

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

Treinamento olfativo e potenciais alimentos como ferramentas na recuperação do olfato e paladar no pós-Covid-19 e os impactos fisiológicos e sociais em pacientes com distúrbios olfativos.

Israel Simões Beraldo

Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia-Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

Orientador(a):

Profa. Dra. Suzana Caetano da Silva Lannes

São Paulo

2022

SUMÁRIO

RESUMO.....	3
ABSTRACT	6
1. INTRODUÇÃO.....	8
2. OBJETIVO(S)	12
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	13
3.1. Estratégias de pesquisa	13
3.2. Critérios de inclusão	13
3.3. Critérios de exclusão	13
4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	13
4.1. Possíveis hipóteses sobre a patogênese da anosmia e ageusia.....	13
4.2. Impactos dos distúrbios olfativos na qualidade de vida	19
4.3. Impactos dos distúrbios olfativos na alimentação.....	19
4.4. Impactos dos distúrbios olfativos no preparo de alimentos e segurança.....	21
4.5. Impactos dos distúrbios olfativos na higiene pessoal e vida sexual	22
4.6. Impactos dos distúrbios olfativos na vida profissional	22
4.7. Impactos dos distúrbios olfativos na qualidade de vida e depressão	23
4.8. Resultados do treinamento olfativo.....	25
4.9. Relação entre ingestão dietética de peixe, gorduras e nozes, e deficiência olfativa em idosos.	28
5. CONCLUSÕES.....	29
6. BIBLIOGRAFIA	30

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
TO	<i>Treinamento Olfativo</i>
PISL	<i>Post-Infectious Smell Loss</i>
BID	<i>Twice daily</i>
STD	<i>Smell and Taste Disturbs</i>
MERS	<i>Middle East respiratory syndrome</i>
PUFA	<i>Polyunsaturated fatty acids</i>
COVID-19	<i>Coronavirus disease 2019</i>
SARS-CoV-2	<i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i>
ACE2	<i>Angiotensin-converting enzyme 2</i>
ECA2	<i>Enzima conversora de Angiotensina 2</i>
URTI	<i>Upper respiratory tract infection</i>
RT-PCR	<i>Reverse transcription polymerase chain reaction</i>
URI	<i>Upper respiratory infections</i>
DO	<i>Distúrbios olfativos</i>
OD	<i>Olfactive disturbs</i>

LISTA DE FIGURAS

	Págs.
Figura 1: Tempo de recuperação para pacientes com anosmia.....	17
Figura 2: Problemas diários em pacientes com distúrbios olfativos.....	20
Figura 3. Percursos da depressão em distúrbios olfativos.....	24

RESUMO

BERALDO, I. B. Treinamento olfativo e potenciais alimentos como ferramentas na recuperação do olfato e paladar no pós-Covid-19 e os impactos fisiológicos e sociais em pacientes com distúrbios olfativos.. 2022. no. 38. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.

INTRODUÇÃO: A COVID-19 é resultante da infecção com o SARS-COV-2, se tornando uma pandemia global, com milhões de casos e mortes. Os distúrbios olfativos e gustativos se destacam como principais sintomas, causando diminuição ou perda do olfato (anosmia e hiposmia) e do paladar (ageusia e hipoageusia), com alta prevalência entre os casos relatados. As prováveis causas desses distúrbios ainda não foram completamente elucidadas, mas as principais hipóteses apontam para um possível dano neurossensorial ou obstáculos na condução do fluxo nasal. A perda olfativa e gustativa afeta não somente a parte fisiológica, mas também acarreta dificuldades na alimentação, segurança, higiene pessoal, vida profissional e sexual, podendo levar até a quadros de depressão. O treinamento olfativo tem se mostrado uma importante alternativa na melhora da função olfativa. Observou-se que o treinamento olfativo pode aumentar a sensibilidade olfativa e auxiliar na recuperação de distúrbios olfativos pós-traumáticos ou infecção do trato respiratório superior. Outra alternativa estudada é a ingestão dietética de peixes, gorduras e nozes, que tem se mostrado uma alternativa interessante, pois estes alimentos possuem compostos bioativos que atuam na diminuição dos níveis de marcadores inflamatórios, auxiliando na manutenção do sistema olfativo saudável.

OBJETIVO: Revisão bibliográfica sistemática dos estudos sobre a utilização de treinamento olfativo e uso de potenciais alimentos, analisando possível aplicação terapêutica no auxílio do tratamento de distúrbios olfativos e de paladar, apresentando sua aplicação e estudos realizados. Analisar aspectos gerais dos impactos dos distúrbios olfativos nos âmbitos sociais, fisiológicos e cotidianos, apresentando potenciais benefícios de terapias olfativas em pacientes com perda de olfato e paladar.

MATERIAL E MÉTODOS: revisão bibliográfica sistemática no período de 2002 a 2022, selecionando artigos científicos e de divulgação sobre prevalência de distúrbios olfativos e gustativos em COVID-19, patogênese de distúrbios olfativos e gustativos, treinamento olfativo e os impactos sociais e fisiológicos destes distúrbios.

RESULTADOS: as possíveis hipóteses de patogênese da anosmia afirmam que este quadro clínico seria decorrente de danos causados pelos vírus às vias olfativas e o bulbo olfatório. Para a ageusia, as hipóteses afirmam que há uma associação direta entre receptores ACE2 e COVID-19 atuando na modulação da percepção do paladar, somado à possível ligação do vírus corona da MERS a receptores de ácido siálico, que atuam na proteção das glicoproteínas transportadoras de moléculas gustativas. Alguns estudos apontam uma prevalência de distúrbios olfativos em 85,6% dos casos e de distúrbios gustativos em 88,8% dos casos. Entre 27% e 56% dos pacientes com estes distúrbios apresentaram uma redução de apetite, 49% informaram problemas para cozinha e identificar alimentos estragados, 61% relataram falha na identificação de fogo gás ou fumaça, 41% possuem preocupação quanto a não percepção de odores corporais.

CONCLUSÃO: Tendo em vista a alta prevalência de distúrbios olfativos e gustativos por conta de COVID-19, além dos impactos sociais e fisiológicos causados por estes quadros clínicos, o treinamento olfativo se mostra uma alternativa de tratamento com resultados expressivos no processo de recuperação do olfato e paladar, além da ingestão dietética de peixes e gorduras que contribuem para redução na prevalência de deficiência olfativa em idosos.

Palavras-chave: Olfactory Training”; “Olfactory disturbs”; “smell loss”; “Covid-19”.

ABSTRACT

BERALDO, I. B. Olfactory training and potential foods as tools in the recovery of smell and taste in the post-Covid-19 and the physiological and social impacts in patients with olfactory disorders. 2022. no. 38. Final paper of course work in Pharmacy-Biochemistry – Faculty of Pharmaceutical Sciences – University of São Paulo, São Paulo, 2022.

INTRODUCTION: COVID-19 is the result of infection with SARS-COV-2, becoming a global pandemic, with millions of cases and deaths. Olfactory and gustatory disorders stand out as the main symptoms, causing a decrease or loss of smell (anosmia and hyposmia) and taste (ageusia and hypoageusia), with a high prevalence among the reported cases. The probable causes of these disorders have not yet been fully elucidated, but the main hypotheses point to possible sensorineural damage or obstacles in the conduction of nasal flow. The olfactory and gustatory loss affects not only the physiological part, but also causes difficulties in food, safety, personal hygiene, professional and sexual life, and can lead a depression. Olfactory training has proved to be an important alternative in improving olfactory function. It has been observed that olfactory training can increase olfactory sensitivity and aid in recovery from post-traumatic olfactory disorders or upper respiratory tract infection. Another alternative studied is the dietary intake of fish, fats and nuts, which has proved to be an interesting alternative, as these foods have bioactive compounds that act to reduce the levels of inflammatory markers, helping to maintain a healthy olfactory system.

OBJECTIVE: Literature review of studies on the use of olfactory training and the use of potential foods, analyzing possible therapeutic application in the treatment of olfactory and taste disorders, presenting its application and studies carried out. To analyze general aspects of the impacts of olfactory disorders in the social, physiological and everyday spheres, presenting potential benefits of olfactory therapies in patients with these disorders.

MATERIALS AND METHODS: Systematic literature review from 2002 to 2022, selecting scientific and dissemination articles on the prevalence of olfactory and

gustatory disorders in COVID-19, pathogenesis of these disorders, olfactory training and the social and physiological impacts related.

LITERATURE REVIEW: The possible hypotheses for the pathogenesis of anosmia state that this clinical picture would be due to damage caused by the viruses to the olfactory pathways and the olfactory bulb. As for ageusia, the hypotheses state that there is a direct association between ACE2 and COVID-19 receptors acting in the modulation of the palpar perception, in addition to the possible connection of the MERS corona virus to sialic acid receptors, which act in the protection of glycoproteins transporters of taste molecules. Some studies indicate a prevalence of olfactory disorders in 85.6% of cases and taste disorders in 88.8% of cases. Between 27% and 56% of patients with these disorders had a reduced appetite, 49% reported problems with cooking and identifying spoiled foods, 61% reported failure to identify fire, gas or smoke, 41% were concerned about not perceiving odors bodily.

CONCLUSION: In view of the high prevalence of olfactory and gustatory disorders due to COVID-19, in addition to the social and physiological impacts caused by these clinical conditions, olfactory training is an alternative treatment with expressive results in the recovery process of smell and taste, in addition to the dietary intake of fish and fats that contribute to a reduction in the prevalence of olfactory deficiency in the elderly.

Keywords: Olfactory training”; “Olfactory disturbs”; “Smell loss”; “Covid-19”.

1. INTRODUÇÃO

A doença do coronavírus 2019 (Covid-19) é resultante da infecção com a síndrome respiratória aguda coronavírus-2 (SARS-CoV-2), se tornando uma pandemia global, com mais de 400 milhões de casos e mais de 5 milhões de mortes (WHO, 2022). No início do surto pandêmico, os principais sintomas relatados foram: febre, congestão nasal, tosse seca, fadiga, dificuldade respiratória (dispneia), pneumonia, cefaleia, podendo ocorrer insuficiência respiratória progressiva, dano alveolar e óbito, nas formas mais graves da doença. (OLIVEIRA; SOUSA; PASTORE, 2022). Posteriormente ficou constatada a relação entre Covid-19 e distúrbios no paladar e olfato durante o período de infecção da doença e posteriormente.

