

ARTIGO ORIGINAL

Avaliação sensorial olfativa em crianças recém-nascidas de mulheres infectadas com COVID-19 durante a gravidez

Olfactory sensory evaluation in newborn children of women infected with COVID-19 during pregnancy

Kassandra Silva Falcão Costa^a, Laiane Medeiros Ribeiro^b, José Alfredo Lacerda de Jesus^a, Karina Nascimento Costa^a, Geraldo Magela Fernandes^a, Jan Spilski^c, Thomas Lachmann^{c,d}, Rosana Maria Tristão^a

Open access

^aFaculty of Medicine and University Hospital, Campus Darcy Ribeiro, University of Brasília, Brasília, DF 70910-900, Brazil;

^bFaculty of Health and University Hospital, Campus Darcy Ribeiro, University of Brasília, Brasília, DF 70910-900, Brazil;

^cCenter for Cognitive Science, University of Kaiserslautern, 67663 Kaiserslautern, Germany;

^dFacultad de Lenguas y Educación, Universidad Nebrija, 28015 Madrid, Spain.

Autor correspondente

kassandrafcosta@gmail.com

Manuscrito recebido: Abril 2021

Manuscrito aceito: Maio 2021

Versão online: Julho 2021

Resumo

Introdução: Em adultos, a perda olfativa é uma das manifestações clínicas agudas mais precoces e frequentes da infecção por SARS-CoV-2. O número de crianças infectadas com SARS-CoV-2 é pequeno, talvez devido à menor expressão da Enzima Conversora da Angiotensina 2 (ACE2) em crianças em comparação com adultos. Pouco se sabe sobre o comprometimento fetal em mães infectadas com SARS-CoV-2. Este artigo descreve um projeto em andamento sobre a percepção olfativa em bebês recém-nascidos.

Objetivo: o objetivo do presente estudo é desenvolver e validar uma escala de avaliação comportamental da percepção olfativa em recém-nascidos saudáveis e aplicá-la a recém-nascidos de mulheres infectadas com COVID-19 durante a gravidez e comparar a recém-nascidos de mulheres sem histórico de infecção por COVID-19.

Método: Este é um estudo de coorte analítico comparativo retrospectivo de 300 recém-nascidos expostos e não expostos ao COVID-19 durante a gravidez. A coleta de dados seguirá o procedimento experimental de estudo anterior que explorou odores do leite materno, baunilha (doce) e água destilada (neutro). Um cheiro de café foi implementado como um complemento a este estudo anterior, a fim de incluir a categoria ácido / amargo nas categorias de estímulos.

Discussão: É possível argumentar a hipótese do envolvimento do bulbo olfatório do feto durante a vida intrauterina como uma das manifestações fisiopatológicas indelévels para o diagnóstico clínico de COVID-19 com déficit olfatório neurossensorial em fetos e recém-nascidos afetados por infecção intrauterina. Este estudo tem como objetivo investigar se filhos recém-nascidos de mulheres infectadas com COVID-19 durante a gravidez apresentam alterações sensoriais olfativas. O ensaio clínico foi registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC-RBR-65qxs2).

Palavras-chave: recém-nascido, percepção, odores, COVID-19, SARS-CoV-2

Suggested citation: Costa KSF, Ribeiro LM, de Jesus JAL, Costa KN, Fernandes GM, Spilski J, Lachmann T, Tristão RM. Olfactory sensory evaluation in newborn children of women infected with COVID-19 during pregnancy. *J Hum Growth Dev.* 2021; 31(2):192-198. DOI: 10.36311/jhgd.v31.11341

Síntese dos autores

Por que este estudo foi feito?

A perda olfatória em adultos é uma das manifestações clínicas agudas iniciais e mais frequentes da infecção por SARS-CoV-2. Os poucos estudos que avaliaram essa alteração na população pediátrica mostraram que as crianças apresentam menos perda sensorial olfatória do que os adultos. Uma possível explicação seria a menor expressão de ECA2 na mucosa nasal em comparação com adultos com consequentemente menor ligação de SARS-CoV-2. Os autores se propõem a avaliar a ação da SARS-CoV-2 em nível intrauterino em relação ao comprometimento sensorial olfatório do feto.

O que os pesquisadores fizeram e encontraram?

