



**UNIRIO - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro**

**Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS)**

**Escola de Medicina e Cirurgia (EMC)**

**DANIEL LUCAS DE LIMA SILVA SANTOS**

**PREVALÊNCIA DE DEPRESSÃO,  
ANSIEDADE E FADIGA E SEU  
IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA  
DE PACIENTES COM DISTÚRBIOS  
OLFATÓRIOS INDUZIDOS POR  
COVID-19 LONGA**

**RIO DE JANEIRO  
2024**

**DANIEL LUCAS DE LIMA SILVA SANTOS**

**PREVALÊNCIA DE DEPRESSÃO,  
ANSIEDADE E FADIGA E SEU  
IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA  
DE PACIENTES COM DISTÚRBIOS  
OLFATÓRIOS INDUZIDOS POR  
COVID-19 LONGA**

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado como requisito parcial para obtenção do grau de médico no Curso de Medicina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO.

Orientador: Cláudia Cristina Ferreira Vasconcelos  
Co-orientador: Mariana Beiral Hammerle

**RIO DE JANEIRO  
2024**

**DANIEL LUCAS DE LIMA SILVA SANTOS**

**PREVALÊNCIA DE DEPRESSÃO,  
ANSIEDADE E FADIGA E SEU  
IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA  
DE PACIENTES COM DISTÚRBIOS  
OLFATÓRIOS INDUZIDOS POR  
COVID-19 LONGA**

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado como requisito parcial para obtenção do grau de médico no Curso de Medicina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO e aprovado pela banca examinadora

Rio de Janeiro, 01 de março de 2024

**BANCA EXAMINADORA**

---

**Denise Hack Nicaretta, Doutora, UNIRIO**

---

**Karina Lebeis Pires, Doutora, UNIRIO**

Dedico este trabalho a Deus, a Ele devo  
tudo o que sou.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus agradeço minha vida e tudo o que faz parte dela.

Agradeço aos meus pais, Wagner e Juliana, por todo o esforço realizado desde a minha criação até o presente momento.

Agradeço aos meus irmãos, Gabriel e Maria Eduarda, por serem meu apoio quando precisei.

Agradeço aos meus familiares, em especial à minha bisavô Neusa, avó Márcia, avô José, avô Mauro, tio Thiago, tio Felipe, que me ensinaram a ter compaixão, paciência e empatia com o próximo, além de todo apoio incondicional dado a mim durante toda a minha vida.

Agradeço à minha companheira, Ana Carolina, por ter caminhado ao meu lado e mostrado que esse caminho longo e difícil poderia ser fácil e prazeroso

Agradeço aos meus amigos e colegas, que me incentivaram e não desistiram de mim durante esse processo, apesar de minhas ausências.

Agradeço à minha equipe de pesquisa por todos os ensinamentos que, apesar de todas as dificuldades de se realizar pesquisa no Brasil, foram de grande valia para o meu desenvolvimento acadêmico.

Agradeço às minhas orientadoras, Cláudia Cristina, Deborah Sales e Mariana Beiral, que possibilitaram a realização deste trabalho.

“Só se pode alcançar um grande êxito  
quando nos mantemos fiéis a nós mesmos.”  
(Friedrich Nietzsche)

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** Entre os sintomas frequentemente relatados após a infecção aguda por SARS-CoV-2, podemos destacar distúrbios olfatórios, depressão, ansiedade e fadiga. Os distúrbios olfatórios podem impactar a qualidade de vida dos pacientes e podem estar associados a psicopatologias. **OBJETIVOS:** Determinar a prevalência de sintomas de depressão, ansiedade e fadiga em pacientes com distúrbios olfativos induzidos por COVID-19 de longa duração; e investigar esse impacto na qualidade de vida. **MÉTODOS:** O estudo incluiu 76 pacientes que tiveram COVID-19 confirmada. A disfunção olfatória foi avaliada pelo teste Connecticut Smell. Os distúrbios neuropsiquiátricos foram avaliados pelas escalas de gravidade da fadiga e de ansiedade e depressão hospitalar. A qualidade de vida foi avaliada por meio do SF-36. **RESULTADOS:** 76% dos pacientes eram do sexo feminino. 52% relataram persistência ou surgimento de novos sintomas após o fim da fase aguda da infecção. 51% dos pacientes apresentaram normosmia, enquanto 36% dos pacientes apresentaram diferentes graus de hiposmia e 13% anosmia. Dentre os sintomas neuropsiquiátricos, o mais prevalente foi a fadiga com 59% da amostra, seguido de ansiedade (51%) e depressão (47%). Ao comparar os grupos de pacientes divididos pela quantificação da perda olfatória, foi possível encontrar diferenças estatisticamente significantes entre os grupos nos sub-domínios capacidade funcional e dor. Ao comparar pacientes com ou sem disfunção olfatória, foi observado diferença estatisticamente significativa entre os grupos nos sub-domínios capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral de saúde e aspectos emocionais. Esses dados sugerem que pacientes com algum grau de disfunção olfatória apresentam pior qualidade de vida quando comparados a pacientes com normosmia. Houve associação estatisticamente significativa entre os sintomas depressivos e disfunção olfatória. **CONCLUSÃO:** A prevalência de sintomas de depressão, ansiedade e fadiga é elevada em pacientes com distúrbios olfativos induzidos pela COVID-19 de longa duração, com impacto negativo na qualidade de vida desses pacientes.

Palavras-chave: COVID longa; distúrbios olfatórios; sintomas psiquiátricos; qualidade de vida.

