

**Abordagem dos doentes com disfunção do  
olfato de longa duração no contexto da  
COVID-19: Revisão Sistemática  
da Literatura**

**André Filipe Gomes Cardoso**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(mestrado integrado)

Orientador: Professor Doutor Rui António Soares Cerejeira

**março de 2024**



## **Declaração de Integridade**

Eu, André Filipe Gomes Cardoso, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 42062 do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 12/03/2024

André Filipe Gomes Cardoso



## **Dedicatória**

Gostaria de dedicar o presente manuscrito aos meus pais e irmã.



## **Agradecimentos**

Gostaria de agradecer primeiramente ao meu orientador, Professor Doutor Rui António Soares Cerejeira, por todo o apoio e ajuda que me disponibilizou durante a escrita deste trabalho, tendo sido fulcral para a sua concretização.

Aos meus pais, irmã, primos, tia e resto da família por toda a ajuda que me deram ao longo dos últimos 6 anos.

Aos amigos que a Covilhã me ofereceu (Beatriz, Jéssica, Filipa, Rita, José António, André, Pedro, Ana e João), um eterno obrigado. Um agradecimento adicional à Filipa e Domiana.



## Resumo

**Introdução:** A pandemia da COVID-19, iniciada em 2020, veio abalar o mundo ao introduzir uma panóplia de desafios relacionados não só com a coordenação dos serviços de saúde, como também com o bem-estar e vida diária das populações. A COVID-19 manifesta-se através de uma variedade de sinais e sintomas, tais como febre, tosse, dificuldade respiratória, fadiga, diarreia, entre outros. Um sintoma em particular é a perda de olfato (englobando hiposmia e anosmia), cuja duração pode ser de algumas semanas ou persistir por um período mais alargado, estabelecendo-se, deste modo, uma perturbação olfativa de longa duração. O treino olfativo é um método demonstrado cientificamente eficaz na abordagem à disfunção do olfato persistente após uma infeção viral. Porém, não existe, atualmente, um tratamento estabelecido na gestão de doentes com disfunção de olfato de longa duração na sequência da COVID-19.

**Objetivos:** Determinar a aplicabilidade e segurança de diferentes abordagens terapêuticas em doentes com disfunção do olfato de longa duração no contexto pós-COVID-19, constatando potenciais tratamentos eficazes nestes casos.

**Metodologia:** Foi realizada uma pesquisa na base de dados *PubMed/MEDLINE* de artigos científicos publicados em inglês de 2023, sendo estes um avanço da evidência científica relativamente a uma revisão sistemática publicada em 2022 de tema idêntico à presente revisão, a qual também foi utilizada. Utilizaram-se as palavras-chave *Intervention AND covid-19 pandemic AND smell dysfunction AND anosmia AND hyposmia*. Os principais *outcomes* investigados foram a eficácia de diversas metodologias perante doentes com disfunção do olfato persistente em consequência da COVID-19, bem como a sua segurança e possíveis eventos adversos.

**Resultados:** Na presente revisão foram incluídos 12 artigos científicos que estudaram a eficácia do treino olfativo (juntamente com a toma oral de vitamina A e o uso de corticosteroide nasal), bloqueio do gânglio estrelado, administração de insulina e agentes quelantes intranasais, injeção de plasma rico em plaquetas (PRP) nas fendas olfativas, aplicação de corticosteroides sistémicos em conjunto com irrigação nasal e palmitoiletanolamida (PEA) com luteolina, tendo-se constatado resultados promissores em todas estas abordagens.

**Conclusão:** O bloqueio do gânglio estrelado, a administração de insulina e quelantes intranasais e de PRP nas fendas olfativas têm potencial para se tornarem linhas de tratamento nos doentes com disfunção do olfato de longa duração no contexto da

COVID-19. O mesmo se verifica para o uso de corticosteroides e irrigação nasal. Porém, dada a atual evidência científica, a sua aplicabilidade na clínica não deve ser imediata. Recomenda-se a realização de *randomized controlled trials* (RCT) com metodologias mais rigorosas e robustas e que permitam introduzir, com mais segurança e de forma definitiva, os métodos referidos como abordagens terapêuticas na situação descrita. Assim, preconiza-se o treino olfativo, de preferência ao início da manhã ou da tarde, juntamente com a toma de vitamina A ou a toma única diária de PEA co-ultramicrotizada com luteolina (um-PEA-LUT), na tentativa de tratar esta disfunção. Simultaneamente, considera-se importante a adoção de uma dieta saudável, a prática de atividade física regular e a cessação tabágica (se aplicável).

## Palavras-chave

Intervenção;pandemia covid-19;disfunção do olfato;anosmia;hiposmia



## Abstract

**Introduction:** The COVID-19 pandemic, which began in 2020, shook the world by introducing a range of challenges related not only to the coordination of health services, but also to the well-being and daily lives of populations. COVID-19 manifests itself through a variety of signs and symptoms, such as fever, cough, difficulty breathing, fatigue, diarrhea, among others. A particular symptom is the loss of smell (including hyposmia and anosmia), which can last for a few weeks or persist for a longer period, thus establishing a long-lasting olfactory disorder. Olfactory training is a method that has been scientifically proven to be effective in addressing persistent smell dysfunction after a viral infection. However, there is currently no established treatment for the management of patients with long-term smell dysfunction following COVID-19.

**Objectives:** To determine the applicability and safety of different therapeutic approaches in patients with long-term smell dysfunction in the post-COVID-19 context, identifying potential effective treatments in these cases.

**Methodology:** A search was carried out in the *PubMed*/MEDLINE database of scientific articles published in English from 2023, which are an advance in scientific evidence in relation to a systematic review published in 2022 on an identical topic to the present review, which was also used. The keywords *Intervention AND covid-19 pandemic AND smell dysfunction AND anosmia AND hyposmia* were used. The main outcomes investigated were the effectiveness of different methodologies for patients with persistent smell dysfunction as a result of COVID-19, as well as their safety and possible adverse events.

**Results:** The present review included 12 scientific articles that studied the effectiveness of olfactory training (along with oral vitamin A and the use of nasal corticosteroids), stellate ganglion block, administration of insulin and intranasal chelating agents and plasma injection rich in platelets (PRP) in the olfactory clefts, with promising results having been observed in all these approaches.

**Conclusion:** Stellate ganglion blockade, administration of insulin and intranasal chelators and PRP in the olfactory clefts have the potential to become lines of treatment in patients with long-term smell dysfunction in the context of COVID-19. The same applies to the use of corticosteroids. However, given the current scientific evidence, its applicability in the clinic should not be immediate. It is recommended to carry out RCTs

with more rigorous and robust methodologies that allow the introduction, more safely and definitively, of the methods referred to as therapeutic approaches in the situation described. Therefore, olfactory training is recommended, preferably early in the morning or afternoon, together with the intake of vitamin A or a single daily dose of um-PEA-LUT, in an attempt to treat this dysfunction. At the same time, it is considered important to adopt a healthy diet, practice regular physical activity and stop smoking (if applicable).

## **Keywords**

Intervention;covid-19 pandemic;smell dysfunction;anosmia;hyposmia



# Índice

Dedicatória	v
Agradecimentos	vii
Resumo	ix
Abstract	xii
Lista de Figuras	xvii
Lista de Tabelas	xix
Lista de Acrónimos	xxi
Introdução	1
Metodologia	5
1 – Diagrama do procedimento de seleção de artigos	6
Resultados	7
1 – Descrição geral dos resultados	7
2 – Descrição individualizada dos resultados	8
2.1 – Treino olfativo	8
2.1.1 – Treino olfativo + vitamina A (terapia combinada)	10
2.1.2 – Treino olfativo e aplicação de corticosteroide nasal	10
2.2 – Bloqueio do gânglio estrelado	11
2.3 – Administração de insulina intranasal	12
2.4 – Injeção de plasma rico em plaquetas (PRP) nas fendas olfativas	13
2.5 – Aplicação de corticosteroides sistémicos + irrigação nasal e palmitoiletanolamida (PEA) + luteolina	15
2.5.1 – Aplicação de PEA + luteolina ou treino olfativo ou PEA + luteolina + treino olfativo (terapia combinada)	16
2.6 – Administração e agentes quelantes	16
3 – Efeitos adversos	18
Discussão	20
1 – Limitações gerais da revisão sistemática	30
Conclusão	33
1 – Prática Clínica	33
Referências bibliográficas	35



## **Lista de Figuras**

Figura 1. Diagrama do procedimento de seleção de artigos



## **Lista de Tabelas**

Tabela 1. Resumo dos acontecimentos reportados relativamente ao bloqueio bilateral do gânglio estrelado

Tabela 2. Resumo dos acontecimentos reportados relativamente à administração de DTPA

Tabela 3. Resumo dos acontecimentos reportados relativamente à administração de EDTA

Tabela 4. Resumo dos efeitos adversos reportados



## Lista de Acrónimos

SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
OMS	Organização Mundial da Saúde
DM	diabetes mellitus
HTA	hipertensão arterial
DPOC	doença pulmonar obstrutiva crónica
EUA	Estados Unidos da América
BHE	barreira hematoencefálica
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PEA	palmitoiletanolamida
TDI	limiar-discriminação-identificação
colab	colaboradores
SOC	<i>Subjective Olfactory Capability scale</i>
SRP	<i>Self-Reported capability of Perceiving specific odors scale</i>
ORQ	<i>Olfactory-Related Quality of life scale</i>
TOC	treino olfativo clássico
UI	unidades internacionais
BTT	<i>butanol threshold test</i>
SIT	<i>smell identification test</i>
PRP	plasma rico em plaquetas
ODQ	Questionário sobre Perturbações Olfativas
RCT	<i>randomized controlled trials</i>
CCCRC	<i>Connecticut Chemosensory Clinical Research Center</i>
um-PEA-LUT	PEA co-ultram micronizada com luteolina
DTPA	pentaacetato de dietilenetriamina pentasódio
EDTA	ácido etileno diamino tetra acético
SNA	sistema nervoso autónomo
cAMP	monofosfato de adenosina cíclico



## Introdução

O SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) (1,2), um dos vírus mais conhecidos a nível mundial, impactou e continua a ter uma grande influência no dia a dia das populações. Considerado como um dos maiores desafios desta década, veio alterar práticas e revolucionar a forma como comunicamos, vivemos e lidamos com a vida quotidiana, não só ao nível da coordenação dos serviços de saúde, como também na questão e noção individual de saúde pública.

Este vírus surgiu, provavelmente, no mercado de Wuhan, uma cidade na China, em 2019, originando casos peculiares de infeções respiratórias em diferentes regiões do globo até que, em março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou oficialmente o estado de pandemia, comumente reconhecido como pandemia COVID-19. No final desse mesmo ano, com o aparecimento das vacinas que previnem esta doença, surgiu a esperança de que um dia o confinamento se tornasse algo do passado. Com o avançar do plano de vacinação, a população tornou-se mais confiante a conviver com o vírus.

Transmitindo-se, maioritariamente, através de gotículas respiratórias, como aerossóis de uma pessoa infetada que espirra, tosse ou fala na proximidade de outras, ou mesmo contactando com objetos e superfícies contaminadas, torna-se simples compreender que este agente patogénico se propaga muito rapidamente. Este ritmo de propagação originou milhares de pessoas assintomáticas, isto é, indivíduos que não apresentam sintomatologia, mas que contêm carga viral e são uma fonte de disseminação da doença, e outras sintomáticas. A sintomatologia pode variar desde sinais e sintomas leves que disfarçam um estado gripal banal, apresentando tosse, rinorreia, febre, dificuldade respiratória, fadiga, diarreia, disgeusia (distorção da gustação), entre outros. Em contrapartida, outras podem evoluir para estádios mais graves e severos, provocando pneumonia, síndrome da dificuldade respiratória aguda, culminando, por fim, na morte. Idosos (indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos), indivíduos imunodeprimidos e portadores de doenças crónicas, tais como diabetes mellitus (DM), hipertensão arterial (HTA), asma e doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) estão mais propensos a progredir nesta trajetória clínica.