Este estudo tem como objetivo avaliar a percepção sensorial olfatória de recém-nascidos de mulheres com teste positivo para COVID-19 durante a gravidez em comparação com recém-nascidos de mulheres que não tiveram resultado positivo para COVID-19 durante a gravidez. Tem também como objetivo validar uma escala de avaliação comportamental da percepção sensorial-olfativa em recém-nascidos. Este trabalho baseia-se na literatura científica sobre o desenvolvimento sensorial-perceptivo do olfato em fetos e recém-nascidos. Os recém-nascidos serão expostos a quatro odores: leite materno, baunilha (doce), café (amargo) e água destilada (neutro). A ordem de exposição será a mesma em todos os experimentos.

O que essas descobertas significam?

Há uma falta de dados na literatura sobre comprometimento fetal por SARS-CoV-2. Crianças mais novas têm uma incidência menor de sintomas de COVID-19 em comparação com adultos, incluindo baixa frequência de comprometimento sensorial, especialmente o olfato. Os resultados deste estudo irão esclarecer se o SARS-CoV-2 intrauterino pode afetar o sistema sensorial fetal ou não.

INTRODUÇÃO

A história natural do COVID-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2, ainda está sendo explorada. Pouco se sabe sobre seus efeitos na gravidez, no puerpério e na saúde da mãe e do feto, bem como o impacto na gravidez, no puerpério, na saúde do feto e no desenvolvimento de longo prazo dos filhos de mães infectadas durante a gravidez. Com base nos dados positivos até o momento, o quadro clínico de COVID-19 durante a gravidez não parece diferir quando observado fora deste período. A doença pode ser assintomática ou apresentar manifestações clínicas que variam em gravidade e sintomatologia, sendo os sintomas mais comuns febre (67%) e tosse (66%), acompanhadas menos frequentemente por mal-estar, dispnéia e diarreia¹.

A transmissão vertical da SARS-CoV-2 foi avaliada previamente em seis gestantes afetadas pela doença no terceiro trimestre². Este estudo testou o líquido amniótico, sangue do cordão umbilical, leite materno e esfregaço nasofaríngeo de recém-nascidos, todos negativos para o vírus. Posteriormente, duas revisões sistemáticas e dois estudos que descrevem casos de infecção na gravidez em hospitais de Wuhan, China e Nova York, Estados Unidos, não encontraram evidências de transmissão vertical^{1,3-5}. Relatórios inconclusivos de transmissão vertical incluem o de recém-nascido com IgM anti-SARS-CoV-2 específico, mas com RT-PCR⁵ negativo, bem como de recém-nascido com RT-PCR positivo com 16h de vida, mas IgG e IgM específicos permaneceram negativos até o 5º dia⁶. A interpretação desses resultados requer estudos prospectivos, os quais são conhecidos pela precisão dos testes moleculares e pela cinética do anti-SARS-CoV-2.

A infecção materna por SARS-CoV-2 não expõe o feto e o recém-nascido apenas aos efeitos causados diretamente pelo vírus, mas também a uma variedade de efeitos indiretos. As consequências da resposta inflamatória materna e fetal, com a produção de substâncias potencialmente citotóxicas, as citocinas, bem como o efeito do uso de medicamentos antivirais não foram estudados até o momento. Outro aspecto importante diz respeito ao risco de contaminação do recém-nascido durante ou logo após o nascimento. Práticas como clampeamento tardio do cordão umbilical e o contato cutâneo entre mães e recém-nascidos não são universalmente recomendados

e as evidências sobre o risco de contágio durante a amamentação ainda são limitadas^{7,8}.

Há estudo relatando adultos infectados que desenvolveram doenças neurológicas, como confusão mental, acidente vascular cerebral, convulsão ou perda do olfato, devido a um efeito direto ou indireto no sistema nervoso central (SNC). Da mesma forma, um quadro de encefalopatia hemorrágica aguda diagnosticada por ressonância magnética foi relatado em uma mulher na sexta década de vida afetada por COVID-19⁹. A prevalência de comprometimento neurológico pela doença ainda está sendo observada, mas um estudo de 214 pacientes no Japão mostrou que 36% tinham algum achado clínico relacionados ao sistema nervoso¹⁰. No entanto, não são fornecidos dados suficientes sobre o risco de fetos ou recém-nascidos serem vulneráveis a sequelas neurológicas devido à infecção por COVID-19.

