



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
CAMPUS UNIVERSITÁRIO DE ALTAMIRA  
FACULDADE DE MEDICINA

JOÃO VICTOR ROCHA DE OLIVEIRA

**ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS VOLTADAS PARA DISFUNÇÕES  
OLFATÓRIAS: uma revisão de escopo**

ALTAMIRA  
2025

**JOÃO VICTOR ROCHA DE OLIVEIRA**

**ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS VOLTADAS PARA DISFUNÇÕES  
OLFATÓRIAS: uma revisão de escopo**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Medicina da UFPA, Campus de Altamira, como requisito parcial para obtenção de grau de Bacharelado em Medicina.

Orientadora: Profa. Dra. Fernanda Nogueira Valentin Lucianelli

ALTAMIRA  
2025

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD  
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Pará  
Gerada automaticamente pelo módulo Ficat, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)**

---

R672e Rocha De Oliyeira, João Victor.  
ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS VOLTADAS PARA  
DISFUNÇÕES OLFATÓRIAS: uma revisão de escopo / João  
Victor Rocha De Oliveira, . — 2025.  
82 f. : il. color.

Orientador(a): Prof<sup>ª</sup>. Dra. Fernanda Nogueira Valentin  
Lucianelli  
Trabalho de Conclusão (Graduação) - Universidade Federal do  
Pará, Campus Universitário de Altamira, Faculdade de Medicina,  
Altamira, 2025.

1. terapêutica. 2. transtornos do olfato. 3. anosmia. 4.  
parosmia. 5. hiposmia. I. Título.

CDD 610

---

JOÃO VICTOR ROCHA DE OLIVEIRA

**ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS VOLTADAS PARA DISFUNÇÕES  
OLFATÓRIAS: uma revisão de escopo**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à  
Faculdade de Medicina da UFPA, Campus de Altamira,  
como requisito parcial para obtenção de grau de  
Bacharelado em Medicina.

Orientadora: Profa. Dra. Fernanda Nogueira Valentin  
Lucianelli

Aprovado em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Conceito: \_\_\_\_\_

**Banca Examinadora:**

---

Orientadora

Profa. Dra. Fernanda Nogueira Valentin Lucianelli – UFPA

---

Avaliadora Interna

Profa. Me. Elisangela Rocha Gondim Araújo – UFPA

---

Avaliador Interno

Prof. Dr. Adenilson Leão Pereira – UFPA

## **AGRADECIMENTOS**

Não tem como começar um texto de agradecimento sem pensar nas duas mulheres que me criaram com muito amor e zelo. Minha mãe, Andrea, é a pessoa que não conhece limites para me proporcionar muito mais do que eu preciso. Caso eu sempre acreditasse em mim da metade da forma que ela acredita, sei que minha trajetória seria muito mais simples e com menos sofrimento. Não consigo dimensionar essa gratidão em palavras, então espero muito que eu consiga fazer isso com ações que a honrem por ser filha dela. Minha avó, Irene, sempre me teve por perto, até que tive que mudar de cidade e minha ausência sempre a abala, então, me sinto grato pela força dela. Meu cachorro, Perseu, também merece gratidão só por existir, isso já faz muito pela minha saúde mental.

Aos demais familiares, sou imensamente grato àqueles que se fizeram presentes nos cuidados da minha mãe e avó enquanto eu não podia estar presente. Agradeço à Trycia e Karol pelos anos de amizade que tiveram parte na criação das nossas individualidades de personalidade. Sou imensamente grato pelas amigadas que fiz durante a faculdade e pelo ciclo de anos e momentos que vivemos juntos e que terminam este ano. Sem algumas dessas pessoas este trabalho nem ficaria pronto. Um agradecimento à minha orientadora, Profa. Dra. Fernanda Valentin, que foi a primeira docente que me deu monitoria, após o fim do meu 1º semestre, e aceitou me guiar na realização deste TCC. Gratidão a alguns preceptores, que realmente me trataram como alguém digno de respeito e colaboraram com a minha formação acadêmica. A formação de um médico não acaba na formatura, pois é uma constante, porém, sou grato por todas as lições que tive até aqui.

## RESUMO

O olfato é um dos sentidos responsáveis pela conexão do indivíduo com o meio em que está inserido, estando relacionado ao desejo alimentar, à identificação de possíveis perigos e à associação direta com funções cognitivas. O processo de reconhecimento de moléculas olfativas é extremamente refinado, iniciando nas ramificações das células receptoras da mucosa nasal, passando pelo bulbo olfatório, até chegar em regiões mais nobres de processamento, como o córtex olfatório e o sistema límbico, integrando as informações com outros sentidos e com emoções e memória. A perda ou prejuízo do sentido do olfato são manifestações patológicas decorrentes de doenças com etiologia infecciosa, alérgica, inflamatória, obstrutiva, traumática, entre outras. Danos causados por disfunções de olfato podem colocar em risco a segurança, o bem-estar e a autonomia do indivíduo afetado. Dito isso, o objetivo desta pesquisa é reunir e avaliar as opções de tratamento para manejar disfunções olfatórias. Para tal feito, foi realizada uma revisão de escopo, conduzida nas bases de dados PUBMED, SCOPUS, SCIELO e LILACS, usando artigos publicados entre 2014 e 2024. Os termos de busca foram baseados nos descritores “Terapêutica” e “Transtornos do Olfato”. A triagem foi realizada de acordo com os critérios do autor e usando as recomendações da diretriz PRISMA. Quanto aos resultados, foi possível constatar um aumento de publicações acerca do tema depois de 2020. As opções de tratamento encontradas variaram entre o uso de corticoides e outros fármacos, treinamento olfativo, uso de plasma rico em plaquetas (PRP), terapia biológica, intervenção cirúrgica, fitoterapia, suplementos vitamínicos e práticas alternativas, como acupuntura, laser, pressão positiva em vias aéreas (PAP) e terapias experimentais. O treinamento olfativo e os corticosteroides nasais são as terapias mais eficazes para disfunções olfatórias, especialmente pós-infecção viral. Terapias como PRP, anticorpos monoclonais, acupuntura e fotobiomodulação mostraram resultados promissores, mas necessitam de mais estudos para validação. Neste contexto, mais pesquisas são necessárias para avaliar as opções terapêuticas existentes e investigar outras etiologias causadoras de disfunções olfatórias. É fundamental estabelecer variáveis que permitam uma aplicação mais eficaz dos tratamentos, reduzir as divergências na literatura e guiar decisões clínicas de forma mais consistente.

**Palavras-chave:** terapêutica; transtornos do olfato; anosmia; parosmia; hiposmia.

## ABSTRACT

The sense of smell is one of the senses responsible for connecting an individual with the environment in which they are inserted, as it is related to the desire to eat, to the identification of possible dangers and to the direct relationship with cognitive functions. The process of recognizing olfactory molecules is extremely refined, starting in the branches of the receptor cells of the nasal mucosa, passing through the olfactory bulb, until reaching more important processing regions, such as the olfactory cortex and the limbic system, integrating information with other senses, emotions, and memory. Loss or impairment of the sense of smell are pathological manifestations resulting from diseases with infectious, allergic, inflammatory, obstructive, traumatic, and other etiologies. Damage caused by olfactory dysfunctions can jeopardize the safety, well-being, and autonomy of the affected individual. That said, the objective of this research is to gather and evaluate treatment options for managing olfactory dysfunctions. To this end, a scoping review was conducted in the PUBMED, SCOPUS, SCIELO, and LILACS databases, using articles published between 2014 and 2024. The search terms were based on the descriptors “Therapeutics” and “Olfaction Disorders”. The screening was performed according to the author's criteria and using the recommendations of the PRISMA guideline. As for the results, it was possible to observe an increase in publications on the subject after 2020. The treatment options found varied between the use of corticosteroids and other drugs, olfactory training, use of platelet-rich plasma (PRP), biological therapy, surgical intervention, phytotherapy, vitamin supplements, and alternative practices, such as acupuncture, laser, positive airway pressure (PAP), and experimental therapies. Olfactory training and nasal corticosteroids are the most effective therapies for olfactory dysfunction, especially post-viral infection. Therapies such as PRP, monoclonal antibodies, acupuncture and photobiomodulation have shown promising results, but require further studies for validation. In this context, further research is needed to evaluate existing therapeutic options and investigate other etiologies that cause olfactory dysfunction. It is essential to establish variables that allow more effective application of treatments, reduce divergences in the literature, and guide clinical decisions more consistently.

**Keywords:** therapeutics; olfaction disorders; anosmia; parosmia; hyposmia.

## **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1 – Estrutura anatômica e celular da cavidade nasal.....	14
Figura 2 – Fluxograma de resultados PRISMA.....	21
Figura 3 – Gráfico de frequência de artigos publicados entre 2014 e 2024.....	23

## **LISTA DE QUADROS**

Quadro 1 – Distribuição dos artigos selecionados por período de publicação (2014 a 2024)..24

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	10
1.1	JUSTIFICATIVA.....	11
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	12
2.1	OBJETIVO GERAL.....	12
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	12
<b>3</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	13
3.1	OLFATO E EXPERIÊNCIA HUMANA .....	13
3.2	FISIOLOGIA DO OLFATO.....	14
3.3	EPIDEMIOLOGIA E ETIOLOGIA DA PERDA DE OLFATO .....	16
3.4	TRANSTORNOS OLFATIVOS.....	17
3.5	SÍNDROME PÓS-COVID .....	17
3.6	ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS EM POTENCIAL.....	18
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA DA PESQUISA</b> .....	20
4.1	TIPO DE ESTUDO E POPULAÇÃO DA AMOSTRA.....	20
<b>4.1.1</b>	<b>Crítérios de inclusão</b> .....	20
<b>4.1.2</b>	<b>Crítérios de exclusão</b> .....	20
<b>4.1.3</b>	<b>Busca por descritores</b> .....	20
<b>4.1.4</b>	<b>Seleção de artigos</b> .....	21
4.2	COLETA DE DADOS .....	21
4.3	INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS .....	22
4.4	ANÁLISE DE DADOS .....	22
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	23
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	58
6.1	USO DE CORTICOSTEROIDES.....	58
6.2	TREINAMENTO OLFATIVO .....	59
6.3	PLASMA RICO EM PLAQUETAS .....	61

6.4	ANTICORPOS MONOCLONAIS .....	62
6.5	OUTROS FÁRMACOS ESPECÍFICOS.....	63
6.6	USO DE VITAMINAS E SUPLEMENTAÇÕES .....	65
6.7	PRÁTICAS ALTERNATIVAS .....	67
6.8	LIMITAÇÕES E IMPORTÂNCIA DO ESTUDO .....	69
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>71</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>72</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Assim como a percepção visual, tátil, auditiva e gustativa, o olfato é um sentido fundamental para a interação humana com o meio ao redor, desempenhando um papel crucial na amplificação dos sabores dos alimentos, na identificação de possíveis ameaças e no aperfeiçoamento de funções cognitivas (Moore; Dalley; Agur, 2020).

Além de sua função sensorial, o olfato possui uma conexão profunda com processos cognitivos e emocionais do indivíduo, desempenhando um papel essencial na percepção e na resposta comportamental a diferentes estímulos ambientais (Doty, 2009; Herz, 2004). Essa relação é explicada pela conexão direta do sistema olfatório com o sistema límbico, região do cérebro responsável pela regulação das emoções, memória e aprendizado nervoso central (Guyton; Hall, 2021).

Em termos simplificados, a fisiologia normal que permite o reconhecimento de moléculas de odor é baseada na interação com receptores específicos presentes nas células sensoriais olfativas, nos circuitos do bulbo olfatório e na projeção para a porção responsável pelo processamento dessas informações no sistema nervoso central (Hummel *et al.*, 2023).

Os sinais elétricos gerados pelas células sensoriais olfativas são transmitidos pelos axônios dos neurônios olfatórios até o bulbo olfatório, onde são processados e organizados em glomérulos olfatórios. Nessa região, a informação é refinada antes de ser enviada para o córtex olfatório primário, o sistema límbico e o córtex orbitofrontal. Enquanto o sistema límbico, incluindo o hipocampo e a amígdala, associa os odores a emoções e memórias, o córtex orbitofrontal integra essas informações com outras modalidades sensoriais, como o paladar (Guyton; Hall, 2021).

Com toda sua complexidade, diversas entidades nosológicas cursam com alterações olfatórias, podendo ser congênitas ou adquiridas. Fornazieri *et al.* (2014) evidenciam que as principais causas são a rinossinusite crônica, rinite alérgica e infecções virais que afetam as vias aéreas superiores. Em contrapartida, Palheta Neto *et al.* (2011) trazem a obstrução nasal como causa mais comum de distúrbio olfatório. Essas etiologias podem resultar em alterações tanto quantitativas quanto qualitativas na percepção dos odores.

Alterações no olfato não apenas prejudicam a experiência sensorial dos indivíduos, mas também representam um risco significativo à segurança, uma vez que o olfato desempenha um papel crucial na detecção de situações de perigo, como a presença de fumaça, vazamentos de gás ou a ingestão de alimentos estragados (Hoover, 2010).

Dessa forma, as consequências da perda ou da alteração na capacidade olfativa vão além do desconforto pessoal, pois afetam diretamente a qualidade de vida e a autonomia dos pacientes (Luke *et al.*, 2022). Portanto, compreender como as disfunções olfatórias podem ser manejadas do ponto de vista terapêutico representa um avanço para os indivíduos que enfrentam esse tipo de limitação.

## 1.1 JUSTIFICATIVA

Estudos como o de Alarfaj *et al.* (2023) demonstram que o treinamento olfativo consegue melhorar a percepção olfativa, principalmente em pacientes com disfunções pós-infecciosas, como a decorrente da infecção pelo SARS-CoV-2. Além disso, terapias com corticosteroides e procedimentos cirúrgicos têm sido aplicados para casos etiológicos específicos, como rinosinusite crônica e obstruções anatômicas que comprometem a função olfatória (Almeida; Dias; Rocha, 2024).

Conforme Rass *et al.* (2023), a persistência da perda do olfato torna-se um desafio significativo nas atividades diárias, pois afeta a saúde mental das pessoas que convivem com esse quadro clínico. Para muitos indivíduos, essa limitação resulta em um distanciamento do ambiente ao seu redor, contribuindo para sentimentos de isolamento, ansiedade e depressão (Ritter *et al.*, 2024). Assim, as abordagens terapêuticas não apenas visam melhorar a capacidade olfativa, mas também minimizam os impactos sociais e mentais causados pelos distúrbios olfativos.

Diante dos impactos causados por esses distúrbios, torna-se fundamental reconhecê-los como problemas de saúde que podem ser mitigados por meio de tratamentos adequados, assim como compreender o que a literatura atual discorre sobre as opções disponíveis para a melhora do quadro. Dessa forma, uma revisão de escopo sintetiza o conhecimento atual sobre a eficácia e as limitações das diferentes estratégias terapêuticas, proporcionando subsídios para a prática clínica e direcionando futuras pesquisas na área, o que permitirá a melhora da qualidade de vida dos pacientes afetados pelos transtornos olfatórios.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Identificar as opções terapêuticas disponíveis para tratamento de disfunções do olfato, por meio de uma revisão de escopo como suporte metodológico.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Tipificar as práticas terapêuticas mais usadas em pacientes com alterações do olfato;
- Explorar os métodos farmacológicos e não-farmacológicos descritos na literatura para disfunções olfatórias;
- Considerar a eficácia clínica das alternativas de tratamentos na reabilitação da percepção olfatória.

### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 OLFATO E EXPERIÊNCIA HUMANA

O olfato é responsável pela detecção, discriminação e identificação de odores, um processo aferente que inicia com a percepção de moléculas odoríferas na cavidade nasal. Contudo, além da percepção sensorial, a olfação influencia diretamente a percepção de sabores, a memória e as emoções (Patel; Pinto, 2014). Nesse sentido, o olfato está intimamente ligado ao sistema límbico, a região do cérebro responsável pelas emoções e comportamentos, o que explica o motivo de certos aromas evocarem lembranças vívidas ou respostas emocionais intensas (Martins Jr *et al.*, 2017).

Outrossim, a capacidade olfativa humana é essencial para a detecção de perigos ambientais, como o odor pútrido de alimentos estragados ou um incêndio acontecendo fora do campo visual pela detecção de fumaça, funcionando não apenas como um sentido, mas também como um mecanismo de sobrevivência. Pesquisas sobre o tema demonstram que indivíduos com alteração ou estágios de diminuição do olfato enfrentam desafios relevantes na identificação de ameaças ambientais, o que pode comprometer sua segurança e bem-estar (Fonseca; Costa, 2021).

No âmbito da gastronomia, o olfato desempenha um papel determinante na apreciação dos alimentos. A percepção dos sabores está amplamente ligada aos aromas, de modo que qualquer perda ou alteração da capacidade olfativa pode comprometer significativamente o prazer em realizar refeições, podendo até contribuir para distúrbios nutricionais (Silva *et al.*, 2021). Similarmente, Vaira *et al.* (2020) apontam que a perda completa do olfato pode levar a uma série de entraves na saúde física e mental, como a perda de apetite e diminuição do prazer em comer, o que pode causar perda de peso ou, paradoxalmente, em ganho de peso devido à preferência por alimentos com texturas mais agradáveis e alto teor calórico.

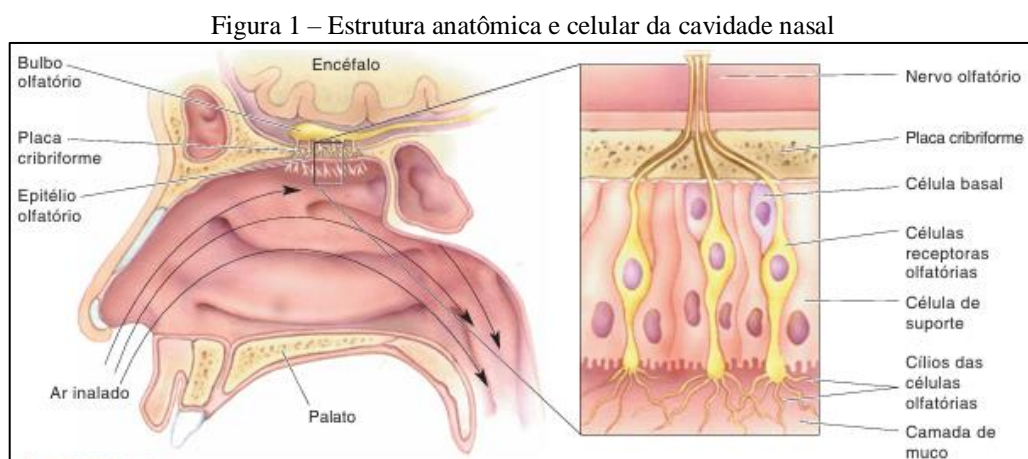
Ademais, o sentido da olfação desempenha um papel significativo nas práticas religiosas, integrando costumes culturais e enriquecendo a vivência religiosa. Velloso e Braidá (2019) abordam como a utilização de incensos é comum em diversas tradições religiosas, do budismo à Igreja Católica, servindo para criar uma atmosfera própria para a prática da meditação ou para a busca de conexão com o sagrado. Além disso, aromas específicos podem

evocar sentimentos de pureza, proteção e transcendência, facilitando a imersão dos fiéis nos ritos sagrados.

Adicionalmente, Gaines *et al.* (2013) evidenciam como a perda da capacidade olfativa pode afetar o hábito de higiene pessoal do indivíduo, levando-o a ter comportamentos excessivos, como tomar banho várias vezes ao dia ou utilizar perfume em excesso. Javed *et al.* (2022) demonstram que a disfunção de olfato também pode agravar sintomas depressivos, devido à perda da percepção sensorial e do prazer associado a cheiros familiares e alimentos. Hoover (2010) também reforça a relação entre o olfato e a memória, destacando a associação desse sentido com o sistema límbico e a capacidade dos aromas de trazerem lembranças à tona.

### 3.2 FISIOLOGIA DO OLFATO

O sistema sensorial do olfato inicia-se na cavidade nasal, formada pela mucosa e glândulas olfatórias. O epitélio olfatório, localizado na parte superior da cavidade nasal, apresenta células de sustentação, células basais e células receptoras especializadas que convertem estímulos químicos em sinais elétricos a partir de suas extremidades ciliadas. As substâncias odoríferas dissolvem-se na camada de muco e entram em contato com esses cílios das células olfatórias (Kharlamova *et al.*, 2023).



Fonte: Bear, Connor e Paradiso (2017, p. 289)

Os axônios das células receptoras olfativas compõem o nervo olfatório, o primeiro par dos dozes pares de nervos cranianos. Esse nervo atravessa a lâmina cribriforme do osso etmoide, estabelecendo a primeira conexão com o bulbo olfatório, o que permite uma

codificação precisa dos estímulos, possibilitando a discriminação de uma variedade de odores (Bear; Connor; Paradiso, 2017).

