

MANEJO TERAPÊUTICO DO PACIENTE COM DISFUNÇÃO OLFATÓRIA: REVISÃO DA LITERATURA

THERAPEUTIC MANAGEMENT OF THE PATIENT WITH OLFACTORY DYSFUNCTION: A LITERATURE REVIEW

Henrique de Paula Bedaque¹; Juliane Patrícia Grigório da Silva¹; Mônica Claudino Medeiros Honorato¹; Deborah Carla Santos Gibson¹; Halan Araújo Santos¹; Lucas Marinho Vasconcelos¹; Lidiane Maria de Brito Macedo Ferreira²

1. Residente em otorrinolaringologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN). Natal-RN.
2. Professora Adjunta de otorrinolaringologia do Departamento de Cirurgia, UFRN. Natal-RN.

Artigo produzido no Hospital Universitário Onofre Lopes (UFRN).

Financial support: None.

Conflicts of interest: None.

Endereço: Hospital Universitário Onofre Lopes, Departamento de Cirurgia. Av. Nilo Peçanha, 620, 3º subsolo, Petrópolis, Natal/RN CEP:59012-300.

Submitted: aug 04; accepted after revision, nov 25, 2020.

ABSTRACT

Objective: Olfactory dysfunction has been shown to be a very prevalent alteration in patients with COVID-19, both as a clinical presentation and as a sequel of duration not yet determined. Thus, this research seeks to understand how the new publications on the treatment of hyposmia and anosmia have brought therapeutic opportunities. **Methodology:** This is a literature review of articles published on the topic of olfactory dysfunction and treatment, in the MEDLINE + PUBMED database. The research was designed using the following descriptors: “hyposmia OR anosmia AND treatment”. Then the filters were used: “last 05 years” and “human”. In addition to the following types of study: “Clinical Trial”, “Systematic Review” and “Meta-analyzes”. Totaling 55 articles, of which we highlight 13 articles with consistent summary for the purpose of this review. **Conclusion:** Most of the recently published studies focus on treatment based on two interventions: the use of corticosteroids and olfactory training, showing good results but in fragile studies. In addition, therapeutic opportunities with the use of intranasal insulin, positive pressure devices and nasal lavage with sodium citrate have appeared in recent publications.

Key words: Olfaction Disorders. Therapeutics. Drug therapy and Smell.

RESUMO:

Objetivo: A disfunção olfatória vem se mostrando uma alteração muito prevalente nos pacientes com COVID-19, tanto como apresentação clínica como sequela de duração ainda não determinada. Dessa forma, essa pesquisa busca entender o que as novas publicações sobre o tratamento da hiposmia e anosmia vem trazendo de oportunidades terapêuticas. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão sistemática da literatura sobre artigos publicados sobre o tema disfunção olfatória e tratamento, na base de dados MEDLINE + PUBMED. A pesquisa foi delineada utilizando os seguintes descritores: “hyposmia OR anosmia AND treatment”. Em seguida foram utilizados os filtros: “últimos 05 anos” e “humanos”. Além dos seguintes tipos de estudo: “Ensaio Clínico”, “Revisão Sistemática” e “Metanálises”. Totalizando 55 artigos, dos quais destacamos 13 artigos com resumo condizente com o objetivo desta revisão. **Conclusão:** A maioria dos estudos recentemente publicados foca no tratamento com base em duas intervenções: o uso do corticoide e o treinamento olfatório, apresentando bons resultados, porém em estudos frágeis. Além disso, oportunidades terapêuticas com o uso da insulina intranasal, dos aparelhos de pressão positiva e da lavagem nasal com citrato de sódio vem aparecendo em publicações recentes.

Palavras-chave: Transtorno do olfato. Terapêutica. Tratamento Farmacológico e olfato.

INTRODUÇÃO

O olfato é um dos sentidos mais primitivos da história da evolução humana, nos traz a possibilidade de defesa antes mesmo que a visão consiga detectar o perigo, como no exemplo de um incêndio ou vazamento de gás numa residência¹. Além disso, por meio dos perfumes naturais ou artificiais sentimos prazer com a liberação de dopamina². Assim, por esses motivos, a perda do olfato afeta de modo importante a qualidade de vida das pessoas³.

Essa perda de olfato pode ser caracterizada por diversas formas, como na hiposmia (redução parcial da capacidade de sentir cheiros) e na anosmia (perda total do olfato), que são as formas mais comuns³.