A COVID-19 provoca alterações quantitativas, no que toca à perda do olfato, e qualitativas, referindo-se à distorção do olfato (3). Relativamente à primeira, é possível de se experienciar hiposmia e anosmia, classicamente definidos como a perda parcial da capacidade olfativa e a perda total da capacidade olfativa, respetivamente (3–11). No que concerne à segunda, pode originar fantosmia e parosmia, definidos por disfunção

qualitativa na ausência de um odor ou alucinações olfativas e percepção distorcida de um estímulo olfativo, respetivamente (1,3,5,9,11).

A incidência desta disfunção do olfato é superior nos Estados Unidos da América (EUA) e na Europa, sem se saber a razão para tal, assim como nos indivíduos do sexo feminino e nos mais jovens (3).

Na grande maioria dos casos de COVID-19, a disfunção do olfato é provisória, havendo uma recuperação completa (2,3,11,12). Até as 4 semanas após a instalação da doença, 89% dos doentes terão uma recuperação na íntegra ou parcial da função olfativa (2,3,6,10,12). Porém, se perdurar por um período superior a 4 semanas após contração da infeção, não se sabe, atualmente, se existem opções terapêuticas que possam ajudar a recuperar o estado prévio do olfato (2,3,10–12). Descreve-se, deste modo, a síndrome pós-COVID-19, também denominada de COVID longo, com a perda do olfato a ser uma das sequelas mais frequentes (1,2,5,12). Além disso, desconhece-se o mecanismo através do qual se desenvolve disfunção do olfato devido à infeção deste vírus (1–4,6,8,12), suspeitando-se (2,3,8) que possa ocorrer destruição ou dano direto dos neurónios olfativos ou nas células dentro do bulbo olfatório através da entrada do SARS-CoV-2 pelos recetores ACE2 presentes no epitélio nasal. Isto promove a neuroinflamação e morte celular/apoptose precoce destas células (2,8,9). Adicionalmente, este vírus pode afetar indiretamente o olfato pela ativação do sistema imunitário e inflamação, tanto do epitélio nasal, como sistémica (8,9). De facto, ocorre uma resposta imunitária vigorosa com a libertação de moléculas inflamatórias e citocinas que, ao passarem a barreira hematoencefálica (BHE), atingem o sistema olfativo, havendo lesão dos neurónios olfativos e inflamação (8). Não se conhece, atualmente, a capacidade que estes neurónios possuem de se regenerar no seguimento da sua lesão, havendo estudos (8) que reiteram que o seu potencial regenerativo diminui com o avanço da idade e outros que referem que estes, efetivamente, regeneram em resposta a danos. Outro fator que culmina na disfunção do olfato decorrente desta infeção é a afetação das células da glia, incluindo a microglia, cuja função é fornecer suporte e proteção aos neurónios (2,8,9). Estas células imunitárias especializadas podem-se ativar ou danificar face à infeção, o que leva a uma disfunção dos neurónios olfativos, contribuindo para o estabelecimento da disfunção do olfato derivada à COVID-19 (8,9). As células sustentaculares do epitélio olfativo, que fornecem apoio para o normal funcionamento dos neurónios olfativos, poderão, ainda, estar envolvidas no desenvolvimento da disfunção do olfato provocado pela COVID-19, o que leva ao agravamento do processo olfativo (3).

O único tratamento que se demonstrou eficaz na disfunção do olfato pós-viral no período anterior à pandemia COVID-19 foi o treino olfativo, juntamente com a adoção de uma dieta saudável, prática de atividade física regular e cessação tabágica, se aplicável (2,3,6–12). Este procedimento envolve a exposição repetida a diferentes odores com o objetivo de estimular os neurónios olfativos, fomentar a regeneração destes e a formação de novas sinapses, além do seu reforço, no bulbo olfatório e, desta forma, incrementar a função olfativa, melhorando o olfato ao longo do tempo (2,8,12). Esta exposição continuada poderá permitir a reativação dos recetores olfativos (2). O treino olfativo é capaz de espoletar estes acontecimentos através da neuroplasticidade, conceito definido pela capacidade que o cérebro tem de alterar a sua estrutura e função face a *inputs* sensoriais, o que lhe confere uma aptidão de reparação extraordinária (2,8,12). O treino olfativo permite, ainda, incrementar a conectividade entre o bulbo olfatório e as zonas cerebrais envolvidas na perceção do olfato, tais como o córtex orbitofrontal e piriforme, o que reforça o processamento de odores e a perceção do olfato (2,8). Todavia, acredita-se (12) que o mecanismo que origina a disfunção do olfato seja distinto comparativamente ao de outros vírus que desencadeiam sintomatologia respiratória, o que coloca em causa a eficácia do treino olfativo no tratamento deste problema.

Outro método terapêutico que tem sido estudado relativamente à disfunção do olfato na sequência da COVID-19 é o uso de corticosteroides, cuja eficácia é dúbia e ainda não está comprovada, podendo mesmo reduzir a eliminação do vírus do organismo, para além de originar outros efeitos adversos, tais como irritação nasal e epistaxis (3,7,11).

Assim, é crucial estabelecer tratamentos eficientes contra esta disfunção do olfato de longa duração, já que não existem opções terapêuticas competentes para tratar este problema. De igual modo, a sua prevalência é superior aquando da resolução de outros sinais e sintomas da COVID-19, além de que o olfato é essencial para a contemplação de odores e sabores e para a segurança individual, tendo um impacto no balanço nutricional, higiene pessoal, relações sociais, capacidades cognitivas e funcionamento mental (3,5,7,8,11,12). De facto, estes indivíduos podem não ser capazes de identificar, por exemplo, uma fuga de gás, fumo de incêndios, toxinas ambientais ou mesmo alimentos estragados, situações que põem em risco o bem-estar pessoal e o dos seus pares, constituindo, deste modo, uma situação de crise de saúde pública (2,3,5,7,8,12). A disfunção do olfato, por ser uma condição que pode vir a ser permanente, tem um impacto tremendo na qualidade de vida de um indivíduo no contexto supracitado, podendo levar a que experienciem complicações psiquiátricas, tais como sintomas depressivos (2,3,5,7,8,11). Por isso, é imprescindível acompanhamento psicológico,

como terapia cognitivo-comportamental, para criar mecanismos de *coping*, a fim de melhorar o bem-estar individual (3).

Seguindo este raciocínio, esta revisão sistemática pretende verificar se existe evidência científica que demonstre o potencial efeito benéfico/terapêutico e eficácia de diferentes abordagens em doentes com disfunção do olfato de longa duração no contexto pós-COVID-19.

## Metodologia

A pesquisa, análise e seleção de bibliografia foram efetuadas durante os meses de setembro e outubro de 2023.

Para a procura de artigos científicos foi utilizada a base de dados *PubMed/MEDLINE*, sendo que para a pesquisa foram usadas as seguintes palavras-chave: *Intervention AND covid-19 pandemic AND smell dysfunction AND anosmia AND hyposmia*. Foi tido em conta, como ponto de partida e pilar fundamental nesta pesquisa, uma revisão sistemática publicada em 2022 (3) sobre o tema da presente tese e, no sentido de atualizar e verificar a existência de nova informação científica sobre o tópico, foram contabilizados todos os artigos científicos publicados em 2023, escritos em inglês.

Procurou-se informação científica sobre a eficácia de diversas abordagens aplicadas a doentes com disfunção do olfato de longa duração no contexto da COVID-19, analisando resultados acerca da sua segurança e eventuais efeitos adversos. Nenhum outro desfecho adicional foi estudado.

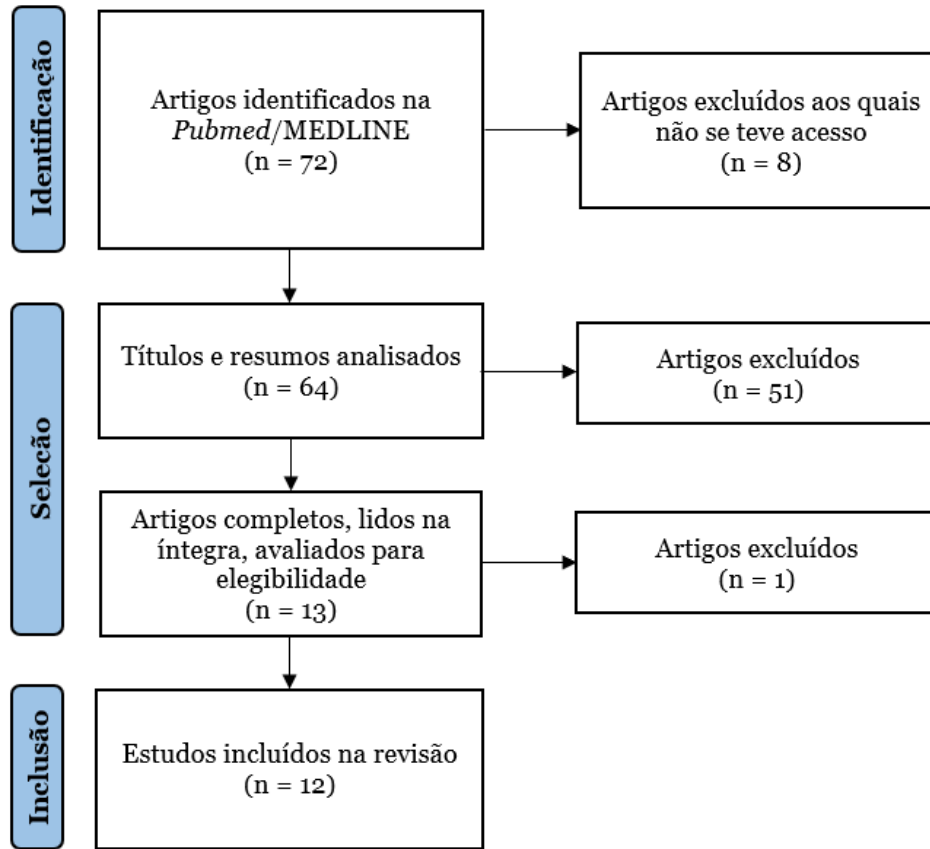
Os tipos de estudos incluídos foram revisões sistemáticas, séries de casos, ensaios clínicos e estudo transversal.

Inicialmente, foram identificados 72 resultados (71 resultados de 2023 e a revisão de 2022). Eliminados os estudos aos quais não foi possível aceder, foram selecionados 64 artigos. Seguidamente, após uma primeira análise de todos os títulos e resumos/abstracts, foram selecionados 13 artigos.

Posteriormente a uma segunda análise e tendo em conta a leitura na íntegra dos restantes estudos, foi excluído 1 artigo que não correspondia aos objetivos estabelecidos. Deste modo, foram incluídos 11 artigos do ano de 2023, bem como a revisão sistemática de 2022, perfazendo um total de 12 artigos científicos.

Os critérios de PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) e diagrama de fluxo foram cruciais à orientação do processo, garantindo transparência. O diagrama da Figura 1 detalha o fluxo ao longo das várias fases e o processo de seleção dos estudos.

## 1 - Diagrama do procedimento de seleção de artigos



**Figura 1.** Diagrama do procedimento de seleção de artigos.

## Resultados

### 1 - Descrição geral dos resultados

Na presente revisão foram utilizados 12 artigos científicos que procuraram encontrar abordagens eficazes dos doentes com disfunção do olfato de longa duração no contexto pós-COVID-19, perfazendo um total de 1235 participantes. Foram incluídas 2 revisões sistemáticas, 2 séries de casos, 7 ensaios clínicos e 1 estudo transversal.

Do total de artigos, 1 foi realizado em Hong Kong (1), 1 na Turquia (12), 1 no Egito (6), 1 na Arábia Saudita (8), 1 na Bélgica (10), sendo que se desconhece o local onde foram efetuados os restantes 7 estudos (2–5,7,9,11).