No bulbo olfatório, os axônios dos neurônios sensoriais se organizam em glomérulos, onde formam sinapses com as células mitrales e granulares (Guyton; Hall, 2021). Esse conjunto atua como o primeiro centro de processamento, refinando os sinais antes que sejam enviados para áreas corticais superiores, por meio de complexos processos de transdução e codificação de sinais (Mori; Nagao; Yoshihara, 1999).

Os axônios das células mitrales e tufozas do bulbo convergem para formar o trato olfatório, presente bilateralmente. Esse trato está localizado no sulco olfatório do prosencéfalo basal e conduz informações ao córtex olfatório primário de forma ipsilateral (Martins Jr *et al.*, 2017). Conforme o trato se projeta posteriormente, emite ramos colaterais que fazem sinapse no núcleo olfatório anterior, dividindo-se em três estrias: lateral, intermediária e medial, sendo a estria olfatória lateral a mais relevante no cérebro humano (Bear; Connor; Paradiso, 2017).

Os principais alvos do trato olfatório lateral incluem o córtex piriforme, a amígdala e o córtex entorrinal, componentes do sistema límbico que estão envolvidos na integração sensorial, na memória e nas respostas emocionais. Essa extensa rede neural permite que os odores não sejam percebidos apenas como estímulos isolados, mas como componentes integrados de experiências comportamentais e afetivas, destacando a complexidade e a importância do sistema olfatório na experiência humana (Merrick *et al.*, 2014).

As alterações na fisiologia olfativa normal podem ter múltiplas causas, sendo sua fisiopatologia diretamente influenciada pela etiologia subjacente. De modo geral, a disfunção olfativa pode ocorrer devido a alterações na mucosa nasal, danos às células receptoras olfatórias, comprometimento da via olfatória central ou lesões em áreas corticais responsáveis pela percepção dos odores. Infecções virais, como as causadas pelo SARS-CoV-2, podem levar à inflamação e destruição das células de sustentação do epitélio olfatório, resultando em perda transitória ou persistente da função olfatória (Liu *et al.*, 2023).

Somado a isso, doenças neurodegenerativas, como Alzheimer e Parkinson, estão associadas à deposição de proteínas anormais, como a alfa-sinucleína e a beta-amiloide, que comprometem a funcionalidade da percepção dos quimiorreceptores olfativos (Doty, 2017). Traumas cranioencefálicos também podem provocar anosmia devido a lesões segmentares nas ramificações do nervo olfatório que atravessam a lâmina cribiforme do etmóide até a cavidade nasal, um mecanismo frequentemente relacionado a danos axonais difusos (Frasnelli *et al.*, 2016). Já a exposição a toxinas e substâncias químicas, como é comum em pessoas que

trabalham na indústria química, pode induzir a apoptose dos neurônios olfatórios, resultando em perda do olfato permanente (Werner; Nies, 2018).

### 3.3 EPIDEMIOLOGIA E ETIOLOGIA DA PERDA DE OLFATO

A disfunção olfativa possui diversas causas que afetam significativamente a qualidade de vida dos indivíduos e, atualmente, é uma condição prevalente que afeta milhões de pessoas ao redor do mundo. Estima-se que aproximadamente 20% dos adultos podem experimentar alguma forma de disfunção olfativa ao longo da vida (Whitcroft; Hummel, 2019). A prevalência aumenta significativamente com a idade, afetando mais de 50% dos indivíduos entre 65 e 80 anos e até 80% daqueles com mais de 80 anos (Attems; Walker; Jellinger, 2015). Essa relação decorre principalmente dos processos neurodegenerativos e outras comorbidades comuns na senilidade (Tian; Bilgel; Resnick, 2022).

Fullard, Morley e Duda (2017) apontam que déficits no olfato podem ser um dos primeiros sinais de doenças neurodegenerativas, como o Alzheimer e o Parkinson, precedendo sintomas motores e cognitivos em muitos casos. Dessa forma, a avaliação da função olfatória pode ser utilizada como um marcador precoce para diagnóstico e prognóstico dessas doenças, contribuindo para a intervenção antecipada e manejo clínico mais eficiente (Chen et al., 2021).

Alterações olfativas também podem estar associadas a diversas condições clínicas, como infecções do trato respiratório superior, especialmente as de origem viral (Lechien *et al.*, 2021). Fornazieri *et al.* (2014) relataram que 13% dos casos de perda olfativa estavam associados a infecções virais prévias, sendo as principais causas a rinosinusite crônica (31%), a rinite alérgica (19%) e a perda olfativa pós-viral (13%). O dano direto ao epitélio olfativo ou ao nervo olfativo durante essas infecções é uma possível explicação para essa disfunção.

Além disso, durante a pandemia de COVID-19, a perda súbita do olfato emergiu como um sintoma frequente, colocando as disfunções de olfato em destaque, mesmo que já fossem existentes por outras etiologias (Hannum *et al.*, 2020). A perda do olfato é um dos sintomas mais característicos da COVID-19, aumentando a suspeita diagnóstica do ponto de vista clínico na ausência de um teste confirmatório. Embora grande parte das pessoas recupere a capacidade olfativa dentro de quatro semanas, há os indivíduos que continuam a enfrentar alterações no olfato de forma persistente (Rashid; Alaqeedy; Al-Ani, 2021).

Focando em outras etiologias, Fornazieri *et al.* (2014) também abordam que aproximadamente 8% dos casos de perda olfativa são decorrentes de lesões na região craniofacial, que danificam as fibras nervosas olfativas ou áreas cerebrais responsáveis pela

percepção de odores. Fatores ambientais, como exposição a poluentes e produtos químicos, também contribuem para a disfunção olfatória, aumentando sua prevalência em populações urbanas e ocupacionais expostas a substâncias tóxicas (Costa *et al.*, 2020). Diante disso, compreender a epidemiologia da perda olfativa é essencial para desenvolver estratégias de prevenção, diagnóstico precoce e reabilitação dos indivíduos afetados.

### 3.4 TRANSTORNOS OLFATIVOS

Os distúrbios olfatórios podem ser classificados em quantitativos, incluindo anosmia, hiposmia e hiperosmia, e qualitativos, como parosmia e fantosmia. A anosmia refere-se à perda completa do olfato, que pode ser temporária, como ocorre em infecções do trato respiratório superior, ou permanente, como em casos de doenças neurodegenerativas ou traumatismos cranianos graves (Doty *et al.*, 2009).

A hiposmia indica a redução parcial da capacidade olfativa e está associada a doenças como: rinosinusite crônica, alergias respiratórias, infecções virais e exposição prolongada a substâncias tóxicas. Tal disfunção pode ser progressiva e está frequentemente associada à capacidade olfatória fisiológica de pessoas idosas (Fornazieri *et al.*, 2014).

No grupo dos distúrbios qualitativos, a parosmia caracteriza-se pela distorção da percepção de um odor real, podendo ser desagradável ou agradável. Os indivíduos com parosmia relatam que odores antes familiares tornam-se desagradáveis ou estranhos. É frequentemente observada após infecções virais, especialmente na COVID-19, e pode persistir por meses ou anos (Hannum *et al.*, 2020).

Já a fantosmia qualifica-se como a percepção de odores na ausência de um estímulo externo, ou seja, o indivíduo sente cheiros sem que haja uma fonte real. Pode estar associada a lesões no sistema nervoso central, epilepsia do lobo temporal, enxaquecas e até a tumores cerebrais (Carvalho *et al.*, 2023).

### 3.5 SÍNDROME PÓS-COVID

Com relação a esses distúrbios, destaca-se a síndrome pós-COVID-19, pois ela aumentou de forma importante a incidência dos transtornos olfativos nos últimos cinco anos. Essa síndrome é caracterizada por um conjunto de sintomas que persiste por pelo menos 12 semanas após o estágio agudo da doença, de forma que não pode ser atribuído a outros diagnósticos e que independe da gravidade da fase aguda (Nehme *et al.*, 2022).

Os pacientes com síndrome pós-COVID apresentam comprometimento sistêmico, que é manifestado em uma ampla gama de sintomas, sendo a disfunção do olfato como parte importante deles. A disfunção olfativa pós-viral causada pelo SARS-CoV-2 agrupa sintomas que persistem por mais de um mês após a fase aguda e que são definidos pela diminuição do olfato, como a hiposmia e anosmia, e a alteração do olfato, como a parosmia (Who, 2023).

Assim, pacientes que desenvolvem síndrome pós-COVID experimentam impacto importante e duradouro na própria condição de saúde, na capacidade funcional e na qualidade de vida (Nehme *et al.*, 2022).

A fisiopatologia dos transtornos olfativos pós-COVID ainda é incerta, há teorias sugestivas que o SARS-CoV-2 danifica a parte não-neuronal do epitélio olfatório, uma região do epitélio nasal que fornece suporte à parte neuronal e que tem boa capacidade regenerativa. (Kanjanaumporn *et al.*, 2020). Foram detectadas células imunes ativas e produção de citocinas pró-inflamatórias no bulbo olfatório e no epitélio olfatório mesmo um mês após o quadro agudo causado pelo SARS-CoV-2. Resultados como esse ressaltam o papel da neuroinflamação na persistência de sintomas residuais da COVID-19 (Liu *et al.*, 2023).

Sowerby *et al.* (2023) avaliaram o modo que a parosmia afetou a qualidade de vida em pacientes que tiveram COVID-19 por meio de questionário. O item mais representado nas respostas foi a depressão, seguida por perda de apetite, emagrecimento, ansiedade, náuseas, frustração, pouca vitalidade e mudanças de humor.

### 3.6 ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS EM POTENCIAL

As terapias olfatórias vêm se tornando cada vez mais relevantes na promoção do bem-estar e na melhora da qualidade de vida, especialmente após o aumento de disfunções olfativas associadas à infecção pelo SARS-CoV-2. Diversos métodos terapêuticos têm sido desenvolvidos com o objetivo de restaurar ou aprimorar a função olfativa, proporcionando melhor recuperação sensorial aos pacientes afetados.

Uma abordagem amplamente utilizada é o treinamento olfativo, que consiste na exposição regular e sistemática a diferentes odores, com o objetivo de estimular a regeneração neural (Ritter *et al.*, 2024). Ademais, a aromaterapia, que utiliza óleos essenciais extraídos de plantas, tem sido explorada como uma abordagem complementar no manejo de distúrbios olfatórios, uma vez que pode auxiliar na estimulação do sistema olfativo, contribuindo para a reabilitação sensorial (Who, 2023).

Outrossim, destacam-se terapias como o uso de corticosteroides intranasais, indicado principalmente em perda olfatória associada a processos inflamatórios, como rinossinusite crônica. Em casos de situações em que há obstruções físicas, como pólipos nasais ou desvios de septo, a intervenção cirúrgica pode ser necessária para restaurar a função olfativa (Noletto *et al.*, 2024).

Em suma, as estratégias terapêuticas para distúrbios olfatórios são variadas e devem ser individualizadas, levando em consideração a etiologia do distúrbio e as características específicas de cada paciente. Alguns perfis de tratamento ainda são considerados experimentais, por isso precisam de suporte científico de pesquisas para que sejam recomendados, eficientes e seguros. A combinação de abordagens, quando bem indicada, pode maximizar os resultados e promover uma melhora significativa na qualidade de vida dos afetados.

## **4 METODOLOGIA DA PESQUISA**

### **4.1 TIPO DE ESTUDO E POPULAÇÃO DA AMOSTRA**

O presente estudo é uma revisão de escopo. Foram selecionados artigos científicos relacionados ao tema nas bases de dados escolhidas. A amostra de artigos foi definida de acordo com os seguintes critérios:

#### **4.1.1 Critérios de inclusão**

Artigos originais, ensaios clínicos, estudos de coorte, caso-controle e estudos observacionais, disponíveis em português, inglês e espanhol. Artigos que abordam tratamentos farmacológicos, não-farmacológicos, fitoterápicos e cirúrgicos, avaliando a eficácia das intervenções na reabilitação de pacientes com distúrbios olfatórios, particularmente aqueles relacionados ao prejuízo do olfato. Preferencialmente os artigos devem ser de acesso gratuito e estarem disponíveis integralmente em formato eletrônico, entre os anos de 2014 e 2024.

#### **4.1.2 Critérios de exclusão**

Artigos de revisão, cartas ao editor, trabalhos de conclusão de curso, resumos de anais de congresso, teses não publicadas; artigos duplicados; artigos que não atendessem aos critérios de idioma e período de publicação, ou que não estivessem diretamente relacionados ao tema norteador; artigos com acesso restrito ou indisponíveis com texto completo.

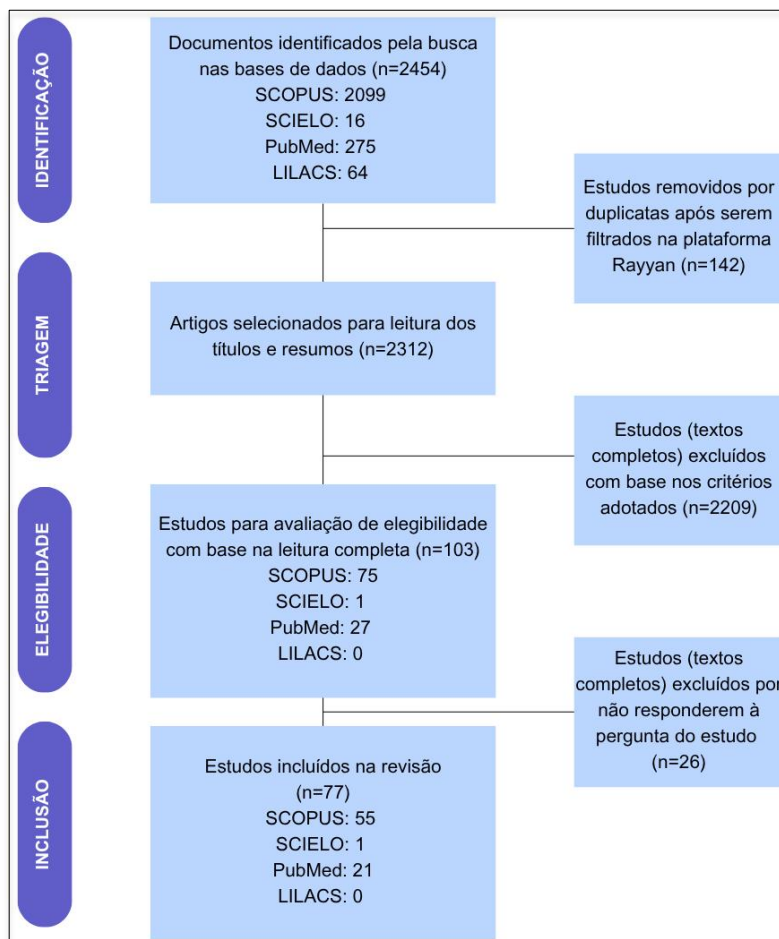
#### **4.1.3 Busca por descritores**

Os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), juntamente com o *Medical Subject Headings* (MeSH), foram utilizados na seleção dos termos, sendo eles “Terapêutica” e “Transtornos do Olfato”. Esses descritores, combinados com os operadores booleanos “AND” e “OR” e com algumas palavras-chave que possuíam significados equivalentes, formam as seguintes combinações utilizadas: (treatment OR therapeutics OR therapeutic) AND ("olfaction disorders" OR "smell disorders" OR "loss of smell" OR "olfactory dysfunction" OR "olfactory loss" OR anosmia OR parosmia OR hyposmia OR phantosmia).

#### 4.1.4 Seleção de artigos

A seleção dos artigos foi feita inicialmente por meio da leitura dos títulos e resumos dos trabalhos, seguida pela leitura integral dos artigos para verificar a adesão aos critérios de inclusão. Após essas etapas, foram aplicadas as recomendações da diretriz do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) para seguir um fluxograma de busca e selecionar os artigos mais pertinentes que seriam incluídos nos resultados, preservando a qualidade do estudo (Figura 2).

Figura 2 – Fluxograma de resultados PRISMA



Fonte: Elaborada pelo autor (2025)

#### 4.2 COLETA DE DADOS

Foram selecionados artigos dentro das seguintes bases de dados: PubMed, que é uma base norte-americana conhecida por artigos da área da saúde e medicina em geral; Scopus, que é uma plataforma multidisciplinar com ampla quantidade de periódicos, com literatura

pertinente tanto na medicina quanto nas demais áreas da saúde; SciELO, que é uma biblioteca virtual de revistas científicas brasileiras, importante para encontrar estudos latino-americanos, em formato eletrônico; e a Lilacs, que é a principal base de dados contendo artigos da América Latina e Caribe.

O estudo estabeleceu um período entre 2014 e 2024 para observar o que há de mais recente na literatura disponível, além de englobar estudos que precederam a pandemia, já que muitas pesquisas sobre o tema feitas em 2020 e nos anos subsequentes focaram no distúrbio olfatório persistente causado pela infecção pelo SARS-Cov-2.

Depois da busca nas bases de dados, os artigos foram transferidos para o site Rayyan, desenvolvido pelo *Qatar Computing Research Institute* (QCRI), para que fosse feita a checagem de duplicidade dos artigos e a triagem. Após esse processo, os artigos foram triados para leitura integral e inclusão nos resultados da pesquisa.

#### 4.3 INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

As informações pertinentes foram extraídas e organizadas em: título, autor(es), ano de publicação, métodos utilizados, resultados e conclusões. Essas informações foram dispostas em uma tabela no Word (Microsoft™) para facilitar a análise em relação à pergunta norteadora.

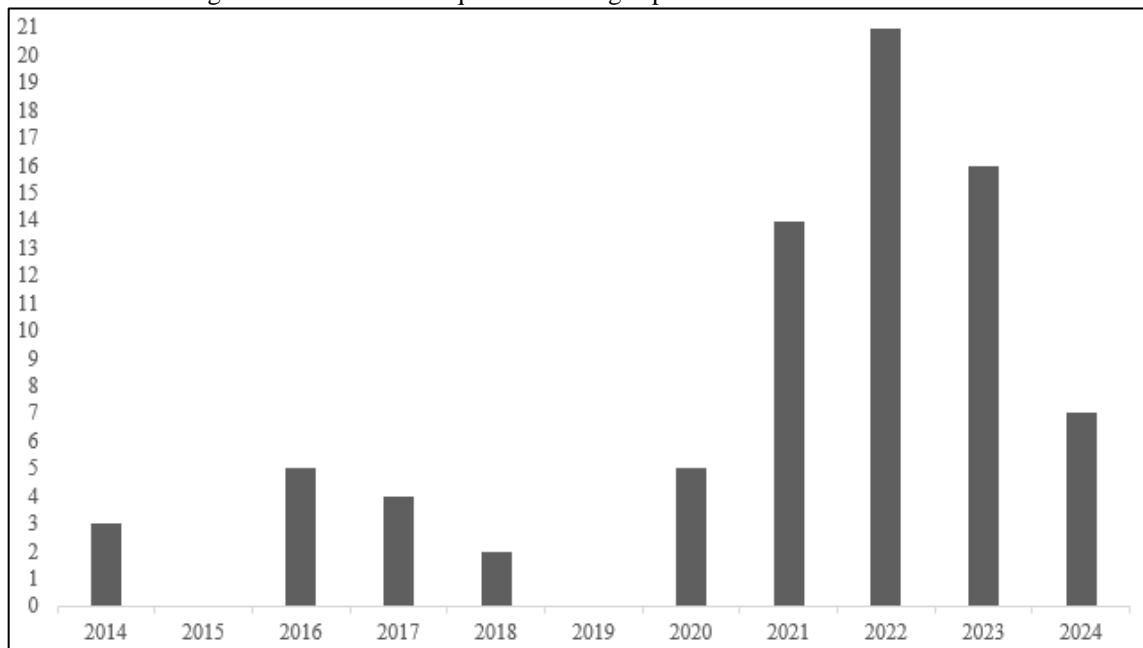
#### 4.4 ANÁLISE DE DADOS

Os títulos e os resumos foram lidos para verificar a adequação dos artigos ao tema proposto. Posteriormente, foi realizada uma leitura do artigo na íntegra para que as informações mais importantes fossem destacadas e hierarquizadas. Por fim, os artigos foram correlacionados aos objetivos do trabalho, a fim de que a relevância e a serventia do tema contribuam de forma positiva.

