



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

PATRÍCIA COSTA OLIVEIRA

**FOTOBIMODULAÇÃO COMO TERAPIA ADJUVANTE
PARA DISTÚRBIOS OLFATIVOS EM PÓS-COVID-19 E
RINITE ALÉRGICA:
EVIDÊNCIAS DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS**

Londrina
2025

PATRÍCIA COSTA OLIVEIRA

**FOTOBIMODULAÇÃO COMO TERAPIA ADJUVANTE
PARA DISTÚRBIOS OLFATIVOS EM PÓS-COVID-19 E
RINITE ALÉRGICA:
EVIDÊNCIAS DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade Estadual de Londrina - UEL, como
requisito parcial para a obtenção do título de Doutora
em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Marco Aurélio Fornazieri.

Londrina
2025

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

O48f Oliveira, Patrícia Costa .
FOTOBIMODULAÇÃO COMO TERAPIA ADJUVANTE PARA DISTÚRBIOS OLFATIVOS EM PÓS-COVID-19 E RINITE ALÉRGICA: EVIDÊNCIAS DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS. / Patrícia Costa Oliveira. - Londrina, 2025.
74 f. : il.

Orientador: Marco Aurélio Fornazieri.
Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2025.
Inclui bibliografia.

1. Fotobiomodulação - Tese. 2. Laserterapia - Tese. 3. Disfunção olfatória - Tese. 4. Rinite alérgica - Tese. I. Fornazieri, Marco Aurélio . II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

CDU 61

PATRÍCIA COSTA OLIVEIRA

**FOTOBIMODULAÇÃO COMO TERAPIA ADJUVANTE
PARA DISTÚRBIOS OLFATIVOS EM PÓS-COVID-19 E
RINITE ALÉRGICA:
EVIDÊNCIAS DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade Estadual de Londrina - UEL, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dr. Marco Aurélio Fornazieri
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof. Dr. Richard Louis Voegels
Universidade de São Paulo - USP

Prof. Dr. Antônio Marcelo Barbante Casella
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Profa. Dra. Camila Salvador Sestário
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Profa. Dra. Ellen Cristina Duarte Garcia
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Londrina, 18 de agosto de 2025.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente à Deus, cuja presença e sustento foram fundamentais em minha trajetória, sem Sua força eu não teria alcançado este objetivo.

Agradecer à minha família, meu marido João Correia, meus filhos Luísa Oliveira Correia e João Pedro Oliveira Correia, minha mãe Mariá Borges da Costa que têm sido meu suporte inabalável, oferecendo amor e paciência constantes em todos os momentos.

Gostaria de expressar minha sincera gratidão ao meu orientador, Marco Aurélio Fornazieri, por sua dedicação exemplar e empenho na realização deste projeto. Agradeço pela valiosa oportunidade de aprendizado e pela paciência demonstrada no meu processo de ensino.

Um agradecimento especial à minha filha, Luísa Oliveira Correia, pela parceria nas atividades da pesquisa e pelo apoio incondicional em todos os momentos. Sua presença fez esta jornada ainda mais significativa.

Quero agradecer à Natália Dias Lopes por toda a ajuda técnica e amizade.

Agradeço ao GEM (Grupo de Excelência Médica) que muito contribuiu para o desenvolvimento e aprimoramento deste trabalho.

Agradeço a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio institucional e financeiro para realização desta tese.

“ Desafios são o que tornam a vida interessante;
superá-los é o que a torna significativa. ”

Joshua J. Marine

RESUMO

OLIVEIRA, Patrícia Costa. **Fotobiomodulação como terapia adjuvante para distúrbios olfativos em Pós-COVID-19 e rinite alérgica: evidências de ensaios clínicos randomizados.** 2025. 74 f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2025.

A Terapia de Fotobiomodulação (TFBM) é uma abordagem não invasiva que utiliza fótons do espectro vermelho ao infravermelho para modular processos biológicos, apresentando propriedades anti-inflamatórias e regenerativas. Este estudo investigou a eficácia da TFBM como tratamento adjuvante para distúrbios olfativos em pacientes pós-COVID-19 e em indivíduos com Rinite Alérgica (RA). No primeiro estudo, foi realizado um ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, que recrutou 81 pacientes com distúrbios olfativos após infecção por SARS-CoV-2 (1 a 12 meses). Os participantes foram alocados aleatoriamente em três grupos: controle, exposição à luz vermelha e exposição à luz infravermelha. A TFBM foi aplicada duas vezes por semana durante cinco semanas, associada ao uso de prednisolona (40 mg por cinco dias) e treinamento olfativo por 90 dias a partir do primeiro dia de aplicação do laser. Os desfechos avaliados incluíram os escores do Teste de Identificação de Cheiros da Universidade da Pensilvânia (UPSIT®) e escores subjetivos de quimiossensação, coletados antes da primeira sessão e três meses após. Os resultados mostraram que os pacientes submetidos à PBMT infravermelha apresentaram uma melhora significativa nos escores do UPSIT® (+4,6 pontos, IC 95%: 1,5 – 7,8, $p=0,004$) e uma tendência positiva nos escores subjetivos de olfato. As taxas de resposta foram de 26,1% (IC 95%: 6,7-45,5) no grupo controle, 43,5% (IC 95%: 21,6-65,4) no grupo vermelho e 68% (IC 95%: 48,3-87,7) no grupo infravermelho. Não foram relatados eventos adversos significativos. No segundo estudo, também um ensaio clínico randomizado e controlado por placebo, 62 pacientes com RA foram avaliados. Os participantes receberam PBMT duas vezes por semana, totalizando 8 sessões em um mês. O grupo controle consistiu em 29 pacientes que utilizaram um dispositivo não emissor de luz, enquanto 33 pacientes no grupo de terapia a laser foram tratados com um protocolo de 6 J de luz vermelha e infravermelha administrada de forma intranasal, além de 1 J de luz infravermelha aplicada externamente ao nariz. Avaliações objetivas, psicofísicas e subjetivas da obstrução nasal e da função olfativa foram realizadas antes e após o tratamento. Os resultados indicaram melhorias significativas em diversos parâmetros nasais e respiratórios, com o pico de fluxo nasal inspiratório (PFNI) mostrando melhora significativa ($p < 0,001$) e a Escala de Avaliação de Sintomas de Obstrução Nasal (NOSE) apresentando uma melhora notável ($p = 0,048$). O Teste de Avaliação de Controle da Rinite (RCAT) também refletiu uma melhora significativa dos sintomas na última semana ($p = 0,035$), enquanto o UPSIT® não mostrou alteração significativa na função olfativa ($p = 0,251$). Os dados sugerem que a TFBM, especialmente no comprimento de onda infravermelho, é uma opção segura e eficaz no tratamento de distúrbios olfativos pós-COVID-19 quando combinada com corticosteroides sistêmicos por cinco dias e 90 dias de treinamento olfativo. Além disso, a TFBM se apresenta como uma alternativa terapêutica promissora para pacientes com RA, oferecendo uma opção viável para aqueles que não toleram medicamentos convencionais.

Palavras-chave: Fotobiomodulação; Laserterapia; Disfunção olfatória; Rinite alérgica; Olfato.

ABSTRACT

OLIVEIRA, Patrícia Costa. **Photobiomodulation as an adjuvant therapy for olfactory disorders in post-COVID-19 patients and those with allergic rhinitis: evidence from randomized clinical trials.** 2025. 74 p. Doctoral Thesis in Health Sciences - State University of Londrina, Londrina, 2025.

