

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE CAMPINAS

LETÍCIA FERNANDES SOBREIRA PARREIRA

**ESTUDO CLÍNICO RANDOMIZADO E CEGO DA APLICAÇÃO DA
FOTOBIMODULAÇÃO NO TRATAMENTO DA DISGEUSIA EM
PACIENTES PÓS-COVID-19**

CAMPINAS

2023

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE CAMPINAS
CENTRO DE CIÊNCIAS DA VIDA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

LETÍCIA FERNANDES SOBREIRA PARREIRA

**ESTUDO CLÍNICO RANDOMIZADO E CEGO DA APLICAÇÃO DA
FOTOBIMODULAÇÃO NO TRATAMENTO DA DISGEUSIA EM
PACIENTES PÓS-COVID-19**

Dissertação de Mestrado apresentado como exigência para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde, ao Programa de Pós-Graduação do Centro de Ciências da Vida – Pontifícia Universidade Católica de Campinas.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Fontana.

CAMPINAS

2023

Ficha catalográfica elaborada por Adriane Elane Borges de Carvalho CRB 8/9313
Sistema de Bibliotecas e Informação - SBI - PUC-Campinas

| | |
|----------------|--|
| 614.5 P259e | <p>Parreira, Leticia Fernandes Sobreira</p> <p>Estudo clínico randomizado e cego da aplicação da fotobiomodulação no tratamento da disgeusia em pacientes pós-COVID-19 / Leticia Fernandes Sobreira Parreira. - Campinas: PUC-Campinas, 2023.</p> <p>102 f.: il.</p> <p>Orientador: Carlos Eduardo Fontana .</p> <p>Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Centro de Ciências da Vida, Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Campinas, 2023.</p> <p>Inclui bibliografia.</p> <p>1. Epidemias - COVID-19 (doença). 2. Fotobiomodulação. 3. Disgeusia. I. Fontana , Carlos Eduardo. II. Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Centro de Ciências da Vida. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.</p> <p>000 - 66. 66. 811.5</p> |
|----------------|--|

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE CAMPINAS
CENTRO DE CIÊNCIAS DA VIDA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

LETÍCIA FERNANDES SOBREIRA PARREIRA

**ESTUDO CLÍNICO RANDOMIZADO E CEGO DA APLICAÇÃO DA
FOTOBIMODULAÇÃO NO TRATAMENTO DA DISGEUSIA EM
PACIENTES PÓS-COVID-19**

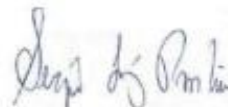
Dissertação defendida e aprovada em 28
de fevereiro de 2023 pela comissão
examinadora:



Prof. Dr. Carlos Eduardo Fontana
Orientador e presidente da comissão
examinadora. Pontifícia Universidade
Católica de Campinas



Prof^a. Dra. Mariliza Casanova de Oliveira
Prado. Universidade Santo Amaro.



Prof. Dr. Sérgio Luiz Pinheiro. Pontifícia
Universidade Católica de Campinas.

CAMPINAS

2023

A dedicação desta pesquisa é para a minha família, meu pai João Paulo Parreira, minha mãe Patrícia Fernandes da Silva, minha irmã Luíza Fernandes Sobreira Parreira e meus avós, Jorge Sobreira da Silva, Marlene Fernandes da Silva e Helena Leme Parreira, em forma de agradecimento por serem a base e meu alicerce na minha vida pessoal e profissional.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus,

Por ter guiado meus passos na minha carreira profissional e pessoal.

À minha família,

Por toda base e suporte para que eu pudesse trilhar meu caminho profissional com excelência. Serei eternamente grata pelo apoio de vocês.

Ao Prof. Dr. Carlos Eduardo Fontana,

Meu orientador do Mestrado e querido professor de Graduação que com toda a sua sabedoria e experiência, pôde passar seu conhecimento à mim durante os seis anos dentro da Universidade PUC-Campinas. Por toda a paciência, parceria, amizade e ensinamentos, agradeço de coração por todos esses anos.

Ao Prof. Dr. Sérgio Luiz Pinheiro,

Por todo o aprendizado durante a Graduação e Pós-Graduação, por acreditar no meu potencial e incentivar minha carreira na área acadêmica. Sempre lembrarei de todos os conselhos, ajuda e troca de experiências.

Ao Prof. Dr. João Vicente da Silva,

Por ser solícito e permitir o andamento dessa pesquisa nas Clínicas Odontológicas.

À Prof^a. Dra. Solimar Maria Ganzarolli Splendore,

Pela atenção, prontidão e por toda a ajuda fornecida para o andamento deste trabalho.

À Prof^a. Dra. Karina Teixeira Villalpando,

Pelos primeiros ensinamentos na área acadêmica, desde à Iniciação Científica até o meu Mestrado e por toda parceria e ajuda fornecida.

À Dra. Franciele Bartolomeu de Moraes,

Minha amiga da Graduação e Pós-Graduação, agradeço por esses anos a parceria, o cuidado, a ajuda, motivação e companheirismo nas fases mais importantes da minha carreira profissional.

À Sra. Edileusa Neves Ferreira Prado, ao Sr. Jean Paulo Santos de Souza, ao Sr. Paulo Sérgio Paneagua e ao Sr. Valdecir da Silva Machado,

Pela disposição em me ajudar, ofereceram todo o suporte no almoxarifado e na abertura das Clínicas Odontológicas.

À Sra. Caroline Rodrigues Venturini, ao Sr. Geovanne Santhiago da Conceição Barbosa, à Sra. Paola Cristina Oliva Balena da Silva e à Sra. Rafaela K. Sandy,

Agradeço pelo trabalho realizado pela Recepção Odontológica que foi de extrema importância para mim devido a alta procura pelo tratamento proposto nesse estudo. Sempre solícitos, estruturados e parceiros. Vocês foram essenciais para a realização dessa pesquisa.

Ao Sr. Hugo Gimenes de Lima e ao Sr. Marcelo Andriotti

Por todo o suporte e por terem abraçado a minha ideia desde os princípios até a divulgação do meu estudo em grandes veículos de comunicação. Além de mim, muitos pacientes foram beneficiados pelo trabalho de vocês.

Aos colegas da turma do Mestrado em Ciências da Saúde,

Pela oportunidade de conhecer um pouco de cada um, em que muitas vivências de extrema valia foram compartilhadas.

À Pontifícia Universidade Católica de Campinas e à Direção da Faculdade de Odontologia,

Por toda a estrutura e apoio aos seus alunos. Além disso, agradeço pela confiança em meu trabalho e no incentivo à pesquisa.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Pontifícia Universidade Católica de Campinas,

Pelos excelentes profissionais que compõe o curso e por oferecerem o melhor ensino em pesquisa.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES),
Pela oportunidade do apoio financeiro de 100% concedido ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde para o andamento dessa Pesquisa.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001

"Um cientista no seu laboratório não é apenas um técnico: é, também, uma criança colocada à frente de fenômenos naturais que impressionam como se fossem um conto de fadas."

Marie Curie
1867 - 1934

RESUMO

O objetivo desse trabalho foi a fotobiomodulação (FBM) em pacientes com disgeusia após contaminação pelo COVID-19, com expectativa de melhora e reversão a normalidade da sensação gustativa. Setenta pacientes foram selecionados, randomizados, divididos em dois grupos distintos e atendidos nas Clínicas Odontológicas da Pontifícia Universidade Católica de Campinas para realização do tratamento. Grupo Experimental (FBM – E, n = 34): recebeu efetivamente o protocolo da FBM local e sistêmica associados à terapia olfativa. Grupo Sham (FBM – S, n = 36): recebeu a FBM local e sistêmica de forma simulada associados à terapia olfativa. A FBM local foi feita com laser de baixa potência intraoralmente em 18 pontos da borda lateral da língua e nas glândulas salivares bilateralmente, em que cada ponto recebeu energia de 3 J por 30 segundos, no comprimento de onda de 660 nm, potência de 100 mW e spot de saída de 0.098 cm². A FBM sistêmica foi feita com o mesmo equipamento laser, com aplicação pontual na artéria carótida que recebeu, unilateralmente, energia de 60 J durante 10 minutos. Os procedimentos foram feitos uma vez na semana associados a teste de sabores e questionário qualitativo até a remissão dos sintomas ou no máximo 2 meses, em ambos grupos. Os resultados obtidos foram analisados pelo teste de normalidade de Shapiro-Wilk. As variáveis “idade” e “tempo desde que teve COVID-19” mostraram distribuição normal ($p > 0,05$) e foram submetidas ao teste t de Student. As demais variáveis “tempo de reversão” mostraram distribuição não-normal ($p < 0,05$) e foram aplicados testes de Mann-Whitney U e teste de Friedman com pós-teste dos postos sinalizados de Wilcoxon. Os tamanhos das diferenças entre grupos foram estimados pelo effect size Delta de Cliff. O teste Qui-Quadrado foi usado para avaliar similaridade dos grupos, em que o tamanho de efeito *Odds Ratio* (OR) foi associado para significância da exposição. Todos os testes teve a adoção do nível de significância de 5%. Dentro dos protocolos utilizados, a FBM mostrou-se eficaz com respostas positivas em que proporcionou melhora e/ou reversão da disgeusia, sendo considerada uma alternativa de tratamento, porém, pela escassez de evidências científicas, ainda são necessários mais estudos voltados para outros protocolos para esses casos.

Palavras-chave: COVID-19; Fotobiomodulação; Disgeusia; Laser de Baixa Potência.

ABSTRACT

The objective of this work was photobiomodulation (FBM) in patients with dysgeusia after contamination by COVID-19, with the expectation of improvement and reversal of the normality of taste sensation. Seventy patients were selected, randomized, divided into two distinct groups and attended at the Dental Clinics of the Pontifical Catholic University of Campinas for treatment. Experimental Group (FBM – E, n = 34): effectively received the local and systemic FBM protocol associated with olfactory therapy. Sham group (FBM – S, n = 36): received simulated local and systemic FBM associated with olfactory therapy. Local FBM was performed intraorally with a low-power laser at 18 points on the lateral border of the tongue and bilaterally on the salivary glands, in which each point received energy of 3 J for 30 seconds, at a wavelength of 660 nm, power of 100 mW and exit spot of 0.098 cm². Systemic FBM was performed with the same laser equipment, with punctual application in the carotid artery that unilaterally received 60 J of energy for 10 minutes. The procedures were carried out once a week, associated with a taste test and a qualitative questionnaire, until symptoms remitted or a maximum of 2 months, in both groups. The results obtained were analyzed using the Shapiro-Wilk normality test. The variables “age” and “time since you had COVID-19” showed normal distribution ($p>0.05$) and were submitted to Student's t test. The other variables “reversal time” showed non-normal distribution ($p<0.05$) and Mann-Whitney U tests and Friedmann's test with post-test of Wilcoxon's signed ranks were applied. Difference sizes between groups were estimated using the Cliff Delta effect size. The Chi-Square test was used to assess group similarity, in which the Odds Ratio (OR) effect size was associated for exposure significance. All tests adopted a significance level of 5%. Within the protocols used, FBM proved to be effective with positive responses in which it provided improvement and/or reversal of dysgeusia, being considered an alternative treatment. these cases.

Key words: *COVID-19; Photobiomodulation; Dysgeusia; Low Power Laser.*

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1. Representação dos pontos de aplicação do laser de baixa potência na borda lateral da língua (nove pontos em cada borda)..... | 38 |
| Figura 2. Representação dos pontos de aplicação do laser de baixa potência na borda lateral da língua (nove pontos em cada borda)..... | 38 |
| Figura 3. Representação dos pontos de aplicação do laser de baixa potência em um dos pontos da glândula salivar parótida..... | 38 |
| Figura 4. Representação dos pontos de aplicação do laser de baixa potência em um dos pontos da glândula salivar submandibular..... | 39 |
| Figura 5. Representação dos pontos de aplicação do laser de baixa potência pela técnica FBM sistêmica na artéria carótida..... | 40 |
| Figura 6. Representação dos pontos de aplicação do laser de baixa potência na borda lateral da língua (nove pontos em cada borda)..... | 40 |
| Figura 7. Randomização por blocos permutados de 2..... | 45 |

LISTA DE GRÁFICOS

| | |
|---|----|
| Gráfico 1. Representação gráfica da distribuição dos escores totais para a gustometria ao longo das semanas de avaliação, de acordo com o grupo de estudo..... | 53 |
| Gráfico 2. Representação gráfica da distribuição dos escores para a gustometria ao azedo, ao longo das semanas de avaliação, de acordo com o grupo de estudo..... | 54 |
| Gráfico 3. Representação gráfica da distribuição dos escores para a gustometria ao doce, ao longo das semanas de avaliação, de acordo com o grupo de estudo..... | 54 |
| Gráfico 4. Representação gráfica da distribuição dos escores para a gustometria ao salgado, ao longo das semanas de avaliação, de acordo com o grupo de estudo..... | 55 |
| Gráfico 5. Representação gráfica da distribuição dos escores para a gustometria ao amargo, ao longo das semanas de avaliação, de acordo com o grupo de estudo..... | 55 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1. Participantes avaliados ao longo das semanas, de acordo com o grupo estudo..... | 47 |
| Tabela 2. Distribuição da amostra nos grupos de estudo, de acordo com o sexo, idade e tempo desde que teve COVID-19 e comparação entre os grupos de estudo quanto a essas variáveis..... | 48 |
| Tabela 3. Comparação entre os grupos de estudo para as gustometrias total, ao azedo, doce, salgado e amargo ao longo das semanas de avaliação do estudo..... | 49 |
| Tabela 4. Comparação entre os grupos de estudo para a qualidade da gustometria geral (para todos os alimentos – n = 8, consistência dos alimentos, cheiros – n = 6; e situações/exposições – n = 4) em cada uma das semanas de avaliação do estudo..... | 52 |

LISTA DE ABREVIações E SIGLAS

‰: Porcentagem

ATP: Adenosina Trifosfato

CAAE: Certificado de Apresentação de Apreciação Ética

cm²: Centímetros quadrado

COVID-19: *Corona Virus Disease* ou Doença do Novo Coronavírus

ECA2: Enzima Conversora de Angiotensina 2

ECR: Estudo Clínico Randomizado ou Ensaio Clínico Randomizado

EPI: Equipamento de Proteção Individual

FBM: Fotobiomodulação

FBM – E: Fotobiomodulação Experimental

FBM – S: Fotobiomodulação Sham

g: Gramas

g/mL: Gramas por mililitro

IgA: Imunoglobulina A

IgM: Imunoglobulina M

IgG: Imunoglobulina G

J: Joules

J/cm²: Joules por centímetro quadrado

L: Litros

mg: Miligramas

mg/mL: Miligramas por mililitro

ml: Mililitro

mW: Miliwatts

nm: Nanômetro

OR: Odds Ratio

PUC: Pontifícia Universidade Católica

ReBEC: Registro Brasileiro de Ensaio Clínico

SPIRIT: *Standard Protocol Items: recommendations for Interventional Trials*

SARS-CoV-2: *Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2*

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

U: Unidade

U/dia: Unidades por dia

U. T. I.: Unidade de Tratamento Intensivo

SUMÁRIO

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 1. | INTRODUÇÃO | 17 |
| 2. | REVISÃO DE LITERATURA | 22 |
| 3. | PROPOSIÇÃO | 33 |
| 4. | METODOLOGIA | 34 |
| 4. 1. | Preceitos Éticos | 34 |
| 4. 2. | Desenho do Estudo | 34 |
| 4. 3. | Configuração do Estudo | 34 |
| 4. 4. | Crítérios de Elegibilidade | 35 |
| 4. 5. | Crítérios de Exclusão | 35 |
| 4. 6. | Cálculo Amostral..... | 35 |
| 4. 7. | Intervenções | 36 |
| 4. 8. | Instrumentos de Avaliação | 41 |
| 4. 9. | Fluxograma..... | 43 |
| 4. 10. | Desfechos..... | 44 |
| 4. 11. | Recrutamento dos pacientes | 44 |
| 4. 12. | Randomização e Sigilo de Alocação | 44 |
| 4. 13. | Cegamento | 45 |
| 4. 14. | Análise Estatística | 46 |
| 5. | RESULTADOS | 47 |
| 6. | DISCUSSÃO | 56 |
| 7. | CONCLUSÃO | 61 |
| | REFERÊNCIAS | 62 |
| | ANEXOS | 77 |

1. INTRODUÇÃO

Recentemente, em 2019, um novo coronavírus foi detectado e rapidamente se tornou um surto global, sendo denominado de *Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2* ou SARS-CoV-2 (LIU; KUO; SHIH, 2020).

A transmissão do SARS-CoV-2 envolve diversas vias, como a transmissão direta – tosse, espirro e perdigotos – ou contato com a mucosa oral, nasal e ocular (MOURA; MOURA; PEREIRA; MARINHO, 2020). Além disso, também foi constatado que o vírus pode ser transmitido pelo contato direto ou indireto com fluídos como a saliva (DE CAMPOS TUÑAS *et al.* 2020).

Os sintomas mais comuns da doença infecciosa são: febre, tosse, falta de ar, dor de garganta, congestão nasal, mialgia, cefaleia, dor abdominal, diarreia, entre outros (HUANG *et al.* 2020) e, à medida que as pesquisas a respeito do COVID-19 avançaram, foram considerados comuns os distúrbios gustativos e olfativos (PASSARELLI *et al.* 2020).

Em relação aos distúrbios gustativos, são classificados como transtornos quantitativos ou qualitativos, em que a hipogeusia é uma diminuição do paladar, ageusia é a ausência do paladar, fantogeusia é a percepção do sabor que ocorre na ausência de um alimento (RATHEE; JAIN, 2022) e a disgeusia é uma distorção qualitativa do paladar (MAHESWARAN *et al.* 2014), porém, disgeusia é um termo que geralmente é utilizado para definir qualquer tipo de distúrbio gustativo (BARASCH; EPSTEIN, 2020). Essa disfunção pode ter diversas etiologias e uma delas é por doenças infecciosas, como o coronavírus.

A infecção pelo COVID-19 e conseqüentemente os distúrbios do paladar em pacientes hospitalizados e não hospitalizados teve uma prevalência de 46% de infectados com ageusia (FERNANDEZ-DE-LAS-PEÑAS *et al.* 2021) e de 44% que apresentaram algum tipo de disfunção gustativa, segundo Tong *et al.* (2020). Embora a patobiologia do vírus ainda não seja conhecida, o SARS-CoV-2, como qualquer outra infecção, pode implicar no estímulo à produção de anticorpos pelo hospedeiro, os quais podem causar danos às células do sistema gustativo (BARASCH; EPSTEIN, 2020).

Outra possível teoria que pode explicar as disfunções gustativas é a presença de coriza, obstrução nasal e a faringite que o COVID-19 pode trazer como sintoma, devido a resposta inflamatória e ao edema que é causado, afetando o paladar de forma transitória ou não (BARASCH; EPSTEIN, 2020).

Segundo a literatura, a terceira teoria é o SARS-CoV-2 que se liga a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) que está presente na membrana celular de diversos órgãos e tecidos humanos, como os pulmões, rins, fígado, células epiteliais da língua, glândulas salivares, trato respiratório, sistema nervoso, músculo esquelético, entre outros (SUNGNAK *et al.* 2020; XU *et al.* 2020; XU *et al.* 2020; ZOU *et al.* 2020). Com isso, as células com receptor ECA2 podem se tornar hospedeiras para a instalação do coronavírus e causam uma resposta inflamatória em órgãos e tecidos relacionados, como a mucosa da língua e as glândulas salivares (WANG *et al.* 2020; XU *et al.* 2020; XU *et al.* 2020), alterando o paladar. A interação do vírus do COVID-19 com os receptores ECA2 podem prejudicar a sensibilidade das papilas gustativas, induzindo as respostas relacionadas ao sabor a serem disfuncionais (MARIZ *et al.*, 2020).

Além disso, a disseminação sistemática causada pelo vírus presente na circulação pode levar à propagação na placa cribiforme, entrando na circulação cerebral e assim, podendo interagir com os nervos cranianos, dentre eles o nervo vago, facial, glossofaríngeo e o trigêmeo (BARASCH; EPSTEIN, 2020).

Outro fator importante são os relatos de pacientes com alterações no apetite durante a infecção pelo COVID-19 devido aos distúrbios gustativos e olfativos. Segundo a literatura, a presença de anorexia em pacientes com o coronavírus que podem desenvolver um distúrbio nutricional pode variar entre 3% a 56% dos pacientes (CARIGNAN *et al.* 2020; KOSUGI *et al.* 2020; MAO *et al.* 2020; MOEIN *et al.* 2020; SPINATO *et al.* 2020; ZAHRA *et al.* 2020). Além dos problemas citados acima, a identificação de gostos e cheiros é de suma importância na qualidade de vida, pois são sentidos de proteção do nosso organismo frente a riscos externos, como por exemplo, o vazamento de gás natural, incêndios, consumo de alimentos estragados, higiene pessoal, entre outros fatores. Com a dificuldade dessas sensações o paciente pode se encontrar psicologicamente e fisicamente debilitado, devido esses sentidos serem fundamentais no cotidiano (DOTY, 2019).

Sendo assim, o diagnóstico para confirmação dessas sensações é impreciso e o grau dessas disfunções são subjetivos (DOTY, 2019), porém, um possível exame que pode ser feito para a confirmação e a avaliação do grau de disgeusia é o exame/teste de gustometria na língua, ou teste de sabores, mais especificamente nos dois terços anteriores e posteriores (BARASCH; EPSTEIN, 2020). Em concordância com o estudo de Mueller *et al.* (2003), a gustometria é um teste em que podem ser aplicadas gotas na língua ou pode ser feito com tiras gustativas de dissolução rápida, contendo diversas concentrações e sabores. Dessas concentrações, são aplicados quatro sabores fundamentais, com conta-gotas ou as tiras gustativas e, dentre eles, pode ser testado o ácido cítrico para simular o azedo, a glicose para simular o doce, o cloreto de sódio para simular o salgado e a quina para simular o amargo. Os resultados desse estudo são registrados como qualquer diminuição da sensação gustativa na área em que foi aplicada as soluções com os respectivos sabores mencionados.

Assim, após a confirmação e avaliação do grau da disgeusia, um possível padrão de tratamento para a melhora desse distúrbio do paladar é a terapia olfativa, porém, ainda há controversas frente aos resultados. Segundo Neta *et al.* (2021), as opções de tratamento como o treinamento olfativo, o uso de corticosteroides orais ou tópicos e a implementação de vitaminas mostraram-se promissoras, mas são tratamentos para a recuperação do paladar que ainda carecem de evidências científicas para aplicação na prática clínica.

Logo, um possível tratamento promissor para a redução ou até a normalização do sintoma da disgeusia é a utilização do laser de baixa potência para a realização da terapia de FBM local (BENSADOUN; NAIR, 2015). Esse tipo de tratamento não é invasivo e por atuar em nível celular, pode promover efeitos imunomoduladores, reduzindo os níveis inflamatórios (FARIVAR; MALEKSHAHABI; SHIARI, 2014), regeneração tecidual (MARQUES *et al.* 2019; TSAI; HAMBLIN, 2017; TSAI; HAMBLIN; STRAHAN, 2017), efeitos cicatrizantes (PINHEIRO *et al.* 2019) e assim, pode auxiliar no processo de recuperação dos nervos (BUCHAIM *et al.* 2015; BUCHAIM *et al.* 2017), pois facilita a redução do processo inflamatório que a associação da ECA2 com o vírus manifesta no organismo. Além disso, pode ajudar na recuperação celular, principalmente dos nervos cranianos que são afetados pela infecção.

De acordo com a literatura, a luz incidida pelo laser de baixa potência é absorvida pelos cromóforos celulares (átomos responsáveis pela absorção de energia da luz visível) presentes na mitocôndria (PASSARELLA; KARU, 2014) e tem a capacidade de atuar no citocromo c oxidase (MARQUES *et al.* 2019). Logo, como o citocromo c oxidase é estimulado pela incidência de luz, ocorre um maior transporte de elétrons para as moléculas de oxigênio, aumentando a produção de energia útil da célula (ATP). Com isso, a aplicação da FBM pode aumentar as espécies reativas de oxigênio que participam da produção de energia, promovendo alterações bioquímicas e celulares, estimulando a proliferação de células epiteliais e, conseqüentemente, a aceleração do processo de cicatrização (MARQUES *et al.* 2019; PASSARELLA; KARU, 2014; TAFUR; MILLS, 2008;).

Quanto aos efeitos secundários da FBM, a mesma pode aumentar o fluxo sanguíneo e o consumo de oxigênio, melhorar a produção da ATP e defesas antioxidantes, ativar os fatores de transcrição e alteração do padrão de expressão de citocinas e fatores de crescimento (PINHEIRO *et al.* 2019). Somado a isso, quando a FBM local é associada com a FBM sistêmica, ocorre um aumento da imunidade, aumento da expressão dos efeitos positivos nas imunoglobulinas (IgA, IgM e IgG) e a modulação da inflamação (DE MATOS *et al.* 2021). Portanto, o uso da FBM sistêmica pode ser indicado também para o tratamento de diversos patógenos, como doenças infecciosas, por exemplo, o COVID-19, por doenças como bronquite e pneumonia que podem ser desencadeadas durante ou após a contaminação pelo coronavírus (TOMÉ *et al.* 2020).

Portanto, o laser aplicado representa um tratamento não térmico, com níveis de energia e potência abaixo do limite de aquecimento ou que causem danos às células, logo, não estão associadas a efeitos adversos ao paciente (CRONSHAW *et al.* 2020).

Referente à posologia da laserterapia, Pacheco, Schapochnik e de Sá (2019) propuseram o tratamento da mucosite oral no comprimento de onda de 660 nm \pm 10 nm, na potência de 100 mW \pm 20% e densidade de energia de 1 J/cm² nas bordas laterais da língua, em 9 pontos, 2 J no dorso da língua e 1 J nas glândulas salivares de forma bilateral (parótida, sublingual e submandibular), sendo esse processo realizado duas vezes na semana em um período 2 meses. Além disso, a FBM local foi complementada pela FBM sistêmica com 15 minutos de aplicação na artéria radial, porém, essa foi aplicada somente uma vez na

semana.

Ainda de acordo com Pacheco *et al.* (2019) a aplicação da FBM sistêmica também pode ser feita na artéria carótida, pois desencadeia um equilíbrio dos hormônios homeostáticos e uma melhor vascularização da região anterior da face, área em que a disgeusia afeta no pós-COVID-19. No entanto, o protocolo proposto é a aplicação de 60 J, o que totaliza 10 minutos de aplicação na região da artéria carótida.