Nesse contexto, sabemos que as três principais causas de disfunção olfatória são as Infecções de vias aéreas superiores (IVAS), as Rinossinusites e o Traumatismo crânio-encefálico (TCE). Em meio à Pandemia pelo COVID-19 no biênio 2019-2020, a disfunção olfativa se mostrou um sintoma que pode chegar para até 85,6% dos pacientes infectados, o que acendeu novos olhares para essa disfunção ainda pouco estudada⁴. Entretanto, em termos de tratamento, as evidências atuais pouco auxiliam em condutas eficazes, principalmente quando a fisiopatologia envolve lesões neurais e corticais do olfato³.

Dessa forma, considerando que a infecção por COVID-19 se comporta inicialmente como uma IVAS, evidências indicam que há possibilidade dessa infecção

trazer tanto danos temporários, como os causados pela obstrução nasal durante o período sintomático, como perenes, em situações nas quais o vírus adentrou o nervo olfatório e trouxe lesão neural, essa entrada se dá por meio dos receptores ACE2⁵. Há relatos na literatura da capacidade de vírus respiratórios utilizarem o nervo olfatório como transporte para danificar zonas corticais do olfato^{3,4}.

A presente revisão surge da expectativa de aumento no presente e no futuro do número de pessoas com sintomas de hiposmia e anosmia que irão procurar ajuda médica para manejo terapêutico. Logo, uma revisão da literatura mais recente sobre esse tema se torna de grande valia para atualizar o profissional da saúde sobre possíveis terapêuticas e prepará-lo melhor aos próximos passos da ciência.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura de artigos publicados sobre o tema de tratamento de hiposmia e anosmia nas bases de dados MEDLINE e PUBMED. A pesquisa foi delineada utilizando os seguintes descritores: “hyposmia OR anosmia AND treatment”. Em seguida foram selecionados os seguintes filtros: “Últimos 05 anos”; “humanos”; “inglês”; “Português” além dos seguintes tipos de estudos: “Clinical Trial”; “Meta-analysis” e “Revisão”. Após os filtros, obteve-se na pesquisa realizada no dia 21 de abril de 2020 um total de 55 artigos aptos à avaliação de seus títulos e resumos.

Dessa forma, após a avaliação de dois pesquisadores dos títulos e resumos dos 55 artigos encontrados na busca, apenas 13 se encontravam realmente condizentes com o tema de tratamento de pacientes com qualquer tipo de hiposmia ou anosmia.

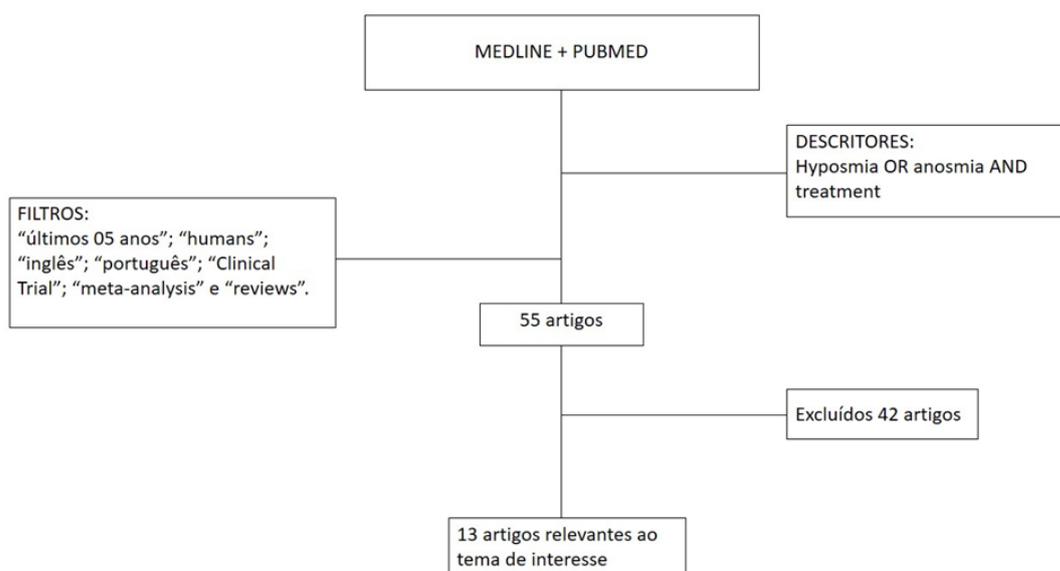


Figura 1 – Esquema do processo de seleção de artigos para revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Estudos sobre o manejo terapêutico de pacientes com disfunção olfativa ainda carecem de grandes evidências ou de eficácia clínica expressiva, o que se observa é que existem certas condutas consagradas por alguns estudos e decisão de especialistas. Desse modo, o uso de corticoides, nasais ou sistêmicos, tem mostrado bons resultados quando o paciente tem os sintomas em decorrência de uma rinossinusite^{3,6}.

