

Brazilian Journal of
OTORHINOLARYNGOLOGY

www.bjorl.org.br



ARTIGO ORIGINAL

Main causes and diagnostic evaluation in patients with primary complaint of olfactory disturbances[☆]

Marco Aurélio Fornazieri*, Bruno Barros Pinto Borges, Thiago Freire Pinto Bezerra, Fábio de Rezende Pinna, Richard Louis Voegels

Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 16 de novembro de 2013; aceito em 9 de fevereiro de 2014

KEYWORDS

Smell;
Olfaction disorders;
Diagnosis;
Olfactory nerve injuries;
8 de fevereiro de 2012
Olfactory bulb

PALAVRAS-CHAVE

Olfato;
Transtornos do olfato;
Diagnóstico;
Traumatismos do nervo olfatório;
Bulbo olfatório

Abstract

Introduction: Establishing a diagnosis in patients with olfactory disturbances has always been challenging for physicians. One reason for this is the rarity of some of the diseases that affect this sense, such as Kallmann's syndrome and post-viral olfactory loss.

Objective: To identify the major causes of olfactory disturbances and to describe the diagnostic evaluation in outpatients attended to at an ambulatory clinic specialized in olfaction disorders.

Methods: A retrospective analysis was performed in outpatients with primary olfactory complaint attended to between June 1, 2011 and September 30, 2013 in a center specialized in olfactory disorders. Patient history, nasofibroscopy, and the University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) comprised the examination.

Results: Sixty-two patients were evaluated. The major causes were chronic rhinosinusitis (31%); rhinitis, primarily the allergic type (19%); post-viral olfactory loss (13%); and post-traumatic loss (8%). UPSIT scores were statistically different among different etiologies ($p = 0.01$).

Conclusions: The major diagnoses that should be part of the physician assessment when a patient complains of olfactory disturbance are chronic rhinosinusitis with and without polyps, allergic rhinitis, post-viral olfactory loss, and post-traumatic loss.

© 2014 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Principais causas e avaliação diagnóstica em pacientes com queixa primária de distúrbio olfatório

Resumo

Introdução: Estabelecer um diagnóstico em pacientes com distúrbios olfatórios foi sempre um desafio aos médicos. Uma das razões para isso é a raridade de algumas doenças que afetam esse sentido como a Síndrome de Kallmann e a perda olfatória pós-viral.

Objetivo: Identificar as principais causas das doenças olfatórias e descrever sua condução diagnóstica em um ambulatório direcionado a esses distúrbios.

Método: Análise retrospectiva de pacientes ambulatoriais com queixa olfatória primária atendida entre 1º de junho de 2011 e 30 de setembro de 2013 em centro especializado. História clínica, nasofibroscopia e o Teste de Identificação do Olfato da Universidade da Pensilvânia

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2014.02.001>

*Como citar este artigo: Fornazieri MA, Borges BBP, Bezerra TFP, Pinna FR, Voegels RL. Main causes and diagnostic evaluation in patients with primary complaint of olfactory disturbances. Braz J Otorhinolaryngol. 2014;80:202-7.

* Autor para correspondência.

E-mail: marcofornazieri@gmail.com (M.A. Fornazieri).

© 2014 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

(UPSIT) compuseram a avaliação. Sempre que necessário, foram solicitadas tomografia de seios paranasais e ressonância magnética de crânio.

Resultados: Sessenta e dois pacientes foram avaliados. As causas mais comuns encontradas foram respectivamente: rinosinusite crônica (31%), rinites (19%), principalmente a rinite alérgica, perda olfatória pós-viral (13%) e pós-traumática (8%). As pontuações no UPSIT foram estatisticamente diferentes entre as cinco principais causas ($p = 0,01$).

Conclusões: Os principais diagnósticos que devem fazer parte na investigação médica diante de um paciente com queixa olfatória são: rinosinusite crônica com e sem polipose nasal, rinite alérgica, perda olfatória pós-viral e pós-traumática.

© 2014 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Introdução

Pacientes que, na consulta inicial, se queixam de distúrbios olfatórios sempre foram vistos pelos médicos, em especial pelos otorrinolaringologistas, como de difícil diagnóstico e tratamento. Pensamento compreensível, já que os métodos diagnósticos e os tratamentos dessas doenças ainda são de difícil acesso ou de conhecimento parco.

