

Modalidades de tratamento para anosmia e hiposmia pós-COVID-19: uma revisão sistemática

Treatment modalities for post-COVID-19 anosmia and hyposmia: a systematic review

Modalidades de tratamiento para la anosmia e hiposmia post-COVID-19: una revisión sistemática

Recebido: 11/04/2022 | Revisado: 19/04/2022 | Aceito: 28/04/2022 | Publicado: 30/04/2022

Igor Nogueira Veloso Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4831-9497>

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Brasil

E-mail: igorcarvalho18.1@bahiana.edu.br

Pablo Pinillos Marambaia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3294-6090>

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Brasil

Instituto de Otorrinolaringologia Otorrinos Associados, Brasil

E-mail: pablomarambaia@bahiana.edu.br

Resumo

Objetivo: Analisar as principais estratégias de tratamento para anosmia e hiposmia pós-COVID-19. **Métodos:** Revisão Sistemática norteada pelo PRISMA. Os estudos foram buscados entre fevereiro e setembro de 2021, nas fontes de dados eletrônicas do Pubmed, Cochrane (CENTRAL), LitCOVID e BVS. Os critérios de inclusão foram ensaios clínicos publicados de dezembro de 2019 até setembro de 2021, sobre pacientes com manutenção dos distúrbios olfatórios pós-COVID-19, e as principais estratégias de tratamento existentes foram analisadas. Os critérios de exclusão foram estudos publicados antes de dezembro de 2019, realizados em pacientes menores de 18 anos e outros tipos de delineamentos. A análise do risco de viés foi realizada através da ferramenta ROB 2.0 para os ensaios clínicos randomizados, e a ROBINS-I para os não randomizados. **Resultados:** Cinco artigos foram selecionados. Um total de 237 pacientes com manutenção dos distúrbios olfatórios pós-COVID-19 foi avaliado. O acompanhamento da função olfatória dos pacientes variou de no mínimo 03 semanas e no máximo 10 semanas. As modalidades de tratamento que demonstraram maiores benefícios à função olfatória desses pacientes foram os corticosteroides e o treinamento olfatório. **Conclusão:** O tratamento para anosmia e hiposmia pós-COVID-19 deve ser iniciado após duas semanas do início dos sintomas olfativos. O uso de corticosteroides e a prática do treinamento olfatório são as modalidades de tratamento que apresentaram as melhores evidências em relação à recuperação da função olfatória. Outras modalidades menos convencionais carecem de evidências mais robustas e ainda não podem ser recomendadas.

Palavras-chave: COVID-19; SARS-COV-2; Anosmia; Hiposmia; Tratamento.

Abstract

Objective: To analyze the main treatment strategies for post-COVID-19 anosmia and hyposmia. **Methods:** Systematic review guided by PRISMA. The studies were searched between February and September 2021, in the electronic data sources of Pubmed, Cochrane (CENTRAL), LitCOVID and BVS. Inclusion criteria were clinical trials published from December 2019 to September 2021, on patients with maintenance of post-COVID-19 olfactory disorders, and the main existing treatment strategies were analyzed. Exclusion criteria were studies published before December 2019, performed in patients under 18 years of age and other types of study designs. Risk of bias analysis was performed using the ROB 2.0 tool for randomized clinical trials, and ROBINS-I for non-randomized trials. **Results:** Five articles were selected. A total of 237 patients with maintenance of post-COVID-19 olfactory disorders were evaluated. The follow-up of the patients' olfactory function ranged from a minimum of 3 weeks to a maximum of 10 weeks. The treatment modalities that demonstrated the greatest benefits to the olfactory function of these patients were corticosteroids and olfactory training. **Conclusion:** Treatment for post-COVID-19 anosmia and hyposmia should be started two weeks after the onset of olfactory symptoms. The use of corticosteroids and the practice of olfactory training are the treatment modalities that presented the best evidence regarding the recovery of olfactory function. Other less conventional modalities lack more robust evidence and cannot yet be recommended.

Keywords: COVID-19; SARS-COV-2; Anosmia; Hyposmia; Treatment.

Resumen

Objetivo: Analizar las principales estrategias de tratamiento de la anosmia e hiposmia post-COVID-19. **Métodos:** Revisión sistemática guiada por PRISMA. Los artículos fueron buscados entre febrero y septiembre de 2021, en las fuentes de datos electrónicos de Pubmed, Cochrane (CENTRAL), LitCOVID y BVS. Los criterios de inclusión fueron

ensayos clínicos publicados desde diciembre de 2019 hasta septiembre de 2021, en pacientes con persistencia de trastornos del olfato post-COVID-19, y se analizaron las principales estrategias de tratamiento existentes. Los criterios de exclusión fueron estudios publicados antes de diciembre de 2019, realizados en pacientes menores de 18 años y otros tipos de diseños. El análisis del riesgo de sesgo se realizó con la herramienta ROB 2.0 para ensayos clínicos aleatorizados y ROBINS-I para ensayos no aleatorizados. Resultados: Se seleccionaron cinco artículos. Se evaluaron un total de 237 pacientes con persistencia de trastornos olfativos post-COVID-19. El seguimiento de la función olfativa de los pacientes osciló entre un mínimo de 3 semanas y un máximo de 10 semanas. Las modalidades de tratamiento que demostraron mayores beneficios para la función olfativa de estos pacientes fueron los corticoides y el entrenamiento olfativo. Conclusión: El tratamiento de la anosmia e hiposmia post-COVID-19 debe iniciarse dos semanas después del inicio de los síntomas olfativos. El uso de corticoides y la práctica del entrenamiento olfativo son las modalidades de tratamiento que presentaron mejor evidencia en cuanto a la recuperación de la función olfativa. Otras modalidades menos convencionales carecen de evidencia más sólida y aún no pueden recomendarse.

Palabras clave: COVID-19; SARS-COV-2; Anosmia; Hiposmia; Tratamiento.

1. Introdução

A nova Síndrome Respiratória Aguda Grave de Coronavírus (SARS-COV-2) é o agente causador da doença com amplo espectro de gravidade e mortalidade na população mundial (Wu & McGoogan, 2020). Embora o primeiro caso tenha acontecido em dezembro de 2019, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou que se trata de uma pandemia apenas em março de 2020. Atualmente, mais de 240 milhões de pessoas foram infectadas, ocasionando o exorbitante número de aproximadamente 4,9 milhões de óbitos (*WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data*, n.d.).