Além disso, algumas deficiências olfativas ocorridas após um TCE podem ter indicação cirúrgica para facilitar a regeneração neural³. Assim, alguns tratamentos pontuais e específicos para algumas etiologias vêm sendo desvendadas com as últimas pesquisas científicas. Comentaremos abaixo alguns manejos.

Uso de corticoide

Um estudo ensaio clínico randomizado, não cego, procurou comparar dois grupos de pacientes com hiposmia sem evidências de rinossinusite crônica em relação à duas intervenções: treinamento olfatório e irrigação nasal com budesonida⁷. O primeiro grupo (67 pacientes) foi submetido a treinamento olfatório e irrigação salina (controle), e o segundo (66 pacientes) teve intervenção com treinamento olfatório e irrigação com budesonida. A recuperação olfatória foi avaliada em termos do escore University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT)⁷.

Observou-se recuperação em 11 pacientes (26.9%) do controle versus 9 pacientes (43.9%) do grupo com budesonida, com Odds Ratio bruta de 2.13 a favor do grupo intervenção (IC 95% 1.03–4.41) ($p=0.039$) e Odds Ratio ajustada de 3.93 (IC 95% 1.20–12.88)⁷. Dessa forma, o estudo mostrou um potencial benefício da irrigação com corticoide associada ao treinamento olfatório para uma melhor resposta terapêutica.

Além disso, em relação a métodos de entrega da medicação à cavidade nasal, foi feito estudo, não cego, para avaliar se havia diferença nos escores de hiposmia (pelo Sniffin' Sticks) entre paciente submetidos a spray nasal convencional com dexametasona e àqueles submetidos ao denominado AMSA[®] (dispositivo aerolizador, combinando pressão e vibração)⁸.

Constatou-se que houve melhora dos escores olfatórios em ambos os grupos após 2 semanas (médias de 2,2 pontos com AMSA[®] e 2,6 pontos com spray nasal), porém sem diferença estatisticamente significativa entre os métodos ($p=0,82$). Ademais, após 6 semanas de follow-up sem tratamento, houve deterioração olfatória de volta à linha de base (AMSA[®]: queda de 1,8 pontos; spray nasal: queda de 1,2 pontos) ($p=0,005$)⁷. Dessa forma, a escolha do dispositivo para administração do corticoide, seja pelo spray nasal ou pelo dispositivo, não deve alterar o resultado do tratamento⁸.

Outro estudo randomizado avaliando a função olfativa de 30 pacientes portadores de rinite alérgica sazonal, obedecendo aos critérios do ARIA, foram divididos em 3 grupos de 10 pacientes e acompanhados por 4 semanas. O grupo 1 recebeu

montelucaste sódico (10mg/dia) e furoato de mometasona nasal (200 mcg/dia), grupo 2 recebeu montelucaste sódico (10mg/dia) e o grupo 3 recebeu furoato de mometasona nasal (200 mcg/dia)⁹.

Os pacientes tiveram avaliação do olfato pelo teste olfatório Sniffn' Sticks, obtendo as médias do limiar olfatório, da capacidade de identificação, da discriminação olfativa e do TDI Score (somatória do limiar, identificação e discriminação olfativa) antes e após as 04 semanas de seguimento. Os grupos 1 e 3 apresentaram melhora estatisticamente significativa, com o TDI score passando de $31,27 \pm 3,24$ para $36,36 \pm 3,07$ ($p=0,003$) e de $30,59 \pm 2,57$ para $33,91 \pm 2,16$ ($p=0,01$), respectivamente. Entretanto, não houve melhora significativa para o grupo 2. Concluiu-se então que o montelucaste sódico não apresentou melhora estatisticamente significativa da função olfativa e que a melhora no grupo que recebeu montelucaste sódico e furoato de mometasona deveu-se ao efeito do furoato mometasona⁹.

