



CURSO DE MEDICINA

IGOR NOGUEIRA VELOSO CARVALHO

MODALIDADES DE TRATAMENTO PARA ANOSMIA E HIPOSMIA PÓS-COVID-19: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

SALVADOR

2021

Igor Nogueira Veloso Carvalho

MODALIDADES DE TRATAMENTO PARA ANOSMIA E HIPOSMIA PÓS-COVID-19: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, para aprovação parcial no 4º ano de Medicina

Orientador: Dr. Pablo Marambaia

SALVADOR

2021

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer à Deus por mais uma etapa que concluo na graduação em Medicina.

Gostaria de agradecer aos meus pais, Igor e Rita, por todo amor e carinho, e por investirem em meu potencial e na minha educação com tanto esforço.

Agradeço aos meus tios, Adriana e Fernando, por todo cuidado e dedicação comigo durante esses 4 anos que resido em Salvador.

Agradeço às minhas avós Rita (In memoriam) e Carmelita, por serem meus grandes exemplos de força e amor à família.

Aos meus irmãos João, Carol e Fernanda, por toda cumplicidade e amizade.

À minha namorada Gabriella, por estar sempre me apoiando durante a confecção desse trabalho e pelo estímulo constante nas horas difíceis.

À minha família materna, paterna e amigos, por tudo!

Agradeço ao meu orientador, Pablo Marambaia, por ser um grande parceiro durante esse projeto, por ser extremamente dedicado, nortear o trabalho, e dar todo o suporte necessário. Além de ser uma grande referência para mim, na área de Otorrinolaringologia.

Agradeço também à minha professora de metodologia, Mary Gomes, por me auxiliar com toda a parte técnica desde o 5º semestre, além de todo suporte emocional. És uma grande professora e agradeço de coração toda a ajuda durante esse processo.

Carvalho, INV. **Modalidades de tratamento para anosmia e hiposmia pós-COVID-19: Uma Revisão Sistemática.** Trabalho de conclusão de curso, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (Medicina). Salvador, Bahia, 2021.

RESUMO

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. Nesse sentido, os distúrbios olfatórios quantitativos como anosmia e hiposmia são sintomas importantes a serem considerados no contexto pandêmico. Apesar de autolimitado na maioria dos casos, a persistência do distúrbio olfatório pós-COVID-19 pode afetar significativamente a qualidade de vida dos pacientes e tornou-se um problema à prática clínica dos otorrinolaringologistas, haja vista que existem poucas orientações e evidências acerca das modalidades de tratamento para esses sintomas. **OBJETIVO:** Analisar as principais estratégias de tratamento para anosmia e hiposmia pós-COVID-19. **MÉTODOS:** Esta Revisão Sistemática da literatura foi norteada pelo PRISMA. Os estudos foram buscados entre fevereiro e setembro de 2021, nas fontes de dados eletrônicas do Pubmed, Cochrane (via CENTRAL), LitCOVID e BVS. Os critérios de inclusão foram ensaios clínicos publicados a partir de dezembro de 2019 até setembro de 2021, acerca de pacientes com manutenção dos distúrbios olfatórios (anosmia e hiposmia) 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 também não foram considerados estudos com outros tipos de delineamentos. A análise do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada através de duas ferramentas da Cochrane. Para os ensaios clínicos randomizados, foi utilizada a ROB 2.0 e para os não randomizados, a ROBINS-I. **RESULTADOS:** Cinco artigos dos 575 registros foram selecionados. Um total de 237 pacientes com manutenção dos distúrbios olfatórios pós-COVID-19 foi avaliado, sendo a maioria do sexo feminino (55,7%). O intervalo de 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 duas modalidades de tratamento que apresentaram as melhores evidências em relação à recuperação da função olfatória. Outras modalidades menos convencionais ainda carecem de evidências mais robustas e ainda não podem ser recomendadas.

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

Carvalho, INV. **Treatment modalities for post-COVID-19 anosmia and hyposmia: A Systematic Review.** Course conclusion work, Bahiana School of Medicine and Public Health (Medicine). Salvador, Bahia, 2021.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The new Coronavirus Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS-COV-2) is the agent of the disease with a wide spectrum of severity and mortality in the world population. In this sense, quantitative olfactory disorders such as anosmia and hyposmia are important symptoms to be considered in the pandemic context. Although self-limited in most cases, the persistence of post-COVID-19 olfactory disorder can significantly affect the quality of life of patients and has become a problem in the clinical practice of otolaryngologists, given that there is little guidance and evidences about the modalities of treatment for these symptoms. **OBJECTIVE:** To analyze the main treatment strategies for post-COVID-19 anosmia and hyposmia. **METHODS:** This systematic literature review was guided by PRISMA. The studies were searched between February and September 2021, in the electronic data sources of Pubmed, Cochrane (via CENTRAL), LitCOVID and BVS. The inclusion criteria were clinical trials published from December 2019 to September 2021, about patients with percistence of olfactory disorders (anosmia and hyposmia) after COVID-19, and the main existing treatment strategies were analyzed. The exclusion criteria were studies published before December 2019, carried out in patients under 18 years of age, and studies with other types of designs were also not considered. The risk of bias analysis of the included studies was performed using two Cochrane tools. For randomized clinical trials, ROB 2.0 was used and for non-randomized trials, ROBINS-I. **RESULTS:** Five articles from 575 records were selected. A total of 237 patients with persistence of olfactory disorders post COVID-19 were assessed, most of them female (55.7%). The follow-up interval for the patients' olfactory function ranged from a minimum of 03 weeks to a maximum of 10 weeks. The treatment modalities that showed 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 two forms of treatment that provide the best evidence regarding the improvement of the olfactory function. Other less

conventional modalities still lack more robust evidence and cannot yet be recommended.

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

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 OBJETIVOS	11
2.1 Objetivo Principal	11
3 REVISÃO DE LITERATURA	12
3.1 Uma nova doença	12
3.2 Características clínicas	12
3.3 Anosmia na COVID-19	13
3.4 Fisiopatologia da anosmia na COVID-19	13
3.5 Importância do olfato e sequelas da anosmia	14
3.6 Modalidades de tratamento para distúrbios olfatórios	14
4 METODOLOGIA	16
4.1 Desenho de estudo	16
4.2 Estratégia de busca	16
4.3 Critérios de inclusão e exclusão	17
4.4 Identificação e Seleção dos estudos	17
4.5 Avaliação do risco de viés dos artigos incluídos	17
4.6 Extração e dos dados	17
4.7 Tratamento e Análise dos dados	18
4.8 Questões éticas	18
5 RESULTADOS	19
5.1 Identificação e Seleção dos Estudos	19
5.2 Avaliação do Risco de Viés	20

5.3 Características Gerais dos Estudos Incluídos	22
5.4 Efeitos das modalidades de tratamento	25
6 DISCUSSÃO	32
7 CONCLUSÃO	38
REFERÊNCIAS	39

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. A doença do novo Coronavírus (COVID-19) disseminou-se globalmente de forma muito acelerada, o que surpreendeu e sobrecarregou os serviços hospitalares¹. 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 óbitos².

No Brasil, o primeiro caso foi identificado em fevereiro de 2020 e rapidamente o país foi assolado pela pandemia, somando atualmente mais de 21 milhões de casos e aproximadamente 600 mil mortes. No que se refere às taxas de óbito por região a cada 100 mil habitantes, a média nacional é 288,0 mortes/100.000 hab., sendo que as regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste ultrapassam essa média³. É evidente que o impacto da pandemia foi imenso em praticamente todos os âmbitos sociais e os esforços para informar a população sobre as características do vírus e a autoidentificação dos sintomas causados por ele são essenciais.

