

# ANOSMIA PÓS-COVID-19: É POSSÍVEL VOLTAR A SENTIR O PERFUME DAS FLORES?



Luã da Silva Horvath<sup>1</sup>, Israel Nascimento Santos<sup>2</sup>, Rafael Pacheco-Costa<sup>3,1</sup>

<sup>1</sup>Faculdade de Medicina da Universidade do Oeste Paulista – Campus Guarujá, Graduando em Medicina

<sup>2</sup>Faculdade de Medicina da Universidade do Oeste Paulista – Campus Guarujá, Graduando em Medicina

<sup>3A</sup>Faculdade de Medicina da Universidade do Oeste Paulista – Campus Guarujá, Doutor em Morfologia

## RESUMO

**Introdução:** Durante a pandemia causada pelo COVID-19 ficou evidente o dano causado no epitélio olfatório pelo SARS-CoV-2, resultando em anosmia transitória ou permanente. Recentes estudos mostram a possibilidade da regeneração do epitélio olfatório danificado pelo vírus, resultando na recuperação do olfato, um sentido de grande importância para o comportamento humano e para a qualidade de vida. No entanto, quais as técnicas mais utilizadas e os resultados alcançados não estão elucidados. **Objetivo:** Descrever os tratamentos para a anosmia após a Covid-19. **Métodos:** Foi realizada uma revisão integrativa com busca de artigos publicados na íntegra nas bases de dados Cochrane library e PubMed. A literatura científica em língua inglesa de janeiro de 2020 até setembro de 2024 foi sistematicamente analisada com a finalidade de identificar os artigos que investiguem os tratamentos utilizados na recuperação da anosmia de pacientes, bem como aqueles com maior potencial de recuperação do olfato. Os descritores, “Covid-19”, “anosmia” e “treatment” foram usados. Foram incluídos apenas artigos originais qualitativos, quantitativos e de múltiplos métodos em humanos. **Resultados:** Foram recuperados 222 artigos completos. Os artigos que não relatavam o tratamento, estavam em duplicata, ou utilizaram tratamentos preventivos para a Covid-19 foram desconsiderados, restando 39 artigos. A maior parte dos estudos utilizou corticoides (31%); ácidos graxos (21%), agentes quelantes (18%) e antimicrobianos (3%) para recuperar a olfação. Diversos países conduziram estudos no tratamento da anosmia pós-Covid, com o Egito encabeçando 28% dos estudos. **Conclusão:** Houve um ganho na quantidade de artigos científicos após o surgimento da COVID-19, principalmente sobre a recuperação do olfato utilizando a terapia com corticoides, agentes quelantes e antimicrobianos. Assim, a recuperação do olfato é possível na maioria dos casos, principalmente utilizando os ácidos graxos, agentes quelantes e antimicrobianos e voltar a sentir o cheiro das flores é uma possibilidade.

**Palavras-chave:** COVID-19; Anosmia; Tratamento.

<sup>1</sup>Autor correspondente: Rafael Pacheco-Costa E-mail: rafa.pacheco@ig.com.br - ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7259-079X>

## ABSTRACT

**Introduction:** During the pandemic caused by COVID-19, the damage caused to the olfactory epithelium by SARS-CoV-2 became evident, resulting in transient or permanent anosmia. Recent studies show the possibility of regeneration of the olfactory epithelium damaged by the virus, resulting in the recovery of the sense of smell, a sense of great importance for human behavior and quality of life. However, the most commonly used techniques and the results achieved are not clear. **Objective:** To describe the treatments for anosmia after COVID-19. **Methods:** An integrative review was carried out by searching for articles published in full in the Cochrane library and PubMed databases. The scientific literature in English from January 2020 to September 2024 was systematically analyzed to identify articles that investigate the treatments used in the recovery of patients from anosmia, as well as those with the greatest potential for recovery of the sense of smell. The descriptors, "Covid-19", "anosmia" and "treatment" were used. Only qualitative, quantitative, and multimethod original articles in humans were included. **Results:** A total of 222 complete articles were retrieved. Articles that did not report treatment, were duplicated, or used preventive treatments for COVID-19 were disregarded, leaving 39 articles. Most studies used corticosteroids (31%); fatty acids (21%), chelating agents (18%), and antimicrobials (3%) to restore the sense of smell. Several countries have conducted studies on the treatment of post-COVID anosmia, with Egypt leading 28% of the studies. **Conclusion:** There was an increase in the number of scientific articles after the emergence of COVID-19, mainly on the recovery of smell using therapy with corticosteroids, chelating agents, and antimicrobials. Thus, recovery of smell is possible in most cases regardless of the chosen therapy, be it fatty acids, chelating agents, antimicrobials, and returning to smell the flowers is a possibility.

**Keywords:** COVID-19; Anosmia; Treatment.

## INTRODUÇÃO

Um dos cinco sentidos do corpo humano é a olfação. A influência vai desde a sobrevivência até o impacto econômico nas sociedades modernas (1). Em outras palavras, a olfação é importante para ajudar a selecionar o parceiro sexual (2); o alimento e o comportamento alimentar (3), como até a cuidar dos filhos (4) e entre diversas outras funções, além de contribuir para respostas emocionais, cognição e na regulação do humor (5, 6).

O SARS-CoV-2 surgiu no final de 2019 na província de Wuhan, na China. Logo depois, o vírus se espalhou pelo mundo, tornando-se uma pandemia. O SARS-CoV-2 contém como material genético um ácido ribonucleico (ARN) – *ou como traduzido do inglês RNA* - de cepa simples e é composto principalmente por três estruturas proteicas: a proteína *Spike* (S), o envelope e a membrana. A proteína S se liga ao receptor da Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ACE2, traduzido como ECA2) e a membrana plasmática envolve o material genético (7).

Um sintoma clínico proeminente da infecção pelo SARS-CoV-2 a partir de 2019 é a hiposmia/anosmia (diminuição ou perda do olfato), juntamente com sintomas gerais como fadiga, falta de ar, febre e tosse (8). É estimado que aproximadamente 45% da população mundialmente infectada pelo vírus SARS-CoV-2 apresenta anosmia, embora estimasse que esse número seja subestimado, uma vez que a aferição é subjetiva (9). O tempo médio de recuperação da função após a manifestação dos sintomas de disfunção olfatória é de aproximadamente 10 dias, embora a hiposmia residual e inaparente, juntamente com distorções

perceptivas, possam persistir (10). A taxa de recuperação da função olfativa em indivíduos com sintomas persistentes por mais de 3 meses ainda é desconhecida. Um período de observação de 12 a 24 meses é necessário antes que o comprometimento olfatório crônico possa ser classificado como permanente (10).

