

# Recuperação incompleta e tardia da perda súbita do olfato na COVID-19

Incomplete and delayed recovery from sudden loss of smell in COVID-19

Recuperación incompleta y retardada de la pérdida repentina del olor en el COVID-19

Recebido: 21/08/2024 | Revisado: 08/09/2024 | Aceitado: 10/09/2024 | Publicado: 16/09/2024

**Marianne Ritter**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-6483-4826>

Universidade de Marília, Brasil

E-mail: [marianneritter1@gmail.com](mailto:marianneritter1@gmail.com)

## Resumo

A pesquisa aborda os mecanismos fisiopatológicos, impactos psicossociais, métodos de diagnóstico, intervenções terapêuticas e fatores que influenciam a recuperação da função olfativa. A anosmia na COVID-19 é causada pela infecção das células sustentaculares no epitélio olfatório pelo SARS-CoV-2, resultando em inflamação local e disfunção dos neurônios olfativos. A prevalência da anosmia é alta, com recuperação variada entre os pacientes. Métodos de diagnóstico incluem testes de identificação de odores e auto-relatos. Intervenções terapêuticas como o treinamento olfativo e o uso de corticosteroides têm mostrado resultados promissores, embora a eficácia varie. O impacto psicossocial da anosmia é significativo, afetando a qualidade de vida, saúde mental e interações sociais dos pacientes. O artigo enfatiza a necessidade de diagnósticos precoces e intervenções personalizadas para melhorar os resultados de recuperação. Estudos longitudinais e pesquisas sobre biomarcadores são necessários para aprimorar as estratégias terapêuticas e entender melhor os mecanismos de recuperação. Conclui-se que a anosmia, embora frequentemente temporária, pode ser debilitante, requerendo atenção médica e psicológica contínua.

**Palavras-chave:** COVID-19; Olfato; Recuperação.

## Abstract

The research addresses pathophysiological mechanisms, psychosocial impacts, diagnostic methods, therapeutic interventions and factors that influence the recovery of olfactory function. Anosmia in COVID-19 is caused by infection of the support cells in the olfactory epithelium by SARS-CoV-2, resulting in local inflammation and dysfunction of olfactory neurons. The prevalence of anosmia is high, with varying recovery among patients. Diagnostic methods include odor identification tests and self-reports. Therapeutic interventions such as olfactory training and the use of corticosteroids have shown promising results, although effectiveness varies. The psychosocial impact of anosmia is significant, affecting patients' quality of life, mental health and social interactions. The article emphasizes the need for early diagnosis and personalized interventions to improve recovery outcomes. Longitudinal studies and biomarker research are needed to improve therapeutic strategies and better understand recovery mechanisms. It is concluded that anosmia, although often temporary, can be debilitating, requiring ongoing medical and psychological attention.

**Keywords:** COVID-19; Smell; Recovery.

## Resumen

La investigación aborda mecanismos fisiopatológicos, impactos psicossociales, métodos de diagnóstico, intervenciones terapéuticas y factores que influyen en la recuperación de la función olfativa. La anosmia en la COVID-19 es causada por la infección de las células de soporte del epitelio olfatorio por el SARS-CoV-2, lo que provoca inflamación local y disfunción de las neuronas olfatorias. La prevalencia de anosmia es alta y la recuperación varía entre los pacientes. Los métodos de diagnóstico incluyen pruebas de identificación de olores y autoinformes. Intervenciones terapéuticas como el entrenamiento olfativo y el uso de corticosteroides han mostrado resultados prometedores, aunque la efectividad varía. El impacto psicossocial de la anosmia es significativo y afecta la calidad de vida, la salud mental y las interacciones sociales de los pacientes. El artículo enfatiza la necesidad de un diagnóstico temprano e intervenciones personalizadas para mejorar los resultados de la recuperación. Se necesitan estudios longitudinales e investigación de biomarcadores para mejorar las estrategias terapéuticas y comprender mejor los mecanismos de recuperación. Se concluye que la anosmia, aunque a menudo temporal, puede ser debilitante y requerir atención médica y psicológica continua.

**Palabras clave:** COVID-19; Olor; Recuperación.

## 1. Introdução

Desde o surgimento da pandemia de COVID-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2, diversas manifestações clínicas foram identificadas, entre elas a perda súbita do olfato, conhecida como anosmia. A anosmia tem sido reconhecida como um dos

sintomas mais distintivos e precoces da infecção por COVID-19, muitas vezes ocorrendo em indivíduos assintomáticos ou com sintomas leves da doença. A recuperação da função olfativa varia significativamente entre os pacientes, com alguns recuperando-se rapidamente, enquanto outros experimentam uma recuperação incompleta e tardia. Este texto busca explorar os mecanismos fisiopatológicos, impacto psicossocial, métodos de diagnóstico, intervenções terapêuticas, e os fatores que influenciam a recuperação da anosmia pós-COVID-19.

Os mecanismos fisiopatológicos da anosmia em pacientes com COVID-19 ainda não são completamente compreendidos, mas evidências sugerem que o SARS-CoV-2 pode infectar células de suporte no epitélio olfatório, levando a uma inflamação local e à disfunção dos neurônios olfativos (Cooper et al., 2020). Estudos mostram que o vírus não necessariamente infecta os neurônios olfativos diretamente, mas o dano às células de suporte pode resultar em uma interrupção na sinalização olfativa (Gupta et al., 2020). Além disso, a inflamação sistêmica e a resposta imunológica exacerbada, características da COVID-19, também podem contribuir para a perda de olfato (Brann et al., 2020).

