de que pacientes mais jovens apresentaram estes sintomas com maior frequência quando comparados a pacientes mais velhos e, por fim, a falta de associação estatisticamente significativa entre o estado nutricional prévio dos pacientes e o desenvolvimento destes sintomas. Por outro lado, outras hipóteses como a falta de relação entre a presença de comorbidades prévias com o desenvolvimento da alteração do olfato e/ou do paladar e a maior prevalência destes sintomas em pacientes do sexo feminino demonstraram ser falsas após nossas análises. O atual estudo trouxe importantes dados sobre características da doença no estágio inicial da pandemia, por um lado corroborando achados presentes em outros estudos de mesmo cunho e, por outro, indo de encontro a certos resultados prevalentes na literatura atual. Mais estudos devem ser realizados para que se possa desvendar os mecanismos capazes de explicar os resultados encontrados.

REFERÊNCIAS DISSERTAÇÃO

- ABATE, S.; CHECKOL, Y.; MANTEFARDO, B. Global prevalence and determinants of mortality among patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **Annals of Medicine and Surgery**, v. 64, p. 102204, 2021.
- ABDELALIM, A. A. et al. Corticosteroid nasal spray for recovery of smell sensation in COVID-19 patients: A randomized controlled trial. **American Journal of Otolaryngology**, v. 42, n. 2, p. 102884, 2021.
- ALGAHTANI, S. N. et al. Investigation on the factors associated with the persistence of anosmia and ageusia in Saudi COVID-19 patients. **International journal of environmental research and public health**, v. 19, n. 3, p. 1047, 2022.
- ALIZADEHSANI, R. et al. Risk factors prediction, clinical outcomes, and mortality in COVID-19 patients. **Journal of Medical Virology**, v. 93, n. 4, p. 2307-2320, 2020.
- AMORIM DOS SANTOS, J. et al. Oral manifestations in patients with COVID-19: A 6-month update. **Journal of dental research**, v. 100, n. 12, p. 1321–1329, 2021.
- AZIZ, M. et al. The Association of “Loss of Smell” to COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. **The American Journal of the Medical Sciences**, v. 361, n. 2, p. 216-225, 2021.
- BERGER, J. R. COVID-19 and the nervous system. **J Neurovirol**, 26, n. 2, p. 143-148, Apr 2020.
- BIGIANI, A. Gustatory dysfunctions in COVID-19 patients: possible involvement of taste renin-angiotensin system (RAS). **European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery**, v. 277, n. 8, p. 2395, 2020.
- BORGES, Rogério Boff et al. Power and Sample Size for Health Researchers: uma ferramenta para cálculo de tamanho amostral e poder do teste voltado a pesquisadores da área da saúde. **Clinical & Biomedical Research**, [S.l.], v. 40, n. 4, apr. 2021. ISSN 2357-9730. Available at: <https://doi.org/10.22491/2357-9730.109542>. Date accessed: 13 Dec. 2022.
- BOSCUTTI, A. et al. Olfactory and gustatory dysfunctions in SARS-CoV-2 infection: A systematic review. **Brain, behavior, & immunity - health**, v. 15, n. 100268, p. 100268, 2021.
- BUTOWT, R.; BILIŃSKA, K.; VON BARTHELD, C. Why does the omicron variant largely spare olfactory function? Implications for the pathogenesis of anosmia in COVID-19. **The journal of infectious diseases**, 2022.
- CARVALHO-SCHNEIDER, C et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 27, n. 2, p. 258-263, 2021.