Sabe-se que a COVID-19 é caracterizada por um amplo quadro de manifestações clínicas, sendo observado predominantemente sintomas respiratórios, mas com a possibilidade de acometimento multissistêmico⁴. Dentre as diversas formas de apresentação admitidas na doença, desde paciente assintomáticos até acometimentos graves de vias aéreas inferiores com desfecho clínico ruim, sobretudo em idosos e pacientes com comorbidades - os principais sintomas relatados foram inespecíficos como febre, tosse, fadiga, redução de apetite, mialgia, dispneia, náuseas, vômitos, diarreia^{1,4}. Nesse sentido, outros sintomas importantes a serem considerados no contexto da COVID-19 são os distúrbios olfatórios quantitativos, representados pela anosmia e hiposmia.

Os primeiros 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 hospitalizados⁵. Paralelamente, alguns relatos começaram a surgir sobretudo no

continente Europeu, demonstrando alta prevalência dos distúrbios olfatórios (anosmia e hiposmia) nessa região, instigando a produção científica sobre o assunto⁶. Nesse sentido, algumas entidades se manifestaram como a Associação Britânica de Otorrinolaringologia (ENTUK), sugerindo o auto isolamento do paciente em caso de anosmia e debatendo a importância das equipes de saúde usarem os equipamentos de proteção individual (EPIs) de forma adequada⁶. No Brasil, a Associação Brasileira de Otorrinolaringologia (ABORL) em sua 4ª nota de orientação, diz que a presença de anosmia súbita (com ou sem ageusia), na ausência de obstrução nasal concomitante, deve-se suspeitar de COVID-19⁷.

Pelo fato de não ter sido considerada um sintoma inicial específico da doença, os indivíduos que possuíam unicamente a anosmia não foram isolados e podem ter aumentado consideravelmente a propagação viral⁶. Nesse sentido, a anosmia pode aparecer antes, durante ou após os sintomas gerais⁸ e a maioria dos pacientes se recupera em até três semanas, com tempo médio de sete dias⁹. No entanto, alguns casos podem perdurar por tempo indeterminado⁸, agravando os diversos distúrbios em áreas importantes inerentes à esse sintoma como na apreciação alimentar, detecção de odores perigosos (alimentos estragados, gás, fumaça), higiene oral (odor corporal, hálito), o que acaba gerando um impacto nas relações sociais do paciente e reduzindo sua qualidade de vida¹⁰

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

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Principal

Analisar as principais estratégias de tratamento para anosmia e hiposmia pós-COVID-19.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Uma nova doença

O SARS-COV-2, também conhecido como “Novo Coronavírus” é um vírus de RNA de fita simples, faz parte da família coronaviridae e é o responsável pela pandemia atual que afeta todo o mundo. A transmissão viral ocorre principalmente no trato respiratório superior pela inalação de pequenas partículas até gotículas¹¹. Dessa forma, o SARS-COV-2 utiliza a Proteína de Pico Viral S presente no seu envelope para ligar-se ao seu receptor de superfície que é a Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2)¹². Dessa forma, a entrada viral ocorre por endocitose e a Protease Transmembrana Serina 2 realiza a clivagem da Proteína S e proporciona a entrada do conteúdo viral no citoplasma da célula hospedeira¹¹.

Pelo fato da ECA2 ser expressa na maioria dos tecidos do corpo, pode haver a relação de uma possível patogênese viral direta com surgimento de sintomas multissistêmicos com acometimento de órgãos como coração e rins^{4,12}. Além disso, a Proteína Transmembrana Serina 2 tem sua expressão genética no trato respiratório modulada por alguns fatores ambientais (como poluição) e individuais (como doenças inflamatórias das vias aéreas), o que pode levar a disparidades tanto geográficas quanto subjetivas na manifestação da COVID-19¹².

3.2 Características clínicas

A COVID-19 tem um quadro diverso de manifestações clínicas com amplo espectro de gravidade e mortalidade. É uma doença predominantemente respiratória, mas com a possibilidade de acometimento de diversos sistemas⁴.

Os principais sintomas relacionados com a doença são febre, tosse, fadiga, mialgia, dispneia, diarreia, náuseas, vômitos, perda ou redução do paladar, e também a perda ou redução do olfato (anosmia, hiposmia). A doença pode também levar ao acometimento das vias aéreas inferiores com desfechos clínicos negativos principalmente quando relacionado à idade avançada e comorbidades, como asma, hipertensão e diabetes^{1,4}. Pode também causar danos como lesão cardíaca ou renal, choque e morte⁴.

3.3 Anosmia na COVID-19

O advento da inclusão da anosmia como um sintoma específico da COVID-19 – especialmente se for súbita e na ausência de obstrução nasal concomitante⁷ – não se deu no início da pandemia, o que pode ter influenciado consideravelmente a propagação viral⁶. Nesse sentido, indivíduos que possuíam unicamente a anosmia ou a manifestaram antes de outros sintomas não foram isolados e podem ter sido uma das causas da rápida disseminação do SARS-COV-2⁶.

Nesse contexto, diversas entidades internacionais de saúde como a ENTUK se manifestaram sugerindo o auto-isolamento desses pacientes e aconselharam as equipes de saúde quanto a importância do uso de EPIs, sobretudo os médicos otorrinolaringologistas pela grande exposição às vias aéreas do paciente⁶.

3.4 Fisiopatologia da anosmia na COVID-19

Evidências prévias relacionadas a outros Coronavírus humanos demonstraram a existência de um dano direto aos neurônios receptores olfatórios. As células sustentaculares (que apoiam esses neurônios e expressam ECA2) são as primeiras a serem infectadas, afetando de forma negativa os neurônios e inibindo a cascata da percepção olfatória¹¹.

A maioria dos pacientes com COVID-19 que tiveram quadro de distúrbios olfatórios recuperam-se desse quadro em até três semanas, com tempo médio de sete dias⁹. Nesse período de uma a duas semanas, células-tronco se diferenciam em células sustentaculares e também em neurônios receptores olfatórios – que também podem vir de neurônios imaturos pré-existentes – e restauram o epitélio olfatório e, conseqüentemente, a percepção olfativa¹¹.

Em contrapartida, alguns pacientes desenvolvem anosmia por mais tempo, com manutenção do sintoma mesmo após resolução do quadro viral¹³. Por esse motivo, sabe-se que o mecanismo de diferenciação das células tronco com restauração do epitélio olfatório citado anteriormente, provavelmente não se aplica nesses casos¹¹.

Para além disso, uma vez que os pacientes podem desenvolver esse sintoma muito precocemente, um possível dano ao córtex olfatório tem sido rejeitado. Sabe-se também que fatores genéticos do paciente podem levá-lo a uma susceptibilidade no

desenvolvimento dos distúrbios olfatórios e conseqüentemente na manutenção desse sintoma pós COVID-19¹¹.

3.5 Importância do olfato e sequelas da anosmia

A função olfatória fornece informações cruciais sobre o ambiente no qual o indivíduo está inserido. No contexto da pandemia, os distúrbios olfatórios ganharam muita importância, especialmente em casos que podem durar por tempo indeterminado, levando um grande prejuízo à qualidade de vida do paciente¹².

Nesse sentido, diversos agravos relacionados a esse sintoma podem se manifestar no paciente, como incapacidade de apreciação alimentar (pode levar a redução de apetite e distúrbios alimentares), dificuldade na detecção de odores perigosos como alimentos estragados, gás de cozinha ou fumaça, sendo necessário muitas vezes a aquisição de produtos residenciais como detector de fumaça. Além disso, pode também causar impacto na higiene pessoal, por não conseguir detectar odores desagradáveis ou mau hálito, o que pode reduzir a autoconfiança e impactar as relações sociais de forma negativa¹⁰.

Associado a isso, tem-se também a questão da ansiedade frequentemente relacionada com a preocupação com a causa do sintoma, principalmente pelo fato da pandemia e relação dos distúrbios olfatórios com o Coronavírus. O paciente também sofre pela vontade de se recuperar o mais brevemente possível e pela falta de apoio e compreensão de familiares e amigos no entendimento da gravidade do sintoma. Esses fatores refletem um impacto significativo na qualidade de vida do paciente¹⁴.

