Anosmia – predictor independent în persistența infecției SARS-CoV-2?

Ștefan Lazăr^{1,2}, Daniel Codreanu², Adela Neculai², Loredana Mușetescu²,
Carmen Apostol², Andra Cârnu², Marius Șerbănoiu², Simina Dinu², Ariana Marcu²,
Sorina Vasile², Emănoil Ceașu^{1,2,3}, Simin-Aysel Florescu^{1,2}

¹UMF „Carol Davila”, București, România

²Spitalul de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș”, București, România

³Academia de Științe Medicale din România

REZUMAT

Cunoștințele legate de manifestările din infecția SARS-CoV-2 se îmbogățesc permanent pe măsură ce apar tot mai multe raportări legate de boală. Anosmia, care nu fusese legată de infecția SARS-CoV-2 la începutul pandemiei, prin dovezile apărute, a devenit ulterior un simptom important al bolii. În lucrarea prezentată, am studiat corelații între acest simptom și contextul patologic complex al pacienților. Utilizând tehnici statistice, am demonstrat că anosmia poate fi considerată un predictor independent pentru prelungirea perioadei de infecție și, implicit, de spitalizare la pacienții din lotul studiat.

Cuvinte cheie: SARS-CoV-2, anosmie, miros, mialgii, predictor independent, zile de infecție, zile de internare

INTRODUCERE

Infecția SARS-CoV-2, prin noutatea ei, prin pleomorfismul simptomatologiei și prin complicațiile apărute, a pus lumea medicală în fața unor provocări deosebite. Aflate într-o continuă evoluție, cunoștințele despre boală au fost îmbogățite prin observații și studii efectuate în întreaga lume, schimbând rapid perspectivele asupra acestei afecțiuni. Astfel, dacă, în primele articole apărute, febra, tusea și dispneea reprezentau cele mai importante elemente pentru definiția de caz clinic [1,2], ulterior, alte simptome au intrat în tabloul clinic sugestiv al bolii. Astfel, anosmia, care nu apăruse în primele raportări ale cercetătorilor din China [3] și a fost inițial semnalată anecdotic pe rețele de socializare în februarie-martie 2020, a devenit un simptom frecvent întâlnit în toate studiile actuale. Studiile apărute în ultima vreme raportează că

tulburările de olfacție apar cu o frecvență cuprinsă între 38 și 86% [4,5,6]. Această mare variație se explică prin faptul că în majoritatea lucrărilor publicate nu s-a putut face o evaluare obiectivă a acestui simptom, datele fiind obținute, în cea mai mare măsură, prin autoevaluarea pacienților. Mecanismul apariției anosmiei nu este încă elucidat pe deplin, dar cei mai mulți autori sunt de părere că nu există o afectare neuronală, mecanismul fiind dat de inflamația locală a epiteliului din regiunea olfactivă. Se cunoaște că, spre deosebire de neuroni, care nu prezintă receptori ACE2, implicați în pătrunderea intracelulară a virusului, celulele epiteliale de la acest nivel exprimă o mare cantitate a acestui receptor [7]. Aceste constatări indică faptul că disfuncția olfactivă este un simptom important al COVID-19 [8] și că poate fi considerat un marker bun de apariție a infecției în populație.

Corresponding author:

Drd. Dr. Ștefan Lazăr

E-mail: stefan.d.lazar@gmail.com

Article History:

Received: 31 May 2020

Accepted: 20 June 2020

Lucrarea de față evaluează anosmia în interrelație cu simptomatologia bolii, gravitatea și perioada de internare a pacienților, comparând rezultatele obținute la lotul studiat cu datele din literatură.

OBIECTIV

Evaluarea anosmiei ca factor predictiv în evoluția infecției cu SARS-CoV-2.