Os distúrbios de olfato e paladar (STD – *smell and taste disturbs*) causados pelo Covid-19, geralmente se enquadram como uma diminuição ou perda do olfato (anosmia e hiposmia) e do paladar (ageusia e hipoageusia); alterações na sensibilidade química quando em contato com produtos e/ou alimentos irritantes; além de variações na capacidade de percepção quimiossensorial (parosmia ou fantosmia) (MASTRANGELO; BONATO; CINQUE, 2021)

Os STDs aparecem no início da doença, aparentemente sendo mais frequentes nas infecções por SARS-CoV2 do que em outras infecções do trato respiratório superior, sendo que em alguns quadros, esses distúrbios podem permanecer por um longo período, mesmo após o fim dos sintomas respiratórios (MASTRANGELO; BONATO; CINQUE, 2021). A ageusia e a anosmia são exemplos de STDs, que são classificadas como complicações neurológicas decorrentes da infecção por SARS-CoV-2. Segundo estudos anteriores, cerca de 20 a 85% dos pacientes com COVID-19 apresentaram quadros de STDs. As prováveis causas desses quadros clínicos ainda não são totalmente conhecidas, porém um possível mecanismo-chave seria a expressão da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) somado à inflamação local (KHANI et al., 2021).

Segundo Kumar (2021), em estudo sobre avaliação de disfunção olfativa e gustativa realizado com 141 pacientes adolescentes, 40 pacientes (28,4%) relataram disfunção olfativa ou gustativa. Em 19 pacientes (13,5%) estes distúrbios foram identificados antes do surgimento de outros sintomas, e em 21 pacientes após o aparecimento (14,9%). A duração média das STDs foi de 5,7 dias, variando entre 2 a 15

dias, sendo que todos os pacientes se recuperaram totalmente da disfunção quimiossensorial.

O olfato é resultante das interações existentes entre um composto volátil e os quimiorreceptores que são expressos nos neurônios sensoriais olfatórios, localizados no alto da cavidade nasal. Os neurônios sensoriais olfatórios são rodeados por células de suporte/sustentação, tais como glândulas de Bowman secretoras de muco, células microvilares, além de células-tronco. A via começa na ativação de neurônios sensoriais olfatórios, que transmitem um potencial ao bulbo olfatório, em seguida à amígdala, ao hipocampo e finalizando no córtex olfatório primário. Se houver qualquer alteração em um destes pontos do fluxo, possivelmente ocorrerão distúrbios olfativos. (MASTRANGELO; BONATO; CINQUE, 2021)

A captação de sabores é mais complexa e irá envolver o olfato e paladar, além da química sensorial. O sentido do paladar necessita da ativação de receptores gustativos presentes na língua, os quais recebem inervação dos nervos cranianos X, IX e VII para que seja possível reconhecer os 5 sabores existentes: amargo, azedo, doce, salgado e umami. Devido à interação entre olfato e gustação na percepção de sabores, muitos pacientes encontram dificuldade na diferenciação entre disgeusia ou ageusia e distúrbios olfativos, por esta razão na maioria das vezes os sintomas são relatados de forma conjunta (MASTRANGELO; BONATO; CINQUE, 2021).

Os distúrbios olfatórios podem ser condutivos ou neurossensoriais. Os distúrbios condutivos são causados por obstáculos mecânicos que impedem a interação entre os neurônios olfatórios e os compostos voláteis, tratando-se do trato respiratório superior. Esta obstrução nasal advém da produção excessiva de muco ou por conta do inchaço da mucosa do epitélio respiratório, decorrente do processo inflamatório. Os distúrbios neurossensoriais são produto da lesão dos bulbos olfativos ou neurônios sensoriais olfativos, que em sua maioria tem sido causado pelas infecções com vírus respiratórios, por exemplo, o Coronavírus (MASTRANGELO; BONATO; CINQUE, 2021). No caso da Covid-19, geralmente esses distúrbios aparecem no princípio dos sintomas respiratórios e geralmente estão relacionados a secreção da mucosa nasal e alterações inflamatórias na mucosa respiratória (MASTRANGELO; BONATO; CINQUE, 2021, p.2 *apud* DALTON, 2004, p. 230-236; SEIDEN, 2004, p.1159-1166).

Contudo, houve relatos de pacientes com Covid-19 que tiveram perda de olfato ou paladar, sem entupimento nasal ou secreção. Este fato sugere que o dano neurossensorial ou obstáculos na condução do fluxo nasal podem ser as causas raiz do quadro de anosmia (MASTRANGELO; BONATO; CINQUE, 2021).

Em resumo, as atuais evidências disponíveis apontam que a causa mais comum de anosmia durante o Covid-19 seria relacionada à infecção e à morte de células microvilares, pericitos vasculares e células de suporte/sustentação. Contudo, algumas outras hipóteses medidas por inflamação necessitam de investigação, como obstrução do fluxo aéreo, edemas na mucosa, além da infecção dos neurônios olfatórios. Somado a isto, um estudo em modelo de camundongos, nos permite sugerir que a patologia dos distúrbios do paladar em decorrência da Covid-19 pode estar relacionada a danos indiretos nos receptores gustativos, que ocorrem devido a inflamação local e infecção de células epiteliais (MASTRANGELO; BONATO; CINQUE, 2021, p.3 *apud* WANG et al., 2020, p.749-758).

A perda olfativa impacta não somente a parte fisiológica do corpo, mas também a qualidade de vida em alguns pacientes. Pacientes com distúrbios olfativos terão sua ingestão alimentar, higiene pessoal (maus odores), segurança (detecção de incêndios ou vazamento de gases) e vida sexual prejudicadas, pois o olfato está envolvido não somente na percepção do alimento, evocando emoções positivas ou negativas em relação a certos alimentos, mas também na comunicação social, impactando o comportamento reprodutivo e podendo gerar até sintomas depressivos (CROY; NORDIN; HUMMEL, 2014). Dificuldades relacionadas à alimentação são relatadas por pacientes com distúrbios olfativos, pois o sabor dos alimentos é em grande parte definido pela experiência olfativa, sendo que a perda do olfato empobrece a percepção dos alimentos, levando estes pacientes a terem problemas em manter sua dieta alimentar original, além da diminuição do apetite (CROY; NORDIN; HUMMEL, 2014, p.3 *apud* NORDIN et al., 2011, p.826-832).

Outro problema comum relatado por 61% dos pacientes com distúrbios olfativos foi “falha na detecção de fumaça, fogo ou gases”, sendo que 20% destes descreveram ser incapazes de detecção de fumaça relacionada ao fogo, constatando-se uma preocupação com a possibilidade de não detectar este tipo de perigo. Para 38 a 45% dos

pacientes, a falha na detecção de fumaça ou fogo (se configurou como o principal risco relacionado a distúrbios olfativos. (CROY; NORDIN; HUMMEL, 2014, p.4 *apud* BLOMQVIST et al., 2004, p.189-194; NORDIN et al., 2011, p.826-832)

Conforme discutido nos parágrafos anteriores, foi possível identificar o tamanho do impacto que os distúrbios olfativos podem ter na vida dos pacientes. Dessa maneira, o treinamento olfativo surge como uma alternativa promissora na recuperação do olfato e paladar para pacientes com distúrbios olfativos pós-traumáticos ou pós infecção do trato respiratório superior (p.ex. Covid-19). Atualmente, nenhuma terapia possui comprovação científica efetiva em distúrbios olfativos pós-traumáticos ou pós infecção do trato respiratório superior (URTI - Upper respiratory tract infection), apesar do grande número de estudos indicando que os neurônios receptores olfativos podem se regenerar. (HUMMEL et al., [s. d.]; SCHWOB et al., 1999). A descoberta de maior importância se deu pela demonstração de que a capacidade regenerativa neural pode ser modulada através da exposição a odores. (HUMMEL et al., [s. d.], p.498 *apud* HUDSON; DISTEL, 1998, p. 109-115; YOUNGENTOB; KENT, 1995, p.82-88)

O treinamento olfativo tem se mostrado como uma importante alternativa na melhora da função olfativa nos humanos. Este treinamento tem sido realizado em um período de 12 semanas, nos quais os pacientes se expõem a quatro odores diferentes (rosa, eucalipto: Eucalyptus, Citronela: limão e eugenol: cravo), numa frequência de duas vezes ao dia. Esses quatro óleos essenciais foram escolhidos por conta de representarem quatro categorias de odores, denominado por Henning em seu trabalho “prisma do odor”, na tentativa de identificar odores primários. Os pacientes devem aspirar os odores pela manhã e pela noite por aproximadamente 10 segundos cada, sempre com sua atenção focada no treinamento e alimentando um diário para avaliação das habilidades olfativas gerais a cada domingo. (HUMMEL et al., [s. d.]

Segundo Hummel et al., (s. d.) em estudo realizado no Departamento de Otorrinolaringologia da University of Dresden Medical School, o treinamento olfatório produziu efeitos muito positivos nos pacientes, tais com o: aumento da função olfativa em aproximadamente 30% dos indivíduos que realizaram treinamento por 12 semanas em comparação com indivíduos que não tiveram o treinamento. Baseado nos dados de estudos com animais, essas conclusões sugerem que a exposição de curta duração a

odores pode resultar em um aumento dos neurônios receptores olfativos e como resposta a esta exposição, uma aumentada expressão dos receptores olfatórios (HUMMEL et al., [s. d.], p.498, *apud* HUDSON; DISTEL, 1998, p. 109-115; YOUNGENTOB; KENT, 1995, p.82-88). Como conclusão, Hummel et al., (s. d.) afirma que a exposição de curta duração a odores pode aumentar a sensibilidade olfativa.

Considerando que o treinamento olfativo pode aumentar a sensibilidade olfativa e auxiliar na recuperação de distúrbios olfativos decorrentes de distúrbios olfativos pós-traumáticos ou infecção do trato respiratório superior (p.ex. Covid-19), pretende-se apresentar um panorama atual do treinamento olfativo como possível tratamento para estas condições olfativas patológicas, além dos grandes impactos sociais e fisiológicos em pacientes que convivem com estes distúrbios diariamente, visando apresentar potenciais benefícios destas terapias na qualidade de vida desses indivíduos.