- CASTILLO-LÓPEZ, I. Y. et al. Olfactory dysfunction in a Mexican population outside of COVID-19 pandemic: Prevalence and associated factors (the OLFAMEX study). **Current allergy and asthma reports**, v. 20, n. 12, p. 78, 2020.
- CAVALCANTE, J. R. et al. COVID-19 no Brasil: evolução da epidemia até a semana epidemiológica 20 de 2020. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, n. 4, 2020.
- CHENG, W. A. et al. Clinical manifestations of COVID-19 differ by age and obesity status. **Influenza and other respiratory viruses**, v. 16, n. 2, p. 255–264, 2022.
- CHUNG, T. W. et al. Olfactory Dysfunction in Coronavirus Disease 2019 Patients: Observational Cohort Study and Systematic Review. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 7, n. 6, 2020.
- COSTA, K. V. D. et al. Olfactory and taste disorders in COVID-19: a systematic review. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 86, n. 6, p. 781-792, 2020.
- DESFORGES, M. et al. Human coronaviruses: Viral and cellular factors involved in neuroinvasiveness and neuropathogenesis. **Virus Research**, v. 194, p. 145-158, 2014.
- ELIAS, C. et al. The incubation period of COVID-19: A meta-analysis. **International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases**, v. 104, p. 708–710, 2021.
- FANTOZZI, P. J. et al. Xerostomia, gustatory and olfactory dysfunctions in patients with COVID-19. **American Journal of Otolaryngology**, v. 41, n. 6, p. 102721, 2020.
- FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. **Dashboard-pt**. Disponível em: <<https://www.genomahcov.fiocruz.br/dashboard-pt/>>. Acesso em: 22 set. 2022.
- GENG, J. et al. Chronic Diseases as a Predictor for Severity and Mortality of COVID-19: A Systematic Review With Cumulative Meta-Analysis. **Frontiers in Medicine**, v. 8, 1 set. 2021.
- JAFAR, A. et al. Olfactory recovery following infection with COVID-19: A systematic review. **PloS one**, v. 16, n. 11, p. e0259321, 2021.
- KHAN, A. S.; HICHAMI, A.; KHAN, N. A. Obesity and COVID-19: Oro-Naso-sensory perception. **Journal of clinical medicine**, v. 9, n. 7, p. 2158, 2020.
- KUMAR, M. et al. A chronicle of SARS-CoV-2: Part-I - Epidemiology, diagnosis, prognosis, transmission and treatment. **Sci Total Environ**, 734, p. 139278, Sep 10 2020.
- 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. **Eur Arch Otorhinolaryngol**, 277, n. 8, p. 2251-2261, Aug 2020a.

LECHIEN, J. R. et al. Gustatory dysfunctions in COVID-19. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, v. 277, n. 8, p. 2397-2398, 2020b.

LI, J. et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. **Journal of Medical Virology**, v. 93, n. 3, p. 1449-1458, 2020.

LI, W.; LI, M.; OU, G. COVID-19, cilia, and smell. **The FEBS journal**, v. 287, n. 17, p. 3672–3676, 2020.

LIGUORI, C. et al. Subjective neurological symptoms frequently occur in patients with SARS-CoV2 infection. **Brain, behavior, and immunity**, v. 88, p. 11–16, 2020.

LOZADA-NUR, F. et al. Dysgeusia in COVID-19: Possible Mechanisms and Implications. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 130, n. 3, p. 344-346, 2020.

LUNA-MUSCHI, A. et al. Clinical features of COVID-19 by SARS-CoV-2 Gamma variant: A prospective cohort study of vaccinated and unvaccinated healthcare workers. **The Journal of infection**, v. 84, n. 2, p. 248–288, 2022.

MA, X. et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) in Critically Ill Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia and Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). **Med Sci Monit**, 26, p. e925364, Aug 6 2020.

MAO, L. et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. **JAMA Neurology**, v. 77, n. 6, p. 683, 2020.

MARCOLINO, M. S. et al. Clinical characteristics and outcomes of patients hospitalized with COVID-19 in Brazil: Results from the Brazilian COVID-19 registry. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 107, p. 300-310, 2021.

MATUCK, B. F. et al. Salivary glands are a target for SARS-CoV-2: a source for saliva contamination. **The Journal of Pathology**, v. 254, n. 3, p. 239-243, 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Coronavírus Brasil. Disponível em: <<https://covid.saude.gov.br/>>. Acesso em: 28 fev. 2023.

MUÑOZ-PRIETO, A. et al. Saliva changes in composition associated to COVID-19: a preliminary study. **Scientific reports**, v. 12, n. 1, p. 10879, 2022.

NAJAFLOO, R. et al. Mechanism of anosmia caused by symptoms of COVID-19 and emerging treatments. **ACS chemical neuroscience**, v. 12, n. 20, p. 3795–3805, 2021.

NETLAND, J. et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection Causes Neuronal Death in the Absence of Encephalitis in Mice Transgenic for Human ACE2. **Journal of Virology**, v. 82, n. 15, p. 7264-7275, 2008.

NINCHRITZ-BECERRA, E. et al. Evaluación subjetiva de las alteraciones del olfato y del gusto en pacientes con afectación leve por COVID-19 en España. **Medicina Clínica**, v. 156, n. 2, p. 61-64, 2021.

NOUCHI, A. et al. Prevalence of hyposmia and hypogeusia in 390 COVID-19 hospitalized patients and outpatients: a cross-sectional study. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 40, n. 4, p. 691-697, 2020.