Photobiomodulation Therapy (PBMT) is a non-invasive approach that utilizes photons from the red to infrared spectrum to modulate biological processes, exhibiting both anti-inflammatory and regenerative properties. This study aimed to evaluate the efficacy of PBMT as an adjunctive treatment for olfactory disorders in post-COVID-19 patients and individuals with allergic rhinitis (AR). The initial investigation was a randomized, placebo-controlled clinical trial involving 81 patients experiencing olfactory disorders following SARS-CoV-2 infection (1 to 12 months post-infection). Participants were randomly assigned to three groups: a control group, a red light exposure group, and an infrared light exposure group. Infrared PBMT was administered bi-weekly for five weeks, in conjunction with prednisolone (40 mg for five days) and olfactory training over 90 days from the first day of laser application. The outcomes assessed included scores from the University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT®) and subjective chemosensory scores, recorded before the first session and three months thereafter. Results indicated that patients receiving infrared PBMT experienced a significant enhancement in UPSIT® scores (+4.6 points, 95% CI: 1.5–7.8, $p=0.004$) and a positive trend in subjective olfactory scores. Response rates were 26.1% (95% CI: 6.7-45.5) in the control group, 43.5% (95% CI: 21.6-65.4) in the red group, and 68% (95% CI: 48.3-87.7) in the infrared group, with no significant adverse events reported. The second study, also a randomized, placebo-controlled clinical trial, evaluated 62 patients with allergic rhinitis. Participants received PBMT twice weekly, totaling eight sessions over one month. The control group consisted of 29 patients using a non-light-emitting device, while 33 patients in the PBMT group were treated with a protocol of 6 J of red and infrared light administered intranasally, supplemented by 1 J of infrared light applied externally to the nose. Objective, psychophysical, and subjective assessments of nasal obstruction and olfactory function were conducted before and after treatment. The results demonstrated significant improvements across several nasal and respiratory parameters, with peak nasal inspiratory flow (PNIF) showing marked improvement ($p < 0.001$) and the Nasal Obstruction Symptom Assessment Scale (NOSE) reflecting a notable enhancement ($p = 0.048$). The Rhinitis Control Assessment Test (RCAT) indicated significant symptom improvement in the preceding week ($p = 0.035$), while the UPSIT® scores showed no significant change in olfactory function ($p = 0.251$). Collectively, these findings suggest that PBMT, particularly at infrared wavelengths, is a safe and effective treatment option for olfactory disorders following COVID-19, especially when combined with systemic corticosteroids for five days and a 90-day olfactory training regimen. Furthermore, PBMT emerges as a promising therapeutic alternative for patients with allergic rhinitis, providing a viable solution for those who do not tolerate conventional medications.

Key words: Photobiomodulation; Lasertherapy; Olfactory dysfunction; Allergic rhinitis; Olfaction.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – <i>Modelo para anosmia/hiposmia induzida pelo SARS-CoV-2 na COVID-19 com base em resultados obtidos de pacientes e de modelos animais</i>	16
Figura 2 – <i>Teste UPSIT® com quatro livretos de 10 páginas, cada um contendo tiras microencapsuladas de odores</i>	18
Figura 3 – <i>Treinamento olfatório com 4 frascos contendo álcool fenil etílico, eugenol, citronela e eucalipto</i>	19
Figura 4 – <i>Máscara de silicone acolchoada que deve cobrir as regiões nasal e oral, conectada a um tubo acrílico</i>	23
Figura 5 – <i>Representação gráfica do espectro eletromagnético</i>	25
Figura 6 – <i>Resposta biológica das células irradiadas com laser, que evidencia uma alteração na atividade mitocondrial de oxidação e redução, desencadeando uma série de reações bioquímicas</i>	26
Figura 7 – <i>Comprimentos de onda e a profundidade de ação na pele</i>	28
Figura 8 – <i>Janela terapêutica relativa à escolha da dose a ser aplicada</i>	29
Figura 9 – <i>Um diagrama de fluxo do recrutamento do estudo de acordo</i>	31
Figura 10 – <i>Paciente em terapia de fotobiomodulação para tratar a perda olfatória</i>	33
Figura 11 – <i>Fluxograma de recrutamento para estudos de acordo com as diretrizes do CONSORT</i>	35
Figura 12 – <i>Paciente em terapia de fotobiomodulação para tratar a rinite alérgica</i>	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – <i>Classificação da função olfatório pelo teste olfatório</i>	34
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

RNA	Ácido ribonucleico
ATP	Adenosina trifosfato
ACE2	Angiotensin converting enzyme 2
SUS	Células de sustentação
COVID-19	Corona Virus Disease 2019
CO	Corticosteroides Orais
LED	Diodo emissor de luz
EUA	Estados Unidos da América
FDA	Food and Drug Administration
IgE	Imunoglobulina E
J	Joule
LASER	Light Amplification Stimulated Emission Radiation
nm	Nanometro
NOSE	Nasal Obstruction Symptom Evaluation
ORNs	Neurônios receptores olfatórios
NADH	Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo
OMS	Organização Mundial de Saúde
PRO	Patient-reported outcome
PFNI	Pico de Fluxo Nasal Inspiratório
RA	Rinite Alérgica
SARS-Cov-2	Severe Acute Respiratory Syndrome – Related Coronavirus 2
TMPRSS2	Serina Protease Transmembrana 2
UPSIT	University of Pennsylvania Smell Identification Test

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	REVISÃO DE LITERATURA	15
2.1	Covid e a disfunção olfatória	15
2.1.1	Teste olfatório UPSIT®	17
2.1.2	Treinamento olfatório (TO).....	18
2.1.3	Corticoide.....	19
2.2	Rinite Alérgica	20
2.2.1	Pico de fluxo nasal inspiratório (PFNI)	22
2.2.2	Nasal obstruction symptom evaluation (NOSE).....	23
2.2.3	Rhinitis control assesment test (RCAT).....	24
2.3	Terapia de fotobiomodulação	24
3	OBJETIVOS	
3.1	Objetivo geral	29
3.2	Objetivos específicos	30
4	MATERIAIS E MÉTODOS	30
4.1	Artigo 1	30
4.1.1	Participantes	31
4.1.2	Delineamento experimental.....	32
4.1.3	Teste de identificação do olfato da universidade da Pensilvânia	33
4.1.4	Análise estatística	34
4.2	Artigo 2	34
4.2.1	Participantes	35
4.2.2	Delineamento experimental.....	35
4.2.3	Testes	36
4.2.3.1	Teste de identificação do olfato da universidade da Pensilvânia	36
4.2.3.2	Pico de fluxo nasal inspiratório (PFNI)	37
4.2.3.3	Nasal obstruction symptom evaluation (NOSE).....	37
4.2.3.4	Teste de avaliação de controle da rinite (RCAT)	37
4.2.4	Análise estatística	37
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	38

5.1	“Efficacy of the adjunctive use of photobiomodulation therapy in olfactory disorders in post-COVID-19 patients: a randomized controlled trial.”	39
5.2	“Efficacy of using Photobiomodulation therapy in allergic rhinitis: a placebo-controlled randomized clinical trial. “	46
6	CONCLUSÕES.....	54
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	55
	REFERÊNCIAS	56
	ANEXOS.....	64
	ANEXO A – Questionário dados gerais do artigo 1.....	65
	ANEXO B – Questionário específico para o Olfato do artigo 1.....	66
	ANEXO C – Folha de respostas do teste UPSIT® para os artigos 1e 2	67
	ANEXO D – Questionário dados gerais do artigo 2.....	68
	ANEXO E – Pico de fluxo nasal inspiratório (PFNI).....	69
	ANEXO F – Nasal obstruction symptom evaluation (NOSE)	70
	ANEXO G – Teste de avaliação de controle da rinite (RCAT).....	71
	ANEXO H – Termo de consentimento livre e esclarecido - artigo 1	72
	ANEXO I – Termo de consentimento livre e esclarecido - artigo 2	73

