



UNIRIO - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS)

Escola de Medicina e Cirurgia (EMC)

ANA CAROLINA FRINHANE HERZOG

**EFICÁCIA DA TERAPIA DE FOTOBIMODULAÇÃO
NA RECUPERAÇÃO DA DISFUNÇÃO OLFATIVA E GUSTATIVA EM PACIENTES
COM COVID-19, UMA SÉRIE DE CASOS**

**RIO DE JANEIRO
2024**

ANA CAROLINA FRINHANE HERZOG

**EFICÁCIA DA TERAPIA DE FOTOBIMODULAÇÃO
NA RECUPERAÇÃO DA DISFUNÇÃO OLFATIVA E GUSTATIVA EM PACIENTES
COM COVID-19, UMA SÉRIE DE CASOS**

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado como requisito parcial para obtenção do grau de médico no Curso de Medicina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO.

Orientador: Cláudia Cristina Ferreira Vasconcelos
Co-orientador: Deborah Santos Sales

**RIO DE JANEIRO
2024**

ANA CAROLINA FRINHANE HERZOG

**EFICÁCIA DA TERAPIA DE FOTOBIMODULAÇÃO
NA RECUPERAÇÃO DA DISFUNÇÃO OLFATIVA E GUSTATIVA EM PACIENTES
COM COVID-19, UMA SÉRIE DE CASOS**

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado como requisito parcial para obtenção do grau de médico no Curso de Medicina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO e aprovado pela banca examinadora

Rio de Janeiro, 01 de março de 2024

BANCA EXAMINADORA

Denise Hack Nicaretta, Doutora, UNIRIO

Karina Lebeis Pires, Doutora, UNIRIO

Dedico esse projeto a Deus, à minha família e aos meus amigos. Sem vocês nada disso seria possível.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus e aos meus guias espirituais que não me abandonaram durante toda essa trajetória.

À minha avó Marise, por ser exemplo de força e garra durante toda a minha vida e por me proporcionar todo carinho necessário. Ao meu avô Paulo, por ser meu maior incentivador e por me oferecer seu amor imensurável.

Ao meu pai Marcelo, por ter sido referência de médico para mim. Suas orientações estarão sempre em meu coração.

À minha mãe Aline, por estar comigo em todos os momentos difíceis.

Às minhas irmãs e amigas Ana Clara, Luiza e Cíntia, por terem me ajudado a alcançar meus objetivos e nunca terem desistido de mim.

Aos meus irmãos Guilherme e Marcelo, vocês me ofereceram palavras amigas e conselhos indispensáveis para que hoje eu me tornasse quem eu sou.

Ao meu companheiro Daniel por estar sempre ao meu lado e por me oferecer amor e abrigo quando eu mais precisei.

Aos meus amigos, em especial à Helen e à Bianca, vocês foram incansáveis em me ajudar a trilhar um caminho de luz e felicidade.

À equipe do Ambulatório de Manifestações Neurológicas Pós COVID-19, em especial a minha orientadora, Dra. Cláudia Vasconcellos, que me deu todo o auxílio necessário na construção desse projeto . Agradeço também à minha co-orientadora Dra. Deborah Sales e à Dra. Mariana Beiral, que não só me orientaram durante a minha iniciação científica, como também foram minhas amigas e me acolheram em todas as dificuldades.

“Quando não era mais possível curar, era possível cuidar.”

(Cicely Saunders)

RESUMO

Introdução: A COVID-19 é descrita como uma infecção respiratória aguda capaz de promover manifestações neurológicas persistentes, incluindo a disfunção de olfato e de paladar. Terapêuticas de reabilitação devem ser consideradas para pacientes com sintomas decorrentes da Síndrome Pós COVID-19. O presente estudo avalia a fotobiomodulação (FBM) como opção de tratamento para os distúrbios quimiossensoriais decorrentes da infecção longa. **Objetivo:** Avaliar a eficácia da terapia de FBM na resolução ou melhora dos distúrbios de olfato e paladar decorrente da infecção pelo SARS-CoV-2. **Metodologia:** O estudo incluiu 21 pacientes com queixas olfativas e gustativas persistentes que faziam parte de uma coorte de pacientes acompanhados no Ambulatório de Manifestações Neurológicas pós COVID-19. A disfunção de olfato foi analisada antes e após o tratamento subjetivamente pela Escala Visual Analógica (EVA) e objetivamente pelo Connecticut Smell Test. Os distúrbios do paladar foram avaliados antes e após as sessões apenas pela EVA. Foi aplicado protocolo de FBM intranasal e sobre a mucosa da língua, com duração variando entre 8 e 24 sessões de laser, realizadas duas vezes por semana com intervalo de 48 horas. **Resultados:** Foi observada diferença estatisticamente significativa entre as medianas dos escores da escala visual analógica e do Connecticut Smell Test para distúrbios olfativos e gustativos antes, depois do tratamento. **Conclusão:** Os resultados observados neste estudo sugerem que a FBM pode ser um recurso eficaz para pacientes com COVID-19 de longa duração.

Palavras-chave: COVID-19 longa; distúrbios olfativos; distúrbios gustativos; fotobiomodulação

ABSTRACT

Background: COVID-19 is described as an acute respiratory infection capable of promoting persistent neurological manifestations, including dysfunction of smell and taste. Rehabilitation therapies should be considered for patients with symptoms resulting from Post COVID-19 Syndrome. The present study evaluates photobiomodulation (PBMT) as a treatment option for chemosensory disorders resulting from long-term infection. **Objective:** To evaluate the effectiveness of PBMT therapy in resolving or improving smell and taste disorders resulting from SARS-CoV-2 infection. **Methodology:** The study included 21 patients with persistent olfactory and taste complaints who were part of a cohort of patients followed at the post-COVID-19 Neurological Manifestations Outpatient Clinic. Smell dysfunction was confirmed before and after treatment subjectively by the Visual Analogue Scale (VAS) and objectively by the Connecticut Smell Test. Taste disturbances were assessed before and after the sessions using the VAS alone. The PBMT protocol was applied intranasally and on the tongue mucosa, lasting between 8 and 24 laser sessions, carried out twice a week with an interval of 48 hours. **Results:** A statistically significant difference was observed between the median scores on the visual analogue scale and the Connecticut Smell Test for olfactory and taste disorders before and after treatment. **Conclusion:** The results observed in this study suggest that FBM can be an effective resource for patients with long-term COVID-19.