OMS. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Disponível em: <<https://covid19.who.int/>>. Acesso em: 5 fev. 2023.

ORAN, D. P.; TOPOL, E. J. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection : A Narrative Review. **Ann Intern Med**, 173, n. 5, p. 362-367, Sep 1 2020.

O'TOOLE Á, et al. **Cov-lineages**. Disponível em: <<https://cov-lineages.org/lineage.html?lineage=P.1>>. Acesso em: 22 set. 2022.

PAJO, A. et al. Neuropathologic findings of patients with COVID-19: a systematic review. **Neurological Sciences**, v. 42, n. 4, p. 1255-1266, 2021.

PEREIRA, D. N. et al. Neurological manifestations by sex and age group in COVID-19 in-hospital patients. **eNeurologicalSci**, v. 28, n. 100419, p. 100419, 2022.

PRINTZA, A. et al. The clinical course of smell and taste loss in COVID-19 hospitalized patients. **HIPPOKRATIA**, v. 24, n. 2, p. 66–71, 2020a.

PRINTZA, A. et al. Smell and Taste Loss Recovery Time in COVID-19 Patients and Disease Severity. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 5, p. 966, 2021.

PUNTMANN, V. O. et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **JAMA Cardiol**, Jul 27 2020b.

QIU, J. et al. Prevalence and prognosis of otorhinolaryngological symptoms in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery**, v. 279, n. 1, p. 49–60, 2022.

RAJPAL, S. et al. Cardiovascular Magnetic Resonance Findings in Competitive Athletes Recovering From COVID-19 Infection. **JAMA Cardiol**, Sep 11 2020.

RIESTRA-AYORA, J. et al. Long-term follow-up of olfactory and gustatory dysfunction in COVID-19: 6 months case–control study of health workers. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, 2021.

RUAN, Q. et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. **Intensive Care Medicine**, v. 46, n. 5, p. 846-848, 2020.

SANLI, D. et al. Relationship between disease severity and serum IL-6 levels in COVID-19 anosmia. **American Journal of Otolaryngology**, v. 42, n. 1, p. 102796, 2021.

SAUSSEZ, S.; LECHIEN, J.; HOPKINS, C. Anosmia: an evolution of our understanding of its importance in COVID-19 and what questions remain to be answered. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, v. 278, n. 7, p. 2187-2191, 2020.

SES-RS. Coronavirus. Disponível em: <<https://ti.saude.rs.gov.br/covid19/>>. Acesso em: 5 fev. 2023.

SHEEHY, L. M. Considerations for Postacute Rehabilitation for Survivors of COVID-19. **JMIR Public Health Surveill**, 6, n. 2, p. e19462, May 8 2020.

SHELTON, J. F. et al. The UGT2A1/UGT2A2 locus is associated with COVID-19-related loss of smell or taste. **Nature genetics**, v. 54, n. 2, p. 121–124, 2022.

STOKES, E. K. et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, 69, n. 24, p. 759-765, Jun 19 2020.

TALAVERA, B. et al. Anosmia is associated with lower in-hospital mortality in COVID-19. In: **J Neurol Sci**: © 2020 Elsevier B.V. All rights reserved., 2020. v. 419, p. 117163.

TAN, C. J.-W. et al. Neuroradiological basis of COVID-19 olfactory dysfunction: A systematic review and meta-analysis. **The Laryngoscope**, v. 132, n. 6, p. 1260–1274, 2022.

TONG, J. et al. The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. **Otolaryngology–Head and Neck Surgery**, v. 163, n. 1, p. 3-11, 2020.

VAIRA, L. A. et al. Potential pathogenesis of ageusia and anosmia in COVID-19 patients. In: **Int Forum Allergy Rhinol**, 2020a. v. 10, p. 1103-1104.

VAIRA, L. A. et al. Olfactory and gustatory function impairment in COVID -19 patients: Italian objective multicenter-study. **Head & Neck**, v. 42, n. 7, p. 1560-1569, 2020b.

WU, Z.; MCGOOGAN, J. M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. **Jama**, 323, n. 13, p. 1239-1242, Apr 7 2020.

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, 2020.

APÊNDICE 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nº do projeto GPPG ou CAAE_____

Título do Projeto: Aspectos nutricionais e sua associação com o prognóstico de pacientes hospitalizados por Covid-19 em Porto Alegre/RS.