2. OBJETIVO(S)

Este trabalho de conclusão de curso visa realizar:

- Revisão bibliográfica dos estudos sobre a utilização de treinamento olfativo e uso de potenciais alimentos, visando analisar possível aplicação terapêutica no auxílio do tratamento de distúrbios olfativos e de paladar causados pelo Covid-19, distúrbios olfativos pós-traumáticos e/ou infecção do trato respiratório superior, pretendendo-se apresentar, sua aplicação e estudos realizados até o período de finalização do trabalho.
- Averiguar as hipóteses de patogênese para distúrbios olfativos e gustativos como anosmia e ageusia, por exemplo.
- Analisar aspectos gerais dos impactos dos distúrbios olfativos nos âmbitos sociais, fisiológicos e cotidianos e apresentar potenciais benefícios de terapias olfativas em pacientes com perda de olfato e paladar.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Estratégias de pesquisa

Para o desenvolvimento deste trabalho foi realizada uma revisão bibliográfica sistemática no período de 2002 a 2022. Foram selecionados artigos científicos e de divulgação, sobre prevalência de distúrbios olfativos e gustativos em COVID-19, patogênese de distúrbios olfativos e gustativos, treinamento olfativo e os impactos sociais e fisiológicos dos distúrbios olfativos nos países relacionados ao tema deste trabalho.

A obtenção dos artigos para a revisão de literatura foi realizada através das consultas em bases de dados consagradas como PubMed, Scielo, Google Scholar, Web of Science e ScienceDirect, para o período de 20 anos, utilizando artigos em inglês e alemão.

3.2. Critérios de inclusão

As palavras-chaves utilizadas foram “Olfactory Training”, “Olfactory disturbs”, “smell loss” e “Covid-19”, nos idiomas inglês, alemão e português.

3.3. Critérios de exclusão

Não foram utilizados ou considerados os artigos que não possuíam relação direta com o tema deste trabalho.

4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1. Possíveis hipóteses sobre a patogênese da anosmia e ageusia

Antes de revisar as possíveis hipóteses da patogênese da anosmia e ageusia, é necessário definirmos os conceitos de anosmia, hiposmia, ageusia, disgeusia e hipogeusia. Referente aos distúrbios olfativos, segundo GHODS e ALAEE (2022), a anosmia pode ser definida como a ausência do olfato, tendo a infecção do trato respiratório superior como sua origem mais frequente.

Já a hiposmia não se configura como ausência, mas sim uma redução da capacidade olfativa, que acomete cerca de 30% dos pacientes com COVID-19. Na grande parte dos pacientes com quadros hiposmicos, constatou-se que o distúrbio olfativo não possuía relação à obstrução nasal, levando a conclusão de que este distúrbio seria neurológico (GHODS; ALAEE, 2022 *apud* BOCKSBERGER et al., 2020).

Com relação aos distúrbios gustativos, a ageusia é definida com uma falta de paladar, constatada em pacientes com COVID-19 podendo estar sozinha ou associada a outros sintomas desta doença (GHODS; ALAEE, 2022 *apud* LEE et al., 2020). A disgeusia é entendida como uma falha de paladar, quando uma pessoa tem uma experiência sensorial desagradável ao comer algo aromatizado, geralmente sentindo uma nota metálica em sua boca (GHODS; ALAEE, 2022 *apud* MAHMOUD et al., 2021). E por fim, a Hipogeusia pode ser compreendida como uma redução na capacidade de gustação de alimentos, entendido em alguns estudos como um sintoma inicial do COVID-19 (GHODS; ALAEE, 2022 *apud* MELLEY; BRESS; POLAN, 2020).

Em estudo realizado por LEE et al. (2020) com 3.191 pacientes em Daegu (Coréia), observou-se que 52% dos pacientes tiveram quadros de anosmia e ageusia de forma simultânea. Além desses dados, constatou-se também que 27,7% dos pacientes tiveram apenas um quadro de anosmia, e 20,3% relataram apenas ageusia. A tendência de um paciente com distúrbio olfativo desenvolver também um distúrbio gustativo foi observada em estudos realizados, reforçando a hipótese de que há associação entre eles (GHODS; ALAEE, 2022).

A patogênese da anosmia tem sido estudada principalmente a partir de duas hipóteses, a primeira afirma que a ocorrência de anosmia seria decorrente dos danos causados pelos vírus às vias olfativas. Em estudo realizado utilizando modelos de camundongos de SARS com quadro de anosmia, constatou-se um baixo dano do epitélio olfativo (GHODS; ALAEE, 2022 *apud* BUTOWT; VON BARTHELD, 2021). Segundo GHODS e ALAEE (2022) a redução da vida útil dos neurônios presentes no epitélio seria a explicação mais plausível da redução do suporte alimentar do bulbo olfatório dos neurônios sensoriais, podendo acarretar à perda de células mitrais ou à falta de dendritos de células mitrais que sobreviveram. Somado a isto, há possibilidade de o vírus danificar primariamente não o epitélio, mas sim o bulbo olfatório, gerando um quadro de anosmia, por exemplo (GHODS; ALAEE, 2022 *apud* BUTOWT; VON BARTHELD, 2021) .

A segunda hipótese sobre a patogênese da anosmia, aponta sobre a possibilidade de as células nervosas não serem o alvo principal do vírus, mas sim as células que possuem receptores ACE2, presente em estruturas como o epitélio olfativo e os bulbos olfatórios (GHODS; ALAEE, 2022 *apud* BUTOWT; VON BARTHELD, 2021) . Um estudo

realizado por BRANN et al. (2020) concluiu que a função dos neurônios olfativos pode ser alterada devido a infecção causada pelo vírus no epitélio e nas células do bulbo olfativo, conseqüentemente acarretando a perda do olfato. O fundamento dos distúrbios olfativos de longa duração pode estar relacionado ao envolvimento de células tronco, que expressam níveis menores de receptores para a proteína ACE2 (GHODS; ALAEE, 2022 *apud* BRANN et al., 2020; MOEIN et al., 2020). A ACE2 é uma enzima conversora de angiotensina (da sigla em inglês: *angiotensin-converting enzyme 2*) expressa em células de suporte, células tronco e células perivasculares, e não em neurônios. Ensaios de imunocoloração confirmaram a expressão da ACE2 nos tipos celulares citados e revelaram também a expressão generalizada desta proteína em células sustentaculares epiteliais olfativas que se localizam dorsalmente e pericitos do bulbo olfatório em camundongos, contribuindo para a hipótese de que a infecção por SARS-COV-2 de tipos de células não neuronais podem levar a anosmia e outros distúrbios olfativos em pacientes com COVID-19 (BRANN et al., 2020).

A patogênese da ageusia também tem sido estudada a partir de duas hipóteses. A primeira hipótese afirma que pelo fato do receptor de ACE2 ter um importante papel como receptor do SARS-COV-2 e ter uma expressão generalizada na mucosa da cavidade oral, majoritariamente na língua, atuando na modulação na assimilação do paladar, entende-se que há uma associação direta deste receptor na progressão de distúrbios do paladar relacionados a COVID-19 (GHODS; ALAEE, 2022 *apud* VAIRA et al., 2020).

A segunda hipótese afirma sobre uma possível ligação do vírus corona da MERS (sigla em inglês: *Middle East Respiratory Syndrome*) com receptores de ácido siálico (GHODS; ALAEE, 2022 *apud* PARK et al., 2019). Este ácido faz parte da composição da mucina salivar, atuando na proteção de glicoproteínas transportadoras de moléculas gustativas para o interior das papilas gustativas de degradação enzimática prematura. Desta maneira, o SARS-COV-2 aceleraria o processo de degradação das partículas gustativas, ocupando nas papilas gustativas, os sítios de ligação pertencentes ao ácido siálico (GHODS; ALAEE, 2022 *apud* VAIRA et al., 2020).

Prevalência de distúrbios olfativos e/ou gustativos em pacientes com

COVID-19

Relativo a prevalência de distúrbios olfativos e/ou gustativos em pacientes com COVID-19, uma revisão sistemática e meta-análise de 51 estudos com 11.074 pacientes confirmados com COVID-19 realizada por Aziz et al.(2021) , verificou que a prevalência geral de “perda de olfato” em pacientes com COVID-19 foi de 52% (IC: 42,5%-61,6%, $I^2 = 99,4\%$).

Outro estudo, realizado por Al-Rawi et al.(2021) com 500 participantes dos Emirados Árabes Unidos com COVID-19, durante o período ativo da doença demonstrou que cerca de 28% dos participantes perderam o olfato e paladar, e aproximadamente 26,4% era assintomática. Do total de participantes, cerca de 16,2% tiveram bloqueio nasal no decorrer da infecção por COVID-19. Contudo, por volta de 44% da população deste estudo apresentaram redução no olfato, sendo em sua maioria uma redução classificada como extrema. Houve diminuição da sensação gustativa em cerca de 43% da população estudada, além de 25% que apresentaram declínio na capacidade de percepção de estímulos na boca como resfriamento, queimação ou formigamento.

Klopfenstein et al. (2020) realizaram um estudo observacional retrospectivo no Hospital *Nord Franche-Comté* (NFC) em março de 2020 apenas com pacientes adultos (≥ 18 anos) com caso de COVID-19 confirmado por RT-PCR (*Reverse transcription polymerase chain reaction*) em amostras respiratórias, excluindo gestantes, crianças e pacientes com demência (incapazes de relatar sintomas funcionais). Os resultados obtidos mostraram que dos 114 pacientes com COVID-19 confirmados, 47% (n=54) relataram anosmia, tendo uma média de idade de 47 (± 16) anos e 36 (67%) eram mulheres. Nestes 54 pacientes, a anosmia teve duração média de 8,9 ($\pm 6,3$ [1–21]) dias. Para 55% (24/44) a anosmia foi ≥ 7 dias e 14 dias para 20% (9/44), além de um paciente que não se recuperou ao final do seguimento (após 28 dias).