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Among the symptoms frequently reported after an acute SARS-CoV 2 infection, we can highlight olfactory disorders, depression, anxiety and fatigue. Olfactory disorders can impact patients' quality of life and may be associated with psychopathology. **OBJECTIVE:** To determine the prevalence of symptoms of depression, anxiety and fatigue in patients with olfactory disorders induced by long-lasting COVID-19; and investigate this impact on quality of life. **METHODS:** The study included 76 patients who had confirmed COVID-19. Olfactory dysfunction was assessed using the Connecticut Smell test. Neuropsychiatric disorders were assessed using the fatigue and hospital anxiety and depression severity scales. Quality of life was assessed using the SF-36. **RESULTS:** 76% of patients were female. 52% stated persistence or emergence of new symptoms after the end of the acute phase of the infection. 51% of patients presented normosmia, while 36% of patients presented different degrees of hyposmia and 13% anosmia. Among the neuropsychiatric symptoms, the most prevalent was fatigue with 59% of the sample, accompanied by anxiety (51%) and depression (47%). When comparing the groups of patients divided by the quantification of olfactory loss, it was possible to find statistically significant differences between the groups in the subdomains of functional capacity and pain. When comparing patients with or without olfactory dysfunction, a statistically significant difference was observed between the groups in the subdomains functional capacity, physical aspects, pain, general health and emotional aspects. These data suggest that patients with some degree of olfactory dysfunction present worse quality. of life when compared to patients with normosmia. There was a statistically significant association between depressive symptoms and olfactory dysfunction. **CONCLUSION:** The prevalence of symptoms of depression, anxiety and fatigue is high in patients with olfactory disorders induced by long-lasting COVID-19, with a negative impact on the quality of life of these patients.

Keywords: Long COVID; olfactory disorders; psychiatric symptoms; quality of life.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Quantificação do comprometimento da função olfativa avaliada pelo Connecticut Smell Test.....	20
Figura 2 – Prevalência de sintomatologia depressiva, ansiosa e fadiga na amostra.....	20
Figura 3 - Associação entre disfunção olfatória e manifestações neuropsiquiátricas.....	22

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características clínico-epidemiológicas da amostra.....	19
Tabela 2 - Comparação da qualidade de vida entre os grupos de pacientes com e sem disfunção olfativa.....	21
Tabela 3 - Comparação da qualidade de vida entre os grupos de pacientes divididos pela classificação da perda olfatória mensurada pelo CST.....	22

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

COVID-19 - Coronavírus disease 2019

CST - Connecticut Smell Test

CTI - Centro de terapia intensiva

D.O - Distúrbio olfatório/olfativo

ECA2 - Enzima conversora de angiotensina 2

FSS - Fatigue Severity Scale

HADS - Hospital Anxiety Depression Scale

IL-6 - Interleucina seis

OMS - Organização Mundial da Saúde

SARS-CoV-2 - Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

SF-36 - Medical Outcomes Study 36 - Item Short-Form Health Survey

SNC - Sistema Nervoso Central

TNF- $\alpha$  - Fator de necrose tumoral alfa

## SUMÁRIO

**1. INTRODUÇÃO**

**2. OBJETIVOS**

**3. JUSTIFICATIVA**

**4. METODOLOGIA**

**4.1. AMOSTRA DE DADOS**

**4.2. INSTRUMENTOS DE COLETA**

**4.2.1. Dados sociodemográficos**

**4.2.2. Quantificação da perda olfatória**

**4.2.2.1. Teste de limiar olfativo com butanol**

**4.2.2.2. Teste de identificação de substâncias**

**4.2.3. Fatigue Severity Scale (FSS)**

**4.2.4. Hospital Anxiety Depression Scale (HADS)**

**4.2.5. Medical Outcomes Study 36 - Item Short-Form Health Survey (SF-36)**

**4.3. ANÁLISE ESTATÍSTICA**

**5. RESULTADOS**

**6. DISCUSSÃO**

**REFERÊNCIAS**

## 1. INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019 surgiram os primeiros casos de pneumonia por causa desconhecida em Wuhan, na China (Ministério da saúde, 2019). A nova doença se espalhou rapidamente devido à sua alta taxa de transmissibilidade, sendo caracterizada como uma pandemia a partir de março de 2020, pela Organização Mundial da Saúde (OMS) [1, 2]. A *coronavirus disease 2019* (COVID-19) é uma doença causada pelo vírus da família *Coronaviridae*, conhecido como Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) [2]. Apesar de ter predileção por um quadro respiratório, trata-se de uma doença que pode afetar múltiplos sistemas na sua fase aguda [3, 4].

Inicialmente, a infecção aguda pelo vírus SARS-CoV-2 pode variar sua apresentação clínica desde um quadro assintomático até um paciente grave (5%) que requer cuidados em centro de terapia intensiva (CTI) [5]. Na maioria dos casos, apresenta-se com sinais e sintomas inespecíficos de um quadro infeccioso viral agudo, como febre, tosse, dispnéia, fadiga, diarreia, mialgia, náuseas, vômitos, cefaleia [1, 5]. A partir de março de 2020, surgiram diversos relatos de pacientes com manifestações neurológicas, psiquiátricas e sensoriais, ainda na fase aguda, como a perda de olfato e paladar, alterações da memória, fadiga, ansiedade, depressão, cefaléia, distúrbios do sono. [6, 7, 8].

Os mecanismos fisiopatológicos ainda são bases de diversos estudos atuais. A entrada do vírus SARS-CoV-2 ocorre, principalmente, pela mucosa nasal. O vírus interage com o receptor denominado ECA2 (enzima conversora de angiotensina 2), no qual é expresso em diversas células do organismo, inclusive em células endoteliais, pericitos e astrócitos [6, 7, 9, 10]. Inicialmente, as células imunológicas reconhecem os componentes virais e iniciam a liberação de citocinas pró-inflamatórias como interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) [11].

Esse processo gera manifestações virais inespecíficas agudas, porém, em alguns indivíduos, pode ocorrer uma desregulação do sistema imunológico com elevada liberação de citocinas, culminando em diversas complicações endoteliais como disfunção plaquetária e distúrbios da coagulação. Os efeitos isquêmicos e neuroinflamatórios gerados pelo estado trombótico e pela tempestade de citocina [7, 10, 12], combinado à infecção direta do sistema nervoso central (SNC) através do bulbo olfatório, geram distúrbios neuropsiquiátricos e neurosensoriais [13].

Passado a fase aguda, em alguns pacientes, os sintomas podem persistir ou se prolongar. Segundo a OMS, 10 a 20% dos pacientes que tiveram COVID-19 complicam com manifestações a médio e longo prazo, denominada como “COVID longa” ou “condição pós-COVID-19” [14]. A definição atual do CDC (Centers for Disease Control and Prevention) caracteriza a COVID longa como sintomas persistentes por um período maior que 4 semanas após a infecção por SARS-CoV-2 [15].