Keywords: Long COVID-19; olfactory disorders; taste disorders; photobiomodulation.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Escala Visual Analógica	17
Figura 2 – Laser de baixa frequência sendo aplicado na narina direita.....	19
Figura 3 – Pontos de aplicação sobre a língua.....	20
Figura 4 – Classificação dos distúrbios olfativos pré e pós tratamento pelo CST..	23
Figura 5 – Classificação do padrão de resposta ao tratamento pelo CST.....	23
Figura 6 – Evolução do escore pelo CST de acordo com o número de sessões de FBM.....	25

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características clínicas e demográficas dos pacientes com distúrbios quimiossensoriais decorrente da COVID-19 longa	22
Tabela 2 - Avaliação subjetiva (EVA) e objetiva (CST) das funções olfativas e gustativas após o tratamento.....	24

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAO-HNS: Academia Americana de Otorrinolaringologia - Cirurgia de Cabeça e Pescoço

CST: Connecticut Smell Test

COVID-19: Coronavirus disease 2019

ECA2: Enzima Conversora de Angiotensina 2

EVA: Escala Visual Analógica

FBM: Fotobiomodulação

OMS: Organização Mundial de Saúde

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
2. OBJETIVO.....	15
3. JUSTIFICATIVA.....	15
4. METODOLOGIA.....	15
4.1. DESENHO DE ESTUDO.....	15
4.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	16
4.2.1. Inclusão.....	16
4.2.2. Exclusão.....	16
4.3. QUANTIFICAÇÃO DA PERDA OLFATIVA E GUSTATIVA.....	16
4.3.1. Escala Visual Analógica.....	16
4.3.2. Connecticut Smell Test (CST).....	17
4.3.2.1. Teste do Limiar Olfatório.....	17
4.3.2.2. Teste da Identificação de Substâncias.....	18
4.4. PROCEDIMENTO DE FOTOBIMODULAÇÃO (FBM).....	19
4.5. ANÁLISE DOS PRONTUÁRIOS.....	20
4.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	20
5. RESULTADOS.....	21
6. DISCUSSÃO.....	25
7. CONCLUSÃO.....	27
REFERÊNCIAS.....	28

1. INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde (OMS), em janeiro de 2020, decretou a existência de uma nova pandemia ocasionada pelo novo coronavírus. O SARS CoV-2 é o agente etiológico da COVID-19, que por sua vez é uma doença infecciosa que possui alto potencial contagioso, e afeta principalmente as vias respiratórias inferiores.¹

Os primeiros casos de infecção pelo vírus foram relatados na China em 2019 e, a partir desse momento, houve um aumento exponencial no número de casos pelo mundo, trazendo impactos catastróficos, representados não somente pela sua alta taxa de letalidade mas também por suas sequelas a longo prazo.^{2,3}

Diversos estudos já evidenciaram que os sintomas mais prevalentes na fase aguda de infecção pelo SARS-CoV-2 incluem a disfunção olfativa e gustativa, representadas pela anosmia e disgeusia, respectivamente caracterizadas por redução ou perda de olfato e de paladar.^{4,5,6} É de fundamental importância salientar que esses sintomas se manifestam na maioria dos casos assintomáticos e que são detectados em fases iniciais da doença, sendo utilizados, também, como ferramenta de diagnóstico precoce e prevenção da propagação da doença.^{5,6,7} A Academia Americana de Otorrinolaringologia - Cirurgia de Cabeça e Pescoço (AAO-HNS) sugeriu em publicação própria em seu site, que a anosmia, hiposmia e disgeusia deveriam ser sintomas de alerta para os médicos sobre a possibilidade de infecção por SARS-CoV-2.⁸

A fisiopatologia envolvida no comprometimento do epitélio olfativo e gustativo ainda é incerta, mas os estudos sugerem que o vírus infecta as células por meio da interação de sua proteína Spike (S) e o receptor Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2), presente na superfície da língua e no bulbo olfatório; a lesão dessas células e leva consequentemente à disfunção do olfato e paladar.^{9,10} Uma outra hipótese seria que o vírus atua através da inflamação da estrutura olfativa, gerando dificuldade na propagação do estímulo para o sistema nervoso central.¹¹

Na maioria dos casos, a hipo/anosmia e disgeusia/ageusia se resolvem

espontaneamente após algumas semanas ¹² no entanto, a literatura já demonstrou que diversos pacientes apresentaram a permanência desses sintomas após a fase aguda da doença, caracterizando a Síndrome Pós COVID-19, ou seja, a manutenção dos sintomas após o período de 12 semanas desde o início do quadro. ¹³

Diferentes estratégias terapêuticas para a reabilitação dos distúrbios quimiossensoriais induzidos pela COVID-19 têm sido utilizadas. Dentre elas, podemos citar a farmacoterapia com o uso de corticóides,¹⁴ o treino olfativo ¹⁵ e o tratamento com carbamazepina,¹⁶ com resultados pouco consistentes acerca do impacto positivo dessas intervenções no restabelecimento dos distúrbios olfativos e gustativos. Nesse contexto, a fotobiomodulação (FBM) surge como uma estratégia terapêutica não invasiva com o potencial de reduzir a inflamação, modular a resposta imune e restaurar o dano tecidual ocasionado pelo Sars-Cov-2. ¹⁷ Esse procedimento é definido como uma forma de intervenção através de energia luminosa a qual utiliza fontes de luz não ionizantes, como o LASER de baixa frequência, LEDs e/ou luzes de banda larga, no espectro visível e infravermelho, levando a ativação de cromóforos endógenos, corroborando para efeitos fotofísicos e fotoquímicos que modulam diversas funções biológicas.

