Amábille de Oliveira Martins¹

Alonso Alves Pereira Neto²

Mário Pinheiro Espósito³

Thaís Antônia dos Anjos Ramos⁴

Walquiria Gelinski Henicka⁵

Karina dos Santos Alencastro⁶

Luanna Eugênia Camargo⁷

RESUMO

A disfunção olfativa pós viral (DO) persistente decorrente da pandemia de COVID-19 é uma preocupação de saúde global relevante que continua a crescer. Embora muitos consigam recuperar espontaneamente sua capacidade olfativa, a perda persistente do olfato e do paladar são sintomas comuns da síndrome pós-COVID-19, com impactos significativos na qualidade de vida. O objetivo deste estudo é investigar quais são as abordagens terapêuticas eficazes para a recuperação da anosmia em pacientes pós-COVID-19. Trata-se de uma revisão narrativa da literatura na base de dados da PubMed. A busca na base de dados da PubMed utilizou descritores do MeSH como “Síndrome de COVID-19 Pós-Aguda”, “Anosmia”, “Transtornos do Olfato”, combinados com o operador booleano AND para maximizar a relevância dos estudos selecionados. A estratégia de cruzamento dos descritores, inclui combinações como “Síndrome de COVID-19 Pós-Aguda” AND “Anosmia” e “Síndrome de COVID-19 Pós-Aguda” AND “Transtornos do Olfato”. Os estudos corroboram a recomendação de treinamento olfativo precoce e consistente nesses pacientes. Contudo, alguns desses estudos concluem que outras abordagens terapêuticas não demonstraram superioridade individual em relação ao treinamento olfativo, seja em termos de escores de olfato, duração da anosmia ou taxas de recuperação. Perspectivas futuras para pesquisa devem se concentrar na otimização das abordagens terapêuticas existentes e na investigação de novas estratégias para o tratamento da anosmia pós-COVID-19.

Palavras-chave: Síndrome de COVID-19 Pós-Aguda; Anosmia; Transtornos do Olfato; Otorrinolaringologia.

INTRODUÇÃO

COVID-19 é uma enfermidade multiorgânica provocada pelo SARS-CoV-2, apresentando sintomas comuns como febre, tosse e dificuldade para respirar. Alterações olfativas são vistas como sinais iniciais da infecção devido à alta carga viral nas vias nasais. A anosmia, que afeta cerca de 20% dos adultos, ainda não possui um mecanismo bem definido e conta com poucos tratamentos eficazes. Fatores neurológicos e bioquímicos concomitantes podem complicar a elaboração de protocolos terapêuticos¹.

Anosmia é a perda do olfato, podendo ser parcial ou completa. Atualmente, a anosmia é reconhecida como um sintoma distintivo que facilita o diagnóstico da COVID-19. A patogênese precisa ainda não está bem elucidada. Foi registrado que 79,5% dos pacientes devem recuperar totalmente o olfato nos dois primeiros meses, enquanto os demais podem não restabelecer completamente essa função².

A disfunção olfativa pós viral (DO) persistente decorrente da pandemia de COVID-19 é uma preocupação de saúde global relevante que continua a crescer. Embora muitos consigam recuperar espontaneamente sua capacidade olfativa, a perda persistente do olfato e do paladar são sintomas comuns da síndrome pós-COVID-19, com impactos significativos na qualidade de vida³.

Existem várias teorias que explicam como ocorre a perda do olfato em pacientes com COVID-19. Sugere-se que os coronavírus invadem a via olfativa através do neurônio sensorial primário do sistema nervoso central localizado na mucosa olfatória. Esta mucosa está situada no teto da cavidade nasal e é composta por um neuroepitélio especializado. O vírus atinge o neurônio sensorial secundário ao atravessar a placa cribriforme e, então, alcança o bulbo olfatório⁴.