Acredita-se que a fisiopatologia dessa síndrome esteja relacionada a um mecanismo multifatorial resultante de desregulação imune, dano viral persistente, vasculopatias, etc. [6, 16]. Teorias mais recentes indicam que podem ocorrer tanto produção de autoanticorpos por reação cruzada com o SARS-CoV-2 e o hospedeiro, quanto inflamação crônica devido a persistência viral, aumento de citocinas e desregulação de células imunes [12, 17]. A autoimunidade foi associada a níveis elevados de anticorpos antinucleares em pacientes com condição pós-COVID-19 [10].

Todo esse mecanismo gera uma sintomatologia variada, com uma diversidade de mais de 200 sintomas, dificultando o manejo e avaliação ampla do paciente [12]. O processo neuroinflamatório e desregulação imunológica persistente podem gerar manifestações neurológicas em 55% dos pacientes [3]. Os sintomas mais prevalentes são fadiga, cefaléia, anosmia, ageusia, sintomas psiquiátricos, declínio cognitivo/“névoa cerebral”, distúrbios do sono, entre outros. [16, 18, 19].

Cabe ressaltar a influência e contexto das alterações psicossociais da pandemia como isolamento social, processo de luto, estresse em profissionais de saúde, desemprego e dificuldades financeiras. Esses fatores quando combinados a COVID longa, principalmente com manifestações psicopatológicas, impactam negativamente a qualidade de vida e funcionalidade diária [14, 20, 21].

Apesar de diversos estudos, ainda há lacunas sobre as evidências e elucidações acerca dos mecanismos fisiopatológicos, incidência e espectros clínicos da condição pós-COVID-19. Dessa forma, torna-se importante o estudo sobre características clínico-epidemiológicas dos pacientes que apresentam distúrbios olfatórios (D.O) e neuropsiquiátricos induzidos pela COVID longa, além de avaliar o impacto desses sintomas na qualidade de vida.

## **2. OBJETIVOS**

O objetivo do presente estudo foi determinar a prevalência de sintomas de ansiedade, depressão e fadiga em pacientes com distúrbios olfatórios resultantes de COVID-19 de longo prazo e avaliar o impacto desses sintomas na qualidade de vida desses pacientes.

## **3. JUSTIFICATIVA**

Dada a relevância atual no contexto da pandemia de COVID-19, torna-se imprescindível a caracterização fidedigna a respeito das complicações e desordens neuropsiquiátricas que podem persistir após a infecção por SARS-CoV-2. Além disso, vale ressaltar a importância de se estudar e mensurar os impactos cognitivos nas funções diárias dos pacientes que o são acometidos pela condição pós-COVID-19, quadro que acarreta perda da qualidade de vida e prejuízos psicossociais. Apesar de diversos estudos acerca dessa temática, faz-se necessário uma avaliação ampla e detalhada sobre as manifestações sensoriais e psiquiátricas, possibilitando uma melhor gestão de recursos e manejo adequado dos pacientes com sequelas e complicações da COVID-19.

## **4. METODOLOGIA**

### **4.1. AMOSTRA DE DADOS**

Um estudo transversal foi realizado em uma coorte de pacientes com COVID-19, monitorados para manifestações neurológicas tardias no Hospital Universitário Gaffrée Guinle, de março de 2021 até dezembro de 2023. Os critérios de inclusão foram: pacientes com diagnóstico prévio de COVID-19, maiores de 18 anos. Como forma leve foi considerado pacientes que não necessitaram de internação. Forma moderada e grave foram pacientes que precisaram internar em enfermaria ou CTI, respectivamente. Para o diagnóstico de COVID-19 prévia, foi utilizado o autorrelato de realização do teste rápido para COVID-19.

Os critérios de exclusão foram: pacientes com diagnóstico de doenças neuropsiquiátricas prévio à infecção por SARS-CoV-2, pacientes com doenças sinonasais como asma, bronquite, sinusite, epistaxe ou cirurgias de via aérea superior, tabagistas. Este estudo foi conduzido de acordo com as diretrizes éticas da Declaração de Helsinki. Todos os pacientes concordaram em participar do estudo e assinaram um termo de consentimento informado. O estudo foi aprovado

pelo conselho de ética (protocolo número CAAE: 33659620.1.1001.5258).

## **4.2. INSTRUMENTOS DE COLETA**

Todos os testes foram aplicados no mesmo dia por 2 pesquisadores capacitados.

### **4.2.1. Dados sociodemográficos**

Os dados sociodemográficos, epidemiológicos e clínicos foram coletados por meio de um formulário na plataforma *google*, no qual o paciente respondia antes da realização dos testes de triagem para condição pós-COVID-19.

### **4.2.2. Quantificação da perda olfatória**

As funções olfativas foram avaliadas por meio do CST (Connecticut Smell Test), previamente validado para o português brasileiro por Fenólio GH e colegas em 2022 [22]. Este teste avalia tanto o limiar olfativo quanto a identificação de diferentes odores, permitindo uma avaliação quantitativa e qualitativa da função olfatória. Pontuações para o teste de limiar de butanol e testes de identificação foram subsequentemente calculadas para chegar a uma pontuação composta para capacidade olfativa, classificada como normosmia (pontuação 6–7), hiposmia leve (5–5,75), hiposmia moderada (4–4,75), hiposmia grave (2–3,75) e anosmia (0–1,75). O tempo total para aplicação dos testes foi de 25 minutos.

#### **4.2.2.1. Teste de limiar olfativo com butanol**

Para o teste do limiar olfativo, utilizou-se butanol (nbutilálcool) diluído em sete diferentes concentrações (4%, 1%, 0,4%, 0,1%, 0,05%, 0,01% e 0,005%). As diferentes concentrações de butanol foram colocadas em frascos âmbar, com a solução total totalizando 60mL. Os frascos foram numerados de 1 a 7, da maior para a menor concentração. Um frasco contendo água destilada sem odor (frasco 8) foi utilizado como controle.

O teste de limiar foi realizado apresentando ao indivíduo dois frascos idênticos de 60mL alternadamente, um contendo água destilada (frasco 8) e o outro uma solução de butanol. Com os olhos fechados, os sujeitos foram instruídos a ocluir uma das narinas enquanto o frasco era colocado na narina não ocluída, solicitando ao sujeito que inspirasse suavemente para identificar a presença do

odor. Caso o indivíduo não conseguisse identificar o odor, frascos com soluções mais concentradas de butanol eram apresentados consecutivamente, mantendo a alternância com o frasco 8. O teste era iniciado expondo o indivíduo à menor concentração de butanol (0,005%) até a detecção do frasco com a concentração subsequente maior, sendo feito reteste quando necessário. Duas identificações corretas do frasco contendo o odorante determinaram a concentração mínima definida como o limiar olfativo do indivíduo para a cavidade nasal testada. Os mesmos passos foram repetidos na cavidade nasal contralateral. A pontuação variou de 0 a 7 pontos, sendo 0 o indivíduo que não conseguiu identificar o frasco contendo o odorante em qualquer concentração e 7 o indivíduo que identificou o odor no frasco com menor concentração.