Com isso, o uso da FBM local e sistêmica além de não estar associada a efeitos adversos ao paciente, mostrou-se na literatura ser eficaz na melhora dos sintomas da disgeusia. Segundo o estudo de Pacheco, Schapochnik e de Sá (2019), o paciente que apresentava disgeusia devido a mucosite oral obteve uma evolução no quadro desse sintoma com sucesso após a primeira aplicação do laser de baixa intensidade, evoluindo cada vez mais nas outras aplicações até a normalização da função dos sentidos da língua.

Pela ausência de evidências científicas que contenham protocolos desenvolvidos para a disgeusia causada pelo COVID-19, o estudo para a aplicação da FBM foi feito baseado na metodologia da disgeusia causada pela mucosite oral. Por mais que nessas duas doenças a disgeusia seja causada por formas diferentes, a tentativa de aplicar o protocolo semelhante nas duas doenças pode ser válido e promissor.

Em suma, com o grande número de pessoas que foram afetadas pelo COVID-19, a importância para o tratamento e a reabilitação desses pacientes com sequelas do vírus aumenta proporcionalmente, sendo assim, o uso da fotobiomodulação pode ser um tratamento promissor e complementar para a melhora desses pacientes.

2. REVISÃO DA LITERATURA

A literatura descrita abaixo foi extraída de banco de dados eletrônicos, como *PubMed*, *Medline* e *Google Scholar*. Os artigos selecionados foram incluídos de acordo com a relevância e semelhança com o estudo realizado.

Thomas *et al.* (2022) produziram uma revisão frente ao contexto do novo coronavírus em que a busca foi feita no *PubMed*, *Embase*, *Web of Science* e *Google Scholar*. Os autores relataram que os seres humanos são capazes de sentir cinco tipos de gostos que são básicos, sendo eles: azedo, salgado, doce, amargo e o umami. O paladar humano é responsável pelo reconhecimento do consumo adequado de nutrientes, prevenindo o consumo de materiais tóxicos ou aqueles de digestão mais difícil (TARUNO *et al.* 2021). As percepções e preferências gustativas foram relacionadas a resultados das variações genéticas, experiências passadas, cultura, psicologia, personalidade e podem ter sido originadas de alterações patológicas. No contexto da pandemia do COVID-19, a disgeusia mostrou-se ser um dos principais sintomas após a contaminação com o vírus SARS-CoV-2. Com o aprofundamento na neuroanatomia e fisiologia da gustação, foi estudado e relatado que a transmissão do sentido gustativo partiu da cavidade oral para o tronco encefálico com o auxílio dos nervos cranianos (nervo facial, glossofaríngeo e vago) (BRESLIN, 2013). Os neurônios também transportam as sensações gustativas do tálamo, em que é projetado para o córtex orbitofrontal que é responsável pelo valor de recompensa do paladar (DE ARAÚJO; ROLLS, 2008; ROLLS, 2004; SIMON, 2009). Quanto às papilas gustativas presentes na língua, a unidade funcional delas são os botões gustativos e seus receptores, em que ocorre a conversão da energia química do sabor em energia elétrica para que assim haja a transmissão desses impulsos gustativos (GILBERTSON, 1993; RISSO; DRAYNA; MORINI, 2020; WITT, 2019). Além disso, as papilas podem ser encontradas no palato, faringe, epiglote, esôfago e na língua (WITT, 2019). Em relação ao conceito de sabor, a definição se deu como uma associação ao sabor, cheiro e toque como forma de assegurar a qualidade daquele alimento para consumo (HALLOWELL *et al.* 2016; STEVENSON, 2014; THOMAS; BADDIREDDY; KOHLI, 2020) e quanto à importância das sensações gustativas, os cinco sentidos do paladar foram relatados fundamentais: o doce como regulador da ingestão de alimentos, azedo como indicador de ácido, salgado com o papel de desenvolvimento normal da gustação no sistema nervoso central e identificação

para a susceptibilidade à hipertensão arterial, o umami, que tem como atuação na melhora do consumo de alimentos saudáveis e o amargo como um mecanismo de defesa do organismo para a não ingestão de micróbios invasores (KOJIMA; NAKAGAWA, 2011; LEE; OWYANG, 2017; NAKAGAWA *et al.* 2009; SKYBERG; SUN; HILL, 2020). A ausência ou redução desses sentidos do paladar, como por exemplo, o sentido umami, acarretou o paciente a apresentar a perda de apetite, a redução na qualidade de vida e problemas de saúde subsequentes (SATOH-KURIWADA *et al.* 2014). Já a epidemiologia dos distúrbios gustativos, a taxa de prevalência foi relatada em 0,6% a 20% e que mulheres tem maior capacidade de percepção do sabor. Em pacientes com maior idade e menor índice de escolaridade, foi notado menor percepção gustativa (HOFFMAN; ISHII; MACTURK, 1998; LIU *et al.* 2016; VENNEMANN; HUMMEL; BERGER, 2008). Quanto à etiopatologia dos distúrbios gustativos, a utilização do termo disgeusia e anosmia variou. Houve diversos termos que foram aplicados para a distorção do paladar, sendo disgeusia o mais utilizado para qualquer tipo de distúrbio. O paladar distorcido muitas vezes teve o olfato como componente principal, sendo que a maioria das disfunções gustativas foram resultados do olfato prejudicado, como por exemplo, os relatos de alergias e não por causas diretas referentes ao paladar (MAHESWARAN *et al.* 2014; PAYNE; KRONENBUERGUER; WONG, 2021; WANG *et al.* 2018). Quando se tratou de disfunção diretamente do paladar, muitas vezes esse sintoma esteve relacionado aos receptores gustativos que foram expostos a patologias, principalmente inflamatórias ou até mesmo de materiais restauradores artificiais, como o uso de acrílicos (ALLIS, 2012; DOTY; BROMLEY, 2014; DOTY, 2019; WANG *et al.* 2018). Quanto à relevância da disgeusia em áreas como Medicina e Odontologia se deve ao envolvimento de múltiplos nervos cranianos que são atingidos no período da infecção, principalmente os nervos trigêmeo, facial, glossofaríngeo e o vago, além dos mediadores da quimiossensação que inclui a língua, saliva, mucosa oral e neurotransmissores, podendo modificar a sensação gustativa (MORTAZAVI *et al.* 2018). Com os fatores já citados anteriormente, os cirurgiões-dentistas foram os primeiros profissionais que puderam abordar esses tipos de sintomas dos pacientes acometidos, sendo os mais comuns a disgeusia, fantogeusia ou sensação de queimação constante da cavidade oral (COWART, 2011). Até mesmo traumas locais, uso de medicações específicas, infecções, restaurações dentárias e disfunções das glândulas

salivares resultaram em alterações do paladar, seja quaisquer delas (MORTAZAVI *et al.* 2018). Além disso, o tratamento com radioterapia na região de cabeça e pescoço, a dor orofacial, queimação constante, disfunções temporomandibulares, paralisia de Bell e a síndrome de Guillain-Barré houve relatos de desenvolvimento da disgeusia (DE SETA *et al.* 2014; GORSKY, 2003; GRUSHKA; EPSTEIN; PARK *et al.* 2017; NAKAMURA *et al.* 2020; NIXDORF *et al.* 2009; SNYDER; BARTOSHUK, 2016; TAIT; FERGUSON; HERNDON, 2017). Outra doença que houve relatos de disgeusia foi o COVID-19. A infecção pelo novo coronavírus ocasionou danos ao sistema nervoso central, devido à ligação do vírus aos receptores da ECA2, aumento de citocinas pró-inflamatórias, infecção direta das células na língua, obstrução da sensibilidade das células gustativas pela inflamação (MORTAZAVI *et al.* 2018) e danos aos pares de nervos cranianos VII, IV e X. Ainda sobre a relação da disgeusia e o COVID-19, ressaltou-se que a alteração do paladar é um dos primeiros sintomas da doença e várias hipóteses foram propostas para explicar o porquê ocorre o distúrbio gustativo. Dentre eles os danos ao sistema nervoso central, homeostase anormal do zinco, fácil ligação do vírus à ECA2 e aumento das citocinas pró-inflamatórias (CAZZOLLA *et al.* 2020; RISSO; DRAYNA; MORINI, 2020). Quanto aos pacientes que manifestaram esse sintoma, a taxa de recuperação dessa disfunção foi alta, porém, ainda são necessários estudos para reconhecer se pode haver casos permanentes ou não da disfunção gustativa (KAVAZ *et al.* 2021). Para o conhecimento e diagnóstico de distúrbios gustativos, os autores sugeriram testes simples e objetivos em nível de pesquisa para avaliação, como o uso de substâncias que simulam os quatro sentidos principais (doce, salgado, azedo e amargo) diluídos em água para testagem. Por mais que o método fosse subjetivo e inespecífico, ainda sim foi orientado a ser realizado. O teste mais objetivo e certo seria o uso da eletrogustometria, por meio de um método eletrônico e mais específico. Em relação à nutrição e aos efeitos que esse sintoma apresentou, tanto gustativo quanto olfativo, o paciente mostrou-se muitas vezes sem motivação para se alimentar, sem ativação dos centros de saciedade do cérebro, favorecendo a alimentação anormal desse paciente. Consequentemente, o peso corporal foi afetado, sejam eles para ganho ou perda de peso. Além disso, devido ao sabor anormal e metálico, os pacientes com alguma doença sistêmica, como por exemplo, doença renal, deixaram de aderir à dieta recomendada devido ao distúrbio gustativo,

favorecendo as deficiências nutricionais e comprometendo a qualidade de vida dele. Em relação ao olfato, foi orientado o paciente cheirar substâncias em pequenas quantidades e de fácil acesso, como café, sabonetes ou outros materiais, desde que não fizesse qualquer tipo de bloqueio nasal, para identificar distúrbios olfativos. Os autores também ressaltaram que a eletrogustometria, um exame mais específico e certo, iria além da rotina odontológica. O que foi proposto pelos autores foi a aplicação de questionário simples com respostas de sim ou não, pois muitos pacientes puderam nem perceber que havia algum tipo de distúrbio do paladar e/ou do olfato. Devido à isso, concluiu-se que os distúrbios gustativos foram prevalentes em diversas patologias, incluindo o COVID-19 que afetou a qualidade de vida dos pacientes em geral. O uso de exames subjetivos e práticos associados a questionários deverão estar presentes no atendimento odontológico, principalmente quando se é tratado da doença do novo coronavírus.

Concordando com relato de caso produzido por Chauhan *et al.* (2022), a taxa de incidência da disfunção olfatória decorrente da contaminação pelo COVID-19 variou de 33,9 a 68%, em que mais mulheres foram acometidas em relação ao sexo masculino (MENG *et al.* 2020). Esses sintomas de disgeusia e anosmia puderam perdurar entre duas e três semanas após a contaminação pelo vírus, mas em outros casos persistiram por mais tempo, considerando que pelo menos 7% dos contaminados ainda relataram os distúrbios com mais de 12 meses de infecção pelo SARS-CoV-2 (ALTUNDAG *et al.* 2021; KARAMALI; ELLIOTT; HOPKINS, 2022). Além desses sintomas que persistiram, a fadiga, falta de ar, insônia, ansiedade e depressão também foram presentes em alguns casos, sendo esses sintomas denominados de “sequelas agudas da infecção pós-COVID-19” ou “COVID-19 longo” (ALTUNDAG *et al.* 2021), que tiveram uma incidência de 30% em pacientes que apresentaram sintomas da doença e 5% em pacientes que foram assintomáticos. Isso também foi comum nos relatos encontrados em pacientes com ou sem hospitalização, em que a presença da anosmia e disgeusia foi presente (VALLÉE, 2021). Ainda que a etiologia desses sintomas ainda seja incerta, uma das teorias explicou sobre a disautonomia no “COVID-19 longo” que pode ter sido a resposta do sistema nervoso autônomo ou má adaptação das citocinas pró-inflamatórias, em que houve um excesso de atividades do sistema nervoso simpático (ESHAK *et al.* 2020; STUTE *et al.* 2021; VALLÉE, 2021). Devido à isso, a inervação simpática da região de cabeça e pescoço pode ter realizado

uma atividade simpática cervical desenfreada e assim, bloqueada pela injeção de anestésicos locais no gânglio estrelado para que aumentasse a atividade do sistema nervoso simpático. Contudo, neste relato de caso, os autores discutem a resolução do sintoma da anosmia com o uso do bloqueio do gânglio estrelado. Uma paciente de 48 anos, sem rinite alérgica, foi voluntária deste estudo. Ela teve a contaminação pelo COVID-19 e quatro meses depois, o sintoma da anosmia e disgeusia ainda persistia. Os sintomas foram brandos, apresentou febre, tosse e congestão nasal, associado ao RT-PCR positivo para a doença do novo coronavírus. Além disso, também houve o relato de fadiga, tontura e perda de olfato e paladar, mas que com o tempo todos os sintomas tiveram melhora, exceto o olfato e o paladar. A paciente fez a terapia antiviral medicamentosa, utilizando comprimidos de Nirmatrelvir e Ritonavir durante cinco dias e utilizou descongestionantes nasais e medicações mucolíticas. Logo, foram feitos os testes gustativos com tiras de sabor em que ela soube identificar somente os sabores salgado e amargo e essas sensações perduraram por mais 6 meses, com dificuldade de saborear alimentos agrídoces. Devido ao tempo em que os sintomas persistiram, a qualidade de vida e o nível de irritabilidade da paciente foram afetados de forma negativa, devido à falta de opções terapêuticas. Contudo, foi feito o bloqueio do gânglio estrelado, de acordo com a literatura, guiado por ultrassonografia e utilização de 4 mL de bupivacaína a 0,25%. Após 24 horas da aplicação do bloqueio, a paciente relatou o retorno parcial do olfato e então, foi submetida a novo procedimento do lado esquerdo após 72 horas que sucedia a primeira aplicação e houve nova melhora, inclusive do paladar. Concluiu-se que este tipo de tratamento é viável para a melhora da anosmia e disgeusia, mas que ainda são discutíveis por não haver tantas evidências na literatura.

De acordo com o trabalho de Santos (2021), o autor estudou sobre a utilização da suplementação terapêutica de zinco com dosagem personalizada no manejo da diarreia e da ageusia/disgeusia devido à contaminação pelo COVID-19. Devido aos inúmeros relatos de que pacientes que precisaram de ventilação não-invasiva durante a fase da contaminação pelo novo coronavírus, a doença esteve correlacionada à deficiência dos níveis séricos de zinco (PEREIRA *et al.* 2020), em que houve uma prevalência de 19% em 6.500 pacientes com COVID-19 (GRANT *et al.* 2020). A suplementação de zinco foi indicada por ser um micronutriente que age na resposta imune, na síntese de proteínas e no crescimento e diferenciação

celular (BEYERSMANN; HAASE, 2001; FRANKLIN; COSTELLO, 2009; KHAN; SELLEN, 2011; KIMBALL *et al.* 1995; SICK *et al.* 1997). Por agir na resposta imune, o zinco desempenhou um papel antiviral inibindo a atividade de RNA polimerase do coronavírus (TE VELTHUIS *et al.* 2010) e, ainda assim, protegeu o epitélio respiratório contra agentes nocivos que estão relacionados a doenças inflamatórias que acometem as vias aéreas, pulmões (TRUONG-TRAN *et al.* 2001) e o intestino (CARIO *et al.* 2000). Esse tipo de tratamento para distúrbios do paladar tem sido utilizado desde 1984, pois sabe-se que o uso do zinco faz com que as papilas gustativas e o cérebro sejam modulados, favorecendo a transmissão de informações das células gustativas para as fibras nervosas gustativas (HENKIN, 1984). Contudo, a administração do zinco de forma oral pode estimular a ingestão de alimentos pelo efeito sobre os neuropeptídeos no hipotálamo, fornecendo as informações do tratamento da disgeusia/ageusia (YAGI *et al.* 2013). As alterações de paladar e de olfato podem ser relacionadas ao COVID-19 ou conjuntamente com a deficiência de zinco no organismo, em que há a redução dos níveis de receptores olfativos em resposta a imunidade inata (JOACHIMIAK, 2021). Logo, foi feito um ECR que administrou gluconato de zinco 140 mg ao dia em 50 pacientes com disgeusia, em que 26 pacientes receberam a suplementação e 24 pacientes eram do grupo placebo. Após 3 meses da administração de zinco, os pacientes que receberam o zinco apresentaram melhora da função gustativa e redução da gravidade dela comparado ao grupo placebo (HECKMANN *et al.* 2005). Em outro ECR, 109 pacientes com disgeusia/ageusia participaram da pesquisa e esses receberam a suplementação de zinco elementar 68 mg por dia (300 mg por dia de Polaprezinc – complexo de zinco L-carnosina) durante 12 semanas, em que 18 pacientes apresentaram melhora da sensibilidade gustativa em um total de 28 pacientes participantes deste grupo (SAKAGAMI *et al.* 2009). Outro ECR controlado por placebo citado é dos pacientes que se submeteram à tratamentos oncológicos e apresentaram distúrbios do paladar. Foram selecionados 35 pacientes que receberam a suplementação de sulfato de zinco 50 mg, três vezes ao dia, durante cinco semanas. O uso do zinco neste caso preveniu a disgeusia induzida pela radioterapia em pacientes oncológicos (NAJAFIZADE *et al.* 2013). Concluiu-se que a falta de zinco no organismo pode ser resultado da infecção pelo SARS-CoV-2 e que essa suplementação deve ser considerada em casos de queixas de

disgeusia/ageusia, uma vez que esses sintomas podem favorecer a desnutrição, o aumento do peso, obesidade, desregulação dos níveis de vitaminas e minerais do organismo devido ao consumo baixo de alimentos saudáveis e que, como consequência, levam o paciente à piora do prognóstico e recuperação (MOGENSEN *et al.* 2018; SCHAIBLE; KAUFMANN, 2007; SHARMA; MOGENSEN; ROBINSON, 2019).

Concordando com Borah, Das e Goswami (2022), os autores estudaram sobre manifestações otorrinolaringológicas e seus respectivos manejos em pacientes com COVID-19. O estudo contou com critérios de inclusão e exclusão, em que todos os pacientes elegíveis apresentaram testagem positiva para a doença e foram submetidos à exames de sangue, eletrocardiograma e radiografia de tórax. As funções olfativas foram avaliadas por meio de substâncias como etanol, sabonetes, pimenta, café, pasta de dente de menta, Vick Vaporub, entre outros. Já as funções gustativas foram examinadas por quatro sabores, em que o sabor amargo foi avaliado por último. Todos os pacientes fizeram o uso de medicações injetáveis e orais e irrigação nasal. Com isso, dois mil casos foram incluídos neste estudo, em que 1.150 eram homens e 850 eram mulheres. Após os exames realizados já descritos acima, 78% dos pacientes relataram melhora dos sintomas do COVID-19 entre 10 a 20 dias. 22% deles apresentaram anosmia/hiposmia/disgeusia e esses sintomas permaneceram mesmo após 30 dias pós infecção. Todos os pacientes que apresentaram sintomas de distúrbios gustativos receberam o tratamento de irrigação nasal e descongestionantes associado ao uso de vitamina C e multivitamínicos. Logo, os tratamentos testados aqui neste artigo mostraram-se eficientes, porém, ainda são necessários mais estudos deste tipo para melhor afirmar a eficiência das medicações utilizadas.

Singh, Jain e Parveen (2021) estudaram sobre o uso do spray nasal de fluticasona na anosmia e pasta oral de triancinolona para disgeusia em pacientes com COVID-19. A intenção do uso das respectivas medicações é a melhora dos sentidos do sabor e do cheiro devido à grande importância da presença deles no cotidiano de cada indivíduo. A anosmia e a hiposmia foram definidas como a capacidade alterada ou reduzida de perceber odores e pode estar associada a muitas infecções virais respiratórias, incluindo COVID-19. Porém, as informações disponíveis e estudos sobre esses sintomas e tratamentos relacionados ao novo coronavírus é extremamente limitado. Logo, esse estudo investigou o efeito dos

sprays de fluticasona para a melhora do olfato e o uso da pasta de triancinolona (esteroides) para melhora do paladar, em que os pacientes que participaram da pesquisa foram distribuídos em dois grupos. O grupo controle não recebeu intervenção, somente o monitoramento dos sintomas com finalidade comparativa em relação ao grupo que fez a utilização do spray e da pasta (LOZADA-NUR *et al.* 2020). A razão pela escolha do uso de esteroides é pela fácil disponibilidade e por não proporcionar muitos efeitos colaterais em pacientes infectados por SARS-CoV-2. O estudo foi realizado de junho a novembro do ano de 2020 em um hospital local durante a pandemia de COVID-19. Foram incluídos 120 pacientes por meio de comprovação de testagem positiva no exame RT-PCR e o grupo teste contou com 60 pacientes. O grupo controle teve a participação de 60 pacientes, em que todos apresentaram distúrbios do paladar e do olfato. Os participantes receberam questionários de sim ou não para identificação de sabores e cheiros e a anamnese foi realizada por meio de questionário. Os odores testados foram amilscorado (perfume), picante (vinagre), canforáceo (naftalina), floral (jasmim/rosas) e hortelã-pimenta (menta) e essas substâncias foram misturadas em 5 mL de água e guardadas em frascos de vidro. Em seguida, os pacientes receberam tiras de papel com 2 a 3 gotas da solução de cheiro para teste no primeiro e quinto dia de admissão. As respostas foram registradas com identificação do cheiro (sim) ou não e o grupo teste recebeu a pasta de triancinolona. Quanto aos pacientes com doença leve a moderada com saturação maior que 90%, foi fornecido medicações como paracetamol, Tab Zinc 50 mg, multivitamínicos, spray nasal de fluticasona 2 puffs, irrigação nasal salina e administração de hidroxicloroquina. Já em pacientes com a doença de forma moderada, foi prescrito Favipiravir 800 mg no primeiro dia e nos demais 10 dias, Favipiravir 400 mg. Em pacientes submetidos à U. T. I., foi administrado imunoglobulinas intravenosas na dosagem padrão e Remdesivir 100 mg intravenoso por 5 dias. O tratamento para a disfunção olfatória foi a utilização do spray nasal de fluticasona, irrigação com solução salina normal e para a disfunção do paladar foi utilizado a pasta de triancinolona e gargarejo com solução salina normal. A média de idade dos pacientes foi de 50,88 anos do grupo teste, sendo 75% homens e 25% mulheres e do grupo controle, a média de idade foi de 51,2 anos e havia 43% homens e 28,33% mulheres. Na anosmia, após o uso de spray nasal de fluticasona (grupo teste), houve melhora de 93,33 para cheiro amiscorado, 91,67% para picante e canforado, 88,33% para floral e 90% para

menta no quinto dia. Em relação à disgeusia, após a aplicação da pasta com triancinolona (grupo teste), houve melhora de 83,33% do sabor amargo, 91,67% para doce, 83,33% para salgado e 83,34% para gosto azedo no quinto dia. Logo, concluiu-se que o uso das respectivas medicações citadas nessa revisão puderam melhorar significativamente os sentidos do paladar e do olfato.

No estudo de Chabot e Huntwork (2021), foram realizados testes com a cúrcuma para o tratamento de anosmia e ageusia induzidas pelo COVID-19 em dois pacientes. Um homem de 25 anos sem doença sistêmica testou positivo após exame RT-PCR para o novo coronavírus e desenvolveu sintomas leve da doença, incluindo ageusia e anosmia. Ele relatou que a intensidade da ageusia e anosmia tinha uma nota 1 de 10, em que 1 representava ausência do paladar ou olfato. A maioria dos demais sintomas do COVID-19 foram resolvidos no quinto dia da doença, permanecendo os distúrbios gustativos e olfativos por mais 46 dias. Foram prescritas medicações como aspirina, difenidramina, prednisona e famotidina no início da contaminação pelo coronavírus, porém, não houve alívio dos sintomas. Após 46 dias de ageusia e anosmia, o paciente fez a ingestão de suplemento de extrato de açafrão 1000 mg e extrato de pimenta preta 10 mg. Em 10 minutos de absorção dos suplementos, o paciente relatou melhora completa do olfato e do paladar, alterando sua nota para 10 de 10. O segundo paciente, um homem de 28 anos com asma grau leve, porém saudável nos demais quesitos, apresentou teste positivo para COVID-19 após exame RT-PCR e sintomas leves da doença, incluindo anosmia e ageusia no terceiro dia de contaminação. A nota 2 de 10 e 1 de 10 foi relatada pelo paciente frente aos distúrbios do paladar e do olfato. No segundo dia de contaminação, paciente fez o uso de azitromicina, vitamina C e D, quercetina, zinco e dexametasona, que não foram suficientes para fornecer melhora da anosmia e ageusia. No quarto dia de sintoma foi administrado ao paciente uma dose única de extrato de açafrão 1000 mg, extrato de *Boswellia serrata* 1000 mg e extrato de pimenta preta 15 mg. Após 12 horas da ingestão dos suplementos, o paciente relatou melhora dos sintomas, modificando sua nota de 6 de 10 e, após 3 dias, a nota de melhora da ageusia e anosmia foi 10 de 10. Os demais sintomas leves sentidos pelo paciente melhorou após o 9º dia de contaminação. Por fim, concluiu-se que o risco da administração do açafrão em pacientes com esse perfil de sintomas após a contaminação pelo COVID-19 é baixo e promissor para recuperação do olfato e do paladar.