A justificativa para mitigar a neuroinflamação em pacientes com COVID-19 fundamenta-se na observação de inflamação persistente no bulbo olfatório e nos centros olfativos após a infecção pelo SARS-CoV-2. Pacientes com anosmia ou hiposmia apresentam ativação de microglia pró-inflamatória e mudanças neuroinflamatórias. Isso indica que a neuroinflamação contínua pode dificultar a recuperação olfativa. Combater a neuroinflamação durante o treinamento olfativo pode promover a recuperação, sendo as alterações inflamatórias potencialmente mais tratáveis do que a perda neuronal permanente⁵.

O microambiente iônico na fenda olfatória desempenha um papel essencial na conversão de sinais químicos em sinais elétricos, facilitando a transmissão de informações olfativas para o sistema central. A alteração dos níveis de íons está associada à presença ou progressão de várias doenças. O cálcio, junto com a calmodulina, controla a sensibilidade ao monofosfato de adenosina cíclico,

influenciando a sensibilidade dos canais olfativos regulados por nucleotídeos cíclicos. Mudanças nos níveis de cálcio no nariz podem diminuir a sensibilidade dos neurônios receptores olfatórios, impactando a excitabilidade neuronal e possivelmente aprimorando o processo olfativo⁶.

Acredita-se que as alterações comportamentais resultem principalmente da disseminação da inflamação nos bulbos olfatórios para outras áreas do cérebro ou, menos frequentemente, da infecção direta do tecido cerebral parenquimatoso; a inflamação sistêmica provocada pelo SARS-CoV-2 também pode desempenhar um papel. A conexão entre a disfunção olfatória e outros sintomas prolongados da COVID ainda não é bem compreendida, e há poucos tratamentos baseados em evidências disponíveis⁷.

Nesse contexto, a anosmia pós-COVID-19 emergiu como uma preocupação significativa de saúde pública, afetando uma proporção significativa de pacientes que se recuperam da infecção pelo coronavírus.

O objetivo deste estudo é realizar uma revisão narrativa da literatura para investigar quais são as abordagens terapêuticas eficazes para a recuperação da anosmia em pacientes pós-COVID-19. Através da estratégia PICO, pretendemos analisar estudos que abordem a população de pacientes que tiveram COVID-19 e desenvolveram anosmia, sem restrição de idade ou gênero. Essa revisão contribuirá para o entendimento global dos efeitos da COVID-19 e ajudará a orientar práticas clínicas e políticas de saúde voltadas para a recuperação dos pacientes pós-infecção.

MÉTODOS

O estudo caracteriza-se como uma revisão narrativa da literatura discutindo a anosmia pós-COVID-19. Foram utilizadas estratégias de pesquisa e acrônimos para encontrar e sistematizar os resultados⁸.

A metodologia incluiu a elaboração da pergunta norteadora, busca ou amostragem na literatura, coleta de dados, análise crítica dos estudos incluídos, discussão dos resultados e apresentação da revisão. A partir desta estratégia, criou-se a seguinte questão central do estudo: Quais são as abordagens terapêuticas eficazes para a recuperação da anosmia em pacientes pós-COVID-19?

Utilizou-se a estratégia PICO (População, Intervenção, Comparação, Outcome) para orientação da pesquisa. A população incluiu pacientes que tiveram COVID-19 e desenvolveram anosmia. A intervenção foi a aplicação de terapias para a recuperação do olfato, em comparação com outras terapias ou placebo, com o objetivo de identificar as abordagens terapêuticas mais eficazes para a recuperação da anosmia pós-COVID-19.

A busca na base de dados da PubMed utilizou descritores do MeSH como “Síndrome de COVID-19 Pós-Aguda”, “Anosmia” e “Transtornos do Olfato”, combinados com o operador booleano AND para maximizar a relevância dos estudos selecionados.

A estratégia de cruzamento dos descritores, inclui combinações como “Síndrome de COVID-19 Pós-Aguda” AND “Anosmia” e “Síndrome de COVID-19 Pós-Aguda” AND “Transtornos do Olfato”.