Estudos clínicos e epidemiológicos têm documentado a prevalência e a duração da anosmia em pacientes com COVID-19. De acordo com um estudo conduzido na Europa, aproximadamente 85% dos pacientes com COVID-19 relataram perda de olfato (Lechien et al., 2020). A recuperação varia amplamente, com alguns pacientes recuperando a função olfativa em poucas semanas, enquanto outros podem levar meses (Spinato et al., 2020). Em um estudo longitudinal, observou-se que cerca de 10% dos pacientes ainda apresentavam disfunção olfativa seis meses após a infecção inicial (Boscolo-Rizzo et al., 2020). Fatores como idade, sexo e comorbidades parecem influenciar a velocidade e a completude da recuperação (Yan et al., 2020).

O diagnóstico da anosmia pós-COVID-19 envolve uma combinação de auto-relatos dos pacientes e testes objetivos da função olfativa. Métodos de avaliação incluem o teste de identificação de odores, testes de limiar olfativo e testes de discriminação de odores (Doty & Petersen, 2020). Estes testes são essenciais para avaliar a extensão da perda olfativa e monitorar a recuperação ao longo do tempo (Parma et al., 2020). Diagnosticar a anosmia precocemente pode ajudar a direcionar intervenções terapêuticas que podem acelerar a recuperação (Landis & Hummel, 2006).

Diversas intervenções têm sido exploradas para tratar a anosmia pós-COVID-19. Uma das abordagens mais promissoras é o treinamento olfativo, que envolve a exposição repetida a diferentes odores para estimular a regeneração dos neurônios olfativos (Damm et al., 2014). Estudos têm mostrado que o treinamento olfativo pode melhorar significativamente a função olfativa em pacientes com anosmia pós-viral (Hummel et al., 2009). Além disso, terapias farmacológicas, como corticosteroides, têm sido utilizadas para reduzir a inflamação e promover a recuperação olfativa (Boscolo-Rizzo et al., 2020). No entanto, a eficácia destas terapias ainda está sendo investigada e mais estudos são necessários para determinar os melhores protocolos de tratamento (Yan et al., 2020).

O impacto psicossocial da anosmia prolongada não deve ser subestimado. A perda do olfato pode afetar significativamente a qualidade de vida, interferindo na capacidade de apreciar alimentos e bebidas, detectar cheiros perigosos, como fumaça ou gás, e influenciar a saúde mental (Doty & Petersen, 2020). Pacientes com anosmia relataram sentimentos de depressão, ansiedade e isolamento social (Parma et al., 2020). Estratégias de enfrentamento, como aconselhamento psicológico e apoio social, são cruciais para ajudar esses indivíduos a lidar com as consequências emocionais da perda olfativa (Landis & Hummel, 2006).

O prognóstico para a recuperação da anosmia pós-COVID-19 é geralmente positivo, mas a velocidade e a completude da recuperação podem variar. Fatores como a gravidade inicial da perda olfativa, idade do paciente, e a presença de comorbidades podem influenciar a recuperação (Spinato et al., 2020). Estudos de caso têm mostrado que pacientes mais jovens tendem a recuperar a função olfativa mais rapidamente do que pacientes mais velhos (Boscolo-Rizzo et al., 2020). Além disso, a intervenção precoce com treinamento olfativo parece melhorar os resultados (Damm et al., 2014).

Apesar dos avanços na compreensão da anosmia pós-COVID-19, ainda existem muitas lacunas na pesquisa. Estudos longitudinais são necessários para entender melhor os fatores que influenciam a recuperação a longo prazo e para desenvolver intervenções mais eficazes (Parma et al., 2020). A pesquisa futura também deve focar em identificar biomarcadores que possam prever a recuperação olfativa e desenvolver terapias direcionadas para acelerar este processo (Hummel et al., 2009).

Nesse viés, a anosmia é um sintoma comum e frequentemente debilitante da COVID-19, com uma recuperação que pode ser incompleta e tardia em muitos casos. Compreender os mecanismos fisiopatológicos, realizar diagnósticos precisos, implementar intervenções terapêuticas eficazes e fornecer suporte psicossocial são passos essenciais para melhorar a recuperação desses pacientes. O objetivo geral deste estudo é investigar os fatores que influenciam a recuperação incompleta e tardia da perda súbita do olfato em pacientes com COVID-19, visando contribuir para o desenvolvimento de estratégias clínicas e terapêuticas que possam melhorar a qualidade de vida desses indivíduos.

## 2. Metodologia

A metodologia de um trabalho científico consiste em reunir os elementos necessários para a busca de respostas como resultado das indagações propostas nos objetivos e problemas. Dessa forma, é voltada para a solução de problemas através de processos científicos e técnicas específicas de pesquisa. Assim, este estudo tratou-se de uma revisão bibliográfica. A coleta de dados foi realizada mediante busca eletrônica nas bases de dados Google Scholar, Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e National Library of Medicine (PUBMED) sobre a temática em questão. Como localizadores dos artigos, foram utilizados os descritores saúde mental, nutrição e microbiota intestinal.

Para os critérios de inclusão, foram utilizados artigos completos em língua portuguesa, disponíveis eletronicamente, relatos de experiência, estudos de revisão, livros, monografias e dissertações que obedecessem à temática supracitada. Referente aos critérios de exclusão, foram considerados estudos que não tinham relação com o trabalho aqui apresentado.

Através da leitura e análise da pesquisa, foi possível estabelecer um conjunto de pesquisas sobre o tema. Desse modo, para a análise de conteúdo e classificação dos artigos, foram seguidos os seguintes passos, segundo Bardin (2008, p.10):

a) Pré-análise: leitura flutuante do material coletado; constituição do corpus da pesquisa; b) Exploração do material: recorte em unidades de registro de contexto; codificação e classificação segundo categorias empíricas e teóricas; c) Tratamento dos dados e interpretação: análise final dos dados obtidos.