Problema

Entre os sintomas apresentados pelos portadores do novo coronavírus, está uma alteração sensorial olfatória. A perda olfatória em adultos é uma das manifestações clínicas agudas mais precoces e frequentes da infecção por SARS-CoV-2. É possível levantar a hipótese de que fetos afetados pela infecção intrauterina pelo SARS-CoV-2 tenham o bulbo olfatório afetado e em consequência a isso apresentem déficit no olfato. Com base nessas evidências, a seguinte questão de pesquisa foi levantada: os filhos recém-nascidos de mulheres infectadas com SARS-CoV-2 durante a gravidez apresentam alterações sensoriais olfativas? Assim, este trabalho baseia-se na literatura científica sobre o desenvolvimento sensorial-perceptivo do olfato em fetos e recém-nascido¹¹⁻¹⁸ e visa replicar procedimentos metodológicos de estudos como o de Bartocci *et al.*¹², adaptando-o ao contexto hospitalar e expandindo-o como categorias de estímulo olfativo para a implementação de uma medida de sensibilidade à discriminação.

O objetivo principal do estudo é avaliar a percepção sensorial olfatória de recém-nascidos de mulheres infectadas com SARS-CoV-2 durante a gravidez. Os objetivos específicos são desenvolver uma escala de

avaliação comportamental da percepção olfativa em bebês; validar essa escala em recém-nascidos saudáveis comparando as respostas desses com as respostas apresentadas por recém-nascidos de mães infectadas por SARS-CoV-2 durante a gestação.

■ MÉTODO

Design de estudo

O presente estudo é uma pesquisa de coorte analítica comparativa retrospectiva de 300 recém-nascidos como parte de um grande projeto com o objetivo de acompanhar o desenvolvimento de crianças nascidas de mães que foram testadas positivamente para COVID-19 durante a gravidez, intitulado “Resultados clínicos de crianças de mães expostas à infecção por SARS-CoV-2 durante a gravidez”.

Cálculo do tamanho da amostra

Não há dados precisos disponíveis sobre a prevalência de infecção por SARS-CoV-2 entre mulheres grávidas no Brasil, mas relatórios internacionais estimam até 15,3% de todas as gestações expostas¹⁻⁴. Dados recentes representam uma taxa de natalidade de 44.195 recém-nascidos por ano na área do Distrito Federal, onde fica Brasília a capital do Brasil. Assim, considerando uma população “infinita” (> 20.000 gestantes), e assumindo uma prevalência de 15% de gravidez exposta à SARS-CoV-2, um nível de confiança de 95% e margem de erro de 5%, o tamanho mínimo para uma amostra aleatória de mulheres expostas seria de 195, produzindo um número semelhante esperado para as crianças expostas. Levando em consideração uma taxa de abandono esperada de até 20% o número necessário de mães expostas (para dar à luz as participantes do subestudo BORN) aumentaria para 234.

No entanto, a nossa abordagem de amostragem baseia-se na conveniência e não no acaso, visto que os sujeitos elegíveis se apresentam aos centros de recrutamento. Os cálculos mencionados serviram principalmente como referência, para não sobrestimar a inclusão dos participantes, dado o conhecimento limitado disponível sobre os efeitos da SARS-CoV-2 sobre a gravidez e o desenvolvimento infantil, conferindo ao estudo um caráter eminentemente exploratório, adotamos uma abordagem “tanto quanto viável, mas não mais do que razoável” para a definição do tamanho da amostra.

Considerando tudo isso, definimos a priori um número de 300 mulheres expostas na fase de GRAVIDEZ, o que resultaria na expectativa de 300 crianças expostas na fase de NASCIMENTO. Adotamos uma taxa de alocação de 1: 1 entre expostas e controles, implicando assim em mais 300 mães e 300 crianças que não tiveram resultado positivo para COVID-19 para constituir o grupo de controle não exposto. Assim, o tamanho geral da amostra do estudo PROUDEST foi finalmente estabelecido em 1200 participantes (600 díades mãe-filho: 300 expostas e 300 controle).

Local e período do estudo

Este estudo será realizado no ambulatório para

recém-nascidos de mulheres grávidas com COVID -19 e no ambulatório de crescimento e desenvolvimento para recém-nascidos de mulheres grávidas sem Covid-19). O primeiro ambulatório foi criado no Hospital Universitário de Brasília (HUB) com o objetivo de acompanhar os recém-nascidos de mães infectadas pelo SARS-CoV-2 durante a gestação até os cinco anos de idade e é composto por uma equipe multidisciplinar, como médicos pediatras, enfermeiros, terapeutas ocupacionais, fonoaudiólogos e neuropsicólogos. Este estudo ocorrerá entre julho de 2020 e março de 2021.