Para a relevância do estudo, foram definidos critérios de elegibilidade. Os critérios de inclusão incluíram estudos que investiguem abordagens terapêuticas para a recuperação da anosmia em pacientes pós-COVID-19, publicados entre 2020 e 2024, sendo ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais, prospectivos e transversais, com texto completo disponível em português, inglês ou espanhol. Os critérios de exclusão consistiram em estudos duplicados, revisões, teses e dissertações.

Esta revisão não envolve intervenção com seres humanos e, portanto, não requer aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

RESULTADOS

Mediante a combinação dos descritores, encontram-se na literatura 453 estudos. Destes, com a aplicabilidade dos critérios de elegibilidade, este número reduziu para 15. Com a leitura na íntegra, foram selecionados 14 estudos para compor a análise final.

Quatorze estudos foram selecionados na PubMed para esta revisão, abrangendo os anos de 2021 a 2024. A maioria dos artigos selecionados foi publicada em 2022, representando 57,14% do total. Artigos de 2023 corresponderam a 21,43%, artigos de 2024 correspondem a 14,29%, e artigos de 2021 representaram 7,14% do total. Os estudos foram publicados em uma variedade de periódicos, incluindo American Journal of Rhinology & Allergy, International Forum of Allergy & Rhinology, Infection and Drug Resistance, Journal of Clinical Medicine and Cells, Brazilian Journal of Otorhinolaryngology.

Todos os estudos foram identificados como ensaios clínicos randomizados. Isso permitiu uma análise abrangente das diferentes abordagens terapêuticas e suas eficiências na recuperação da anosmia pós-COVID-19.

As terapias avaliadas nos estudos variaram amplamente, incluindo o uso de plasma rico em plaquetas, pentassódio dietilentríamina pentaacetato, ivermectina em nanossuspensão mucoadesiva nasal, palmitoiletanolamida ultramicronizada e luteolina, entre outras. A eficácia dessas terapias foi variada,

com taxas de recuperação olfativa reportadas variando de 60% a 85%, dependendo da intervenção utilizada.

A distribuição dos estudos por tipos de terapia mostrou uma predominância de intervenções farmacológicas, com sete estudos investigando essas abordagens. Outros quatro estudos focaram em terapias baseadas em plasma, enquanto três estudaram o uso de suplementos dietéticos.

Essa diversidade metodológica reflete a busca por tratamentos eficazes para a disfunção olfativa pós-COVID-19. Os resultados destacam a importância do treinamento olfativo como terapia adjuvante, com estudos relatando melhorias significativas na função olfativa.

A combinação de palmitoiletanolamida ultramicronizada e luteolina com treinamento olfativo mostrou-se particularmente eficaz, sugerindo uma abordagem integrada no tratamento da anosmia pós-COVID-19. Esses achados reforçam a necessidade de mais investigações para otimizar o manejo dessa condição clínica desafiadora.

DISCUSSÃO

O pentaacetato de dietilenotriamina pentassódico (DTPA) pode ser eficaz na melhoria da anosmia pós-COVID-19, apresentando ganhos significativos na função olfativa em indivíduos tratados. Além de diminuir a quantidade de cálcio no muco nasal, contribuindo para a restauração da capacidade olfativa, o DTPA sugere-se como uma terapia promissora para pacientes com anosmia persistente após a infecção pelo SARS-CoV-2.¹

Em contraste, o tratamento com plasma rico em plaquetas (PRP) demonstrou eficácia na melhoria da função olfativa em pacientes pós-COVID-19. Houve um aumento significativo no escore do teste Sniffin' Sticks em comparação ao grupo placebo, além de uma taxa de resposta superior. A recuperação foi notada principalmente na capacidade de discriminação olfativa, indicando que o PRP pode ser uma opção terapêutica segura para a perda de olfato associada à COVID-19.²