Devido a importância do olfato para a espécie humana, a recuperação parcial, total ou a aceleração no seu estabelecimento se mostra importante. No período pré-pandemia, a principal terapia utilizada era o treinamento olfatório, no entanto, durante e após a pandemia estudos clínicos envolvendo as mais diversas terapias foram empregadas (11).

Dessa forma, alterações causadas pela Covid-19 no epitélio olfatório impactam significativamente a qualidade de vida, e o conhecimento de novas abordagens podem ajudar a recuperar o olfato. Assim, essa revisão integrativa busca descrever os tratamentos para a anosmia após a infecção pelo vírus SARS-CoV-2, bem como destacar aqueles que obtiveram maior eficácia.

## O PEQUENO LOCAL ONDE SENTIMOS O PERFUME DAS FLORES.

A região que abriga o epitélio olfatório em humanos está situada na parte superior das fossas nasais em uma pequena área entre 3 a 10 cm<sup>2</sup> e é revestida por um epitélio especializado na olfação, o epitélio olfatório. Macroscopicamente, o epitélio olfatório caracteriza-se por uma sutil coloração castanho-amarelada derivada do pigmento do epitélio olfatório e das glândulas olfatórias associadas. É um epitélio classificado como pseudoestratificado

colunar formado por três ou quatro tipos celulares à depender do autor (12). 1) As células basais são pequenas, arredondadas e localizadas na região basal do epitélio e consideradas como células-tronco capazes de se diferenciar em células receptoras olfatórias e células de sustentação. 2) As células de sustentação são colunares e com microvilosidades na região apical que estão cobertas pelo muco que recobre o epitélio. A coloração castanho-amarelada é derivada da presença de carotenoides, vitamina A e pigmentos. Sua função, como o nome sugere é fornecer suporte mecânico e metabólico às células receptoras olfatórias, além de produzir e secretar proteínas de ligação de odores (13). 3) As células receptoras olfatórias são neurônios bipolares, que se estendem pela espessura do epitélio olfatório e entram no sistema nervoso central e por isso esse epitélio é considerado um neuroepitélio. A porção voltada para a cavidade nasal é um dendrito dilatado com seis até oito cílios enquanto a outra extremidade é um axônio, que se encontra com os outros axônios das células olfatórias formando um feixe que é direcionado para os dois bulbos olfatórios (um de cada lado das fossas nasais). No bulbo os axônios estabelecem sinapses e os axônios dos bulbos olfatórios formam o nervo olfatório, que leva o sentido da olfação para o sistema nervoso central. 4) As células em escova estão em menor proporção comparado aos outros tipos células, e sendo assim muitas vezes não referenciada como um tipo presente no epitélio olfatório. São células colunares e com grandes microvilosidades apicais enquanto região basal está em contato com ramos terminais do nervo trigêmeo (5º par de nervo craniano), que atua na sensação e na mediação de reflexos (espirros ou tosse) em resposta a agentes irritativos externos. Além disso, devido a presença das microvilosidades, é possível que haja o seu envolvimento em funções absorptivas e secretoras (13-15).

Aderindo o epitélio ao osso etmoide, o tecido conjuntivo – a lâmina própria. Esse tecido possui numerosas glândulas olfatórias (de Bowman), nervos olfatórios e vasos sanguíneos. As glândulas olfatórias produzem uma secreção serosa que despeja seu conteúdo na superfície do epitélio agindo como armadilha e solvente para as substâncias odoríferas de modo contínuo, que possibilita a renovação de novos odores (13).

Assim, a olfação é um processo sequencial e coordenado em que as moléculas odoríferas inaladas são dissolvidas no muco produzido pelas glândulas olfatórias antes de ligar-se a proteína de ligação de odores produzidas pelas células de sustentação, para então ligar-se aos receptores específicos presentes nos cílios das células olfatórias. Essa interação inicia uma resposta bioquímica na célula olfatória que é então transmitida ao bulbo olfatório, e a partir desse ponto, as informações são enviadas para várias regiões do cérebro, onde são processadas e reconhecidas como odores (13)

## POR QUE A COVID-19 PODE NOS IMPEDIR DE SENTIR O PERFUME DAS FLORES?

Os mecanismos pelos quais qualquer vírus respiratório superior,

incluindo SARS-CoV-2, prejudica a função quimiossensorial não são totalmente conhecidos. O Covid-19 é uma doença ocasionada pelo SARS-CoV-2 e frequentemente acarreta à disfunção olfatória durante a infecção e que muitas vezes persiste após a infecção viral (10). Inicialmente os relatos sugeriram um dano nas células olfatórias ocasionado pelo processo inflamatório, assim como ocorre em outras causas de anosmia (9, 16). No entanto, o mecanismo parece ser diferente, uma vez que a recuperação da anosmia de outras viroses leva meses enquanto pelo Covid-19 leva semanas (9). Um estudo estrutural mostrou a forte interação entre a proteína *spike* viral e o receptor ECA2 humano (17, 18). A descoberta de que o vírus se liga à ambos os receptores celulares humanos ECA2 e TMPRSS2, que são essenciais para a entrada do SARS-CoV-2 na célula, gerou a pergunta sobre quais células expressam esses receptores. Esses receptores estão presentes principalmente nas células do epitélio olfatório, em níveis acentuados nas células de sustentação e em menores níveis nas células basais e nas glândulas de Bowman; mas não estão presentes nas células olfatórias, que são células neuronais (9, 19, 20). Assim, o dano causado pela invasão viral afeta células de origem epitelial, que prejudicam a sustentação e nutrição das células neuronais olfatórias. Devido à alta capacidade de mitose das células epiteliais, a recuperação do epitélio deve ser restabelecida com o tempo e a olfação restabelecida parcialmente o totalmente, ao menos que as células olfatória sejam afetadas secundariamente (21). Assim, a participação das células epiteliais na anosmia por Covid-19 aliada a importância do olfato culminou em estudos que utilizam diversas terapias para recuperar ou acelerar o processo de recuperação do olfato.

## MÉTODOS

Foi realizada uma revisão integrativa com busca de artigos originais publicados na íntegra nas bases de dados PubMed (**tabela 1**) e Cochrane Library (**tabela 2**). A literatura científica em língua inglesa de janeiro de 2020 até setembro de 2024 foi sistematicamente analisada com a finalidade de identificar os artigos que investiguem os tratamentos utilizados na recuperação da anosmia de pacientes após a infecção viral. Os descritores “Covid-19”, “anosmia” e “treatment” e suas combinações foram usados. Foram excluídos artigos em modelos animais ou em cultura celular, revisões (sistemática, narrativa, integrativa), editoriais ou opinião de especialista, bem como aqueles que iniciaram o tratamento antes ou durante a infecção viral. Após a leitura na íntegra do artigo, o mesmo foi categorizado em “positivo” ou “negativo” em relação ao seu potencial de recuperação do olfato. Os resultados estatisticamente insignificantes foram considerados como efeito negativo sobre a melhora da anosmia. O desenho experimental está resumido na **figura 1**.