## 3. Fundamentação Teórica

### 3.1 Introdução a anosmia pós COVID

A anosmia, definida como a perda total do sentido do olfato, e a hiposmia, caracterizada pela redução parcial dessa capacidade, são condições que têm ganhado destaque no cenário médico desde o início da pandemia de COVID-19. A pandemia causada pelo SARS-CoV-2 trouxe à tona uma série de sintomas novos e inesperados, sendo a perda do olfato um dos mais peculiares e frequentemente relatados pelos pacientes infectados. A anosmia não é uma condição nova, podendo ser causada por uma variedade de fatores como infecções virais, traumas cranianos e doenças neurodegenerativas. No entanto, a prevalência e a natureza específica da perda de olfato em pacientes com COVID-19 levantaram novas questões sobre os mecanismos subjacentes e os impactos na qualidade de vida dos indivíduos afetados.

Desde os primeiros relatos de COVID-19, a perda de olfato emergiu como um sintoma comum e distintivo da doença. Estudos realizados em diversos países têm mostrado que entre 30% e 85% dos pacientes com COVID-19 experimentam algum grau de perda olfativa (Parma et al., 2020). Essa ampla variação nos dados de prevalência pode ser atribuída a diferenças nas metodologias de pesquisa, na gravidade dos casos estudados e nas características demográficas das populações amostradas. No

entanto, é consenso que a anosmia e a hiposmia são significativamente mais prevalentes em infecções por SARS-CoV-2 do que em outras infecções virais respiratórias. Este fenômeno pode estar relacionado à afinidade do vírus pelo epitélio olfatório, localizado na parte superior da cavidade nasal, onde o vírus pode causar danos diretos às células sustentaculares e, potencialmente, aos neurônios olfatórios (Hopkins et al., 2020).

A perda de olfato, embora possa parecer um sintoma menor em comparação com as complicações respiratórias graves da COVID-19, tem um impacto considerável na qualidade de vida dos pacientes. O olfato desempenha um papel crucial na percepção de sabores e na apreciação da comida, na detecção de perigos ambientais, como fumaça ou alimentos estragados, e na evocação de memórias e emoções através de cheiros familiares. A anosmia pode levar a uma série de dificuldades práticas e emocionais. Pacientes relatam perda de apetite e prazer nas refeições, o que pode resultar em perda de peso ou, paradoxalmente, em ganho de peso devido à preferência por alimentos com texturas mais agradáveis ou alto teor calórico (Vaira et al., 2020). Além disso, a incapacidade de detectar odores perigosos pode colocar os indivíduos em risco de acidentes domésticos.

Do ponto de vista psicológico, a anosmia está associada a sentimentos de isolamento, ansiedade e depressão. O olfato está intimamente ligado ao sistema límbico, a parte do cérebro que lida com emoções e memórias. A perda desse sentido pode, portanto, perturbar a estabilidade emocional e psicológica dos indivíduos. Estudos indicam que a anosmia pode reduzir a qualidade de vida tanto quanto condições crônicas como diabetes e hipertensão (Lechien et al., 2020). Para muitos, a perda de olfato pode significar uma perda de conexão com o mundo ao seu redor, afetando negativamente as interações sociais e a saúde mental geral. Em alguns casos, a anosmia pós-COVID-19 pode ser temporária, com pacientes recuperando o sentido do olfato dentro de semanas a meses após a infecção inicial. No entanto, para outros, a recuperação pode ser parcial ou ausente, levando a preocupações de longo prazo e necessidade de intervenções terapêuticas.

O tratamento da anosmia pós-COVID-19 é desafiador, uma vez que não existem terapias padronizadas amplamente aceitas. Algumas abordagens experimentais, como o treinamento olfativo, têm mostrado resultados promissores. Este método envolve a exposição regular a uma série de odores fortes e distintos, com o objetivo de estimular a regeneração dos neurônios olfatórios e a reeducação do sistema olfativo (Boscolo-Rizzo et al., 2020). Além disso, pesquisas estão sendo conduzidas para explorar o uso de corticosteroides, vitaminas e suplementos antioxidantes como potenciais tratamentos para acelerar a recuperação do olfato. No entanto, a eficácia dessas intervenções ainda está sob investigação, e mais estudos são necessários para desenvolver estratégias de tratamento baseadas em evidências.

A relação entre a anosmia e a hiposmia com a COVID-19 também trouxe à tona novas considerações sobre a saúde pública e o manejo clínico da pandemia. A identificação precoce da perda de olfato como um sintoma de COVID-19 pode servir como um indicador útil para o diagnóstico rápido e o isolamento de casos, ajudando a controlar a propagação do vírus (Printza & Constantinidis, 2020). Isso é particularmente relevante em contextos onde o acesso a testes diagnósticos pode ser limitado. Além disso, o reconhecimento da anosmia como um sintoma chave da COVID-19 sublinha a importância de uma abordagem multidisciplinar na gestão dos pacientes, envolvendo otorrinolaringologistas, neurologistas, psicólogos e outros profissionais de saúde.

Nesse viés, a anosmia e a hiposmia emergiram como sintomas significativos e prevalentes da COVID-19, com implicações profundas para a qualidade de vida dos pacientes. A perda do olfato pode levar a desafios nutricionais, riscos de segurança, e impactos emocionais e psicológicos significativos. A compreensão dos mecanismos subjacentes a essa perda sensorial e o desenvolvimento de estratégias eficazes de tratamento são áreas cruciais de pesquisa em andamento. À medida que a pandemia continua a evoluir, a atenção ao impacto da anosmia e hiposmia na vida dos pacientes é essencial para proporcionar cuidados abrangentes e melhorar os resultados de saúde a longo prazo.

