



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA - FMB**  
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde  
Largo do Terreiro de Jesus – Pelourinho  
Tel.: (71) 3283-5582 FAX: (71) 3283-5567  
[www.possaude.ufba.br](http://www.possaude.ufba.br) E-mail: [pos.saude@ufba.br](mailto:pos.saude@ufba.br)



**LORENA PINHEIRO FIGUEIREDO**

**EFEITOS DO TREINAMENTO OLFATÓRIO E DO ÁCIDO ALFA-LIPOICO NA PERDA DE OLFATO PÓS-COVID-19: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

**Metadados da Tese de Doutorado**

**Salvador**

**2023**

## I. RESUMO

**EFEITOS DO TREINAMENTO OLFATÓRIO E DO ÁCIDO ALFA-LIPOICO NA PERDA DE OLFATO PÓS-COVID-19: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO.** A perda de olfato é uma reconhecida e desafiadora disfunção apresentada por pacientes acometidos por COVID-19. **Objetivos:** Avaliar o efeito do ácido alfa-lipoico como adjuvante do treinamento olfatório na recuperação da perda de olfato em pacientes pós-COVID-19, através de um ensaio clínico randomizado. **Métodos:** Este estudo incluiu 128 pacientes com perda de olfato pós-COVID-19 persistente por mais de 12 semanas. Os participantes foram alocados aleatoriamente para dois grupos, intervenção e comparação, para receber treinamento olfatório associado a ácido alfa-lipoico ou a placebo, respectivamente, durante 12 semanas. A disfunção olfatória dos pacientes foi avaliada por meio da escala visual analógica (EVA) e do teste Connecticut Chemossensory Clinical Research Center (CCCRC) adaptado para a população brasileira. **Resultados:** Um total de 100 participantes completaram o período de acompanhamento e foram analisados neste estudo. Ambos os grupos melhoraram o escore CCCRC ( $p=0,000$ ), limiar olfativo ( $p=0,000$ ), escore de identificação ( $p=0,000$ ) e escore EVA ( $p=0,000$ ) 12 semanas após o tratamento. Nenhuma diferença significativa foi determinada entre os grupos de intervenção e comparação no escore CCCRC ( $p=0,63$ ), limiar olfatório ( $p=0,50$ ), escore de identificação ( $p=0,96$ ) e escore EVA ( $p=0,97$ ). Em todos esses critérios, o grupo de comparação foi um pouco pior. No final do estudo, a frequência de anosmia reduziu para 2% no grupo intervenção e para 7,8% no grupo comparação, enquanto 16,8% dos sujeitos da intervenção e 15,7% dos pacientes do grupo de comparação atingiram a normosmia. **Conclusões:** No geral, houve uma diferença fortemente significativa na função olfativa entre a linha de base e a conclusão do estudo para ambos os grupos. No entanto, como não houve diferença significativa entre os grupos intervenção e comparação, nosso estudo aponta que o ácido alfa-lipoico não é eficaz para tratar a perda de olfato pós-COVID-19.

**Palavras-chave:** COVID-19, ácido tióctico, transtornos do olfato, treinamento olfativo, síndrome pós-COVID-19 aguda

## Abstract

**Objectives:** Olfactory loss is a recognized long-term dysfunction after Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) infection. This investigation aimed to assess the effect of alpha-lipoic acid as an adjuvant treatment of olfactory training on the improvement of smell loss in post-COVID-19 patients. **Methods:** This randomized controlled trial included 128 adult outpatients who had persistent smell loss for more than 3 months after COVID-19 infection. The participants were randomly allocated into two groups: the intervention treatment group, which received alpha-lipoic acid associated to olfactory training, and comparison treatment group, which received placebo pills associated to olfactory training. The participants were followed-up for 12 weeks. Olfactory dysfunction was assessed in terms of visual analog scale (VAS), and the Connecticut Chemosensory Clinical Research Center (CCCRC) test for the Brazilian population. **Results:** A total of 100 participants completed the follow-up period and were analyzed in this study. Both groups have improved CCCRC score ( $p=0.000$ ), olfactory threshold ( $p=0.000$ ), identification score ( $p=0.000$ ) and VAS score ( $p=0.000$ ) after 12 weeks follow-up. No significant differences were determined between the intervention and comparison treatment groups in CCCRC score ( $p=0.63$ ), olfactory threshold ( $p=0.50$ ), identification score ( $p=0.96$ ) and VAS score ( $p=0.97$ ). In all these criteria, comparison treatment group went slightly worse. At the endpoint of the study, the frequency of anosmia reduced to 2% in the intervention treatment group and to 7.8% in the comparison treatment group. Also, 16.8% of the intervention group's subjects, and 15.7% of comparison treatment group's patients reached normosmia. **Conclusions:** Overall, there was a strongly significant difference in olfactory function between baseline and endpoint for both groups. However, based on the lack of significant difference between the intervention treatment and the comparison treatment groups in terms of olfactory changes, our study appoints that the alpha-lipoic acid is not better than olfactory training alone to treat olfactory loss after COVID-19.