Os dados de interesse foram expressos em tabelas com as seguintes variáveis: tipo de tratamento, título, autor, ano, país, principal resultado e tipo de efeito.

**Tabela 1.** Estudos selecionados para a revisão integrativa na base de dados PubMed.

Tipo de tratamento	Título	Autores e ano	País de origem	Principal(is) resultado(s)	Tipo de efeito
Corticoides	Effect of nasal corticosteroid in the treatment of anosmia due to COVID-19: A randomised double-blind placebo-controlled study	Rashid RA, et al. 2021 (25)	Iraque	O uso de betametasona nasal não é recomendado para a recuperação da anosmia aguda.	negativo
	Intranasal Corticosteroid Treatment on Recovery of Long-Term Olfactory Dysfunction Due to COVID-19	Hosseinpoor M, et al. 2022 (26)	Irã	A irrigação nasal com corticoide não é superior quando comparada ao uso de soro fisiológico ou a não irrigação.	negativo
	Corticosteroid nasal irrigation as early treatment of olfactory dysfunction in COVID-19: A prospective randomised controlled trial	Tragoonrunsea J, et al. 2023 (27)	Tailândia	A irrigação nasal com corticosteroides não é superior ao soro fisiológico ou nenhuma irrigação nasal na restauração do olfato.	negativo
	Mometasone furoate nasal spray in the treatment of patients with COVID-19 olfactory dysfunction: A randomized, double blind clinical trial	Kasiri H, et al. 2021 (28)	Irã	Em comparação com o treinamento olfatório, a combinação do <i>spray</i> nasal de furoato de mometasona com o treinamento olfativo mostrou uma melhora maior na anosmia crônica grave por COVID-19.	positivo
	Efficacy of corticosteroid therapy in the treatment of long- lasting olfactory disorders in COVID-19 patients	Vaira LA, et al. 2021 (29)	Reino Unido / Bélgica / Itália	A combinação de esteroides reduzir a prevalência das disfunções olfatórias a longo prazo.	positivo
	Corticosteroid nasal spray for recovery of smell sensation in COVID-19 patients: A randomized controlled trial	Abdelalim AA, et al. 2021 (30)	Egito	Os resultados sugeriram que o uso do <i>spray</i> nasal de furoato de mometasona não oferece benefícios em comparação ao treinamento olfativo (escores de olfato, duração da anosmia e taxas de recuperação).	negativo
	Treatment of Olfactory Disorders After SARS - CoViD 2 Virus Infection	Schmidt F, et al. 2024 (31)	Alemanha	Não houve vantagem terapêutica em pacientes usando <i>spray</i> com corticoide 2x/dia quando comparado ao treinamento olfatório.	negativo
	Local budesonide therapy in the management of persistent hyposmia in suspected non-severe COVID-19 patients: Results of a randomized controlled trial	Hautefort C, et al. 2023 (32)	França	A eficácia local da budesonida não foi demonstrada para hiposmia persistente relacionada à COVID-19.	negativo
Antimicrobianos	Possible Role of Ivermectin Mucoadhesive Nanosuspension Nasal Spray in Recovery of Post-COVID-19 Anosmia	Aref ZF, et al. 2022 (33)	Egito	Pacientes com anosmia persistente pós-COVID-19 tratados com <i>spray</i> nasal de nanosuspensão mucoadesiva de ivermectina apresentaram melhora estatisticamente significativa apenas na primeira semana de tratamento.	positivo

Agentes quelantes	Efficacy of pentasodium diethylenetriamine pentaacetate in ameliorating anosmia post COVID-19	Imam MS, et al. 2023 (34)	Egito	Pacientes do grupo tratado melhoraram significativamente em comparação com o grupo controle na recuperação da anosmia funcional para a hiposmia.	positivo
	Effect of Sodium Gluconate on Decreasing Elevated Nasal Calcium and Improving Olfactory Function Post COVID-19 Infection	Abdelazim MH e Abdelazim AH. 2022 (35)	Egito	O uso de gluconato de sódio pode melhorar a anosmia para uma hiposmia.	positivo
	Effect of intra-nasal nitrilotriacetic acid trisodium salt in lowering elevated calcium cations and improving olfactory dysfunction in COVID-19 patients	Abdelazim MH, et al. 2022 (36)	Egito	Após a aplicação do quelante em comparação ao cloreto de sódio, foi observada uma melhora significativa da anosmia funcional para a normosmia saudável.	positivo
	Intra Nasal Use of Ethylene Diamine Tetra Acetic Acid for Improving Olfactory Dysfunction Post COVID-19	Abdelazim MH, et al. 2023 (37)	Egito / Arábia Saudita	Pacientes tratados com treinamento olfatório + EDTA apresentaram melhora de 88% quando comparados com apenas tratados com treinamento olfatório (60%).	positivo
	The Efficacy of Sodium Phytate as a Natural Chelating Agent in Reducing Elevated Calcium Levels in Nasal Mucus Among Individuals Experiencing Olfactory Dysfunction Following COVID-19: A Prospective Randomized Double-Controlled Clinical Trial	Altemani AH, et al. 2024 (38)	Egito / Arábia Saudita	Foi demonstrada uma melhora significativa da anosmia para a hiposmia após o uso de fitato de sódio em pacientes experienciando mais de 90 dias de anosmia.	positivo
Ácidos graxos	Treatment of COVID-19 olfactory dysfunction with olfactory training, palmitoylethanolamide with luteolin, or combined therapy: a blinded controlled multicenter randomized trial	Di Stadio A, et al. 2023 (39)	Itália / EUA	Em 90 dias houve melhora na olfação e quando o ácido graxo foi associado ao treinamento olfativo a melhora foi maior.	positivo
	Ultramicronized Palmitoylethanolamide and Luteolin Supplement Combined with Olfactory Training to Treat Post-COVID-19 Olfactory Impairment: A Multi-Center Double-Blinded Randomized Placebo- Controlled Clinical Trial	Di Stadio A, et al. 2022 (40)	Itália / EUA	A combinação de PEA-LUT com treinamento olfativo resultou em maior recuperação do olfato do que apenas o treinamento olfativo.	positivo
	Persistent COVID-19 anosmia and olfactory loss post olfactory training: randomized clinical trial comparing central and peripheral-acting therapeutics	Cantone E, et al. 2024 (41)	Itália / EUA	O uso de Palmitoiletanolamida e terapia olfatória, com ou sem ácido alfa lipóico, foram associados à melhora do olfato.	positivo
	Effect of Ultra-Micronized Palmitoylethanolamide and Luteolin on Olfaction and Memory in Patients with Long COVID: Results of a Longitudinal Study	De Luca P, et al. 2022 (42)	Itália / Reino Unido	Em pacientes perda olfatória crônica, um regime incluindo Palmitoiletanolamida - luteolina oral e treinamento olfatório melhorou a disfunção olfativa e a memória.	positivo