1. INTRODUÇÃO

A COVID-19, causada pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), tem se mostrado uma manifestação multifatorial, com impacto significativo sobre a função olfativa e gustativa (HAN, A. Y.,2020). Evidências sugerem que um número considerável de pacientes com COVID-19 desenvolveu anosmia ou hiposmia, juntamente com distúrbios gustativos como a disgeusia (HOPKINS, C.; SURDA, P.; KUMAR, N.,2020). Para avaliar a perda olfatória, um dos testes mais utilizados é o University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT®), desenvolvido por pesquisadores americanos na década de 1980 (DOTY, R. L. et al.,1984). Esse teste foi traduzido, padronizado e validado para a população brasileira em 2015 (FORNAZIERI, M. A. et al.,2015), tornando-se uma ferramenta valiosa para a identificação e monitoramento de disfunções olfativas.

A rinite alérgica (RA) é uma condição inflamatória da mucosa nasal caracterizada por uma resposta de hipersensibilidade do tipo I, mediada por imunoglobulina E (IgE), em indivíduos sensibilizados pela exposição a alérgenos ambientais (IBIAPINA, C. DA C. et al.,2008). Os sintomas clássicos incluem espirros, rinorreia, congestão nasal e prurido, além de manifestações oculares como coceira e lacrimejamento (CANONICA, G. W.; COMPALATI, E.,2009). O tratamento da RA engloba estratégias de prevenção de alérgenos, além do uso de corticosteroides intranasais, anti-histamínicos, anticolinérgicos e irrigação nasal com solução salina, além de possíveis terapias de imunoterapia (BOUSQUET, J. et al.,2008). Para a detecção dos sintomas da RA, testes como o Rinosinusitis Common Assessment Tool (RCAT), o Pico de Fluxo Nasal Inspiratório (PFIN), o Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE) e o University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT®) têm se mostrado instrumentais, auxiliando na avaliação da gravidade e no acompanhamento da doença (DOTY, R. L. et al.,1984; FOKKENS, W.,2007.; MELTZER, E. O. et al.,2013; NATHAN, R. A. et al.,2005).

Apesar dos avanços nas intervenções tradicionais, a eficácia do tratamento na disfunção olfatória e na rinite alérgica muitas vezes é limitada, resultando em muitos pacientes incapazes de alcançar os níveis desejados de recuperação. Além disso, as terapias farmacológicas frequentemente acarretam efeitos colaterais indesejados, levando à crescente busca por alternativas mais seguras e efetivas (CHEN, R.,2022; KACZYNSKA, A. et al.,2022;). Nesse contexto, a terapia de fotobiomodulação (TFBM) desponta como uma solução inovadora e promissora. Essa técnica utiliza lasers que emitem luz nos espectros vermelho e infravermelho, estimulando eventos fotofísicos e fotoquímicos em células e tecidos biológicos resultando na modulação de processos celulares que podem atenuar a inflamação e promover a regeneração (AISAITI, A. et al.,2021; JANKAEW, A. et al.,2023; WANG, H. et al.,2023; ZANELLA, P. A. et al., 2022).

Este ensaio clínico randomizado e controlado por placebo investigou a eficácia da terapia de fotobiomodulação (TFBM) como uma abordagem adjuvante no tratamento de distúrbios olfativos em pacientes pós-COVID-19 e aqueles com rinite alérgica. Foram analisados os efeitos da TFBM nos diferentes grupos utilizando uma combinação de testes objetivos e subjetivos, proporcionando uma avaliação abrangente das suas potencialidades terapêuticas.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 COVID-19 e a disfunção olfatória

A COVID-19 é uma doença viral infecciosa, causada pelo vírus SARS-CoV-2, com alto potencial de propagação e patogenicidade, tendo provocado mudanças significativas na saúde pública global desde seu surgimento (FANTOZZI, P. J.,2020). Embora a doença tenha sido identificada pela primeira vez em dezembro de 2019, a Organização Mundial da Saúde só declarou pandemia em 11 de março de 2020 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020). Mesmo que os indivíduos infectados com SARS-CoV-2 possam ser assintomáticos, a doença também pode se apresentar como uma doença leve do trato respiratório superior; no entanto, muitos pacientes apresentam pneumonia viral grave que leva à insuficiência respiratória e, em muitos casos, à morte (HAN, A. Y.,2020). Atualmente, milhões de pessoas em todo o mundo apresentam ou já apresentaram um ou mais sintomas ou sequelas da doença do coronavírus 2019 (COVID-19), conhecida como COVID longa (DEMKO, Z. O. et al.,2024).

Durante os primeiros dois anos da pandemia, uma das manifestações clínicas mais frequentemente relatadas por pacientes foi a presença de distúrbios olfativos (ZIUZIA-JANUSZEWSKA, L.; JANUSZEWSKI, M.,2022). Estes distúrbios, que incluem a anosmia (perda total do olfato) e hiposmia (diminuição do olfato), têm se mostrado não apenas desafiadores, mas também indicativos da infecção viral pelo SARS-CoV-2, que, por sua vez, pode ocasionar uma série de consequências a longo prazo (MENG, X.,2020). Estudos demonstraram que o vírus infecta células do epitélio olfativo e desencadeia um intenso processo inflamatório, caracterizado pela liberação de quantidades elevadas de citocinas e compostos neurotóxicos. Esses fatores contribuem para hipoperfusão vascular, o que culmina na morte de neurônios olfativos e na diminuição da expressão de receptores de odor (COOPER, K. W. et al.,2020; ZIUZIA-JANUSZEWSKA, L.; JANUSZEWSKI, M.,2022).

De acordo com Bilinska, K. e Butowt, R. (2021) a anosmia associada à COVID-19 pode ser decorrente do dano direto aos neurônios receptores olfatórios (ORNs), embora a relação entre anosmia e outros vírus respiratórios ainda não esteja completamente esclarecida. Inicialmente, Butowt, R. e Bilinska, K (2020) sugeriram que um mecanismo

envolvendo células neuronais do epitélio olfatório poderia ser relevante, com base em análises de microarrays que revelaram a ausência de ACE2 nos ORNs, sem identificar quais células não neuronais expressavam esse receptor. Estudos mais recentes, no entanto, demonstraram que as células de sustentação (SUS), juntamente com células progenitoras/tronco e glândulas de Bowman, são as principais responsáveis pela expressão de ACE2 e TMPRSS2 (BILINSKA, K. et al.,2020; BRANN, D. H. et al.,2020; FODOULIAN, L. et al.,2020). Isso indica que as SUS, expostas ao ambiente externo, podem ser os alvos primários do SARS-CoV-2, uma vez que a infectividade do vírus depende da ligação ao receptor ACE2 do hospedeiro (figura1). Além disso, danos às células SUS podem comprometer a percepção olfativa, mesmo sem afetar diretamente os neurônios olfativos. As células SUS desempenham funções essenciais, como a desintoxicação de substâncias químicas voláteis e a endocitose de complexos de proteínas ligadas a odorantes, facilitando a transdução de sinais. Elas também fornecem glicose aos cílios das ORNs, crucial para atender às demandas energéticas desse processo. Assim, o comprometimento das células SUS em decorrência da infecção viral pode inibir a capacidade de percepção de odores pelos ORNs adjacentes, impactando negativamente o sentido olfativo do indivíduo (BILINSKA, K., BUTOWT, R.,2021).