População do estudo e critérios de elegibilidade

O grupo alvo será composto por recém-nascidos de até 14 dias de idade, cujas mães tiveram resultado positivo em teste que detecta material genético do vírus por meio de técnica laboratorial denominada reação de polimerase em cadeia (PCR) para SARS-CoV-2 durante a gestação. O grupo controle será composto por recém-nascidos de até 14 dias de idade, cujas mães não apresentaram teste positivo para SARS-CoV-2 durante a gestação. Os critérios de inclusão para díades mãe-bebê expostas são idade materna ≥ 18 anos e evidência laboratorial de infecção por SARS-CoV-2 durante a gravidez através de marcadores RT-PCR ou sorologia (pesquisa de anticorpos IgG e IgM). Os resultados do teste rápido acompanhados de informações sobre os sintomas clínicos ou tomografia característica serão coletados como dados complementares. Para o grupo de controle de díades mãe-bebê não expostas, os critérios de inclusão serão: idade materna ≥ 18 anos e sorologia para SARS-CoV-2 (anticorpos IgG e IgM) negativa na admissão para assistência ao parto. Os recém-nascidos expostos e não expostos serão investigados quanto a presença de infecção pelo SARS-CoV-2.

Os critérios de exclusão para mulheres expostas e não expostas são: doenças crônicas pré-existentes que requerem uso contínuo de medicamentos, exceto diabetes e hipertensão; tabagismo e / ou consumo de álcool; suspeita ou confirmação de outras infecções congênicas, como toxoplasmose, sífilis, rubéola, herpes, Chagas e ZIKA; e impossibilidade de seguimento sequencial até o parto. Recém-nascidos expostos e não expostos serão excluídos se houver indícios ou confirmação de síndrome genética; suspeita ou confirmação de outras infecções congênicas, como toxoplasmose, sífilis, rubéola, herpes Chagas e ZIKA e impossibilidade de seguimento sequencial até os cinco anos.

Coleta de dados

Os dados epidemiológicos maternos serão obtidos no primeiro encontro com a gestante ou seu representante legal e são aqueles constantes da “Planilha de dados epidemiológicos”. Os dados clínicos serão obtidos durante o pré-natal, que ocorrerá nas consultas com o intervalo máximo seguinte: mensal entre 0 e 34 semanas, duas vezes na semana entre 34 e 36 semanas e semanalmente entre 36 semanas e o parto. Os dados referentes à assistência ao parto e puerpério serão obtidos durante a internação na maternidade a partir de laudos médicos e a avaliação do neurodesenvolvimento dos Recém-Nascidos pelo Ministério da Saúde do Brasil e ocorrerá em um ambulatório

criado especificamente para essa finalidade, composto por uma equipe multidisciplinar de pediatras, psicólogos, terapeutas ocupacionais, fonoaudiólogos, fisioterapeutas e enfermeiras. A avaliação do neurodesenvolvimento infantil até 42 meses de vida incluirá aspectos cognitivos, motores, socioemocionais e relacionados à linguagem e comportamento adaptativo e será realizada com a versão validada da Escala de Desenvolvimento Infantil Bayley III¹⁹. A partir dos dois anos e meio de idade, os aspectos relacionados ao desempenho intelectual também serão avaliados por meio da Escala Wechsler de Inteligência Pré-Escolar e Primária²⁰, com intervalo semestral. A avaliação metabólica será realizada por meio da dosagem de glicemia, insulina, perfil lipídico (colesterol total e frações, triglicerídeos), função tireoidiana (TSH, livre T4) e cortisol basal ao final do 12^o e 24^o meses de vida. As amostras de sangue, LCR e placenta serão armazenadas seguindo as normas vigentes para manuseio de materiais biológicos até sua análise.

Procedimento de coleta de dados:

A coleta de dados seguirá um procedimento experimental de Bartocci *et al.*¹² que explora odores do leite materno, baunilha (doce), café (ácido / amargo) e água destilada (neutro). O cheiro do café é uma adição ao estudo anterior a fim de incluir a categoria ácido / amargor

nas categorias de estímulos. Cada teste consiste em 30 s para a avaliação basal seguidos por 30 s de exposição ao odor com um intervalo de dois minutos para efeito de washout (figura 1).

Os assistentes de pesquisa utilizarão luvas cirúrgicas para cada manuseio das soluções, e estas serão preparados em sala auxiliar para evitar a propagação do cheiro das soluções no ambiente. Cada solução será mantida em frasco hermeticamente fechado antes e durante toda sessão para evitar a impregnação de cheiros. A temperatura ambiente será mantida entre 19-21°C. O bebê será acomodado e aninhado no colo de um cuidador para evitar estresse social e ficará em ambiente calmo e relativamente silencioso (entre 40 e 50dB) sendo esse espaço dentro do ambiente hospitalar. O estado comportamental²¹ durante a sessão será monitorado e registrado para cada estágio de exposição ao cheiro, variando do estado 1 (sono profundo) ao estado 6 (choro). Caso o bebê atinja o estado nível seis (choro - choro intenso ou alta atividade motora) ou necessite de troca de fralda, a sessão será pausada e retomada assim que o bebê retornar ao estado cinco ou menos. As mães serão orientadas a não usar hidratantes ou perfumes e a amamentar os seus bebês no mínimo 15 minutos antes do início da sessão.