	Alpha-lipoic acid does not improve olfactory training results in olfactory loss due to COVID-19: a double-blind randomized trial	Figueiredo LP, et al. 2024 (43)	Brasil	O ácido alfa lipóico não melhora os resultados do treinamento olfativo na perda olfativa devido ao COVID-19.	negativo
Outros	The effectiveness of cerebrolisin, a multi-modal neurotrophic factor, for treatment of post-covid-19 persistent olfactory, gustatory and trigeminal chemosensory dysfunctions: a randomized clinical trial	Hamed AS, et al. 2023 (44)	Egito	A cerebrolisina teve rápido efeito, com taxa de cura > 60%. Isto pode ser devido à sua capacidade de iniciar e melhorar a regeneração neuronal e a reorganização dos epitélios sensoriais.	positivo
	Intensive Olfactory Training in Post-COVID-19 Patients: A Multicenter Randomized Clinical Trial	Pires IAT, et al. 2022 (45)	Brasil	A intensificação do treinamento olfatório com aumento do número de essências durante 4 semanas não mostra superioridade sobre o método clássico.	negativo
	Use of platelet-rich plasma for COVID-19-related olfactory loss: a randomized controlled trial.	Yan CH, et al. 2023 (46)	EUA	A função olfatória após COVID-19 pode melhorar espontaneamente após 6 meses e pode melhorar ainda mais com a injeção de plasma rico em plaquetas.	positivo

**Tabela 2.** Estudos selecionados para a revisão integrativa na base de dados Cochrane Library.

Tipo de tratamento	Título	Autores e ano	País de origem	Principal(is) resultado(s)	Tipo de efeito
Corticoides	Olfactory mucosa steroid injection in treatment of post-COVID-19 olfactory dysfunction: a randomized control trial	Lasheen H; Abou-Zeid MA. 2023 (47)	Egito	Quarenta pacientes com disfunção olfatória por mais de 3 meses foram divididos aleatoriamente em 2 grupos. Os pacientes que receberam 8 doses de dexametasona durante 2 meses (2x por semana) injetadas próximo à mucosa olfatória apresentou maior melhora subjetiva, mas essa melhora foi estatisticamente insignificante.	negativo
	Impact of Topical v/s Systemic Steroids on Regaining Olfaction in Post Covid-19 Patients; A Randomized Controlled Trail	Cheema UN, et al. 2022 (48)	Paquistão	Trinta e cinco pacientes foram divididos em dois grupos. Os pacientes que receberam esteroides sistêmicos recuperaram o olfato antes daqueles com uso tópico.	positivo
Agentes quelantes	The effect of intra-nasal tetra sodium pyrophosphate on decreasing elevated nasal calcium and improving olfactory function post COVID-19: a randomized controlled trial	Abdelazim MH, et al. 2022 (49)	Egito	Sessenta e quatro pacientes com disfunção olfatória por mais de 90 dias após a COVID-19. Aqueles que receberam aplicação tópica de pirofosfato tetrassódico apresentaram melhora da anosmia para hiposmia.	positivo

Ácidos graxos	Palmitoylethanolamide and Luteolin for Postinfectious Olfactory Disorders: How Clinically Meaningful Is Its Effect?	Gellrich J, et al. 2024 (50)	Alemanha	Cinquenta pacientes com disfunção olfatória persistente foram randomizados em dois grupos. O grupo que recebeu os ácidos graxos apresentou melhoras significativas na discriminação de odores e na função olfativa geral quando comparado aos que realizaram o treinamento olfatório. No entanto, não houve melhora clinicamente significativa, sugerindo que o benefício adicional sobre o treinamento olfatório isolado pode ser limitado.	negativo
	Omega-3 Fatty Acid Supplementation for the Treatment of Persistent COVID-Related Olfactory Dysfunction	Lerner DK et al. 2023 (51)	EUA	Cento e dezessete pacientes foram divididos em dois grupos: o grupo experimental recebeu altas doses de suplementação de ômega-3, enquanto o grupo controle recebeu um placebo para ser tomado diariamente durante 6 semanas. Os resultados mostraram uma melhora a curto e a longo prazo, mas sem diferença estatística.	negativo
Outros	Circulating calprotectin as a potential biomarker of persistent olfactory dysfunctions in post-COVID-19 patients	Francavilla B, et al. 2024 (52)	Itália	Trinta e seis pacientes com hiposmia ou anosmia persistente pós-COVID-19 foram incluídos e reavaliados após três meses de treinamento olfativo. A função olfativa melhorou significativamente comparado aos que não realizaram o treinamento.	positivo
	Stellate Ganglion Block for the Treatment of COVID-19-Induced Olfactory Dysfunction: A Prospective Pilot Study	Peterson A, et al. 2024 (53)	EUA	Vinte participantes foram avaliados. Após 1 mês, 50% dos participantes tiveram uma ligeira melhora subjetiva na olfação, 11 (55%) alcançaram uma melhora clinicamente significativa na identificação de odores usando o e 7 (35%) alcançaram uma melhora clinicamente significativa em olfato após o bloqueio do gânglio estrelado.	positivo
	Therapeutic effects of olfactory training and systemic vitamin A in patients with COVID-19-related olfactory dysfunction: a double-blinded randomized controlled clinical trial	Taheri A, et al. 2024 (54)	Irã	Noventa pacientes foram divididos em 3 grupos. O treinamento olfatório por 3 meses foi mais efetivo para anosmia pós Covid-19. No entanto, ingestão de vitamina A isolada não oferece melhora adicional para anosmia.	negativo