**Keywords:** COVID-19, alpha-lipoic acid, olfactory dysfunction, olfactory test, post acute COVID-19 syndrome

FIGURA 1- Fluxograma CONSORT

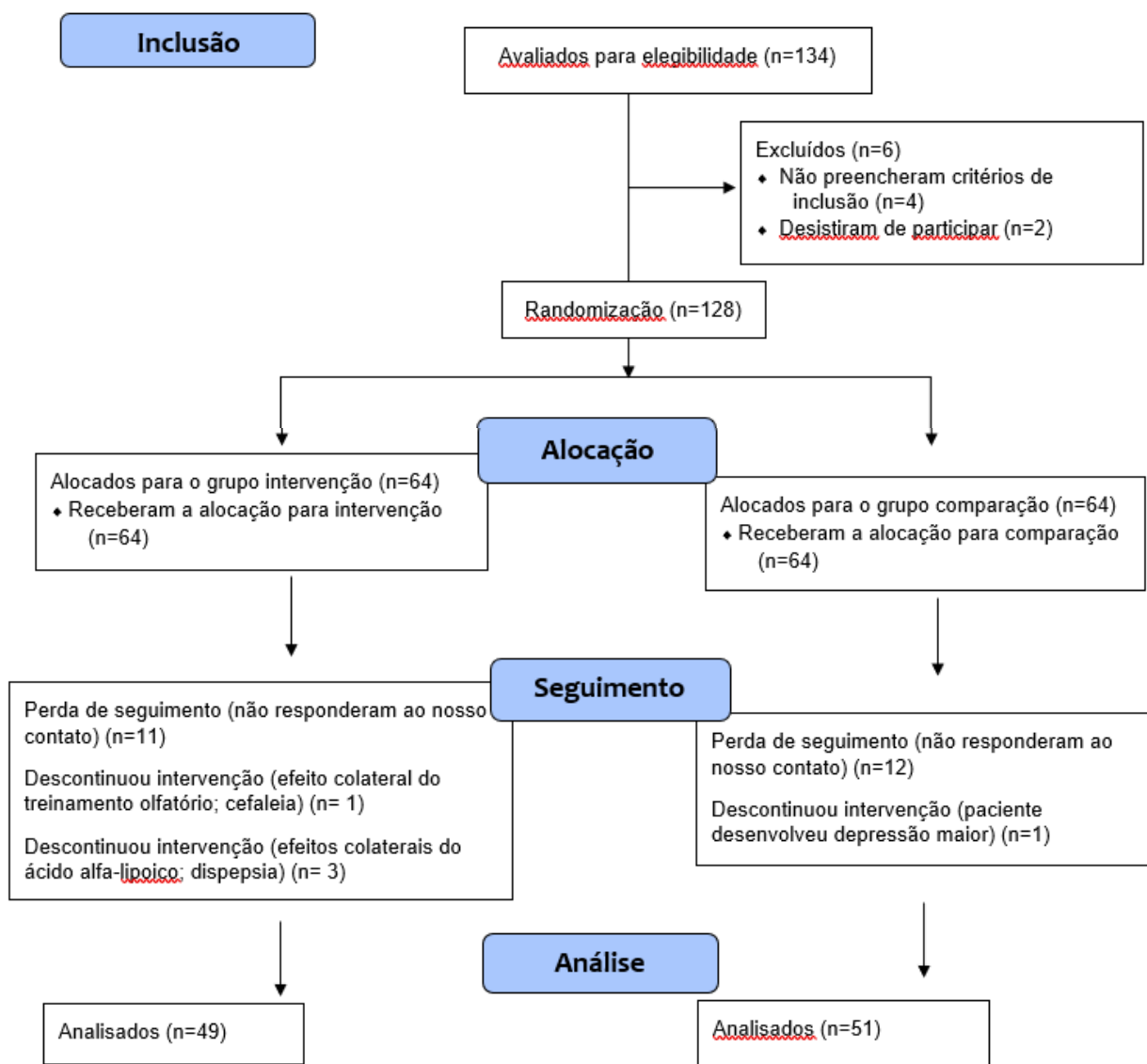


TABELA 1 - Características clínicas e demográficas dos grupos intervenção e comparação