MATERIALE ȘI METODE

Alcătuirea lotului

În această lucrare, am utilizat datele medicale ale pacienților internați în Secția a II-a Clinică a Spitalului de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș” din București, în urma semnării de către aceștia a consimțământului informat. În alcătuirea lotului, i-am considerat eligibili pe primii 100 de pacienți internați în Clinica II Boli Infecțioase Adulți, internați începând cu data de 28 martie 2020, dată la care aici au fost admiși primii bolnavi infectați cu SARS-CoV-2. Criteriile de excludere au fost: pacienți care nu au semnat consimțăminte informate și cei care nu au putut da informații asupra simțului olfactiv. Astfel, au fost excluși 8 pacienți: 2 copii cu vârste sub 5 ani și 6 pacienți vârstnici cu afecțiuni neuropsihice degenerative, lotul fiind completat cu următorii 8 pacienți internați cronologic, care îndeplineau criteriile de includere. Modalitatea de evaluare a fost prin întrebări directe și prin oferirea spre a mirosi a unor substanțe puternic odorizante (dezinfectanți cu alcool), pacienții fiind invitați să își evalueze atât prezența simțului olfactiv, cât și calitatea acestuia.

Metode statistice utilizate

Datele de la pacienți au fost colectate în fișier Excel, iar prelucrarea statistică a fost realizată utilizând IBM SPSS v.20 și Medcalc® – versiunea online. Datele scalare (date continue) au fost analizate cu testul F (pentru cele cu distribuție normală) și cu teste nonparametrice pentru cele cu distribuție nonnormală. Datele categoricale au fost analizate cu testul Pearson-Chi pătrat (pentru tabele de tip 2x2) și cu testul pentru exactitate Fisher (pentru tabele mai mari de 2x2). Pentru identificarea factorilor de risc, s-au realizat regresii liniare (pentru datele continue) și regresii logistice binomiale (date dihotomice). Nivelul critic de probabilitate pentru testele statistice a fost $p < 0,05$.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Lotul studiat a fost alcătuit din 49 de femei și 51 de bărbați, cu vârste cuprinse între 5 și 72 de ani, mediana vârstelor fiind de 41 de ani. Mediana vârstelor a fost de 41 de ani la femei și 40 la bărbați. Distribuția pe vârste este redată în figura 1.

FIGURA 1. Distribuția pe grupe de vârstă

La pacienții simptomatici, debutul clinic a fost anterior momentului internării cu 4 zile (mediana valorilor). În cazul pacienților asimptomatici, am luat în considerare ziua internării, care a coincis de cele mai multe ori cu momentul testului PCR-SARS-CoV-2 pozitiv.

Simptomatologia descrisă de pacienți la momentul debutului clinic sau apărută ulterior este sintetizată în figura 2.

FIGURA 2. Principalele simptome apărute la pacienții internați

Se constată că tusea a fost simptomul inaugural cel mai des întâlnit la lotul studiat, urmată de febră, anosmie, cefalee și mialgii. La pacienții la care au apărut febra și astenia, acestea au fost întâlnite doar la debut, în timp ce restul simptomelor au apărut atât de la început, cât și pe parcursul bolii. Global, simptomatologia întâlnită a fost în ordinea frecvenței: tusea (66%), anosmia (40%), diareea (37%), febra (36%), cefaleea (31%), mialgiile (28%). În lotul studiat, astenia a fost întâlnită cu frecvența cea mai mică (13%). Compa-

rând cu alte studii [3,9,10], am constatat că febra și astenia au apărut cu o frecvență mai redusă în lotul nostru, în timp ce diareea și cefaleea au avut o frecvență mai mare de apariție. Anosmia și disgeuzia s-au încadrat în intervalele procentuale descrise în literatură.

În continuare, am evaluat zilele de apariție și persistența principalelor simptome apărute la pacienții studiați. Am reprezentat grafic, calculând valorile medii, zilele de apariție și persistența principalelor simptome apărute (figura 3).

Cum era de așteptat, tusea a avut perioada cea mai lungă de manifestare (9,8 zile), urmată de anosmie și disgeuzie, cu durată medie de aproximativ 7 zile. Ultimele două simptome au apărut, în medie, la aproximativ 3 zile de la debut. Ultimul element apărut cronologic în evoluția bolii pare a fi diareea, la peste 4 zile de la debut. Apariția acestui simptom poate avea o cauzalitate mixtă, atât în contextul infecției SARS-CoV-2, cât și al hidroxiclorochinei, administrată conform protocolului național de tratament [11,12].

Fiind al doilea simptom ca frecvență și persistență, am studiat anosmia în corelație cu celelalte simptome și cu evoluția bolii (tabel 1).