#### **4.2.2.2. Teste de identificação de substâncias**

Foram utilizadas 8 substâncias para o teste de identificação de substâncias: café em pó, canela em pó, pó de talco (Johnson&Johnson®), farelo de amendoim moído (Paçoquita®), chocolate em pó (Nescau®), sabão neutro (Palmolive®), naftalina e Vicks. Estavam todos dentro de frascos opacos. Os sujeitos então escolhem uma lista impressa contendo os itens corretos, bem como um número igual de itens distratores. A capacidade de sentir Vicks indica função intacta do nervo trigêmeo. Foi facilmente identificado por todos os sujeitos e não foi incluído na pontuação final. As pontuações possíveis variavam de 0 a 7 itens corretamente identificados. Pontuações para ambas as narinas foram calculadas em média para chegar à pontuação final.

#### **4.2.3. Fatigue Severity Scale (FSS)**

A FSS é composta por nove itens que avaliam a intensidade da fadiga e sua gravidade em relação a determinadas atividades. Os itens são pontuados em uma escala Likert, onde um é “discordo totalmente” e sete é “concordo totalmente”. O número total de pontos pode variar de nove a 63, com valores iguais ou superiores a 28 indicando a presença de fadiga [23].

#### **4.2.4. Hospital Anxiety Depression Scale (HADS)**

É uma escala de autoavaliação que identifica a presença de sintomas de ansiedade e depressão. É composto por 14 questões, divididas em sete subdomínios. As pontuações são baseadas em uma escala Likert de quatro pontos, variando de zero (nunca) a três (sempre). Pontuações 0-7 indicam

ansiedade/depressão improvável, 8-11 possível ansiedade/depressão e pontuações entre 12-21 pontos indicam provável ansiedade/depressão. Pontuações mais altas sugerem maior intensidade dos sintomas clínicos. A HADS foi previamente validada para a população brasileira [24].

#### **4.2.5. Medical Outcomes Study 36 - Item Short-Form Health Survey (SF-36)**

O SF-36 é uma escala amplamente utilizada para avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde, e sua confiabilidade e validade foram documentadas em português [25]. É composto por 36 questões que abrangem oito sub-domínios da saúde. Cada sub-domínio foi pontuado em uma escala métrica de 0 a 100, com uma pontuação >50 pontos refletindo melhor qualidade de vida

### **4.3. ANÁLISE ESTATÍSTICA**

Para avaliação da normalidade da distribuição dos dados, foi aplicado o teste Kolmogorov Smirnov. Estatísticas descritivas foram obtidas para variáveis demográficas e clínicas. A análise dos dados será realizada de acordo com a distribuição dos dados. O teste ANOVA foi utilizado para comparar as médias dos sub-domínios do SF-36 nos grupos de pacientes divididos pela classificação da perda olfatória. O teste T foi utilizado para comparar as médias dos sub-domínios do SF-36 entre os grupos com e sem distúrbio olfatório. O teste Qui-quadrado de Pearson foi utilizado para associar a presença de sintomas de fadiga, ansiedade e depressão de pacientes com e sem distúrbios olfatórios quantificados pelo *Connecticut Smell test*. A significância estatística foi estabelecida em  $p < 0,05$ . As análises estatísticas serão realizadas usando o IBM SPSS (Statistics for Windows versão 22.0; IBM Corp., Armonk, NY, EUA).

## **5. RESULTADOS**

A amostra foi composta por 76 pacientes, com idade mediana de 34.5 [26-46.75] anos. 76,3% dos pacientes era do sexo feminino. A média de tempo entre o início dos sintomas de COVID-19 e a aplicação dos testes foi de aproximadamente 23 meses. A maioria dos pacientes (73,7%) teve COVID-19 em 2020 e 2022. 97,4% dos pacientes apresentaram quadro leve de COVID-19, 2,6% moderado e nenhum paciente teve COVID-19 grave.

Aproximadamente 52% dos pacientes relataram persistência ou surgimento

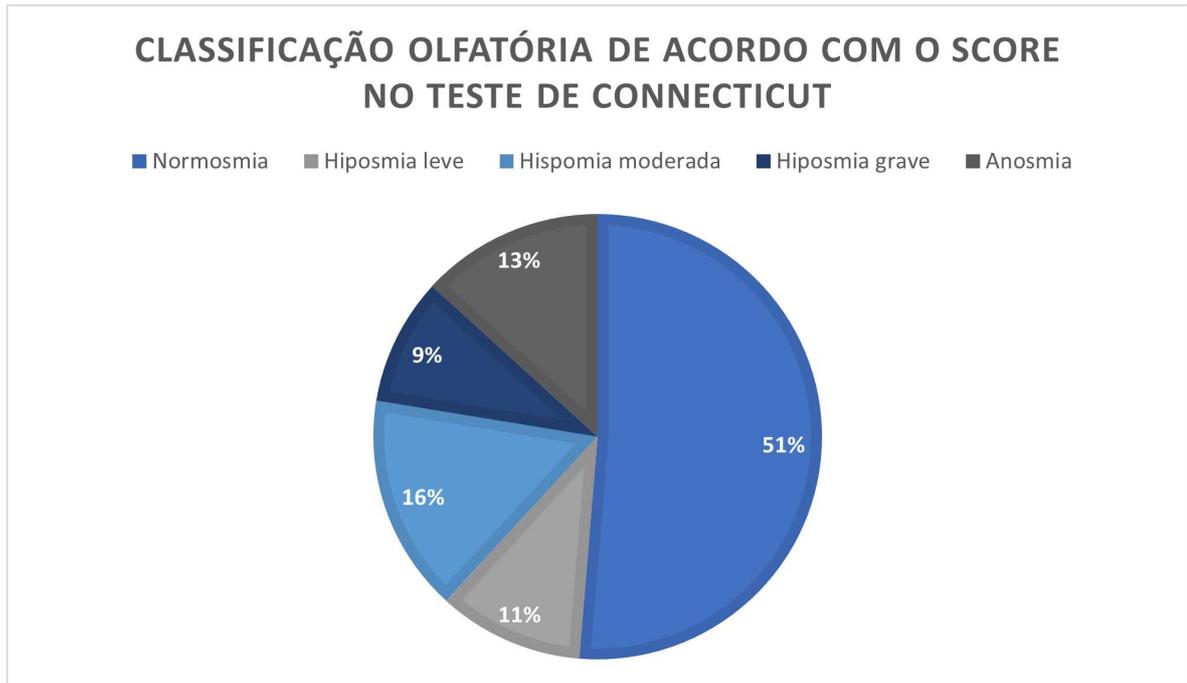
de novos sintomas após o fim da fase aguda da infecção. Após a triagem com CST, foi observado que 48,7% da amostra apresentava algum grau de disfunção olfatória. 7,9% dos pacientes relataram parosmia como um sintoma da condição pós COVID-19. Os dados clínicos e epidemiológicos podem ser observados na tabela 1.