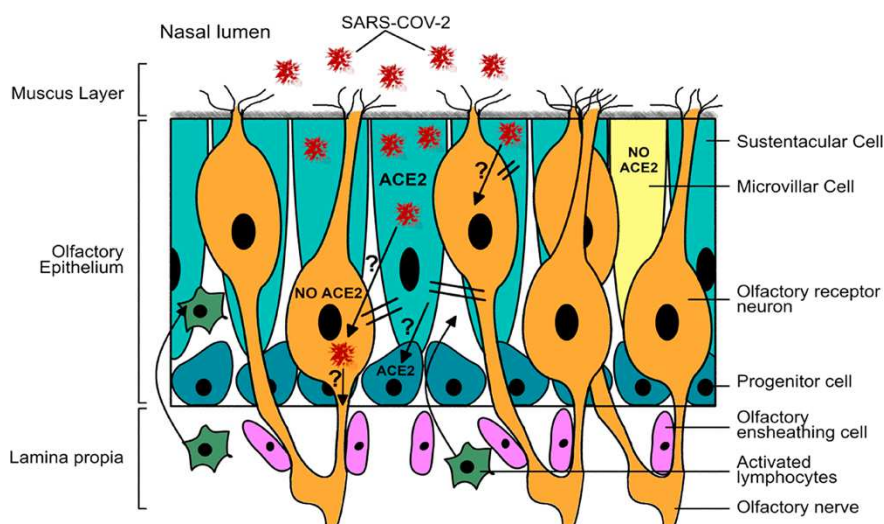


Figura1. Modelo para anosmia/hiposmia induzida pelo SARS-CoV-2 na COVID-19 com base em resultados obtidos de pacientes e de modelos animais. Fonte: BILINSKA, K.; BUTOWT, R., 2020.

A recuperação olfativa é um processo que, em média, ocorre em cerca de 15 dias em pacientes infectados (CHARY, E. et al.,2020; LECHIEN, J. R.,2020). No entanto, pesquisas indicam que mais de 20% dos pacientes continuam a relatar disfunção olfativa mesmo após dois anos do diagnóstico (GLEZER, I. et al.,2021; KHAN, A. M.,2022; LECHIEN, J. R.; VAIRA, L. A.; SAUSSEZ, S.,2023; RAAD, N. et al.,2021). Essa persistência desafia as abordagens terapêuticas convencionais, que incluem métodos como treinamento olfativo,

medicamentos tópicos intranasais e agentes anti-inflamatórios orais (HUMMEL, T. et al.,2017; PATEL, Z. M. et al.,2022).

O treinamento olfativo, em particular, se destaca como uma das principais formas de tratamento (DAMM, M. et al. ,2014). Ademais, uma variedade de vitaminas, minerais e suplementos nutricionais tem sido sugerida como benéfica. Entre essas opções, destacam-se intervenções que envolvem a utilização de vitamina A de forma intranasal, que visa nutrir o epitélio olfativo (O'BYRNE, L. et al.,2021). Antagonistas do glutamato e derivados da xantina também têm sido avaliados como possíveis alternativas no tratamento de distúrbios olfativos pós-virais. A acupuntura tradicional chinesa também foi estudada em estudos limitados de baixo nível, mostrando melhorias clinicamente significativas nas pontuações do UPSIT entre um pequeno grupo de pacientes com risco mínimo relacionado ao tratamento. (WU, T. J.; YU, A. C.; LEE, J. T.,2022). Outras terapias utilizadas em disfunções olfativas não relacionadas à COVID-19, como teofilina, vitamina A, ômega-3 e zinco, foram investigadas, mas carecem de evidências contundentes que apoiem seu uso. Infelizmente, os efeitos desses tratamentos raramente atingem níveis normosmicos (WEBSTER, K. E. et al.,2021). Entretanto, a eficácia dessas abordagens é frequentemente limitada, e muitos pacientes não alcançam os níveis esperados de recuperação. Além disso, as intervenções farmacológicas estão frequentemente associadas a efeitos colaterais indesejados, o que leva à busca por alternativas mais seguras e eficazes (BON, L.,2021; STADIO, D.,2022; DE FREITAS, L.; FREITAS, M. R.,2016).

O olfato desempenha uma função fundamental na vida cotidiana das pessoas. Ele facilita a interação dos indivíduos com o ambiente, está relacionado à qualidade de vida, afeta aspectos emocionais e ajuda na identificação de perigos, como vazamentos de gás e alimentos estragados (DEEMS, D. A. et al.,1991; MIWA, T. et al.,2001). Além disso, o olfato exerce influência sobre a alimentação. O sabor final percebido dos alimentos resulta da combinação das experiências gustativas e olfativas; assim, o olfato pode afetar as escolhas e a ingestão de alimentos (DEEMS, D. A. et al.,1991; MIWA, T. et al.,2001). A perda do olfato pode levar à diminuição do interesse pela alimentação e à perda de peso (DEEMS, D. A. et al.,1991), além de favorecer um aumento no consumo de sal e açúcar (HENKIN, R. I.,2014), o que pode contribuir para o desenvolvimento de doenças como obesidade, hipertensão e diabetes.

2.1.1 Teste olfatório

Um dos principais testes para avaliar o olfato é o University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT[®]), que foi criado por pesquisadores americanos na década

de 1980 (DOTY, R. L. et al.,1984). Em 2015, esse teste ganhou uma versão traduzida, padronizada e validada para a população brasileira (FORNAZIERI, M. A. et al.,2015) (figura 2). O teste consiste na identificação de 40 odores que estão impregnados em páginas; ao serem riscadas, liberam os aromas. O paciente deve selecionar qual das quatro alternativas melhor descreve o cheiro. Com a pontuação final, é possível classificar a capacidade olfativa do indivíduo em normosmia, hiposmia (leve, moderada e grave) e anosmia, levando em consideração o sexo do paciente (FORNAZIERI, M. A. et al.,2015).

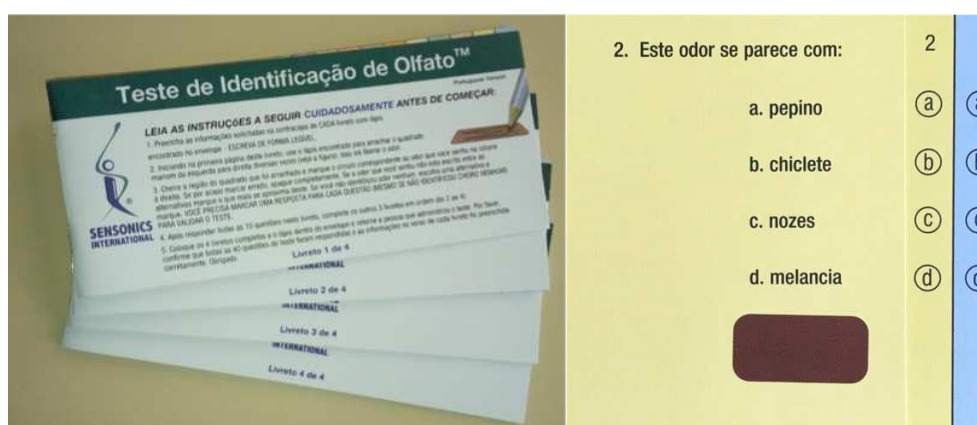


Figura 2. Teste UPSIT® com quatro livretos de 10 páginas, cada um contendo tiras microencapsuladas de odores. Fonte: Próprio autor.