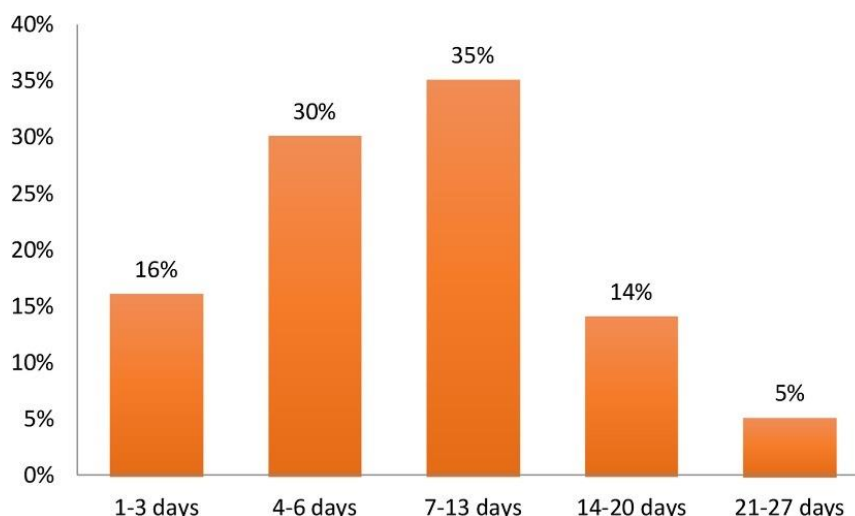


Figura 1. Tempo de recuperação para pacientes com anosmia (n = 43 pacientes, 10 pacientes não se lembravam da duração até a recuperação e um paciente não se recuperou após 28 dias). (KLOPFENSTEIN et al., 2020)

Em relação aos demais sintomas otorrinolaringológicos, observou-se uma associação de anosmia à disgeusia em 85% dos casos (n=46), 57% tiveram rinorréia (n=31) e apenas 30% (n=16) dos pacientes tiveram obstrução nasal. Esta alta porcentagem de casos de anosmia em decorrência do COVID-19 também foi observada por LECHIEN et al. em um estudo europeu multicêntrico realizado com pacientes confirmadamente infectados por COVID-19 (leve a moderado) recrutados em 12 hospitais europeus, tendo 417 pacientes completado o estudo. O objetivo do estudo era investigar a ocorrência de disfunções gustativas e olfativas em pacientes infectados por COVID-19, e observou-se que 85,6% (n=357) apresentaram disfunção olfativa relacionada à infecção, sendo 79,6% (n=284) anósmicos e 20,4% (n=73) hipósmicos. Durante o percurso da doença, 12,6% foram afetados com fastomia e 32,4% com parosmia. Observou-se uma taxa de recuperação de olfato em curto prazo de 44%, avaliada em 59 pacientes clinicamente curados. (LECHIEN et al., 2020)

Já no que se refere aos resultados gustativos, observou-se que 342 pacientes (88,8%) apresentaram distúrbios gustativos, tendo impacto na percepção das quatro modalidades do paladar: doce, azedo, amargo e salgado. Um número pequeno de pacientes, cerca de 3,8% dos que tiveram distúrbios gustativos e olfativos, revelaram que estas condições aconteceram durante ocorrências de obstrução nasal ou rinorréia (LECHIEN et al., 2020).

McWilliams et al.(2022) realizaram uma pesquisa nacional pela internet com

adultos ≥ 18 anos de idade que apresentaram súbita mudança no olfato e/ou paladar desde Janeiro de 2020, tendo como critérios de inclusão: 1) resultado positivo do teste COVID-19 antes de março de 2022, 2) perda de olfato no momento do teste positivo para COVID-19. Cerca de 3801 participantes foram convidados, e no fechamento da pesquisa em 23 de junho de 2022, 1113 (29,3%) dos participantes responderam, sendo que 946 (24,9%) participantes satisfizeram os dois critérios de inclusão. A idade média dos participantes foi de $43,8 \pm 13,9$ anos, variando entre 18 e 82 anos, sendo 18,8% (n=178) do sexo masculino, 79,6% (n=753) do sexo feminino e 1,6% preferiu não se autodescrever ou não responder. De forma geral, cerca de 83% dos casos presentes nesse estudo faziam parte de um quadro inicial da pandemia (antes de março de 2021), período em que não se havia descoberto as variantes alfa, delta e ômicron.

Aproximadamente 267 participantes receberam diagnóstico positivo para COVID-19 em período anterior à junho de 2020, tendo desta maneira, um monitoramento de ao menos 2 anos após a confirmação da infecção por COVID. Os participantes foram divididos em três grupos por duração: Grupo A (n=945) ≥ 3 meses desde COVID, Grupo B (n=809) ≥ 1 ano desde COVID+ e Grupo C (n=267) ≥ 2 anos desde COVID+. No grupo A observou-se uma taxa de recuperação completa de 38,7% (n=366), 51,0% (n=482) apresentaram recuperação parcial e por fim, 10,3% (n=97) não apresentaram recuperação. Com relação ao Grupo C (n=267), correspondente aos que tiveram um período de recuperação da infecção ≥ 2 anos, observou-se uma taxa de recuperação parcial de 54,3% (n=145), 38,2% (n=102) apresentaram recuperação completa e 7,5% não apresentaram recuperação. Relativo ao tempo de recuperação para os 363 participantes que reportaram o completo reestabelecimento da função olfativa, aproximadamente 51,2% tiveram uma recuperação em um período de 1 mês, 70% se recuperaram em 3 meses e 8,8% atingiram a recuperação completa após mais de 1 ano (LECHIEN *et al.*, 2020).

Tendo em vista os resultados obtidos nos estudos acima, podemos ver que os distúrbios olfativos e gustativos possuem uma alta prevalência nos pacientes com COVID-19, geralmente aparecendo no início dos sintomas respiratórios, majoritariamente relacionado a secreção da mucosa nasal e alterações inflamatórias na mucosa respiratória (MASTRANGELO; BONATO; CINQUE, 2021, p.2 *apud* DALTON, 2004, p.

230-236; SEIDEN, 2004, p.1159-1166).

Todavia, tiveram casos relatados por pacientes com COVID-19, que não estavam com entupimento nasal ou secreção, porém apresentaram perda de olfato e paladar. Estes fatos apontam que a infecção e morte de células microvilares, pericitos vasculares e células de suporte/sustentação do vírus e/ou obstáculos na condução do fluxo nasal podem ser as causas raiz do quadro de anosmia (MASTRANGELO; BONATO; CINQUE, 2021, p.3 *apud* WANG et al., 2020, p.749-758).

4.2. Impactos dos distúrbios olfativos na qualidade de vida

O olfato tem como função geral nos orientar quanto a possíveis perigos (vazamentos de gases, princípio de fogo, ameaças microbiológicas etc.), além da orientação quanto a aspectos positivos, por exemplo, alimentação, memórias, interação social, dentre outros exemplos. Uma revisão feita por Croy; Nordin; Hummel (2014) analisou prevalência e causas dos distúrbios olfativos, expondo também as consequências e impactos destes distúrbios em situações em que o sistema olfativo desempenha um papel essencial. Em alguns estudos populacionais relacionados a perda olfativa observou-se uma prevalência de aproximadamente 22% em idades entre 25-75 anos (CROY; NORDIN; HUMMEL, 2014 *apud* VENNEMANN; HUMMEL; BERGER, 2008), 19% em idades ≥ 20 anos (CROY; NORDIN; HUMMEL, 2014 *apud* BRÄ et al., 2004;) ou 24% na faixa etária ≥ 53 anos (CROY; NORDIN; HUMMEL, 2014 *apud* MURPHY et al., [s. d.]), possuindo maior prevalência entre homens com idade mais avançada. Entre as causas raiz de perda de olfato mais habituais, temos: infecção respiratória superior pós-viral (URI - *upper respiratory infections*) afetando cerca de 18 a 45% da população clínica, doença sinusal/nasal que afeta entre 7 e 56%, traumatismo craniano afetando entre 8-20%, o contato com drogas e/ou toxinas que afeta entre 7-56%, além de anosmia congênita que atinge 0-4% dos pacientes. Com respeito a perda de olfato entre diferentes condições médicas, temos que entre 76 e 95% dos pacientes com URI pós-viral apresentam perda de olfato e perto de 72-98% em decorrência de doença nasal/sinusal.

4.3. Impactos dos distúrbios olfativos na alimentação

Para avaliação dos problemas cotidianos de pessoas com distúrbios olfativos, foram realizadas coletas de 1.000 relatos de pessoas descrevendo situações diárias de pessoas com este tipo de condição patológica. Pacientes que possuem OD são afetadas no cotidiano em situações como: alimentação, higiene pessoal, relacionamento (atividade sexual) e segurança. Como exemplos de problemas diários, podemos citar: redução do prazer da comida, diminuição do apetite, dificuldades para cozinhar, risco de falha na percepção de gás ou fogo, problemas de higiene pessoal, problemas com atividades domésticas, problemas na vida social, dentre outros (CROY; NORDIN; HUMMEL, 2014).

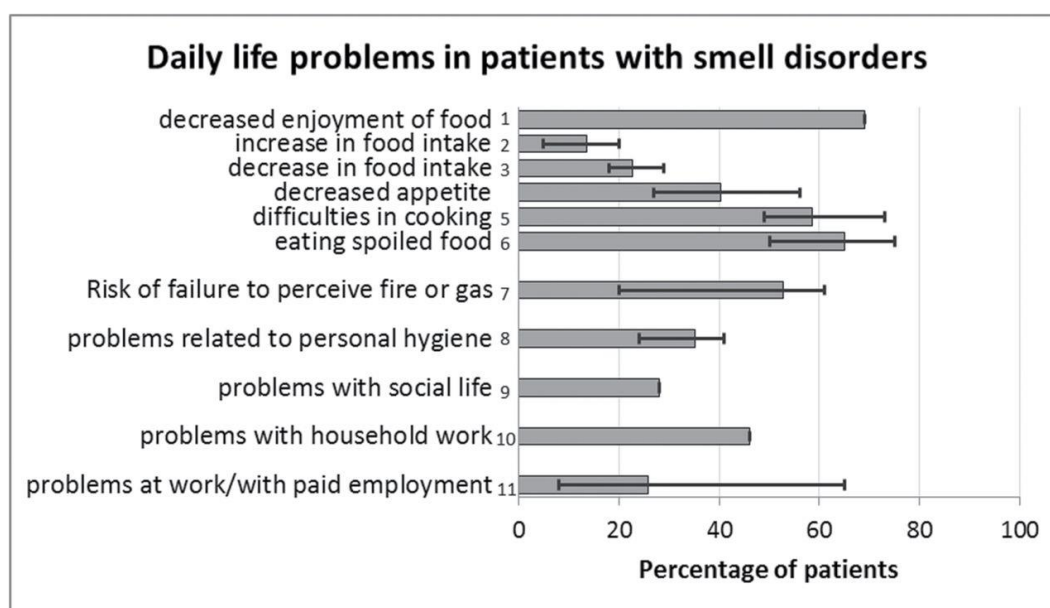


Figura 2. Problemas diários em pacientes com distúrbios olfativos. (CROY; NORDIN; HUMMEL, 2014)

O gráfico acima foi construído a partir da análise de resultados obtidos em 8 estudos, no qual as barras representam a porcentagem média de pacientes afetados por determinada condição, expressada pela quantidade de participantes por estudo.