A população-alvo visada foi a população adulta (idade superior ou igual a 18 anos).

Quanto aos tipos de abordagens estudadas, 5 artigos incidiram sobre o efeito do treino olfativo (1,8,9,11,12), sendo que um deles também incidia no uso oral de vitamina A, designado de terapia combinada (1), e outro no uso de corticosteroide nasal (11); 1 artigo refletiu sobre o efeito do bloqueio do gânglio estrelado (5); 1 artigo incidiu sobre o efeito da administração de insulina intranasal (7); 1 artigo incidiu sobre o efeito da injeção de plasma rico em plaquetas (PRP) nas fendas olfativas (10); 1 artigo sobre a aplicação de corticosteroides sistémicos em conjunto com irrigação nasal e palmitoiletanolamida (PEA) com luteolina (3); 1 artigo sobre a aplicação de PEA juntamente com luteolina e treino olfativo (2); e, por fim, 2 artigos falaram sobre o efeito da administração de agentes quelantes (4,6).

Os *outcomes* foram avaliados mediante escalas validadas para o efeito (como é o caso do *Sniffin' Sticks test*), questionários de sintomas auto-reportados ou diários preenchidos pelos próprios participantes acerca da sua sintomatologia e evolução clínica.

O *Sniffin' Sticks test*, recurso que foi criado há mais de 20 anos, é uma ferramenta válida para examinar a função olfativa (4,6,12). Este teste determina 3 parâmetros de classificação da disfunção do olfato, sendo estes: o limiar (concentração de um odor para ser detetado), a discriminação (capacidade de discriminar entre odores) e a identificação (capacidade de identificar e nomear um odor) (3,4,6,10–12). A soma destes estabelece a pontuação limiar-discriminação-identificação (TDI), a qual vai de 0 a 48 (6,10,12). A normosmia (função olfativa normal) corresponde a um TDI superior ou igual a 30.75, hiposmia um TDI compreendido entre 16.25 e 30.5 e anosmia um TDI inferior ou igual

a 16 (6,10–12). Considera-se que um aumento no TDI superior ou igual a 5.5 pontos indica a diferença clínica mínima para uma melhoria subjetiva no estado do olfato (3,12).

## **2 - Descrição individualizada dos resultados**

### **2.1 - Treino olfativo**

Davide Donelli e colaboradores (colab) observaram o efeito do treino olfativo ao longo de 30 dias num grupo de 8 adultos com disfunção do olfato (neste caso, hiposmia, anosmia e parosmia) que perdurava há mais de 3 meses, posteriormente à resolução da COVID-19. Destes, 3 eram do sexo masculino e 5 do feminino, da faixa etária dos 25 aos 66 anos, não apresentando nenhuma comorbidade grave associada. O treino olfativo, que foi realizado no domicílio, consistia em 2 sessões diárias, uma de manhã e outra à noite, durando cada uma cerca de 15 minutos. Nestas, os doentes procederam à inalação profunda, procedida de uma inalação rápida de uma sequência específica de 10 óleos essenciais derivados de plantas, cuja ordem é a seguinte: hortelã-pimenta, lavanda, limão, abeto vermelho, incenso, hissopo CT, pinocamfone, canela, cravo, segurelha e eucalipto. O questionário ASOF, que retrata medidas auto-reportadas relativamente à *Subjective Olfactory Capability scale (SOC)*, *Self-Reported capability of Perceiving specific odors scale (SRP)* e *Olfactory-Related Quality of life scale (ORQ)*, foi utilizado para apurar o estado clínico no início da observação e no fim do tratamento. Este descreve uma melhoria significativa nestes 3 parâmetros após os 30 dias de terapia, o que assenta numa melhoria da disfunção do olfato prévia (médias de SOC, SRP e ORQ subiram de 3.6, 1.8 e 2.9 para 5.6, 3.0 e 3.9, respetivamente).

É de notar que nenhum dos doentes era alérgico aos óleos essenciais fornecidos (9).

Atilay Yaylaci e colab investigaram o efeito do treino olfativo clássico (TOC) em doentes com disfunção do olfato pós-COVID-19 persistente, cujos odores utilizados neste tipo são rosa, eucalipto, limão e cravo. Tendo em conta os critérios de inclusão (18 anos ou superior, passado confirmado de positividade à COVID-19, anosmia ou hiposmia diagnosticada pelo *Sniffin' Sticks test* e disfunção do olfato há mais de 4 semanas) e exclusão (gravidez, hábitos tabágicos, disfunção do olfato prévia, alergia, doença neurodegenerativa, cirurgia prévia nos seios nasais e paranasais), foram selecionados 51 pacientes. Estes foram divididos em 2 grupos, um grupo com 31 doentes que escolheram adotar o TOC e outro com 20 que optaram por aguardar por uma recuperação espontânea do olfato, constituindo este o grupo de controlo. O *Sniffin' Sticks test* foi realizado no início do ensaio clínico e passadas 12 semanas. 8 participantes foram removidos do estudo, restando 43, dos quais 19 eram do sexo masculino e 24 do feminino, na faixa etária entre os 18 e os 67 anos. Deste modo, 25 pacientes faziam parte

do grupo que aderiu ao TOC (4 com anosmia e 21 com hiposmia) e 18 no de controlo (3 com anosmia e 15 com hiposmia). No momento de *follow-up* reitera-se uma melhoria clínica na função olfativa (acréscimo de 5.5 pontos ou mais na pontuação TDI) em 10 dos 25 participantes do grupo que aderiu ao TOC e apenas em 1 dos 18 doentes do grupo de controlo. Assim, 3 dos 4 participantes no grupo que aderiu ao TOC com anosmia ficaram com hiposmia e o restante permaneceu com anosmia, 10 dos 21 com hiposmia voltaram ao estado olfativo normal e 11 continuaram com hiposmia.

Já no grupo de controlo, 2 dos 3 doentes com anosmia ficaram com hiposmia e o restante manteve-se com anosmia, 3 dos 15 com hiposmia retornaram ao estado olfativo normal e 12 mantiveram-se com hiposmia (12).

Abdullah A. Alarfaj e colab investigaram a neurobiologia da disfunção do olfato e os eventuais benefícios do treino olfativo numa população de 524 pessoas, a maioria do sexo feminino, idades compreendidas entre 18 e 60 anos, usando dados colecionados de 10 de janeiro a 16 de fevereiro de 2022 via *Google Forms* e em papel. Estes incluíam informações demográficas, estado de vacinação contra a COVID-19, nível de conhecimento relativamente ao treino olfativo e estado de disfunção do olfato e do paladar. O treino olfativo foi realizado no domicílio ao longo de 3 meses, com o apoio de óleos essenciais ou especiarias durante, no mínimo, 10 minutos, preferencialmente ao início da manhã ou da tarde, a fim de aumentar as probabilidades de melhoria. O objetivo era os participantes conseguirem reconhecer os aromas, sendo estes apresentados aleatoriamente, no sentido de escapar à sua memorização. Os participantes foram contactados 2 semanas após o começo do treino olfativo para apurar melhorias no estado do olfato, aos quais foi pedido que avaliassem esta característica numa escala de 0 a 10 (0 representa nenhuma melhoria, enquanto 10 indica um retorno total à normalidade do olfato). A disfunção do olfato, no início do estudo, tinha desaparecido em 88.2% dos elementos, ao passo que 11.8% reportaram que o quadro ainda não tinha sido solucionado. Nem todos os elementos aderiram de forma adequada ao treino olfativo, tendo-se observado uma melhoria no estado do olfato em 68.9% dos participantes, enquanto 24.2% não indicaram nenhuma diferença e 5.3% apontaram deterioração da disfunção do olfato. Ainda, dos 240 elementos que aderiram ao treino olfativo, 165 reportaram melhoria do seu estado olfativo, ao mesmo tempo que 3 dos 10 membros que não adotaram o treino olfativo também mencionaram melhoria da sintomatologia. Por fim, foi evidenciada uma relação significativa entre o estado de vacinação contra a COVID-19 e a probabilidade de vir a desenvolver disfunção do olfato aquando da infeção pelo SARS-CoV-2, isto é, a aquisição de uma vacinação parcial ou completa pode conferir uma certa medida de proteção contra a disfunção do olfato em comparação com a

ausência de vacinação. Além disso, foi demonstrada uma associação negativa entre a duração da disfunção do olfato e a sua melhoria.

É de notar que 81 participantes se encontravam com infeção ativa aquando do preenchimento do questionário e que os aromas usados variaram de participante para participante, consoante a sua disponibilidade e preferência pessoal (8).

### **2.1.1 - Treino olfativo + vitamina A (terapia combinada)**

Tom Wai-Hin Chung e colab pretenderam investigar a eficácia do treino olfativo em combinação com a administração de vitamina A, comparativamente ao tratamento apenas com treino olfativo e um grupo de controlo. Reuniram 22 participantes com idade igual ou superior a 18 anos, com disfunção do olfato de duração de, no mínimo, 3 meses e com passado confirmado de infeção COVID-19, sendo contraindicações à aplicação de treino olfativo ou vitamina A, gravidez e condições clínicas rinológicas pré-existentes os critérios de exclusão nesta seleção. Estes foram distribuídos aleatoriamente por 3 grupos (grupo com a terapia combinada, grupo com apenas o treino olfativo instituído e grupo de controlo), ficando 9 no primeiro grupo, 8 no segundo grupo e 5 no último. Os doentes do grupo com a terapia combinada receberam 25 unidades internacionais (UI) de vitamina A oral em cápsulas moles durante 14 dias, juntamente com o treino olfativo realizado 3 vezes ao dia durante 4 semanas. Os óleos essenciais aromáticos usados foram limão, eucalipto, gerânio e madeira de cedro, sendo os participantes expostos a estes odores durante 20 segundos em cada sessão de tratamento. Os pacientes do grupo onde foi designado apenas o treino olfativo receberam um treino olfativo equivalente ao grupo anterior. Já o grupo de controlo não foi sujeito a nenhuma intervenção. Uma melhoria clínica no olfato baseia-se num aumento de 2 pontos na pontuação do *butanol threshold test* (BTT). Assim, no momento de *follow-up*, isto é, passadas 4 semanas desde o início da investigação, verificou-se que as pontuações médias do BTT foram significativamente superiores no grupo com a terapia combinada, relativamente aos restantes 2 grupos, não havendo diferenças nas pontuações do BTT quando comparados os grupos onde apenas se realizou o treino olfativo e o de controlo. O mesmo se constatou em relação ao *smell identification test* (SIT) (1).

### **2.1.2 - Treino olfativo e aplicação de corticosteroide nasal**

F. Schmidt e colab pretenderam comparar a eficácia do treino olfativo e da aplicação de corticosteroide nasal em doentes com disfunção do olfato persistente no contexto pós-COVID-19. Ao estabelecer os critérios de exclusão (idade inferior a 18 anos e superior a 80, gravidez e disfunção do olfato devida a etiologia congénita ou neurodegenerativa), reuniram, de dezembro de 2020 a julho de 2021, 20 doentes com hiposmia (6 do sexo

masculino e 14 do feminino) com idades entre 21 e 54 anos. Estes foram aleatorizados em 2 grupos por atribuição alternada às vias de tratamento, sendo um deles o treino olfativo isolado (rosa, limão, eucalipto e cravo) e o outro treino olfativo juntamente com a aplicação de um corticosteroide nasal. O treino olfativo foi realizado, em ambos os grupos, 2 vezes ao dia. Foi usado o *Sniffin' Sticks test* para apurar a função olfativa em ambos os grupos no início do tratamento e passados 2 e 3 meses. Evidenciou-se um aumento constante ao longo do tempo na pontuação TDI do grupo a receber terapia combinada, em oposição a um aumento íngreme inicial desta pontuação no grupo a realizar treino olfativo isolado, tendo diminuído após o segundo mês de *follow-up* (11).