3.6 Modalidades de tratamento para distúrbios olfatórios

A grande maioria dos pacientes tem recuperação espontânea dos distúrbios olfatórios, não sendo necessário a realização de tratamento específico para os mesmos. Nesse sentido, é relevante pensar em tratamentos após mais de duas semanas de manutenção dos sintomas¹⁴.

Algumas modalidades de tratamento não farmacológico ou farmacológico podem contribuir para melhora ou completa recuperação da função olfativa do paciente, que foi danificada após contrair a COVID-19.

Dentre os não farmacológicos, destaca-se o treinamento olfatório que é uma modalidade já bastante utilizada para tratar distúrbios olfatórios pós-virais e tem a

facilidade de ser bastante prático. Trata-se de exposições diárias a odores fortes no qual podem ser utilizados por exemplo óleos essenciais¹⁴, tem duração média de 12 semanas e pode ser manejado pelo próprio paciente¹⁵.

Já em relação aos farmacológicos, os Corticosteroides em suas diversas formas de administração, já demonstraram anteriormente uma significativa melhora nos distúrbios olfatórios pós-virais¹⁶. No entanto, algumas entidades como a Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica (ARIA) se posicionaram contra o uso de spray tópico por conta de não haver evidências atuais para essa recomendação no contexto da COVID-19¹⁷. Já a ENTUK recomenda spray intranasal de corticosteroide em pacientes com perda olfatória maior que duas semanas e com sintomas nasais. Em relação ao corticosteroide oral, não é recomendada a utilização em pacientes com perda olfatória superior a duas semanas com manutenção dos sintomas gerais da COVID-19, no entanto, nos quadros em que o paciente continua apresentando unicamente a disfunção olfatória ou já melhorou dos outros sintomas da COVID após duas semanas e mantém o distúrbio olfatório, essa medicação é recomendada¹⁸.

O ácido alfa lipoico por sua vez, é um suplemento nutricional e antioxidante originalmente recomendado para pacientes com neuropatia diabética, mas também tem resultado em melhora dos distúrbios olfatórios. Sua administração é feita por um período de 3 a 11 meses, com média de 4,5 meses e demonstrou uma melhora na discriminação e identificação olfativa¹⁶. A ENTUK não recomenda essa medicação em pacientes com perda olfatória superior a duas semanas após resolução do quadro viral ou mesmo a perda olfatória como único sintoma.

Vários outros fármacos como Caroverina, Zinco, Gingko biloba, Vitamina A, também já foram testados para disfunções olfatórias pós-infecciosas¹⁶ e assim como as outras medicações supracitadas também carecem de maiores evidências para recomendações. Haja vista que o contexto pandêmico da COVID-19 é muito recente e está em curso, as modalidades de tratamento para anosmia pós-COVID-19 ainda estão sendo estudadas.

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho de estudo

O presente estudo consiste numa revisão sistemática da literatura que buscou responder a seguinte pergunta: “Quais as principais modalidades de tratamento para anosmia e hiposmia pós COVID-19?”, construída com o auxílio da estratégia PICO²¹. A escrita da revisão utilizou como referência as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Statement^{19,20}. 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.

4.2 Estratégia de busca

As buscas nas fontes de dados eletrônicas foram realizadas entre fevereiro e setembro de 2021 por meio da combinação de palavras-chave, incluindo termos descritores do Medical Subject Headings (MeSH). A revisão sistemática incluiu apenas estudos escritos em inglês, português e espanhol. Foi utilizada a estratégia PICO²¹ como guia na estratégia de busca em que P (População)- pacientes com distúrbios olfatórios pós COVID-19; o I (Intervenção)- estratégias de tratamento que vêm sendo utilizadas na anosmia e hiposmia pós COVID-19; C (Controle)- por se tratar de uma revisão sistemática, não será necessário controle; O (Desfecho)- resultados, obtidos a partir dos tratamentos utilizados. Assim, os termos usados para a busca foram relacionados à população analisada (Coronavirus) e aos parâmetros estudados (Olfaction disorders, 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 OLFACTORY DISORDERS OR OLFACTION DISORDERS OR LOSS OF SMELL) AND (TREATMENT).

4.3 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos estudos publicados a partir de dezembro de 2019 a setembro de 2021 sobre pacientes que tiveram a manutenção de distúrbios olfatórios (hiposmia e anosmia) pós-COVID-19 e as principais estratégias de tratamento existentes para esses sintomas foram analisadas. A revisão sistemática incluiu apenas ensaios clínicos. O desfecho clínico de interesse foi a melhora do distúrbio olfatório nesses pacientes. 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.

4.4 Identificação e Seleção dos estudos

Os artigos identificados a partir da busca foram exportados por meio da extensão .ris e adicionados na plataforma Rayyan²², que auxiliou na seleção dos estudos incluídos na revisão sistemática.

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 partir da pesquisa dos bancos de dados eletrônicos, a fim de identificar somente os estudos que preencham corretamente os critérios de inclusão e que não incorram em nenhum de exclusão. 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.

4.5 Avaliação do risco de viés dos artigos incluídos

A avaliação do risco de viés dos artigos selecionados foi realizada através de duas ferramentas de análise. Para os ensaios clínicos randomizados e não randomizados, foram utilizadas, respectivamente, as ferramentas da Cochrane RoB 2.0²³ e ROBINS-I²⁴.

Foi utilizado a plataforma Robvis²⁵ para a construção dos gráficos do risco de viés.

4.6 Extração dos dados

Os autores coletaram os dados por meio de um formulário de coleta 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.

4.7 Tratamento e Análise dos dados

Os dados definidos previamente foram descritos em tabelas. Assim, para compilação dos dados e criação das tabelas, foi utilizado o programa Microsoft Office Excel® 2016. Em seguida, foi realizada a discussão dos dados encontrados confrontando com a literatura existente.

Por se tratar de uma revisão sistemática sem meta-análise, não foi feita a análise estatística dos dados.

4.8 Questões éticas

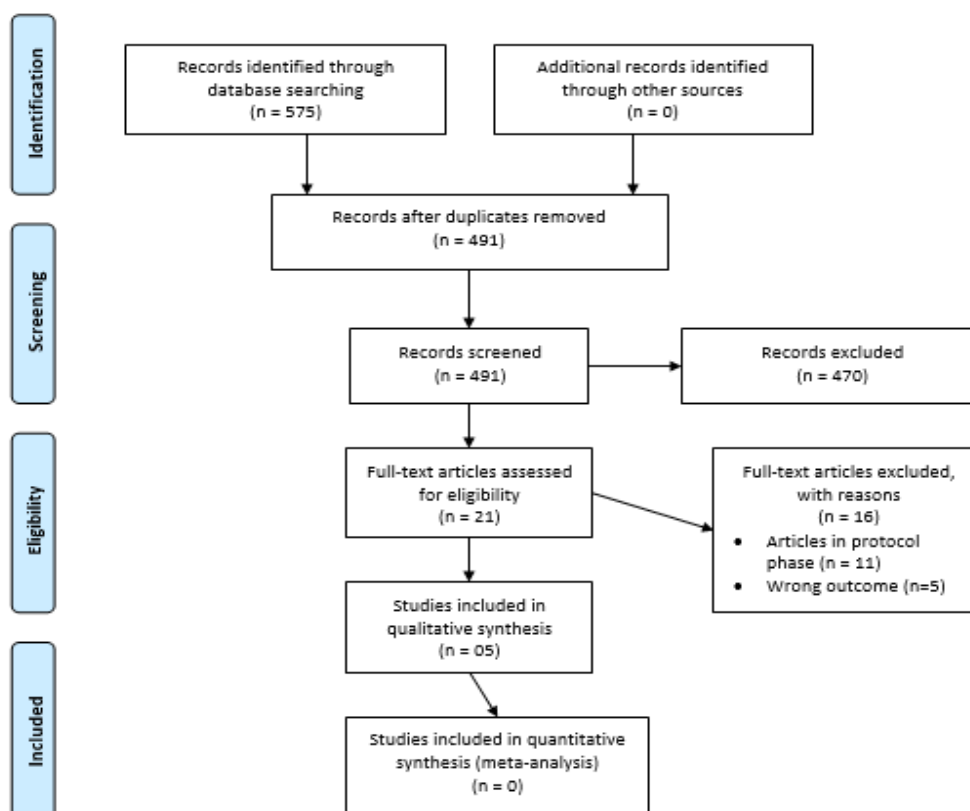
Por se tratar de um estudo de revisão sistemática, em que os dados foram coletados em artigos já publicados, não foi necessária a submissão ao sistema CEP/CONEP.