Apesar do importante comprometimento da qualidade de vida dos pacientes com queixas do olfato, são poucos os centros no mundo que se dedicam exclusivamente ao manejo desse problema. Na maior parte das vezes, quando realizado na prática clínica dos médicos, mesmo nos meios acadêmicos, carece de instrumentos validados para as definições de gravidade e etiologia precisas desses distúrbios. Como consequência, são escassos os estudos descritores das principais causas e dos tratamentos dessas condições.¹⁻⁴

Em uma avaliação de 750 pacientes com queixas quiomossensoriais, Deems et al. verificaram três categorias representativas de 60% das causas desses distúrbios: doença nasossinusal, perda olfatória pós-gripal e déficit pós-trauma cranioencefálico (TCE).¹ Harris et al., com uma casuística de 1.000 pacientes, identificou a perda olfatória pós-viral como a principal etiologia em idosos e mulheres e a pós-traumática em pacientes com idade inferior a 20 anos.² Já em um estudo retrospectivo com 428 pacientes com queixa olfatória primária, as causas mais comuns foram trauma cranioencefálico (18%), pós-viral (18%) e doença nasossinusal (14%).⁴

A prevalência de alterações qualitativas, como a parosmia (distorção da percepção olfatória) e fantosmia (sensação olfatória na ausência de moléculas odoríferas), enriquece a avaliação diagnóstica. Cerca de 40% dos pacientes com hiposmia e/ou anosmia apresentam essas alterações. Em Taiwan, em um estudo para verificar a prevalência de distúrbios olfatórios com 211 participantes entre 19 e 89 anos, a frequência de disfunção olfatória foi de 12,3%, com incidência de parosmia e fantosmia de 10% e 30,8%, respectivamente.⁵

As causas de disfunção olfatória podem ser divididas em condutivas, neurosensoriais ou mistas. A primeira ocorre quando há obstrução ao fluxo aéreo para a fenda olfatória, incluindo rinosinusite crônica com polipose, desvio septal, rinites e tumores. Já nos casos de perda olfativa pós-viral ou após trauma encefálico, ocorre um dano neural. Na perda mista, bem exemplificado também pela rinosinusite crônica, existem as duas formas.^{4,6}

O objetivo do presente trabalho consistiu em verificar as principais etiologias e descrever a condução diagnóstica

em ambulatório especializado no manejo de pacientes com distúrbios olfatórios.

Métodos

Estudo retrospectivo em ambulatório direcionado a pacientes com queixa olfatória primária atendidos entre 1° de junho de 2011 e 30 de setembro de 2013 em centro especializado. Foram coletados dados demográficos completos, história clínica, nasofibrosopia e Teste de Identificação do Olfato da Universidade da Pensilvânia (UPSIT) em todos os indivíduos. Sempre que necessário, foram solicitadas tomografia de seios paranasais e ressonância magnética de crânio. Foram excluídos todos os pacientes que não apresentavam como queixa inicial alteração olfatória. Pela natureza retrospectiva do estudo, não foi necessária a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme orientação do Comitê de Ética em Pesquisa local.

Anamnese, exame físico e nasofibrosopia

Na investigação da queixa olfativa dos nossos pacientes, um primeiro foco foi identificar um déficit causado por obstrução nasal através da nasofibrosopia para avaliação da permeabilidade da fenda olfatória. Um segundo aspecto da investigação dirigia-se aos possíveis danos neuronais pela anamnese composta de perguntas sobre relatos de trauma craniano, uso de medicações olfatotóxicas prévias, resfriados e outras comorbidades sistêmicas (tabelas 1 e 2).

Teste de Identificação do Olfato da Universidade da Pensilvânia

O Teste de Identificação do Olfato da Universidade da Pensilvânia (UPSIT; comercialmente conhecido como *Smell Identification Test™*, Sensonics, Inc., Haddon Hts, NJ) é um teste de avaliação do olfato mundialmente utilizado. O teste pode ser realizado pelo próprio indivíduo e consiste de 40 odores microencapsulados que são exalados após raspagem em local indicado (fig. 1). A partir da pontuação obtida, pode-se classificar a função olfatória do indivíduo em normosmia, microsmia ou anosmia. Sua criação foi realizada por Doty et al. em 1984,⁷ e recentemente adaptada para a população brasileira por Fornazieri et al.^{8,9} Trata-se de um método de fácil aplicação e grande confiabilidade, adequado para uso ambulatorial recorrente.