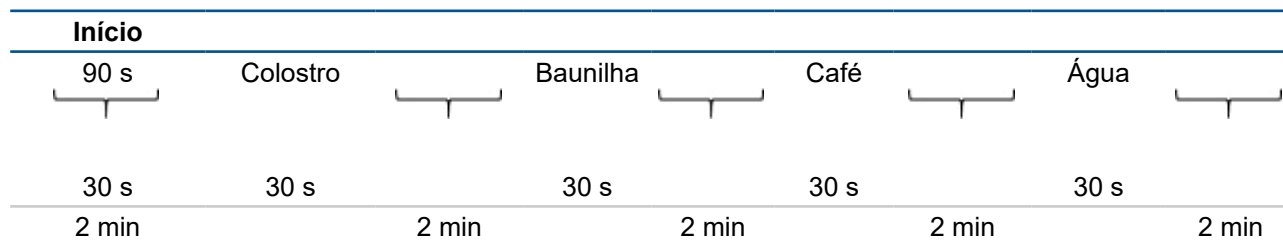


Figura 1: Linha do tempo de exposição ao odor durante uma sessão adaptada de Bartocci *et al.*¹²

Fases da sessão

Etapa 1:

Coleta de informações sociodemográficas e clínicas por meio de instrumentos específicos e consulta ao prontuário eletrônico.

Etapa 2:

1. Selecione a amostra de acordo com os critérios de inclusão - convite do participante.
2. Explicar à mãe como será realizada a pesquisa e obter o termo de consentimento do responsável pelo recém-nascido.
3. Pergunte se a mãe atendeu a exigência de não usar hidratantes ou perfumes.
4. Peça à mãe para retirar 1 ml de leite materno e acondicionar em frasco hermético.
5. Ligue o gravador de vídeo.
6. Siga os seguintes passos com o bebê sentado no colo do companheiro (não a mãe):
 - A. Fase Basal: comece a filmar o rosto do bebê por pelo menos 30 segundos antes da apresentação do primeiro odor e continue filmando toda a sessão.
 - B. Estímulo Fase I: apresentar o cotonete embebido no leite materno por 30 segundos a

2 cm do nariz do bebê, mantendo a filmagem durante todo este período, descarte o cotonete.

C. Washout – Fase I: continue filmando o bebê por 2 minutos enquanto o assistente de pesquisa descarta o cotonete embebido no leite materno.

D. Estímulo Fase II: apresentar o cotonete embebido em solução de baunilha por 30 segundos a 2 cm do nariz do bebê, mantendo a filmagem durante todo este período, descarte o cotonete.

E. Washout – Fase II: continue filmando o bebê por 2 minutos.

F. Estímulo Fase III: apresentar o cotonete embebido em solução de café por 30 segundos a 2 cm do nariz do bebê, mantendo a filmagem durante todo este período, descarte o cotonete.

G. Washout – Fase I: continue filmando o bebê por 2 minutos.

H. Fase de Controle: apresentar o cotonete embebido em água por 30 segundos a 2 cm do nariz do bebê, mantendo a filmagem durante todo este período, descarte o cotonete.

J. Washout – Fase I: continue filmando o bebê por 2 minutos.

Etapa III - Codificação da imagem:

1. Codificação fase I: será realizada para o desenvolvimento da escala de avaliação sensorial olfativa. Os vídeos serão analisados quadro a quadro para levantamento de categorias de respostas comportamentais aos quatro diferentes estímulos olfativos. Os níveis de classificação considerarão duas categorias de resposta “sim” ou “não”, para reação presente e ausente ao cheiro. Será realizada análise fatorial com análises dos componentes principais para a construção do instrumento e análise dos dados da amostra.

2. Codificação da fase II: será realizada para avaliação comparativa de filhos recém-nascidos de gestantes com e sem diagnóstico de Covid-19.