O uso de gluconato de sódio intranasal foi eficaz na diminuição da concentração de cálcio no nariz e na melhoria da função olfativa. Observou-se uma significativa melhoria clínica na escala olfativa, de anosmia para hiposmia, em comparação a um grupo que recebeu cloreto de sódio. Adicionalmente, houve uma redução notável na concentração de cálcio nasal após o uso do gluconato de sódio.³ Assim como, o furoato de mometasona evidenciou uma maior modificação nos escores olfativos em comparação ao placebo após mais de 2 semanas de tratamento.⁴

Além disso, a combinação de suplementos orais de palmitoiletanolamida e luteolina (PEA-LUT) junto com treinamento olfativo demonstrou ser mais eficaz do que o treinamento olfativo isolado na recuperação da função olfativa em pacientes com disfunção olfativa persistente após infecção por COVID-19. Uma proporção maior de pacientes no grupo de intervenção apresentou melhora, destacando uma recuperação mais expressiva ao final de 90 dias em comparação aos controles.^{5, 7, 10}

Adicionalmente, a administração de ivermectina local na forma de spray nasal de nanossuspensão mucoadesiva demonstrou eficácia na reversão da anosmia pós-COVID-19 em comparação com o placebo. Após uma semana de tratamento, o grupo que recebeu o spray nasal de ivermectina mostrou uma taxa de recuperação significativamente maior para a anosmia em comparação com o grupo placebo, embora não tenham sido observadas diferenças significativas nas taxas de recuperação entre os grupos nos meses subsequentes (1, 2 e 3 meses) de acompanhamento.⁴

Paralelamente, a administração de ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA) intranasal teve efeito positivo na diminuição dos sintomas. O treinamento olfativo combinado com EDTA resultou em melhorias clínicas em 88% dos pacientes, comparado a 60% daqueles que receberam apenas treinamento olfativo. Houve uma redução significativa nos níveis de cálcio nas secreções nasais após o uso do EDTA em comparação com o grupo que recebeu apenas treinamento olfativo.⁶

Todavia, o treinamento olfativo utilizando mais fragrâncias em um período mais curto não demonstrou ser superior ao método clássico para a recuperação da anosmia. Obteve-se melhorias significativas na função olfativa, avaliadas tanto subjetivamente quanto pelo teste de identificação de odores da Universidade da Pensilvânia (UPSIT). A presença de variações na capacidade olfativa foi associada a pontuações mais altas no UPSIT, indicando uma possível relação entre essas alterações e a resposta ao tratamento.¹¹

Em síntese, os estudos corroboram a recomendação de treinamento olfativo precoce e consistente nesses pacientes. Contudo, alguns desses estudos concluem que outras abordagens terapêuticas não demonstraram superioridade individual em relação ao treinamento olfativo, seja em termos de escores de olfato, duração da anosmia ou taxas de recuperação.^{13, 14, 15}

CONCLUSÃO

A revisão narrativa da literatura sobre a anosmia pós-COVID-19 revelou uma complexidade significativa na recuperação da função olfativa em pacientes afetados pelo SARS-CoV-2. A revisão identificou várias abordagens terapêuticas,

incluindo treinamento olfativo e intervenções farmacológicas, que mostraram eficácia variável na recuperação da função olfativa.

Este estudo apresenta algumas limitações importantes. Primeiramente, a maioria dos estudos incluídos foi realizada em um período relativamente curto após a pandemia, o que limita a compreensão dos efeitos a longo prazo da anosmia pós-COVID-19. Além disso, a heterogeneidade dos métodos terapêuticos avaliados dificulta a comparação direta entre os estudos. A variação nos critérios de diagnóstico e nos desfechos avaliados também pode ter influenciado os resultados obtidos. Finalmente, a falta de ensaios clínicos randomizados de longo prazo impede uma análise mais robusta da eficácia das intervenções terapêuticas.