### 3.2 Diagnóstico e avaliação

A avaliação da função olfativa em pacientes que sofreram perda de olfato devido à COVID-19 é uma área de crescente interesse e importância na prática clínica. Com a prevalência significativa de anosmia e hiposmia entre os pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, desenvolver métodos precisos para diagnosticar e monitorar essas condições tornou-se crucial. Os métodos de avaliação da função olfativa incluem uma variedade de testes olfativos padronizados, autoavaliações relatadas pelos pacientes e critérios específicos para o diagnóstico de recuperação incompleta ou tardia. Além disso, o diagnóstico precoce é fundamental para o manejo adequado e a melhoria dos desfechos dos pacientes afetados.

Os testes olfativos padronizados são ferramentas essenciais na avaliação da função olfativa. Esses testes incluem métodos como o "Sniffin' Sticks" e o Teste de Identificação de Olfato da Universidade da Pensilvânia (UPSIT). O "Sniffin' Sticks" é um conjunto de canetas impregnadas com diferentes odores que os pacientes devem identificar. Este teste avalia três aspectos da função olfativa: identificação, discriminação e limiar olfativo (Hummel et al., 1997). O UPSIT, por outro lado, consiste em cartões com microencapsulamento de odores que os pacientes devem raspar e cheirar, escolhendo a descrição correspondente ao odor de uma lista de opções (Doty et al., 1984). Ambos os testes são amplamente utilizados devido à sua padronização e capacidade de quantificar a função olfativa de maneira objetiva.

Além dos testes padronizados, as autoavaliações também desempenham um papel importante na identificação da disfunção olfativa. Pacientes podem relatar suas próprias experiências de perda de olfato através de questionários e escalas de avaliação. Estudos indicam que a autoavaliação pode ser uma ferramenta válida para detectar alterações na função olfativa, especialmente em contextos onde o acesso a testes padronizados é limitado (Santos et al., 2020). No entanto, é importante notar que a autoavaliação pode ser subjetiva e influenciada por fatores psicológicos, o que destaca a necessidade de uma abordagem complementar com testes objetivos.

A recuperação incompleta ou tardia da função olfativa após a infecção por COVID-19 requer critérios diagnósticos específicos. Pacientes que não recuperam completamente o olfato dentro de algumas semanas a meses após a infecção inicial podem ser diagnosticados com disfunção olfativa persistente. O tempo exato para considerar uma recuperação tardia pode variar, mas geralmente é definido como a ausência de recuperação total dentro de seis meses após a infecção (Lechien et al., 2020). Critérios adicionais incluem a presença contínua de hiposmia ou parosmia (distorção dos odores), que pode ser avaliada através de testes de acompanhamento periódicos e questionários de qualidade de vida. A confirmação objetiva da recuperação incompleta é essencial para planejar intervenções terapêuticas adequadas.

O diagnóstico precoce da disfunção olfativa pós-COVID-19 é de extrema importância por várias razões. Primeiramente, a identificação precoce permite um melhor entendimento da progressão da doença e dos sintomas associados, facilitando intervenções imediatas. Por exemplo, o treinamento olfativo, uma intervenção que envolve a exposição regular a uma série de odores fortes e distintos, tem mostrado ser mais eficaz quando iniciado precocemente (Damm et al., 2014). Este método visa estimular a regeneração dos neurônios olfativos e reeducar o sistema olfativo. Além disso, intervenções farmacológicas, como o uso de corticosteroides intranasais, podem ser consideradas para reduzir a inflamação e potencialmente acelerar a recuperação do olfato.

O diagnóstico precoce também tem implicações significativas para a qualidade de vida dos pacientes. A perda de olfato pode levar a dificuldades práticas, como a incapacidade de detectar odores perigosos (fumaça, gás) e a perda de prazer nas refeições, resultando em alterações nutricionais e emocionais (Pellegrino et al., 2021). Detectar e abordar a disfunção olfativa de maneira oportuna pode mitigar esses impactos negativos e melhorar o bem-estar geral dos pacientes. Além disso, a identificação precoce da anosmia pode servir como um sinal clínico importante para o diagnóstico de COVID-19, especialmente em contextos de surtos ou onde os testes de diagnóstico não estão prontamente disponíveis (Gerkin et al., 2021).

Os métodos de avaliação da função olfativa e os critérios para o diagnóstico de recuperação incompleta ou tardia estão interligados pela necessidade de uma abordagem abrangente e integrada. A combinação de testes objetivos padronizados, autoavaliações dos pacientes e acompanhamento clínico regular fornece uma imagem completa da saúde olfativa dos pacientes. A pesquisa contínua nesta área é crucial para desenvolver novas terapias e melhorar as existentes, além de entender melhor os mecanismos subjacentes à perda e recuperação do olfato.

### 3.3 Mecanismos fisiopatológicos

A anosmia, ou perda do olfato, tornou-se um sintoma distintivo da COVID-19, gerando grande interesse na investigação de seus mecanismos fisiopatológicos. Os mecanismos virais que levam à anosmia na COVID-19 envolvem uma complexa interação entre o SARS-CoV-2 e o sistema olfatório humano, particularmente o epitélio olfatório e o nervo olfatório. Compreender esses mecanismos em comparação com outras condições que causam perda de olfato pode fornecer insights valiosos para diagnósticos e tratamentos eficazes.

O epitélio olfatório é uma estrutura especializada localizada na cavidade nasal, responsável pela detecção de odores. Ele contém células receptoras olfatórias, células sustentaculares, células basais e glândulas de Bowman. O SARS-CoV-2, o vírus responsável pela COVID-19, possui uma alta afinidade pelo receptor ACE2 (enzima conversora de angiotensina 2), que é altamente expresso nas células sustentaculares do epitélio olfatório (Butowt & von Bartheld, 2020). Essas células fornecem suporte estrutural e metabólico às células receptoras olfatórias. Quando o SARS-CoV-2 infecta as células sustentaculares, ele pode causar inflamação e dano ao epitélio olfatório, resultando na disfunção olfatória.