	Randomized Clinical Trial Comparing Insulin Fast Dissolving Films versus Control Group for Anosmic Patients for Improving Their Health and Social Qualities of Life	Mohamad SA et al. 2022 (55)	Egito	Quarenta adultos pós Covid-19 foram divididos em 2 grupos. Pacientes que receberam filmes de dissolução rápida de insulina por 4 semanas consecutivas obtiveram melhora no olfato.	positivo
	A Pilot Study of Short-Course Oral Vitamin A and Aerosolised Diffuser Olfactory Training for the Treatment of Smell Loss in Long COVID	Chung TW-H et al. 2023 (23)	China	Vinte e quatro participantes foram divididos em 3 grupos e tratados por 14 dias com vitamina A e treinamento olfatório com difusor ou treinamento olfatório ou apenas observação. A VitA oral de curta duração e treinamento olfatório com difusor em aerossol foram eficazes como tratamento para anosmia persistente.	positivo
	Efficacy of Combined Visual-Olfactory Training With Patient-Preferred Scents as Treatment for Patients With COVID-19 Resultant Olfactory Loss: A Randomized Clinical Trial	Khan AM, et al. 2023 (56)	EUA	Duzentos e setenta e cinco participantes foram tratados por 3 meses a fim de avaliar a eficácia da combinação do treinamento visual olfatório e de odores escolhidos pelos pacientes. Não houve diferença estatística, embora os pacientes relatem uma melhora subjetiva.	negativo

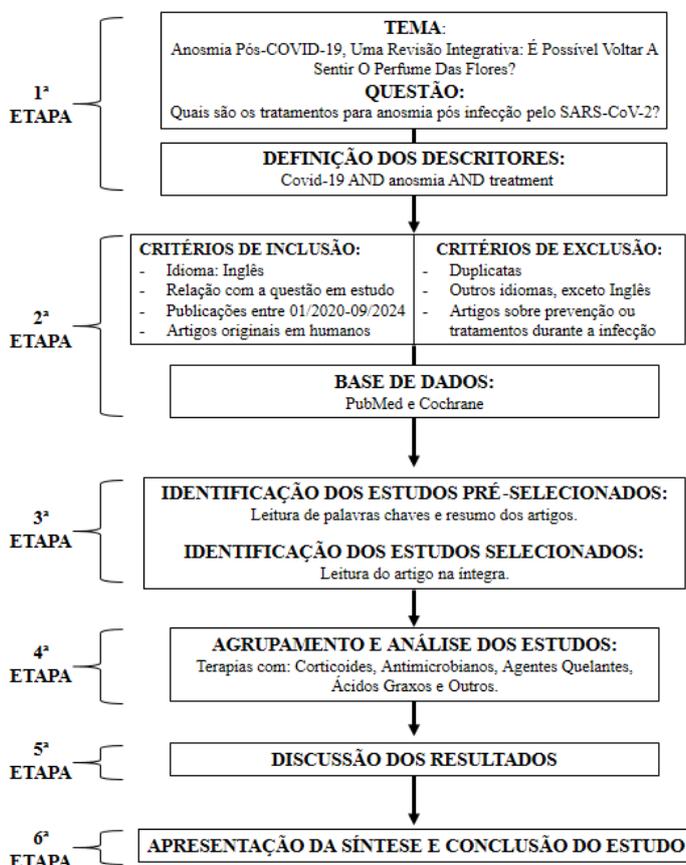


Figura 1. Etapas da revisão integrativa para a seleção de estudos sobre os tratamentos utilizados após a infecção por SARS-CoV-2.

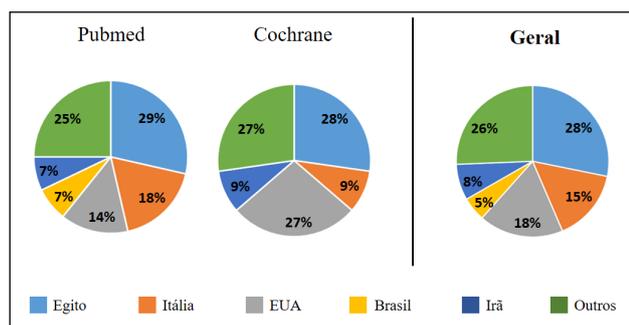
## RESULTADOS

A pesquisa nas bases de dados recuperou um total de 222 artigos disponibilizados na íntegra. Após a leitura, foram removidos os artigos em duplicata ou que utilizavam da terapia na prevenção do Covid-19 (Ex.: vacina) ou durante a infecção viral, resultando um total de 33 artigos incluídos (**Tabela 3**).

**Tabela 3.** Síntese de artigos por base de dados.

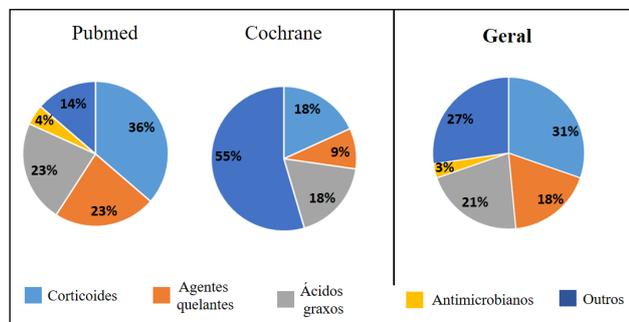
Base de dados	Retorno da busca (n)	Artigos incluídos (n)
PubMed	34	28
Cochrane	188	11
Total	222	39

Diversos países conduziram estudos no tratamento da anosmia pós-Covid, com o Egito encabeçando 28% dos estudos (n=11) em geral, seguido pelos EUA (n=7), Itália (n=6), Irã (n=3), Brasil (n=2) e demais países 26% (n=10 (**Figura 2**). A soma em porcentagem pode ultrapassar 100% devido a mais de um vínculo dos pesquisadores e da natureza multicêntrico de alguns estudos.



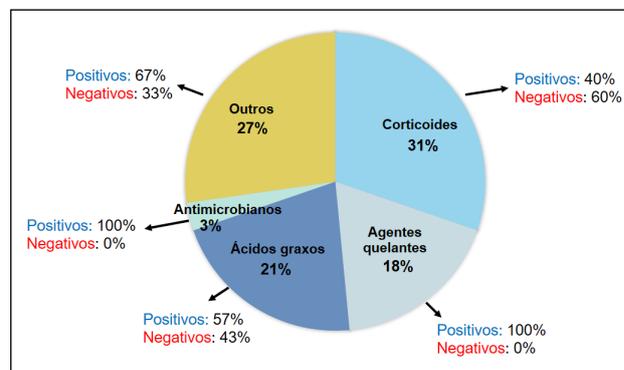
**Figura 2.** Países que realizaram pesquisas no tratamento da anosmia após a Covid-19.