Em uma revisão da literatura avaliando a eficácia de esteróides tópicos e sistêmicos no tratamento da disfunção olfatória não relacionada a inflamação nasossinusal ou rinite, encontraram diferença significativa entre o uso de corticosteróides sistêmicos e esteróides spray nasal com melhores resultados para o uso do corticoide oral. Entretanto, as evidências que sustentam essa comparação entre a forma de administração da corticoterapia são fracas¹⁰.

As evidências que sustentam o uso dos corticosteróides nasais também são conflitantes. Em um estudo randomizado duplo-cego não encontrou diferença no uso do spray nasal comparado ao placebo¹¹.

Dessa forma, evidências discordantes e opostas ainda são muito encontradas no que se trabalha para o uso do corticoide para o tratamento da disfunção olfatória. O que representa a necessidade de estudos bem desenhados e robustos para trazer mais evidência científica.

Uso do treinamento olfatório

A plasticidade neural do sistema olfatório é única e por isso, certas intervenções, como o treinamento olfatório, têm o potencial de promover sua recuperação através do despertar dos neurônios específicos deste sentido ou modulando a função neural³. Por outro lado, insultos repetidos ou graves comumente resultam na falha dessa regeneração neuronal e consequente persistência de disfunção olfativa¹².

O treinamento olfatório se dá através de cheiros frequentes e/ou exposição a odores fortes. Os cheiros estimulantes típicos são representativos das principais categorias de odor: florido, frutado, aromático e resinosos. Os protocolos geralmente incluem a exposição a cada odorante 2 a 4 vezes ao dia, com diferentes durações, variando de um dia a 35 semanas¹².

Em uma revisão da literatura com 10 estudos, 639 pacientes, para a avaliação dos efeitos do treinamento olfatório na recuperação da sua disfunção foi possível realizar uma metanálise com apenas 3 estudos. Na análise o treinamento trouxe uma melhora do Score TDI (Limiar, Discriminação e Identificação) no grupo intervenção com diferença média de 3,77 (IC 95% 2,28 – 5,26), porém com alta heterogeneidade, de 73%¹². Além disso, na avaliação de uma melhora funcionalmente significativa (>5,5 no TDI Score) tivemos novamente uma melhor performance no grupo do treinamento olfatório com Odds Ratio de 2,75 (IC 95% 1,60 – 4,73) e baixa heterogeneidade, 0%¹².

Dentro dos componentes individuais do escore do TDI, o treinamento olfatório resultou na melhoria da discriminação (MD 1,92; IC 95%, 1,13 a 2,71) e identificação (MD 1,61; IC 95%, 0,55 a 2,68), mas não nos limiares olfatórios (MD - 0,01; IC95%, -0,42 a 0,39). Então, conclui-se que o treinamento pode representar uma intervenção promissora para pacientes com disfunção olfativa devido a múltiplas etiologias, embora ainda sejam necessários estudos adicionais de alta qualidade, duplo cegos e controlados por placebo para definir melhor as indicações, resultados e duração da terapia¹².

Em outra revisão sistemática¹³ analisada encontramos em pacientes que receberam treinamento olfatório uma melhora estatisticamente significativa no escore do TDI em comparação aos pacientes controle (diferença média [MD] 3,77; IC 95%, 2,28 a 5,26). Foi observada heterogeneidade significativa, I^2 de 73%; no entanto, isso provavelmente ocorreu devido ao pequeno número de estudos com foco em múltiplas etiologias¹³.

Além disso, na revisão sistemática mais recente avaliou-se 13 pesquisas com um “n” para o desfecho discriminação olfatória de 1005 voluntários, para este item o tamanho do efeito calculado pelo *Hedges g* foi de 0,83 (95% IC 0,26 - 1,4), sustentando que a prática do treinamento olfatório apresenta um grande tamanho de efeito sobre a melhora da discriminação dos odores. Entretanto, de forma semelhante a outras revisões, a heterogeneidade se mantém como um fator importante presente¹³.

Uso do Gluconato de Zinco

No pensamento terapêutico da disfunção olfatória relacionado a uma realidade pós-traumática identificamos um ensaio clínico randomizado avaliando a resposta terapêutica em pacientes com anosmia pós-traumática após administração de gluconato de zinco (10mg três vezes ao dia) e/ou prednisolona (1mg/kg/dia com posterior desmame por 2 semanas). Constatou-se que houve recuperação de 11 pacientes (28.2%) no grupo submetido a gluconato de zinco + prednisolona (grupo 1), 9 pacientes (25.7%) no grupo tratado somente com zinco (grupo 2), 4 (11.8%) no grupo com apenas prednisolona (grupo 3), e 1 paciente (2.7%) no grupo controle (grupo 4)¹⁴.