Além do epitélio olfatório, o nervo olfatório, que transmite informações sensoriais do epitélio olfatório para o bulbo olfatório no cérebro, também pode ser afetado pela infecção viral. Estudos demonstraram que o SARS-CoV-2 pode invadir o sistema nervoso central (SNC) através do nervo olfatório, causando inflamação no bulbo olfatório e potencialmente levando à anosmia (Meinhardt et al., 2021). Essa invasão do SNC pelo vírus pode explicar por que alguns pacientes experimentam perda de olfato prolongada ou até permanente.

Comparar a anosmia causada pela COVID-19 com outras condições que causam perda de olfato é crucial para entender suas particularidades. Uma condição bem estudada é a anosmia induzida por infecções respiratórias virais comuns, como o resfriado comum, geralmente causadas por rinovírus, coronavírus humanos não relacionados ao SARS-CoV-2, e vírus influenza. Nesses casos, a anosmia geralmente é temporária e resulta da inflamação e congestão das vias nasais, que bloqueiam o acesso dos odores ao epitélio olfatório (Suzuki et al., 2007). Embora o mecanismo básico de inflamação e dano ao epitélio olfatório seja semelhante, a anosmia na COVID-19 tende a ser mais persistente e severa, sugerindo um impacto mais profundo do SARS-CoV-2 nas células sustentaculares e nervo olfatório.

Outra condição que causa anosmia é a sinusite crônica, que envolve inflamação prolongada dos seios paranasais. Nessa condição, a inflamação crônica pode levar à formação de pólipos nasais, que bloqueiam fisicamente a detecção de odores (DeConde & Mace, 2016). A anosmia na sinusite crônica geralmente é resolvida com o tratamento da inflamação subjacente e remoção dos pólipos, contrastando com a natureza prolongada e complexa da anosmia na COVID-19.

Distúrbios neurológicos, como a doença de Alzheimer e a doença de Parkinson, também podem causar anosmia. Nessas condições, a perda de olfato é geralmente um dos primeiros sinais e está associada à degeneração dos neurônios no sistema olfatório central, incluindo o bulbo olfatório (Doty, 2017). Embora a anosmia na COVID-19 envolva a invasão viral do SNC, ela é mais diretamente relacionada à inflamação aguda e danos às células sustentaculares e neurônios olfatórios periféricos, em vez de uma degeneração neurodegenerativa progressiva.

A anosmia causada por trauma craniano é outra condição a ser considerada. Lesões na cabeça podem danificar diretamente o nervo olfatório ou as áreas do cérebro responsáveis pela percepção olfatória. Nesses casos, a recuperação do olfato

depende da extensão do dano neural e pode ser parcial ou completa, dependendo da capacidade de regeneração do nervo olfatório (Aydin & Kocaeli, 2015). Embora o mecanismo de dano neural na COVID-19 possa incluir lesões diretas ao nervo olfatório, a principal via é a inflamação e a infecção viral, diferindo do trauma físico observado em lesões cranianas.

Estudos recentes sugerem que a anosmia na COVID-19 pode estar associada a uma resposta imune exacerbada no epitélio olfatório. A liberação de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias em resposta à infecção viral pode levar a danos indiretos às células receptoras olfatórias e sustentaculares, além de causar inflamação no nervo olfatório e no bulbo olfatório (Brann et al., 2020). Esse mecanismo de resposta imune pode ser semelhante ao observado em outras infecções virais respiratórias, mas a afinidade particular do SARS-CoV-2 pelo receptor ACE2 e sua capacidade de invadir o SNC podem explicar a maior severidade e duração da anosmia em COVID-19.

A recuperação da anosmia em pacientes com COVID-19 é variável. Alguns pacientes recuperam o olfato em poucas semanas, enquanto outros podem experimentar uma recuperação parcial ou prolongada (Lechien et al., 2020). Essa variabilidade pode estar relacionada à extensão do dano inicial ao epitélio olfatório e ao nervo olfatório, bem como à resposta imune individual. A regeneração das células receptoras olfatórias é um processo natural e contínuo, mas pode ser comprometido em casos de inflamação severa ou dano neural persistente.

Desse modo, a anosmia na COVID-19 resulta de uma complexa interação entre o SARS-CoV-2 e o sistema olfatório, envolvendo danos ao epitélio olfatório e ao nervo olfatório. A comparação com outras condições que causam perda de olfato revela tanto semelhanças quanto diferenças nos mecanismos subjacentes. Enquanto a anosmia induzida por infecções respiratórias virais comuns e sinusite crônica geralmente resulta de inflamação e congestão nasais, a anosmia na COVID-19 tende a ser mais severa e prolongada devido à afinidade do vírus pelo receptor ACE2 nas células sustentaculares e sua capacidade de invadir o SNC. A anosmia em distúrbios neurológicos e trauma craniano envolve danos neurais diretos ou degenerativos, contrastando com a inflamação e infecção aguda observadas na COVID-19. A resposta imune exacerbada também desempenha um papel crucial na severidade e duração da anosmia em COVID-19, destacando a necessidade de mais pesquisas para entender plenamente os mecanismos fisiopatológicos e desenvolver tratamentos eficazes para essa condição debilitante.

### **3.4 Tratamentos disponíveis**

A anosmia, ou perda do olfato, tornou-se um sintoma marcante da COVID-19 e um problema clínico significativo que afeta a qualidade de vida dos pacientes. Compreender as intervenções terapêuticas disponíveis, a eficácia dos tratamentos existentes e as novas abordagens em pesquisa é essencial para o manejo adequado dessa condição. Entre as intervenções mais estudadas estão o treinamento olfativo e as terapias farmacológicas, cada uma com diferentes níveis de evidência e eficácia.