Você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa cujo objetivo é “Avaliar os aspectos nutricionais e sua associação com o prognóstico de pacientes hospitalizados por COVID-19 em Porto Alegre”. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Nutrição do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Sua participação nesta pesquisa envolverá responder a algumas perguntas (21) sobre seu estado de saúde e hábitos de vida. Os possíveis riscos ou desconfortos com sua participação na pesquisa são relacionados a algum questionamento e ao tempo necessário para responder às perguntas, previsto em cerca de 10 a 20 minutos. Esta pesquisa não trará nenhum benefício direto a você, mas os resultados obtidos com este estudo serão utilizados para planejar o melhor cuidado nutricional possível para pacientes com COVID-19 nos hospitais de Porto Alegre. Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição. Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa. Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal. Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados. Caso você tenha dúvidas em relação a esta pesquisa ou a este Termo você poderá entrar em contato com a pesquisadora responsável, professora Zilda de Albuquerque Santos, pelo telefone (51) 3308-5122 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, e-mail cep@hcpa.edu.br ou no 2º andar do HCPA, sala 2229, de segunda à sexta, das 8h às 17h. Este Termo foi enviado a todos os participantes por

meio eletrônico. Os pesquisadores armazenarão registro (arquivo, imagem ou áudio) da concordância em participar do estudo. Sugere-se que os participantes armazenem este arquivo eletrônico (salvar imagem ou arquivo em pdf) ou ainda imprimam este Termo.

APÊNDICE 2 - METODOLOGIA

APRESENTAÇÃO DO ESTUDO

A presente proposta é um subprojeto do estudo maior denominado: “Aspectos nutricionais e sua associação com o prognóstico de pacientes hospitalizados por COVID-19 em Porto Alegre/RS - NUTRICOVID”. Este projeto é coordenado pela professora Zilda Elisabeth de Albuquerque Santos e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA sob o número 2020-0388.

DELINEAMENTO E POPULAÇÃO

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo, com dados secundários obtidos a partir dos prontuários de pacientes adultos a partir de 18 anos e idosos, de ambos os sexos, hospitalizados por COVID-19 no Hospital de Clínicas de Porto Alegre entre 1º de junho de 2020 e 31 de dezembro de 2020.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos no estudo todos os pacientes adultos e idosos, com idade de 18 anos ou mais, de ambos os sexos, com diagnóstico do teste molecular RT-PCR positivo para COVID-19 e com registro de hospitalização nas unidades de internação do HCPA, a partir de 1º de junho de 2020 até 31 de dezembro de 2020.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos do estudo gestantes, nutrizes, pacientes com um tempo de hospitalização inferior a 24 horas, pacientes que desistiram do tratamento e/ou da internação, pacientes transferidos para outros hospitais durante a internação e pacientes sem dados sobre a presença de alteração do olfato e/ou do paladar

TAMANHO DE AMOSTRA E AMOSTRAGEM

Este subprojeto incluiu toda amostra coletada para o estudo maior, que foi composta por 1575 pacientes antes dos critérios de exclusão terem sido aplicados. Após excluídos os casos mencionados nos critérios acima, a amostra final foi de 1331 pacientes. A amostragem do estudo foi sequencial, onde os pacientes incluídos na amostra foram extraídos de uma lista denominada *query*. A lista é composta somente por pacientes diagnosticados com COVID-19 (na admissão ou durante a internação) que ficaram internados entre 1 de junho e 31 de dezembro de 2020. A lista foi disponibilizada pelo setor administrativo do hospital aos membros da equipe de pesquisa. O poder estatístico calculado a posteriori para testar se existe associação entre alteração de olfato/paladar vs. óbito foi de 93.1%. Este valor foi obtido considerando nível de significância de 5%, tamanho amostral igual a 175 sujeitos para o grupo com alteração do olfato e/ou do paladar e 1156 sujeitos para o grupo sem alteração, com uma mortalidade de 17.1% e 29.2%, respectivamente. O poder para testar se existe alteração de olfato/paladar vs. Internação em UTI é 27%. Este valor foi obtido considerando nível de significância de 5%, tamanho amostral igual a 175 sujeitos para o grupo com alteração do olfato e/ou do paladar e 1156 sujeitos para o grupo sem alteração, percentuais de 41,7% e 47,5%, respectivamente. Por fim, o poder para testar se existe alteração de olfato/paladar vs. necessidade de VM é 89,6%. Este valor foi obtido considerando nível de significância de 5%, tamanho amostral igual a 175 sujeitos para o grupo com alteração do olfato e/ou do paladar e 1156 sujeitos para o grupo sem alteração, percentuais de 22,9% e 35,1%, respectivamente. Este cálculo foi realizado por meio da ferramenta PSS Health versão on-line (BORGES et al, 2021).