¹⁸

Os estudos atuais indicam que o FBM atua no citocromo C oxidase (CcO) na cadeia respiratória mitocondrial, o que facilita o transporte de elétrons e, assim, tem como efeito a formação de um grande gradiente de prótons transmembrana que corroboram para a produção de adenosina trifosfato (ATP).¹⁹ Dentre os efeitos desencadeados pela emissão de LASER de baixa intensidade, podemos citar o aumento do metabolismo energético e da síntese de ATP, além da prevenção e reparação de danos musculares, da modulação da inflamação e do aumento da microcirculação local. ²⁰

Panhoca et al¹⁷ descreveu um estudo clínico piloto avaliando o efeito do FBM na reabilitação do olfato e paladar induzidos pela COVID-19 com melhora significativa e sustentada do déficit quimiossensorial ao final do tratamento, o que fortalece a importância do presente estudo com objetivo de analisar quantitativa e qualitativamente o padrão de resposta dos pacientes a FBM, uma alternativa

de tratamento não invasivo, indolor, e com baixo potencial de dano ao paciente.

2. OBJETIVO

O objetivo do estudo é avaliar a eficácia da terapia de fotobiomodulação na resolução ou melhora dos distúrbios de olfato e paladar decorrente da infecção pelo SARS-CoV-2.

3. JUSTIFICATIVA

Diversos estudos já demonstram um impacto negativo da anosmia e da disgeusia na qualidade de vida dos pacientes, o que aponta para necessidade da aplicação de terapias de reabilitação eficazes e seguras como a FBM, ferramenta capaz de modular a atividade biológica, e como consequência promover a diminuição expressiva dos processos inflamatórios com redução da dor, prevenção da fibrose e promoção da melhora na cicatrização e regeneração de tecidos.²¹

Dada a relevância da pandemia de COVID-19, a qual, além de ter ocasionado um número elevado de mortes, também gerou inúmeras sequelas aos infectados, como as alterações de olfato e de paladar,¹³ seria de interesse a avaliação da aplicabilidade e da eficácia do uso do laser de baixa intensidade na reabilitação dos pacientes acometidos pelas desordens olfativas e gustativas pós infecção

4. METODOLOGIA

4.1. DESENHO DE ESTUDO

Este é um estudo observacional descritivo das características clínicas dos pacientes com desordens quimiossensoriais persistentes, e um recorte analítico comparativo entre a intensidade do distúrbio olfativo e gustativo antes e após uso do FBM.

Todos os indivíduos foram atendidos no Ambulatório de Manifestações Neurológicas pós COVID-19, em que atuo como bolsista de iniciação científica pela FAPERJ.

4.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

A amostra é de fonte primária, proveniente da pesquisa realizada no Ambulatório de Manifestações Neurológicas pós COVID-19 do Hospital Universitário Gaffrée Guinle – UNIRIO no período entre Janeiro de 202 e Dezembro de 2023. Os pacientes que concordaram em participar da pesquisa foram informados sobre o objetivo do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) – Anexo A. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa (número de registro CAAE: 33659620.1.1001.5258).

4.2.1. Inclusão

Foram incluídos na pesquisa pacientes que tiveram COVID-19 confirmada pelo teste biomolecular (RT-PCR), com idade igual ou superior a 18 anos e quadro clínico de perda ou redução de olfato e/ou paladar por um período igual ou superior a 6 meses após o quadro infeccioso.

4.2.2. Exclusão

Foram excluídos do estudo pacientes com comorbidades olfativas ou gustativas prévias à infecção por SARS-CoV-2; pacientes respiradores orais; tabagistas; mulheres gestantes; pacientes epiléticos; e pacientes com histórico de câncer de cabeça e pescoço.

4.3. QUANTIFICAÇÃO DA PERDA OLFATIVA E GUSTATIVA

As ferramentas utilizadas para quantificar e qualificar a eficácia da FBM, as quais foram realizadas antes e após o tratamento, são descritas a seguir:

4.3.1. Escala Visual Analógica

Foi utilizada uma escala visual analógica (figura 1), graduada de 0 a 10, em que os pacientes foram orientados a classificar individualmente sua intensidade da perda de olfato e de paladar na escala. Foram definidos como perda leve os scores de 0 a 2; perda moderada de 3 a 7 e perda intensa os escores de 8-10. A escala foi utilizada no *baseline*, após 8 sessões e ao final do tratamento.

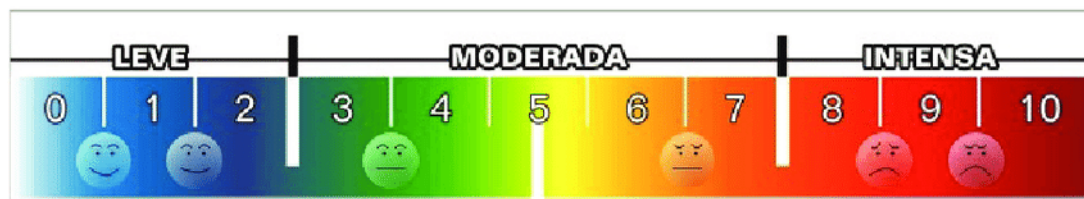


Figura 1: Escala Visual Analógica

4.3.2. Connecticut Smell Test (CST)

Esse teste consiste na realização de duas etapas para avaliação quantitativa (Teste do Limiar Olfatório) e qualitativa (Teste da identificação de substâncias) da disfunção olfativa dos pacientes do presente estudo. A pontuação final do teste foi calculada usando a média aritmética das pontuações obtidas para cada cavidade nasal (graduadas de 0-7) e para cada subdomínio do teste realizado (quantitativo e qualitativo). Os pacientes foram classificados em: normosmia (escores de 6-7); hiposmia leve (escores de 5-5,75); hiposmia moderada (escores de 4- 4,75); hiposmia grave (escores de 2-3,75) e anosmia (escores de 0-1,75).