**Tabela 1.** Características clínico-epidemiológicas da amostra (n=76).

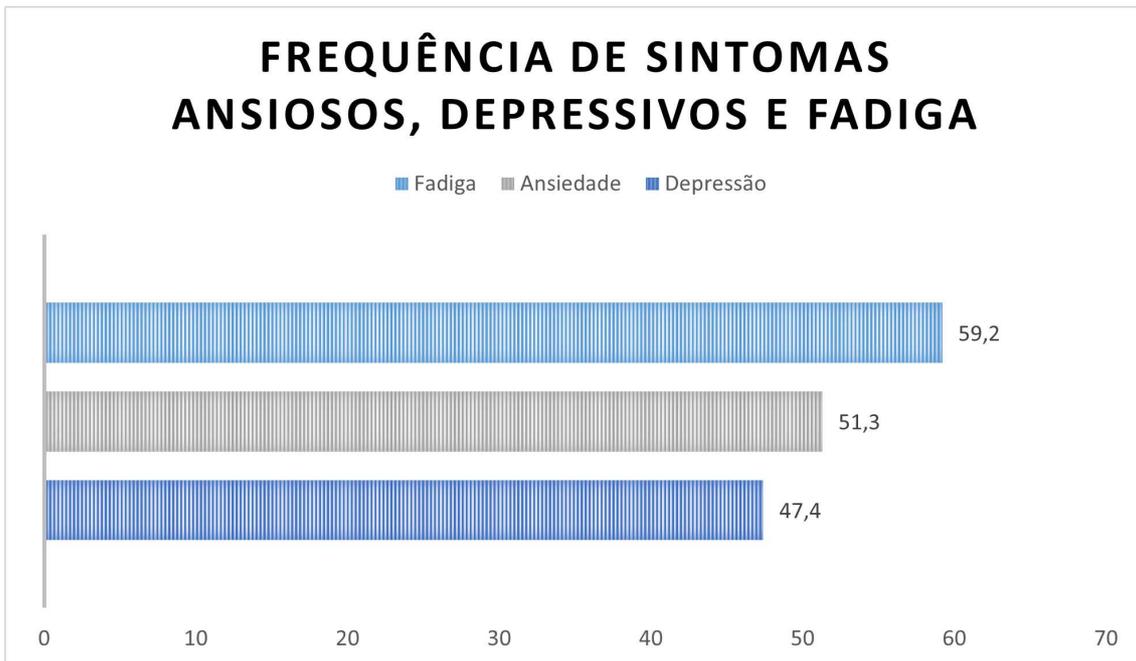
<b>Variáveis</b>	<b>n (%) ou mediana [IQR]</b>
Idade, anos (mediana)	34.5 [26- 46.75]
Sexo (%)	
Feminino	58 (76,3)
Masculino	18 (23,7)
Ano infecção por COVID-19 (%)	
2020	30 (39,5)
2021	16 (21,1)
2022	26 (34,2)
2023	4 (5,3)
Quadro agudo de COVID-19 (%)	
Leve	74 (97,4)
Moderado	2 (2,6)
Grave	0 (0)
Sintomas após a fase aguda (%)	40 (52,6)
Distúrbio olfatório objetivo (%)	37 (48,7)
Parosmia (%)	6 (7,9)
<b>Total</b>	<b>76</b>

Notas: IQR = Intervalo interquartil; n= número de pacientes

De acordo com o teste olfativo de Connecticut, 51% dos pacientes testados apresentaram normosmia, enquanto 36% dos pacientes apresentaram diferentes graus de hiposmia e 13% anosmia, como podem ser observados na figura 1. Dentre os sintomas neuropsiquiátricos, mais da metade dos pacientes preencheram critérios para sintomas de fadiga (59,2%) e ansiedade (51,3%). A prevalência de depressão na amostra foi de 47,4% (figura 2).



**Figura 1.** Quantificação do comprometimento da função olfativa avaliada pelo Connecticut Smell Test



**Figura 2.** Prevalência de sintomatologia depressiva, ansiosa e fadiga na amostra.

Notas: Sintomas de fadiga = escore >28 pontos no FSS; Sintomas de ansiedade/depressão = escore >8 pontos no HADS

Na análise de qualidade de vida, de acordo com o SF-36, entre os grupos de pacientes com e sem disfunção olfatória mensurados pelo CST, foi encontrado diferença estatisticamente significativa entre os grupos nos sub-domínios capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral de saúde e aspectos emocionais ( $p=0,017$ ,  $p=0,049$ ,  $p=0,002$ ,  $p=0,009$ ,  $p=0,012$ , respectivamente). Esses dados sugerem que pacientes com algum grau de D.O apresentam pior qualidade de vida quando comparados a pacientes com normosmia. Além disso, pacientes com disfunção olfativa apresentaram pior qualidade de vida nos sub-domínios vitalidade e aspectos emocionais (tabela 2).