Como a assimilação dos alimentos é em grande parte definida pelo sistema olfativo, a ausência do olfato empobrece a percepção dos alimentos, tornando a experiência decepcionante. Em estudo realizado por Ferris e Duffy (CROY; NORDIN; HUMMEL, 2014 *apud* FERRIS; DUFFY, 1989) descobriu-se que 69% dos pacientes (n=239) passaram a gostar menos de comida após o início do OD. A experiência limitada em

relação a alimentação acarretou uma redução de apetite de 27% nos pacientes, sendo também relatada por 27% (n=50; CROY; NORDIN; HUMMEL, 2014 *apud* NORDIN et al., 2011), 32% (n=72; CROY; NORDIN; HUMMEL, 2014 *apud* BLOMQUIST et al., 2004) e até 56% (n=278; CROY; NORDIN; HUMMEL, 2014 *apud* P TEMMEL et al., 2002) dos pacientes. Ao que parece, o comportamento alimentar está relacionado da forma adotado pelos pacientes para enfrentamento da doença. Estudos observaram que entre 3 e 20% dos pacientes relataram um aumento na ingestão de alimentos, e entre 20 e 36% reportaram uma diminuição desde a data de diagnóstico do distúrbio olfativo (CROY; NORDIN; HUMMEL, 2014 *apud* ASCHENBRENNER et al., 2007; FERRIS; DUFFY, 1989; KELLER; MALASPINA, 2013). Os resultados observados acima demonstram a dificuldade de manutenção do comportamento alimentar original que os pacientes vivenciaram.

4.4. Impactos dos distúrbios olfativos no preparo de alimentos e segurança

A preparação de alimentos constitui-se outro desafio a outros pacientes com distúrbios olfativo. Problemas para cozinhar foram informados em 49% (CROY; NORDIN; HUMMEL, 2014 *apud* MIWA et al., 2001) e 73% (CROY; NORDIN; HUMMEL, 2014 *apud* P TEMMEL et al., 2002) dos pacientes, além de problemas na detecção de alimentos estragados, que foram relatados por metade e dois terços dos pacientes, respectivamente (CROY; NORDIN; HUMMEL, 2014 *apud* MIWA et al., 2001; P TEMMEL et al., 2002). SANTOS et al. (2004) coletou dados através de uma pesquisa utilizando o banco de dados de pacientes na *Smell and Taste Clinic* do *Virginia Commonwealth University Medical Center* para identificação de pacientes submetidos a teste de função olfativa e responderam 4 questões relacionadas a eventos perigosos. Cerca de 37% destes pacientes (n=445), apresentaram ao menos um dos eventos perigosos, sendo os riscos associados ao cozimento os mais relatados pelos pacientes, logo em seguida pela dificuldade de percepção de alimentos estragados. Outro problema cotidiano para pessoas com distúrbios olfativo seria a “falha na identificação de fogo, gás ou fumaça”, que foi relatada por cerca de 61% dos pacientes presentes no estudo de Miwa et al. (2001). Segundo Haxel et al. (2012) cerca de 20% dos pacientes não tinham notado fumaça de fogo no fogão por causa de seu distúrbio olfativo, e estes demonstram

preocupação em relação a probabilidade de não conseguirem detectar este tipo de período. Blomqvist et al. (2004) e Nordin et al. (2011) descreveram que a falha na percepção e detecção de fumaça ou fogo se constitui como o principal risco relacionado com distúrbios olfativos por cerca de 38 a 45% dos pacientes destes estudos.

4.5. Impactos dos distúrbios olfativos na higiene pessoal e vida sexual

Outra dificuldade relatada pelos pacientes se dá no âmbito da higiene pessoal, relacionado ao odor corporal, mau hálito e higiene dos filhos. P Temmel et al. (2002) observou que 41% dos pacientes possuíam preocupações quanto a não percepção de odores corporais. O efeito mais negativo dos distúrbios olfativos relatados por 19% e 36% dos pacientes em outros 2 estudos, foi a menor consciência e percepção da higiene pessoal (CROY; NORDIN; HUMMEL, 2014 *apud* BLOMQVIST et al., 2004; NORDIN et al., 2011).

Por conta da desconfiança com relação a higiene pessoal e odores corporais, acredita-se que as relações sociais sejam afetadas em decorrência dos distúrbios olfativos, dificuldade que foi relatada entre um quarto e um terço dos pacientes que possuem esta condição patológica (CROY; NORDIN; HUMMEL, 2014 *apud* BRÄMERSON; NORDIN; BENDE, 2009; NORDIN et al., 2011). Em alguns casos temos relatos de prejuízo na vida sexual dos pacientes, porém outros estudos não identificaram problemas sexuais aumentados se comparadas a um grupo controle, conforme Brämerson et al. (2009). Foram relatados por pacientes um menor apetite sexual, significativamente reduzido após o início do distúrbio olfativo se comparado com o período anterior à doença, sendo mais expressivo em homens com casos de depressão mais graves (CROY; NORDIN; HUMMEL, 2014 *apud* GUDZIOL et al., 2009). Pacientes anósmicos congênitos, ou seja, nascidos sem olfato (em especial homens), relataram um menor número de relações sexuais (CROY; NORDIN; HUMMEL, 2014 *apud* CROY; BOJANOWSKI; HUMMEL, 2013).

4.6. Impactos dos distúrbios olfativos na vida profissional

A vida profissional também se constitui um desafio para pessoas portadoras de distúrbios olfativos. Entre 8% (CROY; NORDIN; HUMMEL, 2014 *apud* P TEMMEL et al.,

2002) e um terço dos pacientes (CROY; NORDIN; HUMMEL, 2014 *apud* BRÄMERSON; NORDIN; BENDE, 2009) relataram problemas na área profissional, dependendo da pergunta realizada. Isto se dá basicamente quando o distúrbio olfativo possui interferência significativa na vida profissional do paciente, dependendo da profissão que este exerça, de forma que 3-8% dos pacientes relataram a capacidade reduzida para o trabalho como principal interferente do distúrbio olfativo na vida diária (BLOMQVIST et al., 2004; CROY; NORDIN; HUMMEL, 2014; NORDIN et al., 2011). Em profissões como aromista, perfumista, sommelier de vinho, chef de cozinha, bombeiro ou enfermeiro, podem ser catastróficas para um paciente que tenham distúrbios olfativos (CROY; NORDIN; HUMMEL, 2014). Quando questionados especificamente sobre as consequências na vida profissional, por volta de 35% dos pacientes continuaram exercendo suas funções sem restrições, 60% necessitaram de adaptação especial em seu trabalho, e 5% relataram que não poderiam mais exercer sua profissão devido ao distúrbio olfativo (CROY; NORDIN; HUMMEL, 2014 *apud* HAXEL et al., 2012).

4.7. Impactos dos distúrbios olfativos na qualidade de vida e depressão

Distúrbios olfativos não apenas afetam a saúde física, mas também a mental, prejudicando a qualidade de vida dos pacientes que possuem esta condição. Por conta das restrições impostas pela falta do olfato, por exemplo. Preocupações com a higiene pessoal, redução do prazer ao se alimentar, segurança pessoal e social e impactos na vida profissional são alguns dos fatores que podem tornar pacientes com distúrbios olfativos mais propensos a casos de depressão. Há possibilidade de um desbalanço no controle emocional devido a uma possível alteração do funcionamento do cérebro em decorrência da perda olfativa (CROY; NORDIN; HUMMEL, 2014).

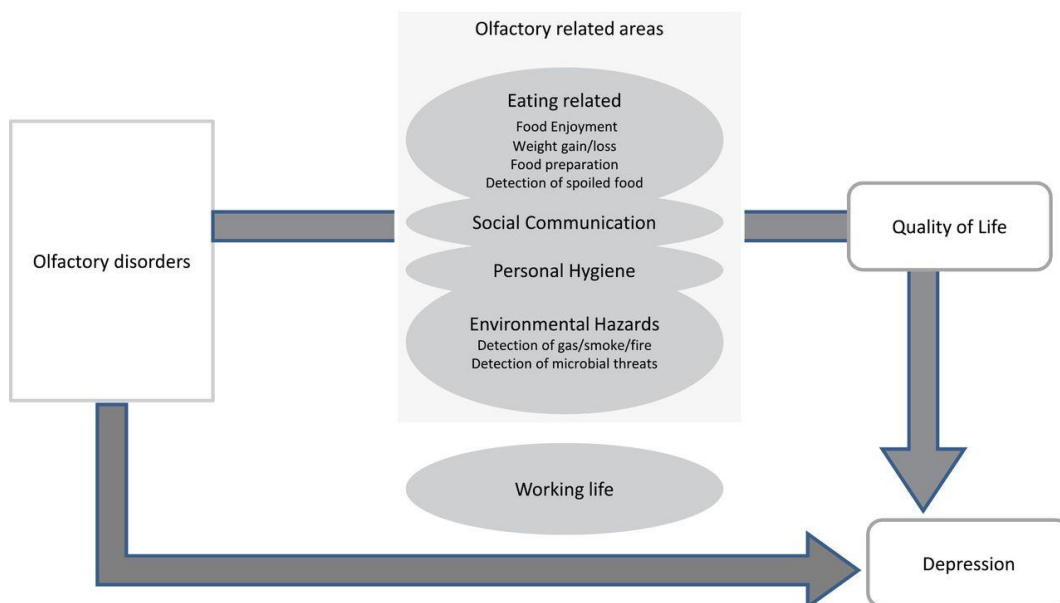


Figura 3. Percursos da depressão em distúrbios olfativos. (CROY; NORDIN; HUMMEL, 2014)

A primeira via da imagem acima, nos permite observar que, o acometimento olfativo acarreta limitações em áreas relativas ao sistema olfativo, consequentemente afetando a qualidade de vida, possibilitando também um aumento na probabilidade de um quadro depressivo. A área profissional possui impacto direto em profissões, como perfumistas, aromistas, cozinheiros, enfermeiros ou bombeiros, que necessitam de um sistema olfativo funcional. Na segunda via infere-se que há uma alteração do funcionamento cerebral em decorrência dos distúrbios olfativos, levando assim à depressão (CROY; NORDIN; HUMMEL, 2014).