5 RESULTADOS

5.1 Identificação e Seleção dos Estudos

Durante essa etapa, foi utilizado o programa Rayyan²² para auxílio na identificação e seleção dos estudos. Nesse sentido, foram identificados 575 artigos em quatro bases de dados (PUBMED, LITCOVID, CENTRAL, BVS). 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 foram excluídos 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 01. Todo o processo de seleção está descrito na figura 01, que demonstra o diagrama de fluxo Prisma para seleção dos estudos.

Figura 1: Diagrama de Fluxo de Identificação e Seleção

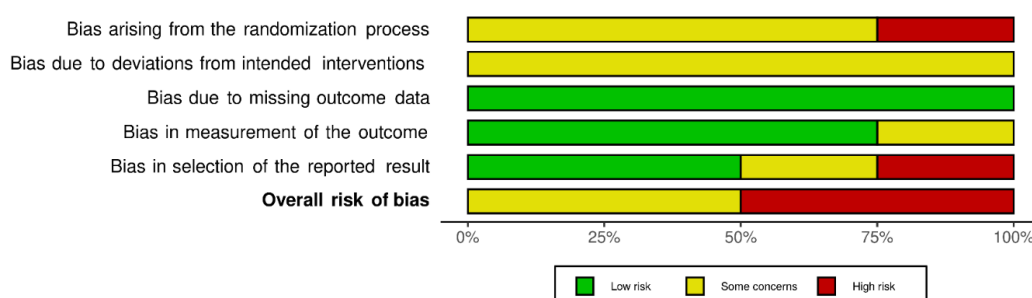


5.2 Avaliação do Risco de Viés

A análise do risco de viés dos artigos foi realizada por duas diferentes escalas, uma vez que foram incluídos quatro ensaios clínicos randomizados, e um ensaio clínico não randomizado. Nesse sentido, essa avaliação tomou como base as diretrizes das ferramentas de análise da Cochrane para ensaios clínicos randomizados (RoB 2.0)²³ e não randomizados (ROBINS-I)²⁴. Foi utilizado a ferramenta ROBVIS²⁵ para construção dos gráficos do risco de viés.

Em primeira análise, através da escala Rob 2.0²³, verifica-se na figura 2 o resultado da análise do risco de viés por domínios. Nesse sentido, 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. Um dos estudos apresentou alto risco de viés por conta de diferenças marcantes das características 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 falta de cegamento dos participantes do estudo e da falta de clareza em relação a se foi utilizada uma análise apropriada para estimar o efeito da atribuição à intervenção. Todos tiveram um baixo risco no quesito de risco de viés devido a dados de resultados perdidos. Um dos estudos obteve algumas preocupações no quesito aferição dos resultados, principalmente, por conta de os avaliadores dos desfechos estarem cientes das intervenções recebidas pelos participantes de cada grupo. Por fim, um dos artigos recebeu alto risco de viés na análise de seleção do resultado relatado, uma vez que as múltiplas medições dos desfechos incluídos, dentro do domínio do resultado, podem levar ao risco de erro tipo 1, conforme citado nas próprias limitações do estudo; já outro recebeu a classificação de algumas preocupações por não deixar claro que os resultados foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado.

Figura 2: Resultado da análise de risco de viés – Por domínio (RoB 2.0)



A figura 3 mostra a avaliação por trabalho incluído na revisão através da RoB 2.0²³. Percebe-se que Abdelalim *et al*⁶ e Kasiri *et al*²⁷ foram classificados como algumas preocupações pois receberam essa atribuição em três e dois domínios, respectivamente. Já Vaira *et al*²⁸ e D'Ascanio *et al*²⁹ foram classificados como alto risco de viés por apresentarem esse risco elevado em um dos domínios.

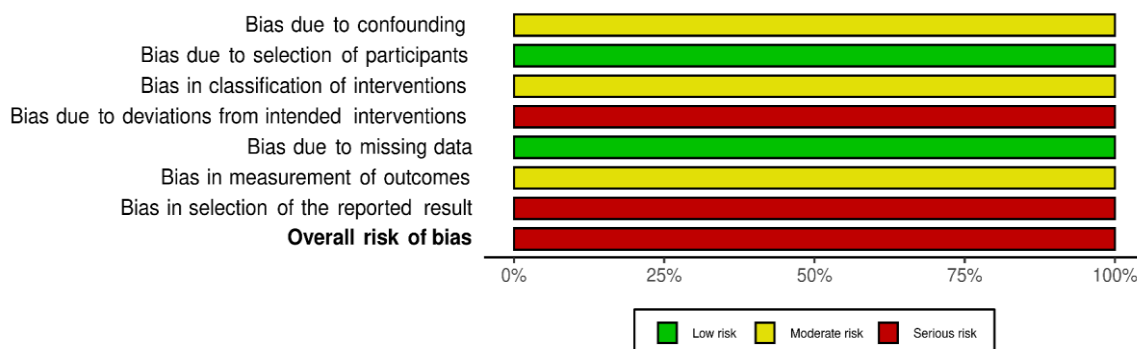
Figura 3: Resultado análise de risco de viés - Por autor (RoB 2.0)

		Risk of bias domains					Overall
		D1	D2	D3	D4	D5	
Study	Abdelalim, AA. et al	-	-	+	-	+	-
	Vaira, LA. et al	-	-	+	+	X	X
	Kasiri, H. et al	-	-	+	+	+	-
	D'Ascanio, L. et al	X	-	+	+	-	X

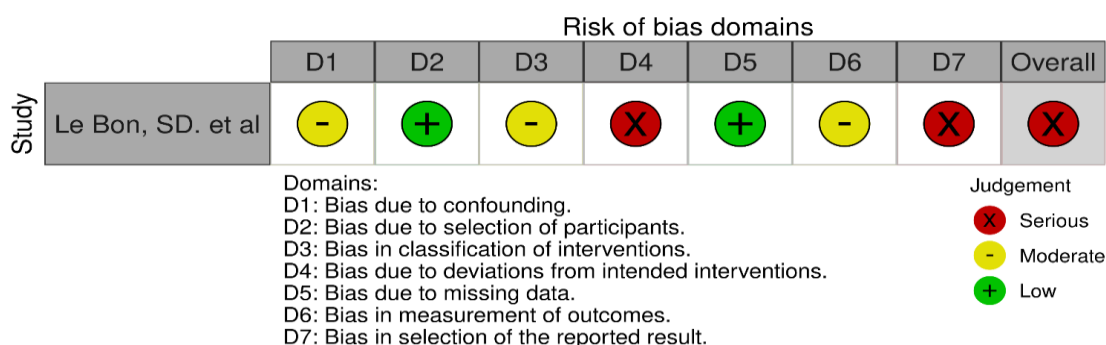
Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
X High
- Some concerns
+ Low

Em segunda análise, através da escala ROBINS-I²⁴, verifica-se na figura 4 resultado da análise do risco de viés por domínios. Assim, o ensaio clínico não randomizado³⁰ apresentou baixo risco nos quesitos de risco de viés de seleção dos participantes e de dados faltantes. Apresentou moderado risco nos quesitos de risco de viés de confusão – devido a possuir um nível de confundimento esperado, mas os principais domínios de confusão foram medidos e controlados; no risco de viés de classificação das intervenções – alguns aspectos das atribuições do status da intervenção podem ter sido afetados pelo possível conhecimento do resultado ou risco do resultado; e no risco de viés na medição dos resultados – pois não ficou claro se os avaliadores dos resultados estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo. Por fim, o estudo apresentou alto risco de viés para os domínios de desvios das intervenções pretendidas - houve desvios das intervenções pretendidas (em termos de implementação e/ou adesão) que eram susceptíveis de ter impacto no resultado; e de seleção dos resultados reportados – a amostra é selecionada de um subgrupo maior de outro estudo e pode haver o risco de relato seletivo com base nos resultados.