## **2.2 - Bloqueio do gânglio estrelado**

Arun Kalava e colab procuraram investigar a eficácia do bloqueio do gânglio estrelado (um conjunto de nervos simpáticos localizados anteriormente ao colo da primeira costela) no tratamento da disfunção do olfato e do paladar de longa duração no contexto pós-COVID-19 através da análise de 6 casos que apresentavam anosmia e ageusia (perda total da função gustativa) relacionada com o vírus. Esta técnica tem sido usada no sentido de aliviar muitas condições que causam dor, existindo evidência (5) que pode ser eficaz em mitigar a anosmia e ageusia verificadas num contexto pós-viral. Aquando da realização do procedimento, foi administrada anestesia local e efetuado o bloqueio do gânglio estrelado guiado por ecografia, sendo que este, em 80% dos pacientes, se encontra entre a artéria carótida e o músculo longo do pescoço, ao nível do processo transversal da C6. O tempo de *follow-up* variou consoante o doente, indo de 1 a 4 meses. A avaliação do *outcome* foi baseada na experiência de cada paciente. No primeiro caso, um indivíduo pré-diabético do sexo masculino de 57 anos com anosmia e ageusia persistentes há 5 meses, relatou uma melhoria de 80% no paladar e 25% no olfato após bloqueio realizado no lado direito, havendo uma ligeira melhoria em ambos os sentidos após bloqueio do lado esquerdo. Depois de um *follow-up* de 3 meses, comunicou uma melhoria superior no paladar do que no olfato. Relativamente ao segundo caso, um indivíduo do sexo feminino de 48 anos que adquiriu COVID-19 pela quarta vez apresentava disgeusia e anosmia. Reportou uma melhoria de 90% no paladar e 10% no olfato após bloqueio do lado direito e um estado do paladar completo e um aumento de 30% no olfato posterior ao bloqueio do lado esquerdo. No que toca ao terceiro caso, um sujeito do sexo feminino de 36 anos, com antecedentes pessoais de artrite reumatoide, experienciou uma recuperação de 70% no olfato e 15% no paladar na sequência do bloqueio do lado direito, sendo que, no bloqueio do lado esquerdo, informou uma melhoria de 80% e 30% no olfato e no paladar, respetivamente. Passado 1 mês,

mencionou um aumento de 85% no olfato e 50% no paladar, ao passo que, aos 3 meses, não houve alteração do olfato, porém relatou uma melhoria de 80% no paladar. Já no quarto caso, uma pessoa do sexo feminino de 20 anos, com historial de enxaquecas, experienciou ageusia que perdurou por 6 meses, culminado em disgeusia que se prolongou por 1 ano e 6 meses. Noticiou uma melhoria de 50% relativamente a este sintoma com o bloqueio do lado direito. Já com o bloqueio do lado esquerdo, relatou uma melhoria de 30% na sua sintomatologia. Não foi possível realizar *follow-up* desta paciente. No quinto caso, um indivíduo do sexo feminino de 55 anos, com historial de dislipidemia, exibia anosmia e ageusia há 1 ano e 6 meses. O bloqueio do lado direito não levou a qualquer melhoria nas primeiras 24 horas após este procedimento, tendo-se realizado, também, bloqueio do lado esquerdo. Após 3 semanas, a paciente não experienciou nenhuma recuperação tanto no paladar, como no olfato. Por fim, o sexto caso retrata uma pessoa do sexo masculino de 55 anos, com HTA e depressão, tendo anosmia e ageusia há 1 ano e 6 meses. Experienciou uma melhoria de 80% no olfato e uma ligeira melhoria no paladar após o bloqueio do lado direito. O bloqueio do lado esquerdo foi realizado 1 semana depois, sendo que não foi possível alcançar o doente para posterior *follow-up* (5).

A tabela seguinte sintetiza os dados supracitados em relação a cada caso.

**Tabela 1.** Resumo dos acontecimentos reportados relativamente ao bloqueio bilateral do gânglio estrelado (5)

caso	bloqueio lado direito		bloqueio lado esquerdo	
	melhoria olfato	melhoria degustação	melhoria olfato	melhoria degustação
1	25%	80%	ligeira	ligeira
2	10%	90%	30%	retorno completo
3	70%	15%	80%	30%
4	não aplicável	50%	não aplicável	30%
5	0	0	0	0
6	80%	ligeira	impossível de apurar	impossível de apurar

### 2.3 - Administração de insulina intranasal

Thamer M. AlBilasi e colab procuraram inquirir sobre a eficácia e segurança da administração de insulina intranasal na abordagem da disfunção de olfato no contexto descrito, considerando um total de 177 participantes. Mohamad (7) verificou que, ao usar películas de insulina de dissolução rápida aplicadas 2 vezes por semana durante 4 semanas, as pontuações de deteção do olfato e valores de discriminação em 49 indivíduos de ambos os sexos que sofrem de anosmia pós-COVID-19 aumentaram,

comparativamente ao grupo placebo. Thanarajah (7) mostrou que o desempenho do limiar olfativo melhorou, ao contrário da discriminação de odor, em 33 sujeitos saudáveis do sexo masculino ao usarem bombas de ar com solução de huminsulina durante 7 sessões realizadas a cada 4 a 21 dias, sendo a eficácia dependente da dose administrada (maior para as doses mais elevadas). Já Rodriguez-Raecke (7) demonstrou que a aplicação intranasal de insulina, em 2 sessões espaçadas por 1 a 8 dias, reduziu a sensibilidade olfativa para n-butanol (um odorante) em indivíduos do sexo feminino, em oposição aos do sexo masculino, nos quais houve um aumento desta. Porém, em nenhum dos sexos houve uma repercussão relevante na sensibilidade olfativa a amendoins. Adicionalmente, Rezaeian (7) apontou que, ao fornecer 40 UI de insulina, durante 5 semanas, a 38 sujeitos com hiposmia de causa desconhecida, a sua capacidade de identificação de odores amplificou-se, comparativamente ao grupo placebo. Schöpf (7) demonstrou que a administração única de 40 UI de insulina intranasal melhorou o limiar olfativo e as classificações subjetivas de intensidade de odores em 6 de 10 doentes com anosmia após um quadro infeccioso, assim como uma ligeira melhoria da discriminação olfativa, ao passo que houve uma redução no parâmetro da identificação olfativa. Finalmente, Brünner (7) evidenciou que, em 17 pacientes com função olfativa normal, ocorreu uma diminuição de 13% na sensibilidade do olfato para o odorante n-butanol em comparação com o grupo placebo. No entanto, não houve uma diferença significativa na capacidade de discriminação olfativa (7).

#### **2.4 - Injeção de plasma rico em plaquetas (PRP) nas fendas olfativas**

Jerome R. Lechien e colab pretendiam apurar a efetividade e praticabilidade da injeção de plasma rico em plaquetas (PRP) nas fendas olfativas de doentes com disfunção do olfato associada à COVID-19. Para isto, foram selecionados, de março a julho de 2022, doentes com disfunção de olfato persistente por mais de 6 meses, compreendendo anosmia, hiposmia, fantosmia ou parosmia. Os 2 primeiros parâmetros referidos foram avaliados segundo a pontuação TDI. A versão francesa do Questionário sobre Perturbações Olfativas (ODQ) foi usada para aferir o impacto da disfunção do olfato na qualidade de vida dos participantes, a qual inclui pontuação para parosmia, qualidade de vida e declaração de honestidade. O total pode ir desde 0, que significa que não existe disfunção do olfato, a 87, que indica um severo impacto da disfunção do olfato na qualidade de vida. Foram determinadas as pontuações TDI e ODQ dos 87 pacientes selecionados aquando da inclusão neste estudo e 2 meses posteriormente à aplicação de PRP. Estes indivíduos foram submetidos a alguns exames de imagem, tais como tomodensitometria ou ressonância magnética, cujos resultados excluíram anomalias na

zona olfativa e nos seios nasais. Adicionalmente, pacientes com disfunção do olfato previamente à pandemia COVID-19 (englobando disfunção do olfato pós-viral, pós-traumática, devido a problemas neurológicos e idiopática), rinosinusite crónica com ou sem polipose nasal, obstrução nasal relacionada com rinite e antecedentes de radiação à região nasal ou cirurgia endoscópica funcional dos seios nasais foram removidos do estudo.

O procedimento foi executado pelo mesmo otorrinolaringologista em todos os 87 doentes, o qual é descrito a seguir. Foi extraído uma amostra de sangue a partir de um acesso periférico para um tubo de 20 ml que contém o anticoagulante citrato de sódio, tendo-se isolado o PRP através de uma centrifugação de 10 minutos a 4200 rpm. O PRP foi transferido para uma seringa de 1 ml, a anestesia local assegurada com xilocaína 10% em spray e a injeção efetuada com uma agulha de 27-G (10 cm), sendo esta realizada com o apoio de uma ótica rígida de 0° para guiar a direção da agulha. Os locais de administração em ambas as fossas nasais foram o corneto médio e o septo nasal em relação à cabeça do corneto médio, onde se injetaram 0.2 a 0.5 ml de PRP. Nos casos em que o paciente apresentava desvio do septo nasal, a estratégia encontrada para contornar este obstáculo foi dobrar a agulha, a fim de permitir uma melhor passagem até à fenda olfativa. Os doentes foram observados durante 15 minutos a seguir ao procedimento, com o objetivo de averiguar possíveis efeitos colaterais, preenchendo no final um questionário on-line acerca da dor e incómodo experienciados ao longo da intervenção, aplicação de anestesia local e retirada de sangue. É de realçar que não houve injeção de PRP em nenhum leito vascular. Dos 87 pacientes incluídos neste estudo, 62 eram do sexo feminino e 25 do sexo masculino, sendo a média das idades  $41.6 \pm 14.6$  anos e as patologias da tiroide a comorbilidade mais frequente. Destes, 60 obtiveram, pelo menos, 1 dose da vacina contra a COVID-19. Previamente ao procedimento acima descrito, 58 doentes relataram terem adotado um treino olfativo de 12 semanas aquando da disfunção do olfato, 39 aplicaram corticosteroides nasais, 37 tomaram corticosteroides orais e alguns tomaram suplementos alimentares, tais como vitaminas A e B, ómega-3 e zinco. A duração média da disfunção do olfato foi de  $15.7 \pm 7.5$  meses.

O procedimento foi realizado com sucesso em todos os doentes (duração média de 18.4 minutos), sendo que 31 pacientes relataram epistaxis transitória após a injeção, constituindo este o principal acontecimento adverso. Segundo o questionário on-line preenchido pelos participantes, a injeção foi percecionada como a etapa mais dolorosa e incomodativa do procedimento, comparativamente aos restantes passos avaliados. Após 2 meses da administração de PRP, apenas 37 doentes foram reavaliados para apurar resultados. 20 pacientes relataram uma melhoria significativa da anosmia/hiposmia, enquanto 9 denotaram redução do estado de parosmia. Já 8 doentes não reportaram

qualquer melhoria subjetiva da disfunção do olfato. Em comparação com a altura previamente à injeção de PRP, houve uma melhoria significativa, tanto na pontuação TDI ( $20.3 \pm 10.5$  para  $26.0 \pm 11.2$ ), como no ODQ ( $51.0 \pm 18.0$  para  $40.7 \pm 10.9$ ). Adicionalmente, não foram encontradas anomalias na mucosa nasal, aderências ou inflamação ao exame nasofibrocópico (10).

## **2.5 - Aplicação de corticosteroides sistémicos + irrigação nasal e PEA + luteolina**

Lisa O'Byrne e colab procuraram apurar os potenciais benefícios e prejuízos da administração de corticosteroides orais com irrigação nasal (corticosteroide nasal/mucolítico/descongestionante) e PEA com luteolina em pacientes com hiposmia ou anosmia pós-COVID-19. Para isso, tiveram em conta 2 *randomized controlled trials* (RCT), onde a pontuação do teste *Connecticut Chemosensory Clinical Research Center* (CCCRC) foi utilizada para medir a função olfativa no início da abordagem e nos 20 e 40 dias posteriores ao primeiro estudo. Em contrapartida, o *Sniffin' Sticks test* foi implementado no segundo estudo para compreender a função do olfato aquando do começo da investigação e passados 30 dias.