Diante disso, verificou-se superioridade dos grupos 1 e 2 em relação ao grupo controle ($p=0.006$ e $p=0.013$, respectivamente), e foi levantado a hipótese de um

possível papel do zinco na terapia de anosmia pós-traumática¹⁴. Assim, o uso de prednisolona associado ao zinco se mostra como uma possibilidade terapêutica em pacientes com disfunção relacionada a um trauma¹⁴.

Uso de Caroverinas

Uma revisão sistemática⁶ encontrou apenas um estudo, ECR, com o uso de caroverinas, medicação também usada para o tratamento de zumbido, e esta pesquisa mostrou benefício sobre o seu uso frente ao controle com zinco. Apesar do follow-up de apenas um mês e do risco de vieses os autores da revisão veem como promissora o uso das caroverinas⁶.

Uso de ácido alfalipóico

Na mesma revisão⁶ do tópico passado foi identificado apenas um estudo sobre o uso do ácido alfalipóico, muito usado no tratamento da neuropatia diabética, no tratamento de pacientes com disfunção olfatória de etiologia pós-viral. Esse único estudo não controlado e com follow-up médio de 4,5 meses mostrou que os pacientes que utilizaram essa substância obtiveram melhora do TDI Score. Apesar de não ser a metodologia ideal os autores da revisão também veem de forma promissora o uso do ácido alfalipóico⁶.

Uso da insulina intranasal

Um ensaio clínico prospectivo, randomizado, duplo-cego e controlado realizado 2017- 2018 investigou o tratamento com insulina intranasal em paciente com queixa de hiposmia. No estudo foram incluídos 38 pacientes, sendo randomizados em dois grupos: intervenção e placebo¹⁵.

Foi empregado para classificar os pacientes com base na intensidade da hiposmia o teste *Connecticut Chemosensory Clinical Research Center* (CCCRC) com avaliação apenas do limiar de butanol. De acordo com a pontuação do CCCRC, são definidos os graus de intensidade da hiposmia: normosmia (6 a 7 pontos), hiposmia leve (5 a 5,75 pontos), hiposmia moderada (4 a 4,75 pontos), hiposmia severa (2 a 3,75 pontos) e anosmia (0 a 0,175 pontos)¹⁵.

Os pacientes foram submetidos a endoscopia endonasal com colocação na fenda palatina de espuma de geofóam com insulina (40 UI) para o grupo intervenção e espuma de geofóam embebida em solução salina para o grupo placebo. O procedimento foi realizado duas vezes por semana, durante 4 semanas, com teste de limiar de butanol para avaliação do escore CCCRC antes da intervenção e 4, 8 e 16 semanas após o tratamento¹⁵.

A pesquisa mostrou que antes da intervenção não havia diferença significativa no escore CCCRC entre os grupos ($p = 0,82$) e na intensidade da hiposmia entre os grupos ($p = 0,61$). Após 4 meses de acompanhamento da intervenção, a pontuação do CCCRC

do grupo intervenção foi significativamente maior em comparação com o do grupo placebo ($p = 0,01$) e houve diferença entre os dois grupos em relação à intensidade da doença ($p = 0,011$)¹⁵.

Portanto, os achados indicam que a insulina intranasal pode desencadear a melhoria da capacidade olfativa. Não foram encontradas diferenças significativas na glicose sérica e níveis séricos de insulina dos dois grupos após o tratamento e efeitos adversos significativos não foram evidenciados¹⁵.

Uso da ventilação com pressão positiva

Um estudo prospectivo avaliou o efeito da terapia de pressão positiva nas vias aéreas (PAP) em pacientes com síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) e comprometimento olfatório¹⁶.

No estudo foram incluídos 30 pacientes com pré-diagnóstico de SAOS por polissonografia. Para avaliação da função olfativa foi utilizado o teste de olfato Sniffin' Sticks antes da terapia com PAP e cerca de 3 meses após a terapia. Quatro pacientes receberam um dispositivo de pressão positiva contínua automática, 2 pacientes receberam dispositivo PAP de dois níveis e 24 pacientes receberam um dispositivo CPAP¹⁶.