Ghods e Alaee (2022) escreveram uma revisão da literatura sobre distúrbios do olfato e do paladar em pacientes com COVID-19, incluindo exames para detecção desses sintomas e possíveis tratamentos. A coleta de artigos foi feita pelas bases de dados como *PubMed Central*, *Medline*, *EBSCO*, *Google Scholar* e *Embase*, em que foram incluídos 60 artigos publicados entre 2019 e 2020, com palavras-chave como “anosmia”, “ageusia”, “disgeusia”, “Covid-19”, “Coronavirus”. Foram selecionados artigos de acordo com o ano de publicação, grau de relevância do título e objetivo. Em relação aos testes de diagnóstico para anosmia, o primeiro teste usado foi o de função olfativa (OTTAVIANO *et al.* 2020; VAIRA *et al.* 2020). O teste de função olfativa foi realizado em uma sala silenciosa e o limiar olfativo do paciente e a capacidade de distinguir vários odores foram avaliados. Foi utilizado um dispositivo olfativo ortonasal com auxílio do butanol, em que após esses procedimentos foram preparados oito frascos com diferentes concentrações de n-butanol (no máximo 4%) em água deionizada (60 mL). Os pacientes receberam dois frascos iguais, porém, um com n-butanol e o outro com água deionizada e foram orientados a fechar uma narina, apertando o frasco sobre ela, fazendo isso com as duas substâncias. Quando os pacientes responderam ao certo as quatro perguntas realizadas à eles, a função olfativa mostrava estar saudável. Caso houvessem errado, foram orientados a fazer o mesmo procedimento com um frasco de maior concentração de n-butanol e questionados novamente. As duas narinas receberam uma pontuação que pôde variar de 0 a 8 pontos para o último frasco de menor concentração em que foi corretamente identificado e a média desses pontos foi considerada a pontuação total. Já a distinção de diferentes odores que contemplavam dez itens, foram colocados em potes opacos cobertos com gás e expostos aos pacientes da mesma forma como foi realizado o primeiro teste olfativo, pontuando entre 0 a 10 pontos para cada uma das narinas. Entre os odores testados: talco, chocolate, café, amônia, Vick Vaporub, goma de frutas, ketchup, pimenta preta, sabão e laranja. Quanto à função gustativa, o teste realizado avaliou a capacidade de percepção dos quatro sabores principais (doce, salgado, azedo e amargo). Foram preparadas quatro soluções de cada sabor, utilizando a solução salina (30 g de sal diluídos em 1 L de água deionizada), solução doce (30 g de açúcar refinado diluídos em 1 L de água deionizada), solução azeda (90 mL de suco de limão diluídos em 1 L de água deionizada) e solução amarga (café descafeinado e sem açúcar). Foram colocados 1 mL de cada

solução, de forma aleatória (exceto a solução amarga, pois altera a percepção do paciente quanto ao próximo sabor) no centro da língua de cada paciente e ele responde qual o sabor sentido. As respostas frente aos testes foram dadas como corretas ou incorretas e a pontuação pôde variar de 0 a 4 pontos, sendo que quem atribuisse a nota 4 era classificado como normal, nota 3 como hipogeusia leve, nota 2 como hipogeusia moderada, nota 1 como hipogeusia grave e nota 0 como ageusia (VAIRA *et al.* 2020). Em relação aos tratamentos propostos para esses sintomas, após superaram as duas semanas após a contaminação pelo COVID-19, os pacientes foram orientados à inalação frequente e intencional de aromas como limão, rosa, cravo e eucalipto duas vezes ao dia por pelo menos 20 segundos durante três meses (WITHCROFT; HUMMEL, 2019). Além disso, alguns medicamentos como corticosteroides, ácido alfa-lipóico (600 mg/dia), vitamina A (10.000 U/dia) e ômega 3 sistêmico (2.000 mg/dia) foram usados para tratamento desses distúrbios olfativos (MIWA *et al.* 2019; YAN *et al.* 2020). Para os distúrbios gustativos, de acordo com a literatura, foram orientados aos pacientes a suplementação de zinco 75 mg ao dia, visto que a disgeusia pode ter sido causada pela resposta imune do organismo do indivíduo contaminado pelo COVID-19 e, conseqüentemente, produzido menos zinco e desencadeado os problemas gustativos (LOZADA-NUR *et al.* 2020; MIWA *et al.* 2019). Concordando com os autores citados, ainda é proposto que novos estudos sejam realizados para o diagnóstico e tratamento da doença, para que seja evitado inadequações na cura e atraso do conhecimento desses distúrbios.

3. PROPOSIÇÃO

Esse estudo clínico randomizado de superioridade e cego teve como objetivo primário avaliar a aplicação de uma terapia não invasiva, não medicamentosa e indolor com o laser de baixa intensidade, em que consistiu na FBM sistêmica da artéria carótida e a FBM local das papilas gustativas e as glândulas salivares, com o intuito de reduzir a manifestação da disgeusia como sequela do COVID-19.

Além disso, o objetivo secundário desse trabalho, conforme os procedimentos realizados com o laser de baixa intensidade, foi de avaliar o tempo de melhora de cada paciente.

A hipótese nula deste trabalho seria a similaridade entre os grupos FBM – E e FBM – S em relação à tempo de melhora e efetividade da aplicação da FBM.

4. METODOLOGIA

4. 1. Preceitos éticos

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) (sob número de protocolo 5.301.778, CAAE: 52441621.1.0000.5481) (Anexo A) e pelo Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos – ReBEC (sob registro RBR-2mfbkkk) (Anexo B).

Foi desenvolvido o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo C) para a confirmação da participação de todos os pacientes incluídos neste estudo. A não assinatura do TCLE implicou na exclusão do participante na pesquisa.

O TCLE foi desenvolvido com a finalidade da ciência do paciente na participação no estudo proposto, bem como as intervenções a serem realizadas e seus respectivos riscos. A decisão da participação ou não na pesquisa foi de única e exclusiva responsabilidade do paciente.

O Protocolo foi descrito de acordo com as diretrizes do documento *Standard Protocol Items: recommendations for Interventional Trials – SPIRIT* (Anexo D).

4. 2. Desenho do estudo

Este estudo é um ECR de superioridade, cego (participante) com dois braços paralelos (composição de dois grupos: FBM – E e FBM -S) para a avaliação da aplicação clínica da FBM local e sistêmica para a redução dos sintomas de disgeusia e anosmia após contaminação pelo COVID-19. O teste de sabores feitos pelo examinador foram aplicados de forma em que não houvesse a indução de respostas ao paciente, pois, no momento do teste, os vidros de cor âmbar eram tampados.

4. 3. Configuração do estudo

Este estudo foi realizado nas Clínicas Odontológicas da PUC-Campinas com pacientes voluntários que tiveram conhecimento do estudo por meio de redes sociais (*Facebook, Instagram, WhatsApp*), meios de comunicação (jornais G1 Campinas, A Cidade On, O Liberal, EPTV Campinas e rádio CBN) e por meio da divulgação da própria universidade. Estes pacientes entraram em contato com a Recepção da Odontologia procurando por atendimento e, posteriormente, foram agendados de acordo com a ordem de mensagens recebidas pela recepção.

4. 4. Critérios de elegibilidade

Os pacientes incluídos no estudo preenchem os critérios de:

- Exame de reação de transcriptase reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) (IRANMANESH *et al.* 2020) positivo para COVID-19 e que apresentaram a disgeusia como sintoma da infecção;
- Apresentar em documento 18 anos ou mais;
- Pacientes que não estão mais na fase de transmissão da doença (15 dias após o início dos primeiros sintomas);
- Aceitar fazer parte da pesquisa com a assinatura do TCLE (Anexo C);
- Pacientes que passaram pelo teste de sabores (Anexo E), pelo questionário de qualidade dos alimentos e produtos (Anexo F) para avaliação da disfunção do paladar e tiveram a disgeusia confirmada e anamnese (Anexo G).

4. 5. Critérios de exclusão

Não participaram do estudo aqueles pacientes que:

- Apresentavam gravidez e/ou estavam em período de lactação.

4. 6. Cálculo Amostral

A amostra do presente estudo foi calculada com base nos efeitos observados no estudo de Legouté *et al.* (2019). A partir desse trabalho, observou-se um tamanho de efeito da diferença entre os grupos da magnitude de 0,75 (d de Cohen) (Cohen, 2013). Adotando-se um erro de 20% (poder do estudo de 80%), o tamanho de efeito observado no estudo supracitado e considerando as análises bilaterais (*two-sided*), calculou-se serem necessárias as avaliações de, pelo menos, 30 unidades amostrais em cada um dos grupos experimentais do estudo. Os cálculos foram feitos no *software* estatístico G*Power (versão 3.1.9.4, Heinrich-Heine, Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Germany).

4. 7. Intervenções

Os setenta pacientes que foram incluídos nessa pesquisa foram submetidos ao tratamento de laserterapia de baixa potência com aplicação local e sistêmica para melhora ou reversão dos sintomas da disgeusia após a contaminação pelo COVID-19. O gênero e a idade dos pacientes foram registrados. Após o recrutamento desses pacientes, os mesmos foram distribuídos nos grupos FBM - E ou FBM - S por meio de randomização com o uso de site apropriado *Sealed Envelope* (<https://sealedenvelope.com>, com acesso em 05 de maio de 2022).

Os participantes do grupo FBM - E (n = 34) receberam a luz do laser de baixa potência, com equipamento de comprimento de onda de 660 nm, potência de 100 mW e spot de saída de 0.098 cm² (equipamento de laser DMC Therapy EC, DMC, São Carlos, São Paulo, Brasil) de forma efetiva. O paciente e o profissional cumpriram com todos os protocolos necessários de proteção individual para a realização do tratamento. Esse procedimento foi feito uma vez na semana, por até 2 meses, devido à possibilidade de retorno na instituição a qual foi feita o estudo.

Os participantes do grupo FBM - S (n = 36) receberam a simulação da aplicação da luz do laser de baixa potência (equipamento de laser DMC Therapy EC, DMC, São Carlos, São Paulo, Brasil), em que o profissional e o paciente cumpriram com todos os protocolos necessários para a realização da laserterapia, ou seja, o profissional fez a utilização dos equipamentos de proteção individual (EPI's) como gorro, máscara, *face-shield*, óculos de proteção próprio para o uso do laser e avental descartável. O paciente só pôde retirar a máscara com a autorização do profissional e o mesmo fez o uso do óculos de proteção próprio para o uso do laser. Após o cumprimento dos protocolos de proteção pessoal, o paciente foi posicionado na cadeira odontológica, a ponteira do laser foi colocada em todos os pontos de aplicação da luz, porém, a mesma não foi ativada. Os sons emitidos pelo equipamento de laser foram acionados de forma que fizessem somente o barulho, mas não ativação da luz, ou seja, também foram simulados com o objetivo de obter o efeito placebo para comparação entre grupos. Esse procedimento foi feito uma vez na semana, por até 2 dois meses, devido à possibilidade de retorno na instituição a qual foi feita o estudo.

Após a confirmação do sintoma da disgeusia, em que todos os pacientes independente de seus respectivos grupos foram submetidos, foi feita a higienização da cavidade oral com clorexidina 0,12% (Riohex Gard, Rioquímica S/A, São José do

Rio Preto, São Paulo, Brasil) com a utilização de uma gaze estéril e, posteriormente a esse procedimento, foi aplicado o laser de baixa potência nas áreas determinadas no estudo.

A luz do laser de baixa potência, no comprimento de onda de 660 nm e potência de 100 mW foi incidida nas glândulas salivares de forma bilateral (parótidas, sublinguais e submandibulares) e na região lingual em nove pontos da borda lateral da língua, com energia de 3 J por ponto, o que equivale a 30 segundos de aplicação em cada ponto. As aplicações intraorais totalizaram 24 pontos, com duração de 12 minutos. Esse procedimento foi feito uma vez na semana, por até dois meses, adaptando o protocolo de Pacheco, Schapochnik e de Sá (2019).

Além da laserterapia intraoral, foi realizada a FBM sistêmica na artéria carótida com o laser de baixa potência, no comprimento de onda de 660 nm e 100 mW de potência, em que a luz do laser foi aplicada em um fluxo contínuo durante 10 minutos com a equivalência de 60 J de energia no total por sessão, sendo esse procedimento feito durante uma vez na semana, por até dois meses, respeitando e adaptando o protocolo proposto por Pacheco *et al.* (2019).

Logo, a duração total da sessão de laserterapia no tratamento da disgeusia pós-COVID-19 é de 22 minutos aproximadamente.

Figuras 1 e 2. Representação dos pontos de aplicação do laser de baixa potência (equipamento de laser DMC Therapy EC, DMC, São Carlos, São Paulo, Brasil) na borda lateral da língua (9 pontos em cada borda).

Figura 1



Figura 2



Figuras autorizadas pelo paciente.

Figura 3. Representação da aplicação do laser de baixa potência (equipamento de laser DMC Therapy EC, DMC, São Carlos, São Paulo, Brasil) em um dos pontos da glândula salivar parótida.

Figura 3



Figura autorizada pelo paciente.

Figura 4. Representação da aplicação do laser de baixa potência (equipamento de laser DMC Therapy EC, DMC, São Carlos, São Paulo, Brasil) em um dos pontos da glândula salivar submandibular.

Figura 4



Figura autorizada pelo paciente.

Figura 5. Representação da aplicação do laser de baixa potência (equipamento de laser DMC Therapy EC, DMC, São Carlos, São Paulo, Brasil) em um dos pontos da glândula salivar sublingual.

Figura 5



Figura autorizada pelo paciente.

Figura 6. Representação da aplicação do laser de baixa potência pela técnica FBM sistêmica (equipamento de laser DMC Therapy EC, DMC, São Carlos, São Paulo, Brasil) na artéria carótida.

Figura 6



Figura autorizada pelo paciente.

Na figura 6, é notado que houve a união de duas pulseiras para a realização da técnica da FBM sistêmica (referente à artéria radial) de forma adaptada para a artéria carótida.

Esses procedimentos, tanto a FBM local, quanto a FBM sistêmica, foram feitos uma vez na semana por até dois meses nas Clínicas Odontológicas da Faculdade de Odontologia da PUC-Campinas.

Vale ressaltar que, em relação à evolução do quadro de cada paciente, a avaliação da disgeusia também foi feita uma vez por semana (Anexo E). Além dos procedimentos realizados nesse estudo, o parâmetro que foi utilizado para avaliar a efetividade do laser e a reversão da disgeusia foi o tempo de melhora após o início das aplicações da laserterapia, com o auxílio da aplicação de questionários qualitativos nessas sessões (Anexo F).

Somado à laserterapia no grupo FBM - E, os pacientes foram orientados ao treinamento olfativo para uma possível melhora do distúrbio do paladar. Esse treinamento sensorial foi orientado e feito com rosa, limão, eucalipto e cravo, em que o paciente cheirou cada substância por um período de vinte segundos cada um deles, 2 vezes ao dia durante 2 meses (WHITCROFT; HUMMEL, 2020).

Em relação aos pacientes do grupo FBM - S, a laserterapia foi apenas simulada, houve a orientação quanto ao treinamento olfativo descrito acima e acompanhamento desses pacientes foi feito de forma semanal, igualmente ao grupo FBM – E.

4. 8. Instrumentos de avaliação

Para a avaliação do nível da disfunção do paladar, feitos uma vez na semana, os pacientes foram submetidos ao teste de sabores ou teste de gustometria da língua (Anexo E) (BARASCH; EPSTEIN, 2020). Para a realização desse exame, foram utilizadas substâncias como:

- Ácido cítrico (MUELLER *et al.* 2003): simulação do sabor azedo. Foi utilizado na concentração 0,165 g/mL na forma líquida, diluído em água;
- Sacarose (MUELLER *et al.* 2003): simulação do sabor doce. Foi utilizada na concentração de 0,2 g/mL na forma líquida, diluída em água;
- Cloreto de sódio (MUELLER *et al.* 2003): simulação do sabor salgado. Foi utilizado na concentração de 0,1 g/mL na forma líquida, diluído em água;

- Boldo extrato seco (adaptação do estudo de Mueller *et al.* (2003)): simulação do sabor amargo. Foi utilizado na concentração de 500 mg/mL na forma líquida, diluído em água.

As substâncias administradas no exame foram preparadas por farmácia de manipulação sob prescrição do próprio pesquisador. O sabor quinina, como proposto por Mueller *et al.* (2003) foi substituído por boldo, uma substância natural e de grande conhecimento da população em geral devido à não disponibilidade em diversas farmácias de manipulação do sabor relatado na literatura.

A captação dos sabores foi feita com pipeta Pasteur de 3 mL descartável, higienizadas com álcool à 70% previamente o uso, em que foi utilizado uma pipeta para cada substância e foram descartadas em lixo contaminado após o uso. Esse procedimento foi feito com todos os testes, de todos os pacientes, para que não ocorresse a quebra da cadeia asséptica.

Após a captação das substâncias, essas foram colocadas no meio da língua do paciente, não muito distante da ponta da mesma (MUELLER *et al.* 2003). Os testes foram feitos em cada um dos pacientes que, posteriormente à aplicação dos sabores, identificaram qual sabor foi colocado e a qualidade em que foi sentido. A cada substância colocada na língua do paciente, o mesmo foi orientado a beber um gole de água para que não houvesse a interferência nos resultados (HUMMEL; ERRAS; KOBAL, 1997; MUELLER *et al.* 2003).

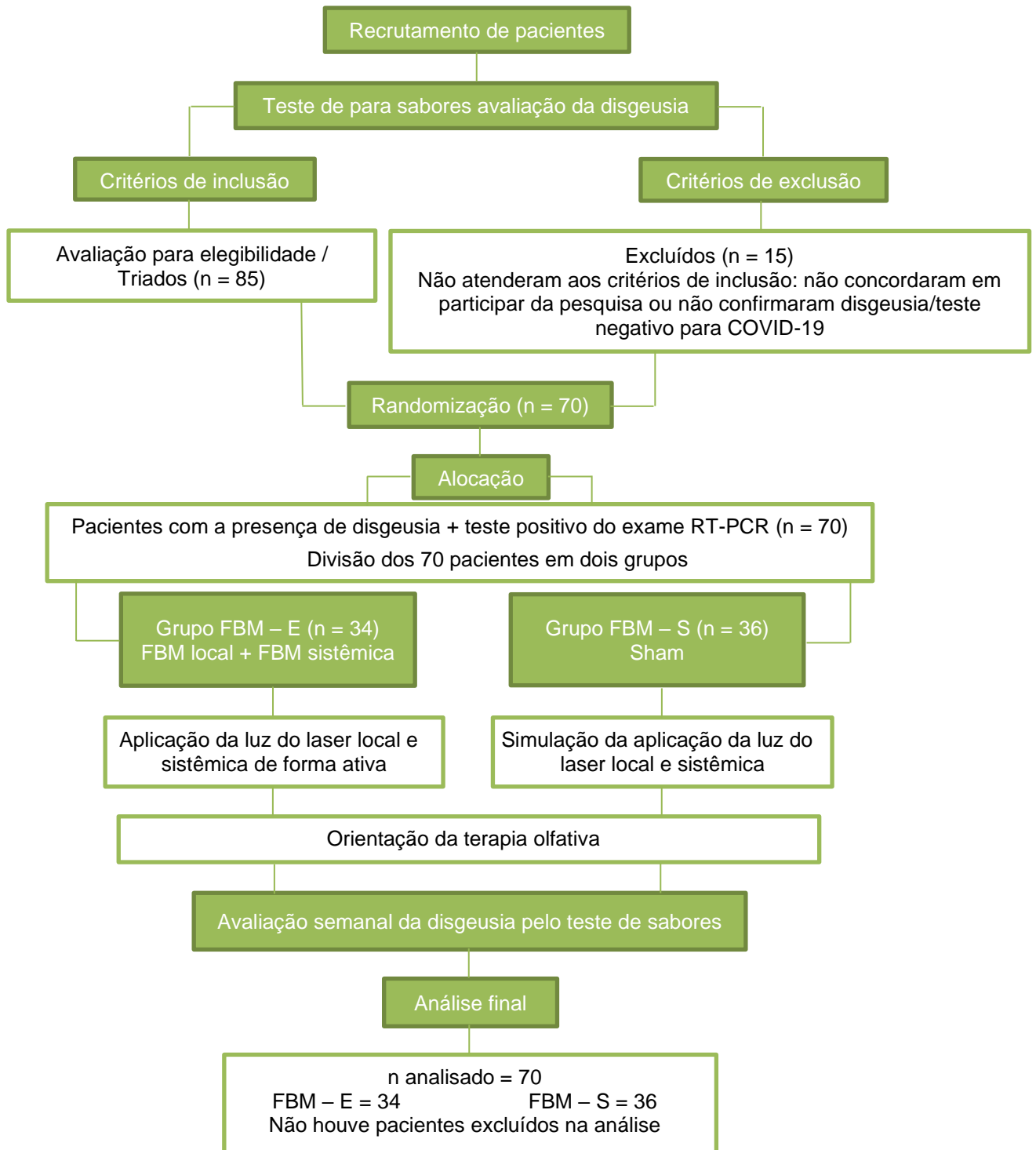
Semanalmente, as substâncias eram escolhidas de forma aleatória pelo pesquisador para que não houvesse vício das respostas do paciente. Os vidros de cor âmbar e os nomes das substâncias mantinham o pesquisador e o paciente cegos durante o exame. O pesquisador só tinha conhecimento da substância utilizada após a finalização do teste de sabores, para que fossem anotadas as respostas e ordens de substâncias utilizadas para posteriormente avaliar a evolução do paciente.

Quanto aos resultados, de acordo e adaptado com o estudo de Mueller *et al.* (2003), as pontuações para a qualidade e identificação do sabor variaram entre 0 a 2 pontos entre cada substância aplicada, produzindo um escore semanal de 0 a 8 pontos para cada paciente. Os resultados foram registrados como qualquer diminuição, ou ausência, ou confusão da sensação gustativa na área em que foi aplicado os sabores.

Vale ressaltar que, em relação a evolução do quadro de cada paciente, a avaliação da disgeusia foi feita uma vez por semana (Anexo E). Além dos

procedimentos realizados nesse estudo, o parâmetro que foi utilizado para avaliar a efetividade do laser e a reversão da disgeusia foi o tempo de melhora após o início das aplicações da laserterapia, com o auxílio da aplicação de questionários qualitativos nessas sessões (Anexo F).

4. 9. Fluxograma



Fonte: autoria própria (2023).

4. 10. Desfechos

O desfecho primário do presente estudo clínico randomizado e cego foi a condição de uma possível melhora apresentada pelo grupo (FBM – E) em que foi realizada a aplicação do laser, com a finalidade de mostrar o benefício da aplicação da FBM local associada a FBM sistêmica na reversão da disgeusia e melhora da qualidade de vida a esses pacientes.

O desfecho secundário foi a reversão mais rápida dos sintomas da disgeusia no grupo FBM – E, o qual recebeu a laserterapia de forma efetiva, quando comparados aos resultados do grupo FBM – S que teve a laserterapia simulada. Além disso, foi observado o quesito tempo de reversão do quadro de disgeusia em ambos os grupos.

4. 11. Recrutamento dos pacientes

Os participantes desta pesquisa foram recrutados nas Clínicas Odontológicas da PUC-Campinas, em que eles procuraram por tratamento dos sintomas da disgeusia de forma voluntária, após a contaminação com o vírus do COVID-19. Todos os pacientes foram informados quanto aos benefícios e riscos da terapia proposta.

4.12. Randomização e sigilo de alocação

A randomização deste estudo para tratamento da disgeusia pós-COVID-19 foi realizada com a sequência aleatorizada por um site com *software* apropriado (*sealedenvelope.com*) (Imagem 7), realizada na data de 05 de maio de 2022, *a priori* ao início do tratamento de todos os pacientes. O paciente não foi informado sobre qual grupo ele estava participando, mantendo o sigilo de alocação, porém, todos tiveram conhecimento da formação dos dois grupos, tanto FBM – E, quanto FBM – S.

Figura 7. Randomização por blocos permutados de 2, realizado pelo *software* Sealed Envelope na data de 05 de maio de 2022.

Imagem 7

sealed envelope™

| | |
|------------------------------|------------------------------|
| 1, 2, 1, Grupo Sham | 19, 2, 1, Grupo Sham |
| 1, 2, 2, Grupo Experimental | 19, 2, 2, Grupo Experimental |
| 2, 2, 1, Grupo Sham | 20, 2, 1, Grupo Experimental |
| 2, 2, 2, Grupo Experimental | 20, 2, 2, Grupo Sham |
| 3, 2, 1, Grupo Sham | 21, 2, 1, Grupo Sham |
| 3, 2, 2, Grupo Experimental | 21, 2, 2, Grupo Experimental |
| 4, 2, 1, Grupo Sham | 22, 2, 1, Grupo Experimental |
| 4, 2, 2, Grupo Experimental | 22, 2, 2, Grupo Sham |
| 5, 2, 1, Grupo Experimental | 23, 2, 1, Grupo Experimental |
| 5, 2, 2, Grupo Sham | 23, 2, 2, Grupo Sham |
| 6, 2, 1, Grupo Experimental | 24, 2, 1, Grupo Experimental |
| 6, 2, 2, Grupo Sham | 24, 2, 2, Grupo Sham |
| 7, 2, 1, Grupo Sham | 25, 2, 1, Grupo Sham |
| 7, 2, 2, Grupo Experimental | 25, 2, 2, Grupo Experimental |
| 8, 2, 1, Grupo Experimental | 26, 2, 1, Grupo Sham |
| 8, 2, 2, Grupo Sham | 26, 2, 2, Grupo Experimental |
| 9, 2, 1, Grupo Sham | 27, 2, 1, Grupo Sham |
| 9, 2, 2, Grupo Experimental | 27, 2, 2, Grupo Experimental |
| 10, 2, 1, Grupo Sham | 28, 2, 1, Grupo Experimental |
| 10, 2, 2, Grupo Experimental | 28, 2, 2, Grupo Sham |
| 11, 2, 1, Grupo Sham | 29, 2, 1, Grupo Sham |
| 11, 2, 2, Grupo Experimental | 29, 2, 2, Grupo Experimental |
| 12, 2, 1, Grupo Experimental | 30, 2, 1, Grupo Experimental |
| 12, 2, 2, Grupo Sham | 30, 2, 2, Grupo Sham |
| 13, 2, 1, Grupo Experimental | 31, 2, 1, Grupo Experimental |
| 13, 2, 2, Grupo Sham | 31, 2, 2, Grupo Sham |
| 14, 2, 1, Grupo Sham | 32, 2, 1, Grupo Sham |
| 14, 2, 2, Grupo Experimental | 32, 2, 2, Grupo Experimental |
| 15, 2, 1, Grupo Experimental | 33, 2, 1, Grupo Experimental |
| 15, 2, 2, Grupo Sham | 33, 2, 2, Grupo Sham |
| 16, 2, 1, Grupo Experimental | 34, 2, 1, Grupo Experimental |
| 16, 2, 2, Grupo Sham | 34, 2, 2, Grupo Sham |
| 17, 2, 1, Grupo Experimental | 35, 2, 1, Grupo Sham |
| 17, 2, 2, Grupo Sham | 35, 2, 2, Grupo Experimental |
| 18, 2, 1, Grupo Experimental | |
| 18, 2, 2, Grupo Sham | |

Fonte: Sealed Envelope. Autoria própria (2022).

4.13. Cegamento

Para que houvesse proteção e cegamento do paciente no estudo, ele recebeu óculos de proteção na cor preta que, além de proteger a região dos olhos quanto à luz do laser, também foi de uso efetivo para o cegamento. Isso impediu que o mesmo visualizasse a ativação da luz.

4.14. Análise estatística

Os dados coletados a partir dos grupos de estudo foram inseridos em uma planilha do *software* Excel e analisados estatisticamente no *software* IBM SPSS (versão 26.0, IBM Corporation, Armonk, New York, USA).