Análise de dados

Um projeto misto será executado, com tratamento (colostro, baunilha, café, água) como variável intrassujeito e COVID (bebês expostos vs. não expostos) como variável interindividual (variável do grupo). A variável dependente serão as respostas dicotômicas. Variáveis contínuas serão descritas como média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil (IQR), conforme apropriado. Variáveis categóricas serão descritas como frequências e porcentagens. As análises serão executadas para determinar os limites de percepção, parâmetros de sensibilidade e curvas ROC (Receiver Operating Characteristic). Além dos modelos de efeitos fixos, os modelos de efeitos aleatórios são estimados e também ajustados para possíveis confundidores. A significância estatística será considerada quando o valor de “p” for inferior a 0,05. Os dados serão armazenados em um arquivo SPSS-21, com um código alfanumérico que impede a identificação do paciente; o ajuste da curva será feito com a ferramenta de ajuste de curva MATLAB para controlar para possível seleção de viés, a correspondência de pontuação de propensão (PSM) será realizada, seguido por reanálises como parte das análises de robustez.

Aspectos Éticos e Legais da Pesquisa

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (<http://www.fm.unb.br/cep-fm-CAAE> 32359620.0.0000.5558) e foi registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBec) sob o número RBR-65qxs2. O protocolo completo pode ser acessado em ReBec “Efeitos do COVID-19 na gravidez, parto, puerpério, período neonatal e desenvolvimento infantil” [citado em 17 set 2020]. Disponível em: <http://ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-65qxs2/>.

DISCUSSÃO

Mulheres grávidas, como um grupo especial, podem ser infectadas com SARS-CoV-2, com uma possível infecção conseqüente de seus fetos e recém-nascidos. A infecção por SARS-COV-2 pode causar uma reação imunológica exagerada que se manifesta pela ativação excessiva de células do sistema imunológico e a produção de grande quantidade de interferon e citocinas que podem afetar o desenvolvimento fetal e aumentar o risco de doenças neurológicas no período neonatal⁵.

Como o SARS-CoV, o SARS-CoV-2 usa a enzima conversora da angiotensina 2 (ACE2) como um receptor funcional para infectar células humanas. Estudos demonstraram que o ACE2 é expresso principalmente nos sistemas respiratório, cardiovascular e digestivo, o que torna esses órgãos mais suscetíveis a este novo vírus. ACE2 é menos maduro nas crianças mais novas e, portanto, pode não funcionar como um receptor apropriado para SARS-CoV-2. O número de crianças infectadas com SARS-CoV-2 é relativamente pequeno. Portanto, uma hipótese para essa baixa taxa de infecção é a baixa expressão de ACE2 em crianças. Bunyavanich²² realizou estudo retrospectivo que examinou o epitélio nasal de 305 indivíduos com idade entre 4 e 60 anos e observou que a expressão gênica do ACE2 no epitélio nasal era dependente da idade. A expressão gênica do ACE2 foi menor nas crianças mais jovens e aumentou com a idade.

Um sintoma neurológico que tem sido frequentemente descrito em pacientes com teste positivo para COVID-19 é um comprometimento temporário do paladar e do olfato, que foi relatado em 49-70% das pessoas infectadas²³. Somekh *et al.*²⁴ avaliaram a função sensorial em pacientes (crianças e adultos) que tiveram COVID-19 documentada por exames laboratoriais. Dos 73 pacientes, 37 (51%) relataram ter tido alguma alteração no paladar ou no olfato, sendo 25,8% das crianças e 71,4% dos adultos ($p=0,00014$). Crianças com idades entre 5 e 10 anos não relataram comprometimento sensorial. No entanto, ainda não há relatos sobre bebês, especialmente recém-nascidos com risco de serem infectados durante a gravidez ou no parto.

Um dos mecanismos propostos para alterar o olfato e o paladar relacionados ao COVID-19 é a capacidade do SARS-CoV-2 de se ligar ao ACE2 na mucosa nasal e oral. Entre as pessoas com teste positivo para COVID-19, a sensação sensorial olfatória foi significativa menos prejudicado em crianças do que em adultos ($p = 0,00014$). A diferença significativa no prejuízo sensorial olfatório entre crianças e adultos, e particularmente entre crianças mais jovens e adultos de meia-idade, está de acordo com a descoberta de que a expressão de ACE2 no epitélio nasal e na cavidade oral é mais intenso em adultos, corroborando a possibilidade de que a distribuição e expressão da ECA2 na cavidade oral e epitélio nasal possam contribuir para diferenças no comprometimento sensorial²². Pouco se sabe sobre o comprometimento fetal em mães infectadas com SARS-CoV-2: avaliando a percepção sensorial olfatória de recém-nascidos de mulheres infectadas com COVID-19 durante a gravidez, podemos quantificar esse envolvimento.