Os sintomas depressivos são manifestados entre um quarto a um terço dos pacientes diagnosticados com distúrbios olfativos (DO). Em estudo realizado por Deems et al. (1991) verificou-se escores de BDI na região de depressão leve a grave em 25% dos 750 pacientes (CROY; NORDIN; HUMMEL, 2014 *apud* DEEMS et al., 1991). A redução na qualidade de vida decorrente dos distúrbios olfativos pode ser verificada quando cerca de 25% dos pacientes de um estudo, relatavam que atualmente desfrutavam menos a vida do que antes do transtorno olfativo (CROY; NORDIN; HUMMEL, 2014 *apud* MIWA et al., 2001). O sofrimento severo também foi relatado por 27% e 30% em um questionário de bem-estar geral presente nos estudos de Blomqvist et al. (2004) e Nordin et al. (2011), respectivamente. Acredita-se que este quadro depressivo esteja

diretamente associado a estratégia de enfrentamento da doença.

4.8. Resultados do treinamento olfativo

Diante da alta prevalência de distúrbios olfativos e gustativos, o treinamento olfativo apresenta-se como uma alternativa de tratamento que tem obtido resultados expressivos na recuperação de pessoas com condições anósmicas de infecções por SARS-CoV2 e outras infecções do trato respiratório superior. Kumar et al. (2021) realizaram um estudo prospectivo entre maio e agosto de 2020 com 141 adolescentes, sendo 83 homens (58,9%) e 58 mulheres (41,1%), nos quais foram detectados positivo para COVID-19 por RT-PCR. Foi avaliada a disfunção olfativa e gustativa destes adolescentes, e dos 141 pacientes, 28,4% (40 pacientes) relataram disfunção olfativa ou gustativa. Apenas disfunção olfativa foi reportada por 34 pacientes (24,1%), disfunção gustativa também foi reportada por 34 pacientes (24,1%) e ambas as disfunções foram relatadas por 28 pacientes (19,8%). A OTD (*Olfactory and Taste Dysfunction*) foi observada antes da aparição de outros sintomas em 19 pacientes (13,5%) e posterior a aparição dos sintomas em 21 pacientes (14,9%). A extensão da OTD variou entre 2 a 15 dias com uma média de 5,7 dias. Apenas 3 pacientes tiveram a continuação dos sintomas de OTD após a cura da infecção por COVID-19, no qual 1 deles teve duração de 15 dias e os outros dois com duração de 10 dias. Todos os pacientes se recuperaram completamente da disfunção quimiossensorial

Em 2009 Hummel et al. foram pioneiros na utilização de Treinamento Olfativo (TO) no tratamento da perda de olfato. Neste estudo prospectivo controlado, 24 pacientes com Perda de Olfato Pós-infecciosa (POPI / PISL *post-infection smell loss*) foram submetidos ao TO duas vezes ao dia com exposições de 10 segundos a quatro odores (rosa, eucalipto, cravo e limão) por 3 meses, enquanto 11 pacientes controle aguardavam recuperação espontânea sem utilização do TO. A função olfativa foi mensurada através de canetas hidrográficas impregnadas com odorante (Sniffin' Sticks), de forma que uma pontuação de limiar, discriminação e identificação (TDI) foi gerada antes e após o intervalo de estudo. Os resultados obtidos informam que 21% dos pacientes com PISL que completaram o TO obtiveram uma melhora de 6 pontos no escore TDI. Essa alteração de ≥ 6 pontos é significativa, pois representa o limiar em que a maioria dos

pacientes (60%) percebe a melhora da função olfativa. Dentro o grupo controle sem utilização do TO, o limiar foi alcançado por 6% em 3 meses, demonstrando que também há potencial de melhora espontânea (JAFARI; LEHMANN; METSON, 2020a). Ou seja, o TO parece aumentar a função olfativa em aproximadamente 30% dos indivíduos em um período de 12 semanas, apenas em comparação ao grupo controle que não utilizaram TO. Assim sendo, há indícios de que a exposição estruturada e de curto prazo a odores pode aumentar a sensibilidade olfativa (HUMMEL *et al.*, 2009).

No ano de 2013, Damm et al. (2014) conduziram um estudo cruzado, multicêntrico, randomizada, cego para o investigador, que avaliou o treinamento olfativo em pacientes com PISL. Os participantes do estudo foram submetidos ao treinamento BID com quatro odores, utilizando técnica semelhante a de Hummel et al.(2009), porém com exposições de 15 segundos a cada odor numa frequência de duas vezes por sessão. Por conta da dificuldade de também seguir por uma via de placebo verdadeiro, os odores foram fornecidos como concentrações subliminares (limite de 10% para voluntários saudáveis, n=74) ou em concentrações terapêuticas (não diluídas, n=70). Decorridos 4 meses, uma melhora no TDI de ≥ 6 pontos foi atingida em 26% do grupo que estava utilizando concentração terapêutica comparado com 15% do grupo de concentração subliminar. Esses resultados apontam que cerca de 15% dos pacientes melhoraram de maneira espontânea ou através do ato de cheirar (sem presença de odores detectáveis), somado a um adicional de 11% dos voluntários além dos que se beneficiaram do TO. Após o cruzamento dos dados, verificou-se que um adicional de 20% do grupo que foi submetido a concentração subliminar OT com duração de 4 a 8 meses obteve uma melhora no TDI de ≥ 6 pontos, enquanto apenas 16% adicionais do grupo submetido a concentração terapêutica TO durante o período subsequente alcançou esse limite. Esse resultado aponta que a utilização da concentração terapêutica TO de forma precoce pode ser mais benéfica do que o atrasado. Identificou-se também que pacientes com menos de 12 meses de perda de olfato são mais propensos a alcançar uma melhora no TDI ≥ 6 pontos se comparados com aqueles que perderam o olfato a mais de 12 meses. A idade dos pacientes não está associada de forma significativa à melhora do olfato. Este estudo também encontrou uma taxa de perda de 8% de eventos adversos menores durante a realização do TO, por exemplo, queimação

nasal, sangramento da mucosa nasal (epistaxe) e febre do feno (uma espécie de rinite alérgica).

Em 2015 Altundag et al. fizeram um estudo com 85 pacientes, pareados por idade e sexo, que possuem disfunção olfativa pós-infecciosa (PISL), realizando o TO com quatro ou 12 odores por 36 semanas (8 meses). Utilizaram uma metodologia de TO clássico (33 pacientes) ou modificado (37 pacientes), fazendo um comparativo com um grupo controle sem TO. No grupo utilizando TO clássico, os pacientes foram submetidos a treinamento duas vezes ao dia (BID) nos quatro odores padrão (rosa, eucalipto, cravo e limão). Já no grupo de treinamento modificado, introduziu-se diferentes grupos de quatro novos odores (mentol/tomilho/tangerina/jasmim e bergamota/alecrim/gardênia/chá verde) em 3 e 6 meses de TO. Pode-se constatar, no teste olfativo em 6 e 8 meses, que se obteve uma melhora na pontuação TDI (escore de limiar, discriminação, identificação) de ≥ 6 pontos em 46% do grupo submetido a TO clássico em comparação à 56% do grupo utilizando TO modificado. É importante frisar que as taxas de melhora no TDI de ≥ 6 pontos não aumentaram após 6 meses de treinamento em nenhum dos regimes adotados ($P < 0,05$), além disso o grupo de pacientes sob regime do TO modificado obteve uma melhora superior na pontuação TDI se comparado ao grupo de treinamento clássico ($P = 0,034$). Notou-se também que há maior benefício do TO em pacientes que tiveram uma perda de olfato de duração mais curta ($P < 0,01$). Em resumo, o estudo evidenciou que a introdução de odores adicionais durante a realização do treinamento olfativo pode resultar em benefícios adicionais; contudo, não se observou benefícios adicionais após 6 meses de TO (JAFARI; LEHMANN; METSON, 2020b).

Um estudo prospectivo de pacientes com PISL (JAFARI; LEHMANN; METSON, 2020b *apud* I. KONSTANTINIDIS; E. TSAKIROPOULOU; J. CONSTANTINIDIS, 2016) comparou os resultados de pacientes que realizaram TO por 13 meses ($n=34$, duração mais longa) ou 4 meses ($n=36$, duração mais curta) versus pacientes controle sem treinamento ($n=41$). Os participantes do estudo realizaram o treinamento duas vezes ao dia (BID) utilizando quatro odores padrão (rosa, eucalipto, cravo e limão), porém utilizando uma metodologia diferente, na qual há uma exposição de 10 segundos, e uma pausa subsequente também de 10 segundos, revezando todos os odores em sessões

com duração total de 5 minutos cada. Observou-se que em ambos os grupos houve uma rápida recuperação durante os primeiros 4 meses de treinamento, tendo o grupo de TO de duração mais curta mantido seu progresso na pontuação do TDI nos 9 meses seguintes ao término do tratamento. Acerca do grupo de TO de duração mais longa, verificou-se uma melhora mais vagarosa nos 9 meses sucessivos, de tal forma que 71% do progresso total do TDI sucedeu no decurso dos 4 meses iniciais, sendo aos 13 meses, $P=0,07$. Comparativamente, o grupo controle demonstrou um progresso mais linear no espaço de 13 meses, tendo apenas 37% dos pacientes deste grupo atingindo este limiar, ao que tudo indica devido à melhora espontânea. Equivalente aos estudos anteriores, não houve associação da idade do paciente à melhora olfativa ($P > 0,05$), porém foi inversamente associada ao tempo de perda do olfato ($P < 0,05$). Conclui-se que este estudo evidenciou que a maior parte dos benefícios do TO é obtida durante os primeiros 4 meses e mantida de forma duradoura (9 meses após o término do TO).