Antes da terapia com PAP, foi detectada hiposmia em 21 pacientes e normosmia foi detectada em 9 pacientes. Depois da terapia, hiposmia foi detectada em 7 pacientes e normosmia foi detectada em 23 pacientes. Escores relativos a limiar de odor, descrição de odor e identificação de odor aumentaram significativamente após a terapia PAP ($p = 0,001$, $p = 0,002$, $p = 0,001$, respectivamente). O escore limiar-descrição-identificação pós-tratamento ($32,50 \pm 3,88$) foi significativamente maior que o pré-tratamento ($28,48 \pm 4,71$) ($p = 0,001$)¹⁶.

Dessa forma, o estudo coaduna com a possibilidade de que o tratamento da SAOS com uso de pressão positiva tem potencial de afetar positivamente nos sintomas de disfunção olfatória, entretanto seu "n" pequeno e sua ausência de grupo controle fragilizam a validade externa do estudo¹⁶.

Uso da estimulação cerebral

Identificamos um estudo que comparou o escore pré-operatório da terapia de estimulação cerebral profunda (ECP) com o primeiro e terceiros meses pós operatórios em pacientes com doença de Parkinson (DP). Neste, houve melhora significativa para os testes de limiar do odor (LO) ($p < 0,001$), identificação do odor (IO) ($p < 0,001$) e o escore TDI ($p < 0,001$). Entretanto, se comparado o pré-operatório apenas com o 3º mês pós-operatório, além dos supracitados, também houve diferença ($p < 0,001$) no teste de discriminação do odor (DO)¹⁷.

Dessa forma, por haver divergências na literatura e devido a algumas limitações no estudo, como o curto período de acompanhamento, são necessários estudos adicionais, mais robustos e bem desenhados metodologicamente, para avaliar os correlatos funcionais do tratamento com ECP subtalâmica em pacientes com DP¹⁷.

Uso da solução citrato de sódio intranasal

As últimas pesquisas colocaram em evidência a importância do cálcio no desempenho das cascatas de sinalização a jusante dos receptores olfatórios, tendo principalmente um feedback inibitório. O cálcio tem um papel inibitório na transdução do sinal nervoso, que envolve a interferência dependente de cálcio-calmodulina com canais bloqueados por nucleotídeos e fosforilação dependente de cálcio e, assim, inativação da adenilil ciclase. A redução da concentração de cálcio livre na camada de muco nasal pode impedir o influxo intracelular desse íon necessário para ação inibitória. Sendo assim, O citrato de sódio atua como um sequestrante de cálcio, levando a melhora da função olfativa¹⁸.

Nesse sentido, foi realizado um estudo prospectivo, placebo controlado, único-cego, com 57 pacientes com hiposmia, com idades entre 22 e 79 anos. As causas de hiposmia incluíram: pós-viral (7); pós-traumático (10); doença sinonasal (30) e idiopática (10). Os pacientes foram tratados com uma única aplicação de 1 ml de solução intranasal de citrato de sódio (3,5g / 140ml, pH 7,4, osmolaridade 298) à cavidade nasal direita ou esquerda¹⁸. A cavidade nasal contralateral foi tratada com uma única aplicação de 1 ml de solução fisiológica de cloreto de sódio (placebo). O lado do tratamento com citrato de sódio foi randomizado entre os pacientes¹⁸.

Como resultado, houve melhora significativa no escore de identificação apenas no subgrupo com hiposmia pós-viral em comparação ao placebo, após tratamento com citrato de sódio ($p=0,02$). Entretanto não houve melhora significativa para o limiar olfatório geral ou na discriminação geral ($p=0,36$ e $p=0,97$). Assim, o estudo levanta a possibilidade do efeito benéfico do citrato apenas quando a etiologia da disfunção olfatória for por pós-viral¹⁸.

Os dados e resultados dos artigos encontrados foram compilados no Quadro 1, conforme mostrado a seguir:

Quadro 1 – Sinopse dos dados dos artigos avaliados sobre anosmia

Título	Autor	Ano	Desenho	Terapêutica	Desfecho
Intranasal sodium citrate solution improves olfaction in post-viral hyposmia	Whitcroft <i>et al</i>	2016	ECR	Lavagem nasal com citrato de sódio	Benefício na identificação dos odores apenas quando etiologia pós-viral
Effects of olfactory training: a meta-analysis. Rhinology	Sorokowska <i>et al</i>	2017	Metanálise	Treinamento olfatório	Efeito positivo para identificação, discriminação e TDI SCORE
Pharmacologic treatment for postviral olfactory dysfunction: a systematic review	Harless e Liang	2016	Revisão Sistemática	Tratamentos farmacológicos	Benefício encontrado para corticoide oral, corticoide local, ácido alfalipóico e caroverinas.
Effect of Intranasal Insulin on Olfactory Recovery in Patients with Hyposmia: A Randomized Clinical Trial	Rezaeian	2018	ECR	Insulina Intranasal	Benefício para o grupo com insulina intranasal.
Medical treatment of traumatic anosmia	Jiang <i>et al</i>	2015	ECR	Zinco e Corticoide	Benefício para os grupos tratados com Zinco e/ou corticoide
Acquired Olfactory Dysfunction in Children and Adolescents: A Systematic Review of the Literature	Schriever <i>et al</i>	2018	Revisão Sistemática	Treinamento olfatório	Benefício para o treinamento olfatório
Therapeutic use of steroids in non-chronic rhinosinusitis olfactory dysfunction: a systematic evidence-based review with recommendations	Yan <i>et al</i>	2019	Revisão Sistemática	Corticoide	Benefício para o uso do corticoide oral
Budesonide irrigation with olfactory training improves outcomes compared with olfactory training alone in patients with olfactory loss	Nguyen e Patel	2018	ECR	Corticoide nasal	Adição de corticoide nasal melhorou a resposta de pacientes fazendo treinamento olfatório
The therapeutic effect of deep brain stimulation on olfactory functions and clinical scores in Parkinson's disease	Saatçi <i>et al</i>	2019	EC	Estimulação Cerebral Profunda	Em pacientes com doença de Parkinson a intervenção trouxe benefício para função olfatória

Continua...

Manejo terapêutico do paciente com disfunção olfatória: revisão da literatura
 Bedaque HP; et al

Título	Autor	Ano	Desenho	Terapêutica	Desfecho
Comparison of the effects of nasal steroids and montelukast on olfactory functions in patients with allergic rhinitis	Dalgic <i>et al</i>	2017	ECR	Corticoide nasal e/ou Montelukaste	Benefício para o grupo do corticoide nasal
Does positive airway pressure therapy improve olfactory function?	Koseoğlu <i>et al</i>	2017	EC	Pressão positiva nas vias aéreas	Em pacientes com SAOS houve benefício no olfato com uso da pressão positiva
Efficacy of olfactory training in patients with olfactory loss: a systematic review and meta-analysis	Pekala <i>et al</i>	2016	Metalálise	Treinamento olfatório	Benefício a favor do uso do treinamento olfatório.
Olfaction in chronic rhinosinusitis: comparing two different endonasal steroid application methods	Poletti <i>et al</i>	2017	EC	Corticoide spray ou AMSA®	Não houve diferença entre os tipos de administração

ECR: Ensaio Clínico Randomizado; EC: Ensaio Clínico; SAOS: Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono; AMSA®: Dispositivo de inalação nasal por pressão pulsátil.

CONCLUSÃO

A presente revisão da literatura buscou conhecer as publicações mais recentes no que tange o tratamento da disfunção olfatória. Um tema que certamente irá ganhar mais relevância diante do aumento desta sintomatologia em pacientes que tiveram COVID-19.

Em nossa análise identificamos o uso já recorrente do corticoide, nasal e/ou oral como parte integrante do tratamento para as diferentes etiologias da disfunção, bem como o uso do treinamento olfatório com bons e consistentes resultados, mesmo que a maioria dos estudos ainda sejam pequenos e com risco aumentado de vieses.

Ademais, 07 terapias com muitos poucos estudos científicos aparecem como oportunidades, são elas: o uso da insulina intranasal, a ventilação com pressão positiva nos pacientes com SAOS, a estimulação cerebral profunda nos pacientes com doença de Parkinson, a lavagem nasal com solução de citrato de sódio, Zinco, ácido alfalipóico e caroverinas. São poucos e frágeis, porém indicam a necessidade de novas pesquisas na área das alterações olfativas para buscar novas oportunidades de tratamento.