Figura 4: Resultado da análise de risco de viés – Por domínio (ROBINS-I)

A figura 5 mostra a avaliação por trabalho incluído na revisão através da ROBINS-I²⁴. Percebe-se que Le Bon *et al*⁶⁰ foi classificado como alto risco de viés pois em dois domínios recebeu essa classificação.

Figura 5: Resultado análise de risco de viés - Por autor (ROBINS-I)

5.3 Características Gerais dos Estudos Incluídos

Em relação às características gerais dos estudos incluídos (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.

O estudo egípcio de Abdelalim *et al*²⁶, avaliou 100 pacientes do Hospital Universitário Benha, da Faculdade de Medicina da Benha, que se recuperaram recentemente da infecção por COVID-19 e queixam-se de anosmia ou hiposmia. O estudo ocorreu de forma prospectiva, através de um ensaio clínico randomizado e controlado. Foram excluídos pacientes em uso de esteroide sistêmico com doença sistêmica prévia,

pacientes com melhora da anosmia antes da recuperação da COVID-19, gravidez ou pacientes que não completaram o período de acompanhamento. A intervenção desse estudo foi a utilização de corticosteroide tópico em combinação com treinamento olfatório e o comparador foi apenas a realização de treinamento olfatório.

O estudo italiano de Vaira et al²⁸, avaliou 18 pacientes do Hospital Universitário de Sassari e do Hospital Bellaria-Maggiore, em Bolonha, que tinham anosmia ou hiposmia grave 30 dias após o início clínico da COVID-19. O estudo ocorreu de forma prospectiva, através de um ensaio clínico randomizado e multicêntrico. Foram excluídos pacientes com história de disfunção olfatória, trauma, cirurgia ou radioterapia nas cavidades oral e nasal, rinite alérgica ou rinosinusite autorreferida, doenças psiquiátricas ou neurológicas e contra-indicações ao uso de corticosteroides. A intervenção desse estudo foi o uso de corticosteroides tópico e sistêmico, mucolítico e descongestionante nasais e o comparador não recebeu nenhuma terapia.

O estudo iraniano de Kasiri et al²⁷, avaliou 80 pacientes do Hospital Ibne Sina, afiliado à Universidade de Ciências Médicas Mazandaran que tiveram manutenção da disfunção olfatória por pelo menos duas semanas pós infecção pelo Coronavírus. O estudo ocorreu de forma prospectiva por meio de um ensaio clínico randomizado duplo cego prospectivo. Foram excluídos pacientes gestantes e lactantes, com história de disfunção olfatória, uso crônico de corticosteroides, presença de anormalidades anatômicas do nariz, incluindo história de câncer, rinosinusite ou cirurgia e presença de hemorragias nasais ou lesões de herpes na mucosa, além de pacientes que se recusassem a participar do estudo. A intervenção desse estudo foi o uso de corticosteroide tópico com treinamento olfatório e o comparador foi solução salina tópica com treinamento olfatório.

Já o estudo italiano D'Ascanio et al²⁹, avaliou 12 pacientes do Hospital Santa Croce que possuíam comprometimento olfatório persistente por 90 dias ou mais, pós COVID-19. O estudo ocorreu de forma prospectiva através de um estudo piloto randomizado e controlado. Os critérios de exclusão foram história prévia de distúrbios olfatórios-gustativos, função cognitiva prejudicada, história de doença neurodegenerativa, terapia médica com possíveis efeitos na função olfatória, presença de distúrbios rinológicos (sinusite, rinosinusite, polipose nasossinusal, rinite atrófica, alergia), história de quimio-radioterapia da região da cabeça e pescoço, história de acidente vascular cerebral ou neurotrauma, obstrução nasal grave por estenose ou

deformidade, doença psiquiátrica grave (por exemplo, esquizofrenia, transtorno bipolar, alucinação olfatória/), e tumores nasossinusais ou nasofaríngeos anteriores. A intervenção desse estudo foi a utilização de um suplemento oral composto por Palmitoiletanolamida (amida de ácido graxo endógena) e Luteolina (flavonoide) além de treinamento olfatório e o comparador foi apenas o treinamento olfatório.

Por sua vez, o estudo belga de Le Bon et al³⁰, 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 e foram incluídos no estudo. O estudo ocorreu de forma prospectiva, através de um ensaio clínico não randomizado. Foram excluídos pacientes que na primeira sessão de teste olfatório apresentou pontuação de discriminação olfativa > 30,75. A intervenção desse estudo foi a utilização de corticosteroide oral em combinação com treinamento olfatório e o comparador foi apenas a realização de treinamento olfatório.

Tabela 1: Características Gerais dos Estudos Incluídos na Revisão Sistemática. Fevereiro, 2021. Salvador, Bahia

Título (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 ²⁶	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 ²⁸	Itália	Ensaio Clínico Randomizado	18	Corticosteroides Tópico e Sistêmico, Mucolítico e Descongestionant e 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 ²⁷	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 ²⁹	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 ³⁰	Bélgica	Ensaio Clínico não Randomizado	27	Corticosteroide Oral e Treinamento Olfatório	Apenas Treinamento Olfatório

5.4 Efeitos das modalidades de tratamento para anosmia e hiposmia pós COVID-19

Em relação às modalidades de tratamento para os anosmia e hiposmia pós COVID-19, os Corticosteroides e o Treinamento Olfatório se apresentam como principais estratégias, e seus efeitos podem ser visualizados na Tabela 02.

Abdelalim et al²⁶ conduziram o estudo com 100 pacientes que tinham disfunção olfatória pós COVID-19. Em relação à idade e ao sexo, ambos os grupos foram pareados com diferença não significativa. 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). Além disso, não houve diferença estatisticamente significativa no que diz respeito a fatores prognósticos como gravidade da COVID-19, comorbidades e uso de corticosteroides durante a doença. Também não houve significância no tempo de duração da COVID-19 e do distúrbio olfatório antes da aplicação da terapia. O método de avaliação do olfato se deu por uma Escala Visual Analógica (EVA) na qual foram utilizadas substâncias familiares com odor característico como hortelã, café e alho e o paciente relatou o grau do distúrbio olfatório de 0 a 10 (sendo 0 anosmia e 10 sensação olfativa completamente normal). Essa avaliação foi feita logo após a alta da COVID-19, e três vezes depois: na primeira, segunda e terceira semana após o início do tratamento.

Em relação ao 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 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 demonstrou significância estatística na relação

entre idade e duração da anosmia/hiposmia ($p = 0,004$) e que presença da comorbidade Diabetes afetou significativamente a duração da anosmia até a recuperação completa ($p = 0,006$).

Vaira LA et al²⁸ conduziram o estudo com 18 pacientes com anosmia ou hiposmia grave relacionadas à COVID-19 por mais de 30 dias. No que tange a idade e o sexo, os dois grupos não mostraram diferenças estatisticamente significativas. Dos 18 pacientes incluídos, 11 eram mulheres (61,1%) e 7 homens (38,9%) e a idade média foi de 42,1 anos. Também não houve diferença significativa na pontuação olfatória basal dos pacientes e o método de avaliação da função olfatória foi feito através do teste Connecticut Chemosensory Clinical Research Center (CCCRC), o qual foi classificado como um método simples, validado e bastante utilizado, no qual é realizada uma análise inicial do limiar olfatório com soluções de N-Butanol em água deionizada e um teste de identificação de odores comuns (foram escolhidos odorantes bem conhecidos na Itália). Os resultados desses testes são convertidos em pontuações e caso o paciente pontue entre 90 – 100 está com função olfatória normal, se entre 70 – 80, hiposmia leve, se entre 50 – 60, hiposmia moderada, se entre 20 – 40, hiposmia grave e entre 0 – 10, anosmia. Essa avaliação foi realizada 03 vezes: na linha de base, vinte dias e quarenta dias após a primeira medição.