4.3.2.1. Teste do Limiar Olfatório

Esse teste consiste na utilização de butanol (álcool n-butílico) diluído em sete concentrações diferentes (4%, 1%, 0,4%, 0,1%, 0,05%, 0,01% e 0,005%). As soluções contendo as diluições realizadas foram dispostas em frascos padronizados e opacos contendo 60 mL do líquido em cada um deles.

Os frascos foram numerados de 1 a 7, da menor para maior concentração. Utiliza-se como controle um frasco contendo água destilada inodora (frasco 8). Realizou-se a apresentação de dois frascos idênticos, alternadamente, um contendo água destilada e o outro uma solução de butanol. Com os olhos fechados, os pacientes foram orientados a obstruir uma das narinas enquanto o frasco foi colocado na narina patente, pedindo-os para inalar suavemente e identificar a presença do odor. Se o indivíduo não conseguiu identificá-lo, houve a possibilidade de apresentação do frasco em um segundo momento. Se ainda assim não houve identificação da solução, frascos com soluções mais concentradas de butanol foram apresentados consecutivamente, mantendo-se a alternância com o frasco de água destilada e as duas chances de inalação em cada concentração.

O teste é iniciado expondo o paciente à menor concentração de butanol (0,005%) até a detecção do frasco com a subsequente concentração mais elevada, com novo teste quando necessário.

Duas identificações corretas do frasco contendo o odor determinam a concentração mínima definida como o limiar olfativo do indivíduo para a cavidade nasal testada. Os mesmos passos são repetidos na cavidade nasal contralateral.

O escore varia de 0 a 7 pontos, sendo 0 o indivíduo que não foi capaz de identificar o frasco que continha o odor em qualquer concentração, e 7 aqueles que identificou o odor com a concentração mais baixa, sendo atribuída uma pontuação para cada narina.

4.3.2.2. Teste da Identificação de Substâncias

Neste teste, 8 substâncias são utilizadas para identificação: café em pó, talco em pó (Johnson&Johnson ® pó de bebê), paçoca (Paçoquita®), chocolate em pó (Nescau ®), sabão neutro (Palmolive ®) e naftalina.

As substâncias foram organizadas em frascos selados, com uma tampa e uma etiqueta preta com proporções equivalentes (10g/frasco). Para a identificação dos odores, os pacientes receberam previamente uma lista com o nome de oito substâncias presentes no teste, além do nome de oito substâncias de distração.

Para realização do teste, os pacientes permaneceram de olhos fechados e foram instruídos a obstruir uma narina enquanto o frasco foi posicionado na outra narina pérvia. Antes da abertura do frasco, eles foram cuidadosamente agitados, a fim de homogeneizar as substâncias odoríferas no seu interior.

Para cada frasco apresentado, os indivíduos foram orientados a nomear uma das substâncias da lista. Em caso de dúvida, cada frasco teve a possibilidade de ser apresentado mais uma vez apenas, bem como a própria lista.

Depois de testar as 8 substâncias em uma narina, todo o procedimento foi repetido para a narina oposta, apresentando os frascos aleatoriamente para evitar que os pacientes memorizem a ordem.

A função nervosa do nervo trigêmeo foi testada no final do teste com a apresentação de mentol (Vicks® Vaporub), mas a identificação desta substância não foi incluída na pontuação final.

Cada cavidade nasal foi avaliada no teste de identificação de substâncias, obtendo pontuação de 0 a 7, formando um score de pontos com as substâncias corretamente identificadas.

4.4. PROCEDIMENTO DE FOTBIOMODULAÇÃO (FBM)

O grupo submetido a FBM realizou um total de 8 sessões inicialmente. Aqueles que não obtiveram melhora através das ferramentas de avaliação descritas foram designados a completar 16 sessões. Completaram 24 sessões àqueles que, ainda assim, não tiveram aumento do score com o tratamento antes previsto. A frequência de realização das sessões foi de duas vezes por semana. Receberam irradiação com laser vermelho e infravermelho de radiação pulsada, com 820nm de comprimento de onda, com potência de 60 *watts* e 9 *joules* de energia para àqueles que realizaram 8 sessões e 16 *joules* de energia para àqueles que completaram 16 e 24 sessões, aplicados em ambas as narina (figura 2). Para os distúrbios gustativos, foi aplicado o laser com as mesmas características descritas anteriormente, com exceção da quantidade de energia irradiada, sendo aplicados 6 *joules* em 10 pontos sob a língua (figura 3).



Figura 2: laser de baixa frequência sendo aplicado na narina direita.



Figura 3: pontos de aplicação sobre a língua.

4.5. ANÁLISE DOS PRONTUÁRIOS

Após o término das sessões, foi realizada a análise de todos os prontuários, os quais se encontravam separados em pastas contendo os dados epidemiológicos iniciais, a quantidade de sessões e a energia irradiada em cada uma delas, os possíveis efeitos adversos relatados pelos pacientes, a Escala Visual Analógica aplicada antes e após o término das sessões, assim como o CST.