Contribuições dos autores

RMT, GMF KSFC e LRM desenvolveram o protocolo do estudo original, que foi alterado por TL, JS, JALJ e KNC.

RMT, KNC, KSFC escreveram o primeiro rascunho do manuscrito que foi então criticamente revisado e revisado pelo outro co-autores.

Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito para submissão. RMT é o fiador e afirma que o manuscrito é um relato honesto, preciso e transparente do

estudo; e que quaisquer discrepâncias do estudo conforme planejado foram explicadas.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Agradecimentos

Os autores agradecem o apoio de Liangqi Yang, Mestre em Ciências Cognitivas, Technische Universität Kaiserslautern, Alemanha, pela versão traduzida para o chinês.

REFERÊNCIAS

1. Yang H, Sun G, Tang F, Peng M, Gao Y, Peng J, et al. Clinical features and outcomes of pregnant women suspected of coronavirus disease 2019. *J Infect.* 2020; 81(1); e40-4. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.003
2. Hen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet.* 2020; 395(10226): 809-15. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30360-3
3. Breslin N, Baptiste C, Gyamfi-Bannerman C, Miller R, Martinez R, Bernstein K, et al. Coronavirus disease 2019 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020; 2(2): 00118. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2020.100118
4. Zaigham M, Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020; 99(7): 823-9. DOI: 10.1111/aogs.13867
5. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *JAMA.* 2020; DOI: 10.1001/jama.2020.4621
6. Alzamora MC, Paredes T, Caceres D, Webb CM, Valdez LM, La Rosa M. Severe COVID-19 during Pregnancy and Possible Vertical Transmission. *Am J Perinatol.* 2020; 37(8): 861-5. DOI: 10.1055/s-0040-1710050
7. Ashokka B, Loh M-H, Tan CH, Su LL, Young BE, Lye DC, et al. Care of the pregnant woman with coronavirus disease 2019 in labor and delivery: anesthesia, emergency cesarean delivery, differential diagnosis in the acutely ill parturient, care of the newborn, and protection of the healthcare personnel. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 2020; 223(1): 66-74.e3. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.04.005
8. Yu N, Li W, Kang Q, Xiong Z, Wang S, Lin X, et al. Clinical features and obstetric and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective, single-centre, descriptive study. *The Lancet Infectious Diseases.* 2020; 20(5): 559-64. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30176-6
9. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis.* 2020; 94: 55-8. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.062
10. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: imaging features. *Radiology.* 2020; 296(2): E119-20. DOI: 10.1148/radiol.2020201187
11. André V, Henry S, Lemasson A, Hausberger M, Durier V. The human newborn's umwelt: Unexplored pathways and perspectives. *Psychon Bull Rev.* 2018; 25(1): 350-69. DOI: 10.3758/s13423-017-1293-9
12. Bartocci M, Winberg J, Ruggiero C, Bergqvist LL, Serra G, Lagercrantz H. Activation of olfactory cortex in newborn infants after odor stimulation: a functional near-infrared spectroscopy study. *Pediatr Res.* 2000; 48(1): 18-23. DOI: 10.1203/00006450-200007000-00006
13. Bingham PM, Churchill D, Ashikaga T. Breast milk odor via olfactometer for tube-fed, premature infants. *Behavior Research Methods.* 2007; 39(3): 630-4. DOI: 10.3758/BF03193035
14. Marlier L, Schaal B, Soussignan R. Neonatal responsiveness to the odor of amniotic and lacteal fluids: a test of perinatal chemosensory continuity. *Child Dev.* 1998; 69(3): 611-23.
15. Moura RGF, Cunha DA, Gomes AC de LG, Silva HJ da. Quantitative instruments used to assess children's sense of smell: a review article. *CoDAS.* 2014; 26(1): 96-101. DOI: 10.1590/s2317-17822014000100014
16. Sarnat HB, Flores-Sarnat L, Wei X-C. Olfactory Development, Part 1: Function, From Fetal Perception to Adult Wine-Tasting. *J Child Neurol.* 2017; 32(6): 566-78. DOI: 10.1177/0883073817690867
17. Schaal B, Marlier L, Soussignan R. Human Fetuses Learn Odours from their Pregnant Mother's Diet. *Chemical Senses.* 2000; 25(6): 729-37. DOI: 10.1093/chemse/25.6.729
18. Schaal B, Marlier L, Soussignan R. Olfactory function in the human fetus: evidence from selective neonatal responsiveness to the odor of amniotic fluid. *Behav Neurosci.* 1998; 112(6): 1438-49. DOI: 10.1037//0735-7044.112.6.1438