**Tabela 2.** Comparação da qualidade de vida entre os grupos de pacientes com e sem disfunção olfativa.

Sub-domínios SF-36 Média (DP)	Sem distúrbio olfatório	Com distúrbio olfatório	P valor
Capacidade Funcional	86,02 ( $\pm 19,40$ )	73,64 ( $\pm 24,51$ )	,017
Aspectos Físicos	73,07 ( $\pm 38,63$ )	54,72 ( $\pm 41,17$ )	,049
Dor	79,07 ( $\pm 23,96$ )	59,97 ( $\pm 28,11$ )	,002
Estado Geral Saúde	66,17 ( $\pm 18,30$ )	53,35 ( $\pm 22,69$ )	,009
Vitalidade	53,58 ( $\pm 31,20$ )	42,70 ( $\pm 25,86$ )	,103
Aspectos Sociais	71,47 ( $\pm 27,94$ )	64,52 ( $\pm 28,18$ )	,284
Aspectos Emocionais	73,50 ( $\pm 36,81$ )	49,54 ( $\pm 44,18$ )	,012
Saúde Mental	65,53 ( $\pm 23,69$ )	54,27 ( $\pm 26,01$ )	,053

Notas: Verde significa melhor qualidade de vida (médias  $\geq 50$ ) e laranja significa pior qualidade de vida (média  $\leq 49$ ). Abreviações: SF-36 = Expanded version SF-36 short-form 36-item questionnaire.

DP = desvio padrão. \*p-valor referente ao teste de T

Após comparar os grupos de pacientes de acordo com a perda olfatória, foi possível encontrar diferença estatisticamente significativa entre eles nos sub-domínios capacidade funcional e dor ( $p= 0,013$  e  $p=0,020$ , respectivamente). O sub-domínio vitalidade foi afetado em todos os pacientes com disfunção olfatória. O grupo de pacientes com hiposmia, seja ela leve, moderada ou grave, obteve pontuação média abaixo de 50 em diversos sub-domínios como aspectos físicos, estado geral saúde, aspectos emocionais, saúde mental e vitalidade, configurando o grupo com pior qualidade de vida, enquanto pacientes com anosmia apresentaram pontuação inferior a 50 apenas no sub-domínio vitalidade. Esses resultados são apresentados na tabela 3.

**Tabela 3.** Comparação da qualidade de vida entre os grupos de pacientes divididos pela classificação da perda olfatória mensurada pelo CST

Subdomínios SF-36 Média (DP)	Normosmia	Hiposmia leve	Hiposmia moderada	Hiposmia grave	Anosmia	P valor
Capacidade Funcional	86,02 (±19,40)	79,00 (±19,55)	67,00 (±30,65)	87,50 (±17,92)	62,77 (±22,79)	,013
Aspectos Físicos	73,07 (±38,63)	47,50 (±39,87)	67,50 (±35,45)	53,12 (±45,19)	50,00 (±48,41)	,261
Dor	79,07 (±23,96)	61,10 (±23,16)	56,10 (±35,76)	71,37 (±31,58)	52,88 (±20,82)	,020
Estado Geral Saúde	66,17 (±18,30)	59,60 (±21,75)	46,00 (±23,71)	53,25 (±25,87)	54,66 (±21,17)	,059
Vitalidade	53,58 (±31,20)	43,30 (±22,37)	39,50 (±22,73)	45,00 (±32,18)	43,88 (±30,13)	,593
Aspectos Sociais	71,47 (±27,94)	60,00 (±22,66)	62,50 (±35,35)	65,62 (±25,66)	70,83 (±30,61)	,757
Aspectos Emocionais	73,50 (±36,81)	46,66 (±44,99)	53,33 (±44,99)	45,83 (±46,92)	51,85 (±47,46)	,171
Saúde Mental	65,53 (±23,69)	54,80 (±24,44)	49,60 (±28,35)	55,50 (±27,91)	57,77 (±27,23)	,374

Notas: Verde significa melhor qualidade de vida (médias  $\geq 50$ ) e laranja significa pior qualidade de vida (média  $\leq 49$ ). Abreviações: CST: Connecticut Smell Test; SF-36: Expanded version SF-36 short-form 36-item questionnaire. DP = desvio padrão. \*p-valor referente ao teste de ANOVA.

Na análise de associação da presença de sintomas de fadiga, ansiedade e depressão, entre os pacientes com e sem distúrbio olfatório não houve correlação estatisticamente significativa entre D.O e fadiga ou ansiedade, entretanto houve associação estatisticamente significativa com os sintomas depressivos ( $p=0,040$ ). Esses resultados podem ser observados na figura 3.



**Figura 3.** Associação entre disfunção olfatória e manifestações neuropsiquiátricas.

Nota: Associação de acordo com o Qui-quadrado de Pearson: fadiga e D.O  $p=,966$ ; ansiedade e D.O,  $p=,065$ ; depressão e D.O,  $p=,040$ .

## 6. DISCUSSÃO

A amostra analisada foi constituída majoritariamente por mulheres (76,3%), assim como em outros estudos, onde o sexo feminino é considerado um fator de risco para COVID longa [26, 27, 28]. Na revisão sistemática com metanálise realizada por Notarte et al., 2022 [28], dos 16 artigos utilizados para analisar o sexo como fator de risco para o desenvolvimento de sintomas de COVID longa, em 14 deles o sexo feminino esteve associado a maior risco para persistência dos sintomas após a fase aguda. Esta meta-análise revelou que o sexo feminino estava significativamente associado a um risco de quase 50% maior de sintomas prolongados [28, 29, 30]. Os mecanismos por trás deste risco aumentado de COVID-19 a longo prazo permanecem desconhecidos e merecem investigação. Hormônios sexuais e fatores genéticos têm sido propostos como mecanismos subjacentes, o que também pode explicar a maior prevalência de mulheres na síndrome pós-COVID-19 [31].

Em relação à avaliação quantitativa da função olfatória, a maioria dos pacientes do nosso estudo apresentou diferentes graus de hiposmia, variando de leve a grave. O fato da hiposmia ser mais prevalente que a anosmia em pacientes com COVID longa chamou nossa atenção. Esses achados também foram encontrados no estudo de García-Meléndez et al., 2023 [26], que utilizou o teste Sniffin 'Sticks para quantificar distúrbios olfativos. O estudo também encontrou maior prevalência de hiposmia do que de anosmia (41,9% e 30,2% respectivamente). A maior prevalência de hiposmia quando comparada à anosmia (23,2% versus 18,3%) também foi encontrada no estudo de Martončíková et al., 2023 [32].