4.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Estatísticas descritivas foram obtidas para variáveis demográficas e clínicas como idade e sexo. A análise dos dados foi realizada de acordo com a distribuição dos dados. O teste de Shapiro Wilk foi utilizado porque a amostra foi composta por menos de 50 indivíduos. As variáveis com distribuição normal foram plotadas como médias e desvios padrão, e as variáveis com distribuição anormal foram plotadas como medianas e intervalos interquartis (IIQ, definidos como percentis 25 e 75). Foi realizado o teste de Wilcoxon para comparar as médias entre os escores de distúrbios de paladar e olfato antes e após o tratamento pela Escala Visual Analógica e pelo Connecticut Smell Test. A significância estatística foi estabelecida em $p < 0,05$. O software SPSS (versão 22.0) foi utilizado para todas as análises.

5. RESULTADOS

A tabela 1 mostra as características clínicas e epidemiológicas da amostra. Foi analisado o prontuário de vinte e um pacientes, sendo 18 mulheres (85,7%) e 3 homens (14,3%), os quais foram tratados com FBM devido a queixas persistentes (>6 meses) de anosmia e/ou ageusia. Em todas as variáveis contínuas das características clínicas e epidemiológicas da amostra tiveram distribuição normal pelo teste de Shapiro-Wilk.

A média de idade foi de 47,57 anos [DP=14,11] e nenhum paciente tinha mais que 68 anos. Os pacientes tinham média de escolaridade de 16,47 anos [DP=5,61]. O tempo médio entre o início dos sintomas e o início do tratamento foi de 22 meses [DP=11,13]. A periodicidade do tratamento era de 8 sessões inicialmente (52% da amostra). Realizaram 16 sessões os pacientes que não obtiveram melhora significativa com a periodicidade proposta inicialmente (33% da amostra). Quanto ao ano de infecção pelo Sars-Cov-2, a amostra era composta majoritariamente por indivíduos que se infectaram em 2020 (76,2%). Além disso, houve seguimento no tratamento para completar 24 sessões aqueles que permaneceram com déficit quimiossensorial importante (14,3% da amostra). Não surgiram eventos adversos ou imprevistos. A classificação olfativa e gustativa dos pacientes pelo CST antes do tratamento está sumarizada na tabela de frequência, sendo 19% (4) dos pacientes classificados como hiposmia leve, 14,3% (3) como hiposmia moderada, 33,3% (7) com hiposmia grave e 33,3% (7) com anosmia.

Na figura 4 é apresentada a evolução da classificação da amostra pré e pós tratamento pelo CST. Oito pacientes (38,09%) evoluíram para normosmia no final do tratamento. Além disso, a amostra passou a ter apenas três pacientes (14,28%) com anosmia, revelando uma melhora no padrão da classificação quimiossensorial em comparação com o início do tratamento, no qual sete pacientes (33,33%) estavam classificados com esse distúrbio.

A pontuação obtida CST, evidenciando o grau de recuperação de olfato após todas as sessões, é apresentada na figura 5. Oito pacientes (38,09%) obtiveram recuperação total do olfato. Apenas dois pacientes (9,52%) não mostraram melhora após o tratamento. Oito pacientes (38,09%) progrediram com aumento maior que um

nível na avaliação. Três pacientes (14,28%) evoluíram com melhora menor que um ponto no escore.

Tabela 1. Características clínicas e demográficas dos pacientes com distúrbios quimiosensoriais decorrente da COVID-19 longa (n=21).

Variáveis	N (%), Média [DP]
Idade, anos (média)	47,57 [14,11]
Sexo (%)	
Feminino	18 (85,7%)
Masculino	3 (14,3%)
Escolaridade, anos (média)	16,47 [5,61]
Tempo desde o início dos sintomas, meses (média)	22 [11,13]
Ano de infecção pelo COVID-19	
2020	16 (76,2%)
2021	1 (4,8%)
2022	3 (14,3%)
2023	1 (4,8%)
Total de sessões (%)	
8 sessões	11 (52%)
16 sessões	7 (33%)
24 sessões	3 (14,3%)
Classificação do olfato pré-tratamento (CST)	
Hiposmia leve (5-5,75)	4 (19%)
Hiposmia moderada (4-4,75)	3 (14,3%)
Hiposmia grave (2-3,75)	7 (33,3%)
Anosmia (0-1,75)	7 (33,3%)
Total	21 (100%)