4.9. Relação entre ingestão dietética de peixe, gorduras e nozes, e deficiência olfativa em idosos.

Além do treinamento olfativo, alternativas de suplementação alimentar têm sido estudadas em pacientes com deficiência olfativa. Um estudo realizado por Gopinath et al. (2015) com 1.952 participantes idosos, investigou a relação entre a ingestão dietética de gorduras (colesterol, gorduras saturadas, monoinsaturadas e polinsaturadas) e outros alimentos correlatos (peixe, manteiga, margarina, nozes) com distúrbio olfativo. Dos 1.952 participantes examinados no estudo base (BMES), cerca de 68,2% (aproximadamente 1.331 participantes) possuíam informações integrais de ingestão alimentar e estados olfativo.

O aumento do consumo de nozes foi associado de forma independente a uma menor probabilidade de ter perda olfativa prevalente. Por conta do estudo ser correlacional, não foi possível definir os mecanismos que constituem a ação protetiva do consumo de castanha na função olfativa. Contudo, a hipótese levantada seria que a ação protetora se dá devido às nozes serem ricas em gorduras insaturadas e outros nutrientes, atuando na diminuição dos níveis dos marcadores inflamatórios, auxiliando na manutenção do sistema olfativo sadio em idosos (GOPINATH et al., 2015 *apud* JIANG

et al., 2006). A perda olfativa neurossensorial ocorreu por dano ou destruição do neuroepitélio como consequência da ação de “mediadores inflamatórios tóxicos e a ruptura tecidual de células inflamatórias infiltrantes”(GOPINATH *et al.*, 2015).

O efeito benéfico em relação à inflamação pode ser explicado pela presença de compostos bioativos nas nozes, que podem agir de forma isolada ou sinérgica (GOPINATH *et al.*, 2015 *apud* GOPINATH *et al.*, 2011; ROS, 2009). Podemos citar compostos como o Magnésio (Mg), que contribui para redução dos marcadores inflamatórios (GOPINATH *et al.*, 2015 *apud* ROS, 2009b); os polifenóis dietéticos que possuem efeitos anti-inflamatórios decorrentes de sua ação antioxidante ou por modulação das vias de transdução de sinal (GOPINATH *et al.*, 2015 *apud* GOPINATH *et al.*, 2011; ROS, 2009); além disso as nozes contêm ácidos graxos poli-insaturados (PUFA), como por exemplo ácido α -linoleico e ácido linolênico, que exercem efeitos favoráveis na produção de citocinas (GOPINATH *et al.*, 2015 *apud* GOPINATH *et al.*, 2011; ZHAO *et al.*, 2007). Este argumento tem como base a hipótese de que a disfunção olfativa pode ocorrer ainda que o indivíduo esteja com o neuroepitélio íntegro, como resultado da interação direta entre as citocinas inflamatórias e os neurônios sensoriais olfativos (GOPINATH *et al.*, 2015 *apud* SULTAN; MAY; LANE, 2011).

Resumindo, o estudo concluiu que aumentar a ingestão de *n*-6 PUFA, peixe, margarina e nozes podem contribuir para uma pequena redução na prevalência olfativa, independentemente de influências de sexo, tabagismo, IMC, idade e histórico médico de diabetes e/ou hipertensão. (GOPINATH *et al.*, 2015).

5. CONCLUSÕES

Os distúrbios olfativos e gustativos constituem-se sintomas importantes da Covid-19, podendo ser visualizado de forma isolada ou em combinação com outros sintomas citados neste trabalho. A patogênese da anosmia e ageusia ainda não foram bem elucidadas e necessitam de validação através de estudos futuros.

Com base nos resultados obtidos nos estudos supracitados neste trabalho, podemos constatar que distúrbios olfativos e gustativos possuem uma alta prevalência nos pacientes com COVID-19, geralmente aparecendo no início dos sintomas respiratórios, majoritariamente relacionados à secreção da mucosa nasal, alterações inflamatórias na mucosa respiratória, até danos causados pelo vírus nas células do

epitélio olfativo e nas células do bulbo olfativo.

Pacientes com distúrbios olfativos terão sua ingestão alimentar, higiene pessoal (maus odores), segurança (detecção de incêndios ou vazamento de gases), vida profissional e sexual prejudicadas, pois o olfato está envolvido não somente na percepção do alimento, mas também na comunicação social, impactando o comportamento reprodutivo, desempenho e execução das funções laborais de determinadas profissões, podendo gerar até sintomas depressivos e/ou depressão em alguns casos.

Portanto, o treinamento olfativo apresenta-se como uma alternativa de tratamento que tem obtido resultados expressivos na recuperação de pessoas com condições anósmicas decorrentes de infecções por SARS-CoV2 ou outras infecções do trato respiratório superior. Os estudos supracitados demonstram que este treinamento pode aumentar a sensibilidade olfativa e auxiliar na recuperação de distúrbios olfativos decorrentes de distúrbios olfativos pós-traumáticos ou infecção do trato respiratório superior (p.ex. Covid-19).

Por fim, um aumento no consumo de peixe, gorduras (PUFA, margarina, manteiga) e peixes contribuem para uma modesta redução na prevalência de degeneração olfativa em adultos mais velhos. Todavia, as associações encontradas e verificadas ainda requerem validação através de outros grandes estudos populacionais, a fim de comprovar também se o consumo de peixes e nozes possui papel na prevenção de disfunção olfativa em adultos mais velhos.

6. BIBLIOGRAFIA

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard, c2019. Página inicial. Disponível em: <<https://covid19.who.int/>>. Acesso em: 15 de fev. de 2022.
2. OLIVEIRA, Williana Queiroz de; SOUSA, Paulo Henrique Machado de; PASTORE, Gláucia Maria. Olfactory and gustatory disorders caused by COVID-19: How to regain the pleasure of eating? **Trends in Food Science & Technology**, [s. l.], 2022. Disponível em: Acesso at: 14 Feb. 2022.

3. MASTRANGELO, Andrea; BONATO, Matteo; CINQUE, Paola. Smell and taste disorders in COVID-19: From pathogenesis to clinical features and outcomes. **Neuroscience Letters**, [s. l.], v. 748, p. 135694, 2021. Disponível em: Acesso at: 17 Feb. 2022.
4. KHANI, Elnaz *et al.* Potential pharmacologic treatments for COVID-19 smell and taste loss: A comprehensive review. **European Journal of Pharmacology**, [s. l.], v. 912, p. 174582, 2021. Disponível em: Acesso at: 17 Feb. 2022.
5. KUMAR, Lakshit *et al.* Loss of smell and taste in COVID-19 infection in adolescents. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, [s. l.], v. 142, p. 110626, 2021. Disponível em: Acesso at: 14 Feb. 2022.
6. DALTON, Pamela. Olfaction and Anosmia in Rhinosinusitis. **Current Allergy and Asthma Reports**, [s. l.], v. 4, p. 230–236, 2004.
7. SEIDEN, Allen M. Postviral olfactory loss. **Otolaryngologic Clinics of North America**, [s. l.], v. 37, n. 6, p. 1159–1166, 2004. Disponível em: Acesso at: 22 Feb. 2022.
8. WANG, Zhonghou *et al.* SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is Enriched in a Subpopulation of Mouse Tongue Epithelial Cells in Nongustatory Papillae but Not in Taste Buds or Embryonic Oral Epithelium. **ACS Pharmacology & Translational Science**, [s. l.], v. 2020, p. 749–758, 2020. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1021/acsptsci.0c00062>.
9. CROY, Ilona; NORDIN, Steven; HUMMEL, Thomas. Olfactory disorders and quality of life-an updated review. **Chemical Senses**, [s. l.], v. 39, n. 3, p. 185–194, 2014.
10. NORDIN, Steven *et al.* Acta Oto-Laryngologica Effects of smell loss on daily life and adopted coping strategies in patients with nasal polyposis with asthma. [s. l.], 2011. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ioto20>.
11. HUMMEL, Thomas *et al.* Effects of Olfactory Training in Patients with Olfactory Loss. **Laryngoscope**, [s. l.], v.119, p. 469-499, 2009.
12. BLOMQUIST, Ebba *et al.* Consequences of olfactory dysfunction for life quality and adopted coping mechanisms. **Rhinology**, [s. l.], v. 42, n. 4, p. 189–194, 2004. Disponível em: <https://www.rhinologyjournal.com/Abstract.php?id=455>. Acesso em: 28 fev. 2022.

13. SCHWOB, James E *et al.* Reinnervation of the Rat Olfactory Bulb After Methyl Bromide-Induced Lesion: Timing and Extent of Reinnervation. **THE JOURNAL OF COMPARATIVE NEUROLOGY**. [S. l.: s. n.], 1999.
14. HUDSON, Robyn; DISTEL, Hans. Annals NY Academy of Science - 2006 - HUDSON - Induced Peripheral Sensitivity in the Developing Vertebrate Olfactory System. **Annals of The New York Academy of Sciences**, [s. l.], v. 855, p. 109–115, 1998. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9929591/>. Acesso at: 8 Mar. 2022.
15. YOUNGENTOB, Steven L.; KENT, Paul F. Enhancement of odorant-induced mucosal activity patterns in rats trained on an odorant identification task. **Brain Research**, [s. l.], v. 670, n. 1, p. 82–88, 1995. Disponível em: Acesso at: 8 Mar. 2022.
16. JAFARI A, LEHMANN AE, METSON R. Is Olfactory Training Effective Treatment for Postinfectious Smell Loss? **Laryngoscope**, [s. l.], v;131, n. 6, p. 1198-1199. Disponível em: 10.1002/lary.28902. Acesso em: 08 Set. 2022.
17. GHODS, Kimia; ALAEE, Arezoo. Olfactory and Taste Disorders in Patients Suffering from Covid-19, a Review of Literature. **Journal of Dentistry**, [s. l.], v. 23, n. 1, p. 1, 2022. Disponível em: </pmc/articles/PMC8918638/>. Acesso em: 11 out. 2022.
18. BOCKSBERGER, S. *et al.* Temporäre Hyposmie bei COVID-19-Patienten. **Hno**, [s. l.], v. 68, n. 6, p. 440, 2020. Disponível em: </pmc/articles/PMC7246968/>. Acesso em: 11 out. 2022.
19. LEE, Yonghyun *et al.* Prevalence and Duration of Acute Loss of Smell or Taste in COVID-19 Patients. **Journal of Korean Medical Science**, [s. l.], v. 35, n. 18, 2020. Disponível em: </pmc/articles/PMC7211515/>. Acesso em: 11 out. 2022.
20. MAHMOUD, M. M. *et al.* Pathogenesis of dysgeusia in COVID-19 patients: a scoping review. **European review for medical and pharmacological sciences**, [s. l.], v. 25, n. 2, p. 1114–1134, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33577069/>. Acesso em: 11 out. 2022.
21. MELLE, Lauren E.; BRESS, Eli; POLAN, Erik. Hypogeusia as the initial presenting symptom of COVID-19. **BMJ case reports**, [s. l.], v. 13, n. 5, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32404376/>. Acesso em: 11 out. 2022.
22. BUTOWT, Rafal; VON BARTHELD, Christopher S. Anosmia in COVID-19: Underlying Mechanisms and Assessment of an Olfactory Route to Brain Infection. **The**