Inicialmente, estudos chineses não deram destaque à anosmia no contexto da COVID-19. O primeiro relato do sintoma olfativo na Ásia, foi na cidade de Wuhan em Abril de 2020, no qual a prevalência do mesmo foi de apenas 5,1% nos pacientes hospitalizados (Mao et al., 2020). Nesse sentido, algumas entidades se manifestaram como a Associação Britânica de Otorrinolaringologia (ENTUK), sugerindo o autoisolamento do paciente em caso de anosmia e debatendo a importância das equipes de saúde usarem os equipamentos de proteção individual (EPIs) de forma adequada (Kumar, B. Nirmal, 2020). No Brasil, a Associação Brasileira de Otorrinolaringologia (ABORL) em sua 4ª nota de orientação, diz que a presença de anosmia súbita, na ausência de obstrução nasal concomitante, deve-se suspeitar de COVID-19 (*ABORL-CCF - 4ª Nota de Orientação aos médicos otorrinolaringologistas sobre COVID-19*, n.d.).

Foi verificado que a anosmia pode aparecer antes, durante ou após os sintomas gerais (Lechien et al., 2020) e a maioria dos pacientes se recupera em até três semanas, com tempo médio de sete dias (Lee et al., 2020). No entanto, alguns casos podem perdurar por tempo indeterminado (Lechien et al., 2020), agravando os diversos distúrbios em áreas importantes inerentes à esse sintoma como na apreciação alimentar, detecção de odores perigosos, higiene oral, o que acaba gerando um impacto nas relações sociais do paciente e reduzindo sua qualidade de vida (Croy et al., 2014).

Haja vista as recentes evidências e a importância dos distúrbios olfatórios, cientistas e entidades internacionais de saúde têm se esforçado para determinar as principais modalidades de tratamento para o sintoma. Assim, o objetivo desse estudo é analisar as principais estratégias de tratamento para anosmia e hiposmia que têm sido utilizadas para os pacientes no contexto pós COVID-19.

2. Metodologia

2.1 Métodos

O estudo consiste numa revisão sistemática que buscou responder a seguinte pergunta: “Quais as principais modalidades de tratamento para anosmia e hiposmia pós COVID-19?”, construída com a estratégia PICO (Santos et al., 2007). A escrita da revisão utilizou como referência as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and

Meta-Analyses Statement (Page et al., 2021). O protocolo foi registrado em março de 2021 no International Prospective Register of Systematic Reviews – PROSPERO (<https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>) sob o número de registro CRD42021233360.

2.2 Estratégia de Busca

As buscas nas fontes de dados eletrônicas foram realizadas entre fevereiro e setembro de 2021 pelos dois autores, por meio da combinação de palavras-chave, incluindo termos descritores do Medical Subject Headings (MeSH). Os termos usados para a busca foram relacionados à população analisada (Coronavirus) e aos parâmetros estudados (Olfaction loss, Anosmia, Hiposmia), combinado com as estratégias de tratamento para esses distúrbios olfativos (Treatment).

Após definição das palavras-chaves e sinônimos, a estratégia de busca foi formada com o auxílio dos operadores booleanos (AND e OR) com o objetivo de criar um algoritmo de busca. As seguintes bases de dados eletrônicas foram utilizadas para busca dos estudos: PubMed, Cochrane (via CENTRAL), LitCOVID e BVS.

Exemplo da estratégia de busca: (COVID-19 OR SARS-COV-2 OR CORONAVIRUS) AND (ANOSMIA OR HYPOSMIA OR OLFATORY DISORDERS OR OLFACTION DISORDERS OR LOSS OF SMELL) AND (TREATMENT).

Os artigos identificados a partir da busca foram exportados por meio da extensão .ris e adicionados na plataforma Rayyan (*Rayyan – Intelligent Systematic Review*, n.d.), que auxiliou na seleção dos estudos incluídos na revisão sistemática.

2.3 Critérios de Elegibilidade

Foram incluídos ensaios clínicos publicados a partir de dezembro de 2019 a setembro de 2021 sobre as principais estratégias de tratamento para pacientes com manutenção dos distúrbios olfatórios (hiposmia e anosmia) pós-COVID-19. O desfecho de interesse foi a melhora da função olfatória. Foram excluídos artigos publicados antes de dezembro de 2019 e/ou realizados com menores de 18 anos. Também não foram considerados estudos com outros tipos de delineamentos.

2.4 Extração dos Dados

Inicialmente, foram excluídos os artigos em duplicidade. Em seguida, os autores do estudo fizeram a leitura dos títulos e resumos de cada trabalho pré-selecionado, a fim de identificar somente os estudos que preencham corretamente os critérios de inclusão. Após isso, foram eleitos os artigos para a então leitura completa, sendo selecionados definitivamente apenas os artigos que assegurassem os critérios desta revisão sistemática. Quaisquer divergências entre os autores foram resolvidas por discussão e consenso posterior entre ambos.

Os autores coletaram os dados por meio de um formulário pré-definido. Os dados extraídos dos estudos incluídos foram: título do trabalho, autor, desenho do estudo, local de estudo, tamanho da amostra, idade e gênero da amostra, duração prévia dos sintomas, tratamento utilizado e seu protocolo, comparador, período de seguimento, método de avaliação da função olfatória e os resultados.

Os dados definidos previamente foram descritos em tabelas. Assim, para compilação deles e criação das tabelas, foi utilizado o programa Microsoft Office Excel® 2016.