*Notas: n= número de pacientes ; DP = desvio padrão; CST: Connecticut Smell Test

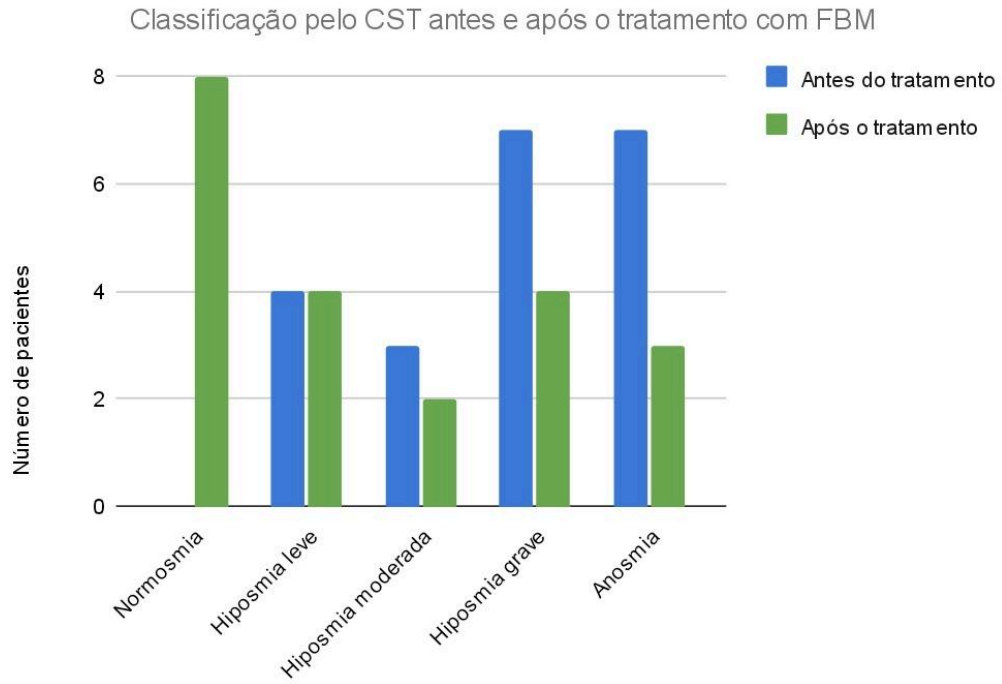


Figura 4: Classificação dos distúrbios olfativos pré e pós tratamento pelo CST



Figura 5: Classificação do padrão de resposta ao tratamento de acordo com o CST

A frequência das respostas relacionadas aos distúrbios olfativos e gustativos antes e após o FBM é exposta na tabela 2. Houve diferença

estatisticamente significativa entre as médias das escalas visuais analógicas de distúrbios olfativos e gustativos antes e após o término do tratamento. Quanto à avaliação objetiva da perda olfatória pelo CST, foi observado que houve, também, uma diferença entre as médias em comparação com a baseline, sugerindo uma melhora objetiva da função olfativa após o término das sessões de fotobiomodulação.

Tabela 2: Avaliação subjetiva (EVA) e objetiva (CST) das funções olfativas e gustativas após o tratamento.

Terapia de Fotobiomodulação			
Escola Visual Analógica			
	Antes do tratamento	Após o tratamento	P-valor
<i>Olfato, média [DP]</i>	8,1 [1,9]	5,6 [2,9]	0,002*
<i>Gustação, média [DP]</i>	8,4 [2,2]	5,3 [2,8]	0,003**
Connecticut Smell Test			
	Antes do tratamento	Após o tratamento	P-valor
<i>CST, média [DP]</i>	2,8 [1,99]	4,1 [2,25]	P<0,001***

*Nota: Teste de Wilcoxon: * Z= -3,11; ** Z= -2,98; *** Z= -3,75

Foi avaliada a evolução olfatória pelo CST ao longo da terapêutica com fotobiomodulação (Figura 6). Apenas dois (9,52%) pacientes não obtiveram melhora nenhuma ou regrediram no escore após a FBM. Todos os outros dezoito (85,7%) indivíduos submetidos à intervenção obtiveram algum grau de melhora, ainda que alguns não tenham alterado sua classificação inicial de perda olfativa, como já descrito na figura 2.