Em relação ao protocolo de intervenção, 09 pacientes foram prescritos com corticosteroide sistêmico (prednisona), começando com 1mg/kg/dia com redução da dose, juntamente com corticosteroide tópico (betametasona), 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 melhoria significativamente maior das pontuações da função olfatória em relação ao grupo controle, em ambas as seguintes aferições: 20 dias ($p = 0,011$) e 40 dias ($p = 0,024$) após a linha de base. Ao final do 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.

Kasiri et al²⁷ conduziram o estudo com 80 pacientes que tiveram manutenção da disfunção olfatória por pelo menos duas semanas pós infecção pelo Coronavírus. Não

houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à idade e sexo. 39 pacientes 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 dos pacientes foi feita através de dois métodos: uma escala visual analógica (EVA) e o IRAN-SIT – que é a versão iraniana do Teste de Identificação do Olfato da Universidade da Pensilvânia (UPSIT), com odores familiares à cultura do Irã. Na EVA, os pacientes relataram seu grau de disfunção olfatória de 0-10, sendo 0 anosmia e 10 normosmia; por quatro vezes, sendo uma no início do estudo, após uma semana, duas semanas, três semanas e quatro semanas. Já no IRAN-SIT, a classificação foi feita duas vezes – no início e na quarta semana do estudo - como um número de 0-24, sendo a faixa de 0-9 anosmia, de 10-13 hiposmia grave, 14-18 hiposmia leve e 19-24 normosmia.

Acerca do protocolo de intervenção, 40 pacientes receberam duas baforadas de spray nasal de corticosteroide tópico (furoato de mometasona 0,05%) na dose de 100µg 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 do artigo, foi visto que os escores olfatórios da EVA foram comparados entre a 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 entre os grupos em relação à gravidade da perda olfatória, uma vez que, após 4 semanas, 19 pacientes do grupo intervenção apresentaram normosmia enquanto no grupo controle 8 pacientes chegaram à essa condição ($p <0,001$).

D'Ascanio et al²⁹ conduziram o estudo com 12 pacientes com disfunção olfatória por 90 dias ou mais pós infecção pós COVID-19. Dos doze pacientes, 8 eram mulheres (66,6%) e 4 eram homens (33,4%), com média de idade 42,2 + 14,1. Além disso, apesar da randomização, evidenciou-se características basais distintas entre os grupos intervenção e controle, com diferenças marcantes na gravidade e duração da disfunção olfatória na linha de base. A avaliação olfatória dos pacientes foi realizada pelo teste Sniffin' Sticks, que possui três tarefas olfatórias: limiar de detecção, discriminação e identificação de odores. A soma das pontuações em cada etapa dá o

resultado do desempenho olfativo, e os pacientes são considerados anósmico quando a pontuação < 17, hiposmia 17-30,75, e normósmico quando ≥ 31 . Essa avaliação foi realizada no início do estudo e 30 dias após o tratamento.

Em relação ao protocolo de intervenção, o grupo tratamento recebeu um suplemento em forma de comprimido oral composto por Palmitoiletanolamida (PEA) 700mg e Luteolina 70mg uma vez ao dia, além de treinamento olfatório administrado 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 os pacientes que tomaram o suplemento oral tiveram uma melhora duas vezes maior na pontuação Sniffin' do que o grupo controle, com média de mudança no escore de 2 para o grupo controle e 4 para o grupo tratamento ($p= 0,01$). No entanto, não houve diferença significativa na pontuação Sniffin em 30 dias ($p= 0,1$).

Le Bon SD et al³⁰ conduziram o estudo com 27 pacientes que tinham disfunção olfatória persistente como resultado da COVID-19. Em relação à idade e ao sexo, foi verificado que a idade no 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, apenas 6 (22,3%) do sexo masculino. Embora não foi realizada randomização, não se verificou diferença estatisticamente significante nos quesitos idade e sexo. Não foi documentada também diferença significativa no escore olfatório inicial, e a função olfatória foi avaliada pelo teste Sniffin Sticks, no qual os pacientes foram considerados normósmicos quando a pontuação é $\geq 30,75$ ou disósmicos quando $< 30,75$. A primeira sessão desse teste foi realizada na linha de base e a segunda aferição para avaliar a evolução da função olfatória, foi 10 semanas após a primeira.

Em relação ao 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 ($p = 0,046$).

Quadro 1: Efeitos das modalidades de tratamento para anosmia e hiposmia pós COVID-19. Fev-set, 2021. Salvador, Bahia

Autor(es)	Duração prévia do Distúrbio Olfatório	Idade	Sexo	Método de Avaliação Olfatória	Protocolo de Intervenção	Período de Seguimento	Desfecho Principal
Abdelalim et al²⁶	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 al²⁸	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 al²⁷	Ao menos duas semanas	Mediana no 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 al²⁹	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 SD et al³⁰	05 semanas	Grupo intervenção tinha a média	22,3% Homens	Teste Sniffin' Sticks	Metilprednisolona oral 32mg por 10 dias +	A função olfatória foi avaliada novamente 10	Os pacientes que receberam a intervenção melhoraram significativamente a sua

		\pm desvio padrão de 42 \pm 14 e grupo controle de 44 \pm 14	e 77,7% Mulheres		Treinamento Olfatório por 10 semanas	semanas após a primeira avaliação	pontuação olfatória ($p = 0,007$) em comparação com o aumento do grupo controle ($p = 0,126$)
--	--	--	------------------	--	--------------------------------------	-----------------------------------	---

6 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, advindos de países como Itália, Bélgica, Egito e Irã.

Este estudo representa grande relevância para comunidade médica, haja vista o contexto pandêmico da COVID-19 e as múltiplas sequelas deixadas pela infecção viral. O distúrbio olfatório persistente pós-COVID-19 é uma complicação que impacta significativamente a qualidade de vida das pessoas, motivo pelo qual novos ensaios clínicos têm sido desenvolvidos acerca do tratamento para essa questão. Existe na literatura apenas uma Revisão Sistemática³¹ sobre o tema abordado, que inclui apenas um artigo, o que impossibilita a padronização e recomendação de protocolos de tratamento. Nesse sentido, apesar do bojo de evidências acerca do assunto ainda ser pequeno, pode ser observado com os estudos anteriores o potencial regenerativo do epitélio olfativo e consequente melhora da função sensitiva^{32,33}, o que justifica um alerta aos otorrinolaringologistas ao redor do mundo para definição das melhores modalidades de tratamento para as disfunções olfatórias pós-COVID-19.

O distúrbio olfatório pós viral é uma das causas mais comuns de perda olfatória. Em relação à disfunção induzida pelo SARS-COV-2, foi verificado que possui um início súbito, frequentemente sem congestão nasal associada e duração relativamente curta, uma vez que a maioria dos pacientes se recupera espontaneamente em até 15 dias^{34,35}. No entanto, uma pequena parcela desses pacientes mantém um distúrbio olfatório grave e persistente, que pode ter um tempo indeterminado de duração. Nesse sentido, o distúrbio olfatório pós-COVID-19 de longa duração pode gerar um grande impacto na qualidade de vida dos pacientes, uma vez que o olfato é responsável por direcionar nossa atenção para odores perigosos como o do gás de cozinha escapando – pode levar a fobias, insônia e sugere a necessidade de adquirir um detector de escapamento³⁶, indica a comestibilidade ou não de um alimento e auxilia a percepção do sabor dos alimentos – o que pode levar a redução da qualidade alimentar e anorexia. Outra questão perpassa pela higiene pessoal, através da dificuldade de sentir odores corporais, mau-hálito – pode levar à insegurança e retração social. Aspectos profissionais também podem ser prejudicados, sobretudo em profissões em que o olfato é essencial como cozinheiros, bombeiros, dentre outras¹¹. Em suma, a

redução do prazer associada às dificuldades com a higiene pessoal e com as relações interpessoais pode tornar a pessoa predisposta a desenvolver quadros psiquiátricos como depressão e ansiedade¹⁵.