Inicialmente os dados foram avaliados quanto à distribuição de normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk. As variáveis “idade” e “tempo desde que teve COVID-19” apresentaram distribuição do tipo normal ($p > 0,05$) e as demais variáveis “tempo para reversão dos sintomas” e relacionadas à mensuração de gustometria apresentaram distribuição do tipo não-normal ($p < 0,05$). Sendo assim, as primeiras variáveis foram comparadas entre os grupos pelo teste paramétrico t de Student e as demais pelos testes não-paramétricos Mann-Whitney U e teste de Friedman com pós-teste dos postos sinalizados de Wilcoxon. Os tamanhos das diferenças entre os grupos para a avaliação da gustometria foram estimados pelo *effect size* Delta de Cliff. O teste Qui-Quadrado de Pearson foi utilizado para a avaliação de similaridade entre os grupos quanto à distribuição do gênero dos participantes e para avaliar associação entre a FBM sistêmica e a normalidade ou não do paladar dos participantes. Para esse último teste, associou-se o tamanho de efeito *Odds Ratio* (OR) para a verificação da significância prática da exposição no desfecho de estudo. Para todos os testes adotou-se um nível de significância de 5%.

5. Resultados

A média de idade geral dos participantes foi de 44,57 ($\pm 13,80$) anos, sendo 16 (22,90%) do gênero masculino e 54 (77,10%) do gênero feminino.

O número de pessoas avaliadas em cada uma das semanas, de acordo com os respectivos grupos está demonstrado na tabela 1, onde observa-se que na 6ª semana a disgeusia foi revertida em 2 pacientes no grupo FBM - S e 4 no grupo FBM - E; na 7ª semana, em mais 1 paciente no grupo FBM - S e mais 3 pacientes no grupo FBM - E; e na 8ª semana em mais 2 pacientes no grupo FBM - S e mais 4 pacientes no grupo FBM - E. Ao final das 8 semanas, houve reversão da disgeusia em 13,80% dos participantes do grupo FBM - S e em 32,35% dos participantes do grupo FBM - E.

Tabela 1. Participantes avaliados ao longo das semanas, de acordo com o grupo de estudo.

| Semana | Grupo | |
|--------|---------|---------|
| | FBM - S | FBM - E |
| 1 | 36 | 34 |
| 2 | 36 | 34 |
| 3 | 36 | 34 |
| 4 | 36 | 33 |
| 5 | 36 | 32 |
| 6 | 34 | 30 |
| 7 | 33 | 27 |
| 8 | 31 | 23 |

A partir da tabela 2, é possível observar que os grupos de estudo são similares para as variáveis de caracterização da amostra ($p > 0,05$ para todas as distribuições), sendo, portanto, comparáveis para os desfechos de interesse.

Tabela 2. Distribuição da amostra nos grupos de estudo, de acordo com o gênero, idade e tempo desde que teve COVID-19 e comparação entre os grupos de estudo quanto a essas variáveis. Campinas, São Paulo, 2023.

| Variáveis | Categorias | Grupos | | P |
|--|------------|---------------------------|---------------------------|----------|
| | | FBM – S | FBM – E | |
| | | n (%) | n (%) | |
| | | Média (±desvio padrão) | Média (±desvio padrão) | |
| Gênero | Masculino | 6 (37,50%) | 10 (62,50%) | 0,260 * |
| | Feminino | 30 (55,60%) | 24 (44,40%) | |
| Idade | | 45,86 (±13,06) | 43,21 (±14,62) | 0,425 ** |
| Tempo desde que teve COVID-19 | | 17,36 (±8,30) | 16,12 (±8,51) | 0,538 ** |

* Teste Qui-Quadrado de Pearson; ** Teste t de Student. Nível de significância = 5%.

A partir da tabela 3 é observado que o tempo de reversão da alteração no paladar obteve medianas similares, mas distribuições diferentes estatisticamente ($p < 0,05$), sendo a diferença entre os grupos considerada pequena, com menor tempo de reversão no percentil 25 para o grupo FBM - E.

Para a gustometria total, na 8ª semana observou-se que para o grupo FBM – E os escores foram maiores que para o grupo FBM - S. Para a gustometria ao azedo, os escores do grupo FBM - E foram maiores na 7ª e 8ª semana; para a gustometria ao doce, os escores foram maiores para o grupo FBM - E na 8ª semana; para a gustometria ao salgado, não se observou diferença entre os grupos FBM – E e FBM - S em nenhuma das semanas de avaliação e, para a gustometria ao amargo, na 8ª semana, verificou-se escores maiores para o grupo FBM - E (Tabela 3).

Esses resultados levaram à inferência de que, entre a 7ª e 8ª semana, o grupo FBM - E apresentou melhora comparado ao grupo FBM - S. Esse dado também é fortalecido quando é observada as comparações dentro de um mesmo grupo ao longo das semanas para cada um dos tipos de sabores e para a gustometria total, a qual os valores foram similares em geral na 5ª ou 6ª primeiras semanas, modificando-se para uma melhora na gustometria na 7ª e 8ª semana de avaliação para ambos os grupos, mas com valores maiores, especialmente nessas últimas semanas, para a gustometria no grupo FBM - E. Para a gustometria ao azedo e ao salgado apenas para o grupo FBM – E observou-se aumento nos escores na 7ª e 8ª semana. O grupo FBM - S manteve os escores similares ao longo de todas as semanas de avaliação (Tabela 3).

Tabela 3. Comparação entre os grupos de estudo para as gustometrias total, ao azedo, doce, salgado e amargo ao longo das semanas de avaliação do estudo. Campinas, São Paulo, 2023.

| Variável | Semana | Grupo | | P * | ES |
|--------------------------|--------|------------------------------------|------------------------------------|------------------|----------------------|
| | | FBM - S Mediana (p25; p75) | FBM - E Mediana (p25; p75) | | |
| Tempo de reversão | | 8,00 (8,00; 8,00) | 8,00 (7,00; 8,00) | 0,048 | 0,18 (Pequeno) |
| | 1 | 4,00 (3,00; 4,75) ^A | 4,00 (3,00; 5,00) ^A | 0,724 | 0,04 (Muito pequeno) |
| | 2 | 4,00 (3,00; 5,00) ^A | 4,00 (3,00; 5,00) ^A | 0,937 | 0,01 (Muito pequeno) |
| | 3 | 5,00 (3,00; 5,00) ^{AB} | 4,50 (4,00; 5,00) ^{AB} | 0,990 | 0,00 (Muito pequeno) |
| Gustometria total | 4 | 5,00 (4,00; 6,00) ^{AB} | 4,00 (4,00; 6,00) ^{AB} | 0,520 | 0,11 (Muito pequeno) |
| | 5 | 5,00 (4,00; 6,00) ^{AB} | 5,00 (5,00; 6,00) ^{AB} | 0,285 | 0,07 (Muito pequeno) |
| | 6 | 5,00 (4,00; 6,00) ^{AB} | 6,00 (4,00; 6,00) ^B | 0,130 | 0,01 (Muito pequeno) |
| | 7 | 5,00 (4,00; 6,50) ^B | 6,00 (5,00; 7,00) ^{BC} | 0,123 | 0,10 (Muito pequeno) |
| | 8 | 5,00 (4,00; 7,00) ^C | 7,00 (6,00; 8,00) ^C | <0,001 | 0,09 (Muito pequeno) |

| | | | | | |
|--------------------------------|---|--------------------------------|--------------------------------|------------------|---------------------------------|
| Gustometria azedo | 1 | 1,00 (1,00; 2,00) A | 1,00 (1,00; 2,00) A | 0,836 | 0,02 (Muito pequeno) |
| | 2 | 1,00 (1,00; 1,00) A | 1,00 (1,00; 1,00) A | 0,810 | 0,02 (Muito pequeno) |
| | 3 | 1,00 (1,00; 1,00) A | 1,00 (1,00; 1,00) A | 0,308 | 0,10 (Muito pequeno) |
| | 4 | 1,00 (1,00; 2,00) A | 1,00 (1,00; 2,00) A | 0,091 | 0,17 (Pequeno) |
| | 5 | 1,00 (1,00; 2,00) A | 1,50 (1,00; 1,00) AB | 0,238 | 0,08 (Muito pequeno) |
| | 6 | 1,00 (1,00; 2,00) A | 1,00 (1,00; 2,00) A | 0,719 | 0,18 (Pequeno) |
| | 7 | 1,00 (1,00; 1,50) A | 1,00 (1,00; 2,00) A | 0,044 | 0,08 (Muito pequeno) |
| | 8 | 1,00 (1,00; 2,00) A | 2,00 (2,00; 2,00) B | <0,001 | 0,12 (Muito pequeno) |
| Gustometria Doce | 1 | 1,00 (1,00; 1,00) | 1,00 (1,00; 1,00) | 0,500 | 0,07 (Muito pequeno) |
| | 2 | 1,00 (1,00; 1,00) A | 1,00 (1,00; 2,00) A | 0,578 | 0,06 (Muito pequeno) |
| | 3 | 1,00 (1,00; 2,00) A | 1,00 (1,50; 2,00) A | 0,202 | 0,15 (Pequeno) |
| | 4 | 1,00 (1,00; 2,00) A | 1,00 (1,00; 2,00) A | 0,937 | 0,08 (Muito pequeno) |
| | 5 | 1,00 (1,00; 2,00) A | 1,50 (1,00; 2,00) AB | 0,251 | 0,07 (Muito pequeno) |
| | 6 | 1,00 (1,00; 2,00) A | 1,00 (1,00; 2,00) A | 0,347 | 0,12 (Muito pequeno) |
| | 7 | 2,00 (1,00; 2,00) B | 1,00 (1,00; 2,00) A | 0,589 | 0,32 (Pequeno) |
| | 8 | 1,00 (1,00; 2,00) A | 2,00 (1,00; 2,00) B | 0,046 | 0,25 (Pequeno) |
| Gustometria Salgado | 1 | 1,00 (1,00; 1,00) A | 1,00 (1,00; 1,00) | 0,350 | 0,11 (Muito pequeno) |
| | 2 | 1,00 (1,00; 1,00) A | 1,00 (1,00; 2,00) A | 0,782 | 0,03 (Muito pequeno) |
| | 3 | 1,00 (1,00; 2,00) A | 1,00 (1,00; 1,00) A | 0,193 | 0,15 (Muito pequeno) |
| | 4 | 1,00 (1,00; 2,00) A | 1,00 (1,00; 2,00) A | 0,201 | 0,18 (Muito pequeno) |
| | 5 | 1,00 (1,00; 2,00) A | 1,00 (1,00; 2,00) A | 0,263 | 0,18 (Muito pequeno) |
| | 6 | 1,00 (1,00; 2,00) A | 1,00 (1,00; 2,00) A | 0,425 | 0,13 (Muito pequeno) |
| | 7 | 1,00 (1,00; 2,00) A | 2,00 (1,00; 2,00) B | 0,240 | 0,15 (Muito pequeno) |

| | | | | | |
|---------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|----------------|----------------------|
| Gustometria Amargo | 8 | 1,00 (1,00; 2,00) ^A | 2,00 (1,00; 2,00) ^B | 0,152 | 0,30 (Pequeno) |
| | 1 | 0,00 (0,00; 1,00) ^A | 0,50 (0,00; 1,00) ^A | 0,578 | 0,06 (Muito pequeno) |
| | 2 | 1,00 (0,00; 1,00) ^A | 1,00 (0,00; 1,00) ^A | 0,532 | 0,07 (Muito pequeno) |
| | 3 | 1,00 (0,00; 1,00) ^A | 1,00 (0,00; 1,00) ^A | 0,959 | 0,00 (Muito pequeno) |
| | 4 | 1,00 (0,00; 1,00) ^A | 1,00 (0,00; 1,00) ^A | 0,183 | 0,19 (Pequeno) |
| | 5 | 1,00 (1,00; 1,00) ^{AB} | 1,00 (1,00; 2,00) ^B | 0,249 | 0,07 (Muito pequeno) |
| | 6 | 1,00 (1,00; 1,00) ^{AB} | 1,00 (1,00; 2,00) ^B | 0,074 | 0,02 (Muito pequeno) |
| | 7 | 1,00 (1,00; 2,00) ^B | 2,00 (1,00; 2,00) ^B | 0,128 | 0,12 (Muito pequeno) |
| 8 | 1,00 (1,00; 2,00) ^B | 2,00 (2,00; 2,00) ^B | 0,002 | 0,16 (Pequeno) | |

* Teste de Mann-Whitney U. Letras diferentes em uma mesma coluna para um mesmo grupo de gustometria, em cada um dos grupos indica diferença estatisticamente significativa entre as semanas de avaliação (teste de Friedman (Gustometria total FBM - S ($p < 0,001$) e FBM - E ($p < 0,001$); gustometria azedo FBM - S ($p = 0,236$) e FBM - E ($p < 0,001$); gustometria doce FBM - S ($p < 0,001$) e FBM - E ($p < 0,001$); gustometria salgado FBM - S ($p = 0,056$) e FBM - E ($p < 0,001$); gustometria amargo FBM - S ($p < 0,001$) e FBM - E ($p < 0,001$)) com pós-teste dos postos sinalizados de Wilcoxon). ES = *Effect Size* = Delta de Cliff. Nível de significância = 5%.

De acordo com a tabela 4, após exposição dos grupos FBM – E e FBM – S aos mesmos estímulos ou questionados sobre a influência de situações/exposições no paladar, houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos FBM – E e FBM – S nas semanas 3 e 8 ($p < 0,05$), sendo essas diferenças consideradas pequenas, observando-se que a fotoativação da FBM melhorou o paladar dos indivíduos em 1,33 e 1,26 vezes, respectivamente (Tabela 4). Esses resultados indicam que a FBM melhora a disgeusia dos indivíduos comparado à não-fotoativação, no entanto, a magnitude de efeito dessa melhora é pequena.

Tabela 4. Comparação entre os grupos de estudo para a qualidade da gustometria geral (para todos os alimentos – n = 8, consistência dos alimentos, cheiros – n = 6; e situações/exposições – n = 4) em cada uma das semanas de avaliação do estudo. Campinas, São Paulo, 2023.

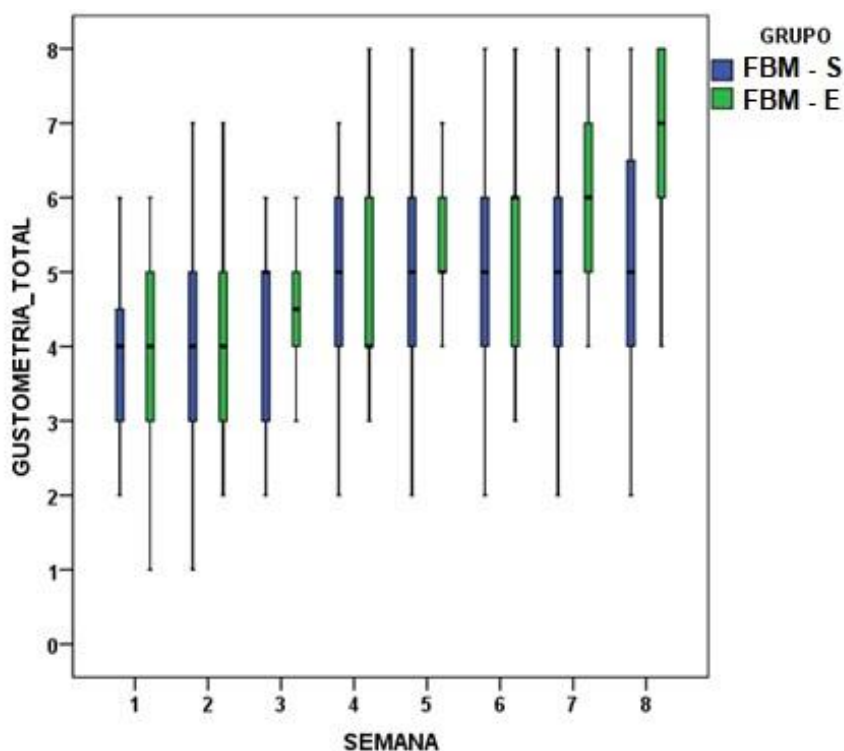
| Semana | Grupo | Gustometria | | P | ES |
|--------|---------|--------------|-----------------|-------|-------------------|
| | | Anormal | Normal | | |
| 1 | FBM – E | 688 (72,30%) | 264 (27,70%) | 0,343 | 1,07 (Médio) |
| | FBM – S | 708 (70,20%) | 300 (29,80%) | | |
| 2 | FBM – E | 618 (64,90%) | 334 (35,10%) | 0,537 | 0,94 (Pequeno) |
| | FBM – S | 668 (66,30%) | 340 (33,70%) | | |
| 3 | FBM – E | 528 (55,50%) | 424 (44,50%) | 0,003 | 0,75 (Pequeno) |
| | FBM – S | 627 (62,20%) | 381 (37,80%) | | |
| 4 | FBM – E | 485 (52,50%) | 439 (47,50%) | 0,784 | 0,97 (Pequeno) |
| | FBM – S | 536 (53,20%) | 472 (46,80%) | | |
| 5 | FBM – E | 371 (41,4%) | 525 (58,60%) | 0,194 | 0,88 (Pequeno) |
| | FBM – S | 448 (44,40%) | 560 (55,60%) | | |
| 6 | FBM – E | 334 (41,10%) | 478 (58,90%) | 0,498 | 0,93 (Pequeno) |
| | FBM – S | 407 (42,80%) | 545 (57,20%) | | |
| 7 | FBM – E | 283 (37,40%) | 473 (62,60%) | 0,317 | 0,90 (Pequeno) |
| | FBM – S | 380 (39,90%) | 572 (60,10%) | | |

| | | | | | |
|---|----------------|--------------|-----------------|-------|-------------------|
| 8 | FBM – E | 197 (30,60%) | 447 (69,40%) | 0,038 | 0,79 (Pequeno) |
| | FBM – S | 320 (35,70%) | 576 (64,30%) | | |

Teste Qui-Quadrado de Pearson. ES = *Effect Size* = Razão de Chances / *Odds Ratio* (OR).
Nível de significância = 5%.

De acordo com os parâmetros avaliados, o presente estudo tem poder de inferência acima de 83%.

Gráfico 1. Representação gráfica da distribuição dos escores totais para a gustometria ao longo das semanas de avaliação, de acordo com o grupo de estudo.



Neste gráfico, é possível visualizar que a 7ª e a 8ª semana foram diferenciais no grupo da FBM – E, em que os pacientes que constituem esse grupo apresentaram maior índice de melhora no tempo proposto comparado ao grupo FBM – S.

Gráfico 2. Representação gráfica da distribuição dos escores para a gustometria ao azedo, ao longo das semanas de avaliação, de acordo com o grupo de estudo.

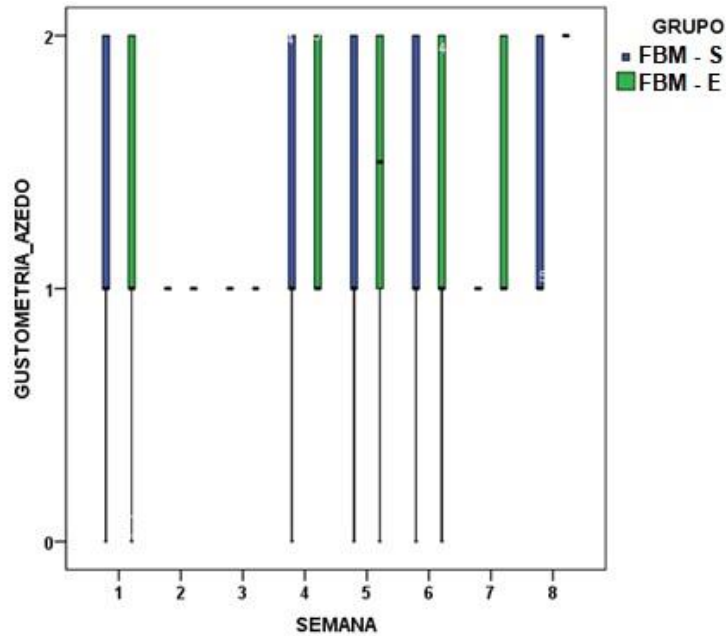


Gráfico 3. Representação gráfica da distribuição dos escores para a gustometria ao doce, ao longo das semanas de avaliação, de acordo com o grupo de estudo.

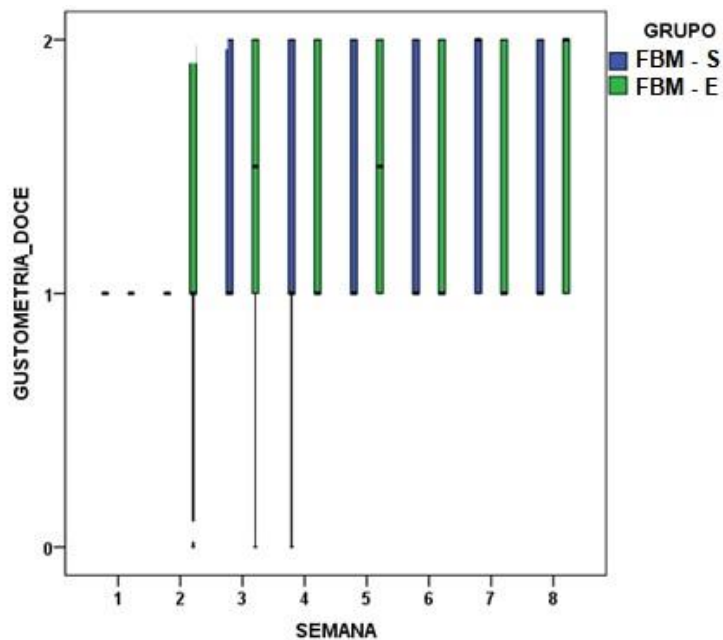


Gráfico 4. Representação gráfica da distribuição dos escores para a gustometria ao salgado, ao longo das semanas de avaliação, de acordo com o grupo de estudo.

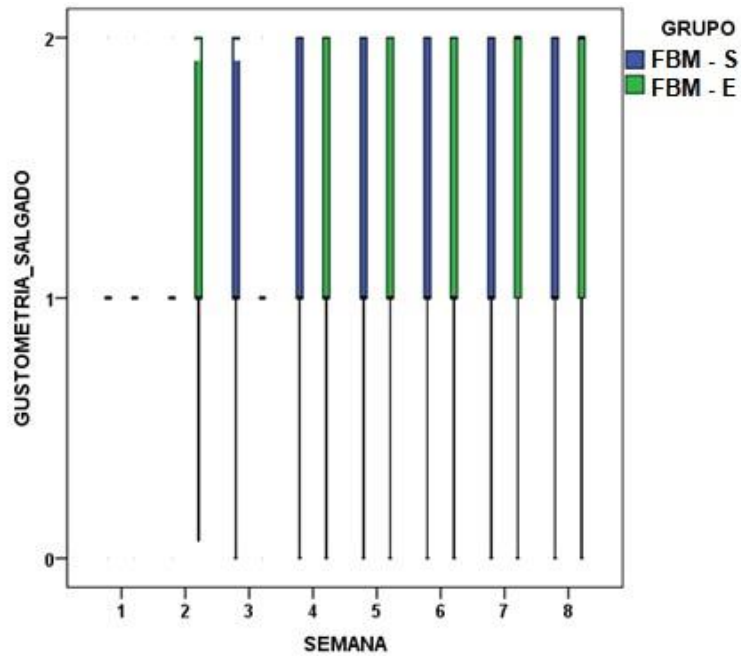
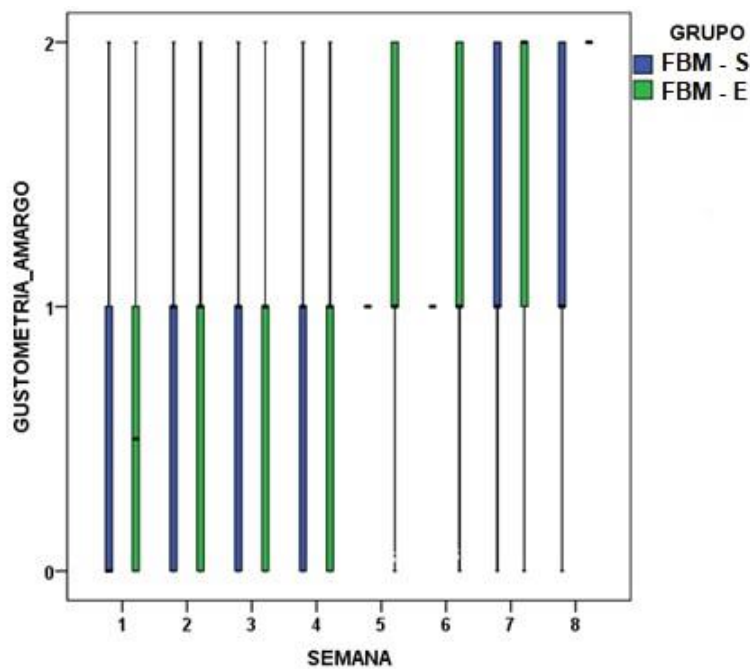


Gráfico 5. Representação gráfica da distribuição dos escores para a gustometria ao amargo, ao longo das semanas de avaliação, de acordo com o grupo de estudo.



6. Discussão

A disgeusia é um sintoma muito presente e relatado em grande parte dos indivíduos que se contaminaram pelo COVID-19. Esse distúrbio do paladar, conseqüentemente, pode afetar o apetite durante e após o período de incubação da doença, desenvolvendo distúrbios nutricionais nos pacientes (CARIGNAN *et al.* 2020; KOSUGI *et al.* 2020; MAO *et al.* 2020; MOEIN *et al.* 2020; SPINATO *et al.* 2020; ZAHRA *et al.* 2020) devido à alteração dos gostos dos alimentos e pela falta de prazer ao se alimentar. Nesse contexto, principalmente pela redução da qualidade de vida desses pacientes (THOMAS *et al.* 2022), alguns estudos investigaram possíveis tratamentos para melhorar de forma efetiva esse distúrbio do paladar acometidos pelo COVID-19 (BORAH; DAS; GOSWAMI, 2022; CHABOT; HUNTWORK, 2021; CHAUAN *et al.* 2022; DE SANTOS, 2021; GHODS; ALAEE, 2022; SINGH; JAIN; PARVEEN, 2021).

O presente estudo também investigou um tratamento promissor para a melhora do sintoma da disgeusia em pacientes que testaram positivo para COVID-19. Para isso, foi feita a inclusão de pacientes elegíveis que procuraram a Faculdade de Odontologia da PUC-Campinas para a aplicação da FBM associada à terapia olfativa para a reversão do distúrbio do paladar. Logo, a amostra estudada foi dividida em dois grupos distintos, em que um deles recebia de fato o tratamento completo (Grupo FBM – E: FBM local e sistêmica associada à terapia olfativa) e o outro, recebia o tratamento parcial (FBM – S: FBM local e sistêmica de forma simulada associada à terapia olfativa).