## 5 RESULTADOS

Após a triagem dos artigos nas bases de dados e a aplicação de todos os critérios deste trabalho, foram incluídos 77 artigos, sendo 55 encontrados na SCOPUS, 21 na PubMed e 1 na SciELO. Do total dos artigos, 18,18% foram publicados antes do início da pandemia em 2020, enquanto os 63 artigos restantes (81,81%) foram publicados durante esse período, indicando que a pandemia trouxe maior evidência para o tema das disfunções olfatórias (Figura 3).

Figura 3 – Gráfico de frequência de artigos publicados entre 2014 e 2024



Fonte: Elaborada pelo autor (2025)

Os estudos revisados investigaram várias abordagens terapêuticas para tratar a disfunção olfatória. A infecção por SARS-CoV-2 foi a principal causa das disfunções olfativas, seguida de rinossinite crônica e outras condições. O uso de corticosteroides foi o mais comum, com resultados variados. O treinamento olfativo se mostrou eficaz em muitos casos, especialmente quando combinado com tratamentos como Plasma Rico em Plaquetas (PRP) e outras terapias. Embora terapias como corticosteroides, fotobiomodulação e vitamina A apresentem efeitos mistos em diversos estudos, outras opções, como ácido alfa-lipóico e citrato de sódio intranasal, não apresentaram melhorias significativas. Tratamentos como acupuntura e oxigênio hiperbárico também foram explorados como alternativas.

Com base nos resultados e abordagens terapêuticas discutidas, o Quadro 1 oferece uma visão abrangente e organizada de todos os 77 estudos analisados com evidências disponíveis sobre as diferentes terapias para a disfunção olfatória, permitindo uma comparação mais precisa entre as abordagens e a eficácia de cada tratamento.

Quadro 1 – Distribuição dos artigos selecionados por período de publicação (2014 a 2024)

<b>TÍTULO/AUTOR/ANO</b>	<b>BASE DE DADOS</b>	<b>TIPO DE ESTUDO</b>	<b>PRINCIPAIS RESULTADOS</b>
Use of platelet-rich plasma for COVID-19–related olfactory loss a randomized controlled trial (Yan <i>et al.</i> , 2022)	Pubmed	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudo clínico randomizado, cego e controlado por placebo.</li> <li>- A pesquisa investigou o efeito de injeções de Plasma Rico em Plaquetas (PRP) para perda de olfato induzida por COVID-19.</li> <li>- Tamanho amostral de 26 participantes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- O estudo sugere que o tratamento com PRP regride a perda de olfato causada pelo COVID-19.</li> <li>- Nenhum efeito adverso foi relatado, indicando que o PRP é seguro.</li> </ul>
Ultramicronized Palmitoylethanolamide and Luteolin Supplement Combined with Olfactory Training to Treat Post-COVID-19 Olfactory Impairment: A Multi-Center Double-Blinded Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial (Di Stadio <i>et al.</i> , 2022)	Pubmed	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensaio clínico, randomizado, cego e controlado por placebo.</li> <li>- 185 participantes receberam suplemento de palmitoiletanolamida ultramicronizada com luteolina (umPEA-LUT) mais treinamento olfativo ou placebo com treinamento olfativo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 92% do grupo de intervenção melhorou dos sintomas, enquanto apenas 42% do grupo controle apresentou melhora da disfunção de olfato.</li> <li>- O grupo de intervenção teve uma magnitude de recuperação maior do que o grupo controle.</li> </ul>

<p>Treatment of posttraumatic olfactory dysfunction with corticosteroids and olfactory training (Bratt <i>et al.</i>, 2020)</p>	<p>Scopus</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudo clínico.</li> <li>- 22 pacientes receberam prednisolona via oral por 10 dias somados ao treinamento olfativo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- O estudo concluiu que a função olfatória melhorou gradualmente durante o tratamento.</li> <li>- Os resultados sugerem que o tratamento combinado com corticosteroides e treinamento olfativo é promissor para a disfunção olfatória pós-traumática.</li> </ul>
<p>Treatment of Postinfectious Olfactory Dysfunction Using Corticosteroids (Duan; Ji; Yan, 2024)</p>	<p>Scopus</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudo retrospectivo.</li> <li>- 43 pacientes receberam esquemas de tratamento envolvendo metilprednisolona via oral e budesonida intranasal, juntamente com treinamento olfativo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Entre os 43 pacientes do estudo, melhorias importantes foram observadas em 7 pacientes, enquanto 14 mostraram melhora parcial.</li> <li>- Não foram encontradas diferenças entre os regimes de tratamento em relação às taxas de recuperação.</li> </ul>
<p>Treatment of Olfactory Disorders After SARS – CoViD 2 Virus Infection (Schmidt; Azar; Goektas, 2024)</p>	<p>Scopus</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudo clínico randomizado.</li> <li>- 20 pacientes foram submetidos a treinamento olfativo duas vezes ao dia e foram acompanhados após três meses.</li> <li>- O grupo intervenção recebeu mometasona intranasal enquanto o grupo controle apenas recebeu o treinamento.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Os autores documentaram uma melhora geral na função olfatória em ambos os grupos de tratamento.</li> <li>- A terapia combinada mostrou um aumento constante nos escores de identificação de odores, enquanto o treinamento olfativo sozinho teve um aumento inicial mais acentuado.</li> <li>- Não houveram diferenças estatísticas importantes entre os dois grupos tratados.</li> </ul>

<p>Treatment of COVID-19 olfactory dysfunction with olfactory training, palmitoylethanolamide with luteolin, or combined therapy a blinded controlled multicenter randomized trial (Di Stadio <i>et al.</i>, 2023b)</p>	<p>Scopus</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensaio clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, foi conduzido com 202 pacientes que sofreram com disfunção olfatória persistente causada por COVID-19.</li> <li>- Os pacientes foram divididos em quatro grupos: treinamento olfativo com placebo, uma dose de umPEA-LUT, dose dupla e terapia combinada.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Os autores sugerem que a terapia combinada de umPEA-LUT e treinamento olfativo levou a uma taxa de recuperação de 89,2% na função olfativa.</li> </ul>
<p>Topical platelet-rich plasma as a possible treatment for olfactory dysfunction—A randomized controlled trial (Duffy <i>et al.</i>, 2024)</p>	<p>Scopus</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensaio clínico randomizado, cego, controlado por placebo.</li> <li>- 83 pacientes receberam três aplicações mensais com PRP tópico ou receberam uma espuma impregnada com placebo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Os autores sugerem potencial para melhora contínua em pacientes após o tratamento com PRP, apesar dos escores totais entre os grupos intervenção e placebo serem semelhantes.</li> </ul>
<p>Topical Administration of Mometasone Is Not Helpful in Post-COVID-19 Olfactory Dysfunction (Vaira <i>et al.</i>, 2022)</p>	<p>Scopus</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudo de caso-controle longitudinal e prospectivo.</li> <li>- 40 pessoas estavam no grupo intervenção e receberam furoato de mometasona nasal junto com o treinamento olfativo, enquanto 43 pessoas do grupo controle receberam apenas treinamento olfativo.</li> <li>- O tratamento durou três meses.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nenhuma diferença significativa nos escores de identificação de odores foi observada entre os dois grupos no início do estudo ou após o tratamento.</li> </ul>

<p>Therapeutic effects of olfactory training and systemic vitamin A in patients with COVID-19-related olfactory dysfunction a double-blinded randomized controlled clinical trial (Taheri <i>et al.</i>, 2024)</p>	<p>Scopus</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensaio clínico, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo.</li> <li>- O estudo incluiu 113 pacientes, com 90 deles completando o acompanhamento, divididos em 3 grupos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- O treinamento olfativo por cerca de três meses tratou com eficácia a anosmia relacionada à COVID-19.</li> <li>- A vitamina A oral diária não melhorou os resultados da anosmia.</li> </ul>
<p>Therapeutic Effect of Combined Oral Vitamin A and Corticosteroid Nasal Spray in Recovery of Smell Sensation in Covid-19 Patients (Mohamady <i>et al.</i>, 2024)</p>	<p>Scopus</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensaio clínico randomizado.</li> <li>- 120 pacientes diagnosticados com COVID-19 e disfunção olfatória participaram do estudo.</li> <li>- Os pacientes foram divididos em dois grupos: um recebeu vitamina A oral com spray nasal de esteroides, o outro foi submetido a treinamento olfativo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Jovens adultos, sem comorbidades e com quadro mais brando de sintomas obtiveram uma melhor recuperação do olfato.</li> <li>- O uso de vitamina A oral combinada com spray nasal de esteroides não apresentou grandes diferenças clínicas com grupo controle depois de 4 semanas.</li> </ul>
<p>The use of platelet-rich plasma in treatment of olfactory dysfunction A pilot study (Yan; Mundy; Patel, 2020)</p>	<p>Scopus</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensaio clínico.</li> <li>- Uma injeção intranasal submucosa única com 1 mL de PRP foi administrada sob visualização endoscópica.</li> <li>- Os pacientes foram monitorados antes do início do tratamento, 1 mês após e 3 meses após a aplicação.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nenhum resultado adverso foi relatado com as injeções de PRP.</li> <li>- Os autores sugerem que o PRP pode ser eficaz para perda olfatória moderada e persistente, apesar das limitações da pesquisa.</li> </ul>

<p>The potential therapeutic effect of platelet-rich plasma in the treatment of post-COVID-19 parosmia (Abo El Naga; El Zaiat; Handam, 2022)</p>	<p>Scopus</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensaio clínico piloto randomizado.</li> <li>- 60 pacientes com parosmia pós-COVID-19 participaram do estudo.</li> <li>- O estudo envolveu dois grupos: um recebendo injeções de PRP e o outro usando múltiplas formas de tratamento.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ambos os grupos obtiveram melhoras da parosmia.</li> <li>- Os autores recomendam injeções de PRP na fenda olfatória como uma opção terapêutica para a parosmia olfatória pós-COVID.</li> </ul>
<p>The Effect of Platelet-Rich Plasma and Hyaluronic Acid Nasal Injections in the Treatment of Traumatic Olfactory Dysfunction (Jiang; Chiang, 2024)</p>	<p>Scopus</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudo observacional retrospectivo.</li> <li>- 28 pacientes receberam injeções nasais de PRP e ácido hialurônico após perderem a função olfatória devido ao traumatismo cranioencefálico.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Após três meses, 85,7% dos participantes referiram melhora da função olfatória.</li> <li>- As injeções nasais de PRP e ácido hialurônico foram consideradas seguras e eficazes no tratamento da perda olfatória traumática.</li> </ul>
<p>The effect of intra-nasal tetra sodium pyrophosphate on decreasing elevated nasal calcium and improving olfactory function post COVID-19 a randomized controlled trial (Abdelazim, M.; Abdelazim, A.; Moneir, 2022)</p>	<p>Pubmed</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensaio clínico randomizado.</li> <li>- 64 pacientes com disfunção olfatória pós-COVID-19 participaram do estudo.</li> <li>- Os níveis de cálcio nas secreções nasais foram medidos usando um eletrodo seletivo de íons.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Os autores observaram a melhora da função olfatória em 81% dos participantes.</li> <li>- Os escores médios de identificação do olfato melhoraram significativamente.</li> <li>- A concentração de cálcio nas secreções nasais diminuiu significativamente após o tratamento.</li> </ul>

<p>Recovery of olfactory function in postviral olfactory dysfunction patients after acupuncture treatment (Dai; Pang; Yu, 2016)</p>	<p>Scopus</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensaio clínico randomizado.</li> <li>- O estudo incluiu 114 pacientes com disfunção olfatória pós-viral.</li> <li>- A acupuntura foi administrada três vezes por semana durante três meses.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- O grupo intervenção mostrou melhora no olfato em pacientes tratados com acupuntura.</li> <li>- Pacientes com hiposmia apresentam maiores taxas de recuperação que os pacientes com anosmia.</li> <li>- O estudo sugere que a acupuntura pode ajudar pacientes com transtornos olfativos que não respondem a outros tratamentos.</li> </ul>
<p>Prednisolone does not improve olfactory function after COVID-19 a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (Schepens <i>et al.</i>, 2022)</p>	<p>Scopus</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo.</li> <li>- 115 participantes foram divididos entre os que recebiam 40 mg/dia de prednisolona oral ou um placebo por 10 dias.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- O estudo não mostrou nenhum efeito benéfico do uso da prednisolona em comparação ao placebo para distúrbios olfatórios causados por COVID-19.</li> </ul>
<p>Postinfectious Olfactory Dysfunction Oral Steroids and Olfactory Training versus Olfactory Training Alone Is There any Benefit from Steroids (Genetzaki <i>et al.</i>, 2021)</p>	<p>Scopus</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudo de coorte prospectivo.</li> <li>- Um total de 131 pacientes foram incluídos.</li> <li>- O estudo comparou a metilprednisolona oral combinada com o treinamento olfatório e com o treinamento olfativo isolado no tratamento da disfunção olfatória.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ambos os grupos de tratamento mostraram melhora significativa no teste olfativo sem diferenças significativas.</li> <li>- A evidência geral do uso de esteroides na perda olfatória é fraca.</li> </ul>

<p>Post-COVID-19 olfactory dysfunction carbamazepine as a treatment option in a series of cases (Vasconcelos <i>et al.</i>, 2022)</p>	<p>Scopus</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudo de série de casos.</li> <li>- O estudo avaliou a carbamazepina como tratamento para disfunção olfatória em pacientes com COVID-19.</li> <li>- Os pacientes receberam carbamazepina via oral por 11 semanas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Os efeitos colaterais incluíram sonolência em 9 pacientes e tontura em 2.</li> <li>- A maioria dos pacientes relatou melhora olfatória após o tratamento com carbamazepina.</li> </ul>
<p>Post-COVID-19 Olfactory and Gustatory Dysfunction Photobiomodulation Therapy as a Treatment Option in a Series of Cases (Sales <i>et al.</i>, 2023)</p>	<p>Scopus</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudo clínico piloto.</li> <li>- O estudo avaliou a eficácia da terapia de fotobiomodulação (PBMT) para disfunções olfativas e gustativas.</li> <li>- 6 participantes foram incluídos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Os pacientes do estudo apresentaram melhoras subjetivas em relação à capacidade olfativa.</li> <li>- O estudo sugere que a fotobiomodulação é um tratamento potencial para disfunções olfativas relacionadas à COVID-19.</li> </ul>
<p>Possible Role of Ivermectin Mucoadhesive Nanosuspension Nasal Spray in Recovery of Post-COVID-19 Anosmia (Aref <i>et al.</i>, 2022)</p>	<p>Scopus</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensaio clínico randomizado, controlado por placebo.</li> <li>- 2 aplicações diárias de ivermectina 70mg/ml foram usadas no grupo controle.</li> <li>- Os participantes foram observados por 3 meses.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nenhuma diferença significativa nas taxas de recuperação foi observada entre o grupo intervenção e o grupo placebo ao fim de 3 meses.</li> </ul>
<p>Platelet-rich plasma injection in the olfactory clefts of COVID-19 patients with long-term olfactory dysfunction (Lechien; Le Bon; Saussez, 2022)</p>	<p>Scopus</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudo observacional.</li> <li>- O estudo investigou a segurança, viabilidade e eficácia da injeção de PRP nas fendas olfatórias de pacientes com COVID-19 com DO persistente.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Melhora importante no olfato foi observada 2 meses após a injeção de PRP, tanto de forma subjetiva quanto nos escores de identificação de odores e sobre qualidade de vida.</li> <li>- Os eventos adversos incluíram epistaxe transitória, ainda considerando o PRP seguro.</li> </ul>

<p>Platelet-rich Plasma in Management of Anosmia (Single Versus Double Injections) (Shawky; Hadeya, 2023)</p>	<p>Pubmed</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudo clínico prospectivo.</li> <li>- O estudo avaliou pacientes com perda total do olfato por mais de 6 meses, mas menos de 12 meses.</li> <li>- Os pacientes receberam uma injeção intranasal submucosa única ou dupla de PRP.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aos três meses, 16 pacientes melhoraram significativamente após uma única injeção.</li> <li>- Dezenove pacientes apresentaram melhora significativa após injeções duplas aos três meses.</li> <li>- O PRP parece seguro para tratar a perda olfatória.</li> </ul>
<p>Persistent COVID-19 parosmia and olfactory loss post olfactory training randomized clinical trial comparing central and peripheral-acting therapeutics (Cantone <i>et al.</i>, 2024)</p>	<p>Scopus</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensaio clínico randomizado.</li> <li>- 85 participantes foram incluídos.</li> <li>- Os participantes foram divididos em 4 grupos com combinações de opções terapêuticas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- As taxas de resolução da parosmia foram maiores no grupo combinado de terapias (96%).</li> <li>- Todos os regimes de tratamento foram bem tolerados, indicando segurança em todos os grupos.</li> <li>- O estudo encontrou diferenças significativas nos escores de identificação de odores entre os grupos de tratamento no início e após 6 meses.</li> </ul>
<p>Parosmia COVID-19 Related Treated by a Combination of Olfactory Training and Ultramicrosized PEA-LUT A Prospective Randomized Controlled Trial (Di Stadio <i>et al.</i>, 2023a)</p>	<p>Scopus</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensaio clínico randomizado, prospectivo, controlado por placebo.</li> <li>- 130 participantes foram divididos em grupo intervenção e grupo placebo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A terapia combinada de umPEA-LUT com treinamento olfativo é efetiva para casos de anosmia e hiposmia, com apresentação mais limitada na parosmia.</li> </ul>

<p>Palmitoylethanolamide and Luteolin for Postinfectious Olfactory Disorders How Clinically Meaningful Is Its Effect (Gellrich <i>et al.</i>, 2024)</p>	<p>Scopus</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensaio clínico randomizado.</li> <li>- Os participantes forneceram consentimento informado por escrito antes do início do estudo.</li> <li>- A eficácia do PEA-LUT e do treinamento olfativo foi avaliada.</li> <li>- 50 participantes foram incluídos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Melhorias significativas nos escores de identificação e na discriminação de odores foram observadas no grupo de estudo que recebeu PEA-LUT.</li> <li>- O grupo controle não apresentou melhora significativa nos testes olfatórios.</li> <li>- O estudo sugere benefícios adicionais limitados do PEA-LUT em relação apenas ao treinamento olfativo.</li> </ul>
<p>Omega-3 supplementation in postviral olfactory dysfunction a pilot study (Hernandez <i>et al.</i>, 2022)</p>	<p>Pubmed</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudo clínico piloto randomizado.</li> <li>- Os pacientes foram submetidos a treinamento olfativo com suplementação de ômega-3 e ao treinamento isolado no grupo controle.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- O grupo de suplementação mostrou uma superioridade sutil nos limiares de odor em comparação com o grupo controle.</li> <li>- A suplementação de ômega-3 não teve benefícios clínicos evidentes.</li> </ul>
<p>Olfactory Training in Post-COVID-19 Persistent Olfactory Disorders Value Normalization for Threshold but Not Identification. (Vandersteen <i>et al.</i>, 2022)</p>	<p>Pubmed</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudo clínico retrospectivo.</li> <li>- Os pacientes foram submetidos a treinamento olfativo (OT) por seis meses.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A adesão ao tratamento pelo período do estudo pode ter sido um desafio.</li> <li>- A qualidade de vida melhorou significativamente nos questionários utilizados após o treinamento.</li> <li>- A recuperação olfatória subjetiva aumentou significativamente de 34,6% para 57,9% após o método.</li> </ul>

<p>Olfactory Training Impacts Olfactory Dysfunction Induced by COVID-19 A Pilot Study. (Bérubé <i>et al.</i>, 2023)</p>	<p>Pubmed</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.</li> <li>- Os participantes foram submetidos a um treinamento olfativo, inalando quatro aromas específicos por 5 minutos, duas vezes ao dia, durante 12 semanas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A pesquisa observou melhora subjetiva da função olfativa no grupo intervenção que recebeu treinamento olfativo, em relação ao grupo placebo.</li> <li>- Houve uma redução importante na frequência de parosmia entre os participantes submetidos ao tratamento.</li> <li>- O estudo sugere o treinamento como um tratamento de primeira escolha para a disfunção olfatória pós-viral devido aos seus efeitos colaterais mínimos.</li> </ul>
<p>Olfactory Training and Visual Stimulation Assisted by a Web Application for Patients With Persistent Olfactory Dysfunction After SARS-CoV-2 Infection Observational Study (Denis <i>et al.</i>, 2021)</p>	<p>Pubmed</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudo observacional.</li> <li>- O treinamento olfativo consistiu na exposição a quatro óleos essenciais de alta concentração, duas vezes ao dia.</li> <li>- 548 participantes foram incluídos.</li> </ul>	<p>Os autores sugerem uma sinergia entre estimulação olfativa e visual.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- O estudo sugere que uma recuperação olfativa mais relevante pode ocorrer se o treinamento durar mais que 28 dias.</li> </ul>
<p>Olfactory Outcomes With Dupilumab in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps (Mullol <i>et al.</i>, 2022)</p>	<p>Scopus</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudo clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.</li> <li>- O estudo avalia a eficácia do dupilumabe em melhorar o olfato em pacientes com rinossinusite crônica com polipose nasal.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- O dupilumabe melhorou o olfato em pacientes com rinossinusite crônica com pólipos nasais.</li> <li>- A prevalência de anosmia diminuiu de 78% no início da pesquisa para 28% em 6 meses no grupo intervenção.</li> </ul>