INSTRUMENTOS

Foi elaborado, pelos pesquisadores, um questionário padronizado abordando características sociodemográficas, clínicas e nutricionais, que inclui também questões de outros instrumentos validados como a ferramenta *Nutrition Risk Screening 2002* (NRS-2002) - que é utilizada para a triagem de risco nutricional do paciente na admissão ao hospital. O questionário desenvolvido foi utilizado no

formato digital na plataforma *Google Forms*. Também foi elaborado um detalhado manual com instruções de coleta sobre cada item do questionário.

As informações foram coletadas por meio da revisão de prontuários eletrônicos dos pacientes que compõem a amostra. No momento da coleta dos dados, os pacientes já receberam alta hospitalar e, dessa forma, o desfecho final (vida ou óbito) já foi estabelecido.

VARIÁVEIS EM ESTUDO

Nesta seção serão apresentadas as informações sobre desfechos, exposições de interesse e covariáveis específicas deste projeto.

PRINCIPAIS VARIÁVEIS

- Alteração do paladar: Avaliada por meio do relato de redução de paladar (disgeusia) ou perda de paladar (ageusia), no momento da admissão hospitalar;
- Alteração do olfato: Avaliada por meio do relato de redução de olfato (hiposmia) ou perda de olfato (anosmia), no momento da admissão hospitalar.

VARIÁVEIS DE PROGNÓSTICO

- Status vital: Foi definida na alta (vivo ou morto).
- Gravidade da doença: Foi definida pelo tempo de internação (considerado o tempo de permanência hospitalar na unidade de internação e/ou UTI em dias, conforme período calculado entre a data da admissão e a data da alta hospitalar ou do óbito, independentemente da trajetória do paciente dentro do hospital.), necessidade do uso de oxigenoterapia, necessidade e tempo de internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) em dias, necessidade e tempo de uso de ventilação mecânica invasiva (VMI) em dias.

COVARIÁVEIS

Foram coletadas informações sociodemográficas, clínicas e nutricionais para caracterização da amostra e controle de fatores de confusão, a saber:

- Variáveis sociodemográficas: Sexo (masculino/feminino), idade (<60 anos/≥ 60 anos), cor da pele/raça (branca/outras), nível de escolaridade (Baixa escolaridade/Médio incompleto/Médio completo/Superior), cidade de residência (Porto Alegre/demais cidades do estado do RS);

- Variáveis clínicas: história progressa de comorbidades (hipertensão arterial sistêmica, obesidade, diabetes mellitus, doença cardiovascular, doença renal crônica, neoplasias atuais ou progressas, doenças psiquiátricas, doença pulmonar crônica, doença endócrina, doenças neurológicas, doenças reumáticas, doenças gastrointestinais, doença hepática crônica e doenças alérgicas); todas essas comorbidades foram obtidas com respostas dicotômicas (sim/não) no momento da internação hospitalar.

SELEÇÃO E TREINAMENTO DOS ENTREVISTADORES

Participaram da composição da equipe de pesquisa alunos de graduação, bolsistas de Iniciação Científica (IC), residentes do HCPA, mestrando e doutorandos da UNISINOS e da UFRGS. Teve-se como objetivo recrutar 10 pesquisadores, sendo quatro alunos de graduação/bolsistas de IC, quatro mestrandos e dois doutorandos.

Foi realizado um treinamento online com os entrevistadores para a apresentação do questionário e padronização da aplicação do instrumento de pesquisa além da apresentação do manual de instruções e explicação da metodologia e logística do estudo.

Além disso, foi gravado e disponibilizado aos membros da equipe um vídeo autoexplicativo mostrando como coletar os dados nos prontuários e registrá-los de maneira correta no questionário online. No decorrer da coleta de dados, outros treinamentos individuais e/ou coletivos foram realizados entre os supervisores e entrevistadores, no intuito de sanar possíveis dúvidas e também de qualificar a coleta de dados.

ESTUDO PILOTO

O Estudo Piloto teve como objetivo testar a logística do estudo, complementar o treinamento dos entrevistadores e realizar um teste final do instrumento, tendo sido realizado com uma amostra de pacientes diagnosticados com COVID-19 e hospitalizados no HCPA em período anterior a junho de 2020, a fim de identificar possíveis dificuldades e falhas, bem como analisar a necessidade de ajustes e melhorias no instrumento de coleta dos dados.