Tabela 1 Questões da anamnese

Dados gerais: nome, idade, sexo, cor, profissão, renda mensal, grau de instrução.

Perda uni ou bilateral?

Cirurgias nasais prévias realizadas

Antecedentes pessoais

Fumante ou ex-fumante? Quantos cigarros por dia?

Você tem dificuldade em sentir o gosto das coisas?

Medicações em uso

Sua perda começou após uso de alguma medicação?

Exposição a tóxicos olfatórios (aminoglicosídeos, álcool, formaldeído, drogas inalatórias, dióxido sulfúrico, monóxido de carbono, acrilatos e metacrilatos)

Perda começou após gripe ou resfriado?

Se começou após gripe ou resfriado, quantos dias após?

História de trauma cranioencefálico?

Perdeu olfato após bater a cabeça?

Doença nasal prévia diagnosticada por médico?

Doenças neurológicas: Parkinson; Alzheimer; epilepsia; acidente vascular cerebral; problema grave de memória.

Tratamento prévio do distúrbio do olfato?

Sintomas olfatórios seguidos de convulsão?

Duração da perda ou alteração olfatória

Tabela 2 Exames realizados

Tipo de Exame	Indicações
Geral: oroscopia, rinoscopia anterior, otoscopia	Todos
Nasofibroscopia (foco na fossa olfatória)	Todos
Teste do álcool	Todos
Miniexame do estado mental	Pacientes acima de 65 anos
UPSIT	Todos
Exames Laboratoriais (níveis de Vitamina B12, TSH, T4 livre, TGO, TGP, GGT, Coagulograma completo, Uréia, Creatinina, Glicemia de jejum)	Quando necessário
Tomografia de seios paranasais	Pacientes com rinossinusite crônica e fossa olfatória de difícil visualização à endoscopia
Ressonância magnética de crânio	Suspeita de etiologia no sistema nervoso central para perda de olfato e medição do bulbo olfatório

**Figura 1** Homem realiza teste com bloquete a 1 cm do nariz.

Tratamentos instituídos

Os principais tratamentos utilizados no ambulatório são descritos na tabela 3.

Tabela 3 Principais tratamentos instituídos

Tratamento	Indicações	Posologia
Corticoterapia oral	Rinossinusite, idiopática	prednisolona 40 mg por 7 dias, 20 mg por 7 dias e 10 mg por 7 dias
Lavagem nasal com budesonida	Rinossinusite, idiopática	0,5 mg de budesonida por dia
Ácido alfa-lipoico	Pós-viral, idiopática	300 mg 2×/dia por 1 mês
Treinamento olfatório com cravo, rosas, eucalipto e limão	Pós-viral, pós-trauma, idiopática	10 segundos cada substância 2 ×/dia

Orientações aos pacientes

Independentemente da causa da perda, os pacientes recebem orientações quanto a algumas práticas do seu dia a dia que deveriam ser adaptadas. O prejuízo do olfato faz com que os pacientes não identifiquem, muitas vezes, a boa conservação de alguns alimentos, podendo ocorrer a ingestão acidental dos mesmos estragados, com real dano à saúde. Orientou-se a verificação assídua da validade dos alimentos, assim como o acompanhamento de um membro da família nas horas de refeições, especialmente devido a esse aspecto. O acréscimo de condimentos apimentados, ervas, vinagre ou limão, assim como outros sabores mais ácidos, foi sugerido para melhorar o prazer na degustação de alguns alimentos. Naqueles pacientes com comprovado déficit olfativo, foi recomendado não utilizar ou manipular eletrodomésticos que utilizem gás sem a presença de

um membro da família ou acompanhante com olfato intacto. Enfatizou-se o risco de graves acidentes devido ao escape de gás não identificado pelos pacientes com déficit olfativo.¹⁰

Análise estatística

A análise estatística foi realizada com o software SPSS 22.0 (SPSS Inc, Chicago, Ill., USA). Para a comparação da pontuação no UPSIT entre as doenças averiguadas foi utilizado, após verificação da distribuição normal dos dados pelo teste de *Shapiro-Wilk* e da homogeneidade de variâncias pelo teste de *Bartlett*, o teste ANOVA e o teste de comparações múltiplas de *Tukey* e de *Scheffe*. A comparação entre as proporções de determinada variável entre os pacientes com diferentes diagnósticos foi realizada pelo teste exato de Fisher. A regressão linear múltipla foi utilizada para verificar a relação das variáveis idade, sexo, instrução (mais de oito anos e menos de oito anos de estudo), etnia (brancos e não brancos), doença acarretadora da perda olfatória e duração do problema com a variável dependente escore no UPSIT.