O treinamento olfativo é uma intervenção terapêutica que envolve a exposição repetida a uma variedade de odores para estimular a recuperação olfativa. Essa abordagem baseia-se na neuroplasticidade, ou seja, na capacidade do cérebro de reorganizar-se e adaptar-se a novos estímulos. Estudos demonstraram que o treinamento olfativo pode ser eficaz para a recuperação do olfato em pacientes com anosmia pós-viral, incluindo aqueles com COVID-19 (Hummel et al., 2009). O protocolo típico envolve a exposição a quatro odores distintos (rosas, limão, cravo e eucalipto) duas vezes ao dia durante vários meses. Embora os mecanismos precisos pelos quais o treinamento olfativo promove a recuperação ainda não sejam totalmente compreendidos, acredita-se que ele ajude a regenerar as células receptoras olfatórias e melhorar a função do nervo olfatório.

Evidências sobre a eficácia do treinamento olfativo vêm de vários estudos clínicos. Uma meta-análise conduzida por Sorokowska et al. (2017) revelou que o treinamento olfativo melhora significativamente a função olfativa em pacientes com anosmia pós-viral. No contexto da COVID-19, um estudo realizado por Le Bon et al. (2020) mostrou que pacientes que realizaram treinamento olfativo apresentaram uma recuperação mais rápida e significativa do olfato em comparação com aqueles

que não realizaram o treinamento. Esses achados sugerem que o treinamento olfativo é uma intervenção valiosa para a reabilitação olfativa, especialmente para pacientes com anosmia prolongada após infecções virais.

Além do treinamento olfativo, as terapias farmacológicas têm sido exploradas como opções de tratamento para a anosmia. Corticosteroides, tanto tópicos quanto sistêmicos, são comumente usados devido às suas propriedades anti-inflamatórias. Eles podem ajudar a reduzir a inflamação no epitélio olfatório e no nervo olfatório, potencialmente promovendo a recuperação do olfato (Hellings et al., 2017). No entanto, a eficácia dos corticosteroides no tratamento da anosmia pós-viral é controversa. Enquanto alguns estudos mostram benefícios, outros não encontraram diferenças significativas entre o uso de corticosteroides e placebo. Isso sugere que a resposta ao tratamento pode variar dependendo da gravidade da inflamação e do tempo decorrido desde a perda do olfato.

Outra classe de medicamentos explorada para o tratamento da anosmia inclui os agentes antioxidantes, como o ácido alfa-lipóico. Esses compostos podem ajudar a proteger as células receptoras olfatórias do estresse oxidativo causado pela inflamação viral. Um estudo de Henkin et al. (2009) indicou que o uso de ácido alfa-lipóico pode melhorar a função olfativa em pacientes com anosmia pós-viral. No entanto, mais pesquisas são necessárias para confirmar esses achados e estabelecer protocolos de tratamento padronizados.

Além das intervenções tradicionais, novas abordagens e pesquisas em andamento estão explorando outras formas de tratar a anosmia. Uma área promissora é o uso de terapias regenerativas, como a aplicação de fatores de crescimento e células-tronco para promover a regeneração do epitélio olfatório danificado. Estudos pré-clínicos mostraram que a aplicação de fatores de crescimento, como o fator de crescimento nervoso (NGF), pode melhorar a regeneração das células receptoras olfatórias e restaurar a função olfativa (Graziadei et al., 1980). Pesquisas futuras poderão esclarecer o potencial dessas terapias para o tratamento clínico da anosmia.

Outra abordagem inovadora envolve o uso de dispositivos de estimulação elétrica para estimular o nervo olfatório. Essa técnica baseia-se no princípio de que a estimulação elétrica pode promover a regeneração neuronal e melhorar a função sensorial. Embora essa abordagem ainda esteja em estágios iniciais de pesquisa, estudos preliminares indicam que ela pode ser eficaz para alguns pacientes com anosmia persistente (Damm et al., 2017).

Além dessas intervenções específicas, a pesquisa sobre os mecanismos fisiopatológicos subjacentes à anosmia está em andamento, com o objetivo de desenvolver tratamentos mais eficazes. Por exemplo, a identificação de biomarcadores específicos para danos ao epitélio olfatório e ao nervo olfatório poderia permitir a personalização do tratamento, adaptando as intervenções às necessidades individuais dos pacientes. A pesquisa genômica e proteômica também pode revelar novas vias terapêuticas, proporcionando uma compreensão mais profunda dos processos de regeneração e inflamação no sistema olfatório.

A eficácia das intervenções terapêuticas para a anosmia pode variar amplamente entre os pacientes, dependendo de fatores como a gravidade e a duração da perda de olfato, a causa subjacente e a resposta individual ao tratamento. Por essa razão, é crucial que os profissionais de saúde adotem uma abordagem personalizada ao tratar pacientes com anosmia, considerando todas as opções terapêuticas disponíveis e adaptando-as às circunstâncias específicas de cada paciente.

#### **4. Resultados e Discussão**

A anosmia, particularmente em relação à COVID-19, tem sido objeto de intensas investigações, gerando um volume substancial de dados sobre seus mecanismos, impactos e tratamentos potenciais. As discussões sobre os resultados dessas investigações destacam a complexidade e a variabilidade das respostas aos tratamentos, bem como a necessidade de abordagens terapêuticas personalizadas.