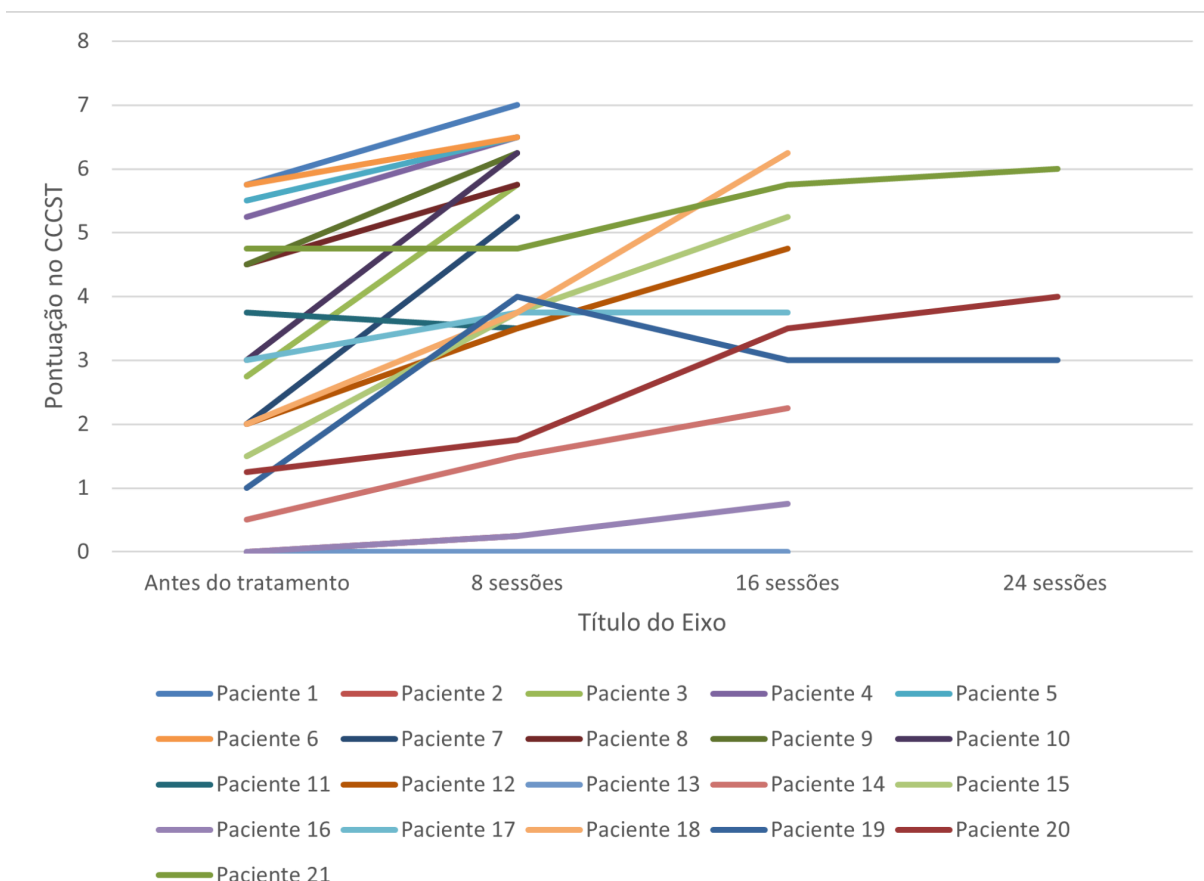


Figura 6: Evolução do escore pelo CST de acordo com o número de sessões de FBM

6. DISCUSSÃO

Nossa amostra foi composta por 21 pacientes com queixas persistentes de disfunção olfatória e gustativa por pelo menos seis meses após infecção leve de COVID-19. Assim como esse, diversos outros estudos apontaram para alta prevalência de mulheres compondo a amostra.^{10,22} Mais recentemente, o sexo feminino foi apontado como um dos fatores de risco para disfunção quimiossensorial persistente devido ao Sars-CoV-2.¹⁰ Além disso, o sexo feminino foi fortemente associado à menor probabilidade de recuperar o sentido do olfato em comparação com o sexo masculino.²³

A fotobiomodulação foi descrita na literatura como uma terapia com capacidade imunomoduladora de promover efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios. Também atua na redução da liberação de citocinas pró inflamatórias por meio da redução da sensibilidade ao Ca^{+2} , além de atuar na proliferação e diferenciação celular, modulando as respostas imunológicas e melhorando a oxigenação.²⁴ Em nosso

estudo, os resultados mostraram melhorias significativas nas funções olfativas e gustativas após a fototerapia, porém, na maior parte da amostra não houve recuperação total desses distúrbios. Resultados semelhantes foram encontrados em dois estudos multicêntricos de séries de casos usando a FBM para tratar alterações de olfato e paladar em pacientes pós-COVID-19. A análise subjetiva pela EVA apontou para melhora com redução nas pontuações da escala, no entanto, a recuperação completa não foi observada.^{25,26} Tal fato poderia ser explicado pelo longo período de perda de olfato e de paladar.

Alguns estudos descrevem a eficácia do uso da terapêutica com corticosteroides orais e tópicos na recuperação da disfunção olfativa aguda após infecção por SARS-CoV-2, com melhora parcial do quadro.^{10, 27} Porém, não há evidências científicas de que esta terapia isolada é capaz de restaurar tais distúrbios quimiossensoriais a longo prazo.¹⁰ Dessa forma, o nosso estudo sugere que a fotobiomodulação se estabelece como uma terapia efetiva no tratamento de indivíduos com desordens persistentes do olfato e do paladar.

Ainda não há consenso na literatura sobre a dosimetria e o protocolo de tratamento ideais para a recuperação completa dos distúrbios de olfato e paladar induzidos pela COVID-19. Panhoca et al.¹⁷ avaliaram a eficácia da FBM no manejo da anosmia e ageusia em vinte pacientes pós COVID-19, após um total de 12 sessões de laser de baixa intensidade. Houve melhora subjetiva da disfunção olfativa e gustativa pela EVA, mas a avaliação por um teste objetivo não foi observada. Em nosso estudo foi utilizado o CST para mensuração quantitativa da perda olfatória, com recuperação das médias no pós-tratamento, em comparação com a baseline. Além disso, os autores definiram que 12 sessões seriam o necessário para restaurar as funções olfativas e gustativas pós COVID-19. A maior parte da nossa amostra completou o tratamento com 8 sessões, porém, foi observado que também houve melhora da função olfativa com 16 e 24 sessões, apoiando a hipótese de que não há um número de sessões ideal para a recuperação completa dos distúrbios quimiossensoriais decorrentes da COVID-19 longa.

Entre as limitações deste estudo está o pequeno número de pacientes compondo a amostra. Dessa forma, devemos ser cautelosos ao tirar conclusões definitivas sobre a eficácia do uso de FBM na recuperação de distúrbios de olfato e

paladar. Estudos futuros com amostras maiores são necessários. Outra limitação é que os testes de avaliação subjetivos, como as escalas analógicas, nem sempre são confiáveis e podem levar a vieses. Ferramentas objetivas para quantificar a disfunção de paladar são recomendados para pesquisas futuras.

7. CONCLUSÃO

A melhora significativa nas funções de olfato e paladar observada neste estudo sugere que a fotobiomodulação pode ser uma opção de tratamento não farmacológico para pacientes com COVID-19 de longa duração. Apesar da melhora observada em nosso estudo, é importante destacar a necessidade de estudos com amostras maiores para confirmar a efetividade da fotobiomodulação na restauração das funções de olfato e paladar em pacientes com COVID de longa duração. Além disso, é necessário avaliar também objetivamente a melhora do padrão gustativo após a terapia, uma vez que o presente estudo se limita a avaliar a gustação de forma subjetiva pela EVA.