Resultados

Foram avaliados, no total, 62 pacientes com queixa primária de distúrbio olfatório. As características demográficas da população estudada são descritas na tabela 4.

Variável	Categoria	n (%)
Sexo	Masculino	31 (50%)
	Feminino	31 (50%)
Idade (anos)		44,2 ± 19,4
Tabagismo		8 (13%)
Etnia	Brancos	39 (63%)
	Não brancos	23 (37%)

Causas mais comuns

As causas mais comuns encontradas foram, respectivamente: rinosinusite crônica (31%), rinites (19%), principalmente a rinite alérgica, perda olfatória pós-viral (13%) e pós-traumática (8%) (tabela 5). Dentre as outras causas, deve-se destaque a dois pacientes com quadro de personalidade esquizotípica, três com perda olfatória após uso de medicações (dois referiram uso frequente de vasoconstritores tópicos e um déficit olfatório após internação com tratamento com antibiótico endovenoso), um paciente com anosmia após vacina antigripal e um caso de perda olfatória depois de cirurgia de hipófise via endonasal. Um paciente apresentou fantosmia no fluxo aéreo dependente em cavidade nasal à direita e tinha, como hábito, utilizar fita adesiva ipsilateral obstruindo narina continuamente para controle do sintoma.

Tabela 5 Etiologia das queixas olfativas e média da pontuação na University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT)

Etiologia	n	Porcentagem	Média UPSIT	DP
Rinosinusite crônica com polipose nasossinusal	11	18%	22	9,9
Rinosinusite crônica sem polipose nasossinusal	8	13%	26,4	6,5
Perda olfatória pós-viral	8	13%	14,6	6,9
Perda pós-trauma cranioencefálico	5	8%	13,8	4,6
Rinites	12	19%	27	8,1
Outras causas	18	29%	16,7	9,8
Total	62	100%	20,6	9,2

N, quantidade de pacientes; DP, desvio padrão.

Pontuações no teste olfatório

As pontuações no UPSIT foram estatisticamente diferentes entre as cinco principais causas ($p = 0,01$). O escore médio nos pacientes com rinite ($27 \pm 8,1$) foi significativamente maior comparado às vítimas de trauma cranioencefálico ($13,8 \pm 4,6$) ($p = 0,04$).

Influência das variáveis no teste olfatório

As médias de idade dos portadores de cada doença foram: rinosinusite crônica $47,1 \pm 17$ anos, perda olfatória pós-viral $57,6 \pm 16,5$, pós-trauma $47,5 \pm 19,3$, e nas rinites foi de $31,8 \pm 20,1$ anos. Não houve diferença estatisticamente significativa entre elas ($p = 0,06$), contudo foi apontada uma tendência de maior idade em pacientes com perda olfatória pós-viral (fig. 2).

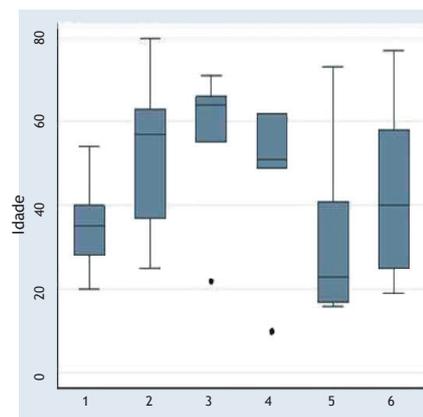


Figura 2 Boxplot da faixa etária dos indivíduos divididos por etiologia. Rinosinusite crônica sem (1) e com pólipos (2); pós-viral (3); pós-traumática (4); rinite (5); outras causas (6).

Não foi encontrada diferença entre as proporções do sexo masculino e feminino entre os grupos ($p = 0,26$).