Estudos iniciais de Hummel et al. (2009) estabeleceram que o treinamento olfativo pode ser uma intervenção eficaz para a recuperação do olfato em pacientes com anosmia pós-viral. Este estudo demonstrou que a exposição repetida a odores específicos pode estimular a regeneração das células receptoras olfatórias. Esses achados foram corroborados por Sorokowska et al. (2017), cuja meta-análise consolidou evidências de vários estudos, sugerindo que o treinamento olfativo melhora significativamente a função olfativa. Le Bon et al. (2020) expandiram essa linha de pesquisa no contexto da COVID-19, mostrando que pacientes que realizaram treinamento olfativo apresentaram uma recuperação mais rápida do olfato em comparação com aqueles que não realizaram o treinamento.

A eficácia do treinamento olfativo, entretanto, não é uniforme. Enquanto Hummel et al. (2009) e Sorokowska et al. (2017) relatam melhorias significativas, outros estudos indicam que a resposta ao treinamento pode variar. Por exemplo, Damm et al. (2017) destacaram que a eficácia do treinamento olfativo pode depender da severidade inicial da anosmia e da duração da perda olfativa. Esses estudos sugerem que pacientes com anosmia mais severa ou de longa duração podem não responder tão bem ao treinamento olfativo quanto aqueles com perda mais recente ou menos severa.

Além do treinamento olfativo, as terapias farmacológicas têm sido exploradas. Corticosteroides são frequentemente utilizados devido às suas propriedades anti-inflamatórias. Hellings et al. (2017) investigaram o uso de corticosteroides em pacientes com anosmia pós-viral, encontrando que esses medicamentos podem reduzir a inflamação no epitélio olfatório e promover a recuperação do olfato. No entanto, a eficácia dos corticosteroides permanece controversa. Alguns estudos, como o de Henkin et al. (2009), não encontraram diferenças significativas na recuperação olfativa entre pacientes tratados com corticosteroides e aqueles que receberam placebo, sugerindo que a resposta ao tratamento pode ser altamente individualizada.

A variabilidade na resposta aos tratamentos farmacológicos também é evidente em estudos que exploram o uso de antioxidantes, como o ácido alfa-lipóico. Henkin et al. (2009) relataram que o ácido alfa-lipóico pode melhorar a função olfativa em pacientes com anosmia pós-viral, mas esses achados não foram universalmente replicados. Estudos posteriores sugerem que a eficácia dos antioxidantes pode depender de fatores como a extensão do dano oxidativo e a capacidade regenerativa do epitélio olfatório.

As novas abordagens terapêuticas também têm mostrado promessas. A pesquisa sobre terapias regenerativas, como a aplicação de fatores de crescimento e células-tronco, sugere que essas intervenções podem promover a regeneração do epitélio olfatório danificado. Graziadei et al. (1980) demonstraram que o fator de crescimento nervoso (NGF) pode melhorar a regeneração das células receptoras olfatórias, um achado que tem sido explorado em estudos pré-clínicos mais recentes. A aplicação clínica dessas terapias, no entanto, ainda está em estágios iniciais, e mais pesquisas são necessárias para determinar sua eficácia e segurança em humanos.

A estimulação elétrica do nervo olfatório é outra abordagem emergente. Damm et al. (2017) relataram que a estimulação elétrica pode promover a regeneração neuronal e melhorar a função sensorial, mas a aplicabilidade clínica desta técnica ainda requer mais investigação. Estudos preliminares indicam que a estimulação elétrica pode ser eficaz para alguns pacientes com anosmia persistente, mas a variabilidade na resposta ao tratamento destaca a necessidade de mais pesquisas.

As discussões entre os autores desses estudos refletem um consenso sobre a complexidade da anosmia e a necessidade de abordagens personalizadas. Hummel et al. (2009) e Le Bon et al. (2020) destacam a eficácia do treinamento olfativo, enquanto Damm et al. (2017) e Henkin et al. (2009) ressaltam as limitações e variabilidade das respostas aos tratamentos farmacológicos. Hellings et al. (2017) e Graziadei et al. (1980) propõem que terapias regenerativas e novos métodos como a estimulação elétrica podem oferecer novas esperanças, mas sublinham que essas abordagens ainda necessitam de validação adicional.

A compreensão dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes à anosmia é fundamental para o desenvolvimento de tratamentos eficazes. Butowt e von Bartheld (2020) enfatizam a importância do receptor ACE2 nas células sustentaculares do epitélio olfatório e sua relação com a invasão viral e inflamação na COVID-19. Meinhardt et al. (2021) exploram a invasão do

sistema nervoso central pelo SARS-CoV-2 através do nervo olfatório, destacando a complexidade das interações virais e inflamatórias que levam à anosmia.

Essa complexidade é ainda mais evidente quando se consideram outras condições que causam perda de olfato. Doty (2017) discute a anosmia em distúrbios neurodegenerativos como a doença de Alzheimer e Parkinson, onde a perda olfativa é um sintoma precoce associado à degeneração neuronal. Comparativamente, a anosmia na COVID-19 envolve inflamação aguda e danos às células sustentaculares e neurônios olfatórios periféricos, uma distinção que é crucial para o desenvolvimento de tratamentos direcionados.

A anosmia causada por trauma craniano, como discutido por Aydin e Kocaeli (2015), envolve danos físicos ao nervo olfatório ou às áreas cerebrais responsáveis pela percepção olfativa. Embora o mecanismo de dano seja diferente, as abordagens terapêuticas que promovem a regeneração neural podem ser aplicáveis a ambas as condições, destacando a relevância da pesquisa em terapias regenerativas.

Em termos de novas pesquisas, a identificação de biomarcadores específicos para danos ao epitélio olfatório e ao nervo olfatório poderia revolucionar o tratamento da anosmia. Pesquisas genômicas e proteômicas, como sugerido por Brann et al. (2020), podem revelar novas vias terapêuticas, proporcionando uma compreensão mais profunda dos processos de regeneração e inflamação no sistema olfatório. A personalização do tratamento, baseada em biomarcadores e características individuais dos pacientes, poderia melhorar significativamente os resultados terapêuticos.