Os protocolos utilizados no tratamento da disgeusia deste trabalho teve como embasamento o estudo de Pacheco, Schapochnik e de Sá (2019) que propuseram o tratamento da disgeusia com a FBM em pacientes com câncer. Foi empregado um laser de baixa potência com comprimento de onda de 660 nm e potência de 100 mW com aplicação pontual em pontos das bordas laterais, dorso da língua e nas glândulas salivares associada à FBM sistêmica que foi feita na artéria radial. O tempo proposto de tratamento pelos autores foi de 8 semanas, devido que pacientes com esse sintoma precisam de maior controle regulatório de saúde, de forma em que a FBM local foi aplicada 2 vezes na semana e a FBM sistêmica, uma vez na semana. Dado isso, alguns pontos propostos pelos colegas foram adaptados nessa pesquisa de acordo com necessidades e limitações.

Em relação à FBM sistêmica, a artéria carótida foi escolhida para o procedimento devido ao desencadeamento do equilíbrio hormonal homeostático, da maior vascularização da região anterior da face (PACHECO *et al.* 2019) e por estar na área de proximidade dos demais pontos de aplicação da FBM local.

A adaptação dos protocolos de aplicação da FBM local propostos pelos autores Pacheco, Schapochnik e de Sá (2019) foi feita devido à possibilidade de retorno dos pacientes na instituição a qual foi feita o estudo. Somado esse fator aos resultados obtidos nesse estudo, provavelmente mais aplicações semanais em um intervalo de tempo reduzido poderia favorecer os resultados obtidos no grupo FBM – E.

Quanto às aplicações do teste de sabores, os mesmos foram realizados para diminuir a subjetividade da resposta do paciente frente ao grau de disgeusia. Esse teste foi proposto inicialmente por Mueller *et al.* (2003) e posteriormente por Borah, Das e Goswami (2022), Ghods e Alaei (2022) e Thomas *et al.* (2022) para a realização da aplicação de substâncias que simulam os quatro sentidos principais do paladar (doce, azedo, amargo e salgado) diluídos em água, em que o paciente deve acertar qual sabor foi aplicado. Neste estudo, o teste de sabores foi aplicado uma vez na semana para avaliação da evolução semanal. Além desse teste de sabores, também foi proposto por Singh, Jain e Parveen (2021) e Thomas *et al.* (2022) a aplicação de questionários simples com respostas de “sim” ou “não”. Nessa pesquisa, por autoria própria, foi elaborado um questionário qualitativo com alimentos e produtos de uso comum do dia a dia, em que as respostas eram “sim” para alguma alteração sentida e “não” para normalidade daquele alimento ou produto (Anexo F) em que o paciente respondeu semanalmente para acompanhamento da evolução. A autoria própria neste caso se deu pela ausência e fragilidade de evidências, em que não há um questionário validado e pronto para aplicação aos pacientes que apresentaram disgeusia no pós-COVID-19. Contudo, a elaboração das perguntas qualitativas teve o intuito de reduzir ainda mais a subjetividade das sensações relatadas pelos pacientes, sendo esse questionário feito também por autoria própria.

Em vista à fisiologia do corpo humano, concordando com Maheswaran *et al.* (2014), Payne, Kronenbuerguer e Wong (2021), Rathee e Jain (2021) e Thomas *et al.* (2022), a condição do paladar distorcido muitas vezes traz consigo o olfato alterado. Nem sempre a anosmia é seguida de disgeusia, mas quase na maioria das vezes a disgeusia vem seguida de uma anosmia. Logo, concomitantemente a FBM, os pacientes dessa pesquisa foram orientados à terapia olfativa.

O tratamento olfativo, orientado por Borah, Das e Goswami (2022), Ghods e Alaei (2022), Thomas *et al.* (2022) e Singh, Jain e Parveen (2021) dentro do contexto dos sintomas pós-COVID-19 e de acordo com o trabalho de Withcroft e Hummel (2019) para os demais distúrbios olfativos, sugeriram exercícios em que o paciente deveria cheirar substâncias de fácil acesso e que não fizesse qualquer tipo de bloqueio nasal. Em vista à facilidade e adesão dos pacientes frente aos exercícios, o protocolo aplicado nessa pesquisa foi proposto por Withcroft e Hummel (2019), que orientaram cheirar substâncias como limão, rosa, eucalipto e cravo durante 20 segundos cada substância ao menos 2 vezes ao dia, durante 2 meses.

Vale ressaltar que houve dificuldade quanto ao desenvolvimento metodológico, devido ausência de trabalhos com propostas terapêuticas similares ao que foi praticado no atual estudo, porém procurou-se adaptar protocolos indicados a pacientes com disgeusia por outros motivos, como por exemplo, o trabalho realizado por Pacheco, Schapochnik e de Sá (2019) que propuseram um protocolo de laserterapia para disgeusia em pacientes com mucosite oral.

Em relação à amostra, ela foi constituída de 54 pacientes do gênero feminino em um total de 70 pacientes, reforçando a ideia de Thomas *et al.* (2022) em que mulheres possui maior capacidade de percepção do sabor, ou seja, conseguem perceber mais facilmente se o paladar está normal ou não. Mesmo que o número de mulheres seja discrepante em relação ao gênero masculino, a estatística do trabalho se preocupou em parear a influência do gênero, idade e “tempo desde que teve o COVID-19”, de acordo com a tabela 2 representada nos resultados.

Reforçando essa teoria, o tempo de reversão do sintoma obteve medianas similares entre os grupos FBM – E e FBM – S. Houveram casos de melhora de 100% do distúrbio do paladar em ambos os grupos, porém, somente 13,80% dos pacientes do grupo FBM – S atingiram a reversão completa da disgeusia, comparado a 32,35% da obtenção da reversão completa do grupo FBM – E. Além disso, alguns pacientes do grupo FBM – E que tinham o COVID-19 por mais tempo, foi notado uma melhora substancial em menos tempo quando comparado ao grupo FBM – S que também contou com o mesmo perfil de paciente, porém, a melhora levou mais tempo para acontecer.

Todos os pacientes incluídos neste estudo receberam um tipo de tratamento, ou com a aplicação efetiva da FBM local e sistêmica mais a terapia olfativa, ou o efeito placebo da FBM local e sistêmica associada a terapia olfativa. Vale ressaltar que o

intuito da presente pesquisa foi buscar um efeito comparativo entre grupos para verificar se a laserterapia de baixa potência seria eficaz ou não na reversão do sintoma da disgeusia, assim como mostrou-se ser no trabalho de Pacheco, Schapochnik e de Sá (2019), em que houve melhora do sintoma do distúrbio do paladar em pacientes com câncer.

A FBM pode exercer um efeito de duas fases, em que a primeira fase é imediata e acontece pela irradiação direta dos componentes celulares e a segunda fase, ocorre após horas ou dias como uma resposta tardia. Esses mecanismos de ação são decorrentes da ativação dos cromóforos endógenos, da absorção de luz pela água presente nas células e por diversos mediadores, como fatores de crescimento, citocinas pró e anti-inflamatórias, metaloproteinases e moléculas como ATP e oxigênio reativo. Os mediadores estimulam a proliferação celular, angiogênese e a resposta imune, modulando a apoptose e melhorando, conseqüentemente, a sobrevivência celular (MARQUES *et al.* 2020; PINHEIRO *et al.* 2019). Com isso, a FBM é um tratamento eficaz e indicado para reparo e manutenção de tecidos orais, podendo incluir casos de disgeusia em que ocorrem diversas lesões, principalmente nos nervos cranianos e nas papilas gustativas.

Logo, de acordo com os resultados obtidos, essa pesquisa trata-se de um estudo de superioridade. As aplicações iniciais da FBM local e sistêmica no grupo FBM – E não teve valores diferenciais comparados ao grupo FBM – S, porém, entre a 7ª e 8ª semana, o grupo FBM – E apresentou resultados melhores quanto ao grupo FBM – S. Dado isso, acredita-se que as aplicações de laserterapia de baixa potência no grupo experimental obtiveram um efeito positivo com resposta tardia, pois houve mais pacientes que responderam o tratamento de forma eficaz nas últimas semanas de aplicação.

O tratamento com laserterapia de baixa potência, além de proporcionar melhora à qualidade de vida por restabelecer o funcionamento normal de células e tecidos orais, é uma alternativa de cura da disgeusia de forma não térmica (CRONSHAW *et al.* 2020), não invasiva (YADAV; GUPTA, 2017) e não medicamentosa (SINGH *et al.* 2019), ao contrário de Borah, Das e Goswami (2022), Chabot e Huntwork (2021), Chauan *et al.* (2022), De Santos (2021), Ghods e Alaei (2022) e Singh, Jain e Parveen (2021) que estudaram e propuseram tratamentos ou com medicações, ou com suplementação vitamínica, ou medicamentoso associado à suplementação vitamínica.

Em vista aos resultados obtidos, a hipótese nula foi rejeitada. Isso aconteceu devido ao grupo FBM – E apresentar a primeira alta na 4ª semana, enquanto isso no grupo FBM – S, a primeira alta só aconteceu 6ª semana. Além disso, a 7ª e a 8ª semana foram cruciais para a diferenciação de resultados entre os grupos, em que é observado numericamente a maior quantidade de altas no grupo FBM – E em relação ao grupo FBM – S. Quanto aos 23 pacientes do grupo FBM – E que não obtiveram melhora de 100% dos distúrbios gustativos, possivelmente necessitariam de mais sessões de laserterapia local e sistêmica para alcançar a melhora completa da disgeusia.

A discussão dos resultados obtidos foi limitada, pois o tema estudado é inédito e houve maior dificuldade em encontrar literatura para embasamento teórico-prático desse ECR. Logo, ainda são necessários mais estudos relacionados a esse tema abordado e principalmente, o desenvolvimento de ECR's que são de extrema valia e relevância para a melhora dos sintomas de disgeusia em pacientes pós-COVID-19.

7. Conclusão

A FBM local e sistêmica, de acordo com os protocolos utilizados, mostrou-se ser eficaz e pode ser uma alternativa de tratamento para a redução e/ou normalização da disgeusia em pacientes pós-COVID-19, propiciando um tempo menor de alta para os pacientes.

REFERÊNCIAS

- Allis T. J., Leopold D. A. Smell and taste disorders. **Facial plastic surgery clinics of North America**. Philadelphia, United States, v. 20, n. 1, p. 93-111, 2012. DOI: 10.1016/j.fsc.2011.10.011. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22099622/>. Cited: jan. 18 2023.
- Altundag A., Saatci O., Sanli D. E., Duz O. A., Salni A. N., Omulscelik O., Temirbekov D., Kandemirli S. G., Karaaltin A. B. The temporal course of COVID-19 anosmia and relation to other clinical symptoms. **European Archives of Otorhinolaryngology**, Heidelberg, Germany, v. 278, n. 6, p. 1981-1987, 2021. DOI: 10.1007/s00405-020-06496-5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33237475/>. Cited: nov. 10 2022.
- Barasch A., Epstein J. Avaliação de distúrbios do paladar. **BMJ Best Practice**, London. Disponível em: <https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/971/pdf.pdf>. Acesso em: 16 mar. 2021.
- Bensadoun R. J., Nair R. G. Low-Level Laser Therapy in the Management of Mucositis and Dermatitis Induced by Cancer Therapy. **Photomedicine and Laser Surgery**, Larchmont, v. 33, n. 10, p. 487-491, 2015. DOI: 10.1089/pho.2015.4022. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26447605/>. Cited: mar. 18 2021.
- Beyersmann D, Haase H. Functions of zinc in signaling, proliferation and differentiation of mammalian cells. **Biometals : an international journal on the role of metal ions in biology, biochemistry, and medicine**. Netherlands, v. 14, n. 3-4, p. 331-341, 2001. DOI: 10.1023/a:1012905406548. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11831463/>. Cited: jan. 19 2023.
- Borah H., Das S., Goswami A. Otorhinolaryngological Manifestations and Its Management in COVID 19 Patients. **Indian journal of otolaryngology and head and neck surgery: official publication of the Association of Otolaryngologists of India**. India, v. 46, n. 5, p. 653-662, 2022. DOI: 10.1016/j.anl.2019.04.002. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31076272/>. Cited: jan. 23 2023.
- Breslin P. A. An evolutionary perspective on food and human taste. **Current Biology: CB**, Cambridge, London, v. 23, n. 9, R409-R418, 2013. DOI: 10.1016/j.cub.2013.04.010. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23660364/>. Cited: jan. 20 2023.
- Buchaim D. V., Andreo J. C., Ferreira Júnior R. S., Barraviera B., Rodrigues A. C., Macedo M. C., Rosa Júnior G. M., Shinohara A. L., Santos German I. J., Pomini K .T., Buchaim R. L. Efficacy of Laser Photobiomodulation on Morphological and Functional Repair of the Facial Nerve. **Photomedicine Laser Surgery**, United States, v. 35, n. 8, p. 442-449, 2017. DOI: 10.1089/pho.2016.4204. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28557664/>. Cited: mar. 20 2021.

Buchaim R. L., Andreo J. C., Barraviera B., Ferreira Júnior R. S., Buchaim D. V., Rosa Júnior G. M., De Oliveira A. L., De Castro Rodrigues A. Effect of low-level laser therapy (LLL) on peripheral nerve regeneration using fibrin glue derived from snake venom. **British Journal of Accident Surgery**, Bristol, v. 46, n. 4, p. 655-660, 2015. DOI: 10.1016/j.injury.2015.01.031. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25669962/>. Cited: mar. 20 2021.

Cario E., Jung S., Harder D'Heureuse J., Schulte C., Sturm A., Wiedenmann B., Goebell H., Dignass A. U. Effects of exogenous zinc supplementation on intestinal epithelial repair in vitro. **European journal of clinical investigation**. England, v. 30, n. 5, p. 419-428, 2000. DOI: 10.1046/j.1365-2362.2000.00618.x. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10809902/>. Cited: jan. 20 2023

Carignan A., Valiquette L., Grenier C., Musonera J. B., Nkengurutse D., Marcil-Héguy A., Vettese K., Marcoux D., Valiquette C., Xiong W. T., Fortier P. H., Généreux M., Pépin J. Anosmia and dysgeusia associated with SARS-CoV-2 infection: na age-matched case-control study. **Canadian Medical Association Journal**, Ottawa, v. 192, n. 26, E702-E707, 2020. DOI: 10.1503/cmaj.200869. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32461325/>. Cited: mar. 17 2021.

Chabot A. B., Huntwork M. P. Turmeric as a Possible Treatment for COVID-19-Induced Anosmia and Ageusia. **Cureus**. United States, v. 13, n. 9, e17829, 2021. DOI:10.7759/cureus.17829. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34660038>. Cited: jan. 20 2023.

Chauhan G., Upadhyay A., Khanduja S., Emerick T. **Stellate Ganglion Block for Anosmia and Dysgeusia Due to Long COVID**. *Cureus*, Palo Alto, CA, v. 14, n. 8, e27779, 2022. DOI: 10.7759/cureus.27779. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36106285/>. Cited: jan 17 2023.

Cowart B. J. Taste dysfunction: a practical guide for oral medicine. **Oral diseases**. Denmark, v. 17, n. 1, p. 2-6, 2017. DOI: 10.1111/j.1601-0825.2010.01719.x. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30574604/>. Cited: jan. 19 2023.

Cronshaw M., Parker S., Anagnostaki E., Mylona V., Lynch E., Grootveld M. Photobiomodulation and Oral Mucositis: A Systematic Review. **Dentistry Journal**, Basel, v. 8, n. 3, p. 87, 2020. DOI: 10.3390/dj8030087. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32764305/>. Cited: mar. 21 2021.

De Araújo I. E., Simon S. A. The gustatory cortex and multisensory integration. **International Journal of Obesity**. London, England, v. 33, suppl. 2, s. 34-43, 2009. DOI: 10.1038/ijo.2009.70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19528978/>. Cited: jan. 5 2023.

De Oliveira Gonçalves J. B., Buchaim D. V., De Souza Bueno C. R., Pomini K. T., Barraviera B., Júnior R. S. F., Andreo J. C., De Castro Rodrigues A., Cestari T. M., Buchaim R. L. Effects of low-level laser therapy on autogenous bone graft stabilized with a new heterologous fibrin sealant. **Journal of Photochemistry and Photobiology**, Lausanne, v. 162, p. 663-668, 2016. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2016.07.023. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27497370/>. Cited: mar. 20 2021.

De Seta D., Mancini P., Minni A., Prosperini L., De Seta E., Attanasio G., Covelli E., De Carlo A., Filipo R. Bell's palsy: symptoms preceding and accompanying the facial paresis. **TheScientificWorldJournal**. Boynton Beach, United States, v. 2014, p. 801971, 2014. DOI: 10.1155/2014/801971. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25544960/>. Cited: jan. 7 2023.

Doty R. L. Treatments for smell and taste disorders: A critical review. **Handbook of clinical neurology**. Netherlands, Amsterdam, v. 164, p. 455-479, 2019. DOI: 10.1016/B978-0-444-63855-7.00025-3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31604562/>. Cited: jan. 19 2023

Eshak N., Abdelnabi M., Ball S., Elgwairi E., Creed K., Test V., Nugent K. Dysautonomia: An Olverlooked Neurological in a Critically ill COVID-19 Patient. **The American Journal of the Medical Sciences**, Philadelphia, United States, v. 360, n. 4, p. 427-429, 2020. DOI:10.1016/j.amjms.2020.07.022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7366085/>. Cited: jan. 15 2023.

Farivar S., Malekshahabi T., Shiari R. Biological effects of low level laser therapy. **Journal of lasers in medical sciences**. Iran, v. 5, n. 2, p. 58-62, 2014. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25653800/>. Cited: jan 23 2023.

Fernández-de-las-Peñas C., Palacios-Ceña D., Gómez-Mayordomo V., Florencio L, Cuadrado M. L., Plaza-Manzano G., Navarro-Santana M. Prevalence of post- COVID-19 symptoms in hospitalized and non-hospitalized COVID-19 survivors: A systematic review and meta-analysis. **European Journal Of Internal Medicine**, Basingstoke, 2021. DOI: 10.1016/j.ejim.2021.06.009. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34167876/>. Cited: mar. 16 2021.

Franklin R. B., Costello L. C. The important role of the apoptotic effects of zinc in the development of cancers. **Journal of cellular biochemistry**. New York, United States, v. 106, n. 5, p. 750-757, 2009. DOI: 10.1002/jcb.22049. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19160419/>. Cited: jan. 19 2023.

Ghods K, Alae A. Olfactory and Taste Disorders in Patients Suffering from Covid-19, a Review of Literature. **Journal of dentistry**. Iran, v. 23, n. 1, p. 1-6, 2022. DOI: 10.30476/DENTJODS.2021.87800.1284. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35291682>. Cited: jan. 21 2023.

Gilbertson T. A. The physiology of vertebrate taste reception. **Current Opinion in Neurobiology**. London, England, v. 3, n. 4, p. 532-539, 1993. DOI: 10.1016/0959-4388(93)90052-z. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7693091/>. Cited: jan. 3 2023.

Grant M. C., Geoghegan L., Arbyn M., Mohammed Z., McGuinness L., Clarke E. L., Wade R. G. The prevalence of symptoms in 24,410 adults infected by the novel coronavirus (SARS-CoV-2; COVID-19): A systematic review and meta-analysis of 148 studies from 9 countries. **Public Library of Science one**. United States, v. 15, n. 6, e0234765, 2020. DOI: 10.1371/journal.pone.0234765. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32574165/>. Cited: jan. 20 2023.

Grushka M., Epstein JB, Gorsky M. Burning mouth syndrome. **American family physician**. Kansas, United States, v. 8, n. 3, p. 133-135, 2003. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11871678/>. Cited: jan. 3 2023.

Hallowell E. S., Parikh R., Veldhuizen M. G., Marks L. E. Flavor Identification and Intensity: Effects of Stimulus Context. **Chemical Senses**. London, England, v. 41, n. 3, p. 249-259, 2016. DOI: 10.1093/chemse/bjv087. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26830499/>. Cited: jan. 11 2023.

Heckmann S. M., Hujoel P., Habiger S., Friess W., Wichmann M., Heckmann J. G., Hummel T. Zinc gluconate in the treatment of dysgeusia – a randomized clinical trial. **Journal of dental research**. Chicago, United States, v. 84, n. 1, p. 35-38, 2005. DOI: 10.1177/154405910508400105. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15615872/>. Cited: jan. 19 2023.

Henkin R. I. Zinc in taste function: A critical review. **Biological trace element research**. United States, v. 6, n. 3, p. 263-280, 1984. DOI: 10.1007/BF02917511. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24264025/>. Cited: jan. 19 2023.

Hoffman H. J., Ishii E. K., MacTurk R. H. Age-related in the prevalence of smell/taste problems among the United States adult population. Results of the 1994 disability supplement to the National Health Interview Survey (NHIS). **Annals of the New York Academy of Sciences**. New York, United States, v. 855, p. 716-722, 1998. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb10650.x. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9929676/>. Cited: jan. 20 2023.

Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, London, v. 395, n. 10223, p. 497-506, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31986264/>. Cited: mar. 16 2021.

Hummel T., Erras A., Kobal G. A test for the screening of taste function. **Rhinology**, Leiden, v. 35, n. 4, p. 146-148, 1997. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9532631/>. Cited: mar. 22 2021.

Iranmanesh B., Khalili M., Amiri R., Zartab H., Aflatoonian M. Oral manifestations of COVID-19 disease: A review article. **Dermatologic Therapy**, Copenhagen, v. 34, n. 1, e14578, 2020. DOI: 10.1111/dth.14578. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33236823/>. Cited: mar. 21 2021.

Joachimiak M. P. Zinc against COVID-19? Symptom surveillance and deficiency risk groups. **PLoS neglected tropical diseases**. San Francisco, United States, v. 15, n. 1, e0008895, 2021. DOI: 10.1371/journal.pntd.0008895. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33395417/>. Cited: jan. 19 2023.

Karamali K., Elliott M., Hopkins C. COVID-19 related olfactory dysfunction. **Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery**, Philadelphia, United States, v. 30, n. 1, p. 19-25, 2022. DOI: 10.1097/MOO.0000000000000783. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34889850/>. Cited: jan 21 2023.

Kavaz E., Tahir E., Bilek H. C., Kemal Ö., Devenci A., Tanyel E. A. Clinical significance of smell and taste dysfunction and other related factors in COVID-19. **European archives of otorhinolaryngology**. Germany, v. 278, n. 7, p. 2327-2336, 2021. DOI: 10.1007/s00405-020-06503-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33386439/>. Cited: jan. 22 2023.

Khan W, Sellen S. Zinc supplementation in the management of diarrhoea. **World Health Organization**. Canada, 2011. Available from: https://pajand-arou.com/wp-content/uploads/2021/06/WHO-_-Zinc-supplementation-in-the-management-of-diarrhoea.pdf. Cited: jan. 23 2023.

Kimball S. R., Chen S. J., Risica R., Jefferson L. S., Leure-duPree A. E. Effects of zinc deficiency on protein synthesis and expression of specific mRNAs in rat liver. **Metabolism: clinical and experimental**. United States, v. 44, n. 1, p. 126-133, 1995. DOI: 10.1016/0026-0495(95)90299-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7854157/>. Cited: jan. 19 2023.

Kojima I., Nakagawa Y. The Role of the Sweet Taste Receptor in Enteroendocrine Cells and Pancreatic β -Cells. **Diabetes and Metabolism Journal**. Seoul, Korea (North), v. 35, n. 5, p. 451-457, 2011. DOI: 10.4093/dmj.2011.35.5.451. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22111035/>. Cited: jan. 19 2023.

Kosugi E. M., Lavinsky J., Romano F. R., Fornazieri M. A., Luz-Matsumoto G. R., Lessa M. M., Piltcher O. B., Sant'Anna G. D. Incomplete and late recovery of sudden olfactory dysfunction in COVID-19. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, São Paulo, v. 86, n. 4, p. 490-496, 2020. DOI: 10.1016/j.bjorl.2020.05.001. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32534982/>. Cited: mar. 17 2021.

Lee A. A., Owyang C. Sugars, Sweet Taste Receptors, and Brain Responses. **Nutrients**. Basel, Switzerland, v. 9, n. 7, p. 653, 2017. DOI: 10.3390/nu9070653. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28672790/>. Cited: jan. 19 2023.

Legouté F., Bensadoun R. J., Seegers V., Pointreau Y., Caron D., Lang P., Prévost A., Martin L., Schick U., Morvant B., Capitain O., Calais G., Jadaud E. Low-level laser therapy in treatment of chemoradiotherapy-induced mucositis in head and neck cancer: results of randomised, triple blind, multicentre phase III trial. **Radiation Oncology**, London, v. 14, n. 1, p. 83, 2019. DOI: 10.1186/s13014-019-1292-2. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6530019/>. Cited: mar. 21 2021.

Liu G., Zong G., Doty R. L., Sun Q. Prevalence and risk factors of taste and smell impairment in a nationwide representative sample of the US population: a cross-sectional study. **MJ Open**. London, England, v. 6, n. 11, e013246, 2016. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-013246. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28157672/>. Cited: dec 18 2022.

Liu Y. C., Kuo R. L., Shih S. R. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. **Biomedical Journal**, United States, v. 43, n. 4, p. 328-333, 2020. DOI: 10.1016/j.bj.2020.04.007. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32387617/>. Cited: mar. 16 2021.

Lozada-Nur F., Chainani-Wu N., Fortuna G., Sroussi H. Dysgeusia in COVID-19: Possible Mechanisms and Implications. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology**. New York, United States, v. 130, n. 3, p. 344-346, 2020. DOI: 10.1016/j.oooo.2020.06.016.

Maheswaran T., Abikshyeet P., Sitra G., Gokulanathan S., Vaithiyanadane V., Jeelani S. Gustatory dysfunction. **Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences**. Mumbai, India, v. 6, suppl. 1, s30-s33, 2014. DOI: 10.4103/0975-7406.137257. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25210380/>. Cited: jan. 4 2023.

Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y., Chen S., He Q., Chang J., Hong C., Zhou Y., Wang D., Miao X., Li Y., Hu B. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. **JAMA Neurology**, Chicago, v. 77, n. 6, p. 683, 2020. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32275288/>. Cited: mar. 17 2021.

Mariz B. A. L. A., Brandão T. B., Ribeiro A. C. P., Lopes M. A., Santos-Silva A. R. New Insights for the Pathogenesis of COVID-19-Related Dysgeusia. **Journal of Dental Research**, Thousand Oaks, v. 99, n. 10, p. 1206, 2020. DOI: 10.1177/0022034520936638. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32531174/>. Cited: mar. 17 2021.

Marques E. C. P., Lopes F. P., Nascimento I. C., Morelli J., Pereira M. V., Meiken V. M. M., Pinheiro S. L. Photobiomodulation and photodynamic therapy for the treatment of oral mucositis in patients with cancer. **Photodiagnosis and photodynamic therapy**. Netherlands, v. 29, p. 101621, 2020. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2019.101621. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31841687/>. Cited: jan 24 2023.