Pela análise multivariada, não foi encontrada relação da idade ($p = 0,36$), sexo ($p = 0,57$), etnia ($p = 0,59$), instrução ($p = 0,4$), etiologia da perda olfatória ($p = 0,9$) e duração do distúrbio do olfato ($p = 0,77$) com a pontuação no UPSIT.

Discussão

As principais causas encontradas foram semelhantes às de estudos prévios: doença nasossinusal, perda olfatória pós-viral e pós-traumática.^{1,2,4,11} Destaque deve ser dado à doença do nariz e dos seios paranasais, cuja porcentagem de acometimento foi superior a 50% dos pacientes. Esse dado ajuda a orientar o raciocínio diagnóstico inicial, focando a anamnese nos sinais e sintomas de rinossinusite e outras doenças obstrutivas nasais.

Como esperado, as pontuações entre as diversas etiologias se apresentaram diferentes. Na análise *post hoc* identificou-se a diferença de pontuação entre os pacientes com rinite, que apresentavam pontuação significativamente maior do que aqueles com distúrbio pós-trauma cranioencefálico. Acredita-se que pacientes com TCE prévio perdem o olfato tanto devido a ruptura das fibras olfatórias junto à placa cribiforme como também pela cicatrização posterior inadequada da mucosa nasal, impossibilitando a penetração dos neurônios olfatórios bipolares regenerados.¹²

Causas de perda olfativa passíveis de simples correção podem ser facilmente reconhecidas e removidas como, por exemplo, o uso de algumas drogas que podem danificar o epitélio olfatório ou desvios septais que impedem a chegada de odores ao teto nasal. Em nossa casuística, três pacientes referiram perda olfatória após uso medicamentoso. Contudo, a confirmação dessa etiologia é complexa, sendo ainda necessários muitos estudos com testes em modelos animais para comprovação do efeito deletério de medicações tópicas e sistêmicas no olfato.

Apesar de não ter sido encontrada diferença entre as faixas etárias nos grupos com diferentes etiologias, observou-se uma tendência de maior idade nos pacientes com perda olfatória pós-viral. Estudos mostram que a perda olfativa pós-viral é mais comum em mulheres e, tipicamente, aquelas acima dos 50 anos.^{1,13} A razão para isso ainda não é clara. Resfriados são mais comuns em mulheres, particularmente entre 20 e 30 anos, o que pode refletir um maior contato com crianças nessa faixa etária. Em contrapartida, resfriados são menos comuns em pacientes acima dos 60 anos, que experimentam uma média de um por ano.¹³ Nos oito pacientes analisados, seis eram do sexo feminino, confirmando a tendência de maior proporção desse gênero. Uma amostra maior de pacientes provavelmente confirmaria estatisticamente esses dois achados, como observado em estudos prévios.^{1,14}

O decréscimo do olfato é fortemente associado ao avançar da idade, sendo bem documentado a partir da sexta década de vida.⁶ Progressivamente, ocorre uma degeneração do bulbo olfatório e uma troca do epitélio olfatório por respiratório decorrente de contínua metaplasia.¹⁵ Esse fato decorre do acúmulo de injúrias que diminuem a capacidade de regeneração do tecido olfatório. Ocorre em parte pelo processo natural de envelhecimento, traumas cirúrgicos, má nutrição ou cumulativa exposição a tóxicos durante toda

a vida.¹⁶ Infelizmente, observa-se uma baixa procura dos idosos ao médico por queixa olfativa, ou por haver uma conformidade pelos mesmos com sua situação devido à idade ou, em outras ocasiões, não perceberem tal distúrbio.

A ausência de influência da idade, sexo, etnia, instrução, etiologia e duração do distúrbio olfatório encontrada explica-se pela maior parte dos indivíduos se encontrarem com pontuação inferior a 19, escore enquadrado como anosmia.¹⁷ Essa pontuação pode ser atingida ao acaso, sem que as variáveis analisadas influíssem na avaliação olfativa, como demonstrado em estudos anteriores.^{8,18} O número relativamente baixo de indivíduos pode também ter sido um fator limitador de uma maior precisão dessa análise.