A distribuição dos artigos por tipo de tratamento permitiu o agrupamento em 5 grupos principais, a saber: corticoides (31%); ácidos graxos (21%), agentes quelantes (18%); antimicrobianos (3%); e outros (27%) (**Figura 3**).



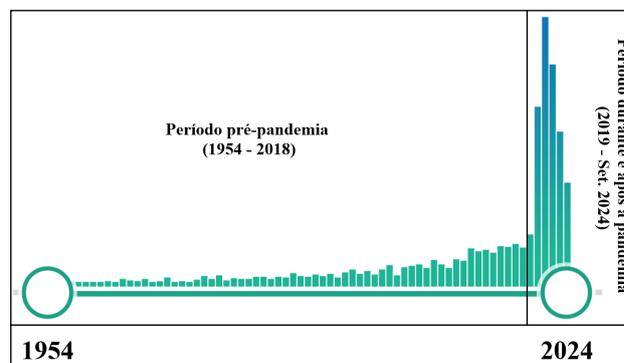
**Figura 3.** Categoria dos principais tipos de tratamento para anosmia após a Covid-19 nas duas bases de dados (PubMed e Cochrane Library).

A análise do efeito do tratamento da anosmia pós-Covid-19 mostraram que os agentes quelantes, ácidos graxos e antimicrobianos apresentaram mais artigos científicos classificados com efeito positivo em comparação aqueles categorizados com efeito negativo. Por outro lado, os artigos que utilizaram corticoides, tiveram efeito positivo em apenas 40% dos artigos (**Figura 4**).



**Figura 4.** Evolução dos artigos publicados sobre tratamento de anosmia no Pubmed.

Uma análise na base de dados PubMed, utilizando as palavras-chave “anosmia” e “treatment”, revelou que entre 1954 e 2018 (intervalo de 64 anos) foram publicados 756 artigos (média de 14 artigos/ano) comparados aos 1.092 artigos publicados entre 2019 e setembro de 2024 (intervalo inferior a 5 anos, **média de 182 artigos/ano**), indicando um exponencial aumento em artigos sobre tratamento da anosmia. **Figura 5**



**Figura 5.** Evolução dos artigos publicados sobre tratamento de anosmia no Pubmed.

## DISCUSSÃO

As disfunções olfatórias pós-Covid-19 representaram um problema para a grande parte da população, uma vez as disfunções olfatórias repercutem na qualidade de vida do indivíduo (22). Embora não seja um objetivo inicial do trabalho, ao delimitar os estudos a partir do início da pandemia pelo SARS-CoV-2, notou-se um aumento bastante acentuado na quantidade de artigos científicos após o surgimento do SARS-CoV-2, permitindo

o avanço em pesquisas; devido, principalmente ao número maior de indivíduos afetados.

As bases de dados foram escolhidas devido a sua facilidade de acesso, conhecimento dos pesquisadores e abrangência de artigos incorporados. A PubMed, considerada a principal base de dados foi a primeira consultada e assim, quando a outra base foi avaliada, recuperando os mesmos artigos, e esses foram removidos do estudo por serem considerados em duplicata, sugerindo maior interesse pela comunidade científica sobre o tema.

Interessantemente, Egito, Itália e EUA foram responsáveis por mais de 60% dos artigos produzidos. Embora não haja uma explicação científica, nós sugerimos que o interesse desses países esteja ligado a “cultura do olfato”, onde a população valoriza alimentos condimentados e a perfumes, atribuindo ao olfato um sentido muito importante.

Os principais tratamentos utilizaram corticoides, agentes quelantes, antibióticos, ácidos graxos ou vacinas. O padrão ouro para o tratamento da anosmia é o treinamento olfatório. A categoria de treinamento olfatório não foi criada, pois a maioria dos estudos utiliza do treinamento como um grupo controle ou o associa ao tratamento a ser testado. A eficácia do treinamento olfatório já é conhecida, o que o faz ser a terapia considerada padrão ouro para as disfunções olfatórias. Para exemplificar, Chung e colaboradores em 2023 (23) combinaram a ingestão de vitamina A ao treinamento olfatório com difusor e obteve melhora estatisticamente significativa, indicando que a combinação é efetiva. No entanto, por conta de um N=24, apresentou a carência de integrantes de um grupo que ingeriu apenas a vitamina A impossibilita aferir o ganho real da ingestão de vitamina A. A grande parte dos estudos que obteve um resultado negativo relata um número amostral abaixo do ideal para detectar diferenças estatísticas, mas sugerem resultados positivos ao analisar a melhora subjetiva atribuída a cada indivíduo.

O treinamento olfatório consiste na fisioterapia não farmacológica e não cirúrgica para pessoas com disfunção olfativa ou perda de olfativa (24). O treinamento original incluía exposição sistemática as odorantes **álcool fenil etílico – rosa, eucalipto – eucalipto, citronela – limão e eugenol – cravo**, duas vezes ao dia, por um período de 12 semanas.

Todas as terapias apresentaram algum efeito positivo, sugerindo que podem ser utilizadas para o tratamento da anosmia. No entanto, esses dados devem ser analisados com cautela, pois devido à natureza mitótica das células epiteliais, a anosmia deve permitir a autorresolução. Assim, as terapias devem acelerar a recuperação do olfato e os efeitos negativos podem ser devido ao baixo número amostral, ou ao período da análise do olfato ser suficientemente curto após o dano do epitélio, que ainda não resultou na recuperação do olfato.