VARIÁVEL	Intervenção (n=49)	Comparação (n=51)	p-valor
Idade, média (DP), anos	38,2 ±11,3	39,9 ±13,3	a 0,44
Mulheres, frequência (%)	79,6	84,3	b 0,83
<b>Nível de escolaridade</b>			
<4 anos, (%)	2,5	2,6	
4-7 anos, (%)	0	5,3	c 0,83
8-11 anos, (%)	15	15,8	
>12 anos, (%)	82,5	76,3	
<b>Método diagnóstico da COVID-19</b>			
RT-PCR, %	65,3	72,5	b 0,15
Teste de Antígeno, (%)	34,7	27,5	
Duração da perda de olfato [IQR], meses	8 [5-12]	7 [5-10,5]	d 0,39
<b>Gravidade da COVID-19</b>			
Leve, (%)	93,9	96,1	
Moderada, (%)	6,1	3,9	c 0,27
Grave, (%)	0	0	
Parosmia, (%)	57,1	49	b 0,19
Disgeusia, (%)	53,2	60,8	b 0,73
<b>Escore CCCRC na admissão do estudo, média (DP)</b>			
Limiar olfatório, média (DP)	2 ± 1,4	1,9 ± 1,3	a 0,89
Identificação, média, (DP)	3,4 ± 1,9	3,8 ± 1,9	a 0,65
<b>Classificação olfatória na admissão do estudo</b>			
Hiposmia leve, (%)	8,2	9,8	
Hiposmia moderada, (%)	18,4	19,6	
Hiposmia grave, (%)	53,1	54,9	b 0,49
Anosmia, (%)	20,4	15,7	
<u>Pontuação EVA, mediana [IQR]</u>	2,5 [0-5]	3 [1-5]	d 0,58

Abreviações: DP, desvio-padrão; IQR: intervalo interquartil; RT-PCR: *reverse transcription polymerase chain reaction*; COVID-19: *Coronavirus Disease 2019*; CCCRC: *Connecticut Chemosensory Clinical Research Center*; EVA: Escala visual analógica.

a Teste T de Student; b X<sup>2</sup> teste; c Teste Exato de Fisher; d Teste U de Wilcoxon-Mann-Whitney

TABELA 2- Comparação da evolução olfatória baseado no Teste de Connecticut e EVA dos grupos intervenção e comparação

Avaliação Olfatória	Admissão no estudo	Final (12 semanas)	p- valor dentro do grupo (a)	p-valor entre os grupos (a)
<b>Escore CCCRC, média (DP)</b>				
Intervenção (TO+ALA)	2,7 ± 1,5	4,6 ± 1,3	p<0,001	
Comparação (TO)	2,9 ± 1,4	4,3 ± 1,6	p<0,001	p=0,63
<b>Limiar olfatório, média (DP)</b>				
Intervenção (TO+ALA)	2 ± 1,4	4,2 ± 1,7	p<0,001	p=0,50
Comparação (TO)	1,9 ± 1,3	3,8 ± 1,9	p<0,001	
<b>Identificação, média (DP)</b>				
Intervenção (TO+ALA)	3,4 ± 1,9	4,9 ± 1,5	p<0,001	
Comparação (TO)	3,8 ± 1,9	4,9 ± 1,8	p<0,001	p=0,96
<b>Pontuação EVA, mediana, [IQR]</b>				
Intervenção (TO+ALA)	2,5 [0-5]	6 [4-8]	p<0,001	p=0,97
Comparação (TO)	3 [1-5]	6,5 [5-8]	p<0,001	

Abreviações: DP: desvio-padrão; TO: treinamento olfatório; ALA: ácido alfa-lipoico; IQR: intervalo interquartil; EVA: escala visual analógica.

a Análise de Variância (ANOVA) e *post-hoc* teste de Sidak

TABELA 3- Desfecho terapêutico dos pacientes do estudo

Desfecho	Intervenção (n=64)	Comparação (n=64)	p-valor
Escore de Connecticut final, média (DP)	4,6 +- 1,2	4,3 +-1,6	a 0,41
Limiar olfativo, média (DP)	4,1 +-1,6	3,7 +-1,9	a 0,79
Identificação, média (DP)	5 +-2,5	5 +-3	c 0,97
Varição do Score de Connecticut, média (DP)	1,5 +-1,1	1,2+-1,3	a 0,48
EVA final, média (DP)	5,9+-2,7	6,1+-2,4	a 0,86
Varição EVA, mediana (IQR)	3 [1,5-5]	3 [1,1-4,7]	c 0,64
Parosmia final			
Presente, com melhora, %	23,3	32,6	b 0,61
Ausente, %	74,4	61,8	b 0,61
Normosmia, %	16	16,3	b 0,34

Abreviações: DP, desvio-padrão; IQR, intervalo interquartil.