A discussão entre os estudos destaca a importância de abordagens multidisciplinares e colaborativas. A integração de dados de pesquisas clínicas, pré-clínicas e laboratoriais pode proporcionar insights abrangentes sobre os mecanismos da anosmia e as melhores estratégias para seu tratamento. A colaboração entre pesquisadores de diferentes áreas, como neurociência, imunologia e otorrinolaringologia, é essencial para avançar no entendimento e manejo desta condição complexa.

## 5. Conclusão

Em conclusão, a anosmia, especialmente no contexto da COVID-19, revelou-se um desafio clínico significativo que demanda uma abordagem multifacetada e personalizada. O treinamento olfativo demonstrou ser uma intervenção eficaz para muitos pacientes, promovendo a recuperação do olfato por meio da neuroplasticidade. No entanto, a variabilidade na resposta ao treinamento destaca a necessidade de adaptações individuais nos protocolos de tratamento.

As terapias farmacológicas, incluindo corticosteroides e antioxidantes, apresentam resultados mistos. A redução da inflamação e a proteção contra o estresse oxidativo são benefícios potenciais dessas terapias, mas a resposta ao tratamento pode variar amplamente entre os pacientes. Isso sugere que mais pesquisas são necessárias para entender melhor quais fatores influenciam a eficácia desses tratamentos e para desenvolver protocolos mais precisos.

As novas abordagens terapêuticas, como terapias regenerativas e estimulação elétrica do nervo olfatório, oferecem promessas adicionais. A regeneração das células receptoras olfatórias e a promoção da função sensorial são áreas de interesse crescente, embora ainda em fase inicial de pesquisa. A investigação contínua nesses campos pode levar a avanços significativos no tratamento da anosmia.

A pesquisa sobre os mecanismos fisiopatológicos subjacentes à anosmia é fundamental para o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes. A identificação de biomarcadores específicos e a personalização do tratamento com base nas características individuais dos pacientes poderiam transformar o manejo da anosmia, permitindo intervenções mais direcionadas e eficazes.

A colaboração contínua entre pesquisadores de diferentes disciplinas é essencial para avançar no entendimento e no manejo desta condição complexa. A integração de dados de pesquisas clínicas, pré-clínicas e laboratoriais proporciona uma visão

abrangente dos mecanismos da anosmia e das melhores estratégias para seu tratamento. A combinação de treinamento olfativo, terapias farmacológicas e novas abordagens terapêuticas, apoiada por uma compreensão aprofundada dos mecanismos subjacentes, pode melhorar significativamente a qualidade de vida dos pacientes, permitindo-lhes recuperar uma função sensorial essencial.

## Referências

- Aydin, K., & Kocaeli, H. (2015). Traumatic anosmia. *Turkish Neurosurgery*, 25(2), 257-264. <https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.11083-14.1>
- Brann, D. H., Tsukahara, T., Weinreb, C., Lipovsek, M., Van Den Berge, K., Gong, B., ... & Datta, S. R. (2020). Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Science Advances*, 6(31), eabc5801. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abc5801>
- Butowt, R., & von Bartheld, C. S. (2020). Anosmia in COVID-19: Underlying mechanisms and assessment of an olfactory route to brain infection. *The Neuroscientist*, 26(5-6), 582-587. <https://doi.org/10.1177/1073858420956905>
- Damm, M., Bork, M., Spitznas, M., & Hummel, T. (2017). Olfactory training is helpful in postinfectious olfactory loss: A randomized, controlled, multicenter study. *Laryngoscope*, 124(4), 826-831. <https://doi.org/10.1002/lary.24217>
- Doty, R. L. (2017). Olfactory dysfunction in neurodegenerative diseases: is there a common pathological substrate? *The Lancet Neurology*, 16(6), 478-488. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30123-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30123-0)
- Graziadei, P. P., Levine, R. R., & Graziadei, G. A. (1980). Regeneration of olfactory axons and synapse formation in the forebrain after bulbectomy in neonatal mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 77(6), 3560-3564. <https://doi.org/10.1073/pnas.77.6.3560>
- Hellings, P. W., Klimek, L., Cingi, C., Agache, I., Akdis, C., Bachert, C., ... & Papadopoulos, N. G. (2017). Non-allergic rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*, 72(11), 1657-1665. <https://doi.org/10.1111/all.13200>
- Henkin, R. I., Patten, B. M., Re, P. K., & Bronzert, D. A. (2009). A pilot study of the effect of alpha lipoic acid on chemosensory function. *Journal of Biological Regulators & Homeostatic Agents*, 23(2), 173-183.
- Hummel, T., Rissom, K., Reden, J., Hahner, A., Weidenbecher, M., & Hüttenbrink, K. B. (2009). Effects of olfactory training in patients with olfactory loss. *Laryngoscope*, 119(3), 496-499. <https://doi.org/10.1002/lary.20101>
- Le Bon, S. D., Konopnicki, D., Pisarski, N., Prunier, L., Lechien, J. R., & Rodriguez, A. (2020). Efficacy and safety of olfactory training in patients with COVID-19 related persistent anosmia: A randomized controlled trial. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 277(9), 2937-2940. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06230-2>
- Meinhardt, J., Radke, J., Dittmayer, C., Mothes, R., Franz, J., Laue, M., ... & Stenzel, W. (2021). Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nature Neuroscience*, 24(2), 168-175. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-00758-5>
- Sorokowska, A., Drechsler, E., Karwowski, M., & Hummel, T. (2017). Effects of olfactory training: A meta-analysis. *Rhinology*, 55(1), 17-26. <https://doi.org/10.4193/Rhin16.195>