Em conclusão, houve um ganho na quantidade de artigos científicos após o surgimento da Covid-19, principalmente sobre a recuperação do olfato utilizando a terapia com corticoides, agentes quelantes e antimicrobianos. Assim, a recuperação do olfato é possível na maioria dos casos, seja ela ácidos graxos, agentes quelantes, corticoides, antimicrobianos e voltar a sentir o cheiro das flores é uma possibilidade.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Soria-Gómez E. Special Issue “Olfaction: From Genes to Behavior”. *Genes (Basel)*. 2020;11(6).
2. Fletcher N, Storey EJ, Johnson M, Reish DJ, Hardege JD. Experience matters: females use smell to select experienced males for paternal care. *PLoS One*. 2009;4(11):e7672.
3. Rolls ET. Taste, olfactory, and food texture processing in the brain, and the control of food intake. *Physiol Behav*. 2005;85(1):45-56.
4. Rymer TL. The Role of Olfactory Genes in the Expression of Rodent Paternal Care Behavior. *Genes (Basel)*. 2020;11(3).
5. Krusemark EA, Novak LR, Gitelman DR, Li W. When the sense of smell meets emotion: anxiety-state-dependent olfactory processing and neural circuitry adaptation. *J Neurosci*. 2013;33(39):15324-32.
6. Burón E, Bulbena A. Olfaction in affective and anxiety disorders: a review of the literature. *Psychopathology*. 2013;46(2):63-74.
7. Gupta K, Mohanty SK, Mittal A, Kalra S, Kumar S, Mishra T, et al. The Cellular basis of loss of smell in 2019-nCoV-infected individuals. *Brief Bioinform*. 2021;22(2):873-81.
8. Mastrangelo A, Bonato M, Cinque P. Smell and taste disorders in COVID-19: From pathogenesis to clinical features and outcomes. *Neurosci Lett*. 2021;748:135694.
9. Butowt R, von Bartheld CS. Anosmia in COVID-19: Underlying Mechanisms and Assessment of an Olfactory Route to Brain Infection. *Neuroscientist*. 2021;27(6):582-603.
10. Xydakis MS, Albers MW, Holbrook EH, Lyon DM, Shih RY, Frasnelli JA, et al. Post-viral effects of COVID-19 in the olfactory system and their implications. *Lancet Neurol*. 2021;20(9):753-61.
11. Scangas GA, Bleier BS. Anosmia: Differential diagnosis, evaluation, and management. *Am J Rhinol Allergy*. 2017;31(1):3-7.
12. Glezer I, Malnic B. Olfactory receptor function. *Handb Clin Neurol*. 2019;164:67-78.
13. Kurian SM, Naressi RG, Manoel D, Barwich AS, Malnic B, Saraiva LR. Odor coding in the mammalian olfactory epithelium. *Cell Tissue Res*. 2021;383(1):445-56.
14. Takeuchi H. Olfactory cilia, regulation and control of olfaction. *Physiol Rep*. 2024;12(19):e70057.
15. Kikuta S, Nagayama S, Hasegawa-Ishii S. Structures and functions of the normal and injured human olfactory epithelium. *Front Neural Circuits*. 2024;18:1406218.
16. Vaira LA, Hopkins C, Sandison A, Manca A, Machouchas N, Turilli D, et al. Olfactory epithelium histopathological findings in long-term coronavirus disease 2019 related anosmia. *J Laryngol Otol*. 2020;134(12):1123-7.
17. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*. 2020;367(6485):1444-8.
18. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020;367(6483):1260-3.
19. Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C, Lipovsek M, Van

- den Berge K, Gong B, et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Sci Adv.* 2020;6(31).
20. Bryche B, St Albin A, Murri S, Lacôte S, Pulido C, Ar Gouilh M, et al. Massive transient damage of the olfactory epithelium associated with infection of sustentacular cells by SARS-CoV-2 in golden Syrian hamsters. *Brain Behav Immun.* 2020;89:579-86.
21. Finlay JB, Brann DH, Abi Hachem R, Jang DW, Oliva AD, Ko T, et al. Persistent post-COVID-19 smell loss is associated with immune cell infiltration and altered gene expression in olfactory epithelium. *Sci Transl Med.* 2022;14(676):eadd0484.
22. Miwa T, Furukawa M, Tsukatani T, Costanzo RM, DiNardo LJ, Reiter ER. Impact of olfactory impairment on quality of life and disability. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;127(5):497-503.
23. Chung TW, Zhang H, Wong FK, Sridhar S, Lee TM, Leung GK, et al. A Pilot Study of Short-Course Oral Vitamin A and Aerosolised Diffuser Olfactory Training for the Treatment of Smell Loss in Long COVID. *Brain Sci.* 2023;13(7).
24. Pieniak M, Oleszkiewicz A, Avaro V, Calegari F, Hummel T. Olfactory training - Thirteen years of research reviewed. *Neurosci Biobehav Rev.* 2022;141:104853.
25. Rashid RA, Zgair A, Al-Ani RM. Effect of nasal corticosteroid in the treatment of anosmia due to COVID-19: A randomised double-blind placebo-controlled study. *Am J Otolaryngol.* 2021;42(5):103033.
26. Hosseinpoor M, Kabiri M, Rajati Haghi M, Ghadam Soltani T, Rezaei A, Faghfour A, et al. Intranasal Corticosteroid Treatment on Recovery of Long-Term Olfactory Dysfunction Due to COVID-19. *Laryngoscope.* 2022;132(11):2209-16.
27. Tragoonrungrsea J, Tangbumrunghtham N, Nitivanichsakul T, Roongpuvapaht B, Tanjararak K. Corticosteroid nasal irrigation as early treatment of olfactory dysfunction in COVID-19: A prospective randomised controlled trial. *Clin Otolaryngol.* 2023;48(2):182-90.
28. Kasiri H, Rouhani N, Salehifar E, Ghazaeian M, Fallah S. Mometasone furoate nasal spray in the treatment of patients with COVID-19 olfactory dysfunction: A randomized, double blind clinical trial. *Int Immunopharmacol.* 2021;98:107871.
29. Vaira LA, Hopkins C, Petrocelli M, Lechien JR, Cutrupi S, Salzano G, et al. Efficacy of corticosteroid therapy in the treatment of long-lasting olfactory disorders in COVID-19 patients. *Rhinology.* 2021;59(1):21-5.
30. Abdelalim AA, Mohamady AA, Elsayed RA, Elawady MA, Ghallab AF. Corticosteroid nasal spray for recovery of smell sensation in COVID-19 patients: A randomized controlled trial. *Am J Otolaryngol.* 2021;42(2):102884.
31. Schmidt F, Azar C, Goektas O. Treatment of Olfactory Disorders After SARS - CoViD 2 Virus Infection. *Ear Nose Throat J.* 2024;103(1\_suppl):48S-53S.
32. Hautefort C, Corré A, Poillon G, Jourdain C, Housset J, Eliezer M, et al. Local budesonide therapy in the management of persistent hyposmia in suspected non-severe COVID-19 patients: Results of a randomized controlled trial. *Int J Infect Dis.* 2023;136:70-6.
33. Aref ZF, Bazeed SEES, Hassan MH, Hassan AS, Ghweil AA, Sayed MAA, et al. Possible Role of Ivermectin Mucoadhesive Nanosuspension Nasal Spray in Recovery of Post-COVID-19 Anosmia. *Infect Drug Resist.* 2022;15:5483-94.
34. Imam MS, Abdelazim MH, Abdelazim AH, Ismaiel WF, Gamal M, Abourehab MAS, et al. Efficacy of pentasodium diethylenetriamine pentaacetate in ameliorating anosmia post COVID-19. *Am J Otolaryngol.* 2023;44(4):103871.
35. Abdelazim MH, Abdelazim AH. Effect of Sodium Gluconate on Decreasing Elevated Nasal Calcium and Improving Olfactory Function Post COVID-19 Infection. *Am J Rhinol Allergy.* 2022;36(6):841-8.
36. Abdelazim MH, Abdelazim AH, Ismaiel WF, Alsobky ME, Younes A, Hadeya AM, et al. Effect of intra-nasal nitrilotriacetic acid trisodium salt in lowering elevated calcium cations and improving olfactory dysfunction in COVID-19 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2022;279(9):4623-8.
37. Abdelazim MH, Mandour Z, Abdelazim AH, Ismaiel WF, Gamal M, Abourehab MAS, et al. Intra Nasal Use of Ethylene Diamine Tetra Acetic Acid for Improving Olfactory Dysfunction Post COVID-19. *Am J Rhinol Allergy.* 2023;37(6):630-7.
38. Altemani AH, Alanazi MA, Alharbi A, Alshahali S, Alotaib NM, Abdelazim MH. The Efficacy of Sodium Phytate as a Natural Chelating Agent in Reducing Elevated Calcium Levels in Nasal Mucus Among Individuals Experiencing Olfactory Dysfunction Following COVID-19: A Prospective Randomized Double-Controlled Clinical Trial. *Am J Rhinol Allergy.* 2024;38(2):116-22.
39. Di Stadio A, Gallina S, Cocuzza S, De Luca P, Ingrassia A, Oliva S, et al. Treatment of COVID-19 olfactory dysfunction with olfactory training, palmitoylethanolamide with luteolin, or combined therapy: a blinded controlled multicenter randomized trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2023;280(11):4949-61.
40. Di Stadio A, D'Ascanio L, Vaira LA, Cantone E, De Luca P, Cingolani C, et al. Ultramicronized Palmitoylethanolamide and Luteolin Supplement Combined with Olfactory Training to Treat Post-COVID-19 Olfactory Impairment: A Multi-Center Double-Blinded Randomized Placebo- Controlled Clinical Trial. *Curr Neuropharmacol.* 2022;20(10):2001-12.
41. Cantone E, D'Ascanio L, De Luca P, Roccamatì D, La La Mantia I, Brenner MJ, et al. Persistent COVID-19 anosmia and olfactory loss post olfactory training: randomized clinical trial comparing central and peripheral-acting therapeutics. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2024;281(7):3671-8.
42. De Luca P, Camaioni A, Marra P, Salzano G, Carriere G, Ricciardi L, et al. Effect of Ultra-Micronized Palmitoylethanolamide and Luteolin on Olfaction and Memory in Patients with Long COVID: Results of a Longitudinal Study. *Cells.* 2022;11(16).
43. Figueiredo LP, Paim PVDS, Cerqueira-Silva T, Barreto CC, Lessa MM. Alpha-lipoic acid does not improve olfactory training results in olfactory loss due to COVID-19: a double-blind randomized trial. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2024;90(1):101356.
44. Hamed SA, Ahmed MAA. The effectiveness of cerebrolysin, a multi-modal neurotrophic factor, for treatment of post-covid-19 persistent olfactory, gustatory and trigeminal chemosensory dysfunctions: a randomized clinical trial. *Expert Rev Clin*