<p>Olfactory mucosa steroid injection in treatment of post-COVID-19 olfactory dysfunction a randomized control trial (Lasheen; Abou-Zeid, 2023)</p>	<p>Scopus</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudo clínico randomizado.</li> <li>- O grupo A recebeu injeções de dexametasona, enquanto o grupo B recebeu solução salina como placebo.</li> <li>- Ambos os grupos foram submetidos a treinamento olfativo durante o tratamento.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Houve melhora em 72,5% dos casos, com a maioria chegando a limiares normais de olfato.</li> <li>- Complicações menores ocorreram durante as injeções intranasais, como epistaxe.</li> <li>- O estudo sugere considerar os corticosteroides intranasais para o tratamento da anosmia pós-COVID, depois do treinamento olfatório.</li> </ul>
<p>Olfactory dysfunction in acute rhinosinusitis intranasal sodium hyaluronate as adjuvant treatment (Ciofalo <i>et al.</i>, 2017)</p>	<p>Pubmed</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensaio clínico randomizado.</li> <li>- Os participantes foram randomizados em dois grupos de tratamento recebendo diferentes duchas nasais, uma de hialuronato de sódio e solução salina e outra com apenas solução salina.</li> <li>- 48 pessoas foram incluídas no estudo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A adição de hialuronato de sódio aumenta a depuração mucociliar, diminuindo a quantidade de muco nasal.</li> <li>- O tratamento com hialuronato de sódio intranasal melhorou a função olfativa de forma subjetiva no grupo intervenção.</li> </ul>
<p>Olfaction in patients with allergic rhinitis an indicator of successful MP-AzeFlu therapy. (Klimek <i>et al.</i>, 2016)</p>	<p>Scopus</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudo prospectivo, multicêntrico e observacional.</li> <li>- Uma combinação de anti-histamínico e corticoide foi usada para o tratamento da rinite alérgica de 47 participantes e os seus efeitos no olfato foram observados.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- O estudo confirmou a eficácia do MP-Azeflu no tratamento da rinite alérgica moderada a grave, com consequente melhora da função olfatória.</li> </ul>

<p>Mometasone furoate nasal spray in the treatment of patients with COVID-19 olfactory dysfunction A randomized, double blind clinical trial (Kasiri <i>et al.</i>, 2021)</p>	<p>Scopus</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensaio clínico prospectivo, randomizado, duplo-cego.</li> <li>- 77 participantes tinham hiposmia ou anosmia grave e foram aleatoriamente designados para o grupo do furoato de mometasona ou para o grupo controle.</li> <li>- Ambos os grupos receberam treinamento olfativo por quatro semanas junto com seus respectivos tratamentos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Após quatro semanas, 19 pacientes do grupo de intervenção recuperaram o olfato normal, contra 8 no grupo controle.</li> <li>- O estudo indicou que o spray nasal de furoato de mometasona, combinado com o treinamento olfativo, melhorou a anosmia crônica grave.</li> </ul>
<p>Modified Olfactory Training Is an Effective Treatment Method for COVID-19 Induced Parosmia (Altudag; Yilmaz; Kesimli, 2022)</p>	<p>Scopus</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudo clínico prospectivo.</li> <li>- Os participantes foram divididos em grupos de treinamento modificado e grupo de qualquer treinamento.</li> <li>- A pesquisa utilizou treinamento olfativo modificado com 12 odores, em 75 participantes, ao longo de 36 semanas para tratamento.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- O grupo intervenção mostrou melhora importante em escores de testes de identificação de odores ao longo dos nove meses do estudo em comparação com o grupo controle.</li> <li>- Melhorias no olfato foram observadas em ambos os grupos, mas o grupo de treinamento modificado teve melhores resultados.</li> <li>- O estudo sugere que períodos mais longos de treinamento olfativo podem melhorar a recuperação.</li> </ul>

<p>Mepolizumab improves sense of smell in severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps SYNAPSE. (Mullol <i>et al.</i>, 2024)</p>	<p>Pubmed</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensaio clínico multicêntrico de fase III, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo.</li> <li>- 407 participantes foram incluídos.</li> <li>- O estudo durou 52 semanas e avaliou os efeitos do mepolizumabe na perda do olfato em pacientes com rinosinusite crônica com pólipos nasais.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacientes tratados com mepolizumabe mostraram melhorias modestas no olfato em comparação com o placebo.</li> <li>- Maiores melhorias na perda do olfato foram observadas em pacientes com menos cirurgias anteriores e menor duração da doença.</li> </ul>
<p>Long term effects of olfactory training in patients with post-infectious olfactory loss (Konstantinidis; Tsakiropoulou; Constantinidis, 2016)</p>	<p>Pubmed</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudo clínico prospectivo.</li> <li>- 111 pacientes foram incluídos no projeto.</li> <li>- O estudo comparou três grupos, um que fez o método por 16 semanas, outro que fez por 56 semanas, com um grupo controle que não realizou treinamento olfativo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- O grupo de treinamento de longo prazo superou o grupo de curto prazo em resultados estatísticos de testes de olfato.</li> <li>- O estudo destacou a correlação entre a melhora da função olfativa e a duração do treinamento.</li> </ul>
<p>Local budesonide therapy in the management of persistent hyposmia in suspected non-severe COVID-19 patients Results of a randomized controlled trial (Hautefort <i>et al.</i>, 2023)</p>	<p>Pubmed</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensaio clínico multicêntrico e randomizado.</li> <li>- O grupo intervenção recebeu budesonida e solução salina intranasais e o grupo controle recebeu apenas solução salina.</li> <li>- Todos os pacientes foram submetidos ao treinamento olfativo, duas vezes ao dia.</li> <li>- 123 participantes foram incluídos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nenhuma melhora significativa foi evidenciada com o tratamento local com budesonida na hiposmia persistente relacionada à COVID.</li> <li>- A adesão à irrigação nasal foi semelhante em ambos os grupos, sendo o esquecimento o principal motivo da não adesão.</li> </ul>

<p>Kampo Medicine Promotes Early Recovery From Coronavirus Disease 2019-Related Olfactory Dysfunction A Retrospective Observational Study (Ono <i>et al.</i>, 2022)</p>	<p>Scopus</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensaio clínico observacional e retrospectivo.</li> <li>- Foi avaliado o efeito de fitoterápicos japoneses da medicina Kampo na disfunção de olfato causada por COVID-19.</li> <li>- Os medicamentos foram prescritos com base nos sintomas dos pacientes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Os resultados alcançados pelo grupo intervenção foram sutilmente superiores ao grupo controle.</li> <li>- O estudo sugere que as formulações da medicina Kampo podem auxiliar a recuperação da disfunção olfatória causada por COVID-19.</li> <li>- Os autores alegam que são necessários mais estudos sobre o tema.</li> </ul>
<p>Investigating the efficacy of melatonin, topical sodium citrate, and multivitamin with zinc as a potential treatment for postinfectious loss of smell (Garcia <i>et al.</i>, 2024)</p>	<p>Pubmed</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudo clínico retrospectivo.</li> <li>- Os pacientes foram submetidos a treinamento olfativo combinado com melatonina, multivitamínico e citrato de sódio para tratamento.</li> <li>- 66 participantes foram incluídos no estudo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- O estudo não encontrou diferença significativa na melhora da função olfativa entre o treinamento olfativo sozinho e modo com suplementos adicionais.</li> <li>- Um ligeiro aumento na porcentagem de melhora foi observado com os tratamentos combinados, mas não foi estatisticamente significativo.</li> <li>- O estudo sugere que mais pesquisas com amostras maiores são necessárias para confirmar essas descobertas.</li> </ul>

<p>Intranasal sodium citrate solution improves olfaction in post-viral hyposmia (Whitcroft <i>et al.</i>, 2016)</p>	<p>Pubmed</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensaio clínico prospectivo, cego e randomizado.</li> <li>- Cada paciente recebeu uma única aplicação de solução de citrato de sódio em uma narina, enquanto a outra recebeu uma solução de cloreto de sódio como placebo. O lado da aplicação de citrato de sódio foi randomizado e os pacientes não sabiam qual lado recebeu o tratamento.</li> <li>- 57 participantes foram incluídos no estudo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Melhora significativa nos escores de identificação olfatória foi observada em pacientes hipósmicos pós-virais tratados com citrato de sódio.</li> <li>- Nenhuma mudança significativa foi observada em outros subgrupos etiológicos.</li> <li>- A maioria dos pacientes relatou melhorias olfatórias subjetivas de curta duração.</li> <li>- O estudo sugere mais estudos sobre o tema.</li> </ul>
<p>Intranasal sodium citrate in quantitative and qualitative olfactory dysfunction results from a prospective, controlled trial of prolonged use in 60 patients (Whitcroft <i>et al.</i>, 2021)</p>	<p>Pubmed</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensaio clínico prospectivo, controlado por placebo.</li> <li>- Os pacientes aplicaram citrato de sódio intranasal na narina direita por duas semanas, enquanto a narina esquerda serviu como controle interno com uso de solução salina.</li> <li>- 60 pacientes com disfunção de olfato pós-infecciosa foram incluídos no estudo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Os autores não encontraram melhora significativa na função olfativa após o tratamento em comparação com o grupo controle.</li> <li>- A pontuação geral da identificação de odores melhorou, mas sem significado clínico.</li> </ul>

<p>Intranasal Corticosteroid Treatment on Recovery of Long-Term Olfactory Dysfunction Due to COVID-19 (Hosseinpoor <i>et al.</i>, 2022)</p>	<p>Scopus</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensaio clínico prospectivo e randomizado.</li> <li>- Os participantes receberam spray nasal de furoato de mometasona ou spray intranasal de cloreto de sódio para controle por 4 semanas.</li> <li>- Os pacientes foram divididos em 3 grupos: os que receberam corticoide, os que receberam solução salina e os que não fizeram tratamento intranasal.</li> <li>- 80 pacientes foram incluídos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nenhuma diferença significativa foi encontrada nos escores olfatórios entre os grupos de caso e de controle no início do estudo.</li> <li>- A frequência de anosmia foi reduzida em 22,9% no grupo intervenção em comparação com o grupo controle no fim do estudo.</li> <li>- Melhorias promissoras nos escores olfatórios foram observadas no grupo da mometasona em comparação com o grupo controle.</li> <li>- O estudo concluiu que os corticosteroides nasais podem afetar positivamente a recuperação em pacientes com disfunção olfatória prolongada.</li> </ul>
<p>Intensive Olfactory Training in Post-COVID-19 Patients A Multicenter Randomized Clinical Trial. (Pires <i>et al.</i>, 2022)</p>	<p>Scopus</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensaio clínico multicêntrico e randomizado.</li> <li>- 80 pacientes com disfunção olfatória persistente após COVID-19 foram divididos em dois grupos que receberam 4 ou 8 essências durante um período de 4 semanas.</li> <li>- O estudo teve como objetivo otimizar o treinamento olfativo usando mais fragrâncias em um período mais curto.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A anosmia foi relatada em 82,5% dos participantes durante a COVID-19 e diminuiu significativamente após o tratamento.</li> <li>- O estudo não encontrou superioridade do treinamento intensificado com maior número de essências em relação ao método clássico.</li> </ul>

<p>Hyperbaric oxygen therapy of olfactory dysfunction in diabetic neuropathy with type 2 diabetes mellitus and a new definition “diabetic olfactopathy” (Veyseller <i>et al.</i>, 2016)</p>	<p>Scopus</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudo clínico piloto.</li> <li>- O estudo quis explorar a eficácia da terapia com oxigênio hiperbárico na disfunção olfatória em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e neuropatia diabética.</li> <li>- 32 pacientes com DM2 e neuropatia diabética receberam o tratamento, sendo que 27 deles retornaram para avaliação posterior. Foram comparados com 30 voluntários saudáveis.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A terapia com oxigênio hiperbárico reduziu os índices de hiposmia grave e moderada em pacientes com neuropatia diabética.</li> </ul>
<p>Efficacy of tokishakuyakusan and mecobalamin on post-infectious olfactory dysfunction A prospective multicenter study. (Kobayashi <i>et al.</i>, 2024)</p>	<p>Scopus</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensaio clínico multicêntrico e randomizado.</li> <li>- 82 pacientes foram incluídos em dois grupos, com 4 desistências. Assim, 39 pacientes receberam Tokishakuyakusan e 39 pacientes receberam mecobalamina.</li> <li>- A duração do estudo foi de 24 semanas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Os autores concluíram que o Tokishakuyakusan e a Mecobalamina tratam eficazmente a disfunção olfatória pós-infecciosa.</li> <li>- A intervenção precoce dentro de três meses após o início levou a um melhor prognóstico para os pacientes.</li> </ul>

<p>Efficacy of Platelet-Rich Plasma as an Adjuvant Therapy to Endoscopic Sinus Surgery in Anosmia Patients with Sinonasal Polyposis A Randomized Controlled Clinical Trial. (Tabrizi <i>et al.</i>, 2021)</p>	<p>Scopus</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensaio clínico randomizado e duplo-cego.</li> <li>- O PRP foi injetado em aplicação única na mucosa nasal sob visualização endoscópica.</li> <li>- 54 pacientes foram incluídos.</li> <li>- O estudo avaliou se o uso de PRP melhorava ainda mais o efeito na anosmia de pacientes com rinosinusite crônica que realizaram cirurgia endoscópica para remoção de pólipos nasais.</li> <li>- O estudo incluiu um tratamento prévio com corticoide para todos e comparou a injeção de PRP com solução salina no grupo controle.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Não houve benefício adicional na recuperação do olfato com uso de PRP em pacientes com pólipos nasais que precisaram de cirurgia endoscópica.</li> </ul>
---	---------------	--	---

<p>Efficacy of pentasodium diethylenetriamine pentaacetate in ameliorating anosmia post COVID-19 (Imam <i>et al.</i>, 2023)</p>	<p>Scopus</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensaio clínico randomizado para investigar o efeito do DTPA na anosmia pós-COVID-19.</li> <li>- A pesquisa investigou o efeito do dietilenotriaminopentacético (DTPA) intranasal em 66 indivíduos com anosmia pós-COVID-19.</li> <li>- Um eletrodo seletivo de íons de pasta de carbono foi empregado para medir as concentrações de cátions cálcio no muco nasal.</li> <li>- Um eletrodo seletivo de íons de pasta de carbono foi empregado para medir as concentrações de cátions cálcio no muco nasal.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- O uso de dietilenotriaminopentacético (DTPA) melhorou significativamente a função olfatória, com 84,38% dos pacientes se recuperando da anosmia, em comparação com os pacientes que usaram cloreto de sódio.</li> <li>- O tratamento com DTPA resultou em uma redução significativa na concentração de cálcio no muco nasal, melhorando o olfato.</li> </ul>
<p>Efficacy of corticosteroid therapy in the treatment of long-lasting olfactory disorders in covid-19 patients (Vaira <i>et al.</i>, 2020)</p>	<p>Scopus</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudo de caso-controle randomizado, cego, multicêntrico e prospectivo.</li> <li>- 18 pacientes com anosmia relacionada à COVID-19 ou hiposmia grave foram incluídos.</li> <li>- O grupo intervenção recebeu prednisona via oral e irrigação nasal com betametasona, ambroxol e rinazina por 15 dias.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- O grupo intervenção apresentou melhora subjetiva do olfato, enquanto o grupo controle não apresentou evolução clínica significativa.</li> </ul>

<p>Efficacy and safety of oral corticosteroids and olfactory training in the management of COVID-19-related loss of smell (Le Bon <i>et al.</i>, 2021)</p>	<p>Scopus</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudo clínico prospectivo.</li> <li>- 27 pacientes com perda do olfato persistente devido à COVID-19 foram incluídos.</li> <li>- O estudo teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança dos corticosteroides orais e do treinamento olfativo para a disosmia persistente.</li> <li>- O acompanhamento dos participantes foi por 10 semanas.</li> <li>- Os pacientes foram divididos em dois grupos de tratamento: um recebendo corticosteroides orais por 10 dias e treinamento olfativo, e o outro recebendo treinamento olfativo isolado.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Os pacientes que utilizaram as formas de tratamento combinadas obtiveram melhora no quadro de disfunção olfativa do que os pacientes que apenas fizeram treinamento olfativo.</li> <li>- A adesão da terapia combinada foi maior do que a do grupo controle.</li> <li>- Três participantes relataram efeitos colaterais mínimos dos corticosteroides orais.</li> </ul>
<p>Effects of olfactory training in patients with postinfectious olfactory dysfunction (Kim <i>et al.</i>, 2020)</p>	<p>Scopus</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudo clínico prospectivo.</li> <li>- O estudo envolveu 104 pacientes coreanos com disfunção olfatória pós-infecciosa.</li> <li>- O treinamento olfativo foi realizado ao longo de 3 meses com odores que os autores consideravam familiares aos coreanos.</li> <li>- O grupo controle não realizou treinamento olfativo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- O estudo concluiu que o treinamento olfatório otimizou a função olfatória em aproximadamente 40% dos pacientes, em 12 semanas.</li> <li>- O estudo mostrou que os odores usados podem ser diferentes do treinamento clássico.</li> </ul>

<p>Effects of classical olfactory training in patients with COVID-19-related persistent loss of smell (Yaylaci <i>et al.</i>, 2023)</p>	<p>Scopus</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensaio clínico prospectivo.</li> <li>- O estudo avaliou a eficácia de 12 semanas de treinamento olfativo clássico como tratamento da disfunção olfatória persistente pós-COVID-19.</li> <li>- Os participantes do grupo de treinamento foram comparados com participantes que não fizeram medida alguma.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Uma parcela maior de pacientes no grupo que fez treinamento olfativo clássico melhorou seus escores olfatórios em comparação com o grupo controle.</li> <li>- Todos os pacientes do grupo intervenção melhoraram no teste de identificação de odores.</li> <li>- A evolução clínica se deu após 12 semanas de tratamento.</li> </ul>
<p>Effectiveness of platelet-rich plasma on post-COVID chronic olfactory dysfunction (Evman; Cetin, 2023)</p>	<p>Scopus</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensaio clínico prospectivo e randomizado.</li> <li>- Todos os pacientes receberam esteroides nasais e sprays de D-pantenol/vitamina A por um mês como tratamento padrão.</li> <li>- Os 25 pacientes que não responderam ao tratamento inicial foram randomizados em grupos de PRP e controle.</li> <li>- O PRP foi injetado na fenda olfatória, enquanto o grupo controle não recebeu tratamento adicional.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A melhoria do olfato foi estatisticamente relevante nos escores para o grupo intervenção após 1 mês do uso de PRP.</li> <li>- Nenhum efeito adverso foi relatado durante o estudo.</li> </ul>

<p>Effectiveness and safety of PRP on persistent olfactory dysfunction related to COVID-19 (Steffens <i>et al.</i>, 2022)</p>	<p>Scopus</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudo clínico prospectivo.</li> <li>- O PRP foi injetado como aplicação única em cada fenda olfatória por meio de endoscopia nasal.</li> <li>- O estudo comparou os resultados do PRP com um grupo controle submetido a treinamento olfativo.</li> <li>- 56 pacientes foram incluídos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 30 dias após o uso de PRP, os escores de identificação de odores foram maiores no grupo intervenção do que no grupo controle.</li> <li>- A autoavaliação da melhora da função olfativa foi de 1,8 no grupo PRP, estatisticamente maior do que o grupo controle.</li> <li>- Nenhum efeito adverso foi relatado durante o estudo, indicando que o PRP é um tratamento seguro.</li> </ul>
<p>Effect of Ultra-Micronized Palmitoylethanolamide and Luteolin on Olfaction and Memory in Patients with Long COVID Results of a Longitudinal Study (De Luca <i>et al.</i>, 2022)</p>	<p>Scopus</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensaio clínico longitudinal e randomizado.</li> <li>- Os pacientes foram divididos para receber tratamento com umPEA-LUT sozinhos ou com treinamento olfativo.</li> <li>- 69 pacientes foram incluídos no estudo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- O tratamento com umPEA-LUT reduziu a disfunção olfatória em pacientes que tiveram COVID-19.</li> <li>- A combinação do suplemento com treinamento olfativo obtém resultados melhores.</li> </ul>