O objetivo principal do presente estudo foi determinar a prevalência de sintomas de depressão, ansiedade e fadiga em pacientes com COVID longa. A prevalência destes sintomas foi elevada, sendo a fadiga a mais prevalente, seguida dos sintomas de ansiedade e depressão. Além disso, houve associação entre D.O e depressão, condição que pode gerar um impacto negativo na saúde mental desses pacientes. Um estudo realizado por MALIK, P. et al, 2021, encontrou sintomas de ansiedade e depressão em 38% da amostra estudada [33]. A disfunção olfativa relacionada à COVID-19 tem sido relacionada a distúrbios do humor [34] e maior probabilidade de depressão [28].

Vários estudos apontam a fadiga como um dos principais e mais frequentes sintomas observados em pacientes com COVID-19 de longa duração. Na amostra estudada, mais da metade dos indivíduos relataram fadiga. Essas descobertas

também são encontradas em vários estudos recentes. No estudo realizado por Cazé et al., 2023 [30], pelo menos 50% dos pacientes com COVID longa que relataram fadiga também apresentavam distúrbios olfativos. A alta prevalência de fadiga (87,5%) também foi relatada por Bamps et al., 2023 [35]. Num estudo recente, a fadiga foi identificada em 55,7% dos indivíduos com COVID longa e foi ainda significativamente maior nas mulheres [36].

Nossos resultados indicaram que pacientes com diferentes graus de hiposmia apresentaram mais sub-domínios do SF-36 alterados, resultando em pior qualidade de vida geral quando comparados aos pacientes com anosmia, por exemplo, que apresentaram alteração apenas no sub-domínio aspecto emocional. Uma hipótese levantada seria que pacientes com anosmia, por apresentarem perda total do olfato, adaptaram essa condição ao funcionamento diário de suas vidas, de modo que o distúrbio olfatório total afete com menor intensidade os sub-domínios da qualidade de vida. Além disso, o sub-domínio aspectos emocionais mostrou-se o mais alterado em toda a amostra estudada, demonstrando como a perda total ou parcial do olfato pode afetar negativamente o estado emocional dos indivíduos.

O impacto da fadiga na qualidade de vida de pacientes com sintomas persistentes após a infecção aguda por COVID-19, avaliado pelo SF-36, parece afetar diversos sub-domínios do questionário. No estudo de AIRasheed et al., 2023 [37], houve diferença estatisticamente significativa para os sub-domínios aspectos físicos, aspectos emocionais e vitalidade, demonstrando alterações na saúde física e principalmente mental desses pacientes. Os escores da FSS correlacionaram-se negativamente com os componentes físico e mental do SF-36. Nossos resultados indicaram que a disfunção olfativa induzida pela COVID-19 de longo prazo impacta negativamente certos sub-domínios da qualidade de vida do SF-36 mais do que outros e isso é comparável aos resultados de pesquisas anteriores. Mais estudos são necessários nesta área.

Uma limitação do nosso estudo foi o pequeno tamanho da amostra. Estudos futuros com populações maiores são necessários. Aqui fornecemos evidências de que os sintomas neuropsiquiátricos são frequentes em pacientes com distúrbios olfativos, com impacto negativo em vários sub-domínios da qualidade de vida desses pacientes. Faltam estudos na literatura sobre tratamentos eficazes para a reabilitação total dos distúrbios olfatórios em pacientes com COVID longa. São necessários estudos de intervenção sobre distúrbios olfativos. Recomendam-se também revisões sistemáticas com o objetivo de investigar os diferentes tipos de

intervenções terapêuticas que podem ser utilizadas na reabilitação olfativa desses pacientes.

## **7. CONCLUSÃO**

A alta prevalência de sintomas de depressão, ansiedade e fadiga entre pacientes com distúrbios olfativos induzidos pela COVID longa impactou na qualidade de vida desses pacientes, o que demonstra a necessidade de um olhar mais atento a esses pacientes para encaminhá-los para programas de reabilitação e apoio neuropsicológico. O manejo desses sintomas pós-COVID-19 é essencial para reduzir o impacto negativo da COVID-19 na qualidade de vida desses pacientes.

## REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. **DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19** [Internet]. Available from: <https://sbim.org.br/images/files/notas-tecnicas/ddt-covid-19-200407.pdf>
2. OPAS. **Histórico da pandemia de COVID-19 - OPAS/OMS** | Organização Pan-Americana da Saúde [Internet]. [www.paho.org](http://www.paho.org). Available from: <https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>
3. WILLI, S. et al. **COVID-19 sequelae in adults aged less than 50 years: A systematic review**. *Travel Medicine and Infectious Disease*, v. 40, p. 101995, 22 fev. 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7898978/>
4. FRANCO, J. V. A. et al. **Long-Term Health Symptoms and Sequelae Following SARS-CoV-2 Infection: An Evidence Map**. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 19, n. 16, p. 9915, 11 ago. 2022. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36011562/>
5. AMDAL, C. D. et al. **Health-related quality of life issues, including symptoms, in patients with active COVID-19 or post COVID-19; a systematic literature review**. *Quality of Life Research*, 19 jun. 2021. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34146226/>
6. Available from: Yong SJ. **Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments**. *Infectious Diseases* [Internet]. 2021 May 22;53(10):1–18. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/23744235.2021.1924397>
7. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. **Post-acute COVID-19 syndrome**. *Nature Medicine* [Internet]. 2021 Mar 22;27(4):1–15. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01283-z#ref-CR10>
8. AMDAL, C. D. et al. **Health-related quality of life issues, including symptoms, in patients with active COVID-19 or post COVID-19; a systematic literature review**. *Quality of Life Research*, 19 jun. 2021. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34146226/>
9. TARIQ, M. et al. **Just When We Thought That COVID Was Over: A Systematic Review**. *Cureus*, v. 14, n. 7, p. e27441, [s.d.]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36060385/>
10. MOHAMED, M. S. et al. **Dissecting the Molecular Mechanisms Surrounding Post-COVID-19 Syndrome and Neurological Features**. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 8, p. 4275, 12 abr. 2022. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35457093/>
11. MOHAN, A. et al. **Navigating the Post-COVID-19 Immunological Era: Understanding Long COVID-19 and Immune Response**. *Life*, v. 13, n. 11, p. 2121, 1 nov. 2023. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38004261/>
12. LUCHIAN, M.-L. et al. **Unmasking Pandemic Echoes: An In-Depth Review of Long COVID's Unabated Cardiovascular Consequences beyond 2020**. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, v. 13, n. 21, p. 3368, 2 nov. 2023. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37958264/>
13. REISS, A. B. et al. **Long COVID, the Brain, Nerves, and Cognitive Function**. *Neurology International*, v. 15, n. 3, p. 821–841, 6 jul. 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10366776/>