2.5 Avaliação do Risco de Viés dos Artigos Incluídos

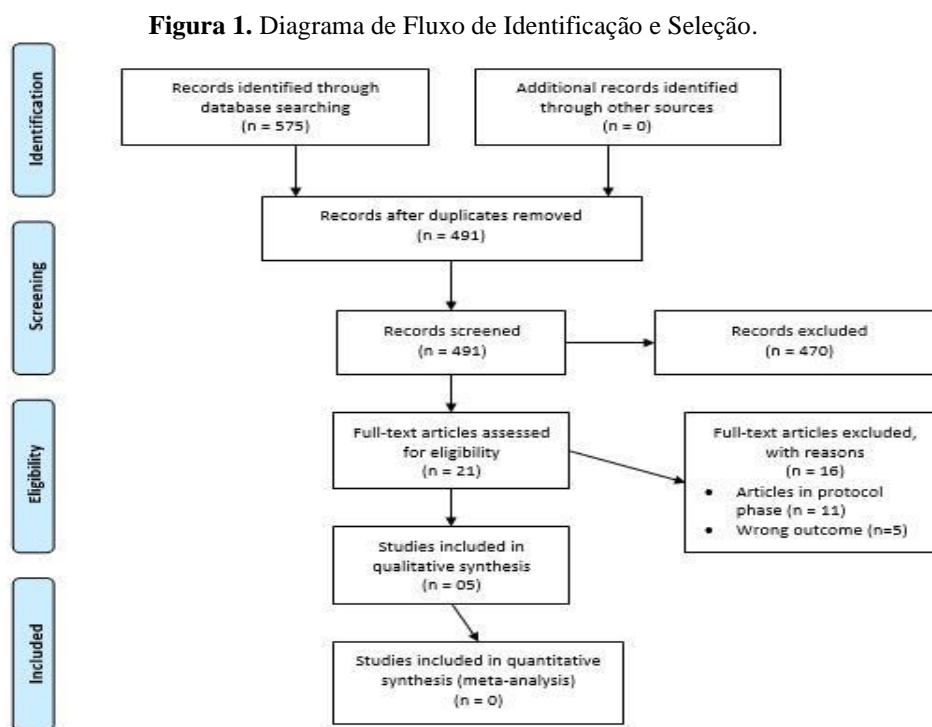
O risco de viés dos artigos selecionados foi avaliado através de duas ferramentas de análise. Para os ensaios clínicos randomizados e não randomizados, foram utilizadas, respectivamente, as ferramentas da Cochrane RoB 2.0 (*Risk of Bias 2 (RoB 2) tool | Cochrane Methods*, n.d.) e ROBINS-I (*ROBINS-I tool | Cochrane Methods*, n.d.).

Foi utilizado a plataforma Robvis (McGuinness & Higgins, 2020) para a construção dos gráficos do risco de viés.

3. Resultados

3.1 Identificação e Seleção dos Estudos

Durante essa etapa, foi utilizado o programa Rayyan (*Rayyan – Intelligent Systematic Review*, n.d.) para auxílio na identificação e seleção dos estudos. Foram identificados 575 artigos em quatro bases de dados. Após a eliminação de 84 artigos duplicados, foram selecionados 491 artigos para a leitura dos títulos e resumos. Desses, foram excluídos 470 artigos (409 artigos tratavam de assuntos não relevantes para o tema proposto, e 61 artigos possuíam desenhos de estudo não compatíveis com a presente revisão sistemática) e os outros 21 artigos foram selecionados para leitura integral do texto. Após a leitura, 11 artigos foram excluídos por estarem na fase de protocolo e outros 05 por terem desfechos diferentes do esperado para essa revisão. Dessa forma, apenas 05 artigos foram selecionados para compor a amostra dessa revisão e eles estão demonstrados na Tabela 1. Todo o processo de seleção está descrito na figura 01, que demonstra o diagrama de fluxo Prisma para seleção dos estudos.



Fonte: Autores (2022).

3.2 Avaliação do Risco de Viés

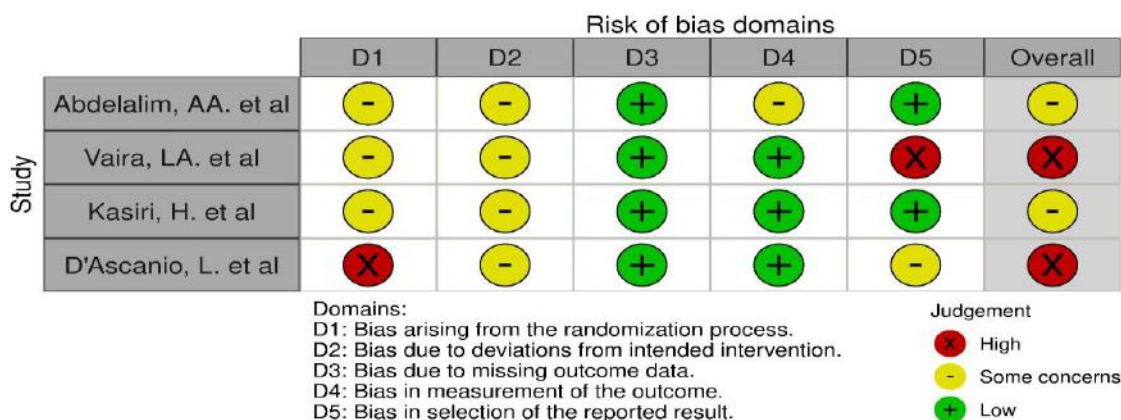
A avaliação tomou como base as diretrizes das ferramentas de análise da Cochrane para ensaios clínicos randomizados (*Risk of Bias 2 (RoB 2) tool | Cochrane Methods*, n.d.) e não randomizados (*ROBINS-I tool | Cochrane Methods*, n.d.). Foi utilizado a ferramenta ROBVIS (McGuinness & Higgins, 2020) para construção dos gráficos do risco de viés.

Em primeira análise, verifica-se na Figura 2 a avaliação por trabalho incluído na revisão através da RoB 2.0. Percebe-se que o risco de viés devido ao processo de randomização obteve algumas preocupações na maioria dos estudos, por falta de clareza no que tange a ocultação da sequência de alocação. (D’Ascanio et al., 2021) foi classificado como alto risco de viés por apresentar diferenças marcantes das características dos pacientes na linha de base. Em relação ao risco de viés devido a desvios das intenções pretendidas, todos os estudos foram designados com algumas preocupações por conta, principalmente, da

maioria deles apresentar a falta de cegamento dos participantes do estudo e pela falta de clareza em relação à utilização de uma análise apropriada para estimar o efeito da atribuição à intervenção.