<p>Effect of Sodium Gluconate on Decreasing Elevated Nasal Calcium and Improving Olfactory Function Post COVID-19 Infection (Abdelazim, M.; Abdelazim, A., 2022)</p>	<p>Scopus</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensaio clínico prospectivo, randomizado e duplo-cego.</li> <li>- 50 pacientes com disfunção olfatória causada por COVID-19 foram divididos em dois grupos que receberam 0,9% de cloreto de sódio ou 1% de gluconato de sódio.</li> <li>- A análise quantitativa da concentração nasal de cálcio foi realizada usando um eletrodo seletivo de íons impresso em tela.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- O gluconato de sódio teve maior efeito positivo na função olfatória comparado com quem usou cloreto de sódio no grupo controle.</li> <li>- Uma diminuição notável na concentração nasal de cálcio foi observada após o tratamento com gluconato de sódio.</li> <li>- O estudo sugere que reduzir os níveis elevados de cálcio melhora a função olfativa.</li> </ul>
<p>Effect of oral steroids on olfactory function in chronic rhinosinusitis with nasal polyps (Papadakis <i>et al.</i>, 2021)</p>	<p>Scopus</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensaio clínico prospectivo e randomizado.</li> <li>- O estudo avaliou os efeitos do tratamento com corticoides orais nos distúrbios olfatórios em pacientes com rinossinusite crônica com pólipos nasais.</li> <li>- 140 pacientes foram divididos em dois grupos: o grupo A recebeu esteroides orais e nasais com lavagem nasal, enquanto o grupo B recebeu apenas os tratamentos nasais.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- O estudo sugere que a combinação de esteroides orais e nasais pode restaurar o olfato precocemente, com potenciais efeitos a longo prazo.</li> </ul>

<p>Effect of nasal corticosteroid in the treatment of anosmia due to COVID-19 A randomised double-blind placebo-controlled study (Rashid; Zgair; Al-ani, 2021)</p>	<p>Scopus</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo.</li> <li>- Os participantes receberam gotas nasais de betametasona ou placebo três vezes ao dia, por até um mês.</li> <li>- 276 pacientes foram incluídos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- O tempo de recuperação da anosmia não foi estatisticamente diferente entre os grupos intervenção e placebo.</li> <li>- O tempo médio de recuperação foi de 7 dias para ambos os grupos.</li> <li>- O uso de betametasona nasal para recuperação de anosmia aguda não é recomendado.</li> </ul>
<p>Effect of Laser Treatment on Olfactory Dysfunction. (Götkas; Lau; Fleiner, 2014)</p>	<p>Scopus</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudo clínico prospectivo.</li> <li>- 30 participantes foram incluídos, sendo que 20 pacientes com hipertrofia de cornetos inferiores e disfunção olfativa entraram no grupo intervenção, enquanto 10 pacientes do grupo controle apresentavam apenas a obstrução nasal.</li> <li>- O estudo avaliou a eficiência do tratamento na função olfatória após a cirurgia com laser.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- O estudo avaliou que o laser de diodo em pacientes com distúrbios olfatórios melhora o fluxo aéreo nasal, mas não melhora em si a função olfatória.</li> <li>- Apenas 30% dos pacientes com disfunção olfatória apresentaram aumento nos escores de teste de identificação de odores.</li> </ul>
<p>Effect of intra-nasal nitrilotriacetic acid trisodium salt in lowering elevated calcium cations and improving olfactory dysfunction in COVID-19 patients (Abdelazim <i>et al.</i>, 2022)</p>	<p>Scopus</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensaio clínico prospectivo randomizado, duplo-cego.</li> <li>- 58 participantes receberam spray nasal de 0,9% de cloreto de sódio no grupo controle ou 2% de ácido nitrilotriacético no grupo intervenção.</li> <li>- Um eletrodo seletivo de íons de pasta de carbono foi desenvolvido para análise de cátions de cálcio.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- O tratamento com NTA melhorou significativamente o desempenho olfatório da anosmia funcional à normosmia saudável.</li> <li>- A concentração de cálcio diminuiu de forma importante após o tratamento com NTA.</li> <li>- O artigo demonstrou relação entre a concentração reduzida de cátions de cálcio e a melhora da função olfativa.</li> </ul>

<p>Effect of Intranasal Insulin on Olfactory Recovery in Patients with Hyposmia A Randomized Clinical Trial. (Rezaeian, 2018)</p>	<p>Pubmed</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensaio clínico randomizado e duplo-cego.</li> <li>- O grupo de intervenção recebeu espuma de gel de insulina intranasal, enquanto o grupo placebo recebeu espuma de gel embebida em solução salina.</li> <li>- Os tratamentos foram administrados duas vezes por semana durante quatro semanas, com avaliações antes e depois da intervenção.</li> <li>- 58 participantes foram incluídos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A insulina intranasal regrediu a hiposmia dentro de 4 semanas de tratamento.</li> <li>- Não houveram efeitos colaterais relatados.</li> </ul>
<p>Dupilumab improves sense of smell and clinical outcomes in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps with anosmia (Lane <i>et al.</i>, 2024)</p>	<p>Pubmed</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensaio clínico randomizado.</li> <li>- O artigo se refere a dois ensaios clínicos projetados para avaliar a eficácia do dupilumabe em pacientes com rinossinusite crônica grave com pólipos nasais.</li> <li>- No estudo SINUS-24, os pacientes receberam dupilumabe 300 mg ou placebo, a cada duas semanas, por 24 semanas. No estudo SINUS-52, os pacientes fizeram o mesmo esquema por 52 semanas, além de um terceiro grupo recebendo dupilumabe 300 mg a cada duas semanas por 24 semanas, depois a cada quatro semanas por 28 semanas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- O dupilumabe melhorou de forma importante o olfato em pacientes com rinossinusite crônica com pólipos nasais, com 14,9% atingindo a normosmia em 24 semanas.</li> <li>- Na semana 24, a proporção de pacientes com anosmia diminuiu para 28,5% no grupo dupilumabe.</li> <li>- Congestão nasal foi um sintoma que apresentou regressão importante.</li> </ul>

<p>Does positive airway pressure therapy improve olfactory function (Koseoğlu <i>et al.</i>, 2017)</p>	<p>Pubmed</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudo clínico de coorte prospectivo.</li> <li>- 30 pacientes com Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) moderada e grave receberam diferentes formas de Pressão Aérea Positiva (PAP) como tratamento.</li> <li>- A duração média do tratamento foi de 88 dias.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- O olfato de pacientes com SAOS melhorou após 3 meses de tratamento com PAP, tanto no limiar olfativo, quanto na identificação e na discriminação de odores.</li> <li>- O estudo destaca a necessidade de mais pesquisas sobre disfunção olfatória na síndrome da apneia obstrutiva do sono.</li> </ul>
<p>Design and Evaluation of a Potential Non-Invasive Neurostimulation Strategy for Treating Persistent Anosmia in Post-COVID-19 Patients (Gracia <i>et al.</i>, 2023)</p>	<p>Scopus</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudo clínico experimental.</li> <li>- Os sinais de EEG foram registrados simultaneamente durante as avaliações olfativas para analisar as áreas de ativação cerebral.</li> <li>- Uma estratégia de neuroestimulação foi aplicada usando Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (tDCS) em regiões cerebrais selecionadas.</li> <li>- Os pacientes foram divididos em grupos onde receberam a tDCS verdadeira e a simulada.</li> <li>- 15 participantes foram incluídos no estudo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A análise de dados de eletroencefalograma revelou variabilidade, complicando as conclusões do tratamento.</li> <li>- Os autores assimilaram que não houve diferença estatística e subjetiva entre os pacientes que fizeram tDCS e dos pacientes que fizeram a intervenção simulada.</li> </ul>

<p>Corticosteroid nasal spray for recovery of smell sensation in COVID-19 patients A randomized controlled trial (Abdelalim <i>et al.</i>, 2021)</p>	<p>Scopus</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensaio clínico prospectivo, randomizado.</li> <li>- 100 pacientes com disfunção olfativa pós-COVID-19 foram incluídos.</li> <li>- O grupo intervenção recebeu spray nasal de furoato de mometasona, uma vez ao dia, por três semanas, além do treinamento olfativo, enquanto o grupo controle recebeu apenas o treinamento.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- O spray nasal de furoato de mometasona não apresentou vantagens sobre o treinamento olfativo no tratamento da anosmia.</li> </ul>
<p>Corticosteroid nasal irrigation as early treatment of olfactory dysfunction in COVID-19 A prospective randomised controlled trial (Tragoonrunsea <i>et al.</i>, 2023)</p>	<p>Pubmed</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensaio clínico randomizado e prospectivo.</li> <li>- O estudo teve como objetivo avaliar a eficácia dos corticosteroides intranasais em pacientes com disfunção de olfato causada por COVID-19.</li> <li>- 213 participantes foram distribuídos em três grupos: sem intervenção, solução salina intranasal e irrigação nasal com corticosteroides.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- O uso de corticoide nasal não apresentou resultados superiores ao uso de solução salina em testes de limiar e identificação.</li> <li>- O grupo de corticoides teve maior melhora no quesito autoavaliação.</li> </ul>

<p>Comparison of the Healing Effect of Nasal Saline Irrigation with Triamcinolone Acetonide Versus Nasal Saline Irrigation alone in COVID-19 Related Olfactory Dysfunction A Randomized Controlled Study (Yildiz <i>et al.</i>, 2022)</p>	<p>Scopus</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensaio clínico randomizado.</li> <li>- 150 pacientes com disfunção do olfato causada por COVID-19 foram incluídos.</li> <li>- Divididos em 3 grupos, o primeiro não recebeu tratamento algum, enquanto o segundo recebeu solução salina intranasal e o terceiro grupo recebeu irrigação salina e spray nasal de triamcinolona acetonida.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- O estudo descobriu que a solução salina nasal e a triamcinolona acetonida melhoraram significativamente a função olfativa em pacientes com COVID-19.</li> <li>- O estudo concluiu que os corticosteroides tópicos são eficazes no tratamento da disfunção olfatória devido à COVID-19.</li> </ul>
<p>Comparison of the effects of nasal steroids and montelukast on olfactory functions in patients with allergic rhinitis (Dalgic <i>et al.</i>, 2017)</p>	<p>Pubmed</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensaio clínico randomizado e prospectivo.</li> <li>- O estudo comparou especificamente os efeitos da terapia com montelucaste e com furoato de mometasona para melhora do olfato em pacientes com rinite alérgica.</li> <li>- Os pacientes foram divididos aleatoriamente em três grupos para tratamento: montelucaste com mometasona, apenas montelucaste e apenas mometasona.</li> <li>- 30 pacientes foram incluídos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Os resultados indicam que o furoato de mometasona foi superior ao montelucaste na melhoria da função olfativa.</li> <li>- No geral, os esteroides intranasais melhoraram a função olfativa ao reduzir a inflamação e aumentar o fluxo de ar na cavidade nasal.</li> </ul>

<p>Comparison of the effect of endoscopic sinus surgery versus medical therapy on olfaction in nasal polyposis (Baradaranfar <i>et al.</i>, 2014)</p>	<p>Pubmed</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensaio clínico prospectivo.</li> <li>- 60 pacientes com pólipos nasais bilaterais foram incluídos.</li> <li>- Os pacientes foram divididos em dois grupos: um recebendo tratamento clínico com fluticasona e outro em tratamento cirúrgico endoscópico.</li> <li>- Ambos os grupos receberam spray nasal de propionato de fluticasona por oito semanas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A taxa de remissão completa dos sintomas foi de 60% no grupo cirúrgico, contra 20% do grupo de tratamento clínico.</li> <li>- Ambos os grupos tiveram melhorias na função olfatória, mas a cirurgia teve maiores índices de melhora.</li> </ul>
<p>Comparative effectiveness of medical and surgical therapy on olfaction in chronic rhinosinusitis a prospective, multi-institutional study. (DeConde <i>et al.</i>, 2014)</p>	<p>Scopus</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudo de coorte prospectivo.</li> <li>- O estudo comparou o impacto do tratamento médico e cirúrgico na função olfatória em pacientes com rinossinusite crônica.</li> <li>- Os pacientes foram divididos em grupo de tratamento clínico e grupo de tratamento cirúrgico, sendo feito por escolha dos pacientes.</li> <li>- 58 pacientes optaram pelo tratamento clínico, enquanto 222 pacientes passaram por cirurgia endoscópica.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Os autores encontraram melhora no olfato em pacientes que passaram por tratamento clínico e cirúrgico, sem diferença significativa entre os grupos.</li> <li>- Um total de 38,6% dos indivíduos com olfato prejudicado retornaram ao olfato normal no acompanhamento.</li> <li>- O estudo destaca evidências limitadas comparando os impactos do manejo médico e cirúrgico na função olfatória.</li> </ul>

<p>Clinical effects of two combinations of olfactory agents on olfactory dysfunction after upper respiratory tract infection during olfactory training. (Qiao <i>et al.</i>, 2020)</p>	<p>Scielo</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensaio clínico randomizado.</li> <li>- 125 pacientes foram divididos em dois grupos.</li> <li>- Os grupos realizaram o mesmo regime de treinamento olfativo, por 24 semanas, com essências diferentes entre os grupos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Os escores de testes olfativos mostraram melhora importante na discriminação e identificação de odores após 3 e 6 meses de treinamento olfativo.</li> <li>- Nenhuma diferença relevante nas pontuações dos escores foi encontrada entre os grupos de teste e controle.</li> </ul>
<p>Budesonide irrigation with olfactory training improves outcomes compared with olfactory training alone in patients with olfactory loss (Nguyen; Patel, 2018)</p>	<p>Scopus</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensaio clínico randomizado.</li> <li>- Os 138 pacientes foram designados para treinamento olfativo com irrigações com solução salina ou budesonida.</li> <li>- O estudo examinou o efeito da adição da budesonida intranasal ao treinamento olfatório em pacientes com perda olfatória.</li> <li>- Os 138 pacientes foram designados para treinamento olfativo com irrigações com solução salina no grupo controle ou budesonida como intervenção.</li> <li>- Ambos os grupos realizaram treinamento olfativo por 6 meses.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- O grupo de irrigação com budesonida teve uma melhora de 43,9%, em comparação com 26,9% no grupo controle.</li> <li>- O estudo indica que adicionar irrigação com budesonida ao treinamento olfativo aumenta a capacidade de recuperação do olfato.</li> </ul>

<p>Alpha-lipoic acid does not improve olfactory training results in olfactory loss due to COVID-19 a double-blind randomized trial. (Figueiredo <i>et al.</i>, 2024)</p>	<p>Scopus</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.</li> <li>- O estudo avaliou o uso de ácido alfa-lipoico oral como adição ao regime de treinamento olfativo.</li> <li>- 100 participantes foram divididos em grupo intervenção e grupo placebo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Não foram encontradas diferenças significativas entre o grupo intervenção e o grupo controle em relação à recuperação olfatória com uso de ácido alfa-lipoico.</li> </ul>
<p>Acupuncture is associated with a positive effect on odour discrimination in patients with postinfectious smell loss—a controlled prospective study (Drews <i>et al.</i>, 2022)</p>	<p>Scopus</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensaio clínico prospectivo, randomizado e cego.</li> <li>- O estudo pesquisou a associação entre acupuntura na disfunção olfativa pós-infecciosa.</li> <li>- 60 participantes com perda do olfato após infecções respiratórias foram incluídos.</li> <li>- Os participantes foram aleatoriamente designados para acupuntura verdadeira ou acupuntura simulada.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Houve melhorias mais proeminentes na função olfatória do grupo de acupuntura verdadeira em comparação com o tratamento de acupuntura simulada.</li> <li>- Os resultados sugerem que a acupuntura pode ser um tratamento complementar eficaz para a perda olfativa pós-infecciosa.</li> <li>- Mais estudos são necessários sobre o uso de acupuntura na perda de olfato.</li> </ul>

<p>A randomised controlled trial of sodium citrate spray for non-conductive olfactory disorders. (Philpott <i>et al.</i>, 2017)</p>	<p>Scopus</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensaio clínico randomizado duplo-cego.</li> <li>- O estudo avaliou a eficácia do spray nasal de citrato de sódio na disfunção olfativa.</li> <li>- 55 pacientes foram divididos entre os que receberam citrato de sódio e os que receberam água estéril, no grupo intervenção e controle, respectivamente.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- O spray nasal de citrato de sódio reduz o cálcio no muco nasal para aumentar a sensibilidade a odores.</li> <li>- Efeitos adversos menores incluem dor de garganta, parestesia nasal, rinorreia leve e coceira.</li> </ul>
<p>A Pilot Study of Short-Course Oral Vitamin A and Aerosolised Diffuser Olfactory Training for the Treatment of Smell Loss in Long COVID (Chung <i>et al.</i>, 2023)</p>	<p>Scopus</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudo clínico randomizado.</li> <li>- A pesquisa avaliou a adição de vitamina A como terapia combinada com treinamento olfativo.</li> <li>- 22 participantes foram incluídos.</li> <li>- Os participantes receberam treinamento olfativo com vitamina A, treinamento isolado ou nenhum tratamento para controle.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Os autores sugerem que a vitamina A via oral de curta duração e o treinamento olfativo são eficazes na disfunção olfatória persistente causada por COVID.</li> </ul>

<p>A multicenter real-life study to determine the efficacy of corticosteroids and olfactory training in improving persistent COVID-19-related olfactory dysfunction. (Pendolino <i>et al.</i>, 2023)</p>	<p>Scopus</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudo de coorte multicêntrico.</li> <li>- O objetivo principal do artigo é investigar a eficácia da combinação de corticosteroides com treinamento olfativo na melhora da disfunção olfatória persistente causada por COVID-19.</li> <li>- Os participantes foram divididos em 3 grupos: terapia combinada, treinamento isolado e sem tratamento para controle.</li> <li>- 44 participantes foram incluídos e acompanhados por 6 meses.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- O estudo descobriu que tanto o tratamento combinado de corticosteroides e treinamento olfativo quanto os que fizeram apenas o treinamento tiveram melhoras importantes em escores olfatórios nos pacientes com disfunção relacionada à COVID-19.</li> <li>- O estudo sugere um benefício adicional do uso de corticoides, mas que não foi mais significativo que apenas o treinamento.</li> </ul>
--	---------------	--	--

Fonte: Elaborado pelo autor (2025)

E as fontes etiológicas das disfunções olfativas presentes nos artigos incluídos, a infecção de vias aéreas superiores é a mais recorrente, principalmente a infecção por SARS-CoV-2, seguida de rinossinusite crônica com pólipos nasais, rinite alérgica, trauma e síndrome da apneia obstrutiva do sono.

De acordo com os modelos de tratamento farmacológico encontrados, o uso de corticoides para o tratamento de disfunções olfativas foi a classe farmacológica mais utilizada nos estudos, sendo que 22 artigos (28,57% do total) buscavam entender os efeitos dos corticosteroides no olfato, tanto como terapia isolada quanto como adjuvante a outras formas de tratamento. Desses 22 artigos, 13 recomendaram o uso de corticoides para o tratamento de alterações do olfato, enquanto os 9 restantes colocaram o uso em dúvida.

Depois do uso de corticoides, o uso de Plasma Rico em Plaquetas (PRP) foi representado em 10 artigos, 12,98% do total, sendo que 8 artigos indicaram o uso da substância enquanto 2 artigos afirmaram que não era eficaz. Dentre o total de artigos, 3 estudos afirmaram que os anticorpos monoclonais possuem efeito positivo no olfato de pacientes com rinossinusite crônica.

Ainda sobre tratamentos farmacológicos, 11 artigos (14,28% do total) discorreram sobre outros ativos, como agentes quelantes de cálcio, insulina, ivermectina, hialuronato de sódio e carbamazepina. O uso de suplementação e fitoterápicos também foi estudado no tratamento de disfunções de olfato, estando presente em 11 publicações, das quais a maioria não demonstrou benefício clínico.

Acerca dos tratamentos não-farmacológicos, o treinamento olfativo foi representado em 9 artigos (11,68%) como tratamento principal, com todos eles recomendando a prática. Além disso, o treinamento olfativo apareceu em outros artigos que utilizavam outras formas de tratamento, com o objetivo de adicionar benefícios à prática, evidenciando o protagonismo do método no tratamento de disfunções do olfato. A busca encontrou 2 artigos sobre tratamento cirúrgico, comparando-o com o tratamento clínico. Um deles afirmou que a eficácia entre ambos é muito semelhante, enquanto o outro evidenciou que o tratamento cirúrgico apresentou resultados superiores. Ademais, foram encontrados artigos sobre acupuntura, terapia experimental de neuroestimulação, uso de laser e oxigênio hiperbárico como práticas alternativas.