În tabelul 1 se constată că vârsta și indicele de masă corporală al pacienților (IMC) nu influențează apariția anosmiei, însă sexul feminin este mult mai afectat decât cel masculin, observație care a mai fost întâlnită în literatură [5,6]. În ceea ce privește sexul

feminin, nici vârsta ($p = 0,685$) și nici IMC ($p = 0,253$) nu s-au corelat cu anosmia. În plus, am comparat pacienții cu IMC peste 31 cu cei cu IMC sub 25 (obezi vs. normoponderali) și nici aici nu am evidențiat diferențe semnificative.

Am studiat prezența anosmiei în corelație cu comorbiditățile preexistente, lucru redat în tabelul 2. În funcție de prezența anosmiei, am comparat pacienții cu minimum o comorbiditate cu cei fără comorbidități, detaliind ulterior în cazul pacienților cu cele mai importante comorbidități (tabel 2).

TABEL 2. Comorbidități vs. anosmie

Variabila / Populația, N = 100	Normosmici n = 60	Anosmici n = 40	p-value
Comorbidități (n, %)	39(65,0)	17(42,5)	P = 0,026
HTA (n, %)	14(23,3)	6(15,0)	P = 0,307
DZ (n, %)	5(8,3)	2(5,0)	P = 0,522

Alte comorbidități (neoplasme, boli autoimune, hepatite cronice etc.), nu au fost luate în considerație din cauza numărului mic de pacienți, neinterpretabil statistic în lotul nostru. Din tabelul de mai sus se constată că pacienții fără comorbidități au prezentat mai frecvent anosmie ($p = 0,026$), dar, luate separat, prezența diabetului zaharat (DZ) sau a hipertensiunii arteriale (HTA) nu au avut semnificație statistică.

În continuare, am evaluat prezența anosmiei în corelație cu gravitatea bolii clinice. Pentru aceasta, am

FIGURA 3. Apariția și persistența principalelor simptome (număr de zile – valori medii)

Tabel 1. Caracteristici generale ale lotului

Variabila / Populația, N = 100	Normosmici n = 60	Anosmici n = 40	p-value
Vârsta general (media, CI 95%)	40,13(35,53-44,74)	36,48(32,04-40,91)	P=0,276
Gen n (%)	M37(61,7), F23(38,3)	M12(30,0), F28(70,0)	P=0,002
IMC (kg/mp)	26,80 (25,15-28,45)	26,08(24,32-27,83)	P=0,546

împărțit pacienții în funcție de gravitate de la 0 = asimptomatici până la 3 = evoluție severă. Lotul studiat nu a cuprins pacienți critici. Nu am constatat diferențe semnificative statistic la aceste categorii ($p = 0.546$).

Luând în considerare datele din literatură [13,14], am urmărit probele biologice considerate a fi factori predictivi de evoluție severă: limfocite, raportul neutrofile/limfocite (N/L), valoarea LDH, sindromul inflamator (CRP), valoarea D-dimerilor și a interleukinei -6. Am luat în considerare valorile acestora la internare și le-am urmărit în perioada primelor 10 zile de la debutul bolii, care a coincis cu perioada medie de prezență a anosmiei. Analizele ANOVA ale acestor valori nu au constatat diferențe cu semnificație statistică între pacienții cu sau fără anosmie. Corelând aceste rezultate cu clasificarea clinică a pacienților, rezultă că anosmia nu a fost predictivă pentru evoluția clinică (favorabilă sau nu) a pacienților din lotul studiat.

Întrucât se consideră că anosmia este consecința directă a prezenței virusului în mucoasa olfactivă, care reprezintă o cale de pătrundere a multor infecții virale către sistemul nervos central [15], am comparat cefaleea cu o durată semnificativă (de peste 48 de ore) cu prezența sau nu a anosmiei în ipoteza unei posibile afectări encefalitice subclinice. În analiza statistică nu am constatat o corelație semnificativă între aceste două simptome ($p = 0,226$). De menționat că niciunul dintre pacienții din lotul studiat nu a prezentat modificări neurologice pe perioada internării.

Am evaluat și celelalte simptome descrise de pacienți (fig. 2), apărute atât la debut, cât și în perioada de stare a bolii, dar nici în aceste situații nu am găsit corelații cu semnificație statistică.