2.1.2 Treinamento olfatório (TO)

É amplamente reconhecido que a exposição a odores pode promover a melhora na função olfativa. Estudos mostram que a inalação repetida de diferentes aromas em indivíduos saudáveis resulta em um aumento significativo na sensibilidade olfativa (DALTON, P.; DOOLITTLE, N.; BRESLIN, P. A. S.,2002; RABIN, M. D.; CAIN, W. S.,1986), além de favorecer a recuperação de pacientes com perda olfativa pós-viral (DAMM, M. et al.,2014; HUMMEL, T. et al.,2009), e ajudar a prevenir a deterioração do olfato em idosos (SCHRIEVER, V. A. et al.,2014). Além disso, pacientes com doença de Parkinson que participaram do treinamento olfatório apresentaram melhorias significativas em sua capacidade olfativa (HAEHNER, A. et al.,2013).

O TO envolve a repetição da inalação de cheiros específicos que, com o tempo, ajudam a reabilitar e recalibrar os neurotransmissores responsáveis pela percepção dos aromas. Esse treinamento pode ser feito com quatro odores: álcool fenilílico (cheiro de rosas), eucaliptol (cheiro de eucalipto), citronela (cheiro cítrico) e eugenol (cheiro de cravo) (HUMMEL, T. et al.,2009) (figura 3). Essas essências são seguras e não causam desconforto

nasal. Para realizar o treinamento, basta levar os frascos até o nariz e inalar profundamente por 20 segundos (10 segundos em cada narina). Isso deve ser repetido para cada uma das quatro essências, duas vezes ao dia (NEGOIAS, S.; PIETSCH, K.; HUMMEL, T.,2017; WHITCROFT, K. L.; HUMMEL, T.,2020).



Figura 3. Treinamento olfatório com 4 frascos contendo álcool fenil etílico, eugenol, citronela e eucaliptol. Fonte: Próprio autor.

2.1.3 Corticoide

Os corticosteroides, tanto orais quanto tópicos, têm se mostrado uma opção terapêutica potencial interessante para o tratamento da disfunção olfativa em pacientes com distúrbios relacionados à COVID-19. Embora o uso prolongado de corticosteroides orais (CO) não seja recomendado devido aos seus potenciais efeitos adversos, a sua administração em curto prazo pode oferecer benefícios significativos (SHU, C.-H. et al.,2012). Estudos indicam que os corticosteroides orais não estão associados à piora da gravidade da COVID-19, o que reforça a sua utilização em casos específicos (SAUSSEZ, S. et al.,2021).

Os efeitos colaterais dos corticosteroides orais, que afetam uma porcentagem relevante de pacientes, geralmente não exigem a descontinuação da terapia e, em sua maioria, são leves e regressam espontaneamente (SAUSSEZ, S. et al.,2021). É importante notar que alguns desses efeitos, como dores de cabeça, são sintomas comuns da COVID-19 e podem não ser diretamente relacionados ao uso dos corticosteroides. O tratamento com CO parece contribuir para uma recuperação mais rápida da função olfativa, resultando em um número maior de pacientes alcançando limiares normais (SHU, C.-H. et al.,2012).

No início da pandemia, a Organização Mundial da Saúde (OMS) desaconselhou o uso de corticosteroides orais. No entanto, um estudo realizado por (SWAIN, S.; PANI, S.,2021) revelou que os corticosteroides sistêmicos podem melhorar a sensação olfativa em infecções virais do trato respiratório superior. Além disso, evidências crescentes indicam que esses medicamentos oferecem um benefício significativo na mortalidade de casos graves de COVID-19, contribuindo também para a recuperação da função olfativa em pacientes que apresentam disfunção olfativa pós-viral.

2.2 Rinite Alérgica

A rinite alérgica (RA) é clinicamente definida como uma condição sintomática caracterizada por um processo inflamatório mediado por imunoglobulina E (IgE), após a exposição da mucosa nasal a um ou mais alérgenos (BOUSQUET, J.; VAN CAUWENBERGE, P.; KHALTAEV, N.,2001; CANONICA, G. W.; COMPALATI, E.,2009; WISE, S. K. et al.,2023). Subdividida em intermitente ou persistente, classificada quanto à gravidade em leve, moderada ou grave (BOUSQUET, J.; VAN CAUWENBERGE, P.; KHALTAEV, N.,2001), a RA se manifesta por sintomas nasais clássicos, incluindo espirros, coceira nasal, rinorreia e obstrução nasal, que podem ocorrer isoladamente ou em combinação (MIMS, J. W.,2014; WANG, W. et al.,2016; WISE, S. K. et al.,2023). Estes sintomas ocorrem durante dois ou mais dias consecutivos por mais de 1 hora na maioria dos dias (International Consensus Report on the diagnosis and management of rhinitis,1994). As comorbidades associadas abrangem asma, dermatite atópica, conjuntivite alérgica, pólipos nasais, sinusite e apneia do sono (BOUSQUET, J.; VAN CAUWENBERGE, P.; KHALTAEV, N.,2001; GU, W. et al.,2023). Essas manifestações sistêmicas contribuem para a deterioração da qualidade de vida dos pacientes, levando à fadiga, dores de cabeça e dificuldades de atenção e aprendizado (BOUSQUET, J. et al.,2008; CAO, Y. et al.,2018; SMALL, P.,2018).

Apesar de sua alta prevalência, a RA continua sendo uma doença subdiagnosticada e subtratada (CALDEIRA, L. et al., 2021), sendo estimado que um terço dos pacientes com alergias nunca consulte um médico (CANONICA, G. W.; COMPALATI, E., 2009). Um desafio clínico significativo é que muitos pacientes não buscam atendimento médico, percebendo seus sintomas como “normais” ou triviais, apesar do impacto em suas vidas sociais (BOUSQUET, J. J. et al., 2019; MOURA, R., 2019), o que pode resultar em uma subestimação do número real de casos (CANONICA, G. W.; COMPALATI, E., 2009). O diagnóstico de rinite alérgica costuma ser simples, mas em alguns casos pode apresentar dificuldades, pois muitos pacientes não reconhecem os sintomas da rinite como prejudiciais à

sua vida social, escolar e profissional, resultando em absenteísmo no trabalho e na escola. O diagnóstico é baseado na coordenação entre um histórico típico de sintomas alérgicos e testes diagnósticos.

Ainda assim, mesmo com sintomas menos graves, a rinite alérgica está entre as dez razões mais comuns para a busca de atendimento primário à saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010). Os sintomas da rinite alérgica, independentemente da presença de asma, contribuem para a piora da qualidade de vida dos pacientes, uma vez que podem levar a fadiga, cefaleias, dificuldades de atenção e aprendizado, além de outros distúrbios sistêmicos como apneia do sono (IBIAPINA, C. DA C. et al., 2008). Além disso, muitos gatilhos não alérgicos podem induzir sintomas nasais que mimetizam a rinite alérgica, incluindo medicamentos (como aspirina e outros anti-inflamatórios não esteroides), agentes ocupacionais, alimentos, fatores físicos, emocionais e químicos, e infecções virais (BOUSQUET, J. et al., 2008).