Dessa maneira, os esforços para elucidar a fisiopatologia da persistência da anosmia relacionada ao SARS-COV-2 ainda esbarra no impasse entre hipóteses de uma possível invasão cerebral ao bulbo olfatório com ativação de mecanismos neuro-inflamatórios e/ou da existência de múltiplos episódios de danos extensos ao epitélio olfatório, causado pela elevada carga viral nessa região, com possíveis reinfecções e danos sucessivos às células sustentaculares que podem levar à cronicidade da resposta imune inflamatória³⁷. Assim, entender os mecanismos fisiopatológicos é fundamental para considerar as melhores modalidades de tratamento para essa questão, e direcionar os estudos para a hipótese mais provável.

Em relação aos resultados da presente Revisão Sistemática, aproximadamente 55,7% da amostra total de 237 pacientes eram do sexo feminino, o que vai de encontro ao estudo de Lee et al³⁸, no qual também houve maior prevalência do sexo feminino. 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 antes dos estudos variou da mediana (IQR) de dias 11.0 (9.0–15.5) em Abdelalim et al²⁶ até 90 dias em D’Ascanio et al²⁹. Além disso, o período de seguimento dos estudos, variou de no mínimo 03 semanas no estudo Abdelalim et al²⁶ e no máximo 10 semanas no estudo Le Bon et al³⁰.

Acerca dos métodos avaliativos para identificação dos distúrbios olfatórios quantitativos que envolvem a redução da discriminação do olfato (anosmia/hiposmia) – a Escala Visual Analógica (EVA) foi utilizada em Abdelalim et al²⁶ e Kasiri et al²⁷, e ela é considerada um teste de avaliação de qualidade inferior, por pontuar com base na percepção individual do participante e não de forma padronizada e precisa²⁷. Outros testes mais validados também foram observados nessa revisão, haja vista o Sniffin’ Sticks utilizado em D’Ascanio et al²⁹ e Le Bon et al³⁰; o CCRC, utilizado em Vaira et al²⁸ e o UPSIT adaptado aos odores do Irã (IRAN-SIT), empregado também em Kasiri et al²⁷.

As modalidades de tratamento verificadas nessa revisão foram majoritariamente a utilização de corticosteroides e treinamento olfatório, sobretudo pelo fato dessas estratégias já terem sido reproduzidas em outros distúrbios olfatórios pós-virais³⁹. Apenas dois estudos trouxeram abordagens alternativas. Um deles, através da suplementação oral com amida de ácido graxo endógeno e um flavonoide natural²⁹; e o outro através de mucolíticos e descongestionantes²⁸. Nesse contexto, de acordo com a Atualização Clínica³⁶ 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 nesses estudos, tanto em pacientes do grupo controle quanto 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 meses³⁶. É um tratamento de baixo custo, tem efeitos adversos imperceptíveis e pode ser administrado facilmente pelo próprio paciente^{36,40}. No entanto, a eficácia parece ter relação significativamente relacionada à duração do tratamento e comprometimento do paciente⁴⁰. Recentemente, dois estudos de revisão^{39,41} acerca de tratamentos para disfunção olfatória pós-infecciosa concluíram que o TO é uma abordagem segura e recomendada, sendo indicado também pelo Consenso BRS/ENTUK¹⁸ e pela Atualização Clínica publicada pela JAMA³⁶.

No que se refere ao treinamento olfatório, alguns achados dessa revisão foram conflitantes. Para Le Bon et al³⁰, não foi demonstrado melhora significativa na função olfatória em pacientes que realizaram apenas treinamento olfatório após 10 semanas (aproximadamente 2,5 meses) – esse fato pode ter ocorrido por conta da baixa adesão ao TO que não passou de 50% em ambos os grupos e o principal motivo deve ter sido o fato de que a maioria dos pacientes eram hipósmicos e não anósmicos, o que pode ter limitado a motivação para dar seguimento ao tratamento. Para D’Ascanio et al²⁹, 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 al²⁶, o spray nasal de corticosteroide com TO não apresentou vantagem em relação ao TO isolado; em contrapartida, para Kasiri et al, 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 JAMA³⁶ 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.^{36,28}

Ainda segundo essa Atualização Clínica³⁶, 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/ENTUK¹⁸ 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 opcional¹⁸.

Nesse sentido, alguns achados dessa revisão acerca do uso dos corticosteroides levantam questões contrastantes sobre a sua recomendação. De acordo com Vaira et al²⁸, 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 al²⁷, 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 al³⁰, 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 al³⁰ não ter sido randomizado.

Abdelalim et al²⁶ 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.

Acerca de tratamentos menos convencionais, a Atualização Clínica publicada pela JAMA³⁶ relata que a Vitamina A intranasal auxilia na promoção da neurogênese olfativa e pode atuar em conjunto com o treinamento olfatório. Em um estudo⁴² para disfunção olfatória pós-infecciosa não COVID-19, verificou-se que o uso dessa modalidade associada ao treinamento olfatória aumenta as taxas de recuperação da função olfativa, mas pode causar irritação local no nariz. Já o Consenso da BRS/ENTUK¹⁸ não recomenda essa modalidade de tratamento por divergências quanto ao seu uso. O Ácido Alfa Lipoico por sua vez, demonstrou melhorar pontuações no escore olfatório em um estudo prévio⁴³, mas o seu uso pode gerar efeitos colaterais no sistema neurológico que podem ter difícil interpretação junto ao quadro clínico da COVID-19 em si. Além disso, segundo as Diretrizes do Consenso BRS/ENTUK¹⁸, o seu uso não está recomendado para pacientes com perda olfatória maior que duas semanas, independentemente de ser ou não um sintoma isolado.

Nessa perspectiva, foi verificado nessa revisão algumas modalidades de tratamento menos convencionais em dois estudos. D'Ascanio et al²⁹ utilizou um suplemento oral de Palmitoelatanamida (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 al²⁸ 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 de protocolo. 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.

7 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

1. Wu Z, McGoogan JM. 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 - J Am Med Assoc*. 2020;323(13):1239–42.
2. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data [Internet]. [cited 2021 Oct 24]. Available from: <https://covid19.who.int/>
3. Covid-19 Casos e Óbitos [Internet]. [cited 2021 Oct 24]. Available from: https://qsprod.saude.gov.br/extensions/covid-19_html/covid-19_html.html
4. Huang Q, Deng X, Li Y, Sun X, Chen Q, Xie M, et al. Clinical characteristics and drug therapies in patients with the common-type coronavirus disease 2019 in Hunan, China. *Int J Clin Pharm*. 2020;42(3):837–45.
5. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020 Jun;77(6):683–90.
6. Kumar, B. Nirmal CH. Loss of sense of smell as marker of COVID-19 infection. *ENT UK R Coll Surg Engl*. 2020;2.
7. ABORL-CCF - 4ª Nota de Orientação aos médicos otorrinolaringologistas sobre COVID-19 [Internet]. [cited 2021 Oct 24]. Available from: https://www.aborlccf.org.br/secao_detalhes.asp?s=51&id=5951
8. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siaty DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. 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* [Internet]. 2020;277(8):2251–61. Available from: <https://dx.doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>
9. Lee Y, Min P, Lee S, Kim SW. Prevalence and Duration of Acute Loss of Smell or Taste in COVID-19 Patients. *J Korean Med Sci* [Internet]. 2020;35(18):e174–e174. Available from: <https://dx.doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e174>
10. Croy I, Nordin S, Hummel T. Olfactory Disorders and Quality of Life--An Updated Review. *Chem Senses*. 2014 Mar;39(3):185–94.
11. Gengler I, Wang JC, Speth MM, Sedaghat AR. Sinonasal pathophysiology of SARS-CoV -2 and COVID -19: A systematic review of the current evidence . *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2020;5(3):354–9.
12. Han AY, Mukdad L, Long JL, Lopez IA. Anosmia in COVID-19: Mechanisms and significance. *Chem Senses*. 2020;45(6):423–8.