14. F.B. LØKKE et al. **Long-term complications after infection with SARS-CoV-1, influenza and MERS-CoV – lessons to learn in long COVID?** *Infectious Diseases Now*, v. 53, n. 8, p. 104779–104779, 1 out. 2023. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37678512/>
15. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Long covid or post-covid conditions.** Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html>.
16. CAROD-ARTAL, F. J.; GARCÍA-MONCÓ, J. C. **Epidemiology, pathophysiology, and classification of the neurological symptoms of post-COVID-19 syndrome.** *Neurology Perspectives*, v. 1, p. S5–S15, dez. 2021. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36798683/>
17. LIAO, B. et al. **Long-term Consequences of COVID-19: Chemosensory Disorders.** *Current Allergy and Asthma Reports*, 27 dez. 2022. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36574210/>
18. AIYEBUSI, O. L. et al. **Symptoms, complications and management of long COVID: a review.** *Journal of the Royal Society of Medicine*, v. 114, n. 9, p. 014107682110328, 15 jul. 2021. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34265229/>
19. S.L.U, 2021 V. E. **Síndrome post-COVID-19: epidemiología, criterios diagnósticos y mecanismos patogénicos implicados.** *Neurología.com*. Available from: <https://neurologia.com/articulo/2021230>.
20. ROGERS, J. P. et al. **Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic.** *The Lancet Psychiatry*, v. 7, n. 7, maio 2020. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366\(20\)30203-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366(20)30203-0/fulltext)
21. MISKOWIAK, K. et al. **Cognitive impairments four months after COVID-19 hospital discharge: Pattern, severity and association with illness variables.** *European Neuropsychopharmacology*, v. 46, p. 39–48, maio 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8006192>
22. FENÓLIO, G. H. M. et al. **Validação do teste de olfato de Connecticut (CCCRC) adaptado para o Brasil.** *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, v. 88, n. 5, p. 725–732, 1 set. 2022. Available from: <https://www.scielo.br/j/bjorl/a/FMD8Ch9rSWzKQzxssHM6wWz/abstract/?lang=pt>
23. KRUPP, L. B. **The Fatigue Severity Scale.** *Archives of Neurology*, v. 46, n. 10, p. 1121, 1 out. 1989. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2803071/>
24. BOTEGA, N. J. et al. **Transtornos do humor em enfermaria de clínica médica e validação de escala de medida (HAD) de ansiedade e depressão.** *Revista de Saúde Pública*, v. 29, n. 5, p. 359–363, out. 1995. Available from: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/dY4tVF5tWXkrfkyjz5Sp4rM/?lang=pt>
25. CAMPOLINA, A. G. et al. **Validação da versão brasileira do questionário genérico de qualidade de vida short-form 6 dimensions (SF-6D Brasil).** *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 16, n. 7, p. 3103–3110, jul. 2011. Available from: <https://www.scielo.br/j/csc/a/PwJp5MtSZvLWfnFvszrX8h>
26. GARCÍA-MELÉNDEZ, D. D. et al. **Persistent olfactory dysfunction in mild COVID-19 patients: A descriptive study of the characteristics and association with other symptoms.** *Medicina Clínica*, v. 160, n. 8, p. 347–351, 21 abr. 2023. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36670030/>

27. HENNAWI, Y. B. et al. **Olfactory and Gustatory Dysfunctions Following COVID-19 Infection: Factors That Affect Their Duration in Saudi Arabia.** *Cureus*, p. e37317–e37317, 2023. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/fr/covidwho-2315307>
28. NOTARTE, K. I. et al. **Age, Sex and Previous Comorbidities as Risk Factors Not Associated with SARS-CoV-2 Infection for Long COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis.** *pesquisa.bvsalud.org*, 2022. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/fr/covidwho-2155160>
29. MAGLIETTA, G. et al. **Prognostic Factors for Post-COVID-19 Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis.** *Journal of Clinical Medicine*, v. 11, n. 6, p. 1541, 11 mar. 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8948827/>
30. Cazé, A. B. et al. **Prevalence and risk factors for long COVID after mild disease: A cohort study with a symptomatic control group.** *Journal of Global Health*, 13. (2023). Available from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2024.01.10.575003v1.full>
31. ORCHESTRA STUDY GROUP et al. **Clinical phenotypes and quality of life to define post-COVID-19 syndrome: a cluster analysis of the multinational, prospective ORCHESTRA cohort.** *EClinicalMedicine*, v. 62, n. 102107, 1 ago. 2023. Available from: <https://research.rug.nl/en/publications/clinical-phenotypes-and-quality-of-life-to-define-post-covid-19-s>
32. MARTONČÍKOVÁ, M. et al. **Remote psychophysical testing of smell in patients with persistent olfactory dysfunction after COVID-19.** *Scientific Reports*, v. 13, n. 1, p. 14090, 28 ago. 2023. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37640847/>
33. MALIK, P. et al. **Post acute COVID 19 syndrome (PCS) and health related quality of life (HRQoL)—A systematic review and meta analysis.** *Journal of Medical Virology*, v. 94, n. 1, 7 set. 2021. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34463956/>
34. LLANA, T. et al. **Association between olfactory dysfunction and mood disturbances with objective and subjective cognitive deficits in long-COVID.** *Frontiers in Psychology*, v. 14, 2 fev. 2023. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36818111/>
35. BAMPS, L. et al. **Long-Term Consequences of COVID-19: A 1-Year Analysis.** *Journal of Clinical Medicine*, v. 12, n. 7, p. 2673, 3 abr. 2023. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37048757/>
36. ALOTIBI, W. M. et al. **The Incidence of Long-Term Fatigue in Patients Who Achieved Remission From COVID-19 at King Abdulaziz Medical City.** *Cureus*, v. 15, n. 1, p. e33869, 1 jan. 2023. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36819348/>
37. ALRASHEED, M. M. et al. **Quality of Life, Fatigue, and Physical Symptoms Post-COVID-19 Condition: A Cross-Sectional Comparative Study.** *pesquisa.bvsalud.org*, 2023. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/pt/covidwho-20232192>