(Vaira et al., 2020) foi classificado como alto risco de viés por receber essa classificação na análise de seleção do resultado relatado, uma vez que houve múltiplas medições dos desfechos incluídos. Além disso, percebe-se que (Abdelalim et al., 2021) e (Kasiri et al., 2021) foram classificados como algumas preocupações pois receberam essa atribuição em três e dois domínios, respectivamente.

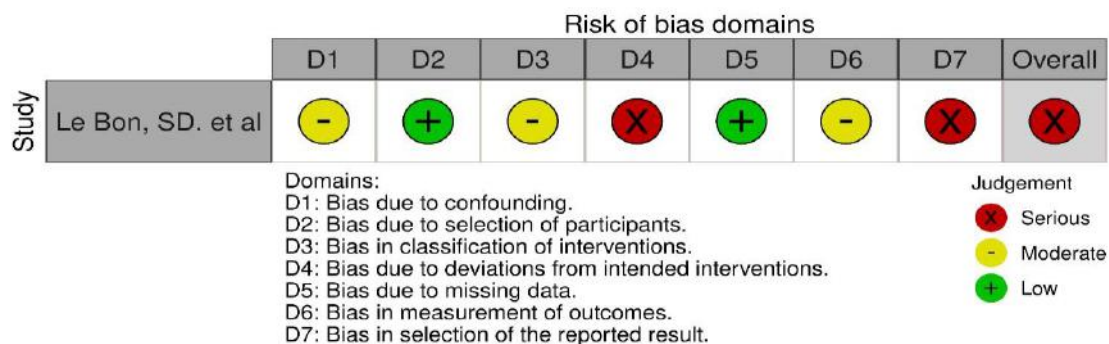
Figura 2. Resultado análise de risco de viés - Por autor (RoB 2.0).



Fonte: Autores (2022).

Em segunda análise, verifica-se na Figura 3 a avaliação por trabalho incluído na revisão através da ROBINS-I. Percebe-se que (Le bon et al., 2021) foi classificado como alto risco de viés pois em dois domínios recebeu essa classificação. Nesse sentido, observou-se que o estudo apresentou alto risco de viés em relação às intervenções pretendidas que eram susceptíveis de ter impacto no resultado; e de seleção dos resultados reportados, uma vez que a amostra é selecionada de um subgrupo maior de outro estudo e pode haver o risco de relato seletivo com base nos resultados.

Figura 3. Resultado análise de risco de viés - Por autor (ROBINS-I).



Fonte: Autores (2022).

3.3 Análise dos Dados

As características gerais dos estudos incluídos podem ser visualizadas na Tabela 1. Os cinco artigos foram publicados em 2021: um no Egito, um no Irã, um na Bélgica e dois na Itália. Quatro deles são ensaios clínicos randomizados, e o quinto é um ensaio clínico não randomizado. Além disso, todos os estudos incluídos foram delineados de forma prospectiva.

Tabela 1. Características Gerais dos Estudos Incluídos.

Titulo (Ano)	Autor	Local	Desenho do Estudo	N	Intervenção	Comparador
Corticosteroid nasal spray for recovery of smell sensation in COVID-19 patients: a RCT (2021)	Abdelalim et al	Egito	Ensaio Clínico Randomizado	100	Corticosteroide Tópico e Treinamento Olfatório	Apenas Treinamento Olfatório
Efficacy of corticosteroid therapy in the treatment of long-lasting olfactory disorders in COVID-19 patients (2021)	Vaira et al	Itália	Ensaio Clínico Randomizado	18	Corticosteroides Tópico e Sistêmico, Mucolítico e Descongestionante nasais	Não tratados
Mometasone furoate nasal spray in the treatment of patients with COVID-19 olfactory dysfunction: A randomized, double blind clinical trial (2021)	Kasiri et al	Irã	Ensaio Clínico Randomizado	80	Corticosteroide Tópico e Treinamento Olfatório	Solução Salina Tópica e Treinamento Olfatório
Randomized clinical trial "olfactory dysfunction after COVID-19: olfactory rehabilitation therapy vs. intervention treatment with Palmitoylethanolamide and Luteolin" (2021)	D'Ascanio et al	Itália	Ensaio Clínico Randomizado	12	Suplemento oral de Palmitoiletanolamida com Luteolina e Treinamento Olfatório	Apenas Treinamento Olfatório
Effect and security of oral corticosteroids and olfactory training in the management of COVID-19 related loss of smell (2021)	Le Bon et al	Bélgica	Ensaio Clínico não Randomizado	27	Corticosteroide Oral e Treinamento Olfatório	Apenas Treinamento Olfatório

Fonte: Autores (2022).

As modalidades de tratamento para anosmia e hiposmia pós-COVID-19 foram majoritariamente Corticosteroides e o Treinamento Olfatório. Seus efeitos podem ser visualizados no Quadro 1.

Quadro 1. Efeitos das modalidades de tratamento para anosmia e hiposmia pós-COVID-19