13. Tong JY, Wong A, Zhu D, Fastenberg JH, Tham T. The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2020;163(1):3–11. Available from: <https://dx.doi.org/10.1177/0194599820926473>
14. Advice for patients with new-onset anosmia during COVID-19 pandemic [Internet]. [cited 2021 Oct 24]. Available from: <https://www.entuk.org/advice-patients-new-onset-anosmia-during-covid-19-pandemic>
15. Hummel T, Reden KRJ, Hähner A, Weidenbecher M, Hüttenbrink KB. Effects of olfactory Training in patients with olfactory loss. *Laryngoscope*. 2009 Mar;119(3):496–9.
16. Harless L, Liang J. Pharmacologic treatment for postviral olfactory dysfunction: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016 Jul;6(7):760–7.
17. Bousquet J, Akdis CA, Jutel M, Bachert C, Klimek L, Agache I, et al. Intranasal corticosteroids in allergic rhinitis in COVID-19 infected patients: An ARIA-EAACI statement. *Allergy*. 2020 Oct;75(10):2440–4.
18. Hopkins C, Alanin M, Thomas S, Carl Philpott Professor of Rhinology L, Harries P, Whitcroft K. Management of New Onset Anosmia in the COVID Pandemic: BRS Consensus Guidelines.
19. Harrad D., Galvão T., Pansani T. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. Available from: <https://www.scielo.br/j/ress/a/TL99XM6YPx3Z4rxn5WmCNCf/?lang=pt>
20. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;372.
21. Santos CMD, Pimenta CADM, Nobre MRC. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. Vol. 15, *Revista Latino-Americana de Enfermagem*. Associação Médica Brasileira; 2007. p. 508–11.
22. Rayyan – Intelligent Systematic Review [Internet]. [cited 2021 Jun 12]. Available from: <https://www.rayyan.ai/>
23. Risk of Bias 2 (RoB 2) tool | Cochrane Methods [Internet]. [cited 2021 Jun 12]. Available from: <https://methods.cochrane.org/risk-bias-2>
24. ROBINS-I tool | Cochrane Methods [Internet]. [cited 2021 Jun 12]. Available from: <https://methods.cochrane.org/methods-cochrane/robins-i-tool>
25. McGuinness LA, Higgins JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res*

- Synth Methods [Internet]. 2020 Apr 26;n/a(n/a). Available from: <https://doi.org/10.1002/jrsm.1411>
26. Abdelalim AA, Mohamady AA, Elsayed RA, Elawady MA, Ghallab AF. Corticosteroid nasal spray for recovery of smell sensation in COVID-19 patients: A randomized controlled trial. *Am J Otolaryngol*. 2021;42(2):102884.
 27. H K, N R, E S, M G, S F. Mometasone furoate nasal spray in the treatment of patients with COVID-19 olfactory dysfunction: A randomized, double blind clinical trial. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2021 Oct 22];98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34147912/>
 28. Vaira LA, Hopkins C, Petrocelli M, Lechien JR, Cutrupi S, Salzano G, et al. Efficacy of corticosteroid therapy in the treatment of long- lasting olfactory disorders in COVID-19 patients. *Rhinology*. 2020 Feb;59(1):21–5.
 29. D’Ascanio L, Vitelli F, Cingolani C, Maranzano M, Brenner MJ, Stadio ADI. Randomized clinical trial “olfactory dysfunction after COVID-19: Olfactory rehabilitation therapy vs. intervention treatment with Palmitoylethanolamide and Luteolin”: Preliminary results. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(11):4156–62.
 30. Horoi M, Konopnicki D, Le Bon S-D, Lechien JR, Pisarski N, Prunier L. Efficacy and safety of oral corticosteroids and olfactory training in the management of COVID-19-related loss of smell. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021;
 31. 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 Database Syst Rev* [Internet]. 2021 Jul 22 [cited 2021 Oct 23];2021(7). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013876.pub2/full>
 32. Vaira LA, Hopkins C, Sandison A, Manca A, Machouchas N, Turilli D, et al. Olfactory epithelium histopathological findings in long-term coronavirus disease 2019 related anosmia. *J Laryngol Otol*. 2020 Dec;134(12):1123–7.
 33. Bilinska K, Butowt R. Anosmia in COVID-19: A Bumpy Road to Establishinga Cellular Mechanism. *ACS Chem Neurosci* [Internet]. 2020 Aug 5 [cited 2021 Oct 23];11(15):2152. Available from: </pmc/articles/PMC7467568/>
 34. Vaira LA, Hopkins C, Petrocelli M, Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Salzano G, et al. Smell and taste recovery in coronavirus disease 2019 patients: a 60-day objective and prospective study. *J Laryngol Otol* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2021 Oct 23];134(8):703–9. Available from:

- <https://www.cambridge.org/core/journals/journal-of-laryngology-and-otology/article/smell-and-taste-recovery-in-coronavirus-disease-2019-patients-a-60day-objective-and-prospective-study/D7700F2806E07722BEC7264057127397>
35. Hopkins C, Surda P, Whitehead E, Kumar BN. Early recovery following new onset anosmia during the COVID-19 pandemic - an observational cohort study. *J Otolaryngol - head neck Surg = Le J d'oto-rhino-laryngologie Chir cervico-faciale*. 2020 May;49(1):26.
 36. Whitcroft KL, Hummel T. Olfactory Dysfunction in COVID-19: Diagnosis and Management. *JAMA [Internet]*. 2020 Jun 23 [cited 2021 Oct 24];323(24):2512–4. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2766523>
 37. Butowt R, Bartheld CS von. Anosmia in COVID-19: Underlying Mechanisms and Assessment of an Olfactory Route to Brain Infection. *Neurosci [Internet]*. 2020 [cited 2021 Oct 24]; Available from: </pmc/articles/PMC7488171/>
 38. Lee Y, Min P, Lee S, Kim S-W. Prevalence and Duration of Acute Loss of Smell or Taste in COVID-19 Patients. *J Korean Med Sci [Internet]*. 2020 May 1 [cited 2021 Oct 24];35(18). Available from: </pmc/articles/PMC7211515/>
 39. Hura N, Xie DX, Choby GW, Schlosser RJ, Orlov CP, Seal SM, et al. Treatment of post-viral olfactory dysfunction: an evidence-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol [Internet]*. 2020 Sep 1 [cited 2021 Oct 24];10(9):1065–86. Available from: </pmc/articles/PMC7361320/>
 40. KL W, T H. Clinical Diagnosis and Current Management Strategies for Olfactory Dysfunction: A Review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg [Internet]*. 2019 Sep 1 [cited 2021 Oct 24];145(9):846–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31318413/>
 41. T M, K I, T I, M K, K K, Y M, et al. Clinical practice guidelines for the management of olfactory dysfunction - Secondary publication. *Auris Nasus Larynx [Internet]*. 2019 Oct 1 [cited 2021 Oct 24];46(5):653–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31076272/>
 42. T H, KL W, G R, A H. Intranasal vitamin A is beneficial in post-infectious olfactory loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol [Internet]*. 2017 Jul 1 [cited 2021 Oct 24];274(7):2819–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28434127/>
 43. T H, S H, KB H. Lipoic acid in the treatment of smell dysfunction following viral infection of the upper respiratory tract. *Laryngoscope [Internet]*. 2002 Nov 1 [cited 2021 Oct 24];112(11):2076–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12439184/>