Estudos epidemiológicos indicam que a prevalência da RA aumentou progressivamente nas últimas três décadas em nações desenvolvidas e industrializadas, afetando atualmente até 40% da população global (IZQUIERDO-DOMÍNGUEZ, A.; VALERO, A. L.; MULLOL, J., 2013; SMALL, P., 2018; WANG, W. et al., 2016). Em alguns países, mais de 50% dos adolescentes relatam sintomas de rinite alérgica (SEARS, M. R. et al., 1993). Com base em uma estimativa conservadora, a rinite alérgica atinge mais de 500 milhões de pessoas em todo o mundo. Atualmente, a rinite e outras doenças alérgicas são tratadas com seriedade, e a União Europeia, assim como países como o Canadá, implementaram programas específicos para compreender, gerenciar e prevenir essas condições (BOUSQUET, J. et al., 2008). Estima-se que 1 em cada 6 indivíduos nos EUA possa ter RA, gerando de US\$ 2 bilhões a US\$ 5 bilhões em despesas médicas diretas anualmente e até US\$ 2 bilhões a US\$ 4 bilhões em perda de produtividade devido à perda de trabalho e comparecimento (XU, X. et al., 2023).

A patogênese e a etiologia da rinite alérgica não são completamente claras e não podem ser explicadas simplesmente por algumas alterações suscetíveis nos genes humanos, que podem estar relacionadas a múltiplos fatores, como genética, clima, hábitos de vida, hábitos alimentares e doenças concomitantes (XU, X. et al., 2023). Embora haja evidências crescentes de que exposições ambientais, mudanças climáticas e estilo de vida sejam fatores de risco importantes para a RA (ZHANG, Y.; LAN, F.; ZHANG, L., 2021), biomarcadores relacionados à doença e fatores ambientais continuam a representar um desafio no diagnóstico precoce, nas intervenções terapêuticas e na potencial patogênese da RA (EIFAN, A. O.; DURHAM, S. R., 2016; HAO, Y.; WANG, B.; ZHAO, J., 2022).

Embora uma cura completa para a RA permaneça elusiva, o manejo eficaz

por meio de medidas preventivas e técnicas terapêuticas padronizadas pode aliviar significativamente os sintomas e melhorar a qualidade de vida (BAO, H. et al., 2018). O tratamento atual envolve principalmente o uso de corticosteroides nasais e anti-histamínicos H1, tanto nasais quanto orais. Opções adicionais incluem agentes anticolinérgicos, antagonistas dos receptores de leucotrienos, agonistas alfa-adrenérgicos e cromolino sódico. No entanto, a eficácia desses medicamentos é frequentemente limitada, e eles podem estar associados a diversos efeitos colaterais (KACZYNSKA, A. et al., 2022; CHEN, R., 2022). A rinite alérgica é um problema de saúde global que provoca doenças graves e incapacidades em todo o mundo, afetando pacientes de diferentes países, grupos étnicos e idades (BOUSQUET, J. et al., 2008).

2.2.1 Pico De Fluxo Nasal Inspiratório (PFNI)

O Pico de Fluxo Nasal Inspiratório (PFNI) é uma medida fisiológica que indica o pico de fluxo nasal em litros por minuto, alcançado durante uma inspiração nasal forçada (MOTTA, A. R. et al., 2008). Esta avaliação é realizada com o uso de uma máscara de silicone acolchoada, que deve cobrir adequadamente as regiões nasal e oral, conectada a um tubo de acrílico (KJAERGAARD, T.; CVANCAROVA, M.; STEINSVÅG, S. K., 2008) (figura 4). A escolha e o ajuste adequados da máscara são fundamentais; ela deve ser firmemente fixada ao rosto do paciente, garantindo um vedamento eficaz, mas sem causar desconforto excessivo no nariz (MOTTA, A. R. et al., 2008).

A metodologia para a avaliação do PFNI geralmente envolve a obtenção de três medidas satisfatórias, sendo que a maioria dos autores prefere considerar o valor máximo alcançado, em vez de uma média dessas medidas. Essa abordagem visa refletir de maneira mais precisa a capacidade respiratória do paciente em condições ideais (NATHAN, R. A. et al., 2005).

O PFNI é um método não invasivo, de baixo custo e fácil manuseio, amplamente disponível no mercado. Essa técnica é comumente utilizada para avaliar a patência nasal, ou seja, a permeabilidade das vias aéreas superiores (TEIXEIRA, R. U. F. et al., 2011). A quantificação da obstrução nasal é um fator relevante, uma vez que essa mensuração auxilia no diagnóstico preciso, na definição do estágio de diversas patologias e na avaliação dos resultados terapêuticos aplicados (MOTTA, A. R. et al., 2008).

Além disso, o PFNI se destaca como a técnica mais bem validada para monitoramento domiciliar em ensaios clínicos (KJAERGAARD, T.; CVANCAROVA, M.; STEINSVÅG, S. K., 2008). Estudos indicam que a inspiração é considerada mais reprodutível

em comparação à expiração, o que aumenta a confiabilidade dos dados coletados. Por essas razões, o PFNI é uma ferramenta indispensável na prática clínica e na pesquisa relacionada às condições que afetam a permeabilidade nasal (OTTAVIANO, G. et al., 2006).



Figura 4. Máscara de silicone acolchoada que deve cobrir as regiões nasal e oral, conectada a um tubo acrílico. Fonte: Próprio autor.

2.2.2 Avaliação de Intervenções Na Obstrução Nasal (NOSE)

O instrumento NOSE é um questionário específico para a avaliação de intervenções na obstrução nasal em ensaios clínicos (FOKKENS, W., 2007). Estruturalmente, é composto por cinco itens relacionados à obstrução, que avaliam a gravidade das queixas apresentadas pelo paciente ao longo do último mês, referentes a: 1) congestão ou entupimento nasal; 2) obstrução ou bloqueio nasal; 3) dificuldade para respirar pelo nariz; 4) dificuldade para dormir; e 5) insuficiência de ar pelo nariz durante exercícios ou esforços. Todos os cinco itens são pontuados em uma escala de 5 pontos, que vai de "não é um problema" a "problema grave". A pontuação é então escalada para um total de 0 a 100, multiplicando a pontuação bruta por 5. Devido à formulação dos itens, uma pontuação de 0 indica ausência de problemas com obstrução nasal, enquanto uma pontuação de 100 representa o problema mais severo possível (STEWART, M. G. et al., 2004).

O NOSE foi adaptado com sucesso para a língua portuguesa, e a versão traduzida demonstrou propriedades psicométricas adequadas. Essa é a primeira adaptação do NOSE para um idioma diferente do inglês (BEZERRA, T. F. P. et al., 2011). Cada vez mais, pesquisadores na área de serviços de saúde utilizam questionários padronizados, projetados para gerar dados comparáveis entre estudos (BOYNTON, P. M.; GREENHALGH, T., 2004).

2.2.3 Teste De Avaliação De Controle Da Rinite (RCAT)

O teste de avaliação de controle da rinite (RCAT) foi desenvolvido para identificar pacientes cujos sintomas nasais, oculares ou ambos possam justificar uma modificação na estratégia de tratamento, o encaminhamento a um alergista ou a combinação dessas abordagens (MELTZER, E. O. et al., 2013). Este instrumento é composto por seis perguntas que avaliam os sintomas de rinite alérgica relatados pelos pacientes ao longo da última semana. As questões analisam a frequência da congestão nasal, espirros e lacrimejamento, além de investigarem se os sintomas interferiram no sono e se o paciente evitou atividades específicas, como a visita a ambientes com animais de estimação, em decorrência desses sintomas. Por fim, a ferramenta também mensura o nível de controle dos sintomas nasais ou alérgicos.