O primeiro estudo incluiu 18 participantes adultos com anosmia que perdurou, no mínimo, 30 dias após infeção por SARS-CoV-2. Destes, 9 doentes adotaram o tratamento com prednisona 1 mg/kg (corticosteroide oral), diminuindo a dose nos 15 dias seguintes, em conjunto com irrigação nasal com betametasona (corticosteroide nasal), ambroxol (mucolítico) e rinazina (descongestionante), por um período de 15 dias. Comparativamente com o grupo de controlo, no qual não houve nenhum participante cuja função olfativa voltasse ao normal, foi constatado que, ao quadragésimo dia, a função olfativa de 5 doentes do grupo que recebeu a intervenção retornou ao normal. Já no segundo estudo foram abrangidos 12 participantes com hiposmia ou anosmia, cuja duração foi de, no mínimo, 90 dias após a COVID-19. 7 destes tomaram um comprimido diariamente que incluía 700 mg de PEA e 70 mg de luteolina por 30 dias. Ao fim deste intervalo, foi demonstrado que apenas 1 dos 7 doentes recuperou completamente da disfunção do olfato prévia, em comparação com 3 dos 5 participantes do grupo de controlo, nos quais também ocorreu uma recuperação na íntegra do olfato.

É de notar que, em ambos os estudos, os participantes tinham uma idade superior ou igual a 18 anos e não tinham tido disfunção do olfato no passado, nem problemas de saúde subjacentes que afetem este sentido (3).

### **2.5.1 - Aplicação de PEA + luteolina ou treino olfativo ou PEA + luteolina + treino olfativo (terapia combinada)**

Arianna Di Stadio e colab tencionaram indagar o efeito da administração de PEA co-ultram micronizada com luteolina (um-PEA-LUT), treino olfativo isolado e terapia combinada na gestão da disfunção do olfato persistente decorrente da COVID-19. Com este propósito, recrutaram, de novembro de 2021 a agosto de 2022, doentes com disfunção do olfato com mais de 6 meses, excluindo aqueles com historial de disfunção do paladar e do olfato, sob tratamento com inibidores de estrogénio, quimioterapia e radioterapia, com função cognitiva afetada, com doenças degenerativas e que estão sob qualquer tratamento que possa interferir com a disfunção do olfato. Foram reunidos 202 participantes, os quais foram divididos aleatoriamente em 4 grupos: 38 num grupo que adotou treino olfativo (limão, rosa, eucalipto e cravo), 3 vezes ao dia durante 6 minutos em cada sessão, e um suplemento placebo diário (multivitamínico genérico), 76 doentes receberam terapia combinada com uma saqueta de um-PEA-LUT 1 vez ao dia (700 mg de PEA co-ultram micronizada e 70 mg de luteolina, 5 a 10 minutos antes da toma do pequeno almoço), juntamente com treino olfativo (cujas essências orgânicas foram as mesma que as do grupo de controlo), 48 tomaram uma saqueta de um-PEA-LUT 1 vez por dia antes do pequeno almoço, e o restante grupo de 40 doentes tomou uma saqueta de um-PEA-LUT 2 vez por dia antes do pequeno almoço. Estas terapêuticas foram adotadas durante 90 dias, sendo a função olfativa apurada no início dos tratamentos acima descritos e nos primeiro, segundo e terceiro meses posteriores, em todos os grupos usando o *Sniffin' Sticks test*. O *outcome* principal era o acréscimo de, no mínimo, 3 pontos nos testes olfativos. Assim, passados 90 dias, verificou-se esta subida de pontuação em 89.2% dos doentes (50 pacientes) a receber terapia combinada, 36.8% (14 doentes) no grupo de controlo, 40% (16 doentes) no grupo que adotou o tratamento de um-PEA-LUT 2 vezes ao dia e 41.6% (20 doentes) no grupo a tomar um-PEA-LUT 1 vez diariamente (2).

### **2.6 - Administração de agentes quelantes**

Mohamed S. Imam e colab investigaram a eficácia de pentaacetato de dietilenetriamina pentasódio (DTPA), um agente quelante capaz de captar iões de metal, nomeadamente catiões de cálcio, no tratamento da anosmia estabelecida após a COVID-19. Para isso, recrutaram, de setembro de 2020 a dezembro de 2021, 66 indivíduos adultos com anosmia causada por COVID-19 e persistente por mais de 3 meses, sendo 30 do sexo masculino e 36 do feminino. Os critérios de exclusão nesta agregação foram doentes com condições neurológicas e que possuíam disfunção do olfato devido a causas não

relacionadas com a COVID-19. Os 66 doentes referidos anteriormente foram alocados aleatoriamente em 2 grupos, ficando 33 a receber um spray nasal que contém 2% de DTPA e os restantes 33 a aplicar um spray nasal que inclui 0.9% de cloreto de sódio (grupo de controlo). O livro de registos permaneceu com 1 dos participantes, o qual não teve nenhuma interação com os restantes pacientes. Estas terapêuticas foram administradas 3 vezes ao dia durante 1 mês. A pontuação TDI foi utilizada a fim de perceber se houve diferenças na função olfativa no início do tratamento e passado 1 mês, tal como um elétrico seletivo de iões em pasta de carbono, cuja encargo serviu para quantificar a concentração de catiões de cálcio presente no muco nasal. Objetivou-se que 27 dos 32 participantes do grupo que adotou o spray nasal contendo 2% de DTPA melhorou a sua função olfativa, passando a ter hiposmia, enquanto que os restantes 5 não demonstraram nenhuma melhoria. Por outro lado, nenhum dos doentes no grupo de controlo indicou melhoria olfativa. Adicionalmente, foi evidenciada uma diminuição significativa, com uma melhoria clínica relevante, da concentração de catiões de cálcio no grupo que recebeu o tratamento com DTPA, em contraste ao grupo de controlo, no qual não houve uma diferença significativa desta concentração. Os valores relativos às informações mencionadas acima encontram-se sintetizados na seguinte tabela (4).

**Tabela 2.** Resumo dos acontecimentos reportados relativamente à administração de DTPA (4)

	cloreto de sódio		DTPA	
	pré-administração	pós-administração	pré-administração	pós-administração
média da pontuação TDI	10,87 ± 1,24	10,93 ± 1,09	11,75 ± 1,22	20,39 ± 3,25
média da concentração de catiões de cálcio (mM)	38,39 ± 3,04	37,06 ± 2,64	37,54 ± 2,06	24,39 ± 4,52

Mohamed H. Abdelazim e colab procuraram apurar os efeitos da administração nasal de ácido etileno diamino tetra acético (EDTA), um agente quelante que se liga a iões metálicos, como os catiões magnésio e cálcio, em melhorar a disfunção do olfato pós-COVID-19. Recrutaram 50 pacientes (19 do sexo masculino e 31 do feminino) com disfunção do olfato que perdurou por mais de 6 meses após infeção por SARS-CoV-2, sendo divididos aleatoriamente em 2 grupos com o mesmo número de indivíduos. Um grupo adotou o tratamento com um spray nasal de EDTA 1%, juntamente com treino olfativo (rosa, eucalipto, limão e cravo), ao passo que o outro grupo apenas praticou treino olfativo. Ambos os grupos receberam tratamento por 3 meses, sendo que a função olfativa foi avaliada no começo da terapêutica e passados 3 meses usando o *Sniffin' sticks test*. Complementarmente, o cálculo da concentração dos catiões de cálcio foi realizado por um elétrico seletivo para este ião no início do tratamento e 3 meses mais tarde.

Assim, foi observado que os doentes que receberam o tratamento com EDTA em conjunto com treino olfativo apresentaram uma diferença estatisticamente significativa e uma melhoria clínica relevante da função olfativa. O principal efeito adverso presenciado foi corrimento nasal.

A tabela 3 seguinte sintetiza os dados referidos em cima (6).

**Tabela 3.** Resumo dos acontecimentos reportados relativamente à administração de EDTA (6)

	treino olfativo		EDTA + treino olfativo	
	pré-administração	pós-administração	pré-administração	pós-administração
média da pontuação TDI	13,76 ± 0,36	18,95 ± 3,58	13,54 ± 0,35	21,06 ± 3,05
média da concentração de catiões de cálcio (mM)	38,12 ± 1,64	28,88 ± 5,90	37,96 ± 1,51	23,88 ± 5,64

### 3 - Eventos adversos

A análise dos artigos científicos recolhidos para esta revisão sistemática tencionou, da mesma forma, avaliar a ocorrência de efeitos adversos decorrentes das variadas abordagens supramencionadas no contexto da disfunção do olfato persistente pós-COVID-19.

Na Tabela 4 encontram-se sintetizados estes dados.

**Tabela 4.** Resumo dos efeitos adversos reportados

	Ocorrência de efeitos adversos	Tipo de efeito adverso
Davide Donelli e colab (9)	Não	-
Atilay Yaylaci e colab (12)	Não	-
Abdullah A. Alarfaj e colab (8)	Não	-
Tom Wai-Hin Chung e colab (1)	Não	-
F. Schmidt e colab (11)	Não	-
Arun Kalava e colab (5)	Não	-
Thamer M. AlBilasi e colab (7)	Não	-
Jerome R. Lechien e colab (10)	Sim	epistaxis transitória, parosmia durante aplicação da anestesia local, episódio vasovagal, ataque de pânico, coagulação do PRP, sensação de gotejamento pós-nasal e náusea

Abordagem dos doentes com disfunção do olfato de longa duração no contexto da COVID-19: Revisão Sistemática da Literatura

Lisa O'Byrne e colab (3)	Não	-
Arianna Di Stadio e colab (2)	Não	-
Mohamed S. Imam e colab (4)	Sim	ligeira sensação de ardor e corrimento nasal
Mohamed H. Abdelazim e colab (6)	Sim	corrimento nasal e ligeira sensação de ardor nasal e na garganta

## Discussão

É referido (2,3,6–12) que o treino olfativo é eficaz na gestão de doentes com disfunção do olfato pós-viral, sendo vaga a evidência no que consta a outros métodos de abordagem deste problema como resultado da COVID-19. O presente estudo pretendeu avaliar os dados científicos existentes no que concerne à sua eficácia no tratamento da disfunção do olfato persistente em consequência da infeção pelo SARS-CoV-2. No geral, foi contemplada uma variedade pertinente nos resultados em relação aos *outcomes* analisados nesta revisão sistemática.

A respeito do treino olfativo, os resultados mostraram uma melhoria da função olfativa em todos os estudos mencionados (8,9,12), mesmo naqueles em que se fez uma associação com vitamina A (1) e com um corticosteroide nasal (11). Assim sendo, poderá constituir uma abordagem potencialmente competente, prática e sem efeitos adversos no tratamento da disfunção de olfato persistente após a COVID-19.

A série de casos (9) teve algumas limitações, sendo estas o número reduzido de doentes incluídos, a variedade de comorbilidades destes doentes, as restrições inerentes deste tipo de estudo (viés de seleção), a ausência de um grupo de controlo para objetivar a eficácia do treino olfativo e de outros períodos de *follow-up* para perceber se ocorreu alguma alteração na função olfativa. Ainda, outros tipos de óleos essenciais derivados de plantas poderiam ser utilizados nesta abordagem terapêutica e a sua eficácia deveria ser comparada entre si e com os produtos adotados neste estudo, cenário não avaliado nesta série de casos (9).