- Neuroscientist**, [s. l.], v. 27, n. 6, p. 582, 2021. Disponível em: [/pmc/articles/PMC7488171/](#). Acesso em: 11 out. 2022.
23. BRANN, David H. *et al.* Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. **Science advances**, [s. l.], v. 6, n. 31, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32937591/>. Acesso em: 11 out. 2022.
24. VAIRA, Luigi Angelo *et al.* Potential pathogenesis of ageusia and anosmia in COVID-19 patients. **International forum of allergy & rhinology**, [s. l.], v. 10, n. 9, p. 1103–1104, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32342636/>. Acesso em: 11 out. 2022.
25. AZIZ, Muhammad *et al.* The Association of “Loss of Smell” to COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. **The American Journal of the Medical Sciences**, [s. l.], v. 361, n. 2, p. 216–225, 2021. Disponível em: Acesso em: 3 out. 2022.
26. AL-RAWI, Natheer H. *et al.* Prevalence of Anosmia or Ageusia in Patients With COVID-19 Among United Arab Emirates Population. **International Dental Journal**, [s. l.], 2021. Disponível em: Acesso em: 14 fev. 2022.
27. KLOPFENSTEIN, T. *et al.* Features of anosmia in COVID-19. **Médecine et Maladies Infectieuses**, [s. l.], v. 50, n. 5, p. 436–439, 2020. Disponível em: Acesso em: 8 out. 2022.
28. LECHIEN, Jerome R *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. [s. l.], v. 277, p. 13, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>.
29. MCWILLIAMS, Michael P. *et al.* Recovery from Covid-19 smell loss: Two-years of follow up. **American Journal of Otolaryngology**, [s. l.], v. 43, n. 5, p. 103607, 2022. Disponível em: Acesso em: 8 out. 2022.
30. VENNEMANN, Mechtild M; HUMMEL, Thomas; BERGER, Klaus. The association between smoking and smell and taste impairment in the general population. **J Neurol**, [s. l.], v. 255, p. 1121–1126, 2008.
31. BRÄ, Annika *et al.* **Prevalence of Olfactory Dysfunction: The Skövde Population-Based Study**. [S. l.: s. n.], 2004.

32. MURPHY, Claire *et al.* **Prevalence of Olfactory Impairment in Older Adults.** [S. l.: s. n.], [s. d.]. Disponível em: [10.1001/jama.288.18.2307](https://doi.org/10.1001/jama.288.18.2307).
33. FERRIS, ANN M.; DUFFY, VALERIE B. Effect of olfactory deficits on nutritional status. Does age predict persons at risk?. **Annals of the New York Academy of Sciences**, [s. l.], v. 561, n. 1, p. 113–123, 1989. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2735670/>. Acesso em: 9 out. 2022.
34. ASCHENBRENNER, Katja *et al.* The Influence of Olfactory Loss on Dietary Behaviors. [s. l.], 2007. Disponível em: [10.1097/MLG.0b013e318155a4b9](https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e318155a4b9). Acesso em 10 out. 2022.
35. KELLER, Andreas; MALASPINA, Dolores. Hidden consequences of olfactory dysfunction: a patient report series. **BMC Ear, Nose, and Throat Disorders**, [s. l.], v. 13, n. 1, p. 8, 2013. Disponível em: [/pmc/articles/PMC3733708/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23733708/). Acesso em: 9 out. 2022.
36. MIWA, Tahaki *et al.* Impact of Olfactory Impairment on Quality of Life and Disability. **Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery**, [s. l.], v. 127, n. 5, p. 497–503, 2001. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamaotolaryngology/fullarticle/482307>. Acesso em: 9 out. 2022.
37. P TEMMEL, Andreas F *et al.* **Characteristics of Olfactory Disorders in Relation to Major Causes of Olfactory Loss** *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* [S. l.: s. n.], 2002. Disponível em: [10.1001/archotol.128.6.635](https://doi.org/10.1001/archotol.128.6.635).
38. SANTOS, Daniel v. *et al.* Hazardous Events Associated With Impaired Olfactory Function. **Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery**, [s. l.], v. 130, n. 3, p. 317–319, 2004. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamaotolaryngology/fullarticle/647264>. Acesso em: 9 out. 2022.
39. HAXEL, B. R. *et al.* [Deficits in medical counseling in olfactory dysfunction]. **HNO**, [s. l.], v. 60, n. 5, p. 432–438, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22271138/>. Acesso em: 9 out. 2022.
40. BRÄMERSON, Annika; NORDIN, Steven; BENDE, Mats. Clinical experience with patients with olfactory complaints, and their quality of life.

- <http://dx.doi.org/10.1080/00016480600801357>, [s. l.], v. 127, n. 2, p. 167–174, 2009. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00016480600801357>. Acesso em: 9 out. 2022.
41. GUDZIOL, Volker *et al.* Depression resulting from olfactory dysfunction is associated with reduced sexual appetite--a cross-sectional cohort study. **The journal of sexual medicine**, [s. l.], v. 6, n. 7, p. 1924–1929, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19453919/>. Acesso em: 10 out. 2022.
42. CROY, Ilona; BOJANOWSKI, Viola; HUMMEL, Thomas. Men without a sense of smell exhibit a strongly reduced number of sexual relationships, women exhibit reduced partnership security – A reanalysis of previously published data. **Biological Psychology**, [s. l.], v. 92, n. 2, p. 292–294, 2013. Disponível em: Acesso em: 10 out. 2022.
43. DEEMS, Daniel A. *et al.* Smell and Taste Disorders, A Study of 750 Patients From the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. **Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery**, [s. l.], v. 117, n. 5, p. 519–528, 1991. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamaotolaryngology/fullarticle/619670>. Acesso em: 10 out. 2022.
44. JAFARI, Aria; LEHMANN, Ashton E; METSON, Ralph. Is Olfactory Training Effective Treatment for Postinfectious Smell Loss?. [s. l.], 2020a. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/lary.28902>. Acesso em: 7 set. 2022.
45. DAMM, Michael *et al.* Olfactory training is helpful in postinfectious olfactory loss: a randomized, controlled, multicenter study. **The Laryngoscope**, [s. l.], v. 124, n. 4, p. 826–831, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23929687/>. Acesso em: 22 fev. 2022.
46. ALTUNDAG, Aytug *et al.* Modified olfactory training in patients with postinfectious olfactory loss. **The Laryngoscope**, [s. l.], v. 125, n. 8, p. 1763–1766, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26031472/>. Acesso em: 12 out. 2022.
47. I. KONSTANTINIDIS; E. TSAKIROPOULOU; J. CONSTANTINIDIS. **Long term effects of olfactory training in patients with post-infectious olfactory loss**. [S. l.], 2016. Disponível em: 10.4193/Rhino15.264. Acesso em: 9 out. 2022.
48. GOPINATH, Bamini *et al.* Dietary intakes of fats, fish and nuts and olfactory

- impairment in older adults. **British Journal of Nutrition**, [s. l.], v. 114, n. 2, p. 240–247, 2015. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/british-journal-of-nutrition/article/dietary-intakes-of-fats-fish-and-nuts-and-olfactory-impairment-in-older-adults/6272DE8A73BC58BE3ADEE553A0909C0C>. Acesso em: 11 out. 2022.
49. GOPINATH, Bamini *et al.* Consumption of polyunsaturated fatty acids, fish, and nuts and risk of inflammatory disease mortality. **The American journal of clinical nutrition**, [s. l.], v. 93, n. 5, p. 1073–1079, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21411616/>. Acesso em: 11 out. 2022.
50. ROS, Emilio. Nuts and novel biomarkers of cardiovascular disease. **The American journal of clinical nutrition**, [s. l.], v. 89, n. 5, 2009a. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19321561/>. Acesso em: 11 out. 2022.
51. ZHAO, Guixiang *et al.* Dietary alpha-linolenic acid inhibits proinflammatory cytokine production by peripheral blood mononuclear cells in hypercholesterolemic subjects. **The American journal of clinical nutrition**, [s. l.], v. 85, n. 2, p. 385–391, 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17284733/>. Acesso em: 11 out. 2022.
52. SULTAN, Babar; MAY, Lindsey A.; LANE, Andrew P. The role of TNF- α in inflammatory olfactory loss. **The Laryngoscope**, [s. l.], v. 121, n. 11, p. 2481–2486, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21882204/>. Acesso em: 11 out. 2022.
53. JIANG, Rui *et al.* Nut and seed consumption and inflammatory markers in the multi-ethnic study of atherosclerosis. **American journal of epidemiology**, [s. l.], v. 163, n. 3, p. 222–231, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16357111/>. Acesso em: 11 out. 2022.
54. MOEIN, Shima T. *et al.* Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. **International forum of allergy & rhinology**, [s. l.], v. 10, n. 8, p. 944–950, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32301284/>. Acesso em: 11 out. 2022.
55. PARK, Young Jun *et al.* Structures of MERS-CoV spike glycoprotein in complex with sialoside attachment receptors. **Nature structural & molecular biology**, [s. l.], v. 26, n. 12, p. 1151–1157, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31792450/>. Acesso em: 11 out. 2022.

7. ANEXOS

Não se aplica.

DocuSigned by:
Israel Simões Beraldo
F7DC9B5207AE4DF...

ISRAEL SIMÕES BERALDO

20/10/2022

DocuSigned by:
Suzana Caetano Da Silva Lannes
D147B819036D4F3...

SUZANA CAETANO DA SILVA LANNES

20/10/2022