În studiul nostru, am evaluat atât perioada de spitalizare, cât și perioada până la negativarea probelor RT-PCR SARS-CoV-2 în funcție de principalele simptome descrise atât la debutul clinic, cât și la momentul internării. În privința perioadei de evoluție a infecției și a perioadei de spitalizare, am constatat că anosmia a reprezentat un factor de prelungire a perioadei de spitalizare și a numărului de zile până la negativarea probelor RT-PCR, ambele valori având semnificație statistică, în timp ce, în cazul mialgiilor, semnificația statistică a fost prezentă doar în cazul perioadei de internare (tabel 3). Celelalte simptome nu par a influența semnificativ perioadele de infecție sau de internare.

TABEL 3. Perioada de spitalizare/negativare a probelor

Variabila / Populația, N = 100	Normosmici n = 60	Anosmici n = 40	p-value
Număr zile spitalizare (media, CI95%)	12,50 (11,48-13,52)	14,33 (13,19-15,46)	P = 0,021
Număr zile până la negare (media, CI95%)	15,50 (14,21-16,79)	17,63 (16,01-19,24)	P = 0,040
	Fără mialgii n = 72	Mialgii N = 28	
Număr zile spitalizare (media)	12,71	14,57	P = 0,031
Număr zile până la negare (media)	15,85	17,64	P = 0,114

Din tabelul 4, în care sunt redate mediile zilelor calculate, se constată că, la pacienții care au avut prezente ambele simptome, perioadele au fost mai lungi comparativ cu cei care au prezentat doar anosmie, acest lucru neapărând la comparația cu pacienții care au avut doar mialgii (tabel 4).

TABEL 4. Mediile zilelor de spitalizare

Variabila	Mialgii+anosmie	Anosmie	P-value
Zile spitalizare	16,15	13,44	P=0,022
Zile negare	20,23	16,37	P=0,021
	Mialgii+anosmie	Mialgii	
Zile spitalizare	13,14	12,30	P=0,493
Zile negare	15,43	15,52	P=0,952

Deoarece doar mialgiile și anosmia au avut semnificație statistică, în urma analizei bivariate s-au selectat doar aceste simptome, pentru a vedea care din ele influențează ca predictor independent numărul zilelor de internare sau până la negativarea rezultatelor RT-PCR. Pentru aceasta, s-au realizat ecuații de regresie liniară pentru fiecare dintre perioade:

1. Număr de zile de spitalizare (zile de anosmie și zile cu mialgii) Ecuația de regresie liniară nu este semnificativă statistic ($p = 0,066$), cei doi predictori neinfluențând semnificativ statistic rezultatul (anosmia $p = 0,060$, mialgii $p = 0,710$).

2. Număr de zile până la negativare (zile cu anosmie și zile cu mialgii). Ecuația de regresie nu este semnificativă statistic ($p = 0,815$), cei doi predictori neinfluențând semnificativ statistic rezultatul (anosmia $p = 0,740$, mialgii $p = 0,532$).

Deoarece valorile medii ale zilelor de prezență a anosmiei, respectiv a mialgiilor, nu descriu din perspectivă statistică numărul zilelor de internare, respectiv numărul zilelor până la negativare, am realizat o regresie logistică binomială. Zilele de internare sau de

evoluție a infecției au fost ordonate pe categorii ținându-se cont de distribuția numărului de cazuri astfel încât lotul să fie cât mai echilibrat distribuit. Astfel, numărul zilelor de spitalizare a fost divizat în ≤ 12 și > 12 , iar numărul zilelor până la negativare a fost divizat în ≤ 15 și > 15 .

În urma realizării regresiei logistice binomiale pentru a identifica predictorii independenți de prelungire a zilelor de spitalizare, se demonstrează că atât prezența anosmiei ($p = 0,008$), cât și cea a mialgiilor ($p = 0,040$) cresc posibilitatea ca pacientul să aibă o internare mai lungă de 12 zile.

În urma realizării regresiei logistice binomiale pentru a identifica predictorii independenți de prelungire a perioadei de infecție, s-a identificat că anosmia ($p = 0,011$) crește posibilitatea ca pacientul să se negativeze în mai mult de 15 zile. Mialgiile nu au evidențiat o valoare semnificativ statistică ($p = 0,515$).