As respostas são categorizadas em uma escala de cinco pontos, na qual cada pergunta recebe uma pontuação que varia de 1 a 5, refletindo a frequência de ocorrência dos sintomas. As pontuações correspondentes são: 5 para "nunca", 4 para "raramente", 3 para "às vezes", 2 para "frequentemente" e 1 para "muito frequentemente". Dessa forma, as pontuações do RCAT variam de 6 a 30, sendo que resultados mais elevados indicam um melhor controle da rinite (FERNANDES, P. H. et al., 2016; SCHATZ, M. et al., 2010; MELTZER, E. O. et al., 2013; NATHAN, R. A. et al., 2005; NATHAN, R. A., 2014).

Segundo o US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES (2008), o RCAT é reconhecido como uma medida de desfecho válida em ensaios clínicos, alinhando-se às novas diretrizes da Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos para o desenvolvimento de instrumentos que avaliam resultados relatados pelos pacientes, conhecidos como patient-reported outcomes (PRO). Essa ferramenta é eficaz para a triagem rápida de pacientes que enfrentam dificuldades no controle dos sintomas de rinite, promovendo uma comunicação mais clara entre os pacientes e seus médicos sobre os desafios relacionados à sua condição nasal. Além disso, o RCAT se destaca como um instrumento confiável, válido e responsivo, capaz de mensurar as variações no controle dos sintomas de rinite ao longo do tempo, tanto em pacientes com rinite alérgica quanto em aqueles com rinite não alérgica (MELTZER, E. O. et al., 2013).

2.3 Terapia de Fotobiomodulação

A aplicação clínica da terapia de fotobiomodulação (TFBM) tem crescido em diversas áreas da medicina, incluindo cicatrização de feridas, distúrbios inflamatórios, doenças autoimunes e doenças neurodegenerativas (DE FREITAS, L.; FREITAS, M. R., 2016;

HAMBLIN, M. R., 2017; HUANG, T.; WANG, Z.; LI, J., 2023). Este recurso tem estado disponível para os profissionais de saúde há aproximadamente trinta anos. A TFBM utiliza um LASER ("light, amplification, stimulated emission, radiation") para desencadear eventos fotofísicos e fotoquímicos em tecidos e células biológicas, emitindo fótons que variam do espectro vermelho ao infravermelho. Essa modulação resulta em processos celulares que geram benefícios terapêuticos (ROCHA JÚNIOR, A. M. et al.,2007).

Os fótons, que são as unidades fundamentais da luz, são pacotes de energia que se propagam no espaço na forma de ondas. Sem massa, a principal característica dos fótons é a quantidade de energia que transportam, frequentemente medida em elétron-volts (eV). Essa energia determina o tipo de radiação eletromagnética, que está presente em várias situações cotidianas, como ouvir música no rádio, aquecer alimentos no micro-ondas ou realizar chamadas pelo celular (figura 5). Apesar de suas diferentes manifestações, todas essas formas de energia têm em comum a natureza ondulatória dos fótons que se difundem pelo espaço (NUNES, S. C.; GARCEZ, A. S.; RIBEIRO, M. S,2021).

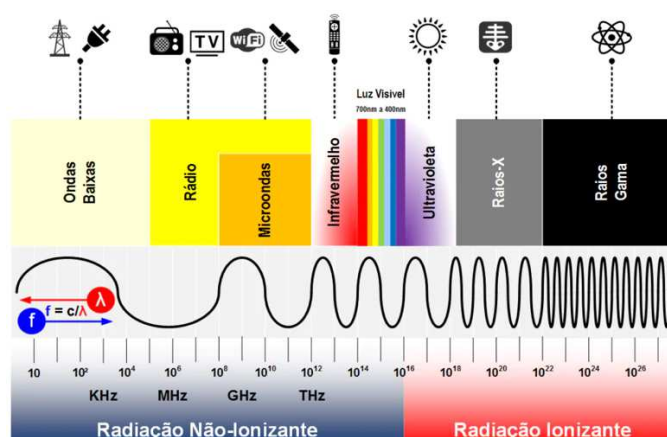


Figura 5. Representação gráfica do espectro eletromagnético.
Fonte: <http://labcisico.blogspot.com>

Os lasers diferem de fontes de radiação convencionais por suas características de monocromaticidade, direcionalidade, coerência e feixes de luz com alta densidade de energia, tornando-os especialmente atraentes para aplicações clínicas. Quando a luz interage com o tecido biológico, parte é absorvida, parte é refletida ou dispersa, e parte é transmitida. A absorção é crucial para os efeitos terapêuticos no tecido (CHUNG, H. et al., 2012). O fenômeno de absorção ocorre quando um fóton interage com átomos ou moléculas, transferindo toda a energia luminosa para esses componentes. Essa energia pode então ser convertida em outras formas, como energia química, térmica ou mecânica (NUNES, S. C.; GARCEZ, A. S.; RIBEIRO, M. S,2021).

Para que a luz vermelha ou infravermelha de baixa potência tenha efeitos

sobre um sistema biológico, o fóton deve ser absorvido por bandas de absorção eletrônica de um aceptor de fótons ou cromóforo, conforme estabelece a primeira lei da fotobiologia (CHUNG, H. et al., 2012). Um cromóforo é uma molécula ou parte de uma molécula que confere cor a um composto; exemplos incluem clorofila, hemoglobina, mioglobina, citocromo c oxidase, e outras flavoproteínas ou porfirinas. Outro aspecto importante refere-se às propriedades ópticas do tecido, já que a absorção e o espalhamento da luz dependem do comprimento de onda (HAMBLIN, M. R.; DEMIDOVA-RICE, T. N., 2007).

Evidências sugerem que as mitocôndrias são responsáveis pela resposta celular à luz vermelha e ao infravermelho (EELLS, J. T. et al., 2004). Os espectros de absorção registrados para a citocromo c oxidase em diferentes estados de oxidação foram considerados semelhantes aos espectros de ação para respostas biológicas à luz. Assim, foi proposto que a citocromo c oxidase atua como o fotoceptor primário na faixa vermelho-NIR em células de mamíferos. Este sistema é controlado pelo citocromo c oxidase, que catalisa a etapa final da respiração, onde os elétrons e prótons são transferidos para o oxigênio, formando água (HAMBLIN, M. R.; DEMIDOVA-RICE, T. N., 2007).

O mecanismo de ação da TFBM envolve a absorção de fótons nas mitocôndrias por meio da citocromo-C-oxidase, resultando na produção de adenosina trifosfato (ATP), modulação de espécies reativas de oxigênio e indução de fatores de transcrição. Esse processo impulsiona o metabolismo celular, levando a proliferação celular, angiogênese e redução na liberação de citocinas (CHOI, W. et al., 2021; XUE, G. et al., 2023). A absorção de fótons por moléculas resulta em estados eletronicamente excitados, acelerando assim as reações de transferência de elétrons (YU, W. et al., 1997). O aumento no transporte de elétrons está diretamente relacionado ao incremento na produção de ATP (PASSARELLA, S., 1989). Como resultado, observa-se um efeito anti-inflamatório, analgésico e de biomodulação do laser no organismo, que se diferencia dos métodos farmacológicos convencionais, que afetam múltiplos receptores do corpo (AISAITI, A. et al., 2021; JANKAEW, A. et al., 2023; WANG, H. et al., 2023; ZANELLA, P. A. et al., 2022) (figura 6).