Autor	Duração prévia do Distúrbio Olfatório	Idade	Sexo	Método de Avaliação Olfatória	Protocolo de Intervenção	Período de Seguimento	Desfecho Principal
Abdelalim et al	Mediana de dias (IQR) 12,0 (10,0–16,0) no grupo de estudo e 11,0 (9,0–15,5) no grupo controle	Variou de 18-61 anos, com mediana de 29 anos (IQR 21,75–38,0)	46% Homens e 54% Mulheres	Escala Visual Analógica (EVA)	Furoato de mometasona 100µg, 02 Inalações 1x/dia em cada narina + Treinamento Olfatório por 03 semanas	A função olfatória foi avaliada novamente na primeira, segunda e terceira semana pós início do tratamento	Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos após 1 semana, 2 semanas e 3 semanas de tratamento (p = 0,10; 0,08 e 0,16)
Vaira et al	Mais de 30 dias	Média de 42,1 anos	38,9% Homens e 61,1% Mulheres	Teste Connecticut Chemosensory Clinical Research Center (CCCRC)	Prednisona sistêmica inicialmente com 1mg/kg/dia com redução posterior da dose, por 15 dias + Irrigação nasal com Betametasona, Ambroxol e Rinazina por 15 dias	A função olfatória foi avaliada novamente aos 20 e 40 dias da primeira medição	Os pacientes do grupo tratamento obtiveram melhoria significativamente maior das pontuações da função olfatória em relação ao grupo controle, em ambas as aferições subsequentes 20 dias (p = 0,011) e 40 dias (p = 0,024)
Kasiri et al	Ao menos duas semanas	Mediana grupo intervenção: 32 anos (IQR=12) e controle 32,5 anos (IQR=12,5)	50,6% Homens e 49,4% Mulheres	Escala Visual Analógica (EVA) e IRAN-SIT	Furoato de mometasona 0,05% na dose de 100µg duas vezes ao dia em cada narina + Treinamento Olfatório por 04 semanas	A função olfatória foi avaliada novamente pela EVA na primeira, segunda, terceira e quarta semana pós início do tratamento. Já pelo IRAN-SIT, a reavaliação foi apenas após a quarta semana	Os escores olfatórios da EVA evidenciaram uma diferença significativa entre os grupos em relação as reavaliações semanais (p= 0,318, <0,001, <0,001 e <0,001). Em relação ao Iran-SIT, não houve diferença significativa entre os grupos (p= 0,239). Porém, houve diferença significativa em relação à gravidade da perda olfatória (p <0,001)
D'Ascanio et al	90 dias ou mais	Média de 42,2 ± desvio padrão de 14,1	33,4% Homens e 66,6% Mulheres	Teste Sniffin' Sticks	Suplemento em forma de comprimido oral de Palmitoiletanolamida 700mg e Luteolina 70mg uma vez ao dia + Treinamento Olfatório por 30 dias	A função olfatória foi avaliada novamente 30 dias após a primeira avaliação	Não houve diferença significativa na pontuação do teste Sniffin' Sticks em 30 dias (p=0,1)
Le Bon et al	05 semanas	Grupo intervenção tinha a média ± desvio padrão de 42 ± 14 e grupo controle de 44 ± 14	22,3% Homens e 77,7% Mulheres	Teste Sniffin' Sticks	Metilprednisolona oral 32mg por 10 dias + Treinamento Olfatório por 10 semanas	A função olfatória foi avaliada novamente 10 semanas após a primeira avaliação	Os pacientes que receberam a intervenção melhoraram significativamente a sua pontuação olfatória (p = 0,007) em comparação com o aumento do grupo controle (p = 0,126)

Fonte: Autores (2022).

O estudo egípcio de (Abdelalim et al., 2021), avaliou 100 pacientes do Hospital Universitário Benha, que se recuperaram recentemente da infecção por COVID-19 e queixaram-se de anosmia ou hiposmia. Dos 100 pacientes estudados, 46 eram homens (46%) e 54 mulheres (54%), e tinham uma idade que variou de 18-61 anos, com mediana de 29 anos (IQR 21,75-38,0). A avaliação olfatória se deu através de uma Escala Visual Analógica (EVA) e foi realizada logo após a alta da COVID-19, e três vezes depois: na primeira, segunda e terceira semana após o início do tratamento.

Sobre o protocolo de intervenção, 50 pacientes receberam spray nasal de corticosteroide tópico (furoato de mometasona), em uma dose de 2 inalações (100µg) uma vez ao dia em cada narina, por três semanas juntamente com treinamento olfatório, no qual o paciente era recomendado a cheirar rosa, limão e cravo por 20 segundos cada, duas vezes ao dia. Os outros 50 pacientes do grupo controle realizaram apenas treinamento olfatório. Quanto aos resultados desse estudo, os autores sugerem que não houve diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos após 1 semana, 2 semanas e 3 semanas de tratamento (p = 0,10; 0,08 e 0,16) respectivamente. Essa diferença também não foi significativa no que diz respeito à duração do distúrbio olfatório até a recuperação completa (p = 0,88). No grupo intervenção, 31 pacientes (62%) recuperaram o olfato completamente ao fim da terceira semana, em contrapartida, 26 pacientes do grupo controle (52%) também tiveram uma recuperação plena (p = 0,31).

O estudo italiano de (Vaira et al., 2020) estudou 18 pacientes do Hospital Universitário de Sassari e do Hospital Bellaria-Maggiore que tinham anosmia ou hiposmia grave 30 dias após o início clínico da COVID-19. Dos 18 pacientes incluídos, 11 eram mulheres (61,1%) e 7 homens (38,9%) e a idade média foi de 42,1 anos. A avaliação da função olfatória foi feita através do teste Connecticut Chemosensory Clinical Research Center (CCCRC), sendo realizada três vezes: na linha de base, vinte dias e quarenta dias após a primeira medição.

Acerca do protocolo de intervenção, 09 pacientes foram prescritos com corticosteroide sistêmico (prednisona), começando com 1mg/kg/dia com redução posterior da dose, juntamente com corticosteroide tópico (betametasona) para

irrigação nasal, além do mucolítico ambroxol e do descongestionante rinazina, por 15 dias. Os outros 09 pacientes do grupo controle não foram tratados. Quanto aos resultados desse artigo, foi relatado que os pacientes do grupo tratamento obtiveram melhora significativamente maior das pontuações da função olfatória em relação ao grupo controle, em ambas as aferições: 20 dias ($p = 0,011$) e 40 dias ($p = 0,024$) após a linha de base. Após o período de observação, nenhum paciente do grupo controle apresentou melhora completa da função olfatória. Em contrapartida, 05 pacientes do grupo tratamento recuperaram plenamente seu senso olfatório e nenhum dos outros 04 pacientes desse grupo apresentaram anosmia ou hiposmia severa pós-intervenção.

O estudo iraniano de (Kasiri et al., 2021), avaliou 80 pacientes que tiveram manutenção da disfunção olfatória por pelo menos duas semanas pós infecção pelo Coronavírus. Dos 80 pacientes estudados, 39 eram do sexo masculino (50,6%) e 38 do feminino (49,4%) e a mediana da idade no grupo intervenção e controle foi, respectivamente, 32 anos (IQR=12) e 32,5 anos (IQR=12,5). A avaliação olfatória foi feita através de dois métodos: uma escala visual analógica (EVA) e o IRAN-SIT – versão do Teste de Identificação do Olfato da Universidade da Pensilvânia (UPSIT), com odores familiares à cultura Iraniana. Com a EVA, os pacientes foram avaliados por quatro vezes, sendo uma no início do estudo, após uma, duas, três e quatro semanas. Já no IRAN-SIT, a classificação foi feita duas vezes: no início e na quarta semana do estudo.