REFERENCES

1. Stevenson RJ. An initial evaluation of the functions of human olfaction. *Chem Senses*. 2010;35(1):3–20. doi:10.1093/chemse/bjp083.
2. Schriever VA, Gellrich J, von der Hagen M, Hummel T. Acquired Olfactory Dysfunction in Children and Adolescents: A Systematic Review of the Literature. *Chem Senses*. 2018 Sep 22;43(8):571-581. doi: 10.1093/chemse/bjy046. PMID: 30020456.
3. Tratado de Otorrinolaringologia / organização Shirley Shizue Nagata Pignatari, Wilma Terezinha Anselmo-Lima. - 3º ed, - Rio de Janeiro: Grupo Editorial Nacional, 2020.
4. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siaty DR, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study [published online ahead of print, 2020 Apr 6]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020;10.1007/s00405-020-05965-1. doi:10.1007/s00405-020-05965-1
5. MENG, Xiangming et al. COVID-19 and anosmia: A review based on up-to-date knowledge. *American Journal of Otolaryngology*, p. 102581, 2020.
6. Harless L, Liang J. Pharmacologic treatment for postviral olfactory dysfunction: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016 Jul;6(7):760-7. doi: 10.1002/alr.21727. Epub 2016 Feb 16. PMID: 26879592.
7. Nguyen TP, Patel ZM. Budesonide irrigation with olfactory training improves outcomes compared with olfactory training alone in patients with olfactory loss. *Int*

- Forum Allergy Rhinol. 2018 Sep;8(9):977-981. doi: 10.1002/alr.22140. Epub 2018 Jun 14. PMID: 29901865.
8. Poletti SC, Batashev I, Reden J, Hummel T. Olfaction in chronic rhinosinusitis: comparing two different endonasal steroid application methods. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017 Mar;274(3):1431-1435. Doi: 10.1007/s00405-016-4341-6. Epub 2016 Oct 11. PMID: 27730325.
 9. Dalgic A, Dinc ME, Ulusoy S, Dizdar D, Is A, Topak M. Comparison of the effects of nasal steroids and montelukast on olfactory functions in patients with allergic rhinitis. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2017 Sep;134(4):213-216. doi: 10.1016/j.anorl.2016.05.012. Epub 2017 Jan 18. PMID: 28109729.
 10. Yan CH, Overvest JB, Patel ZM. Therapeutic use of steroids in non-chronic rhinosinusitis olfactory dysfunction: a systematic evidence-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2019 Feb;9(2):165-176. Doi: 10.1002/alr.22240. Epub 2018 Nov 24. PMID: 30472771.
 11. Blomqvist EH, Lundblad L, Bergstedt H, Stjarne P. Placebo-controlled, randomized, double-blind study evaluating the efficacy of fluticasone propionate nasal spray for the treatment of patients with hyposmia/ anosmia. *Acta Otolaryngol*. 2003;123:862-868.
 12. Pekala K, Chandra RK, Turner JH. Efficacy of olfactory training in patients with olfactory loss: a systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016 Mar;6(3):299-307. doi: 10.1002/alr.21669. Epub 2015 Dec 1. PMID: 26624966; PMCID: PMC4783272.
 13. Sorokowska A, Drechsler E, Karwowski M, Hummel T. Effects of olfactory training: a meta-analysis. *Rhinology*. 2017 Mar 1;55(1):17-26. doi:10.4193/Rhin16.195. PMID: 28040824.
 14. Jiang RS, Twu CW, Liang KL. Medical treatment of traumatic anosmia. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015 May;152(5):954-8. Doi: 10.1177/0194599815571272. Epub 2015 Feb 24. PMID: 25715353.
 15. Rezaeian A. Effect of Intranasal Insulin on Olfactory Recovery in Patients with Hyposmia: A Randomized Clinical Trial. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018 Jun;158(6):1134-1139. doi: 10.1177/0194599818764624. Epub 2018 Mar 20. PMID: 29557250.
 16. Koseoğlu S, Derin S, Yilmaz M, Kutlu G, Sahan M. Does positive airway pressure therapy improve olfactory function? *Int Forum Allergy Rhinol*. 2017 Jun;7(6):557-560. doi: 10.1002/alr.21923. Epub 2017 Mar 8. PMID: 28272841.
 17. Saatçi Ö, Yilmaz NH, Zırh A, Yulug B. The therapeutic effect of deep brain stimulation on olfactory functions and clinical scores in Parkinson's disease. *J Clin Neurosci*. 2019 Oct;68:55-61. doi: 10.1016/j.jocn.2019.07.055. Epub 2019 Aug 2. PMID: 31383472.
 18. Whitcroft KL, Merkonidis C, Cuevas M, Haehner A, Philpott C, Hummel T. Intranasal sodium citrate solution improves olfaction in post-viral hyposmia. *Rhinology*. 2016 Dec 1;54(4):368-374. doi: 10.4193/Rhin16.054. PMID: 27316224.