Meng X., Deng Y., Dai Z., Meng Z. COVID-19 and anosmia: A review based on up-to-date knowledge. **American Journal of Otolaryngology**, Cherry Hill, United States, v. 41, n. 5, p. 102581, 2020. DOI: 10.1016/j.amjoto.2020.102581. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32563019/>. Cited: dec 12 2022.

Miwa T., Ikeda K., Ishibashi T., Kobayashi M., Kondo K., Matsuwaki Y., Ogawa T., Shiga H., Suzuki M., Tsuzuki K., Furuta A., Motoo Y., Fujieda S., Kurono Y. Clinical practice guidelines for the management of olfactory dysfunction – Secondary publication. **AURIS NASUS LARYNX**. Netherlands, v. 46, n. 5, p. 653-662, 2019. DOI: 10.1016/j.anl.2019.04.002. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31076272/>. Cited: jan. 23 2023.

Moein S. T., Hashemian S. M., Mansourafshar B., Khorram-Tousi A., Tabarsi P., Doty R. L. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. **International Forum of Allergy & Rhinology**, Hoboken, v. 10, n. 8, p. 944-950, 2020. DOI: 10.1002/alr.22587. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32301284/>. Cited: mar. 17 2021.

Mogensen K. M., Horkan C. M., Purtle S. W., Moromizato T., Rawn J. D., Robinson M. K., Christopher K. B. Malnutrition, Critical Illness Survivors, and Postdischarge Outcomes: A Cohort Study. **JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition**. United States, v. 42, n. 3, p. 557-565, 2018. DOI: 10.1177/0148607117709766. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28521598/>. Cited: jan. 19 2023.

Mortazavi H., Shafiei S., Sadr S., Safiaghdam H. Drug-related Dysgeusia: A Systematic Review. **Oral health & preventive dentistry**. New Malden, Germany, v. 16, n. 6, p. 499-507, 2018. DOI: 10.3290/j.ohpd.a41655. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30574604/>. Cited: jan. 19 2023.

Moura J. F. S., Moura K. S., Pereira R. S., Marinho R. R. B. COVID-19: A odontologia frente à pandemia. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v. 3, n. 4, p. 7276-7285, 2020. DOI: 10.34119/bjhrv3n4-006. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/12571/10551>. Acesso em: 16 mar. 2021.

Mueller C., Kallert S., Renner B., Stiassny K., Temmel A. F. P., Hummel T., Kobal G. Quantitative assessment of gustatory function in a clinical context using impregnated taste strips. **Rhinology**, Leiden, v. 41, n. 1, p. 2-6, 2003. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12677732/>. Cited: mar. 22 2021.

Najafzade N., Hemati S., Gookizade A., Berijis N., Hashemi M., Vejdani S., Ghannadi A., Shahsanaee A., Arbab N. Preventive effects of zinc sulfate on taste alterations in patients under irradiation for head and neck cancers: A randomized placebo-controlled trial. **Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences**. India, v. 18, n. 2, p. 123-126, 2013. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23914214/>. Cited: jan. 19 2023.

Nakagawa Y., Nagasawa M., Yamada S., Hara A., Mogami H., Nikolaev O., Lohse M. J., Shigemura N., Ninomiya Y., Kojima I. Sweet taste receptor expressed in pancreatic beta-cells activates the calcium and cyclic AMP signaling systems and stimulates insulin secretion. **Public Library of Science One**. San Francisco, United States, v. 4, n. 4, e5106, 2009. DOI: 10.1371/journal.pone.0005106. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19352508/>. Cited: jan. 14 2023.

Nakamura T., Tsukita K., Suzuki A., Watanabe G., Harada R., Kawasaki E., Chiba T., Sugaya R., Suzuki Y. Peculiar Unpleasant Dysgeusia as the Sole Initial Symptom of Guillain-Barré Syndrome. **Internal medicine**. Tokyo, Japan, v. 59, n. 6, p. 835-837, 2020. DOI: 10.2169/internalmedicine.2417-18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31813908/>. Cited: jan. 19 2023.

Neta F. I., Fernandes A. C. L., Vale A. J. M., Pinheiro F. I., Cobucci R. N., Azevedo E. P., Guzen F. P. Pathophysiology and possible treatments for olfactory-gustatory disorders in patients affected by COVID-19. **Current Research in Pharmacology and Drug Discovery 2**, [s.l.], v. 2. 2021. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2590257121000225>. Cited: mar. 22 2021.

Nixdorf D. R., John M. T., Schierz O., Bereiter D. A., Hellekant G. Self-reported severity of taste disturbances correlates with dysfunctional grade of TMD pain. **Journal of oral rehabilitation**. Oxford, England, v. 36, n. 11, p. 792-800, 2009. DOI: 10.1111/j.1365-2842.2009.01996.x. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19747196/>. Cited: jan. 5 2023.

Ottaviano G., Carecchio M., Scarpa B., Marchese-Ragona R. Olfactory and rhinological evaluations in SARS-CoV-2 patients complaining of olfactory loss. **Rhinology**. Netherlands, v. 58, n. 1, p. 400-401, 2020. DOI: 10.4193/Rhin20.136. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32338254/#affiliation-1>. Cited: jan. 22 2023.

Pacheco J. A., Schapochnik A., De Sá C. C. Successful Management of Dysgeusia by Photobiomodulation (PBM) in a Cancer Patient. **Medical Case Reports Journal**, [s.l.], v. 2, n. 1, 2019. DOI: 10.31531/2581-5563.1000114. Available from: [https://www.semanticscholar.org/paper/Successful-Management-of-Dysgeusia-by-\(PBM\)-in-a-Pacheco/69b62df4b72eb2cc1a0055ed07ceba02039c72f1](https://www.semanticscholar.org/paper/Successful-Management-of-Dysgeusia-by-(PBM)-in-a-Pacheco/69b62df4b72eb2cc1a0055ed07ceba02039c72f1). Cited: mar. 22 2021.

Pacheco J. A., Schapochnik A., De Sá C. C., Santiago A. C. M., Martinez G. L., Yamaji M. A. K. Applied Transdérmic Photobiomodulator Therapy About the Primary Carotide Artery in Patients Under Hormonal Blockers and Dynude Disorders and Pathogenic Flora of Orofaringeo and Systemic Repercussions. **American Journal of Biomedical Science & Research**, [s. l.], v. 4, n. 4, AJBSR.MS.ID.000813, 2019. DOI: 10.34297/AJBSR.2019.04.000813. Available from: <https://biomedgrid.com/fulltext/volume4/applied-transd%C3%A9rmic-photobiomodulator-therapy-about-the-primary-carotide-artery-in-patients-under-hormonal-blockers.000813.php>. Cited: mar. 22 2021.

Park JM, Kim MG, Jung J., Kim S. S., Jung A. R., Kim S. H., Yeo S. G. Effect of Age and Severity of Facial Palsy on Taste Thresholds in Bell's Palsy Patients. **Journal of audiology & otology. Seoul, Korea (South)**, v. 21, n. 1, p. 16-21, 2017. DOI: 10.7874/jao.2017.21.1.16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28417103/>. Cited: jan. 19 2023.

Passarelli P. C., Lopez M. A., Bonaviri G. N. M., Garcia-Godoy F., D'Addona A. et al. Taste and smell as chemosensory dysfunctions in COVID-19 infection. **American Journal of Dentistry**, San Antonio, v. 33, n. 3, p. 135-137, 2020. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32470238/>. Cited: mar. 16 2021.

Passarella S., Karu T. Absorption of monochromatic and narrow band radiation in the visible and near IR by both mitochondrial and non-mitochondrial photoacceptors results in photobiomodulation. **Journal of photochemistry and photobiology. B, Biology**. Switzerland, v. 140, p. 344-358, 2014. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2014.07.021. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25226343/>. Cited: dec 19 2022.

Payne T., Kronenbuerger M., Wong G. Gustatory Testing. In **StatPearls** [Internet]. PMID: 33620811. Bookshelf ID: NBK567734, 2021. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33620811/>. Cited: jan. 7 2023.

Pereira C. G. M., Santana E. R. S., Ramos J. E. R., da Silva H. M. B. S., Nunes M. A. P., Forbes S. C., Santos H. O. Low Serum Zinc Levels and Associated Risk Factors in Hospitalized Patients Receiving Oral or Enteral Nutrition: A Case-control Study. **Clinical therapeutics**. United States, v. 43, n. 2, e39-e55, 2021. DOI: 10.1016/j.clinthera.2020.12.006. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33388174/>. Cited: jan. 20 2023.

Pinheiro S. L., Bonadiman A. C., Borges Lemos A. L. D. A., Annicchino B. M., Segatti B., Pucca D. S., Dutra P. T., De Carvalho E Silva R. M., Leal F. Photobiomodulation Therapy in Cancer Patients with Mucositis: A Clinical Evaluation. **Photobiomodulation, photomedicine, and laser surgery**. United States, v. 37, n. 3, p. 142-150, 2019. DOI: 10.1089/photob.2018.4526. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31050952/>. Cited: jan. 23 2023.

Rathee M, Jain P. Ageusia. In: **StatPearls** [Internet], 2022. PMID: 31747182. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549775/>. Cited: jan. 23 2023.

Rolls E. T. The functions of the orbitofrontal cortex. **Brain and Cognition**, New York, United States, v. 55, n. 1, p. 11-29, 2004. DOI: 10.1016/S0278-2626(03)00277-X. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15134840/>. Cited: jan. 11 2023.

Rolls E. T. Functions of the orbitofrontal and pregenual cingulate cortex in taste, olfaction, appetite and emotion. **Acta Physiologica Hungarica**, Budapest, Hungary, v. 95, n. 2, p. 131-164, 2008. DOI: 10.1556/APhysiol.95.2008.2.1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18642756/>. Cited: jan. 11 2023.

Risso D., Drayna D., Morini G. Alteration, Reduction and Taste Loss: Main Causes and Potential Implications on Dietary Habits. **Nutrients**. Basel, Switzerland, v. 12, n. 11, p. 3284, 2020. DOI: 10.3390/nu12113284. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33120898/>. Cited: jan. 7 2023.

Rosso M. P. O., Oyadomari A. T., Pomini K. T., Della Coletta B. B., Shindo J. V. T. C., Ferreira Júnior R. S., Barraviera B., Cassaro C. V., Buchaim D. V., De Bortoli Teixeira D., Barbalho S. M., Alcalde M. P., Duarte M. A. H., Andreo J. C., Buchaim R. L. Photobiomodulation Therapy Associated with Heterologous Fibrin Biopolymer and Bovine Bone Matrix Helps to Reconstruct Long Bones. **Biomolecules**, Basel, v. 10, n. 3, p. 383, 2020. DOI: 10.3390/biom10030383. Available from: <https://www.mdpi.com/2218-273X/10/3/383>. Cited: mar. 20 2021.

Sakagami M., Ikeda M., Tomita H., Ikui A., Aiba T., Takeda N., Inokuchi A., Kurono Y., Nakashima M., Shibasaki Y., Yotsuya O. A zinc-containing compound, Polaprezinc, is effective for patients with taste disorders: randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center study. **Acta otolaryngologica**. England, v. 129, n. 10, p. 1115-1120, 2009. DOI: 10.1080/00016480802552550. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19037756/>. Cited: jan. 19 2023.

Satoh-Kuriwada S., Kawai M., Iikubo M., Sekine-Hayakawa Y., Shoji N., Uneyama H., Sasano T. Development of an umami taste sensitivity test and its clinical use. **Public Library of Science One**, San Francisco, United States, v. 9, n.4, e95177, 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0095177. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24748056/>. Cited: jan. 18 2023.

Schaible U. E., Kaufmann S. H. Malnutrition and infection: complex mechanisms and global impacts. **PLoS medicine**. United States, v. 4, n. 5, e115, 2007. DOI: 10.1371/journal.pmed.0040115. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17472433/>. Cited: jan. 19 2023.

Sharma K., Mogensen K. M., Robinson M. K. Pathophysiology of Critical Illness and Role of Nutrition. **Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral**. United States, v. 34, n. 1, p. 12-22, 2019. DOI: 10.1002/ncp.10232. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30580456/>. Cited: jan. 19 2023.

Sick H., Roos N., Saggau E., Haas K., Meyn V., Walch B., Trugo N. Amino acid utilization and isotope discrimination of amino nitrogen metabolism of rat liver in vivo. **Journal of nutritional sciences**. Germany, v. 36, p. 340-346, 1997. DOI: 10.1007/BF01617819. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9467229/>. Cited: jan. 19 2023.

Singh V., Garg A., Bhagol A., Savarna S., Agarwal S. K. Photobiomodulation Alleviates Postoperative Discomfort After Mandibular Third Molar Surgery. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 77, n. 12, p. 2412-2421, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2019.06.009>. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0278239119306391>. Cited: Apr 07, 2021.

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**. United States, v. 43, n. 3, 102892, 2021. DOI: 10.1016/j.amjoto.2020.102892. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33493729/>. Cited: jan. 21 2023.

Skyberg R., Sun C., Hill D. L. Selective Removal of Sodium Salt Taste Disrupts the Maintenance of Dendritic Architecture of Gustatory Relay Neurons in the Mouse Nucleus of the Solitary Tract. **eNeuro**. Washington, United States, v. 7, n. 5, ENEURO.0140-20.2020, 2020. DOI: 10.1523/ENEURO.0140-20.2020. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32817119/>. Cited: jan. 20 2023.

Snyder D. J., Bartoshuk L. M. Oral sensory nerve damage: Causes and consequences. **Reviews in endocrine and metabolic disorders**. Germany, v. 17, n. 2, p. 149-158, 2016. DOI: 10.1007/s11154-016-9377-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27511471/>. Cited: jan. 6 2023.

Spinato G., Fabbris C., Polesel J., Cazzador D., Borsetto D., Hopkins C., Boscolo-Rizzo P. Alterations in Smell or Taste in Mildly Symptomatic Outpatients With SARS-CoV-2 Infection. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 323, n. 20, p. 2089-2090, 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.6771. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32320008/>. Cited: mar. 17 2021.

Stevenson R. J. Flavor binding: Its nature and cause. **Psychological Bulletin**. Washington, United States, v. 140, n. 2, p. 487-510, 2014. DOI: 10.1037/a0033473. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23815520/>. Cited: jan. 3 2023.

Stute N. L., Stickford J. L., Província V. M., Augenreich M. A., Ratchford S. M., Stickford A. S. COVID-19 is getting on our nerves: sympathetic neural activity and haemodynamics in Young adults recovering from SARS-CoV-2. **The Journal of Physiology**, Oxford, London, v. 599, n. 18, p. 4269-4285, 2021. DOI: 10.1113/JP281888. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34174086/>. Cited: jan. 15 2023.

Sungnak W., Huang N., Bécavin C., Berg M., Queen R., Litvinukova M., Talavera-López C., Maatz H., Reichart D., Sampaziotis F., Worlock K. B., Yoshida M., Barnes J. L. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. **Nature Medicine**, [s.l.], v. 26, n. 5, p. 681-687, 2020. DOI: 10.1038/s41591-020-0868-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32327758/>. Cited: mar. 16 2021.

Tait R. C., Ferguson M., Herndon C. M. Chronic Orofacial Pain: Burning Mouth Syndrome and Other Neurophatic Disorders. **Journal of pain management and medicine**. Los Angeles, United States, v. 3, n. 1, p. 120, 2017. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28638895/>. Cited: jan 3. 2023.

Tafur J., Mills P. J. Low-intensity light therapy: exploring the role of redox mechanisms. **Photomedicine and laser surgery**. United States, v. 26, n. 4, p. 323-328, 2008. DOI: 10.1089/pho.2007.2184.. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18665762/>. Cited: dec. 15 2022.

Taruno A., Nomura K., Kusakizako T., Ma Z., Nureki O., Foskett J. K. Taste transduction and channel synapses in taste buds. **European Journal of Physiology**, v. 473, n. 1, p. 3-13, 2021. DOI: 10.1007/s00424-020-02464-4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32936320/>. Cited: jan. 20 2023.

Te Velthuis A. J., van den Worm S. H., Sims A. C., Baric R. S., Snijder E. J., van Hemert M. J. Zn (2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. **PloS pathogens**. United States, v. 6, n. 11, e1001176. DOI: 10.1371/journal.ppat.1001176.

Thomas D. C., Baddireddy S. M., Kohli D. Anosmia: A review in the context of coronavirus disease 2019 and orofacial pain. **The Journal of the American Dental Association**. London, England, v. 151, n. 9, p. 696-702, 2020. DOI: 10.1016/j.adaj.2020.06.039. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32854871/>. Cited: jan. 13 2023.

Tomé R. F. F., Silva D. F. B., Dos Santos C. A. O., de Vasconcelos Neves G., Rolim A. K. A., De Castro Gomes D. Q. ILIB (intravascular laser irradiation of blood) as an adjuvant therapy in the treatment of patients with chronic systemic diseases – An integrative literature review. **Lasers in Medical Science**, London, v. 35, n. 9, p. 1899-1907, 2020. DOI: 10.1007/s10103-020-03100-4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32656732/>. Cited: mar. 21 2021.

Tong J. Y., Wong A., Zhu D., Fastenberg J. H., Tham T. The prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. **Otolaryngology-Head and Neck Surgery**, Rochester, v. 163, n. 1, p. 3-11, 2020. DOI: 10.1177/0194599820926473. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32369429/>. Cited: mar. 16 2021.

Truong-Tran A. Q., Carter J., Ruffin R., Zalewski P. D. New insights into the role of zinc in the respiratory epithelium. **Immunology and cell biology**. United States, v. 79, n. 2, p. 170-177, 2001. DOI: 10.1046/j.1440-1711.2001.00986.x. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11264713/>. Cited: jan. 19 2023.

Tsai S. R., Hamblin M. R. Biological effects and medical applications of infrared radiation. **Journal of photochemistry and photobiology. B, Biology**. Switzerland, v. 170, p. 197-207, 2017. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2017.04.014. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28441605/>. Cited: jan 21 2023.

Tuñas I. T. C., Da Silva E. T., Santiago S. B. S., Maia K. D, Silva-Júnior G. O. Doença pelo Coronavírus 2019 (COVID-19): Uma abordagem preventiva para Odontologia. **Revista Brasileira de Odontologia**, Rio de Janeiro, v. 77, p. 1-7, 2020. DOI: 10.18363/rbo.v77.2020.e1776. Disponível em: <https://revista.aborj.org.br/index.php/rbo/article/view/1776>. Acesso em: 16 mar. 2021.

Vaira L, Deiana G, Fois A, Pirina P, Madeddu G, De Vito A, Badudieri S., Petrocelli M., Serra A., Bussu F., Ligas E., Salzano G., De Riu G. Objective evaluation of anosmia and ageusia in COVID -19 patients: Single-center experience on 72 cases. **Head and Neck**. United States, v. 42, n. 6, p. 1252-1258, 2020. DOI: 10.1002/hed.26204. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32342566/>. Cited: jan. 22 2023.

Vallée A. J. Dysautonomia and Implications for Anosmia in Long COVID-19 Disease. **Journal Of Clinical Medicine**, Basel, Switzerland, v. 10, n. 23, p. 5514, 2021. DOI: 10.3390/jcm10235514. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8658706/>. Cited: jan. 15 2023.

Vennemann M. M., Hummel T., Berger K. The association between smoking and smell and taste impairment in the general population. **Journal of Neurology**. Berlin, Germany, v. 255, n. 8, p. 1121-1126, 2008. DOI: 10.1007/s00415-008-0807-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18677645/>. Cited: jan. 17 2023.

Wang C., Wu H., Ding X., Ji H., Jiao P., Song H., Li S., Du H. Does infection of 2019 novel coronavirus cause acute and/or chronic sialadenitis? **Medical Hypotheses**, New York, v. 140, p. 109789, 2020. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109789. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32361098/>. Cited: mar. 16 2021.

Wang L., Gillis-Smith S., Peng Y., Zhang J., Chen X., Salzman C. D., Ryba N. J. P., Zuker C. S. The coding of valence and identity in the mammalian taste system. **Nature**. London, England, v. 558, n. 7708, p. 127-131, 2018.

Witt M. Anatomy and development of the human taste system. **Handbook of Clinical Neurology**. Amsterdam, Netherlands, v. 164, p. 147-171, 2019. DOI: 10.1016/B978-0-444-63855-7.00010-1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31604544/>. Cited: jan. 9 2023.

Whitcroft K. L., Hummel T. Olfactory Dysfunction in COVID-19. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 323, n. 24, p. 2512-2514, 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.8391. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32432682/>. Cited: mar. 23 2021.

Xu H., Zhong L., Deng J., Peng J., Dan H., Zeng X., Li T., Chen Q. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. **International Journal of Oral Science**, [s.l.], v. 12, n. 1, p. 8, 2020. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41368-020-0074-x>. Cited: mar. 16 2021.

Xu J., Li Y., Gan F., Du Y., Yao Y. Salivary Glands: Potential Reservoirs for COVID-19 Asymptomatic Infection. **Journal of Dental Research**, Thousand Oaks, v. 99, n. 8, p. 989, 2020. DOI: 10.1177/0022034520918518. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32271653/>. Cited: mar. 16 2021.

Yadav A., Gupta A. Noninvasive red and near-infrared wavelength-induced photobiomodulation: Promoting impaired cutaneous wound healing. **Photodermatology, photoimmunology & photomedicine**. England, v. 33, n. 1, p. 4-13, 2017. DOI: 10.1111/phpp.12282. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27943458/>. Cited: mar. 16 2022.

Yagi T., Asakawa A., Ueda H., Ikeda S., Miyawaki S., Inui A. The role of zinc in the treatment of taste disorders. **Recent patents on food, nutrition and agriculture**. United Arab Emirates, v. 5, n. 1, p. 44-51, 2013. DOI: 10.2174/2212798411305010007. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23305423/>. Cited: jan. 19 2023.

Yan C. H., Rathor A., Krook K., Ma Y., Rotella M. R., Dodd R. L., Hwang P. H., Nayak J. V., Oyesiku N. M., DelGaudio J. M., Levy J. M., Wise J., Wise S. K., Patel Z. M. Effect of Omega-3 Supplementation in Patients With Smell Dysfunction Following Endoscopic Sellar and Parasellar Tumor Resection: A Multicenter Prospective Randomized Controlled Trial. **Neurosurgery**. United States, v. 87, n. 2, E91-98, 2020. DOI: 10.1093/neuros/nyz559. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31950156/>. Cited: jan. 22 2023.

Zou X., Chen K., Zou J., Han P., Hao J., Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of diferente human organs vulnerable to 2019 – nCoV infection. **Frontiers of Medicine**, Beijing, v. 14, n. 2, p. 185-192, 2020. DOI: 10.1007/s11684-020-0754-0. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32170560/>. Cited: mar. 17 2021.

Zahra S. A., Iddawela S., Pillai K., Choudhury R. Y., Harky A. Can symptoms of anosmia and dysgeusia be diagnostic for COVID-19? **Brain and Behavior**, Hoboken, v. 10, n. 11, e01839, 2020. DOI: 10.1002/brb3.1839. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32935915/>. Cited: mar. 18 2021.