No artigo relativo ao TOC (12), os resultados obtidos estão de acordo com os relatos de outros estudos que foram referidos nesse artigo. No entanto, enquanto que na meta-análise conduzida por Vandersteen e colab (12) os parâmetros limiar e identificação da pontuação TDI melhoraram em oposição a uma melhoria não significativa da discriminação, a investigação referida na secção acima levou a um aumento de todos os parâmetros (limiar, identificação e discriminação). Isto aponta para a possibilidade de o efeito do TOC ser tanto a nível central, como também no sistema olfativo periférico (12). Para além disso, existem estudos (12) que referem que uma duração menor da disfunção do olfato previamente ao início da terapêutica com TOC implica uma melhoria superior na função olfativa, e Liu e colab (12) mostraram que uma função olfativa residual superior e uma idade mais avançada são inversamente proporcionais à melhoria da função olfativa após a prática de treino olfativo, enquanto que o sexo não teve relevância. Ainda, Liu e colab (12) evidenciaram noutro estudo que doentes com parosmia tiveram melhores resultados relativamente aos parâmetros da discriminação e identificação depois de realizarem treino olfativo quando comparados com doentes que não tinham

parosmia. O estudo referido na secção acima não relatou nenhum efeito em relação ao sexo, idade, presença de parosmia, duração da disfunção do olfato ou a pontuação olfativa inicial sobre a melhoria clínica do olfato após 12 semanas de TOC. Deste modo, nada se pode assumir sobre estes aspetos no que respeita ao êxito do treino olfativo na disfunção do olfato persistente pós-COVID-19. O estudo relativo ao TOC (12) teve pontos positivos e limitações. Relativamente ao primeiro ponto, a etiologia comum para a disfunção do olfato de todos os doentes, a integração de um grupo de controlo para descartar a possibilidade de recuperação espontânea, doentes com as mesmas características de base em ambos os grupos, a consideração de apenas os doentes com uma taxa de aderência ao TOC elevada e o uso de uma ferramenta fidedigna para apurar a *performance* olfativa foram, de facto, pontos fortes desta investigação. Por outro lado, o número reduzido de doentes (que leva a que os resultados não sejam estatisticamente válidos), o facto de não ser um estudo controlado por placebo (levando à falta de motivação nesse grupo e, conseqüentemente, à possível alteração dos resultados no *follow-up*), a distribuição dos doentes nos grupos de acordo com a preferência de cada um e a avaliação da taxa de aderência ao esquema terapêutico ser feita somente pelos registos dos doentes foram os problemas deste estudo. Para se conseguir extrapolar novas práticas a partir desta análise, futuros estudos de coorte com um maior número de doentes serão necessários (12).

O estudo realizado por Abdullah A. Alarfaj e colab (8) veio realçar a relação que existe entre a vacinação contra a COVID-19 e a ocorrência de disfunção do olfato, situação apontada noutros estudos (8), isto é, indivíduos vacinados têm uma menor propensão para vir a ter o olfato afetado, comparativamente a indivíduos não vacinados. Ainda assim, é necessário entender com maior profundidade esta relação, os potenciais processos determinantes e os efeitos a longo prazo (8). Adicionalmente, a vacinação previne a hospitalização de indivíduos infetados com SARS-CoV-2 e restringe a severidade da doença. Foi, também, evidenciado que quanto maior for a adesão ao treino olfativo, maior será a melhoria da sintomatologia olfativa. No que toca às limitações, este estudo não avaliou a adesão dos doentes ao treino olfativo, tendo-se baseado apenas na relação entre o treino olfativo e os possíveis benefícios deste na função olfativa. Além disso, pelo facto de ser um estudo transversal (estudo observacional e descritivo), não fornece um grau de evidência elevado de causalidade ao que foi testemunhado. Poderá, ainda, existir um certo viés relativamente ao facto de 81 participantes estarem infetados com COVID-19 aquando da realização do estudo (8).

A terapia combinada de treino olfativo com a toma oral de vitamina A (1) demonstrou a sua eficácia superior comparativamente ao treino olfativo isolado e à ausência de medidas terapêuticas, verificando-se o oposto do que foi constatado no único RCT

realizado, no qual se avaliou o efeito isolado da toma de vitamina A por 3 meses (1). De facto, foi demonstrado (1) que os metabolitos da vitamina A possuem um papel importante na determinação do destino das células estaminais no neuroepitélio olfatório, levando à regeneração deste. Isto aponta para a possibilidade da eficácia da administração de vitamina A ser viável apenas quando adotada em conjunto com o treino olfativo. Este estudo teve algumas limitações, como o reduzido número de participantes, o formato *open-label* do estudo (que poderá ter subestimado ou superestimado as perceções das alterações olfativas) e a existência de apenas 1 período de *follow-up*. Investigações posteriores deverão constatar alterações na função olfativa depois das 4 semanas de terapia combinada (1).

A terapia com corticosteroide nasal juntamente com treino olfativo (11) aumentou a função olfativa gradualmente ao longo de 3 meses, ao passo que o grupo que adotou exclusivamente o treino olfativo experienciou uma melhoria na função olfativa até ao segundo mês, tendo-se observado uma diminuição desta posteriormente. Isto pode ser explicado pela eventualidade de ter havido uma taxa de adesão superior no início do tratamento no grupo que realizou apenas treino olfativo, devido à falta de outras medidas terapêuticas. De seguida, a melhoria olfativa decresce, muito provavelmente pela diminuição da intensidade do treino e da sua adesão, já que é sabido que a concretização de medidas não farmacológicas pelos doentes é reduzida. Através deste estudo não foi possível confirmar nem negar a superioridade do efeito terapêutico da aplicação de um corticoide nasal tópico, comparativamente ao treino olfativo. Estudos com um maior número de indivíduos usando aplicadores baseados em dispositivos inalatórios, com o objetivo de melhorar a análise da função olfativa e a adesão à terapêutica, serão necessários para extrapolar mais respostas acerca deste assunto (11).

Falando do treino olfativo em si, taxas elevadas de aderência a este são fundamentais para o processo regenerativo dos neurónios recetores olfativos, o que conduz a uma restauração na íntegra da função olfativa (8). De facto, os óleos essenciais parecem favorecer este processo regenerativo, muito provavelmente devido à competência de ligação das moléculas voláteis aos recetores olfativos e não olfativos da mucosa nasal (9). O treino olfativo, como já foi mencionado acima (12), parece fomentar o seu efeito a nível central e periférico (9). Na periferia parece envolver o neuroepitélio olfativo ao incrementar a expressão olfativa e sinais de estimulação celular, tais como a migração de neuroblastos migratórios, células de revestimento olfativo e células precursoras neurais, por meio da estimulação inicial dos recetores olfativos, seguida de neurogénese ou de uma sinaptogénese intensificada. Esta estimulação pode restaurar a carência da atividade dos recetores olfativos e, conseqüentemente, melhorar a atrofia do bulbo olfatório. Já a nível central, esta abordagem regula a melhoria das funções olfativas e

verbais, nomeadamente o limiar de deteção, identificação e discriminação de odores, as alterações corticais, as modificações da conectividade cerebral e o reforço do volume do bulbo olfatório. Efetivamente, o treino olfativo pode promover meios de reestruturação em zonas cerebrais para além da olfativa e pode fortalecer as funções cognitivas superiores. Além disso, parece haver indícios (9) do estabelecimento de efeitos psicológicos através das ligações neurais diretas realizadas entre o neuroepitélio olfativo e o complexo amígdala-hipocampo. O efeito exercido pelos óleos essenciais durante o treino olfativo pode ser, ainda, devido à existência de certos componentes anti-inflamatórios, tais como limoneno, geraniol, 1,8.cineol e eugenol. No entanto, é referido (9) que seja improvável que as concentrações destas moléculas no epitélio olfativo durante a execução do treino olfativo sejam suficientes para desencadear *outcomes* significativos.

Assim e tendo em conta o que é preciso delinear em relação a todos os estudos (1,8,9,11,12), futuros RCT com um número superior de participantes serão fulcrais para se entender de forma adequada a relação entre o treino olfativo e o seu efeito benéfico na disfunção de olfato de longa duração no contexto pós-COVID-19, quando comparados a um grupo de controlo. Terão, também, de ser implementados os mesmos odores a todos os participantes e o mesmo horário de execução, de preferência ao início da manhã ou da tarde, com o objetivo de ampliar as probabilidades de melhoria do estado olfativo, para além de se ensinar os doentes a realizar um treino olfativo adequado, a fim de se conseguir taxas de aderência elevadas necessárias para que ocorra o processo regenerativo. Devem ser comparadas as eficácias de diferentes conjuntos de odores, no sentido de verificar o mais eficiente. Será importante, ainda, investigar a duração e início ideais do treino olfativo que potencia um melhor *outcome* na função olfativa, já que existe a possibilidade (8,12) de uma duração inferior da disfunção do olfato previamente ao início desta terapêutica implicar uma melhoria superior na função olfativa. Além disso, é urgente desenvolver um mecanismo de diagnóstico mais fidedigno e objetivo de distinguir entre hiposmia, anosmia e parosmia (11).

Em suma, apesar da evidência científica ser baixa em certos estudos (9,11), recomenda-se o treino olfativo, preferencialmente ao início da manhã ou da tarde, juntamente com a toma de vitamina A, na tentativa de melhorar a disfunção do olfato em consequência da COVID-19, já que é um método seguro, económico, rápido de ser realizado, sem efeitos adversos associados e eficaz na gestão da disfunção do olfato após uma infeção viral. Da mesma forma, a evidência científica atual não permite, ainda, recomendar a associação do treino olfativo com um corticosteroide nasal tópico, apesar do potencial efeito benefício desta associação, sendo necessários mais estudos para esclarecer completamente esta questão.

Relativamente à série de casos sobre o bloqueio do gânglio estrelado (5), foi observado que 5 dos 6 doentes apresentaram melhorias na função olfativa e no paladar, sendo, em geral, mais acentuada após o bloqueio contralateral, mesmo que essa percentagem de recuperação varie de caso para caso. Tendo em conta que o sistema nervoso autónomo (SNA) medeia o sistema imunitário a combater infeções por meio de ação das catecolaminas libertadas, acredita-se (5) que estas alterações causadas pela COVID-19 são devidas à afetação da cadeia simpática cervical bilateral, o que leva a que o SNA inicie uma cadeia de eventos que sustenta um estado pró-inflamatório a nível sistémico. Isto leva, por sua vez, a que ocorra um funcionamento deficiente do SNA (disautonomia), condição que reduz o fluxo sanguíneo que o cérebro aporta, podendo perturbar as zonas cerebrais responsáveis pelas funções olfativa e do paladar. O bloqueio do gânglio estrelado permite, portanto, aliviar esta hiperresponsividade simpática, retornando o SNA ao seu estado prévio à infeção pelo SARS-CoV-2. Adicionalmente, através deste bloqueio o fluxo sanguíneo cerebral aumenta, o que melhora a *performance* olfativa e da gustação (5).

Posto isto, o bloqueio do gânglio estrelado parece ser uma abordagem promissora no tratamento de doentes com disfunção do olfato persistente em consequência da COVID-19. No entanto, existe um sério viés em relação à amostra muito pequena de apenas 6 doentes deste estudo, bem como a ausência de um grupo de controlo (problema comum a todas as séries de caso). Isto significa que, apesar dos resultados num pequeno grupo parecerem promissores, a evidência ainda é altamente reduzida. Por outro lado, embora os pacientes deste estudo não tenham reportado a ocorrência de nenhum efeito adverso, é possível decorrer, em teoria, ptose temporária, eritema conjuntival, disfonia, disfagia, anestesia hipofaríngea, entre outras complicações após o bloqueio do gânglio estrelado, situações estas que são importantes ter em conta aquando do procedimento (5). Assim, será relevante investigar, em futuros RCT com um maior número de participantes, uma evidência mais concreta sobre a eficácia e segurança desta abordagem, usando métodos mais fidedignos e objetivos aquando da análise da função olfativa para validar os resultados auto-reportados pelos doentes. Complementarmente, é relevante investigar o momento certo e a frequência da realização do bloqueio do gânglio estrelado para otimizar os resultados, isto porque o intervalo entre o primeiro bloqueio e o bloqueio contralateral pode interferir com os *outcomes* constatados, cenário não averiguado por este estudo (5). Sendo assim, não se recomenda a adoção desta estratégia na abordagem clínica de doentes com disfunção do olfato de longa duração na sequência da COVID-19, pelo menos, de imediato.