## 6 DISCUSSÃO

Os estudos analisados demonstram uma diversidade de abordagens terapêuticas para o tratamento de disfunções olfatórias, com destaque para o uso de corticosteroides em diferentes contextos clínicos, como rinosinusite crônica com pólipos nasais, pós-infecções virais, rinite alérgica, síndrome pós-COVID e disfunção pós-trauma. A eficácia dos corticosteroides também foi comparada a outras terapias, como plasma rico em plaquetas, treinamento olfatório e suplementação vitamínica, com resultados variados.

### 6.1 USO DE CORTICOSTEROIDES

Diversos estudos indicam que o uso de corticosteroides nasais, especialmente o furoato de mometasona, tem mostrado benefícios na melhoria da função olfatória. Por exemplo, Dalgic *et al.* (2017) demonstraram que o furoato de mometasona foi mais eficaz que o montelucaste na recuperação do olfato de pacientes com rinite alérgica, o que foi atribuído à redução da inflamação nasal e à melhoria do fluxo de ar. De forma semelhante, Kasiri *et al.* (2021) evidenciaram que a terapia combinada de treinamento olfatório com o uso de corticosteroides trouxe benefícios adicionais para pacientes com perda olfativa.

A eficácia dos corticosteroides também foi observada em pacientes pós-COVID-19. Yildiz *et al.* (2022) e Vaira *et al.* (2021) relataram que o uso de corticosteroides, como a triancinolona acetonida e a prednisona, resultou em melhorias significativas na recuperação da função olfatória. No entanto, outros estudos indicam que os resultados podem ser menos consistentes. Por exemplo, Schepens *et al.* (2022) não encontraram diferenças significativas em testes de olfato após o uso de prednisolona combinada com treinamento olfatório, sugerindo que, em alguns casos, os corticosteroides não proporcionam um benefício adicional relevante.

Portanto, a combinação de corticosteroides com outras abordagens terapêuticas, como o treinamento olfatório, tem mostrado efeitos variados. Pendolino *et al.* (2023) observaram que pacientes que utilizaram corticosteroides orais e tópicos em conjunto com treinamento olfatório apresentaram melhorias mais significativas nos escores objetivos de olfato, o que corrobora a ideia de que a abordagem combinada pode ser mais eficaz. No entanto, o estudo de Schepens *et al.* (2022) não encontrou tais benefícios, sugerindo que os efeitos podem depender de fatores como o tipo de disfunção olfatória e a dosagem do tratamento.

Embora a maioria dos estudos sugira benefícios do uso de corticosteroides, a variabilidade nos resultados pode ser atribuída a fatores como a dosagem do fármaco, a duração

do tratamento e as características individuais dos pacientes. Algumas pesquisas indicam que o tratamento com corticosteroides orais, como a prednisolona, pode ser eficaz em casos de disfunção olfatória pós-traumática (Bratt *et al.*, 2020), enquanto outros, como o estudo de Rashid, Alaqueedy e Al-Ani (2021), não encontraram diferenças significativas entre o uso de corticosteroides e o placebo.

É importante destacar, também, que o uso de corticosteroides intranasais é considerado seguro, com efeitos colaterais relativamente baixos, como ressaltado por Yildiz *et al.* (2022). No entanto, a aplicação de corticosteroides orais em longo prazo pode ter riscos adicionais, como efeitos adversos em órgãos sistêmicos, o que torna o uso de corticosteroides nasais uma opção preferencial para o tratamento de disfunção olfatória.

Assim, os corticosteroides, particularmente os nasais, têm demonstrado eficácia em alguns casos de disfunção olfatória, especialmente quando combinados com outras terapias, como o treinamento olfatório. Contudo, a heterogeneidade nos resultados destaca a necessidade de mais estudos controlados que determinem as dosagens ideais, regimes terapêuticos e as condições específicas em que os corticosteroides são mais eficazes. Para a prática clínica, a terapia combinada pode ser considerada, principalmente em pacientes com disfunção olfatória pós-COVID, enquanto mais dados clínicos são reunidos.

## 6.2 TREINAMENTO OLFATIVO

O treinamento olfatório clássico, que utiliza quatro odores específicos — rosa, eucalipto, limão e cravo — tem sido amplamente adotado como uma abordagem terapêutica para a recuperação da função olfativa em diversas condições de disfunção. Esse protocolo baseia-se na neuroplasticidade, que sugere que o sistema olfatório pode se adaptar e melhorar sua função com a exposição repetida aos mesmos odores (Yaylaci *et al.*, 2023).

A eficácia do treinamento olfatório foi corroborada por Choi *et al.* (2021), que, em um estudo realizado com indivíduos coreanos com disfunção olfatória pós-infecção viral, utilizaram odores alternativos, como canela, laranja e pêssego. Os resultados mostraram que cerca de 40% dos participantes demonstraram uma recuperação significativa após 12 semanas de treinamento. Esse dado sugere que a técnica pode ser adaptada a diferentes contextos culturais e terapêuticos sem perder a eficácia, o que contrasta com alguns estudos que apontam a necessidade de odores clássicos.

Em relação aos pacientes com disfunção olfatória persistente pós-COVID-19, o treinamento olfatório tem se mostrado uma ferramenta promissora para a recuperação da função

olfativa. Denis *et al.* (2021) destacam que, entre os pacientes que realizaram o treinamento por mais de 28 dias, os índices de melhora foram significativamente mais elevados do que nos que o realizaram por um período inferior. Isso corrobora a ideia de que a duração do treinamento pode ter um impacto relevante nos resultados terapêuticos.

Konstantinidis, Tsakiropoulou e Constantinidis (2016) também investigaram a duração do treinamento, dividindo os pacientes em três grupos, conforme o tempo de tratamento (16 semanas, 56 semanas e grupo controle). Os resultados foram positivos para ambos os grupos, com o grupo de 56 semanas demonstrando uma recuperação superior na identificação de odores. Esse achado reforça a importância do tempo de exposição ao treinamento como fator determinante para a eficácia do tratamento, embora ainda haja divergências sobre a duração ideal para alcançar os melhores resultados.

Entretanto, a modificação do protocolo clássico tem sido explorada em alguns estudos para avaliar se diferentes variações podem trazer benefícios adicionais. Um exemplo disso é o estudo de Altundag, Yilmaz e Kesimili (2022), que aplicaram um treinamento olfatório modificado com a utilização de 12 essências diferentes para tratar pacientes com parosmia pós-COVID-19. O protocolo foi desenvolvido para durar 36 semanas, sendo que a cada 12 semanas, quatro novas essências eram introduzidas. Os resultados mostraram uma regressão mais expressiva da parosmia no grupo que realizou o treinamento modificado. No entanto, o estudo não incluiu um grupo controle com o mesmo número de essências do protocolo clássico, o que limita a interpretação sobre a real necessidade de modificações no número ou tipo de essências.

Essa conclusão é corroborada por Pires *et al.* (2022), que investigaram o impacto do aumento da quantidade de essências no treinamento clássico. O estudo, que dividiu os pacientes em dois grupos (um com 4 essências e outro com 8), não encontrou diferenças significativas nos resultados, sugerindo que a ampliação do número de odores não traz benefícios adicionais ao tratamento. Esse dado reforça a ideia de que o método clássico, com suas 4 essências, é eficaz e não necessariamente precisa ser modificado.

Além disso, é importante destacar que, apesar das evidências favoráveis ao treinamento olfatório, existem limitações que merecem consideração. Vandersteen *et al.* (2022) apontaram que, embora os pacientes relatem uma melhora significativa na qualidade de vida com a recuperação parcial da função olfativa, o processo de regeneração neuronal não parece ser capaz de restaurar completamente o olfato. A pesquisa sugere que, embora o treinamento olfatório seja eficaz, a regeneração completa do sentido olfativo pode não ser alcançada, especialmente nos casos mais graves ou persistentes, como os de pacientes pós-COVID. Além disso, a adesão ao tratamento em períodos prolongados representa um desafio, com muitos pacientes

abandonando o treinamento antes de alcançar os benefícios máximos. Essas questões indicam a necessidade de estudos adicionais para compreender as limitações do tratamento, como a variabilidade nas respostas dos pacientes e a relação entre a gravidade da disfunção e o tempo necessário de treinamento.

Dessa forma, os estudos disponíveis sugerem que o treinamento olfatório é um tratamento eficaz para a disfunção olfatória, especialmente quando realizado de forma consistente e por um período prolongado. A modificação do protocolo, seja em relação ao número de essências ou à duração do tratamento, não parece ser necessária para alcançar bons resultados. No entanto, a variabilidade nos resultados, tanto em termos de eficácia quanto na adesão ao tratamento, indica a necessidade de mais pesquisas para aprimorar os protocolos existentes e definir claramente os parâmetros ideais de tratamento. Investigando aspectos como a personalização do treinamento conforme o perfil do paciente, a intensidade do tratamento e a combinação com outras terapias, é possível desenvolver uma abordagem ainda mais eficaz para a recuperação do olfato, especialmente nos casos pós-COVID.

### 6.3 PLASMA RICO EM PLAQUETAS

O uso do plasma rico em plaquetas (PRP) tem se mostrado promissor no tratamento de disfunções olfatórias, especialmente em pacientes pós-COVID-19. Diversos estudos indicam que o PRP pode promover melhorias significativas na função olfatória, como evidenciado por Evman e Cetin (2023), que observaram uma melhora considerável nos escores de detecção e identificação de odores em pacientes tratados com injeção de PRP, em comparação com o grupo controle.

Da mesma forma, Steffens *et al.* (2022) também reportaram benefícios similares após 30 dias de tratamento com PRP, destacando sua segurança e a maior autoavaliação de melhora no olfato no grupo que recebeu a intervenção. Lechien, Le Bon e Saussez (2022) confirmaram essas observações, mostrando melhoras no limiar, discriminação e identificação olfatória após o uso de PRP, com um tempo médio de percepção de melhora de 3,6 semanas, o que corrobora a eficácia do tratamento.

No entanto, a variabilidade nos resultados entre os estudos aponta para a complexidade do uso do PRP. A pesquisa de Duffy *et al.* (2024), que utilizou PRP tópico, não encontrou resultados significativos na melhoria da função olfatória ao longo de um ano de acompanhamento, sugerindo que a forma de administração pode ter um impacto considerável nos efeitos observados. Esse estudo entra em contraste com outros, como o de Abo El Naga, El

Zaiat e Hamdam (2022), que evidenciou uma taxa de melhora de 50% com a administração de PRP injetável, superior ao grupo controle que não recebeu o tratamento. Além disso, Shawky e Hadeya (2023) defendem que múltiplas injeções de PRP podem trazer melhores resultados, com base no aumento de eficácia observado em estudos como mais de uma aplicação.

A combinação de PRP com outros tratamentos, como ácido hialurônico, também tem sido investigada. Jiang e Chiang (2024) combinaram PRP com ácido hialurônico para tratar anosmia pós-traumática, com resultados positivos, embora a falta de um grupo controle e testes objetivos tenha limitado a robustez dos achados. Já o estudo de Tabrizi *et al.* (2021) observou que a associação entre PRP e cirurgia endoscópica dos seios paranasais não trouxe benefícios adicionais significativos em relação à melhora da função olfatória, sugerindo que o PRP pode não ser eficaz como terapia adjuvante à cirurgia.

Apesar das evidências positivas, a falta de consenso em relação à dosagem ideal, frequência de aplicação e a forma de administração do PRP, bem como a variabilidade dos resultados entre os estudos, indicam a necessidade de mais pesquisas controladas e com amostras maiores. Embora o PRP se mostre uma opção promissora, especialmente para disfunções olfatórias persistentes, como as associadas à COVID-19, os estudos futuros devem investigar melhor as condições ideais para sua aplicação, incluindo protocolos de tratamento mais bem definidos e o impacto da terapia a longo prazo.

#### 6.4 ANTICORPOS MONOCLONAIS

A rinossinusite crônica com polipose nasal é uma inflamação que prejudica o olfato. Estudos têm mostrado que o tratamento com anticorpos monoclonais, como mepolizumabe e dupilumabe, pode melhorar essa função em pacientes. O estudo de MULLOL *et al.* (2024) avaliou o efeito do mepolizumabe, um anticorpo monoclonal contra a interleucina-5 (IL-5), em pacientes com rinossinusite crônica grave com pólipos nasais. Os resultados indicaram uma melhora clínica significativa em sintomas sinonasais, incluindo a função olfativa, conforme medido pelo Sino Nasal Outcome Test (SNOT-22). No entanto, essa melhoria foi mais pronunciada em pacientes com menor grau de disfunção olfatória inicial. Esse achado sugere que o mepolizumabe pode ser mais eficaz nos estágios iniciais ou menos severos da doença, o que pode limitar sua aplicabilidade em pacientes com danos olfatórios mais avançados.

O uso do dupilumabe, outro anticorpo monoclonal que atua sobre a IL-4 e IL-13, também demonstrou benefícios substanciais na função olfativa. De acordo com Lane *et al.* (2024), após 24 semanas de terapia com dupilumabe, 14,9% dos pacientes atingiram

normosmia, comparado a apenas 1,2% no grupo placebo. Além disso, houve uma redução significativa na prevalência de anosmia no grupo tratado com dupilumabe, que caiu de 80,9% para 28,5%, enquanto no grupo placebo a taxa se manteve elevada. Esses resultados reforçam a eficácia do dupilumabe na modulação da inflamação associada à rinosinusite crônica, promovendo a redução da congestão nasal e do tamanho dos pólipos nasais, fatores frequentemente relacionados à disfunção olfatória.

Entretanto, apesar dos resultados positivos, a literatura também destaca algumas limitações. DeConde *et al.* (2014) realizaram uma comparação entre o tratamento clínico e a intervenção cirúrgica em pacientes com rinosinusite crônica com polipose nasal, observando que ambas as abordagens foram eficazes na melhora do olfato, sem uma superioridade clara entre elas. Os pacientes que passaram por cirurgia endoscópica nasal obtiveram uma ligeira melhora adicional em comparação ao grupo clínico, embora o histórico de cirurgia sinusal anterior tenha sido identificado como um fator preditivo de menor recuperação olfatória. Esse dado sugere que a cirurgia pode ser mais eficaz em casos com uma maior obstrução ou deformação anatômica, enquanto os anticorpos monoclonais, com seu efeito anti-inflamatório, parecem ser mais benéficos em pacientes sem essa complicação.

Em contraste, o estudo de Baradaranfar *et al.* (2014) indicou que a cirurgia associada ao uso de corticosteroides intranasais resultou em uma melhoria mais significativa na função olfativa em comparação com o tratamento clínico isolado. A taxa de remissão completa da disfunção olfativa foi de 60% no grupo que passou pela cirurgia endoscópica nasal, seguida do uso de corticóide intranasal e 20% no grupo que fez apenas tratamento clínico. Portanto, a combinação de cirurgia endoscópica nasal com corticoterapia intranasal parece ser mais eficaz na recuperação do olfato do que o tratamento clínico isolado.

Desse modo, os anticorpos monoclonais, como o mepolizumabe e o dupilumabe, representam uma opção promissora no tratamento da rinosinusite crônica com polipose nasal, especialmente em pacientes com sintomas menos graves. No entanto, estudos comparando essas terapias com outras abordagens, como a cirurgia e o tratamento clínico isolado, indicam que a escolha do tratamento ideal depende do perfil específico do paciente, por isso mais estudos são necessários para avaliar os impactos clínicos dessa abordagem combinada.

## 6.5 OUTROS FÁRMACOS ESPECÍFICOS

Diversos agentes farmacológicos foram investigados na busca pela melhoria da função olfatória, incluindo os agentes quelantes de cálcio. Entre eles, o citrato de sódio, aplicado como

spray nasal, foi sugerido como tratamento para disfunções do olfato devido à sua capacidade de reduzir os níveis de cálcio na mucosa nasal. Philpott *et al.* (2017) teorizaram que o citrato de sódio pode aumentar a excitabilidade neuronal olfatória ao se ligar aos íons de cálcio livres. Embora o estudo tenha mostrado uma melhora no olfato dos participantes, o efeito foi temporário, com duração média de cerca de uma hora, sendo considerado sutil.

Por outro lado, Whitcroft *et al.* (2021) não encontraram uma melhora clinicamente relevante com o uso de citrato de sódio, embora tenham observado uma redução significativa na proporção de pacientes com fantosmia, de 17 para 3. Em um estudo anterior, Whitcroft *et al.* (2016) demonstraram que pacientes com hiposmia pós-viral apresentaram uma melhora na identificação de odores após a aplicação de citrato de sódio, ao contrário dos pacientes com hiposmia de outras etiologias. Esses achados sugerem que o citrato de sódio pode ser útil principalmente para pacientes com hiposmia pós-infecciosa, mas com efeitos limitados e transitórios.

Outros agentes quelantes de cálcio, como o sal trissódico do ácido nitrilotriacético (NTA), também foram avaliados no tratamento de disfunções olfatórias. Abdelazim *et al.* (2022) administraram o NTA intranasal e observaram que os pacientes no grupo intervenção evoluíram de anosmia para normosmia, enquanto o grupo controle (que recebeu solução salina) não apresentou melhora significativa. O NTA também foi associado à redução dos íons de cálcio na mucosa nasal. Esses achados reforçam a hipótese de que a remoção do excesso de cálcio pode ser benéfica na recuperação da função olfatória. Estudos semelhantes com outros agentes quelantes, como o gluconato de sódio (Abdelazim, M.; Abdelazim, A., 2022) e o ácido dietilenotriaminopentacético (Imam *et al.* 2023), também relataram melhorias na função olfatória, embora com resultados variáveis em termos de duração e magnitude da resposta.

No entanto, é importante destacar que a eficácia dos agentes quelantes de cálcio não é uniforme e parece depender da etiologia da disfunção olfatória. Por exemplo, os estudos com pirofosfato de tetrassódio mostraram uma redução significativa na disfunção em 81% dos pacientes tratados, em contraste com grupo placebo, o que sugere que a intervenção pode ser particularmente eficaz em certos contextos. Por outro lado, nem todos os pacientes responderam da mesma maneira, o que indica que mais pesquisas são necessárias para identificar os fatores que influenciam a resposta ao tratamento (Abdelazim, M.; Abdelazim, A.; Moneir, 2022).

No que diz respeito à carbamazepina, o estudo de Vasconcelos *et al.* (2022) investigou seu uso na recuperação do olfato, com base na teoria de que ela poderia estabilizar a membrana neuronal em caso de anosmia devido a danos neuronais. Embora tenha sido observada alguma

melhora na percepção olfativa, o pequeno número de participantes e os efeitos colaterais, como sonolência e tontura, limitam a aplicabilidade dessa abordagem.

Em relação a outras abordagens farmacológicas, a insulina intranasal foi hipotetizada como uma possível terapia para hiposmia em um estudo de Rezaeian (2018), que demonstrou melhora significativa na função olfatória em pacientes tratados com insulina, sugerindo que ela poderia estimular a regeneração da mucosa olfatória por meio de fatores de crescimento. Contudo, é necessário mais aprofundamento para validar essa intervenção, uma vez que o estudo teve uma amostra pequena e não controlada.

Por fim, a ivermectina intranasal foi testada por Aref *et al.* (2022) em pacientes com anosmia pós-COVID. Embora tenha acelerado a recuperação inicial, os efeitos a longo prazo não mostraram diferença significativa em comparação ao placebo. Esse achado sugere que a ivermectina não representa uma opção terapêutica eficaz para a anosmia prolongada causada pelo SARS-CoV-2.

Embora alguns agentes farmacológicos mostrem potencial, é necessário mais estudos para determinar os tratamentos mais eficazes e as condições em que são benéficos. A variabilidade nos resultados e a falta de evidências consistentes indicam que futuras pesquisas devem abordar limitações metodológicas. Em síntese, tratamentos farmacológicos têm potencial na recuperação do olfato, especialmente em casos pós-infecciosos ou de anosmia associada à COVID-19, mas mais estudos são necessários para avaliar sua eficácia e segurança.

## 6.6 USO DE VITAMINAS E SUPLEMENTAÇÕES

O uso de vitaminas e suplementos como adjuvantes no tratamento de disfunções olfatórias pós-COVID-19 tem sido investigado em diversos estudos, com resultados variados. Kobayashi *et al.* (2023) avaliaram a eficácia do fitoterápico japonês tokishakuyakusan (TSS) e da vitamina B12 na recuperação da função olfatória pós-infecção. O estudo dividiu os participantes em dois grupos: um que recebeu TSS e outro que recebeu mecobalamina durante 24 semanas. Os autores relataram melhorias em ambos os grupos, com intervenção mais eficaz quando realizada nos primeiros três meses após o início dos sintomas. No entanto, a ausência de grupo controle e o uso de métodos próprios de avaliação, não padronizados internacionalmente, limitam a generalização dos resultados.