LOGÍSTICA DO ESTUDO

O trabalho de campo foi realizado pelo proponente da pesquisa juntamente com os estudantes da UNISINOS e UFRGS, devidamente treinados para realizar a coleta de dados que foi feita de maneira completamente remota. Para isso, foi estabelecida a seguinte rotina:

- Etapa 1: Foi realizada uma reunião com o grupo de pesquisa para definir o início da coleta de dados e os ajustes em relação à organização do processo de trabalho;
- Etapa 2: Seleção dos alunos e bolsistas de Iniciação Científica, bem como de mestrandos e residentes que fariam parte da equipe;
- Etapa 3: Os supervisores do trabalho de campo realizaram um treinamento para apresentar e explicar o instrumento de pesquisa a todos os membros envolvidos na coleta de dados (graduandos, bolsistas, residentes, mestrandos e doutorandos);
- Etapa 4: Foi realizado um pré-teste (estudo piloto) do questionário com alguns pacientes que estiveram hospitalizados no HCPA em período anterior ao mês de junho de 2020;
- Etapa 5: Após identificar falhas e/ou dificuldades na aplicação do pré-teste, foram realizados os ajustes no instrumento. Feito isso, a coleta de dados foi iniciada.

- Etapa 6: Os dados foram transferidos para o banco de dados, onde as etapas de conferência das inconsistências, limpeza dos dados e análises estatísticas foram realizadas.

ANÁLISES ESTATÍSTICAS

A análise dos dados foi realizada no programa estatístico SPSS versão 18.0.3 (Statistical Package for the Social Sciences) (número da licença: 4B6MINO86Z4LZV9AA7GHEC89P5TRNTOHAA3XKX5YW7GM2SWHCCTAFYBL3B3IKPMM7I9N3MSTBXOO8VPKXZHSEXGST8). Foi realizada análise descritiva, e as variáveis contínuas foram apresentadas por média e desvio padrão (DP) ou mediana e intervalo interquartil (IQR); as variáveis categóricas, em frequências absolutas e relativas, com respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%). Para verificar a associação entre as variáveis independentes e os desfechos, na análise bivariada foi utilizado o teste Qui-Quadrado, com p-valor de Pearson para heterogeneidade de proporções para as variáveis categóricas dicotômicas e nominais e p-valor de tendência linear para as variáveis categóricas ordinais. Após a realização da análise bivariada, as variáveis que apresentaram um valor $p < 0,1$ foram utilizadas como variáveis de controle para a análise multivariada dos desfechos investigados. Para estabelecer a associação da presença de alteração do olfato e do paladar com os desfechos considerados relevantes na análise bivariada, foi utilizada a regressão de Poisson. Além disso, modelos de regressão de risco proporcional de Cox foram empregados para investigar a associação independente de alteração do olfato e do paladar com o prognóstico (alta ou óbito). Nas análises de sobrevida, a data do início dos sintomas foi usada como tempo 0, sendo que, na ausência deste dado, foi utilizada a data de internação do paciente; as datas de alta ou de morte foram usadas para definir o tempo de censura ou desfecho correto.

ASPECTOS ÉTICOS

O projeto “NutriCOVID - Aspectos nutricionais e sua associação com o prognóstico de pacientes hospitalizados por COVID-19 em Porto Alegre/RS” foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre,

sob o número CAEE 35890820.7.0000.5327. Este subprojeto foi encaminhado aos Comitês de Ética em Pesquisa do HCPA e da UFRGS, respeitando as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa envolvendo seres humanos, conforme descrito na Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

As informações sobre o tratamento e prognóstico dos pacientes internados no hospital por COVID-19 foram coletadas por meio dos prontuários. Ressalta-se que a assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) não foi solicitada aos pacientes no momento da internação devido ao alto risco de contágio da doença.

Para os participantes, o principal risco relacionado à pesquisa é a possibilidade de perda do anonimato das informações; para evitá-lo, somente o número de prontuário de cada paciente foi coletado. Os benefícios decorrentes da participação na pesquisa são indiretos, pois os resultados obtidos com este estudo serão utilizados para identificar os fatores associados ao prognóstico e gravidade da doença, e planejar o melhor cuidado nutricional possível para os indivíduos infectados pela COVID-19 e internados em hospitais. Além disso, os resultados serão discutidos na comunidade científica acadêmica, permitindo contribuir com evidências para a assistência de pacientes hospitalizados.