No que diz respeito à revisão sistemática que pretendeu apurar a eficácia da administração de insulina intranasal (7), os resultados obtidos sugerem que esta seja uma abordagem promissora no tratamento da disfunção do olfato pós-COVID-19. Dentro dos mecanismos através dos quais a insulina potencia esta recuperação, suspeita-se (7) que a insulina possa modular a atividade dos recetores olfativos localizados nos cílios de neurónios sensoriais olfativos, os quais transduzem em sinais elétricos as moléculas odorantes com que entram em contacto, a fim do cérebro interpretar a informação. A insulina poderá interferir, portanto, na sensibilização e recetividade dos variados odores ao ligar-se, quer diretamente, como indiretamente, mediante vias de sinalização a estes recetores. Por outro lado, a insulina poderá intervir no processamento neural da informação olfativa pelo cérebro ao influenciar a conectividade e atividade de neurónios localizados no sistema olfativo cerebral (córtex piriforme, amígdala e bulbo olfativo), modificando, deste modo, a assimilação e o processamento da informação olfativa, o que culmina na afetação da função olfativa (7).

Nesta revisão (7) houve 2 estudos que tiveram como objetivo investigar a eficácia da abordagem supracitada em doentes com anosmia. Para isso, Mohamad (7) examinou a efetividade da administração de películas de insulina de dissolução rápida 2 vezes por semana durante 4 semanas e evidenciou que as pontuações de deteção e discriminação olfativas foram significativamente superiores comparativamente às do grupo de controlo. Já Schöpf (7) apenas administrou uma dose única de insulina intranasal, indicando melhorias no limiar olfativo, um leve incremento na discriminação olfativa e uma diminuição na identificação olfativa. Estes dados parecem sugerir que a frequência e a dose de insulina administrada podem ter influência positiva nos resultados constatados com esta abordagem terapêutica (7).

Outros estudos pretenderam objetivar a eficácia da aplicação de insulina intranasal em indivíduos saudáveis, havendo evidência de estudos anteriores (7) que afeta negativamente a função olfativa nestes. Neste sentido, Thanarajah (7) demonstrou que a administração de insulina intranasal melhorou o limiar olfativo, sem nenhuma influência na discriminação. Rodriguez-Raecke (7), ao estudar a sensibilidade para n-butanol e amendoins, verificou que a administração de insulina levou a uma redução significativa na sensibilidade para n-butanol nos indivíduos do sexo feminino, o que não ocorreu nos do sexo masculino. Além disso, não houve nenhum efeito na sensibilidade para amendoins nos indivíduos de ambos os sexos. Brünner (7), corroborando os resultados obtidos por Rodriguez-Raecke, também constatou uma redução significativa na sensibilidade para n-butanol, comparativamente ao grupo de controlo, sem haver diferenças significativas em ambos os grupos no que diz respeito à discriminação. Isto significa que a sensibilidade olfativa foi prejudicada para um odor não alimentar,

enquanto que a discriminação não foi afetada. Sabendo que (7) a sensibilidade olfativa é regulada pelo sistema olfativo periférico e a discriminação por zonas cerebrais superiores, é possível inferir que a insulina intranasal não atinge essas áreas. Adicionalmente, Thanarajah (7) também referiu que o efeito da aplicação da insulina intranasal no limiar olfativo é dependente da dose administrada, com uma melhoria superior nas doses de 100 UI e 160 UI, isto é, doses mais elevadas de insulina intranasal implicam uma melhoria superior no limiar olfativo, enquanto que níveis de insulina sistémicos mais elevados reduzem a *performance* olfativa.

No que toca à diferença de melhoria da sintomatologia entre indivíduos de ambos os sexos, Thanarajah (7), a fim de evitar as mudanças hormonais na função olfativa, apenas considerou indivíduos do sexo masculino no seu estudo; Brünner (7) inclui indivíduos de ambos os sexos, mas separou as sessões por 28 dias em concordância com o ciclo menstrual das participantes para evitar o seu efeito na função olfativa, e Rodriguez-Raecke (7) também incorporou indivíduos de ambos os sexos, tendo-se verificado diferenças nos *outcomes*, como foi referido em cima. Consideraram que esta diferença seria devida à diferença na regulação da sinalização da leptina e da insulina entre indivíduos do sexo masculino e feminino.

O artigo refere que outros estudos estão a decorrer no sentido de perceber de uma forma mais explícita o efeito que a insulina intranasal exerce no tratamento da disfunção descrita (7).

Como não foram descritas complicações após esta abordagem, a administração de insulina intranasal poderá ser segura em doses e formulações diferentes. De facto, comparativamente a outras abordagens terapêuticas, a aplicação de insulina apresenta a vantagem de a insulina ser uma hormona natural que existe no organismo humano, tendo perfil de segurança bem reconhecido. Porém, são necessários outros RCT para comprovar, efetivamente, a eficácia e segurança da aplicação de diferentes doses de insulina intranasal no tratamento da disfunção do olfato de longa duração no contexto pós-COVID-19, bem como procurar encontrar a dose ideal de insulina e o efeito de diferentes odores para obter os melhores resultados. Deve, ainda, ser investigada a segurança a longo prazo e os eventuais efeitos adversos desta terapêutica, assim como clarificar a resposta da insulina intranasal em indivíduos de sexos diferentes.

Uma limitação deste estudo remete para o reduzido número de participantes nos 6 estudos referidos (49 no de Mohamad, 33 no de Thanarajah, 30 no de Rodriguez-Raecke, 38 no de Rezaeian, 10 no de Schöpf e 17 no de Brünner). Deste modo, o nível de evidência científica é baixo. Outro aspeto que tem especial importância reside no facto de o artigo (7) não reportar a inclusão de doentes com DM, ficando os efeitos desta abordagem e potenciais efeitos secundários desconhecidos nestes doentes. Futuros RCT devem

introduzir doentes com DM para se compreender a viabilidade da aplicação de insulina intranasal nos doentes com esta patologia. Assim e tendo em conta o nível de evidência científica atual, não se recomenda a adesão desta estratégia na abordagem clínica de doentes com disfunção do olfato de longa duração na sequência da COVID-19, pelo menos, de imediato.

No que toca à administração de PRP nas fendas olfativas (10), os resultados parecem favoráveis e concordantes no sentido de declarar esta técnica como potencialmente eficaz no tratamento de doentes com disfunção do olfato persistente pós-COVID-19. Este procedimento era usado, tendo como foco a área da Otorrinolaringologia, na gestão de fístulas cervicais, perfuração da membrana timpânica e em cicatrizes nas pregas vocais, sendo os resultados promissores (10). Também se trata de uma antiga abordagem utilizada em Ortopedia, Cirurgia Plástica, Reabilitação e na Dermatologia (10). Fisiologicamente, o PRP localizado na mucosa nasal irá libertar fatores anti-inflamatórios e pró-regenerativos das plaquetas, o que leva à *upregulation* de certos fatores dos tecidos olfativos, tais como fatores de crescimento do endotélio vascular, fatores de crescimento e de transformação, fator de crescimento epidérmico e fator de crescimento *insulin-like*. É referido (10) que, em doentes com disfunção do olfato, o vírus causador desta condição poderá se encontrar de forma permanente na região olfativa, originando uma inflamação do neuroepitélio, o que leva a que a perda do olfato recidive ou seja duradoura no tempo. Deste modo, o efeito anti-inflamatório produzido pelo PRP poderá colmatar esta inflamação crónica, sustentando a regeneração dos tecidos olfativos, sendo, portanto, este processo notável em doentes com disfunção do olfato em consequência da COVID-19. Adicionalmente, foi referido (10) que o PRP poderá facilitar a neuroregeneração e a renovação dos axónios.

A duração média da realização deste procedimento foi de 18.4 minutos, sendo possível afirmar que se trata de uma técnica rápida. Para além disso e pelo facto do PRP ser um componente biológico autólogo proveniente do sangue de um paciente, é correto reiterar que não existe risco de transmissão de doenças, de rejeição ou a ocorrência de um acontecimento sanguíneo adverso, sendo este, portanto, um produto seguro e de fácil manipulação. Estas são as 2 grandes vantagens da aplicação de PRP nas fendas olfativas de doentes que se encontram no quadro supramencionado. Porém, convém realçar que, devido ao risco de coagulação, o PRP tem de ser administrado nos minutos após o final da centrifugação (foi reportado que 2 doentes sofreram um episódio vasovagal, o que retardou a aplicação de PRP, levando à coagulação do plasma desses pacientes). Todavia, considerando a ausência de um grupo de controlo e o reduzido número de pacientes no momento de *follow-up* (37 participantes), não se pode estabelecer formalmente a

eficácia desta terapêutica. Futuros RCT com um maior número de participantes seriam fundamentais para se constatar factualmente a eficácia desta abordagem em relação ao tratamento placebo (10). Posto isto, não se recomenda a aceitação desta estratégia na abordagem clínica de doentes com disfunção do olfato de longa duração na sequência da COVID-19, pelo menos, de imediato.

No que concerne a administração de agentes quelantes, os resultados dos estudos (4,6) evidenciam o potencial benefício da aplicação de DTPA e EDTA na gestão da disfunção do olfato pós-COVID-19 ao reduzir a concentração de catiões de cálcio nas secreções nasais de doentes no contexto referido e, por conseguinte, ocorrer uma melhoria da função olfativa destes, passando a sintomatologia de anosmia para hiposmia. De facto, estes 2 agentes quelantes possuem a capacidade de se ligarem a iões metálicos divalentes e trivalentes, nomeadamente ao ião cálcio. Isto é importante, uma vez que o meio iónico das fendas olfativas, apesar de constituir apenas 1% das secreções nasais (6), desempenha um papel crucial na transmissão da informação olfativa desde o lúmen nasal aos centros superiores, segundo um mecanismo de feedback negativo, isto é, um mecanismo inibitório (4,6). O cálcio, com a ajuda da calmodulina, regula a sensibilidade do monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) aos *cyclic nucleotide-gated channels* durante a resposta olfativa ao entrar para o volume dentro dos cílios olfativos, o que leva a um aumento do limiar destes canais ao cAMP, diminuindo o influxo de corrente positiva (4,6). Desta forma, dá-se um incremento do cálcio intra-ciliar, o que estabelece uma ação negativa em várias fases do mecanismo de transmissão do olfato (4,6), mais propriamente na redução da produção de cAMP intracelular devido à fosforilação de adenilil ciclase (um processo dependente de cálcio), levando à atenuação da ativação dos canais controlados por *cyclic nucleotides* (4). Deste modo, ao reduzir a concentração do catião cálcio livre intranasal, pode ocorrer uma melhoria do processo olfativo, levando ao retorno do olfato a níveis prévios à infeção por COVID-19 (4,6). Assim sendo, a alteração destes níveis iónicos pode levar à apresentação e ao desenvolvimento de muitas doenças (6).

Os resultados obtidos nestes ensaios são válidos, pois utilizam o *Sniffin' Sticks test* para apurar o estado da função olfativa dos doentes antes e após a terapêutica aplicada. A fim de validar a eficácia de DTPA e EDTA no tratamento de doentes com disfunção do olfato pós-COVID-19, futuros RCT com um número superior de participantes serão necessários. Da mesma forma, seria interessante perceber qual destes compostos é o mais eficaz na abordagem destes doentes, desfecho que não foi investigado nos estudos, ou determinar um outro agente quelante mais eficiente quando comparado com os supramencionados (4,6). Para além disso, a investigação com EDTA (6), por não ter

constituído um grupo que adotou apenas a aplicação de EDTA, não avaliou se a administração isolada deste quelante apresenta uma eficácia superior comparativamente ao treino olfativo, o que seria relevante para perceber a abordagem mais pertinente a adotar na prática clínica. Dada a atual evidência científica e os efeitos adversos reportados, não se recomenda a adoção desta prática na abordagem clínica de doentes com disfunção do olfato de longa duração na sequência da COVID-19, pelo menos, de imediato.