Anexo A

Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da PUC-Campinas



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Estudo clínico da aplicação da fotobiomodulação no tratamento da disgeusia em pacientes pós-COVID-19

Pesquisador: LETICIA FERNANDES SOBREIRA PARREIRA

Área Temática:

Versão: 6

CAAE: 52441621.1.0000.5481

Instituição Proponente: Pontifícia Universidade Católica de Campinas - PUC/ CAMPINAS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.301.778

Apresentação do Projeto:

INTRODUÇÃO:

Recentemente, em 2019, um novo coronavírus foi detectado e rapidamente se tornou um surto global, sendo denominado de Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2 ou SARS-CoV-2 (LIU; KUO; SHIH, 2020). Desde então, o número de casos de pessoas infectadas só aumentou mundialmente. A transmissão do SARS-CoV-2 envolve diversas vias, como a transmissão direta – tosse, espirro e perdigotos – ou contato com a mucosa oral, nasal e ocular (MOURA; MOURA; PEREIRA; MARINHO, 2020). Além disso, também foi constatado que o vírus pode ser transmitido pelo contato direto ou indireto com fluidos, como a saliva (DE CAMPOS TUÑAS et al., 2020). Os sintomas mais comuns da doença infecciosa são: febre, tosse, falta de ar, dor de garganta, congestão nasal, mialgia, cefaleia, dor abdominal, diarreia, entre outros (HUANG et al., 2020) e, à medida que as pesquisas a respeito do COVID-19 avançaram, foram considerados comuns os distúrbios gustativos e olfativos (PASSARELLI et al., 2020). Em relação aos distúrbios gustativos, são classificados como transtornos quantitativos ou qualitativos, em que a hipogeusia é uma diminuição do paladar, ageusia é a ausência do paladar e a disgeusia é uma distorção qualitativa do paladar (MAHESWARAN et al., 2014), porém, disgeusia é um termo que geralmente é utilizado para definir qualquer tipo de distúrbio gustativo (BARASCH; EPSTEIN, 2020). Essa disfunção pode ter diversas etiologias e uma delas é por doenças infecciosas, como o coronavírus. A infecção pelo COVID-19 e consequentemente os distúrbios do paladar em pacientes hospitalizados e não

Endereço: Rua Professor Doutor Euryclides de Jesus Zerbini, 1516 - Bloco A02 - Tênis
Bairro: Parque Rural Fazenda Santa Cândida **CEP:** 13.087-571
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3343-6777 **Fax:** (19)3343-6777 **E-mail:** comitedeetica@puc-campinas.edu.br



Continuação do Parecer: 5.301.778

hospitalizados teve uma prevalência de 46% de infectados com ageusia (FERNÁNDEZ-DE-LAS-PEÑAS et al., 2021) e de 44% que apresentaram algum tipo de disfunção gustativa, segundo Tong et al. (2020). Embora a patobiologia do vírus ainda não seja conhecida, o SARS-CoV-2, como qualquer outra infecção, pode implicar no estímulo à produção de anticorpos pelo hospedeiro, os quais podem causar danos às células do sistema gustativo (BARASCH; EPSTEIN, 2020). Outra possível teoria que pode explicar as disfunções gustativas é a presença de coriza, obstrução nasal e a faringite que o COVID-19 pode trazer como sintoma, devido a resposta inflamatória e ao edema que é causado, afetando o paladar de forma transitória ou não (BARASCH; EPSTEIN, 2020). Segundo a literatura, outra teoria é o SARS-CoV-2 que se liga a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) que está presente na membrana celular de diversos órgãos e tecidos humanos, como os pulmões, rins, fígado, células epiteliais da língua, glândulas salivares, trato respiratório, sistema nervoso, músculo esquelético, entre outros (SUNGNAK et al., 2020) (XU et al., 2020) (XU et al., 2020) (ZOU et al., 2020). Com isso, as células com receptor ECA2 podem se tornar hospedeiras para a instalação do coronavírus e causam uma resposta inflamatória em órgãos e tecidos relacionados, como a mucosa da língua e as glândulas salivares (WANG et al., 2020) (XU et al., 2020) (XU et al., 2020), alterando o paladar. A interação do vírus do COVID-19 com os receptores ECA2 podem prejudicar a sensibilidade das papilas gustativas, induzindo as respostas relacionadas ao sabor a serem disfuncionais (MARIZ et al., 2020). Além disso, a disseminação sistêmica causada pelo vírus presente na circulação pode levar à propagação na placa cribiforme, entrando na circulação cerebral e assim, podendo interagir com os nervos cranianos, dentre eles, o nervo vago, facial, glossofaríngeo e o trigêmeo (BARASCH; EPSTEIN, 2020). Outro fator importante são os relatos de pacientes com alterações no apetite durante a infecção pelo COVID-19, devido aos distúrbios gustativos e olfativos. Segundo a literatura, a presença de anorexia em pacientes com o coronavírus que podem desenvolver um distúrbio nutricional pode variar entre 3% a 56% dos pacientes (CARIGNAN et al., 2020) (KOSUGI et al., 2020) (MAO et al., 2020) (MOEIN et al., 2020) (SPINATO et al., 2020) (ZAHRA et al., 2020). Sendo assim, para a confirmação e a avaliação do grau de disgeusia, os pacientes podem ser submetidos ao teste de gustometria na língua, mais especificamente nos dois terços anteriores e posteriores (BARASCH; EPSTEIN, 2020). A gustometria é um teste em que podem ser aplicadas gotas na língua ou pode ser feito com tiras gustativas de dissolução rápida, contendo diversas concentrações e sabores (MUELLER et al., 2003). Dessas concentrações, são aplicados quatro sabores fundamentais, com conta-gotas ou as tiras gustativas e, dentre eles, pode ser utilizado e testado o ácido cítrico para simular o azedo, a glicose para simular o doce, o cloreto de sódio para simular o

Endereço: Rua Professor Doutor Eurycides de Jesus Zerbini, 1516 - Bloco A02 - Tâmbé
 Bairro: Parque Rural Fazenda Santa Cândida CEP: 13.087-571
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3343-6777 Fax: (19)3343-6777 E-mail: contatodetica@puc-campinas.edu.br



Continuação do Parecer: 6.361.778

salgado (MUELLER et al., 2003) e o boido para simular o amargo. De acordo com Mueller et al. (2003), os resultados são registrados como qualquer diminuição da sensação gustativa na área em que foi aplicada as soluções com os respectivos sabores mencionados. Assim, após a confirmação e avaliação do grau da disgeusia, um possível padrão de tratamento para a melhora desse distúrbio do paladar é a fisioterapia olfativa, porém, ainda há controvérsias frente aos resultados. Segundo Neta et al. (2021), as opções de tratamento como o treinamento olfativo, o uso de corticosteroides orais ou tópicos e a implementação de vitaminas mostraram-se promissoras, mas, ainda são tratamentos para a recuperação do paladar que ainda carecem de evidências científicas para aplicação na prática clínica. Logo, um possível tratamento promissor para a redução ou até a normalização do sintoma da disgeusia é a utilização do laser de baixa intensidade. A fotobiomodulação é um tratamento não invasivo que, quando atua em nível celular, o laser de baixa intensidade pode levar a modificações bioquímicas, bioelétricas e bioenergéticas, influenciando no aumento do metabolismo, proliferação e maturação da célula, na quantidade do tecido de granulação e é capaz de diminuir os mediadores inflamatórios, facilitando o processo de cicatrização (SILVA et al., 2007). A radiação emitida pelo laser de baixa intensidade é capaz de modular as células, trazendo um equilíbrio fisiológico aos tecidos (BENSADOUN; NAIR, 2015). É amplamente utilizado, devida a ação de reparação tecidual, a baixa densidade de energia e o comprimento de onda que são utilizados, capazes de penetrarem nos tecidos (BARROS et al., 2008) (CATÃO, 2004). A fotobiomodulação é conhecida por suas terapias serem feitas com laser de baixa intensidade (BENSADOUN; NAIR, 2015). De acordo com a literatura, o mecanismo de ação da fotobiomodulação está relacionado a uma ação no citocromo C oxidase (CoO) na cadeia respiratória da mitocôndria, o que facilita o transporte de elétrons e é capaz de promover um gradiente de prótons transmembrana, estimulando a produção de trifosfato de adenosina (ATP) que é responsável pelo aumento das funções do metabolismo celular (KARU, 2010) (KHAKH; BURNSTOCK, 2009). Além disso, a fotobiomodulação auxilia no processo de recuperação dos nervos (BUCHAIM et al., 2017) (BUCHAIM et al., 2015), ossos (DE OLIVEIRA GONÇALVES et al., 2016) (ROSSO et al., 2010), trato respiratório (AIMBIRE et al., 2008) (MORAES et al., 2018) e outras lesões que acometeram o paciente. Somado a isso, quando a terapia a laser de baixa intensidade é associada com a técnica ILIB, ocorre um aumento da imunidade, da expressão dos efeitos positivos nas imunoglobulinas (IgA, IgM e IgG) e a modulação da inflamação (DE MATOS et al., 2021). Portanto, o uso do ILIB pode ser indicado também para o tratamento de diversos patógenos, como doenças infecciosas, bronquite e pneumonia (TOMÉ et al., 2020). Portanto, o laser aplicado representa um tratamento não-térmico, com níveis de energia e potência abaixo do limite de

Endereço: Rua Professor Doutor Euryclides de Jesus Zerbini, 1515 - Bloco A02 - Târnico
Bairro: Parque Rural Fazenda Santa Cândida **CEP:** 13.087-571
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3343-6777 **Fax:** (19)3343-6777 **E-mail:** comitedeetica@puc-campinas.edu.br



Continuação do Parecer: S.301.778

aquecimento ou que causem danos às células, logo, não estão associadas a efeitos adversos ao paciente (CRONSHAW et al., 2020). Referente à posologia da laserterapia, Bensadoun e Nair (2015) concluíram através de uma metanálise que havia evidências consistentes que a PBM com doses entre 1 a 6J por ponto reduziu a prevalência, gravidade, dor e duração da mucosite oral. A eficácia do uso da PBM com luz vermelha foi dada em um comprimento de onda entre 633nm a 685nm ou 780nm a 830nm, com uma potência entre 10mW a 150mW e densidade de energia de 2 a 3J. A frequência de aplicação proposta pelos autores foi de duas a três vezes na semana ou diariamente, com aplicações sucessivas em pontos únicos da lesão, e não como forma de varredura. Segundo Pacheco, Schapochnik e de Sá (2015), o comprimento de onda utilizado para a laserterapia na mucosite oral foi de 660nm \pm 10nm, na potência de 100mW \pm 20% e densidade de energia de 1J por ponto e 2J no ato de voltar, com acompanhamento semanal do paciente (duas vezes por semana) em um período de 2 meses. Esse procedimento foi feito juntamente com o ILIB, utilizando um protocolo de fluxo contínuo de 10 minutos (60J) por sessão na artéria carótida, em um período de uma vez por semana (PACHECO et al., 2019). De acordo com o estudo de Catão (2004), a aplicação da laserterapia pode ter sua dosimetria variando de 4J por ponto nos casos de mucosite oral, sendo essa aplicação diária ou três vezes semanais ou até a remissão dos sintomas. Com isso, o uso da fotobiomodulação, além de não estar associada a efeitos adversos ao paciente, mostrou-se na literatura ser eficaz. Segundo o estudo de Pacheco, Schapochnik e de Sá (2019), o paciente que apresentava disgeusia decorrente da mucosite oral obteve uma evolução no quadro desse sintoma com sucesso após a primeira aplicação do laser de baixa intensidade, evoluindo cada vez mais nas outras aplicações até a normalização da função dos sentidos da língua. Em suma, com o aumento de casos de pessoas com COVID-19, a importância para o tratamento e a reabilitação desses pacientes com sequelas do vírus aumenta proporcionalmente, sendo assim, o uso da fotobiomodulação pode ser um tratamento promissor e complementar para a melhora desses pacientes.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

Para a inclusão da amostra, foram selecionados pacientes que: - Testaram positivo para o COVID-19 após o exame de RT-PCR e que se queixaram dos sintomas de disgeusia; - Pacientes com 18 anos ou mais; - Pacientes que não estão na fase de transmissão da doença (quinze dias após o início dos sintomas); - Pacientes que aceitarem fazer parte da pesquisa com a assinatura do TCLE; - Pacientes que passaram pelos testes de avaliação da disfunção gustativa e foi confirmada a disgeusia.

Endereço: Rua Professor Doutor Euclydes de Jesus Zerbini, 1516 - Bloco A02 - Térreo
Bairro: Parque Rural Fazenda Santa Cândida **CEP:** 13.087-571
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3343-6777 **Fax:** (19)3343-6777 **E-mail:** comiteoetica@puc-campinas.edu.br



Continuação do Parecer 5.381.778

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

Foram excluídos da amostra pacientes que: - Testaram negativo para o COVID-19 após o exame de RT-PCR; - Não apresentaram queixa dos sintomas de disgeusia; - Menores de 18 anos; - Pacientes grávidas e/ou lactantes; - Pacientes que não aceitaram participar da pesquisa ou não assinem o TCLE.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO PRIMÁRIO:

Esse estudo tem o objetivo de avaliar a aplicação de uma terapia não-invasiva com o laser de baixa intensidade, em que consistirá na fotoativação sistêmica da artéria carótida e a fotobiomodulação das papilas gustativas e as glândulas salivares com o intuito de reduzir a manifestação da disgeusia como sequela do COVID-19.

OBJETIVO SECUNDÁRIO:

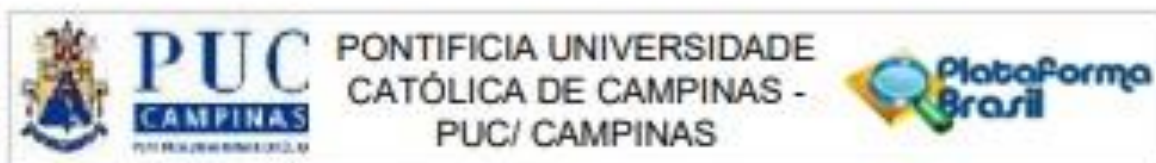
O presente trabalho tem como objetivo secundário, conforme os procedimentos realizados com o laser de baixa intensidade, avaliar também o tempo de melhora de cada paciente, caso o protocolo seja efetivo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS:

No presente estudo, será utilizado um laser de baixa intensidade para fotoativar a artéria carótida, as papilas gustativas e as glândulas salivares para a redução dos sintomas de disgeusia. Os pacientes selecionados ainda devem ter esse distúrbio gustativo como sequela do COVID-19, sendo a seleção da amostra realizada no Hospital e Maternidade Doutor Celso Pierro (Hospital PUC-Campinas) e os materiais e métodos realizados das Clínicas Odontológicas da Faculdade de Odontologia da PUC-Campinas. A aplicação do laser nos locais preconizados neste estudo não trará nenhum tipo de ação negativa secundária ao paciente em que o laser foi aplicado. Além disso, todas as medidas protetivas, tanto para o paciente, quanto ao profissional, serão providenciadas, como o uso de EPI'S aos profissionais (aventais descartáveis, luvas descartáveis, máscaras N95 ou PFF2, óculos de proteção adequados para aplicação do laser, gorros ou toucas, face-shield, calças compridas, sapatos adequados e fechados, utilização de barreiras descartáveis para a proteção do equipamento que será trocado a cada paciente e higienizados com álcool a 70%). Será obrigatório o paciente fazer o uso da máscara, em que ele será orientado a tirá-la somente quando os procedimentos intracrais forem realizados.

Endereço: Rua Professor Doutor Euzébio de Jesus Zerbini, 1516 - Bloco A02 - Térreo
Bairro: Parque Rural Fazenda Santa Cândida **CEP:** 13.067-571
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3343-6777 **Fax:** (19)3343-6777 **E-mail:** comitedetica@puc-campinas.edu.br



Continuação do Parecer: 6.201.778

BENEFÍCIOS:

Com o avanço do COVID-19 de forma mundial, muitos relatos foram retratados na literatura sobre os sintomas da infecção pelo vírus SARS-CoV-2, sendo um deles a disgeusia. Devido ao sintoma que traz incômodo, a disgeusia pode afetar a produção salivar, o que pode acarretar o paciente a apresentar outros sintomas, como a hipossalivação ou xerostomia e, conseqüentemente, levar a doenças bucais como periodontites e lesões cáries pela ausência do muco salivar, responsável pela auto-limpeza intrabucal. Ainda assim, além dos prejuízos intrabucais, a disgeusia pode trazer consigo uma baixa ingestão de alimentos devido a perda do paladar, o que pode levar o paciente a apresentar distúrbios alimentares e, conseqüentemente, a perda de peso. Logo, o uso de uma terapia não-invasiva com luz de baixa intensidade pode ser um tratamento promissor frente a melhora desse sintoma que tanto traz incômodo aos pacientes que apresentaram a queixa de disgeusia. Além disso, esse tipo de protocolo de laserterapia também é empregado no tratamento de disgeusia causada por outros motivos, como o câncer (PACHECO; SCHAPOCHNIK; DE SÁ, 2019). Com isso, seria oportuno, caso se confirme os benefícios da fotobiomodulação e do ILIB com laser de baixa intensidade, a publicação desses dados na literatura, demonstrando como mais uma alternativa de tratamento não-invasivo e não-medicamentoso a pacientes com esses distúrbios.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Resposta de pendência a emenda apresentada, com parecer de pendência.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Reapresentando o novo arquivo como solicitado devido a pendência gerada na data de 17 de março de 2022. Seguem abaixo as devidas correções do Projeto de Pesquisa:

a) Pendência gerada pelo CEP: "No PROJETO NOVO no item materiais e métodos a frase "O recrutamento dos pacientes que possivelmente farão parte da pesquisa será proveniente do banco de dados e prontuários do Hospital e Maternidade Doutor Celso Pierro (Hospital da PUC-Campinas), ao qual uma autorização será assinada previamente pelo responsável da respectiva área", o hospital não pode divulgar dados pessoais sem autorização expressa do titular dos mesmos infringe diretamente a Lei nº 13.853, de 2019 (LGPD), ainda mais quando se tratam de dados referentes a atendimento na área de saúde o que viola diretamente os códigos de ética dos conselhos regionais envolvidos, principalmente o conselho regional de medicina e o de enfermagem e significa o descumprimento do direito de confidencialidade sanitária. Dessa forma qualquer informação pessoal de paciente atendido, seja em serviço público ou privado, sem autorização expressa do titular dos dados, a não ser nas exceções

Endereço: Rua Professor Doutor Euryclides de Jesus Zerbini, 1516 - Bloco A02 - Térreo
Bairro: Parque Rural Fazenda Santa Cândida **CEP:** 13.087-571
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3343-6777 **Fax:** (19)3343-6777 **E-mail:** comiteetica@puc-campinas.edu.br



Continuação do Parecer: 5.381.778

expressas na lei, infringe o direito do cidadão. Dessa forma solicitamos que a pesquisadora retire do seu projeto essa forma de recrutamento.

Devido a pendência gerada, foram realizadas novas correções:

Correção 1: no parágrafo 3, na página 11 no item Materiais e Métodos do Projeto de Pesquisa, foi removida a frase em que haveria o recrutamento de pacientes provenientes do Hospital e Maternidade Doutor Celso Pierro, ao qual uma autorização seria assinada previamente pelo responsável da respectiva área. Sendo assim, o parágrafo foi rerepresentado da seguinte forma:

"O recrutamento dos pacientes que possivelmente farão parte da pesquisa será proveniente através dos meios de comunicação, como mensagens televisivas e por rádio, por redes sociais como Facebook, Instagram, WhatsApp, entre outros blogs e sites. Portanto, o pesquisador entrará em contato com os pacientes e esses serão recrutados, caso confirmem o desenvolvimento da disgeusia como sequela do COVID-19 e caso concordem em participar da pesquisa".

Correção 2: no parágrafo 2, na página 17 no item Critérios de Inclusão do Projeto de Pesquisa, foi removida a frase em que haveria o recrutamento de pacientes do Hospital e Maternidade Doutor Celso Pierro, ao qual uma autorização seria assinada previamente pelo responsável da respectiva área. Sendo assim, o parágrafo foi rerepresentado da seguinte forma:

"Considerando os critérios de inclusão da amostra, vale ressaltar que o recrutamento dos pacientes que possivelmente farão parte da pesquisa será proveniente através dos meios de comunicação, como mensagens televisivas e por rádio, por redes sociais como Facebook, Instagram, WhatsApp, entre outros blogs e sites. Portanto, o pesquisador entrará em contato com os pacientes e esses serão recrutados, caso confirmem o desenvolvimento da disgeusia como sequela do COVID-19 e caso concordem em participar da pesquisa".

Dessa forma, de acordo com a última pendência do CEP, foram feitas as correções para que houvesse as adequações aos itens solicitados. Sendo assim, estamos à disposição novamente.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pendência apresentada:

1- No PROJETO NOV/D no item materiais e métodos a frase "O recrutamento dos pacientes que possivelmente farão parte da pesquisa será proveniente do banco de dados e prontuários do Hospital e Maternidade Doutor Celso Pierro (Hospital da PUC-Campinas), ao qual uma autorização será assinada previamente pelo responsável da respectiva área", o hospital não pode divulgar dados pessoais sem autorização expressa do titular dos mesmos infringindo diretamente a Lei nº

Endereço: Rua Professor Doutor Euryclides de Jesus Zerbini, 1516 - Bloco A02 - Térreo
 Bairro: Parque Rural Fazenda Santa Cândida CEP: 13.087-571
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3343-6777 Fax: (19)3343-6777 E-mail: comitedeetica@puc-campinas.edu.br



Continuação do Parecer: 5.361.778

13.853, de 2019 (LGPD), ainda mais quando se tratam de dados referentes a atendimento na área de saúde o que viola diretamente os códigos de ética dos conselhos regionais envolvidos, principalmente o conselho regional de medicina e o de enfermagem e significa o descumprimento do direito de confidencialidade sanitária. Dessa forma qualquer informação pessoal de paciente atendido, seja em serviço público ou privado, sem autorização expressa do titular dos dados, a não ser nas exceções expressas na lei, infringe o direito do cidadão. Dessa forma solicitamos que a pesquisadora retire do seu projeto essa forma de recrutamento.

RESPOSTA: Reapresentando o novo arquivo como solicitado devido a pendência gerada na data de 17 de março de 2022, segue abaixo as devidas correções do Projeto de Pesquisa:

a) Pendência gerada pelo CEP: "No PROJETO NOVO no item materiais e métodos a frase "O recrutamento dos pacientes que possivelmente farão parte da pesquisa será proveniente do banco de dados e prontuários do Hospital e Maternidade Doutor Celso Pierro (Hospital

da PUC-Campinas), ao qual uma autorização será assinada previamente pelo responsável da respectiva área", o hospital não pode divulgar dados pessoais sem autorização expressa do titular dos mesmos infringe diretamente a Lei nº 13.853, de 2019 (LGPD), ainda mais quando se tratam de dados referentes a atendimento na área de saúde o que viola diretamente os códigos de ética dos conselhos regionais envolvidos, principalmente o conselho regional de medicina e o de enfermagem e significa o descumprimento do direito de confidencialidade sanitária. Dessa forma qualquer informação pessoal de paciente atendido, seja em serviço público ou privado, sem autorização expressa do titular dos dados, a não ser nas exceções expressas na lei, infringe o direito do cidadão. Dessa forma solicitamos que a pesquisadora retire do seu projeto essa forma de recrutamento.

Devido a pendência gerada, foram realizadas novas correções:

Correção 1: no parágrafo 3, na página 11 no item Materiais e Métodos do Projeto de Pesquisa, foi removida a frase em que haveria o recrutamento de pacientes provenientes do Hospital e Maternidade Doutor Celso Pierro, ao qual uma autorização seria assinada previamente pelo responsável da respectiva área. Sendo assim, o parágrafo foi reapresentado da seguinte forma:

"O recrutamento dos pacientes que possivelmente farão parte da pesquisa será proveniente através dos meios de comunicação, como mensagens televisivas e por rádio, por redes sociais como Facebook, Instagram, WhatsApp, entre outros blogs e sites. Portanto, o pesquisador entrará em contato com os pacientes e esses serão recrutados, caso confirmem o desenvolvimento da disgeusia como sequela do COVID-19 e caso concordem em participar da pesquisa".

Correção 2: no parágrafo 2, na página 17 no item Critérios de Inclusão do Projeto de Pesquisa, foi

Endereço: Rua Professor Doutor Euryclides de Jesus Zerbini, 1516 - Bloco A02 - Térreo
 Bairro: Parque Rural Fazenda Santa Cândida CEP: 13.087-571
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3343-6777 Fax: (19)3343-6777 E-mail: comitedetica@puc-campinas.edu.br



Continuação do Parecer: 5.351.778

removida a frase em que haveria o recrutamento de pacientes do Hospital e Maternidade Doutor Celso Pierro, ao qual uma autorização seria assinada previamente pelo responsável da respectiva área. Sendo assim, o parágrafo foi rerepresentado da seguinte forma:

"Considerando os critérios de inclusão da amostra, vale ressaltar que o recrutamento dos pacientes que possivelmente farão parte da pesquisa será proveniente através dos meios de comunicação, como mensagens televisivas e por rádio, por redes sociais como Facebook, Instagram, WhatsApp, entre outros blogs e sites. Portanto, o pesquisador entrará em contato com os pacientes e esses serão recrutados, caso confirmem o desenvolvimento da disgeusia como sequela do COVID-19 e caso concordem em participar da pesquisa".

PARECER ATUAL DO CEP: PENDÊNCIAS ATENDIDAS.

Considerações Finais a critério do CEP:

Dessa forma, e considerando a Resolução CNS nº. 466/12, Norma Operacional 001/13 e outras Resoluções vigentes, e, ainda que a documentação apresentada atende ao solicitado, emitiu-se o parecer para a presente emenda: **APROVADO.**

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|--|------------------------|----------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_187563_9_E1.pdf | 17/03/2022 10:47:16 | | Aceito |
| Outros | Nova_Carta_Resposta.pdf | 17/03/2022 10:46:09 | LETICIA FERNANDES | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | Projeto_COVID_Novo_2.pdf | 17/03/2022 10:45:27 | LETICIA FERNANDES SOBREIRA | Aceito |
| Outros | Carta_Resposta_Novo.pdf | 04/03/2022 09:00:25 | LETICIA FERNANDES | Aceito |
| Outros | Termo de Consentimento para Tratamento de Dados Pessoais_Novo.pdf | 22/02/2022 21:36:26 | LETICIA FERNANDES SOBREIRA | Aceito |
| Outros | Declaracao de Responsabilidade Com promisso Confidencialidade Pesquisador_Novo.pdf | 22/02/2022 21:34:28 | LETICIA FERNANDES SOBREIRA | Aceito |
| Outros | Declaracao de Responsabilidade Com promisso Confidencialidade Orientador_Novo.pdf | 22/02/2022 21:31:57 | LETICIA FERNANDES SOBREIRA | Aceito |

Endereço: Rua Professor Doutor Euclides de Jesus Zerbin, 1516 - Bloco A02 - Térreo
Bairro: Parque Rural Fazenda Santa Clotilde **CEP:** 13.087-571
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3343-6777 **Fax:** (19)3343-6777 **E-mail:** comitetedetica@puc-campinas.edu.br



Continuação do Parecer: 5.381.378

| | | | | |
|---|---|------------------------|--|--------|
| Outros | Carta_ao_CEP_Emendas_Novo.pdf | 22/02/2022 21:22:53 | LETICIA FERNANDES | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_Novo.pdf | 22/02/2022 21:22:04 | LETICIA FERNANDES SOBREIRA PARREIRA | Aceito |
| Outros | Carta_com_comecos_TCLE_2.pdf | 11/11/2021 19:40:41 | LETICIA FERNANDES | Aceito |
| Outros | Carta_respostas_pendencias.pdf | 28/10/2021 15:01:24 | LETICIA FERNANDES | Aceito |
| Outros | Carta_PROPEAQ.pdf | 04/10/2021 22:06:29 | LETICIA FERNANDES | Aceito |
| Outros | Declaracao_de_custos_e_recursos.pdf | 04/10/2021 22:01:06 | LETICIA FERNANDES | Aceito |
| Outros | Carta_superintendente.pdf | 04/10/2021 22:00:02 | LETICIA FERNANDES | Aceito |
| Outros | Termo_de_compromisso_para_utilizacao_de_dados.pdf | 04/10/2021 21:55:53 | LETICIA FERNANDES | Aceito |
| Outros | Carta_CEP.pdf | 04/10/2021 21:54:15 | LETICIA FERNANDES | Aceito |
| Outros | Declaracao_de_ciencia_e_autorizacao_da_instituicao_coparticipante.pdf | 04/10/2021 21:53:29 | LETICIA FERNANDES | Aceito |
| Outros | Declaracao_de_ciencia_e_autorizacao_do_coordenador_da_area.pdf | 04/10/2021 21:52:06 | LETICIA FERNANDES | Aceito |
| Orçamento | Orçamento.pdf | 04/10/2021 21:50:21 | LETICIA FERNANDES | Aceito |
| Outros | Autorizacao_banco_de_dados_e_prontuarios.pdf | 04/10/2021 21:45:13 | LETICIA FERNANDES | Aceito |
| Folha de Rosto | Folha_de_rosto_assinada.pdf | 04/10/2021 18:54:22 | LETICIA FERNANDES | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | Declaracao_de_instituicao_e_infraestrutura.pdf | 04/10/2021 18:52:38 | LETICIA FERNANDES SOBREIRA | Aceito |
| Cronograma | Cronograma.pdf | 04/10/2021 18:20:43 | LETICIA FERNANDES | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Professor Doutor Euclides de Jesus Zerbini, 1516 - Jd. Bico A02 - Térreo
Bairro: Parque Rural Fazenda Santa Cândida **CEP:** 13.087-571
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3343-6777 **Fax:** (19)3343-6777 **E-mail:** comitedetica@puc-campinas.edu.br



Continuação do Protocolo: 5.361.778

CAMPINAS, 21 de Março de 2022

Assinado por:
CARLOS ALBERTO ZANOTTI
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Professor Doutor Euclydes de Jesus Zerbini, 1516 - Bloco A02 - Térreo
Bairro: Parque Rural Fazenda Santa Cândida **CEP:** 13.087-571
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3343-6777 **Fax:** (19)3343-6777 **E-mail:** comitedeetica@puc-campinas.edu.br

Anexo B

Aprovação do Estudo na Plataforma ReBEC

RBR-2mfbkkk Clinical study of the application of Light Therapy in the treatment of Taste Disorders in post-COVID-19 patients

Data de registro: 07/03/2022 ^(dd/mm/yyyy)

Última data de aprovação: 07/03/2022 ^(dd/mm/yyyy)

Tipo de estudo:

Intervenções

Título científico:

en

Clinical study of the application of Photobiomodulation in treatment of Dysgeusia in post-COVID-19 patients

pt-br

Estudo clínico da aplicação da Fotobiomodulação no tratamento da Disgeusia em pacientes pós-COVID-19

es

Clinical study of the application of Photobiomodulation in treatment of Dysgeusia in post-COVID-19 patients

Identificação do ensaio

- Número do UTN: U111112752726
- Título público:

en

Clinical study of the application of Light Therapy in the treatment of Taste Disorders in post-COVID-19 patients

pt-br

Estudo clínico da aplicação da Terapia com Luz no tratamento dos Distúrbios do Paladar em pacientes pós-COVID-19

- Acrônimo científico:
- Acrônimo público:

- Identificadores secundários:

- 5.106.178

Orgão emissor: Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica de Campinas

- 52441621.1.0000.5481

Orgão emissor: Plataforma Brasil

Patrocinadores

- Patrocinador primário: Pontifícia Universidade Católica de Campinas

- Patrocinador secundário:
 - Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Campinas

- Fontes de apoio financeiro ou material:
 - Instituição: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

Condições de saúde

- Condições de Saúde:

en
Dysgeusia; COVID-19; Taste disorders.

pt-br
Disgeusia; COVID-19; Distúrbios do paladar.