A medicina Kampo, outro sistema de fitoterapia, foi explorada por Ono *et al.* (2022) para tratar a perda olfativa associada à COVID-19. Nesse estudo, diferentes formulações fitoterápicas foram administradas de acordo com os sintomas dos pacientes. Os resultados

mostraram uma leve superioridade do grupo intervenção em comparação ao grupo controle. Embora promissores, esses achados destacam a necessidade de mais estudos controlados para confirmar a eficácia da medicina Kampo.

No que diz respeito à suplementação vitamínica, Cantone *et al.* (2024) investigaram a combinação entre palmitoiletanolamida ultramicronizada e luteolina (umPEA-LUT), treinamento olfativo e ácido alfa-lipóico (ALA) como estratégias para tratar parosmia refratária ao treinamento olfatório. A associação do umPEA-LUT com o treinamento mostrou os melhores resultados após seis meses de tratamento, sugerindo que a modulação da neuroinflamação pode ser benéfica na recuperação da função olfatória. Esses achados são consistentes com os de Di Stadio *et al.* (2023b), que reforçam o papel do umPEA-LUT na recuperação da função olfatória, especialmente quando combinado com o treinamento olfatório. Contudo, a evidência ainda é limitada, e a combinação de tratamentos não mostrou benefícios significativos em todos os casos, principalmente no tratamento de parosmia, o que aponta para a necessidade de mais pesquisas focadas nesse aspecto.

Em outro estudo com o umPEA-LUT, De Luca *et al.* (2022) observaram uma redução da parosmia em todos os grupos estudados, especialmente naqueles que combinaram o suplemento com o treinamento olfativo. A pesquisa fortalece a ideia de que a combinação de tratamentos pode ser mais eficaz, embora os resultados ainda necessitem de mais confirmações. Di Stadio *et al.* (2022) corroboram esses achados, destacando que 92% dos pacientes tratados com a combinação de umPEA-LUT e treinamento olfativo apresentaram melhores resultados, enquanto os que utilizaram o treinamento isoladamente tiveram respostas mais modestas. Porém, a eficácia dessa combinação parece ser mais evidente em casos de anosmia e hiposmia, com uma resposta menos pronunciada na parosmia.

Por outro lado, Gellrich *et al.* (2024) sugeriram que a suplementação com umPEA-LUT, isolada ou combinada com treinamento olfativo, não trouxe benefícios clínicos significativos, especialmente em relação à discriminação e identificação de odores. Esses resultados contrastam com os achados de estudos anteriores, que indicaram um efeito mais substancial do suplemento. Apesar disso, os dados sobre a segurança do uso de umPEA-LUT permanecem positivos e sua combinação com treinamentos olfativos continua sendo uma opção viável para disfunções olfatórias pós-COVID-19 e, possivelmente, de outras etiologias.

Outros suplementos, como o ômega-3, também foram avaliados. Hernandez *et al.* (2022) relataram que o ômega-3 possui propriedades anti-inflamatórias e neuroprotetoras que poderiam beneficiar a recuperação do olfato. No entanto, os autores não encontraram diferenças significativas entre os grupos que receberam o suplemento e os que fizeram apenas o

treinamento olfativo. Apesar dos efeitos teóricos do ômega-3, a suplementação não demonstrou um impacto clínico relevante.

Por outro lado, a vitamina A foi explorada por Chung *et al.* (2023) e Taheri *et al.* (2024) como suplemento adjuvante ao treinamento olfativo. Ambos os estudos observaram que a vitamina A poderia fornecer benefícios adicionais ao treinamento, com Chung *et al.* (2023) mostrando melhorias significativas na conectividade neural e desempenho nos testes olfatórios. Esses resultados indicam que a vitamina A, quando administrada por um período curto, pode ser uma opção segura e eficaz para complementar o treinamento olfativo.

Em contraste, Figueiredo *et al.* (2024) não encontraram benefícios significativos do ácido alfa-lipóico isolado, sugerindo que sua utilização como suplemento para disfunções olfatórias seja questionada, dado que os resultados não superaram os obtidos com o treinamento olfativo isolado.

Por último, Garcia *et al.* (2024) investigaram uma combinação de suplementos (melatonina, citrato de sódio tópico e multivitamínico) com treinamento olfativo. Embora o estudo tenha sugerido que a suplementação não proporcionou melhorias adicionais significativas, ele reforça a centralidade do treinamento olfativo como a principal intervenção terapêutica em disfunções olfatórias, especialmente após infecções virais como a COVID-19. Logo, a combinação de suplementos com o treinamento olfativo mostra-se promissora, mas mais estudos controlados são necessários para determinar quais combinações são mais eficazes, quais dosagens são ideais e quais mecanismos subjacentes explicam os resultados observados.

## 6.7 PRÁTICAS ALTERNATIVAS

A medicina tradicional chinesa, por meio da acupuntura, foi explorada em diversos estudos sobre disfunções olfatórias. Drews *et al.* (2022) conduziram um estudo randomizado com 60 pacientes, avaliando o efeito da acupuntura real e simulada no olfato. O grupo que recebeu acupuntura real obteve uma melhora na discriminação de odores. Embora esses resultados sugiram um benefício da acupuntura para aspectos específicos da função olfatória, a falta de uma melhora global e a ausência de diferença significativa entre os grupos indicam limitações na aplicabilidade clínica dessa prática.

Outro estudo, de Dai, Pang e Yu (2016), investigou os efeitos da acupuntura utilizando pontos específicos para tratamento de disfunções olfativas, aplicando a técnica três vezes por semana durante três meses. Os resultados mostraram que 44% dos pacientes submetidos à acupuntura apresentaram melhora, enquanto no grupo controle essa taxa foi de 16%. Essa

pesquisa sugere que a acupuntura pode ser mais eficaz em pacientes com hiposmia em comparação com aqueles que sofrem de anosmia, possivelmente devido à estimulação da microcirculação sanguínea, mas o estudo não fornece evidências robustas para uma aplicação generalizada.

Além da acupuntura, outras abordagens alternativas foram avaliadas, como a neuroestimulação não invasiva. Gracia *et al.* (2023) avaliaram o uso de estimulação transcraniana por corrente contínua (tDCS) em pacientes pós-COVID-19 com anosmia persistente. Embora o grupo de intervenção tenha apresentado resultados objetivos melhores em termos de atividade cerebral, a comparação entre o grupo placebo e o grupo tratamento não revelou diferenças estatisticamente significativas, sugerindo que, apesar do potencial teórico da (tDCS), os resultados clínicos não foram favoráveis. Além disso, a falta de uma correlação clara entre as áreas estimuladas e os achados do EEG levanta dúvidas sobre a metodologia aplicada, o que limita a interpretação dos resultados.

Outro estudo relevante foi conduzido por Koseoğlu *et al.* (2017), que investigou o impacto da pressão positiva nas vias aéreas (PAP), tratamento padrão para apneia obstrutiva do sono (SAOS), sobre a função olfatória. A pesquisa demonstrou que após três meses de uso do PAP os pacientes com SAOS apresentaram uma melhora na discriminação e identificação de odores, o que pode ser atribuído à redução da hipóxia intermitente e à melhora na qualidade do sono. Embora esses resultados sejam promissores, o estudo não forneceu informações detalhadas sobre a frequência da aplicação do PAP, o que limita a extrapolação dos resultados.

Já o estudo de Göktas *et al.* (2011) avaliou a redução dos cornetos nasais inferiores por laser de diodo em pacientes com disfunção olfatória associada à hipertrofia dessas estruturas. Mesmo o tratamento aumentando o fluxo nasal, os resultados da função olfativa não mostraram melhorias significativas após dois meses de acompanhamento, indicando que a simples redução da obstrução nasal não foi suficiente para restaurar o olfato de forma eficiente.

No caso da olfatopatia diabética, Veyseller *et al.* (2016) investigaram o uso da oxigenoterapia hiperbárica para melhorar a função olfatória em pacientes com neuropatia diabética. A pesquisa observou melhorias na função olfatória de pacientes com hiposmia grave, que conseguiram recuperar uma função olfatória leve ou até normosmia após as sessões de oxigênio hiperbárico. Embora esses resultados sejam promissores, é necessário mais estudos para validar a eficácia e a aplicabilidade clínica dessa abordagem terapêutica.

Por fim, Sales *et al.* (2023) avaliaram o uso da fotobiomodulação intranasal para tratar a disfunção olfatória persistente pós-COVID-19, com 16 sessões de laserterapia. Os resultados subjetivos indicaram uma melhora no olfato em todos os pacientes, mas um dos participantes

apresentou regressão dos ganhos após seis meses. Além disso, o número reduzido de participantes e a ausência de um grupo controle limitam a interpretação desses achados, apontando para a necessidade de mais estudos, com amostras maiores e protocolos mais robustos.

Embora as abordagens alternativas, como a acupuntura, a neuroestimulação e terapias como a oxigenoterapia hiperbárica apresentem resultados promissores, os achados devem ser interpretados com cautela. A variabilidade nos resultados, a falta de grupos controle em alguns estudos e a pequena amostra de participantes em outros limitam a generalização desses tratamentos. Para que essas práticas se consolidem como opções terapêuticas viáveis, mais estudos controlados e de maior escala são necessários. Em casos de disfunção olfatória pós-COVID-19, por exemplo, a combinação de terapias tradicionais, como o treinamento olfatório, com abordagens alternativas, como a acupuntura ou a fotobiomodulação, poderia ser considerada, mas a segurança e a eficácia desses tratamentos devem ser mais bem estabelecidas em ensaios clínicos mais rigorosos.

## 6.8 LIMITAÇÕES E IMPORTÂNCIA DO ESTUDO

Embora esta revisão de escopo tenha fornecido uma análise abrangente das opções terapêuticas para disfunções olfatórias, algumas limitações podem ser reconhecidas. Uma das principais limitações é a heterogeneidade dos estudos incluídos, com variações nos métodos de tratamento, nos tipos de disfunções olfativas abordadas e nas populações estudadas. A diversidade metodológica entre os estudos dificulta a comparação direta e a formação de recomendações uniformes, além de comprometer a validade das conclusões sobre a eficácia de determinados tratamentos.

Outro ponto importante é que muitos dos estudos analisados não apresentaram grupos controle robustos ou randomização dos resultados. A ausência de tais controles limita a capacidade de inferir com certeza sobre a causalidade e os efeitos específicos de cada intervenção. Além disso, a amostra de estudos focados em terapias alternativas, como acupuntura ou oxigênio hiperbárico, é relativamente pequena e, embora apresente resultados promissores, carece de evidências conclusivas sobre sua eficácia e aplicabilidade clínica.

Para mitigar essas limitações, foram seguidas rigorosas diretrizes metodológicas da metodologia PRISMA, que garantiram a transparência e a consistência na seleção e avaliação dos estudos. A utilização de plataformas como o Rayyan permitiu uma triagem eficiente e a redução de duplicidades, além de garantir que os artigos selecionados estivessem alinhados com

os objetivos da revisão. Além disso, a análise foi focada apenas em artigos revisados por pares e publicados entre 2014 e 2024, o que assegurou a inclusão de pesquisas recentes e de relevância para o panorama atual.

Este estudo é relevante por oferecer uma visão abrangente das terapias para disfunções olfatórias, particularmente no contexto pós-COVID-19, quando essas condições se tornaram mais prevalentes. A recuperação da função olfatória tem um impacto substancial na qualidade de vida dos pacientes, tornando fundamental a identificação de tratamentos eficazes. A pesquisa explora abordagens terapêuticas, como corticosteroides, treinamento olfativo e tratamentos alternativos, destacando a necessidade de abordagens personalizadas.

A pesquisa não apenas analisa tratamentos convencionais, mas também explora terapias alternativas, ampliando as opções para os profissionais de saúde. Além disso, o estudo contribui para a melhoria dos protocolos terapêuticos, fornecendo informações importantes sobre a eficácia e as limitações das terapias, o que pode auxiliar os profissionais de saúde na escolha dos tratamentos mais adequados. A análise também aponta para a necessidade de mais estudos, especialmente sobre a combinação de terapias e o uso de tratamentos inovadores considerados promissores, como PRP e anticorpos monoclonais, mas que ainda requerem mais evidências. Com isso, o estudo abre caminho para futuras pesquisas, permitindo a implementação de tratamentos mais eficientes e a melhoria do cuidado clínico multidisciplinar para disfunções olfatórias.

## 7 CONCLUSÃO

Este estudo evidenciou que o treinamento olfativo e os corticosteroides nasais são as terapias mais eficazes para disfunções olfatórias, especialmente após infecções virais como a COVID-19. O treinamento olfativo mostrou benefícios significativos, especialmente quando realizado de forma prolongada e consistente. Já os corticosteroides, particularmente os nasais, foram eficazes em condições como rinosinusite crônica e disfunções pós-infecção. Terapias como PRP e anticorpos monoclonais também mostraram resultados promissores, embora ainda necessitem de mais estudos para validar sua eficácia. Abordagens alternativas, como acupuntura e fotobiomodulação, apresentaram resultados iniciais positivos, mas carecem de evidências mais robustas. Em síntese, a combinação de terapias farmacológicas e não-farmacológicas, com ênfase no treinamento olfativo, mostra-se como a abordagem mais promissora para o tratamento de disfunções olfatórias.

## REFERÊNCIAS

- ABDELALIM, A. A. *et al.* Corticosteroid nasal spray for recovery of smell sensation in COVID-19 patients: A randomized controlled trial. **American Journal of Otolaryngology - Head and Neck Medicine and Surgery**, [s.l.], v. 42, n. 2, p. 1-6, 2021.
- ABDELAZIM, M. H. *et al.* Effect of intra-nasal nitrilotriacetic acid trisodium salt in lowering elevated calcium cations and improving olfactory dysfunction in COVID-19 patients. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, [s.l.], v. 279, n. 9, p. 4623-4628, 2022.
- ABDELAZIM, M. H.; ABDELAZIM, A. H. Effect of sodium gluconate on decreasing elevated nasal calcium and improving olfactory function post COVID-19 infection. **American Journal of Rhinology and Allergy**, [s.l.], v. 36, n. 6, p. 841-848, 2022.
- ABDELAZIM, M. H.; ABDELAZIM, A. H.; MONEIR, W. The effect of intra-nasal tetra sodium pyrophosphate on decreasing elevated nasal calcium and improving olfactory function post COVID-19: a randomized controlled trial. **Allergy, Asthma and Clinical Immunology**, [s.l.], v. 18, p. 1-7, 2022.
- ABO EL NAGA, H. A.; EL ZAIAT, R. S.; HAMDAN, A. M. The potential therapeutic effect of platelet-rich plasma in the treatment of post-COVID-19 parosmia. **The Egyptian Journal of Otolaryngology**, v. 38, p. 1-6, 2022.
- ALARFAJ, A. A. *et al.* Olfactory dysfunction following COVID-19 and the potential benefits of olfactory training. **Journal of Clinical Medicine**, [s.l.], v. 12, n. 14, p. 1-12, 2023.
- ALMEIDA, Y. P. de O.; DIAS, M. F. de M.; ROCHA, K. W. Avaliação olfatória em pós-operatório de rinossinusite crônica com polipose nasal: revisão sistemática integrativa. **Brazilian Journal of Health Review**, [s.l.], v. 7, n. 5, p. 1-14, 2024.
- ALTUNDAG, A.; YILMAZ, E.; KESIMLI, M. C. modified olfactory training is an effective treatment method for COVID-19 induced parosmia. **Laryngoscope**, [s.l.], v. 132, p. 1433-1438, 2022.
- AREF, Z. F. *et al.* Possible role of ivermectin mucoadhesive nanosuspension nasal spray in recovery of post-COVID-19 anosmia. **Infection and Drug Resistance**, [s.l.], v. 15, p. 5483-5494, 2022.
- ATTEMS, J.; WALKER, L.; JELLINGER, K. A. Olfaction and aging: a mini-review. **Gerontology**, [s.l.], v. 61, n. 6, p. 485-490, 2015.
- BARADARANFAR, M. H. *et al.* Comparison of the effect of endoscopic sinus surgery versus medical therapy on olfaction in nasal polyposis. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, [s.l.], v. 271, n. 2, p. 311-316, 2014.
- BEAR, M. F.; CONNORS, B. W.; PARADISO, M. A. **Neurociências**: desvendando o sistema nervoso. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.
- BÉRUBÉ, S. *et al.* Olfactory Training Impacts Olfactory Dysfunction Induced by COVID-19: A Pilot Study. **ORL**, [s.l.], v. 85, n. 2, p. 57-66, 2023.

BRATT, M. *et al.* Treatment of posttraumatic olfactory dysfunction with corticosteroids and olfactory training. **Acta Oto-Laryngologica**, [s.l.], v. 140, n. 9, p. 761-767, 2020.

CANTONE, E. *et al.* Persistent COVID-19 parosmia and olfactory loss post olfactory training: randomized clinical trial comparing central and peripheral-acting therapeutics. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, [s.l.], v. 281, n. 7, p. 3671-3678, 2024.

CARVALHO, B. D. de *et al.* Smell dysfunction resulting from COVID-19: an integrative literature review. **Research, Society and Development**, [s.l.], v. 12, n. 10, p. e56121043464, 2023.

CHEN, Z. *et al.* Olfactory impairment and the risk of cognitive decline and dementia in older adults: a meta-analysis. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, [s.l.], v. 87, p. 94-102, 2021.

CHOI, B. Y. *et al.* Effects of olfactory training in patients with postinfectious olfactory dysfunction. **Clinical and Experimental Otorhinolaryngology**, [s.l.], v. 14, n. 1, p. 88-92, 2021.

CHUNG, T. W-H. A pilot study of short-course oral vitamin a and aerosolised diffuser olfactory training for the treatment of smell loss in long COVID. **Brain Sciences**, [s.l.], v. 13, n. 7, p. 1-17, 2023.

CIOFALO, A. *et al.* Olfactory dysfunction in acute rhinosinusitis: intranasal sodium hyaluronate as adjuvant treatment. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, v. 274, n. 2, p. 803-808, 2017.

COSTA, L. G. *et al.* Effects of air pollution on the nervous system and its possible role in neurodevelopmental and neurodegenerative disorders. **Pharmacology & therapeutics**, [s.l.], v. 210, p. 1-47, 2020.

DAI, Q.; PANG, Z.; YU, H. Recovery of olfactory function in postviral olfactory dysfunction patients after acupuncture treatment. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, [s.l.], v. 2016, p. 1-6, 2016.

DALGIC, A. *et al.* Comparison of the effects of nasal steroids and montelukast on olfactory functions in patients with allergic rhinitis. **European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases**, [s.l.], v. 134, n. 4, p. 213-216, 2017.

DE LUCA, P. *et al.* Effect of ultra-micronized palmitoylethanolamide and luteolin on olfaction and memory in patients with long COVID: results of a longitudinal study. **Cells**, [s.l.], v. 11, n. 1, p. 1-13, 2022.

DECONDE, A. S. *et al.* Comparative effectiveness of medical and surgical therapy on olfaction in chronic rhinosinusitis: A prospective, multi-institutional study. **International Forum of Allergy and Rhinology**, v. 4, n. 9, p. 725-733, 2014.

DENIS, F. *et al.* Olfactory training and visual stimulation assisted by a web application for patients with persistent olfactory dysfunction after SARS-CoV-2 infection: observational study. **Journal of Medical Internet Research**, [s.l.], v. 23, n. 5, p. e29583, 2021.

DI STADIO, A. *et al.* Parosmia COVID-19 Related treated by a combination of olfactory training and ultramicronized PEA-LUT: a prospective randomized controlled trial. **Biomedicines**, [s.l.], v. 11, n. 4, p. 1-10, 2023a.

DI STADIO, A. *et al.* Treatment of COVID-19 olfactory dysfunction with olfactory training, palmitoylethanolamide with luteolin, or combined therapy: a blinded controlled multicenter randomized trial. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, [s.l.], v. 280, p. 4949-4961, 2023b.

DI STADIO, A. *et al.* Ultramicronized palmitoylethanolamide and luteolin supplement combined with olfactory training to treat post-COVID-19 olfactory impairment: a multi-center double-blinded randomized placebo- controlled clinical trial. **Current Neuropharmacology**, [s.l.], v. 20, n. 10, p. 2001-2012, 2022.

DOTY, R. L. Olfactory dysfunction in neurodegenerative diseases: is there a common pathological substrate? **The Lancet Neurology**, [s.l.], v. 16, n. 6, p. 478-488, 2017.