No ensaio clínico encaminhado por Arianna Di Stadio e colab (2), os resultados evidenciaram a eficácia superior da terapia combinada de um-PEA-LUT com treino olfativo na recuperação da função olfativa, comparativamente à adoção isolada do treino olfativo e de um-PEA-LUT, o que poderá simbolizar um efeito aditivo ou sinérgico.

Este suplemento contém PEA, um composto produzido pelas células da glia, e luteolina, um extrato flavonoide com características antioxidativas e anti-inflamatórias (2). Para além dos efeitos que o treino olfativo poderá ter no sistema olfativo, como já foi mencionado acima, a toma de um-PEA-LUT parece ajudar esta abordagem nas modificações que esta origina ao proporcionar um ambiente regenerativo mais favorável. Assim, as propriedades anti-neuroinflamatórias de um-PEA-LUT diminuem a inflamação no bulbo olfatório, permitem o crescimento normal de neurónios imaturos, podendo, nos doentes com disfunção do olfato, favorecer o crescimento de novo dos neurónios olfativos. A ultramicronização deste produto aumenta a biodisponibilidade, levando à diminuição da proliferação e desgranulação mastocitária, das espécies de oxigénio reativas e estimulando a passagem da microglia do estado M1, estado neurotóxico e inflamatório, para o estado M2, caracterizado por ser neuroprotetor e anti-inflamatório. Tendo em conta que a COVID-19 provoca alterações à microglia, esta terapêutica poderá ajudar doentes com disfunção do olfato no contexto descrito a melhorar a resposta ao treino olfativo, incrementando a sua função olfativa. No entanto, como a melhoria da *performance* olfativa apresentada no grupo que tomou um-PEA-LUT foi apenas ligeiramente superior ao grupo que praticou treino olfativo, não se pode extrapolar um significado clínico válido, dada esta diferença mínima. É possível inferir, também, que a toma única diária de um-PEA-LUT é suficiente para produzir uma melhoria na função olfativa, quando comparada à toma deste suplemento 2 vezes ao dia (2).

Este estudo apresenta algumas limitações, tais como a heterogeneidade clínica dos doentes incluídos e a avaliação da função olfativa ter tido em conta apenas o parâmetro identificação da pontuação TDI (daí se ter considerado a melhoria da função olfativa como o aumento de 3 pontos no teste olfativo). Posto isto, não foi possível avaliar se o

tratamento com um-PEA-LUT 1 vez ao dia melhorou os parâmetros da deteção e do limiar olfativo, sendo necessários outros estudos utilizando todos os parâmetros da pontuação TDI para revalidar os resultados. Complementarmente, um número significativo dos participantes saiu do estudo, o que leva a vieses entre os vários grupos associados ao sexo e à função olfativa. Futuros RCT serão necessários para examinar o processo anti-neuroinflamatório e para perceber a disposição nos tecidos neuronais afetados pela COVID-19 usando análises de biomarcadores e integrando avaliações farmacocinéticas. Para além disso, será relevante, ainda, perceber se haverá alterações na função olfativa em períodos superiores a 90 dias, a fim de aperfeiçoar esta abordagem terapêutica (2).

Relativamente à revisão sistemática realizada por Lisa O' Byrne e colab (3), os resultados apresentados indicaram uma melhoria da função olfativa, tanto para a abordagem com PEA e luteolina, como para a aplicação de corticosteroides sistémicos juntamente com um corticosteroide nasal/mucolítico/descongestionante. Estes *outcomes* permitem afirmar que estes 2 métodos poderão ser eficazes em tratar a disfunção do olfato de longa duração que decorre da infeção por SARS-CoV-2. Todavia, estes resultados não são estatisticamente válidos, devido à pequeníssima amostra (um total de 30 participantes), por isso não se pode concluir se existem benefícios ou riscos associados a estas terapêuticas. Para além disso, este estudo não avaliou a função olfativa após os 30 dias na 1<sup>a</sup> abordagem e 40 dias na 2<sup>a</sup>, desconhecendo-se se houve alterações na *performance* olfativa após estes períodos de *follow-up* (3).

Posto isto, apesar de a evidência científica ser reduzida, incentiva-se a adoção do treino olfativo juntamente com a toma única diária de um-PEA-LUT na tentativa de tratar a disfunção do olfato no contexto referido, já que ambas as medidas são seguras, rápidas e sem efeitos adversos associados. Contrariamente, não se recomenda a aplicação de um corticosteroide sistémico com um corticosteroide nasal/mucolítico/descongestionante, pois a evidência científica deste procedimento é baixa.

## **1 - Limitações gerais da revisão sistemática**

Um ponto que não foi referido em nenhum dos artigos é a partir de que momento se considera, efetivamente, que um indivíduo possui disfunção do olfato persistente estabelecida no contexto pós-COVID-19. De facto, os 12 artigos científicos incluídos nesta revisão retratam doentes com disfunção do olfato de diferentes durações no tempo. Isto acarreta um certo nível de viés, uma vez que, tendo em conta estas diferenças temporais, os *outcomes* constatados nos estudos podem estar alterados, levando a considerar falsos factos e a conceituar potenciais estratégias de tratamento erradamente.

Outro tópico relevante, e que não foi tido em consideração, remete para o facto de que a preocupação principal dos estudos foi a eficácia de diferentes abordagens na gestão da disfunção do olfato de longa duração e não em agrupar nos estudos doentes com a mesma estirpe do SARS-CoV-2 ou estirpes semelhantes no que concerne à clínica que originam. Isto poderá ter alterado os resultados obtidos, levando a eventuais erros aquando da extrapolação de medidas terapêuticas, já que diferentes estudos realizados em diferentes períodos temporais implicam a consideração de doentes que ficaram infetados com estirpes diferentes do SARS-CoV-2, podendo ter virulências discrepantes e originar sintomatologia díspar entre si. Futuros estudos deverão ter como um dos seus pilares fundamentais a situação epidemiológica deste vírus, com o objetivo de obter resultados precisos e, deste modo, conseguir apresentar tratamentos com maior rigor científico.

Outro aspeto que é relevante realçar, e que limita o estabelecimento de medidas terapêuticas, reside no facto de nenhum estudo comparar a taxa de recuperação da função olfativa entre indivíduos do sexo masculino e feminino (exceto o artigo que refere a administração de insulina intranasal (7)). Seria pertinente investigar sobre este tópico, uma vez que poderá ser vantajoso aquando do estabelecimento de tratamentos contra a disfunção do olfato para ambos os sexos.

É possível, ainda, haver um certo viés devido à carga de comorbilidades e patologias de certos participantes, o que poderá ter interferido nos *outcomes* constatados.

Quanto às limitações inerentes da presente revisão sistemática, o facto de apenas a base de dados *PubMed*/MEDLINE ter sido examinada, considerando artigos científicos escritos apenas em inglês e a impossibilidade de acesso a certos estudos não permitem descartar um viés de publicação e seleção. Da mesma forma, o número de artigos incluídos nesta revisão pode ser escasso para a construção de conclusões definitivas.



## **Conclusão**

A gestão dos doentes com disfunção do olfato de longa duração em consequência da COVID-19 continua a ser um assunto preocupante no dia a dia dos indivíduos afetados, já que não existe, atualmente, uma estratégia definitiva para a sua resolução, o que constitui um risco acrescido para potenciais situações que podem afetar a segurança desta população. Vários estudos foram incluídos nesta revisão sistemática de literatura com o intuito de recolher a evidência científica atual acerca das possíveis abordagens terapêuticas que poderão ter um impacto benéfico no tratamento da disfunção mencionada, assim como a segurança da sua aplicação e eventuais efeitos adversos ou agravamentos da sintomatologia. Todos os métodos abordados nas secções acima apresentaram resultados promissores, conduzindo a uma melhoria da função olfativa de doentes com disfunção do olfato persistente na condição referida, o que remete para a possibilidade da sua aplicação na prática clínica médica. No entanto, dadas as limitações citadas, algumas das abordagens não devem fazer parte dos tratamentos a oferecer a estes doentes, pelo menos, de imediato. Recomenda-se a realização de novos RCT com metodologias mais rigorosas e robustas e que permitam introduzir, com mais segurança e de forma definitiva, o bloqueio do gânglio estrelado, a administração de insulina e agentes quelantes intranasais e de PRP nas fendas olfativas como terapêuticas válidas para contornar a disfunção do olfato persistente pós-COVID-19. O mesmo se aplica para o uso de corticosteroides e irrigação nasal.

### **1 - Prática clínica**

Tendo em conta que o treino olfativo é uma medida comprovadamente eficaz no tratamento da disfunção do olfato pós-viral e perante o atual conhecimento científico de acordo com os estudos apresentados, preconiza-se o treino olfativo, preferencialmente ao início da manhã ou da tarde, juntamente com a toma de vitamina A ou a toma única diária de um-PEA-LUT, na tentativa de tratar a disfunção do olfato de longa duração no contexto da COVID-19. Simultaneamente, considera-se importante a adoção de uma dieta saudável, a prática de atividade física regular e a cessação tabágica (se aplicável).



## Referências bibliográficas

1. Chung TWH, Zhang H, Wong FKC, Sridhar S, Lee TMC, Leung GKK, 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.* 30 de junho de 2023;13(7):1014.
2. 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.* novembro de 2023;280(11):4949–61.
3. O’Byrne L, Webster KE, MacKeith S, Philpott C, Hopkins C, Burton MJ. Interventions for the treatment of persistent post-COVID-19 olfactory dysfunction. Cochrane ENT Group, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 5 de setembro de 2022 [citado 13 de março de 2024];2022(9). Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD013876.pub3>
4. 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.* julho de 2023;44(4):103871.
5. Kalava A, Benyahia SA, Tico Calzada R, Staat CM. Efficacy of Stellate Ganglion Block in Treating Long-Term COVID-19-Related Olfactory and Gustatory Dysfunction: A Case Series. *Cureus* [Internet]. 25 de junho de 2023 [citado 13 de março de 2024]; Disponível em: <https://www.cureus.com/articles/161136-efficacy-of-stellate-ganglion-block-in-treating-long-term-covid-19-related-olfactory-and-gustatory-dysfunction-a-case-series>
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. *Am J Rhinol Allergy.* novembro de 2023;37(6):630–7.
7. AlBilasi TM, Alanazi RM, AlDhawi LF, Albathi AA. Outcome and Safety of Insulin in the Management of Smell Loss: A Systematic Review. *Ear Nose Throat J.* 29 de setembro de 2023;01455613231201028.

8. Alarfaj AA, Aldrweesh AK, Aldoughan AF, Alarfaj SM, Alabdulqader FK, Alyahya KA. Olfactory Dysfunction following COVID-19 and the Potential Benefits of Olfactory Training. *J Clin Med*. 18 de julho de 2023;12(14):4761.
9. Donelli D, Antonelli M, Valussi M. Olfactory training with essential oils for patients with post-COVID-19 smell dysfunction: A case series. *Eur J Integr Med*. junho de 2023;60:102253.
10. Lechien JR, Le Bon SD, Saussez S. Platelet-rich plasma injection in the olfactory clefts of COVID-19 patients with long-term olfactory dysfunction. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. maio de 2023;280(5):2351–8.
11. Schmidt F, Azar C, Goektas O. Treatment of Olfactory Disorders After SARS – CoViD 2 Virus Infection. *Ear Nose Throat J*. 28 de março de 2023;014556132311684.
12. Yaylacı A, Azak E, Önal A, Aktürk DR, Karadenizli A. Effects of classical olfactory training in patients with COVID-19-related persistent loss of smell. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. fevereiro de 2023;280(2):757–63.