Acerca do protocolo de intervenção, 40 pacientes receberam duas baforadas de spray nasal de corticosteroide tópico (furoato de mometasona 0,05%) na dose de 100 μ g duas vezes ao dia, em cada narina por quatro semanas, juntamente com treinamento olfatório. Os outros 40 pacientes do grupo controle receberam duas baforadas de solução salina tópica, duas vezes ao dia, junto com treinamento olfatório. Em relação aos resultados, foi visto que os escores olfatórios da EVA foram comparados entre as primeira, segunda, terceira e quarta semanas e evidenciaram uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,318$, $<0,001$, $<0,001$ e $<0,001$), respectivamente. Já em relação ao teste Iran-SIT, não houve diferença significativa entre os grupos ($p = 0,239$). Em contrapartida, houve diferença significativa em relação à gravidade da perda olfatória, uma vez que, após 4 semanas, 19 pacientes do grupo intervenção apresentaram normosmia enquanto no grupo controle, apenas 8 pacientes chegaram à essa condição ($p <0,001$).

O estudo italiano (D’Ascanio et al., 2021), avaliou 12 pacientes que possuíam comprometimento olfatório persistente por 90 dias ou mais pós-COVID-19. Dos 12 pacientes incluídos, 8 eram mulheres (66,6%) e 4 eram homens (33,4%), com média de idade $42,2 \pm 14,1$.

A avaliação olfatória foi realizada pelo teste Sniffin’ Sticks, no início do estudo e 30 dias após o tratamento.

Em relação ao protocolo de intervenção, o grupo tratamento recebeu um suplemento na forma de comprimido oral composto por Palmitoiletanolamida (PEA) 700mg e Luteolina 70mg uma vez ao dia, além de treinamento olfatório duas vezes ao dia, com sessões de 30 minutos, por 30 dias; e o comparador foi apenas o treinamento olfatório. Sobre os resultados do estudo, foi visto que não houve diferença significativa na pontuação Sniffin’ em 30 dias ($p = 0,1$).

Por sua vez, o estudo belga de (Le Bon et al., 2021), é a continuação de um estudo com 72 pacientes não hospitalizados com perda de olfato devido ao COVID-19. No entanto, dentre esses pacientes, apenas 27 apresentaram distúrbios olfatórios persistentes. Em relação à idade e ao sexo, foi verificado que a idade do grupo intervenção tinha a média \pm desvio padrão de 42 ± 14 e do grupo controle de 44 ± 14 , e 21 dos 27 (77,7%) participantes eram do sexo feminino, sendo apenas 6 (22,3%) do sexo masculino. A avaliação olfatória foi realizada pelo teste Sniffin’ Sticks, sendo a primeira sessão realizada na linha de base, e a segunda 10 semanas após a primeira.

Sobre o protocolo de intervenção, 09 participantes do grupo intervenção receberam o corticosteroide oral metilprednisolona 32mg por 10 dias, em combinação com 10 semanas de treinamento olfatório, no qual os pacientes foram solicitados a cheirar 04 odores (rosa, limão, cravo e eucalipto) por aproximadamente 10 segundos cada, duas vezes ao dia. Já os 18 pacientes do grupo controle realizaram apenas o treinamento olfatório. Acerca dos resultados desse estudo, após 10

semanas, os pacientes que receberam a intervenção melhoraram significativamente a sua pontuação olfatória ($p = 0,007$) em comparação com o aumento do grupo controle ($p = 0,126$). Foi relatada também uma diferença estatisticamente significativa na evolução dos escores entre as duas sessões olfatórias ($p = 0,046$).

4. Discussão

A atual Revisão Sistemática foi realizada com o intuito de identificar evidências na literatura científica acerca das modalidades de tratamento para anosmia e hiposmia pós-COVID-19. Os cinco ensaios clínicos analisados foram publicados em 2021, com amostra total de 237 pacientes.

Todos os estudos foram realizados com pacientes que mantiveram a disfunção olfatória pós contaminação pelo SARS-COV-2. Entretanto, no momento da pesquisa, os pacientes já não tinham infecção ativa pelo novo coronavírus. A duração prévia dos sintomas olfatórios variou da mediana (IQR) de dias 11.0 (9.0–15.5) em (Abdelalim et al., 2021) até 90 dias em (D'Ascanio et al., 2021). Além disso, o período de seguimento dos estudos, variou de no mínimo 03 semanas em (Abdelalim et al., 2021) e no máximo 10 semanas em (Le Bon et al., 2021).

As modalidades de tratamento verificadas nessa revisão foram majoritariamente a utilização de corticosteroides e treinamento olfatório. Apenas dois estudos trouxeram abordagens alternativas. Um deles, através da suplementação oral com amida de ácido graxo endógeno e um flavonoide natural (D'Ascanio et al., 2021); e o outro através de mucolíticos e descongestionantes (Vaira et al., 2020). Nesse contexto, de acordo com a Atualização Clínica (Whitcroft & Hummel, 2020) publicada pela revista JAMA em 2020, se a disfunção olfatória persiste por mais de duas semanas, pode ser razoável considerar o tratamento específico para tal questão.

A prática do treinamento olfatório (TO) foi observada em quatro dos cinco estudos incluídos nessa revisão, sendo administrada tanto em pacientes do grupo controle quando do grupo intervenção. Essa modalidade de tratamento consiste em inalar repetidamente um conjunto de odores por 20 segundos cada um, duas vezes ao dia por um período mínimo de três meses (Whitcroft & Hummel, 2020). É um tratamento de baixo custo, tem efeitos adversos imperceptíveis e pode ser administrado facilmente pelo próprio paciente (KL & T, 2019; Whitcroft & Hummel, 2020). No entanto, a eficácia parece ter relação significativamente relacionada à duração do tratamento e comprometimento do paciente (KL & T, 2019). Recentemente, dois estudos de revisão (Hura et al., 2020; T et al., 2019) acerca de tratamentos para disfunção olfatória pós-infecciosa concluíram que o TO é uma abordagem segura e recomendada, sendo indicado também pelo Consenso BRS/ENTUK (Hopkins et al., n.d.) e pela Atualização Clínica publicada pela JAMA (Whitcroft & Hummel, 2020).