- Descritores gerais para condições de saúde:

en
R43 Smell and taste disorders

pt-br
R43 Distúrbios do olfato e do paladar

- Descritores específicos para condições de saúde:

en
C23.888.592.763.861.479
Dysgeusia

pt-br
C23.888.592.763.861.479
Disgeusia

en
C10.597.751.861 Taste disorders

pt-br
C10.597.751.861 Distúrbios do paladar

en
C01.748.214 COVID-19

pt-br
C01.748.214 COVID-19

Intervenções

- Intervenções:

en

The intervention of this study will consist of the application of a low-intensity laser protocol and Intravascular Laser Irradiation of Blood (ILIB) in 90 patients in our sample, associated with olfactory therapy. For the intervention to be carried out, all patients will undergo a gustometry test to assess the degree of dysgeusia of these patients. After confirmation of dysgeusia, through randomization, the 90 patients will be divided equally into two groups: intervention group (test group) and simulation group (control group). In the test group, 45 patients will receive laser application so that the light will be activated in 18 points on the tongue (9 points on each lateral border), in the salivary glands bilaterally (submandibular, sublingual and parotid), totaling 3J each point. This process will be done twice a week. In addition to intraoral application, it will also be applied to the carotid artery for 10 minutes, totaling an energy dose of 60J, this process being done only once a week. The application of laser therapy will last for a maximum of 2 months or until symptoms resolve. After applying the laser light with all protective measures (specific protective glasses for the use of the laser both on the operator and on the patient and also the

pt-br

A intervenção desse estudo consistirá na aplicação de um protocolo de laser de baixa intensidade e de Irradiação de Luz Laser sobre o Sangue (ILIB) em 90 pacientes da nossa amostra, associada a terapia olfativa. Para que a intervenção seja feita, todos os pacientes serão submetidos ao teste de gustometria para avaliar o grau de disgeusia desses pacientes. Após a confirmação da disgeusia, por meio de uma randomização, os 90 pacientes serão divididos de forma igualitária em dois grupos: grupo intervenção (grupo teste) e grupo simulação (grupo controle). No grupo teste, 45 pacientes receberão a aplicação do laser de forma em que a luz será ativada em 18 pontos da língua (9 pontos em cada borda lateral), nas glândulas salivares bilateralmente (submandibulares, sublinguais e parótidas), totalizando 3J cada ponto. Esse processo será feito duas vezes na semana. Além da aplicação intraoral, também será aplicado na artéria carótida durante 10 minutos, totalizando uma dose energética de 60J, sendo esse processo feito apenas 1 vez na semana. A aplicação da laserterapia terá a duração máxima de 2 meses ou até a remissão dos sintomas. Após a aplicação da luz do laser com todos os cuidados de proteção

protective measures (specific protective glasses for the use of the laser both on the operator and on the patient and also the individual protection equipment necessary for the protection of the operator, such as a cap, disposable apron and gloves that will be exchanged for each patient), the patient will be guided to olfactory therapy, 3 times a day for 2 months or until dysgeusia symptoms resolve. In the simulation group, the other 45 patients will be positioned in the dental chair, will be instructed to put on the goggles, the operator will position the laser tip at all application points, similarly done in the intervention group, but the light will not be activated in order to obtain the placebo effect. After the laser simulation, these patients will be effectively oriented about olfactory physiotherapy, in the same way as the intervention group and for the same period.

máxima de 2 meses ou até a remissão dos sintomas. Após a aplicação da luz do laser com todas as medidas de proteção (óculos de proteção específicos para o uso do laser tanto no operador, quanto no paciente e também os Equipamentos de Proteção Individual (EPI'S) necessários para a proteção do operador, como gorro, avental descartável e luvas que serão trocados a cada paciente), o paciente será orientado a terapia olfativa, 3 vezes ao dia durante 2 meses ou até a remissão dos sintomas de disgeusia. No grupo simulação, os outros 45 pacientes serão posicionados na cadeira odontológica, serão orientados a colocar os óculos de proteção, o operador posicionará a ponteira do laser em todos os pontos de aplicação, igualmente feito no grupo intervenção, porém a luz não será ativada a fim de se obter o efeito placebo. Após a simulação do laser, esses pacientes serão orientados de forma efetiva sobre a fisioterapia olfativa, da mesma forma que o grupo intervenção e pelo mesmo período determinado.

- Descritores para as intervenções:

en
E02.594.540 Low-Level Light
Therapy

pt-br
E02.594.540 Terapia com Luz de
Baixa Intensidade

Recrutamento

- Situação de recrutamento: Ainda não recrutando

- Países de recrutamento

- Brasil

- Data prevista do primeiro recrutamento: 20/03/2022 ^(dd/mm/yyyy)
- Tamanho da amostra alvo: Gênero para inclusão: Idade mínima para inclusão: Idade máxima para inclusão:

| | | | |
|----|---|------|---|
| 90 | - | 18 Y | 0 |
|----|---|------|---|

- Critérios de inclusão:

en

Tested positive for coronavirus (COVID-19) after the Reverse Transcriptase Reaction followed by Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) examination and who complained of symptoms of dysgeusia; Patients aged 18 years or older; Patients who are not in the disease transmission phase (fifteen days after the onset of symptoms); Patients who accept to be part of the research by signing the Free and Informed Consent Term; Patients who underwent gustatory dysfunction assessment tests and dysgeusia was confirmed

pt-br

Testaram positivo para o coronavírus (COVID-19) após o exame de Reação de Transcriptase Reversa seguida de Reação em Cadeia da Polimerase (RT-PCR) e que se queixaram dos sintomas da disgeusia; Pacientes com 18 anos ou mais; Pacientes que não estão na fase de transmissão da doença (quinze dias após o início dos sintomas); Pacientes que aceitarem fazer parte da pesquisa com a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE); Pacientes que passaram pelos testes de avaliação da disfunção gustativa e foi confirmada a disgeusia

- Critérios de exclusão:

en

Patients who tested negative for coronavirus (COVID-19) after the Reverse Transcriptase Reaction followed by Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) test; No complaints of dysgeusia symptoms; Under 18 years old; Pregnant and/or lactating patients; Patients who do not accept to participate in the research or who do not sign the Free and Informed Consent Form

pt-br

Pacientes que testaram negativo para o coronavírus (COVID-19) após o exame de Reação de Transcriptase Reversa seguida de Reação em Cadeia da Polimerase (RT-PCR); Não apresentarem queixa dos sintomas de disgeusia; Menores de 18 anos; Pacientes grávidas e/ou lactantes; Pacientes que não aceitarem participar da pesquisa ou não assinem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Tipo de estudo

- Desenho de estudo:

en

| Programa de acesso expandido | Enfoque do estudo | Desenho da intervenção | Número de braços | Tipo de mascaramento | Tipo de alocação | Fase do estudo |
|------------------------------|-------------------|------------------------|------------------|----------------------|------------------------|----------------|
| 1 | Tratamento | Paralelo | 2 | Duplo-cego | Randomizado controlado | N/A |

Desfechos

- Desfechos primários:

en

It is expected that, with the application of a non-invasive therapy with low intensity laser, which will consist of the systemic photoactivation of the carotid artery and the photobiomodulation of the taste buds and salivary glands, it will present results of reducing the manifestation of dysgeusia as a sequel of the coronavirus (COVID-19).

pt-br

Espera-se que, com a aplicação de uma terapia não-invasiva com o laser de baixa intensidade, que consistirá na fotoativação sistêmica da artéria carótida e a fotobiomodulação das papilas gustativas e glândulas salivares, apresente resultados de redução da manifestação da disgeusia como sequela do coronavírus (COVID-19).

- Desfechos secundários:

en

It is expected that, with the application of Laser Irradiation of Blood (ILIB) associated with photobiomodulation, there will be a faster reversal of dysgeusia symptoms in the group that will be applied laser therapy compared to the group that will only be simulated with light therapy. The time of dysgeusia reversal in both groups will also be observed.

pt-br

Espera-se que, com a aplicação da Irradiação Intravascular do Sangue com Laser (ILIB) associado a fotobiomodulação, haja a reversão mais rápida dos sintomas da disgeusia no grupo em que será aplicada a laserterapia comparado ao grupo que será somente simulada a terapia com luz. Também será observado o quesito tempo de reversão do quadro de disgeusia em ambos os grupos.

Contatos

- Contatos para questões públicas
 - Nome completo: Letícia Parreira
 - Endereço: Rua Francisco Braga, 157
 - Cidade: Campinas / Brazil
 - CEP: 13087392
 - Fone: +55 (19) 997283057
 - Email: lfsparreira@icloud.com
 - Afiliação: Pontifícia Universidade Católica de Campinas

- Contatos para questões científicas
 - Nome completo: Carlos Eduardo Fontana
 - Endereço: Av. John Boyd Dunlop s/n
 - Cidade: Campinas / Brazil
 - CEP: 13034-685
 - Fone: +55 (19) 997306703
 - Email: carlos.fontana@puc-campinas.edu.br
 - Afiliação: Pontifícia Universidade Católica de Campinas

- Contatos para informação sobre os centros de pesquisa
 - Nome completo: Carlos Eduardo Fontana
 - Endereço: Av. John Boyd Dunlop s/n
 - Cidade: Campinas / Brazil
 - CEP: 13034-685
 - Fone: +55 (19) 997306703
 - Email: carlos.fontana@puc-campinas.edu.br
 - Afiliação: Pontifícia Universidade Católica de Campinas

Links adicionais:

- [Download no formato ICTRP](#)

ANEXO C – TCLE
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
Dados de Identificação

Título do Projeto: **Estudo clínico da aplicação da fotobiomodulação no tratamento da disgeusia em pacientes pós-COVID-19.**

Pesquisador Responsável: Letícia Fernandes Sobreira Parreira

Nome do participante: _____

Data de Nascimento: ____/____/____ R.G.: _____

Telefone: () _____ Celular: () _____

Você está sendo convidado (a) para participar, como voluntário, do projeto de pesquisa “**ESTUDO CLÍNICO DA APLICAÇÃO DA FOTOBIMODULAÇÃO NO TRATAMENTO DA DISGEUSIA EM PACIENTES PÓS-COVID-19**”, de responsabilidade da pesquisadora Letícia Fernandes Sobreira Parreira.

Peço para que leia atentamente o que segue e me pergunte sobre qualquer dúvida que houver. Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, no caso aceite fazer parte deste estudo, assine ao final deste documento que consta em duas vias. Uma via pertencerá a você e outra ao pesquisador responsável. Em caso de recusa, você não sofrerá nenhuma penalidade.

Declaro ter sido esclarecido sobre os seguintes pontos:

1. O trabalho tem como objetivo verificar a melhora do distúrbio do paladar (disgeusia) através da aplicação do laser dentro da boca, em pontos como papilas gustativas e glândulas salivares.
2. A minha participação nessa pesquisa consistirá em receber a aplicação do laser na boca e relatar à pesquisadora responsável pelo estudo sobre a melhora do paladar e qualidade de vida.
3. Durante a execução da pesquisa, poderão ocorrer riscos que se limitam apenas aos olhos, sendo assim, necessário o uso de óculos de proteção durante todo o procedimento.

4. Ao participar desse trabalho, contribuirei diretamente com a ciência e futuramente com a população, pois existe uma intenção de que o distúrbio do paladar seja reduzido com o auxílio do laser.
5. A minha participação nesse projeto deverá ter a duração de até 2 meses, nos quais tenho ciência que será necessário informar a pesquisadora responsável os dados referentes a melhora do paladar.
6. Não terei nenhuma despesa ao participar da pesquisa e poderei deixar de participar ou retirar meu consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar e não sofrerei qualquer prejuízo.
7. Fui informado e estou ciente de que não há nenhum valor econômico, a receber ou a pagar por minha participação, no entanto, caso eu tenha qualquer despesa decorrente da participação na pesquisa, serei ressarcido.
8. Caso ocorra algum dano comprovadamente decorrente de minha participação no estudo, poderei ser compensado conforme determina a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.
9. Este estudo recruta novos pacientes através de meios de comunicação, como mensagens televisivas e por rádio, por redes sociais como *Facebook*, *Instagram*, *WhatsApp*, entre outros *blogs* e *sites*, visto que, a razão da seleção de pacientes por meio destes meios de comunicação é abranger o tratamento proposto para a maior quantidade de pessoas acometidas pelos sintomas pós-COVID-19 que ainda permanecem, para que haja uma melhora de cada caso.
10. Meu nome será mantido em sigilo, assegurando assim a minha privacidade e se eu desejar, terei livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências. Ou seja, tudo o que eu queira saber antes, durante e depois da minha participação.
11. Fui informado que os dados coletados serão empregados em futura publicação na literatura, não sendo possível a minha identificação e, portanto, exposição.
12. Conforme a Lei Geral de Proteção de Dados (LGPD), autorizo a utilização dos meus dados contidos em prontuário para a realização da pesquisa.

13. O projeto em questão foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade da PUC-Campinas, que poderá ser contatado para quaisquer esclarecimentos quanto à avaliação de caráter ético do projeto no telefone: (19) 3343-6777, e-mail: comitedeetica@puc-campinas.edu.br, endereço: Rua Professor Doutor Euryclides de Jesus Zerbini, nº 1546 – prédio A02 – térreo - Parque Rural Fazenda Santa Cândida, CEP: 13087-571, Campinas - SP. Horário de funcionamento: de segunda à sexta-feira, das 08h00 às 17h00. O contato também poderá ser feito com a pesquisadora responsável Leticia Fernandes Sobreira Parreira, celular: (19) 99728-3057, e-mail: lfsparreira@gmail.com.

Eu, _____
R.G. nº _____ declaro ter sido informado e concordo em participar, como voluntário, do projeto de pesquisa acima descrito.

Campinas, _____ de _____ de 20_____.

Assinatura do Participante

Assinatura do Pesquisador

ANEXO D



STANDARD PROTOCOL ITEMS: RECOMMENDATIONS FOR INTERVENTIONAL TRIALS

SPIRIT 2013 Checklist: Recommended items to address in a clinical trial protocol and related documents*

| Section/item | Item No | Description |
|---|---------|--|
| Administrative information | | |
| Title | 1 | Descriptive title identifying the study design, population, interventions, and, if applicable, trial acronym |
| Trial registration | 2a | Trial identifier and registry name. If not yet registered, name of intended registry |
| | 2b | All items from the World Health Organization Trial Registration Data Set |
| Protocol version | 3 | Date and version identifier |
| Funding | 4 | Sources and types of financial, material, and other support |
| Roles and responsibilities | 5a | Names, affiliations, and roles of protocol contributors |
| | 5b | Name and contact information for the trial sponsor |
| | 5c | Role of study sponsor and funders, if any, in study design; collection, management, analysis, and interpretation of data; writing of the report; and the decision to submit the report for publication, including whether they will have ultimate authority over any of these activities |
| | 5d | Composition, roles, and responsibilities of the coordinating centre, steering committee, endpoint adjudication committee, data management team, and other individuals or groups overseeing the trial, if applicable (see Item 21a for data monitoring committee) |
| Introduction | | |
| Background and rationale | 6a | Description of research question and justification for undertaking the trial, including summary of relevant studies (published and unpublished) examining benefits and harms for each intervention |
| | 6b | Explanation for choice of comparators |
| Objectives | 7 | Specific objectives or hypotheses |
| Trial design | 8 | Description of trial design including type of trial (eg, parallel group, crossover, factorial, single group), allocation ratio, and framework (eg, superiority, equivalence, noninferiority, exploratory) |
| Methods: Participants, interventions, and outcomes | | |

| | | |
|---|-----|--|
| Study setting | 9 | Description of study settings (eg, community clinic, academic hospital) and list of countries where data will be collected. Reference to where list of study sites can be obtained |
| Eligibility criteria | 10 | Inclusion and exclusion criteria for participants. If applicable, eligibility criteria for study centres and individuals who will perform the interventions (eg, surgeons, psychotherapists) |
| Interventions | 11a | Interventions for each group with sufficient detail to allow replication, including how and when they will be administered |
| | 11b | Criteria for discontinuing or modifying allocated interventions for a given trial participant (eg, drug dose change in response to harms, participant request, or improving/worsening disease) |
| | 11c | Strategies to improve adherence to intervention protocols, and any procedures for monitoring adherence (eg, drug tablet return, laboratory tests) |
| | 11d | Relevant concomitant care and interventions that are permitted or prohibited during the trial |
| Outcomes | 12 | Primary, secondary, and other outcomes, including the specific measurement variable (eg, systolic blood pressure), analysis metric (eg, change from baseline, final value, time to event), method of aggregation (eg, median, proportion), and time point for each outcome. Explanation of the clinical relevance of chosen efficacy and harm outcomes is strongly recommended |
| Participant timeline | 13 | Time schedule of enrolment, interventions (including any run-ins and washouts), assessments, and visits for participants. A schematic diagram is highly recommended (see Figure) |
| Sample size | 14 | Estimated number of participants needed to achieve study objectives and how it was determined, including clinical and statistical assumptions supporting any sample size calculations |
| Recruitment | 15 | Strategies for achieving adequate participant enrolment to reach target sample size |
| Methods: Assignment of interventions (for controlled trials) | | |
| Allocation: | | |
| Sequence Generation | 16a | Method of generating the allocation sequence (eg, computer-generated random numbers), and list of any factors for stratification. To reduce predictability of a random sequence, details of any planned restriction (eg, blocking) should be provided in a separate document that is unavailable to those who enrol participants or assign interventions |
| Allocation concealment mechanism | 16b | Mechanism of implementing the allocation sequence (eg, central telephone; sequentially numbered, opaque, sealed envelopes), describing any steps to conceal the sequence until interventions are assigned |
| Implementation | 16c | Who will generate the allocation sequence, who will enrol participants, and who will assign participants to interventions |
| Blinding (masking) | 17a | Who will be blinded after assignment to interventions (eg, trial participants, care providers, outcome assessors, data analysts), and how |

| | | |
|---|-----|--|
| | 17b | If blinded, circumstances under which unblinding is permissible, and procedure for revealing a participant's allocated intervention during the trial |
| Methods: Data collection, management, and analysis | | |
| Data collection methods | 18a | Plans for assessment and collection of outcome, baseline, and other trial data, including any related processes to promote data quality (eg, duplicate measurements, training of assessors) and a description of study instruments (eg, questionnaires, laboratory tests) along with their reliability and validity, if known. Reference to where data collection forms can be found, if not in the protocol |
| | 18b | Plans to promote participant retention and complete follow-up, including list of any outcome data to be collected for participants who discontinue or deviate from intervention protocols |
| Data management | 19 | Plans for data entry, coding, security, and storage, including any related processes to promote data quality (eg, double data entry; range checks for data values). Reference to where details of data management procedures can be found, if not in the protocol |
| Statistical methods | 20a | Statistical methods for analysing primary and secondary outcomes. Reference to where other details of the statistical analysis plan can be found, if not in the protocol |
| | 20b | Methods for any additional analyses (eg, subgroup and adjusted analyses) |
| | 20c | Definition of analysis population relating to protocol non-adherence (eg, as randomised analysis), and any statistical methods to handle missing data (eg, multiple imputation) |
| Methods: Monitoring | | |
| Data monitoring | 21a | Composition of data monitoring committee (DMC); summary of its role and reporting structure; statement of whether it is independent from the sponsor and competing interests; and reference to where further details about its charter can be found, if not in the protocol. Alternatively, an explanation of why a DMC is not needed |
| | 21b | Description of any interim analyses and stopping guidelines, including who will have access to these interim results and make the final decision to terminate the trial |
| Harms | 22 | Plans for collecting, assessing, reporting, and managing solicited and spontaneously reported adverse events and other unintended effects of trial interventions or trial conduct |
| Auditing | 23 | Frequency and procedures for auditing trial conduct, if any, and whether the process will be independent from investigators and the sponsor |
| Ethics and dissemination | | |
| Research ethics approval | 24 | Plans for seeking research ethics committee/institutional review board (REC/IRB) approval |
| Protocol amendments | 25 | Plans for communicating important protocol modifications (eg, changes to eligibility criteria, outcomes, analyses) to relevant parties (eg, investigators, REC/IRBs, trial participants, trial registries, journals, regulators) |

| | | |
|-------------------------------|-----|---|
| Consent or assente | 26a | Who will obtain informed consent or assent from potential trial participants or authorised surrogates, and how (see Item 32) |
| | 26b | Additional consent provisions for collection and use of participant data and biological specimens in ancillary studies, if applicable |
| Confidentiality | 27 | How personal information about potential and enrolled participants will be collected, shared, and maintained in order to protect confidentiality before, during, and after the trial |
| Declaration of interests | 28 | Financial and other competing interests for principal investigators for the overall trial and each study site |
| Access to data | 29 | Statement of who will have access to the final trial dataset, and disclosure of contractual agreements that limit such access for investigators |
| Ancillary and post-trial care | 30 | Provisions, if any, for ancillary and post-trial care, and for compensation to those who suffer harm from trial participation |
| Dissemination policy | 31a | Plans for investigators and sponsor to communicate trial results to participants, healthcare professionals, the public, and other relevant groups (eg, via publication, reporting in results databases, or other data sharing arrangements), including any publication restrictions |
| | 31b | Authorship eligibility guidelines and any intended use of professional writers |
| | 31c | Plans, if any, for granting public access to the full protocol, participant-level dataset, and statistical code |
| Appendices | | |
| Informed consent materials | 32 | Model consent form and other related documentation given to participants and authorised surrogates |
| Biological specimens | 33 | Plans for collection, laboratory evaluation, and storage of biological specimens for genetic or molecular analysis in the current trial and for future use in ancillary studies, if applicable |

*It is strongly recommended that this checklist be read in conjunction with the SPIRIT 2013 Explanation & Elaboration for important clarification on the items. Amendments to the protocol should be tracked and dated. The SPIRIT checklist is copyrighted by the SPIRIT Group under the Creative Commons "Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported" license.

ANEXO E
Questionário para a avaliação da disgeusia pós-COVID-19

Nome: _____

Data de Nascimento: ____ / ____ / ____ RG: _____

Semana: _____

Qual o sabor que você sentiu após a aplicação da gota na língua?

Apl. 1: Doce () **Salgado** () Azedo () **Amargo** () Sem sabor ()

Sabor aplicado: _____

Apl. 2: Doce () **Salgado** () Azedo () **Amargo** () Sem sabor ()

Sabor aplicado: _____

Apl. 3: Doce () **Salgado** () Azedo () **Amargo** () Sem sabor ()

Sabor aplicado: _____

Apl. 4: Doce () **Salgado** () Azedo () **Amargo** () Sem sabor ()

Sabor aplicado: _____

Após a identificação do sabor, qual a qualidade dele?

Apl. 1: Não senti o gosto () **Senti o gosto de forma reduzida** () Senti o gosto de forma normal, como se não tivesse a perda do paladar () **Senti o gosto de forma acentuada** ()

Apl. 2: Não senti o gosto () **Senti o gosto de forma reduzida** () Senti o gosto de forma normal, como se não tivesse a perda do paladar () **Senti o gosto de forma acentuada** ()

Apl. 3: Não senti o gosto () **Senti o gosto de forma reduzida** () Senti o gosto de forma normal, como se não tivesse a perda do paladar () **Senti o gosto de forma acentuada** ()

Apl. 4: Não senti o gosto () **Senti o gosto de forma reduzida** () Senti o gosto de forma normal, como se não tivesse a perda do paladar () **Senti o gosto de forma acentuada** ()

ANEXO F

Nome do paciente: _____

Quais desses alimentos e produtos você sentiu estranheza ao sentir o cheiro e/ou gosto?

| Semana: | | |
|--|------------|------------|
| Alimento / Produto | Sim | Não |
| Abacaxi | | |
| Banana | | |
| Limão | | |
| Outro tipo de fruta | | |
| Ovo | | |
| Carne | | |
| Frango | | |
| Peixe | | |
| Tomate/Molho de tomate | | |
| Cebola | | |
| Alho | | |
| Queijo | | |
| Presunto | | |
| Algum outro doce | | |
| Algum outro salgado | | |
| Consistência dos alimentos | | |
| Café | | |
| Água | | |
| Cheiro de queimado | | |
| Cheiro das fezes | | |
| Cheiro da cândida (água sanitária) | | |
| Outros produtos de limpeza | | |
| Shampoo/Sabonete | | |
| Cheiro do esmalte | | |
| Boca seca/Pouca salivação | | |
| Alguma outra alteração na salivação | | |
| Língua edemaciada | | |
| Em momentos de estresse, sentiu piora desses sentidos? | | |

Outro alimento não citado: _____

ANEXO G**Questionário de conhecimento geral do perfil do paciente**

Nome: _____

Data de Nascimento: ____ / ____ / ____ RG: _____

Qual sua idade? _____

Qual sua queixa principal?

Há quanto tempo teve o COVID-19?

Precisou de internação/oxigenação artificial?

Quais sintomas você teve?

Quais medicamentos foram prescritos?

Toma alguma medicação para alguma doença pré-existente?

De 0 a 10, quanto seu paladar e olfato alterado te incomodam?

0.....5.....10