a Teste t de Student    b Teste Exato de Fisher    c U de Willcoxon-Mann-Whitney

FIGURAS 2 E 3- Classificação olfatória inicial e final

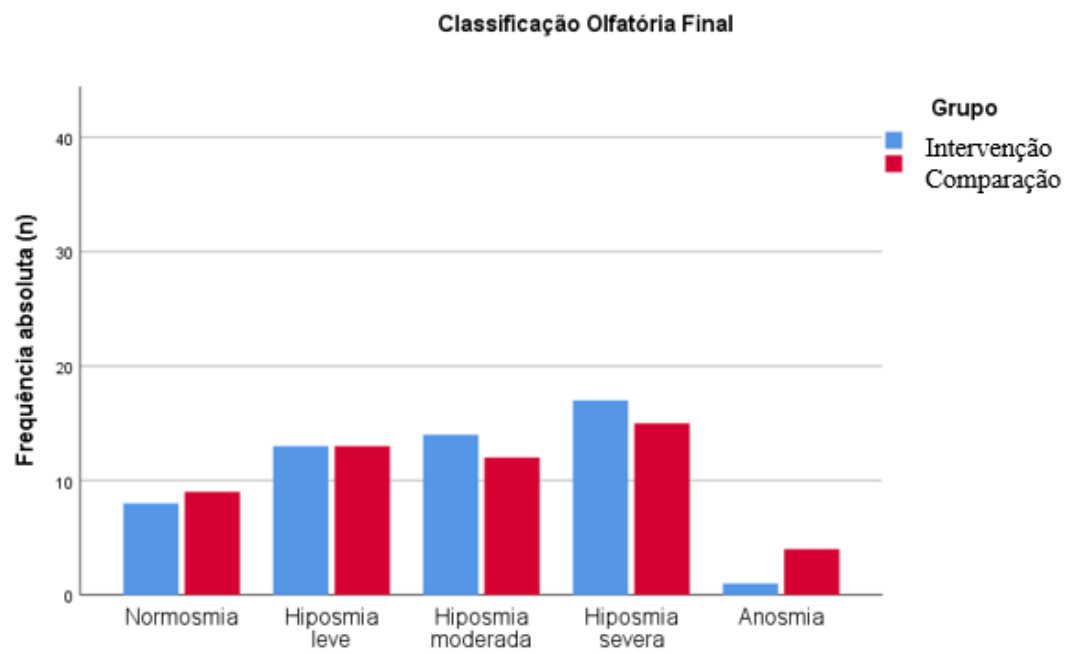
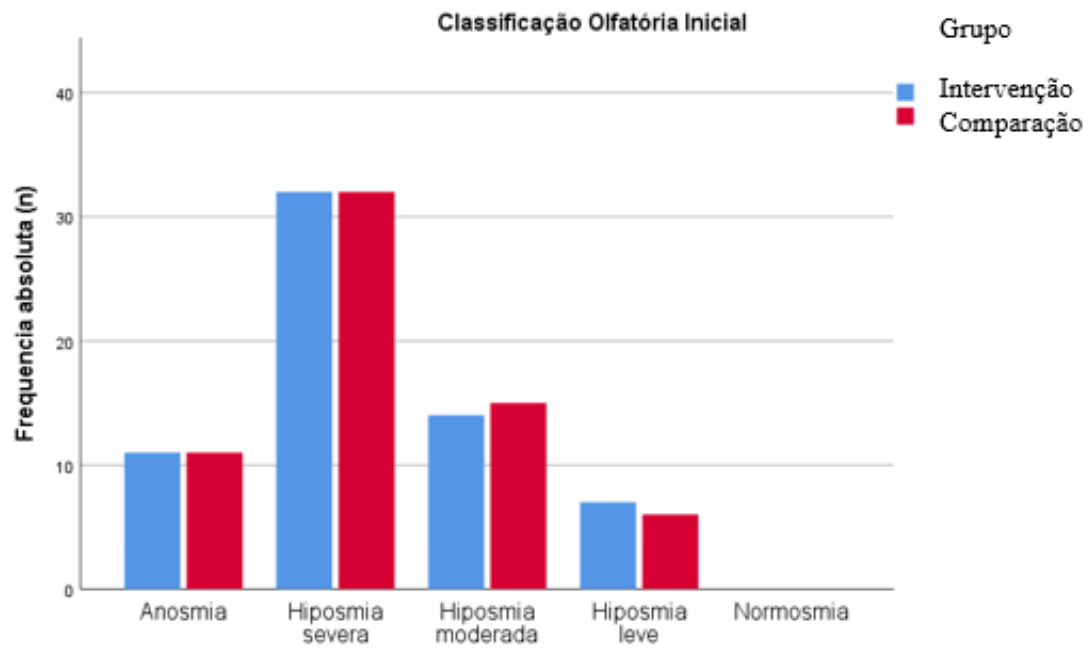




FIGURA 4- Boxplot com a evolução do score de Connecticut nos dois grupos