Perspectivas futuras para pesquisa devem se concentrar na otimização das abordagens terapêuticas existentes e na investigação de novas estratégias para o tratamento da anosmia pós-COVID-19. Estudos longitudinais são necessários para compreender melhor a evolução da recuperação olfativa ao longo do tempo e para identificar fatores preditivos de resposta ao tratamento. Além disso, são necessários ensaios clínicos randomizados de grande escala para validar as intervenções terapêuticas identificadas e para estabelecer diretrizes clínicas baseadas em evidências para o manejo dessa condição clínica desafiadora.

REFERÊNCIAS

1. Abdelazim MH, Abdelazim AH. Effect of Sodium Gluconate on Decreasing Elevated Nasal Calcium and Improving Olfactory Function Post COVID-19 Infection. *American Journal of Rhinology & Allergy*. 2022 Aug 9;36(6):841–8.
2. 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. *American Journal of Otolaryngology [Internet]*. 2023; 44(4):103871.
3. Yan CH, Jang SS, Lin HC, Ma Y, Khanwalker AR, Thai A, et al. Use of platelet-rich plasma for COVID-19 related olfactory loss, a randomized controlled trial. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2022 Dec 12;
4. 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. *Infection and Drug Resistance [Internet]*. 2022 Sep 19;15:5483–94.
5. Arianna Di Stadio, Luca D’Ascanio, Luigi Angelo Vaira, Cantone E, Pietro De Luca, 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. 2022 Oct 1;20(10):2001–12.
6. 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. *American Journal of Rhinology & Allergy* [Internet]. 2023 Nov 1;37(6):630–7.
 7. 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 Aug 17;11(16):2552.
 8. Tavares De Souza M, Dias Da Silva M, De Carvalho R. Revisão integrativa: o que é e como fazer Integrative review: what is it? How to do it? *Einstein* [Internet]. 2010;8(1):102–8.
 9. 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. *The Laryngoscope*. 2022 Aug 25;132(11):2209–16.
 10. Arianna Di Stadio, Gallina S, Cocuzza S, Pietro De Luca, 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. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* [Internet]. 2023 Jun 28;280(11):4949–61.
 11. Pires Í de AT, 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. *American Journal of Rhinology & Allergy* [Internet]. 2022 Nov 1;36(6):780–7.
 12. Schmidt F, Azar C, Goektas O. Treatment of Olfactory Disorders After SARS – CoViD 2 Virus Infection. *Ear, Nose, & Throat Journal* [Internet]. 2024 Jun 1 [cited 2024 Jun 22];103(1_suppl):48S53S.
 13. 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. *American Journal of Otolaryngology* [Internet]. 2021 Mar 1;42(2):102884.
 14. Tragoonrunsea J, Tangbumrungham N, Nitivanichsakul T, Roongpuvapaht B, Tanjararak K. Corticosteroid nasal irrigation as early treatment of olfactory dysfunction in COVID-19: A prospective randomised controlled trial. *Clinical Otolaryngology*. 2022 Nov 14;

15. Figueiredo LP, Paim PVDSL, 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. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology* [Internet]. 2024;90(1):101356.
-

¹Hospital Otorrino de Cuiabá, Cuiabá, MT. Email: aamabillemartins@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2731-5415>

²Hospital Otorrino de Cuiabá, Cuiabá, MT. Email: alonsoo.neto@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9514-8996>

³Hospital Otorrino de Cuiabá, Cuiabá, MT. Email: mario@drmarioesposito.com.br.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5080-3424>

⁴Hospital Otorrino de Cuiabá, Cuiabá, MT. Email: thaisramos0@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9475-122X>

⁵Hospital Otorrino de Cuiabá, Cuiabá, MT. Email: walquiriahenicka@hotmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7057-9212>

⁶Hospital Otorrino de Cuiabá, Cuiabá, MT. Email: karinaalencastro@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-1735-8277>

⁷Hospital Otorrino de Cuiabá, Cuiabá, MT. Email:

luanninhacamargo@hotmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-5643-359X>