É importante frisar a observação, nos pacientes com perda do olfato do nosso ambulatório, de uma assiduidade exemplar às consultas e um bom seguimento ao tratamento instituído. Como a qualidade de vida dos mesmos apresenta-se com algum prejuízo pelo déficit olfatório, eles têm a vontade clara de melhorar, fato que transparece a cada consulta. Quanto ao tratamento, nossos dados ainda são limitados e um maior tempo de acompanhamento é necessário para inferências mais precisas.

Apesar de a etiologia ser identificada como um fator prognóstico pelos médicos,^{2,19} esse dado não foi confirmado na literatura.¹⁸ Estudos posteriores com amostras grandes, multicêntricas, e acompanhamento dos pacientes são necessários, a fim de confirmar a associação da causa da perda olfatória com sua melhor ou pior evolução clínica.

Conclusão

Os principais diagnósticos que devem estar presentes no raciocínio do médico diante de um paciente com queixa olfatória são: rinossinusite crônica com e sem polipose nasal, rinite alérgica, perda olfatória pós-viral e pós-traumática.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Deems DA, Doty RL, Settle RG, Moore-Gillon V, Shaman P, Mester AF, et al. Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1991;117:519-28.
2. Harris R, Davidson TM, Murphy C, Gilbert PE, Chen M. Clinical evaluation and symptoms of chemosensory impairment: one thousand consecutive cases from the Nasal Dysfunction Clinic in San Diego. *Am J Rhinol.* 2006;20:101-8.
3. Nordin S, Murphy C, Davidson TM, Quiñonez C, Jalowayski AA, Ellison DW. Prevalence and assessment of qualitative olfactory dysfunction in different age groups. *Laryngoscope.* 1996;106:739-44.
4. Seiden AM, Duncan HJ. The diagnosis of a conductive olfactory loss. *Laryngoscope.* 2001;111:9-14.
5. Lin SH, Chu ST, Yuan BC, Suh CH. Survey of the frequency of olfactory dysfunction in Taiwan. *J Chin Med Assoc.* 2009;72:68-71.
6. Wrobel BB, Leopold DA. Clinical assessment of patients with smell and taste disorders. *Otolaryngol Clin North Am.* 2004;37:1127-42.

7. Doty RL, Shaman P, Dann M. Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: A standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiol & Behav* (Monograph). 1984;32:489-502.
8. Fornazieri MA, Doty RL, Santos CA, Bezerra TF, Pinna FR, Voegels RL. A New Cultural Adaptation of the University of Pennsylvania Smell Identification Test. *Clinics (São Paulo)*. 2013;68:65-8.
9. Fornazieri MA, Pinna F de R, Bezerra TF, Antunes MB, Voegels RL. Applicability of the University of Pennsylvania Smell Identification Test (SIT) in Brazilians: pilot study. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2010;76:695-9.
10. Souder E, Youder L. Olfaction: the neglected sense. *J Neurosci Nurs*. 1992;24:273-80.
11. Seiden A. Olfactory loss secondary to nasal and sinus pathology. In Seiden, A. (ed.) *Smell and Taste Disorders*. New York: 1997. Thieme; pp. 52-71.
12. Hawkes CH, Doty RL. *The Neurology of Olfaction*. Cambridge: Cambridge University Press; 2009.
13. Seiden A M. Postviral olfactory loss. *Otolaryngol Clin North Am*. 2004;37:1159-66.
14. Seo BS, Lee HJ, Mo JH, Lee CH, Rhee CS, Kim JW. Treatment of postviral olfactory loss with glucocorticoids, Ginkgo biloba, and mometasone nasal spray. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;135:1000-4.
15. Doty RL, Shaman P, Applebaum SL, Giberson R, Siksorski L, Rosenberg L. Smell identification ability: changes with age. *Science*. 1984;226:1441-3.
16. Seiberling K A, Conley D B. Aging and olfactory and taste function. *Otolaryngol Clin North Am*. 2004;37:1209-28.
17. Doty RL. *The Smell Identification Test™ Administration Manual*, Sensonics, Inc., Haddon Heights, New Jersey, 1995.
18. London B, Nabet B, Fisher AR, White B, Sammel MD, Doty RL. Predictors of prognosis in patients with olfactory disturbance. *Ann Neurol*. 2008;63:159-66.
19. Davidson TM, Murphy C, Jalowayski AA. Smell impairment. Can it be reversed? *Postgrad Med*. 1995;98:107-9,112-8.