CONCLUZII

În lotul de 100 de pacienți evaluați în studiul de față am constatat prezența acelorași elemente de

simptomatologie publicate în literatură, dar cu procente diferite. Dacă tusea este un simptom întâlnit cu frecvență mare, în cazul febrei, procentul în lotul nostru a fost mai mic (36% vs. 43%). Am constatat o frecvență mai mare a pacienților cu diaree (37% vs. 19%) față de datele din literatură. În privința anosmiei, datele prezentate în alte studii sunt foarte variabile, procentul în studiul de față fiind de 40%, procent ce se încadrează în raportările din literatură. Deși lotul studiat a fost relativ mic, se poate desprinde ideea că pacienții studiați au avut unele particularități față de cei descriși în alte regiuni ale lumii.

Luând în discuție anosmia, am constatat că acest simptom a fost întâlnit mai frecvent la femeii fără comorbidități, alte caracteristici (vârsta, IMC) neavând influență. În privința evoluției bolii, anosmia nu pare a fi un indicator favorabil, dar nici un predictor de gravitate, atât prin evaluarea globală, cât și prin compararea cu factorii biologici considerați ca predictorii de gravitate.

Perioada de spitalizare a fost prelungită în cazul pacienților cu mialgii și a celor anosmici, în timp ce perioada infecției a fost prelungită în contextul anos-

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a mialgie_da_nu(1)	-.979	.476	4.228	1	.040	.376	.148	.955
categdebaza(1)	-1.155	.436	7.032	1	.008	.315	.134	.740
Constant	1.093	.481	5.167	1	.023	2.982		

a. Variable(s) entered on step 1: mialgie_da_nu, categdebaza.

FIGURA 4A,B. Regresie logistică – categorii de zile de spitalizare

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a mialgie_da_nu(1)	-.306	.469	.424	1	.515	.737	.294	1.848
categdebaza(1)	-1.098	.434	6.407	1	.011	.334	.143	.781
Constant	1.058	.478	4.901	1	.027	2.880		

a. Variable(s) entered on step 1: mialgie_da_nu, categdebaza.

FIGURA 5A,B. Regresie logistică – zile până la negativare

miei. Întrucât perioada de spitalizare depinde de momentul internării, care are o variabilitate destul de importantă, considerăm că perioada de la debutul simptomatologiei până la negativarea testelor RT-PCR SARS-CoV-2 este un indicator mai bun pentru

perioada de infecție. În acest context, prin regresie logistică, doar anosmia a prezentat semnificație statistică. Din acest motiv, putem considera că prezența anosmiei reprezintă un predictor independent de prelungire a perioadei de infecție în lotul studiat.

BIBLIOGRAFIE

- Centers for Disease Control and Prevention. 2019 Novel coronavirus, Wuhan, China. Information for Healthcare Professionals. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/index.html>.
- World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) technical guidance. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance>.
- Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
- Giacomelli A, Pezzati L et al. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. *Clin Infect Dis*. 2020.
- Spinato G, Fabbri C et al. Alterations in Smell or Taste in Mildly Symptomatic Outpatients With SARS-CoV-2 Infection. *JAMA*. 2020;323(20):2089-2090.
- Lechien JR, Chiesa-Estomba CM et al. Loss of Smell and Taste in 2013 European Patients With Mild to Moderate COVID-19. *Ann Intern Med*. 2020.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.e8.
- Pellegrino R, Cooper KW, Di Pizio A, Bhutani S, Parma V. Corona viruses and the chemical senses: Past, present, and future. *OSF Preprints*, 15 Apr. 2020.
- Stokes EK, Zambrano LD et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(24):759.
- Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC et al. Clinical Characteristics of COVID-19 in New York City. *N Engl J Med*. 2020;382:2372.
- Ministerul Sănătății. Protocolul de tratament al infecției cu virusul SARS-Cov-2, din 26.03.2020. În vigoare de la 27 martie 2020. Publicat în Monitorul Oficial, Partea I nr. 253 din 27 martie 2020. Formă aplicabilă la 30 martie 2020.
- Ministerul Sănătății. ORDIN nr. 860 din 21 mai 2020 privind modificarea anexei la Ordinul ministrului sănătății nr. 487/2020 pentru aprobarea protocolului de tratament al infecției cu virusul SARS-Cov-2. Monitorul Oficial nr. 432 din 22 mai 2020.
- Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054.
- Wu C, Chen X, Cai Y et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020.
- <https://www.sciencealert.com/covid-19-can-target-the-entire-nervous-system-causing-dizziness-and-delirium>.

Conflict of interest: none declared
Financial support: none declared