REFERÊNCIAS

1. PHELAN, A. L.; KATZ, R.; GOSTIN, L. O. **The Novel Coronavirus Originating in Wuhan, China.** *JAMA*, v. 323, n. 8, 30 jan. 2020. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/276050>
2. Khalil OAK, Khalil S da S. **SARS-CoV-2: taxonomia, origem e constituição.** *Rev. Med. (São Paulo)* [Internet]. 10 de dezembro de 2020. 99(5):473-9. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/169595>
3. FRANCO, J. V. A. et al. **Long-Term Health Symptoms and Sequelae Following SARS-CoV-2 Infection: An Evidence Map.** *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 19, n. 16, p. 9915, 11 ago. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9408764/>
4. GARY, J. B. et al. **Qualitative Olfactory Dysfunction and COVID-19: An Evidence-Based Review with Recommendations for the Clinician.** *American Journal of Rhinology & Allergy*, v. 37, n. 1, p. 95–101, 11 ago. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35957578/>
5. ROCKE, J. et al. **Is loss of sense of smell a diagnostic marker in COVID-19: A systematic review and meta-analysis.** *Clinical Otolaryngology*, v. 45, n. 6, p. 914–922, 16 set. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7436734/>
6. MENNI, C. et al. **Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19.** *Nature Medicine*, p. 1–4, 11 maio 2020. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0916-2>
7. JOFFILY, L. et al. **The close relationship between sudden loss of smell and COVID-19.** *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, v. 86, p. 632–638, 9 nov. 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/bjorl/a/mxkVmqNrRQnmnqY6QmwN7dc/abstract/?lang=pt>
8. FREITAS, A. S et al. **Coronavirus pandemic (COVID-19): What speech therapists should know.** *Codas*, v. 32, n. 3, p. 1–3, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/codas/a/GgQqqrRtJHw4vDX5YfgJBrs/?lang=pt>
9. LUERS, J. C. et al. **Olfactory and Gustatory Dysfunction in Coronavirus Disease 19 (COVID-19).** *Clinical Infectious Diseases*, 1 maio 2020. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/71/16/2262/5827752>
10. LIAO, B. et al. **Long-term Consequences of COVID-19: Chemosensory Disorders.** *Current Allergy and Asthma Reports*, 27 dez. 2022. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11882-022-01062-x>
11. BRANN, D. 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*, v. 6, n. 31, p. eabc5801, 31 jul. 2020. Disponível em: <https://advances.sciencemag.org/content/6/31/eabc5801>
12. OLIVEIRA, J. B. DE et al. **Alterações olfatórias e gustativas pós-Covid 19: revisão integrativa: Olfactory and taste alterations post-Covid 19: integrative review.** *Journal Archives of Health*, v. 3, n. 2, p. 493–497, 7 mar. 2022. Disponível em: <https://ojs.latinamericanpublicacoes.com.br/ojs/index.php/ah/article/view/979>

13. Al-Jahdhami I, Al-Naamani K, Al-Mawali A. The Post-acute COVID-19 Syndrome (Long COVID). *Oman Medical Journal*. 2021 Jan 15;36(1):e220–0. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7838343/>
14. ALFONSO LUCA PENDOLINO et al. **A multicenter real-life study to determine the efficacy of corticosteroids and olfactory training in improving persistent COVID-19-related olfactory dysfunction.** *PubMed Central*, v. 8, n. 1, p. 46–54, 2 dez. 2022. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/lio2.989>
15. HELMAN, S. N. et al. **Treatment strategies for postviral olfactory dysfunction: A systematic review.** *Allergy and Asthma Proceedings*, v. 43, n. 2, p. 96–105, 1 mar. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35317886/>
16. VASCONCELOS, C. C. F. et al. **Post-COVID-19 olfactory dysfunction: carbamazepine as a treatment option in a series of cases.** *Journal of NeuroVirology*, 2 abr. 2022. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13365-022-01066-3>
17. VITOR HUGO PANHÓCA et al. **Can photobiomodulation restore anosmia and ageusia induced by COVID-19? A pilot clinical study.** *Journal of Biophotonics*, v. 16, n. 6, 22 mar. 2023. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbio.202300003>
18. DELL'ERA, V. et al. **Smell and taste disorders during COVID -19 outbreak: Cross-sectional study on 355 patients.** *Head & Neck*, v. 42, n. 7, p. 1591–1596, 11 jun. 2020. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hed.26288>
19. ZECHA, J. A. E. M. et al. **Low-level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 2: proposed applications and treatment protocols.** *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, v. 24, n. 6, p. 2793–2805, 1 jun. 2016. Disponível em : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4846551/>
20. COSTA, B. S. et al. **Fotobiomodulação na prevenção e tratamento de sintomas neurológicos decorrentes da COVID-19: perspectivas a partir da literatura científica / Photobiomodulation in the prevention and treatment of neurological symptoms arising from COVID-19: perspectives from scientific literature.** *Brazilian Journal of Health Review*, v. 4, n. 2, p. 5454–5475, 2021. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/26342>
21. EL MOBADDER, M. et al. **Photobiomodulation Therapy in the Treatment of Oral Mucositis, Dysphagia, Oral Dryness, Taste Alteration, and Burning Mouth Sensation Due to Cancer Therapy: A Case Series.** *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 16, n. 22, p. 4505, 15 nov. 2019. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1660-4601/16/22/4505>
22. Ferdenzi, C et al. **Recovery From COVID-19 - Distúrbios olfativos relacionados e qualidade de vida: insights de um estudo observacional on-line,** *Chemical Senses* , Volume 46, 2021, bjab028. Disponível em: <https://academic.oup.com/chemse/article/doi/10.1093/chemse/bjab028/6294641>
23. Tan BKJ, Han R, Zhao JJ, et al. **Prognóstico e persistência de disfunção de olfato e paladar em pacientes com covid-19: Metanálise com modelagem paramétrica de cura de curvas de recuperação.** *BMJ* 2022; 378: e069503. [[http:// dx.doi.org/](http://dx.doi.org/)]
24. HANNA, R. et al. **Phototherapy as a Rational Antioxidant Treatment Modality in COVID-19 Management; New Concept and Strategic Approach: Critical**

- Review. Antioxidants**, v. 9, n. 9, p. 875, 16 set. 2020.
25. CAMPOS, L. et al. **A Brazilian multicenter pilot case series on the efficacy of photobiomodulation therapy for COVID-19-related taste dysfunction. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 37, p. 102643, mar. 2022.
 26. SOARES, L. E. S. et al. **Intranasal photobiomodulation therapy for COVID-19-related olfactory dysfunction: A Brazilian multicenter case series. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 36, p. 102574, 1 dez. 2021.
 27. SINGH, C. V.; JAIN, S.; PARVEEN, S. **The outcome of fluticasone nasal spray on anosmia and triamcinolone oral paste in dysgeusia in COVID-19 patients. American Journal of Otolaryngology**, v. 42, n. 3, p. 102892, maio 2021.