19. Albers CA, Grieve AJ. Test Review: Bayley, N. (2006). «Bayley Scales of Infant and Toddler Development--Third Edition». San Antonio, TX--Harcourt Assessment. Journal of Psychoeducational Assessment. 2007; 25(2): 180-90. DOI: 10.1177/0734282906297199
20. Pizer J, ElBassiouny A. Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPPSI). Dans: The Wiley Encyclopedia of Personality and Individual Differences. John Wiley & Sons, Ltd; 2020. DOI: 10.1002/9781118970843.ch148
21. Brazelton TB, Nugent JK. Neonatal behavioral assessment scale. London: Mac Keith Press; 2011.
22. Bunyavanich S, Do A, Vicencio A. Nasal Gene Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Children and Adults. JAMA. 2020; 323(23): 2427. DOI: 10.1001/jama.2020.8707
23. Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Boone CE, DeConde AS. Association of chemosensory dysfunction and COVID-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. Int Forum Allergy Rhinol. 2020; 10(7): 806-13. DOI: 10.1002/alr.22579
24. Somekh E, Gleyzer A, Heller E, Lopian M, Kashani-Ligumski L, Czeiger S, et al. The role of children in the dynamics of intra family coronavirus 2019 spread in densely populated area. Pediatr Infect Dis J. 2020; 39(8): e202-4. DOI: 10.1097/INF.0000000000002783

Abstract

Introduction: In adults, olfactory loss is one of the earliest and most frequent acute clinical manifestations of SARS-CoV-2 infection. The number of children infected with SARS-CoV-2 is relatively small, perhaps due to the lower expression of Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2) in children compared to adults. Little is known about foetal impairment in mothers infected with SARS-CoV-2. This paper describes an ongoing scientific project on smell perception in infants.

Objective: The goal of the study is to develop and validate a behavioural evaluative scale of olfactory perception in healthy newborns and to apply this scale to newborn children of women infected with COVID-19 during pregnancy comparing to newborn children of women without COVID-19 infection history, in order to compare these groups.

Methods: This is a retrospective comparative analytical cohort study of 300 newborns exposed and unexposed to COVID-19 during pregnancy. The data collection will follow the experimental procedure in a previous study that explored odours of the maternal breastmilk, vanilla (sweet) and distilled water (neutral). A coffee smell was implemented as an addition to this previous study in order to include acid/bitterness category to the categories of stimuli.

Discussion: It is feasible to argue the hypothesis of the involvement of the foetus' olfactory bulb as one of the indelible pathophysiological manifestations to the clinical diagnosis of COVID-19 with neurosensory olfactory deficit in fetuses and newborns affected by intrauterine infection. This study aims to investigate if newborn children of women infected with COVID-19 during pregnancy have olfactory sensory changes. The clinical trial was registered in the Brazilian Registry of Clinical Trials (ReBEC- RBR-65qxs2).

Keywords: newborn, perception, odors, COVID-19, SARS-CoV-2

摘要

嗅觉丧失是成人感染新型冠状病毒(SARS-CoV-2)最早和最常见的急性临床表现之一。与成人相比，儿童血管紧张素转换酶2 (ACE2) 的表达水平较低，推测儿童发病人数较成人少。

与此有关，尽管如此，但对于在感染新型冠状病毒(SARS-CoV-2)孕子宫内胎儿的嗅觉损伤的情况还不清楚。

研究目的： 本研究的目的是开发和验证健康新生儿的嗅觉行为评价量表，然后运用该量表对比评估妊娠期感染COVID-19的母亲分娩的新生儿和妊娠期未感染COVID-19的母亲分娩的新生儿的嗅觉感知。

研究方法： 该研究是一个回顾性对比分析队列研究，研究对象为300个在妊娠期暴露和未暴露在新型冠状病毒 (COVID-19) 的新生儿。数据采集将遵循一个早前对气味探究的实验程序。本研究为了将酸/苦也纳入刺激类别，在原先只有母乳、香草(甜)、和蒸馏水(中性)的气味的基础上又加入了咖啡气味。

讨论： 一个可能的假说认为，胎儿的嗅球子宫内发育过程中受累是在临床诊断宫内感染SARS-CoV-2并伴神经感觉性嗅觉障碍的胎儿和新生儿中重要病理生理表现之一。

本研究旨在探讨妊娠期感染COVID-19的新生儿是否存在嗅觉改变。该临床试验注册在巴西临床试验注册中心(ReBEC-RBR-65qxs2)。

关键词： 新生儿，知觉，嗅觉，2019冠状病毒病，严重急性呼吸综合征冠状病毒2。

©The authors (2021), this article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.