No que se refere ao treinamento olfatório, alguns achados dessa revisão foram conflitantes. Para (Le Bon et al., 2021), não foi demonstrado melhora significativa na função olfatória em pacientes que realizaram apenas treinamento olfatório após 10 semanas – esse fato pode ter ocorrido por conta da baixa adesão ao TO que não passou de 50% em ambos os grupos. Para (D'Ascanio et al., 2021), foi verificado um modesto benefício na prática isolada do TO, mas o grupo intervenção (Suplemento + TO) experimentou uma recuperação significativamente maior do que o grupo controle (apenas TO). Para (Abdelalim et al., 2021), o spray nasal de corticosteroide com TO não apresentou vantagem em relação ao TO isolado; em contrapartida, para (Kasiri et al., 2021), a combinação do spray nasal de corticosteroide com TO pode aumentar a taxa de recuperação, no que se refere principalmente à gravidade da perda olfatória, em comparação com o TO isolado.

O uso de corticosteroides foi observado em quatro dos cinco estudos dessa revisão, sendo administrados em pacientes do grupo intervenção com o intuito de excluir o componente inflamatório da disfunção olfatória. Recentemente, a Atualização Clínica da revista JAMA (Whitcroft & Hummel, 2020) trouxe que os corticosteroides não são recomendados para pacientes com distúrbio olfatório pós-COVID-19 pois ainda não existia evidências de benefícios e havia risco de potenciais danos –

principalmente em relação ao uso de corticoides sistêmicos, por preocupações acerca de um possível risco de deterioração respiratória em pacientes com ou em risco de quadro respiratório agudo grave, sobretudo nas duas primeiras semanas do início dos sintomas da doença (Vaira et al., 2020; Whitcroft & Hummel, 2020).

Ainda segundo essa Atualização Clínica (Whitcroft & Hummel, 2020), os pacientes que já usavam esteroides intranasais antes da infecção pelo SARS-COV-2 deveriam manter o seu uso; no entanto, pacientes que já faziam uso prévio dessa medicação foram excluídos dos estudos dessa revisão. Nesse contexto, as Diretrizes do Consenso BRS/ENTUK (Hopkins et al., 2021) recomenda sprays de corticosteroides intranasais para disfunção olfatória com duração maior que duas semanas associada a sintomas nasais, sendo as gotas ou enxagues de corticoides outros meios alternativos para a aplicação da medicação. O Consenso não recomenda a prescrição de corticoides orais para pacientes com disfunção maior que duas semanas com outros sintomas persistentes da COVID-19; mas, caso essa perda olfatória seja um sintoma isolado e já houve a resolução de quaisquer outro sintoma da doença, a prescrição dessa modalidade torna-se opcional.

Alguns achados dessa revisão acerca do uso dos corticosteroides levantam questões contrastantes sobre a sua recomendação. De acordo com (Vaira et al., 2020), os pacientes submetidos ao tratamento com prednisona sistêmica e irrigação nasal com betametasona recuperaram-se da disfunção olfatória de forma mais rápida e eficaz do que o grupo controle, sem efeitos adversos. Além disso, relata que o momento ideal para iniciar esse tratamento precisa de uma avaliação mais detalhada, mas, percebe-se que há uma maior eficácia dessa modalidade em pacientes com o sintoma há menos de 3 meses, uma vez que após esse período já existe um intenso dano ao epitélio olfatório, com cronificação do infiltrado inflamatório. Segundo (Kasiri et al., 2021), o spray intranasal de furoato de mometasona pode ser benéfico ao acelerar, de forma segura, a recuperação da perda olfatória de longo prazo e, para (Le bon et al., 2021), os pacientes que receberam metilprednisolona oral aumentaram significativamente a pontuação no teste olfatório em comparação com um aumento insignificante do grupo controle. Esses achados, no entanto, devem ser interpretados com cautela, haja vista que as principais limitações desses estudos foram: pequeno tamanho amostral, falta de acompanhamento a longo prazo, além do fato do estudo (Le bon et al., 2021), não ter sido randomizado.

(Abdelalim et al., 2021) também utilizou o spray nasal de furoato de mometasona, contudo, foi observado que o uso da corticoterapia tópica não demonstrou superioridade no que tange os escores dos testes olfatórios, duração da disfunção olfatória e taxas de recuperação em relação ao grupo controle. Uma nota de cautela é necessária aqui, pois apesar de todos os pacientes terem sido incluídos no estudo após a recuperação da COVID-19, alguns desses podem ter aberto o quadro da perda olfatória após as primeiras manifestações da doença, não caracterizando dessa forma, as duas semanas prévias recomendadas para iniciar o tratamento. Além disso, o estudo não foi cego e teve um tempo curto de seguimento como principais limitações.

Em dois estudos dessa revisão, foram utilizadas algumas modalidades de tratamento menos convencionais. (D'Ascanio et al., 2021) utilizou um suplemento oral de Palmitoelanoamida (PEA) e Luteolina. A PEA é uma amida de ácido graxo endógeno, produzida e hidrolisada pela micróglia (célula do SNC) e tem a capacidade de diminuir a neuroinflamação por atenuar a ativação mastocitária. Já a Luteolina, é um flavonóide com propriedades anti-inflamatórias, anti-oxidantes e neuroprotetora. Foi observado nesse estudo piloto, que possui diversas limitações metodológicas, que essa suplementação é um potencial tratamento adjuvante para o distúrbio olfatório pós-COVID-19. (Vaira et al., 2020) utilizou em conjunto com o corticosteroide, um mucolítico e um descongestionante nasal com o intuito de garantir que o esteroide intranasal seria entregue para a fenda olfativa. No entanto, o próprio autor relata que os pacientes com disfunção olfatória pós-COVID-19 não se manifestam comumente com bloqueio e/ou congestão nasal e esses medicamentos parecem não ter contribuído significativamente para a melhora dos pacientes do grupo tratamento.