Pharmacol. 2023;16(12):1261-76.

45. Pires Í, Steffens ST, Mocelin AG, Shibukawa DE, Leahy L, Saito FL, et al. Intensive Olfactory Training in Post-COVID-19 Patients: A Multicenter Randomized Clinical Trial. *Am J Rhinol Allergy*. 2022;36(6):780-7.

46. Yan CH, Jang SS, Lin HC, Ma Y, Khanwalkar AR, Thai A, et al. Use of platelet-rich plasma for COVID-19-related olfactory loss: a randomized controlled trial. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2023;13(6):989-97.

47. Lasheen H, Abou-Zeid MA. Olfactory mucosa steroid injection in treatment of post-COVID-19 olfactory dysfunction: a randomized control trial. *The Egyptian Journal of Otolaryngology*. 2023;39(1):118.

48. Usama Naveed Cheema SZLIMZSSAAKM. Impact of Topical v/s Systemic Steroids on Regaining Olfaction in Post Covid-19 Patients; A Randomized Controlled Trail. *Pakistan Journal of Medical & Health Sciences*. 2022;16(11):185.

49. Abdelazim MH, Abdelazim AH, Moneir W. The effect of intra-nasal tetra sodium pyrophosphate on decreasing elevated nasal calcium and improving olfactory function post COVID-19: a randomized controlled trial. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2022;18(1):67.

50. Gellrich J, Czaplewski L, Hähner A, Hummel T. Palmitoylethanolamide and Luteolin for Postinfectious Olfactory Disorders: How Clinically Meaningful Is Its Effect? *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2024:1-6.

51. Lerner DK, Garvey KL, Arrighi-Allisan A, Kominsky E, Filimonov A, Al-Awady A, et al. Omega-3 Fatty Acid Supplementation for the Treatment of Persistent COVID-Related Olfactory Dysfunction. *Am J Rhinol Allergy*. 2023;37(5):531-40.

52. Francavilla B, Velletrani G, Fiorelli D, Maurantonio S, Passali FM, Schirinzi T, et al. Circulating calprotectin as a potential biomarker of persistent olfactory dysfunctions in post-COVID-19 patients. *Cytokine*. 2024;181:156688.

53. Peterson AM, Miller BJ, Kallogjeri D, Piccirillo JF, Kukuljan S, Roland LT, et al. Stellate Ganglion Block for the Treatment of COVID-19-Induced Olfactory Dysfunction: A Prospective Pilot Study. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2024;170(1):272-6.

54. Taheri A, Naderi M, Jonaidi Jafari N, Emadi Koochak H, Saberi Esfeedvajani M, Abolghasemi R. Therapeutic effects of olfactory training and systemic vitamin A in patients with COVID-19-related olfactory dysfunction: a double-blinded randomized controlled clinical trial. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2024;90(5):101451.

55. Mohamad SA, Sayed SM, Sadek AA, Badawi AM. Randomized Clinical Trial Comparing Insulin Fast Dissolving Films versus Control Group for Anosmic Patients for Improving Their Health and Social Qualities of Life. *Open Access Journal of Clinical Trials*. 2022;14(null):25-33.

56. Khan AM, Piccirillo J, Kallogjeri D, Piccirillo JF. Efficacy of Combined Visual-Olfactory Training With Patient-Preferred Scents as Treatment for Patients With COVID-19 Resultant Olfactory Loss: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2023;149(2):141-9.