DOTY, R. The olfactory system and its disorders. seminars in neurology. **Thieme**, [s.l.], v. 29, n. 1, p. 74-81, 2009.

DREWS, T. *et al.* Acupuncture is associated with a positive effect on odour discrimination in patients with postinfectious smell loss – a controlled prospective study. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, [s.l.], v. 279, n. 3, p. 1329-1334, 2022.

DUAN, H. G.; JI, F.; YAN, M. X. Treatment of postinfectious olfactory dysfunction using corticosteroids. **Ear, Nose and Throat Journal**, [s.l.], v. 103, n. 2, p. NP108-NP112, 2024.

DUFFY, A. *et al.* Topical platelet-rich plasma as a possible treatment for olfactory dysfunction – a randomized controlled trial. **International Forum of Allergy and Rhinology**, [s.l.], v. 14, n. 9, p. 1455-1464, 2024.

EVMAN, M. D.; CETIN, Z. E. Effectiveness of platelet-rich plasma on post-COVID chronic olfactory dysfunction. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [s.l.], v. 69, n. 11, p. 1-5, 2023.

FIGUEIREDO, L. P. *et al.* Alpha-lipoic acid does not improve olfactory training results in olfactory loss due to COVID-19: a double-blind randomized trial. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, [s.l.], v. 90, n. 1, p. 1-9, 2024.

FONSECA, H. G. da; COSTA, E. C. Anosmia: descrição desta condição por profissionais de saúde e relatos de pessoas que convivem com a condição. **Revista Enfermagem Atual In Derme**, [s.l.], v. 95, n. 35, p. e-021136, 2021.

FORNAZIERI, M. A. *et al.* Main causes and diagnostic evaluation in patients with primary complaint of olfactory disturbances. **Brazilian journal of otorhinolaryngology**, [s.l.], v. 80, n. 3, p. 202-207, 2014.

FRASNELLI, J. *et al.* Olfactory function in acute traumatic brain injury. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, [s.l.], v. 140, p. 68-72, 2016.

FULLARD, M. E.; MORLEY, J. F.; DUDA, J. E. Olfactory dysfunction as an early biomarker in Parkinson's disease. **Neuroscience bulletin**, [s.l.], v. 33, p. 515-525, 2017.

GAINES, A. Olfactory disorders. **American journal of rhinology & allergy**, v. 27, suppl. 3, p. S45-S47, 2013.

GARCIA, E. C. D. *et al.* Investigating the efficacy of melatonin, topical sodium citrate, and multivitamin with zinc as a potential treatment for postinfectious loss of smell. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, [s.l.], v. 90, n. 6, p. 1-6, 2024.

GELLRICH, J. *et al.* Palmitoylethanolamide and Luteolin for Postinfectious Olfactory Disorders: How Clinically Meaningful Is Its Effect? **ORL**, [s.l.], v. 86, p. 118-123, 2024.

GENETZAKI, S. *et al.* Postinfectious olfactory dysfunction: oral steroids and olfactory training versus olfactory training alone: is there any benefit from steroids? **ORL**, [s.l.], v. 83, n. 6, p. 387-394, 2021.

GÖKTAS, Ö.; LAU, L.; FLEINER, F. Effect of laser treatment on olfactory dysfunction. **Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery**, [s.l.], v. 66, p. 173-179, 2011.

GRACIA, D. I. *et al.* Design and evaluation of a potential non-invasive neurostimulation strategy for treating persistent anosmia in post-COVID-19 patients. **Sensors**, [s.l.], v. 23, n. 13, p. 1-19, 2023.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de fisiologia médica**. 14. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2021.

HANNUM, M. E. *et al.* Objective sensory testing methods reveal a higher prevalence of olfactory loss in COVID-19–positive patients compared to subjective methods: a systematic review and meta-analysis. **Chemical Senses**, [s.l.], v. 45, n. 9, p. 865-874, 2020.

HAUTEFORT, C. *et al.* Local budesonide therapy in the management of persistent hyposmia in suspected non-severe COVID-19 patients: results of a randomized controlled trial. **International Journal of Infectious Diseases**, [s.l.], v. 136, p. 70-76, 2023.

HERNANDEZ, A. K. *et al.* Omega-3 supplementation in postviral olfactory dysfunction: a pilot study. **Rhinology**, v. 60, n. 2, p. 139-144, 2022.

HERZ, R. S. A naturalistic analysis of autobiographical memories triggered by olfactory visual and auditory stimuli. **Chemical senses**, [s.l.], v. 29, n. 3, p. 217-224, 2004.

HINTSCHICH, C. A. *et al.* Topical administration of mometasone is not helpful in post-COVID-19 olfactory dysfunction. **Life**, [s.l.], v. 12, n. 10, p. 1-7, 2022.

HOOVER, K C. Smell with inspiration: the evolutionary significance of olfaction. **American Journal of Physical Anthropology**, v. 143, n. S51, p. 63-74, 2010.

HOSSEINPOOR, M. *et al.* Intranasal corticosteroid treatment on recovery of long-term olfactory dysfunction due to COVID-19. **Laryngoscope**, [s.l.], v. 132, n. 11, p. 2209-2216, 2022.

HUMMEL, T. *et al.* Olfactory function and olfactory disorders. **Laryngo-rhino-otologie**, [s.l.], v. 102, S 01, p. S67-S92, 2023.

IMAM, M. S. *et al.* Efficacy of pentasodium diethylenetriamine pentaacetate in ameliorating anosmia post COVID-19. **American Journal of Otolaryngology - Head and Neck Medicine and Surgery**, [s.l.], v. 44, n. 4, p. 1-7, 2023.

JAVED, N. *et al.* COVID-19 loss of taste and smell: potential psychological repercussions. **Pan African Medical Journal**, [s.l.], v. 43, n. 1, p. 1-11, 2022.

JIANG, R.-S.; CHIANG, Y.-F. The effect of platelet-rich plasma and hyaluronic acid nasal injections in the treatment of traumatic olfactory dysfunction. **Ear, Nose & Throat Journal**, [s.l.], p. 1-8, 2024. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/01455613241291710>. Acesso em: 25 fev. 2025.

KANJANAUMPORN, J. *et al.* Smell and taste dysfunction in patients with SARS-CoV-2 infection: A review of epidemiology, pathogenesis, prognosis, and treatment options. **Asian Pacific journal of allergy and immunology**, [s.l.], v. 38, n. 2, p. 69-77, 2020.

KASIRI, H. *et al.* Mometasone furoate nasal spray in the treatment of patients with COVID-19 olfactory dysfunction: A randomized, double blind clinical trial. **International Immunopharmacology**, [s.l.], v. 98, p. 1-6, 2021.

KHARLAMOVA, A. S. *et al.* Primary and secondary olfactory centres in human ontogeny. **Neuroscience Research**, [s.l.], v. 190, p. 1-16, 2023.

KLIMEK, L. *et al.* Olfaction in patients with allergic rhinitis: an indicator of successful MP-AzeFlu therapy. **International Forum of Allergy and Rhinology**, [s.l.], v. 7, n. 3, p. 287-292, 2016.

KOBAYASHI, M. *et al.* Efficacy of tokishakuyakusan and mecobalamin on post-infectious olfactory dysfunction: A prospective multicenter study. **Auris Nasus Larynx**, [s.l.], v. 51, n. 1, p. 99-105, 2024.

KONSTANTINIDIS, I.; TSAKIROPOULOU, E.; CONSTANTINIDIS, J. Long term effects of olfactory training in patients with post-infectious olfactory loss. **Rhinology**, [s.l.], v. 54, n. 2, p. 170-175, 2016.

KOSEOĞLU, S. *et al.* Does positive airway pressure therapy improve olfactory function? **International Forum of Allergy and Rhinology**, [s.l.], v. 7, n. 6, p. 557-560, 2017.

- LANE, A. P. *et al.* Dupilumab improves sense of smell and clinical outcomes in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps with anosmia. **Current Medical Research and Opinion**, [s.l.], v. 41, n. 1, p. 53-59, 2024.
- LASHEEN, H.; ABOU-ZEID, M. A. Olfactory mucosa steroid injection in treatment of post-COVID-19 olfactory dysfunction: a randomized control trial. **Egyptian Journal of Otolaryngology**, [s.l.], v. 39, p. 1-7, 2023.
- LE BON, S. D. *et al.* Efficacy and safety of oral corticosteroids and olfactory training in the management of COVID-19-related loss of smell. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, [s.l.], v. 278, n. 8, p. 3113-3117, 2021.
- LECHIEN, J. R. *et al.* Prevalence and 6-month recovery of olfactory dysfunction: a multicentre study of 1363 COVID-19 patients. **Journal of internal medicine**, [s.l.], v. 290, n. 2, p. 451-461, 2021.
- LECHIEN, J. R.; LE BON, S. D.; SAUSSEZ, S. Platelet-rich plasma injection in the olfactory clefts of COVID-19 patients with long-term olfactory dysfunction. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, [s.l.], v. 280, n. 5, p. 2351-2358, 2022.
- LIU, Z. Y. *et al.* Post-viral olfactory loss and parosmia. **BMJ medicine**, [s.l.], v. 2, n. 1, e000382, 2023.
- LUKE, L. *et al.* Investigations and Outcomes for Olfactory Disorders. **Current Otorhinolaryngology Reports**, [s.l.], v. 10, n. 4, p. 377-384, 2022.
- MARTINS JR, C. R. *et al.* **Semiologia neurológica**. Rio de Janeiro: Revinter, 2017.
- MERRICK, C. *et al.* The olfactory system as the gateway to the neural correlates of consciousness. **Frontiers in Psychology**, [s.l.], v. 4, p. 1-15, 2014.
- MOHAMADY, A. A. *et al.* Therapeutic effect of combined oral vitamin a and corticosteroid nasal spray in recovery of smell sensation in Covid-19 patients. **Egyptian Journal of Ear, Nose, Throat and Allied Sciences**, [s.l.], v. 25, n. 24, p. 1-6, 2024.
- MOORE, K. L.; DALLEY, A. F.; AGUR, A. M. R. **Anatomia orientada para a clínica**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2020.
- MORI, K.; NAGAO, H.; YOSHIHARA, Y. The olfactory bulb: coding and processing of odor molecule information. **Science**, [s.l.], v. 286, n. 5440, p. 711-715, 1999.
- MULLOL, J. *et al.* Mepolizumab improves sense of smell in severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: SYNAPSE. **Rhinology**, v. 62, n. 3, p. 320-332, 2024.
- MULLOL, J. *et al.* Olfactory outcomes with dupilumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. **Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, [s.l.], v. 10, n. 4, p. 1086- 1095.e5, 2022.
- NEHME, M. *et al.* The chronification of post-COVID condition associated with neurocognitive symptoms, functional impairment and increased healthcare utilization. **Scientific Reports**, v. 12, p. 1-11, 2022.

NGUYEN, T. P.; PATEL, Z. M. Budesonide irrigation with olfactory training improves outcomes compared with olfactory training alone in patients with olfactory loss. **International Forum of Allergy and Rhinology**, [s.l.], v. 8, n. 9, p. 977-981, 2018.

NOLETO, R. S. *et al.* Impacto da cirurgia endoscópica nasossinusal na qualidade de vida em pacientes com sinusite crônica: uma revisão de literatura. *In: CONGRESSO REGIONAL DE MEDICINA*, 1., 2024, [s.l.]. **Anais [...]**. [s.l.]: Impacto, 2024. Disponível em: <https://periodicos.newsciencepubl.com/ans/article/view/86/130>. Acesso em: 8 jan. 2025.

ONO, R. *et al.* Kampo medicine promotes early recovery from coronavirus disease 2019-related olfactory dysfunction: a retrospective observational study. **Frontiers in Pharmacology**, [s.l.], v. 13, p. 1-10, 2022.

PALHETA NETO, F. X. *et al.* Anormalidades sensoriais: olfato e paladar. **Arquivos Internacionais de Otorrinolaringologia**, [s.l.], v. 15, n. 3, p. 350-358, 2011.

PAPADAKIS, C. E. *et al.* Effect of oral steroids on olfactory function in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. **European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases**, [s.l.], v. 138, n. 5, p. 343-348, 2021.

PATEL, R. M.; PINTO, J. M. Olfaction: anatomy, physiology, and disease. **Clinical Anatomy**, [s.l.], v. 27, n. 1, p. 54-60, 2014.

PENDOLINO, A. L. *et al.* A multicenter real-life study to determine the efficacy of corticosteroids and olfactory training in improving persistent COVID-19-related olfactory dysfunction. **Laryngoscope Investigative Otolaryngology**, [s.l.], v. 8, n. 1, p. 46-54, 2023.

PHILPOTT, C. M. *et al.* A randomised controlled trial of sodium citrate spray for non-conductive olfactory disorders. **Clinical Otolaryngology**, [s.l.], v. 42, n. 6, p. 1295-1302, 2017.

PIRES, I. de A. T. *et al.* Intensive olfactory training in post-covid-19 patients: a multicenter randomized clinical trial. **American Journal of Rhinology and Allergy**, [s.l.], v. 36, n. 6, p. 780-787, 2022.

QIAO, X. F. *et al.* Clinical effects of two combinations of olfactory agents on olfactory dysfunction after upper respiratory tract infection during olfactory training. **Revista da Associacao Medica Brasileira**, [s.l.], v. 66, n. 1, p. 18-24, 2020.

RASHID, R. A.; ALAQEEDY, A. A.; AL-ANI, R. M. Parosmia due to COVID-19 disease: a 268 case series. **Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery**, [s.l.], v. 74, p. S2970-S2977, 2021.

RASHID, R. A.; ZGAIR, A.; AL-ANI, R. M. Effect of nasal corticosteroid in the treatment of anosmia due to COVID-19: A randomised double-blind placebo-controlled study. **American Journal of Otolaryngology**, [s.l.], v. 42, n. 5, p. 1-5, 2021.

RASS, V. *et al.* Distinct smell and taste disorder phenotype of post-acute COVID-19 sequelae. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, [s.l.], v. 280, n. 11, p. 5115-5128, 2023.

REZAEIAN, A. Effect of intranasal insulin on olfactory recovery in patients with hyposmia: a randomized clinical trial. **Otolaryngology-Head and Neck Surgery**, v. 158, n. 6, p. 1134-1139, 2018.

RITTER, M. Incomplete and delayed recovery from sudden loss of smell in COVID-19. **Research, Society and Development**, [s.l.], v. 13, n. 9, e4513946710, 2024.

SALES, D. S. *et al.* Post-COVID-19 olfactory and gustatory dysfunction: photobiomodulation therapy as a treatment option in a series of cases. **The Open Neurology Journal**, [s.l.], v. 17, p. e1874205X2309190, 2023.

SCHEPENS, E. J. A. *et al.* Prednisolone does not improve olfactory function after COVID-19: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **BMC Medicine**, [s.l.], v. 20, p. 1-9, 2022.

SCHMIDT, F.; AZAR, C.; GOEKTAS, O. treatment of olfactory disorders after SARS – COVID 2 virus infection. **Ear, Nose and Throat Journal**, [s.l.], v. 103, n. 1, p. 48S-53S, 2024.

SHAWKY, M. A.; HADEYA, A. M. Platelet-rich plasma in management of anosmia (single versus double injections). **Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery**, [s.l.], v. 75, p. 1004-1008, 2023.

SILVA, V. B. *et al.* Disfunção do olfato e paladar em pacientes com COVID-19: uma revisão bibliográfica Olfaction and taste dysfunction in patients with COVID-19. **Brazilian Journal of Health Review**, [s.l.], v. 4, n. 6, p. 25877-25885, 2021.

SOWERBY, L. J. *et al.* Coronavirus disease 2019 related parosmia: an exploratory survey of demographics and treatment strategies. **The Journal of Laryngology & Otology**, [s.l.], v. 137, n. 11, p. 1256-1260, 2023.

STEFFENS, Y. *et al.* Effectiveness and safety of PRP on persistent olfactory dysfunction related to COVID-19. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, [s.l.], v. 279, n. 12, p. 5951-5953, 2022.

TABRIZI, A. G. *et al.* Efficacy of platelet-rich plasma as an adjuvant therapy to endoscopic sinus surgery in anosmia patients with sinonasal polyposis: a randomized controlled clinical trial. **Medical Journal of the Islamic Republic of Iran**, [s.l.], v. 35, n. 1, p. 1-7, 2021.

TAHERI, A. *et al.* Therapeutic effects of olfactory training and systemic vitamin A in patients with COVID-19-related olfactory dysfunction: a double-blinded randomized controlled clinical trial. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, [s.l.], v. 90, n. 5, p. 1-7, 2024.

TIAN, Q.; BILGEL, M.; RESNICK, S. M. Olfaction, cognitive impairment, and PET biomarkers in community-dwelling older adults. **Journal of Alzheimer's Disease**, [s.l.], v. 86, n. 3, p. 1275-1285, 2022.

TRAGOONRUNGSEA, J. *et al.* Corticosteroid nasal irrigation as early treatment of olfactory dysfunction in COVID-19: A prospective randomised controlled trial. **Clinical Otolaryngology**, [s.l.], v. 48, n. 2, p. 182-190, 2023.

VAIRA, L. A. *et al.* Efficacy of corticosteroid therapy in the treatment of long-lasting olfactory disorders in covid-19 patients. **Rhinology**, [s.l.], v. 59, n. 1, p. 20-25, 2021.

VAIRA, L. A. *et al.* Objective evaluation of anosmia and ageusia in COVID-19 patients: single-center experience on 72 cases. **Head & neck**, [s.l.], v. 42, n. 6, p. 1252-1258, 2020.

VANDERSTEEN, C. *et al.* Olfactory training in post-COVID-19 persistent olfactory disorders: value normalization for threshold but not identification. **Journal of Clinical Medicine**, [s.l.], v. 11, n. 12, p. 1-13, 2022.

VASCONCELOS, C. C. F. *et al.* Post-COVID-19 olfactory dysfunction: carbamazepine as a treatment option in a series of cases. **Journal of NeuroVirology**, [s.l.], v. 28, p. 312-318, 2022.

VELLOSO, I. M.; BRAIDA, F. (orgs.). **Perfume, moda e cultura: estudos reunidos**. Juiz de Fora: Editora UFJF, 2019.

VEYSELLER, B. *et al.* Hyperbaric oxygen therapy of olfactory dysfunction in diabetic neuropathy with type 2 diabetes mellitus and a new definition "diabetic olfactopathy." **Rhinology**, [s.l.], v. 54, n. 3, p. 273-277, 2016.

WERNER, S.; NIES, E. Olfactory dysfunction revisited: a reappraisal of work-related olfactory dysfunction caused by chemicals. **Journal of Occupational Medicine and Toxicology**, [s.l.], v. 13, n. 28, p. 1-26, 2018.

WHITCROFT, K. L. *et al.* Intranasal sodium citrate in quantitative and qualitative olfactory dysfunction: results from a prospective, controlled trial of prolonged use in 60 patients. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, [s.l.], v. 278, n. 8, p. 2891-2897, 2021.

WHITCROFT, K. L. *et al.* Intranasal sodium citrate solution improves olfaction in post-viral hyposmia. **Rhinology**, [s.l.], v. 54, n. 4, p. 368-374, 2016.

WHITCROFT, K. L.; HUMMEL, T. Clinical diagnosis and current management strategies for olfactory dysfunction: a review. **JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery**, v. 145, n. 9, p. 846-853, 2019.

WHO. **Living guidance for clinical management of COVID-19: rehabilitation of adults with post COVID-19 condition**, 2023. Disponível em: <https://www.who.int/teams/health-care-readiness/post-covid-19-condition>. Acesso em: 20 jan. 2025.

YAN, C. H. *et al.* Use of platelet-rich plasma for COVID-19–related olfactory loss: a randomized controlled trial. **International Forum of Allergy and Rhinology**, v. 13, n. 6, p. 989-997, 2022.

YAN, C. H.; MUNDY, D. C.; PATEL, Z. M. The use of platelet-rich plasma in treatment of olfactory dysfunction: A pilot study. **Laryngoscope Investigative Otolaryngology**, [s.l.], v. 5, n. 2, p. 187-193, 2020.

YAYLACI, A. *et al.* Effects of classical olfactory training in patients with COVID-19-related persistent loss of smell. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, [s.l.], v. 280, p. 757-763, 2023.

YILDIZ, E. *et al.* Comparison of the Healing Effect of Nasal Saline Irrigation with Triamcinolone Acetonide Versus Nasal Saline Irrigation alone in COVID-19 Related Olfactory Dysfunction: A Randomized Controlled Study. **Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery**, [s.l.], v. 74, p. 3022–3027, 2022.