Algumas limitações dessa revisão sistemática devem ser consideradas. Dentre elas, cabe destacar o número reduzido de estudos que compuseram a amostra, visto que vários ensaios clínicos identificados não foram selecionados para análise, pois

estavam em fase protocolar. Foi verificado também, uma pequena quantidade de pacientes no tamanho da amostra, além do fato de alguns estudos apresentarem um tempo de seguimento relativamente pequeno para a avaliação da função olfativa em pacientes com distúrbio olfatório pós-COVID-19. Ademais, apenas um dos cinco estudos foi duplo cego.

5. Conclusão

O tratamento para anosmia e hiposmia pós-COVID-19 deve ser iniciado após duas semanas do início dos sintomas olfativos. O uso de corticosteroides e a prática do treinamento olfatório são as duas modalidades de tratamento que apresentaram as melhores evidências em relação à recuperação da função olfatória e, conseqüentemente, da capacidade de utilização do olfato nesses pacientes. Outras modalidades menos convencionais ainda carecem de evidências mais robustas, e ainda não possuem embasamento científico para serem recomendadas.

Devido ao fato dos artigos terem sido realizados durante o curso da pandemia, outros estudos com maior rigor técnico e amostra populacional são desejados futuramente, para reforçar esses dados ou propor novas modalidades de tratamento para os distúrbios olfatórios pós-COVID-19.

Referências

- Abdelalim, A. A., Mohamady, A. A., Elsayed, R. A., Elawady, M. A., & Ghallab, A. F. (2021). Corticosteroid nasal spray for recovery of smell sensation in COVID-19 patients: A randomized controlled trial. *American Journal of Otolaryngology*, 42(2), 102884
- ABORL-CCF - 4a Nota de Orientação aos médicos otorrinolaringologistas sobre COVID-19. (n.d.).
- Croy, I., Nordin, S., & Hummel, T. (2014). Olfactory Disorders and Quality of Life—An Updated Review. *Chemical Senses*, 39(3), 185–194.
- D’Ascanio, L., Vitelli, F., Cingolani, C., Maranzano, M., Brenner, M. J., & Stadio, A. D. I. (2021). Randomized clinical trial “olfactory dysfunction after COVID-19: Olfactory rehabilitation therapy vs. intervention treatment with Palmitoylethanolamide and Luteolin”: Preliminary results. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 25(11),
- Hopkins, C., Alanin, M., Philpott, C., Harries, P., Whitcroft, K., Qureishi, A., Anari, S., Ramakrishnan, Y., Sama, A., & Davies, E. (2021). Management of new onset loss of sense of smell during the COVID-19 pandemic - BRS Consensus Guidelines. *Clinical Otolaryngology*, 46(1), 16–22.
- Hura, N., Xie, D. X., Choby, G. W., Schlosser, R. J., Orlov, C. P., Seal, S. M., & Rowan, N. R. (2020). Treatment of post-viral olfactory dysfunction: an evidence-based review with recommendations. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 10(9), 1065–1086.
- KL, W., & T, H. (2019). Clinical Diagnosis and Current Management Strategies for Olfactory Dysfunction: A Review. *JAMA Otolaryngology-- Head & Neck Surgery*, 145(9), 846–853.
- Kasiri H, N, R., E, S., M, G., & S, F. (2021). Mometasone furoate nasal spray in the treatment of patients with COVID-19 olfactory dysfunction: A randomized, double blind clinical trial. *International Immunopharmacology*, 98.
- Kumar, B. Nirmal, C. H. (2020). Loss of sense of smell as marker of COVID-19 infection. ENT UK The Royal College Of Surgeons Of England, 2.
- Le Bon, S.-D. Horoi, M., Konopnicki, D., Lechien, J. R., Pisarski, N., & Prunier, L. (2021). Efficacy and safety of oral corticosteroids and olfactory training in the management of COVID-19-related loss of smell. *Eur Arch Otorhinolaryngol*.
- Lechien, J. R., Chiesa-Estomba, C. M., De Siati, D. R., Horoi, M., Le Bon, S. D., Rodriguez, A., Dequanter, D., Blecic, S., El Afia, F., Distinguin, L., Chekkoury-Idrissi, Y., Hans, S., Delgado, I. L., Calvo-Henriquez, C., Lavigne, P., Falanga, C., Barillari, M. R., Cammaroto, G., Khalife, M., ... Saussez, S. (2020). Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 277(8), 2251–2261.
- Lee, Y., Min, P., Lee, S., & Kim, S.-W. (2020). Prevalence and Duration of Acute Loss of Smell or Taste in COVID-19 Patients. *Journal of Korean Medical Science*, 35(18).
- Mao, L., Jin, H., Wang, M., Hu, Y., Chen, S., He, Q., Chang, J., Hong, C., Zhou, Y., Wang, D., Miao, X., Li, Y., & Hu, B. (2020). Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology*, 77(6), 683–690.
- McGuinness, L. A., & Higgins, J. P. T. (2020). Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Research Synthesis Methods*
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., & Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *The BMJ*, 372.
- Rayyan – Intelligent Systematic Review. (n.d.).

Risk of Bias 2 (RoB 2) tool | Cochrane Methods. (n.d.).

ROBINS-I tool | Cochrane Methods. (n.d.).

Santos, C. M. D. C., Pimenta, C. A. D. M., & Nobre, M. R. C. (2007). A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. In *Revista Latino-Americana de Enfermagem* 15(3), 508–511.

T, M., K, I., T, I., M, K., K, K., Y, M., T, O., H, S., M, S., K, T., A, F., Y, M., S, F., & Y, K. (2019). Clinical practice guidelines for the management of olfactory dysfunction - Secondary publication. *Auris, Nasus, Larynx*, 46(5), 653–662.

Vaira, L. A., Hopkins, C., Petrocelli, M., Lechien, J. R., Cutrupi, S., Salzano, G., Chiesa-Estomba, C. M., Saussez, S., De Riu, G., Cutrupi, S., De Riu, G., Hopkins, C., Lechien, J. R., Petrocelli, M., Salzano, G., Saussez, S., & Vaira, L. A. (2020). Efficacy of corticosteroid therapy in the treatment of long-lasting olfactory disorders in COVID-19 patients. *Rhinology*, 59(1), 21–25.

Whitcroft, K. L., & Hummel, T. (2020). Olfactory Dysfunction in COVID-19: Diagnosis and Management. *JAMA*, 323(24), 2512–2514.

WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data. (n.d.).

Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 323(13), 1239–1242.