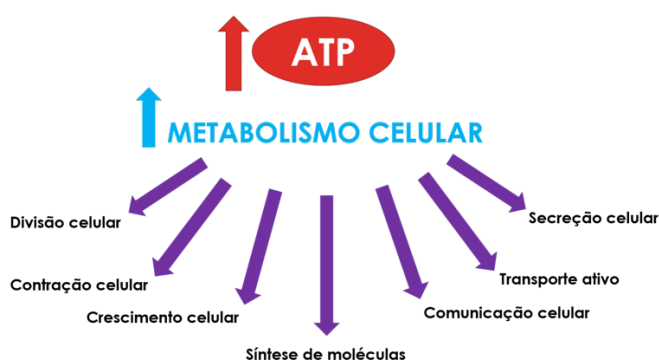


Figura 6. Resposta biológica das células irradiadas com laser, que evidencia uma alteração

na atividade mitocondrial de oxidação e redução, desencadeando uma série de reações bioquímicas. Fonte: DO COUTO LIMA MOREIRA, F. et al.

A terapia de fotobiomodulação (TFBM) exerce um impacto significativo nas células imunes, particularmente nos mastócitos. Quando esses mastócitos degranulam, eles liberam a citocina pró-inflamatória TNF- α , que aumenta a infiltração de leucócitos no tecido. Além disso, a TFBM estimula a proliferação e motilidade dos fibroblastos, acelera a ativação dos linfócitos e melhora a mobilidade das células epiteliais, facilitando, assim, a cicatrização. Outro efeito importante da TFBM é o aumento da capacidade dos macrófagos em atuar como fagócitos (EL SAYED, S. O.; DYSON, M., 1996; HAWKINS, D.; ABRAHAMSE, H., 2005; MEDRADO, A. R. A. P. et al., 2023; WALSH, L. J. et al., 1991).

A exposição dos tecidos à luz resulta em um incremento na produção de produtos mitocondriais, como ATP, NADH, proteínas e RNA, além de um aumento concomitante no consumo de oxigênio. Diversos experimentos in vitro demonstraram que a respiração celular é positivamente regulada quando as mitocôndrias são estimuladas por lasers de HeNe ou outras fontes de luz (CHUNG, H. et al., 2012).

Além de promover o metabolismo do oxigênio, a TFBM também estimula a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS). Essas ROS ativam fatores de transcrição que regulam positivamente uma série de genes que promovem tanto a proliferação celular (MOORE, P. et al., 2005) quanto a migração celular (HAWKINS, D.; ABRAHAMSE, H., 2005), além de influenciar a produção de citocinas e fatores de crescimento, que demonstraram ser ativados por luz de baixa intensidade (YU, H. S. et al., 2003; ZHANG, Y. et al., 2003).

Esses processos são apenas uma parte dos efeitos da fotobiomodulação de baixa intensidade (LLLT). Um dos efeitos mais destacados é a vasodilatação, resultante do relaxamento da musculatura lisa do endotélio, sendo especialmente relevante no tratamento da inflamação articular. A vasodilatação aumenta a disponibilidade de oxigênio para as células e facilita o fluxo de células imunes para o tecido, acelerando o processo de cicatrização. O óxido nítrico (NO), conhecido por ser um potente vasodilatador, pode ser liberado pela LLLT por meio da fotodissociação de reservas intracelulares, incluindo formas nitrosiladas de hemoglobina e mioglobina (LOHR, N. L. et al., 2009). Assim, propõe-se que um mecanismo crucial na LLLT envolva a fotodissociação do NO do citocromo c oxidase, revertendo os efeitos negativos da sinalização causada pela ligação excessiva do NO. A luz tem a capacidade de reverter a inibição provocada pela ligação do NO à citocromo oxidase, tanto em mitocôndrias isoladas quanto em células inteiras. Adicionalmente, a luz pode proteger as células contra a morte celular induzida por NO (KARU, T. I.; PYATIBRAT, L. V.; AFANASYEVA, N. I., 2005).

Os mediadores inflamatórios desempenham um papel essencial na melhora da oxigenação tecidual e na restauração da homeostase. A terapia de fotobiomodulação

(TFBM) tem recebido aprovações de entidades regulatórias, como a Food and Drug Administration (FDA), Health Canada e Conformité Européenne, destacando-se como uma tecnologia de ação local, livre de medicamentos, minimamente invasiva e segura. Essa abordagem consiste na exposição de células e tecidos a baixos níveis de luz vermelha (600-700 nm) e infravermelha (700-950 nm) (PANDESHWAR, P., 2016).

Os comprimentos de onda utilizados na TFBM situam-se em uma "janela óptica" no espectro vermelho e infravermelho próximo (600–1070 nm). Essa faixa é otimizada para maximizar a penetração nos tecidos, visto que os principais cromóforos teciduais, como a hemoglobina e a melanina, apresentam altas bandas de absorção em comprimentos de onda inferiores a 600 nm. Os comprimentos de onda entre 600 e 700 nm são recomendados para o tratamento de tecidos superficiais, enquanto aqueles entre 780 e 950 nm, que oferecem maior penetração, são indicados para tecidos em camadas mais internas (COTLER, H. B. et al., 2015; CHUNG, H. et al., 2012) (figura 7).

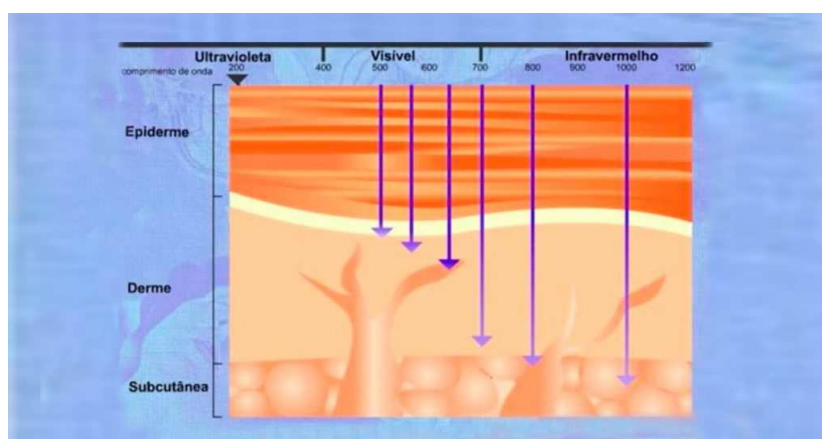


Figura 7. Comprimentos de onda e a profundidade de ação na pele. Fonte: <https://jornal.usp.br/ciencias/ciencias-da-saude/terapia-individualizada-com-led-e-aplicada-com-sucesso-na-osteoartrite-de-jelho/>

A eficácia da TFBM está diretamente relacionada aos parâmetros de irradiação do laser, que incluem comprimento de onda, potência, densidade de potência, densidade de energia, tempo e energia total aplicados (COTLER, H. B. et al., 2015). A terapia a laser de baixa intensidade (LLLT) refere-se a um laser contínuo ou diodo emissor de luz (LED) de comprimento de onda de 600 a 1000 nm, utilizado para promover analgesia, estimular o reparo tecidual e reduzir inflamações (CHUNG, H. et al., 2012). O termo "terapia a laser frio" é utilizado porque essa técnica não provoca um aumento significativo da temperatura nos tecidos tratados, evitando alterações anatômicas que poderiam ocorrer com outras formas de terapia a laser utilizadas para ablação, corte e coagulação (DE FREITAS, L.; FREITAS, M. R., 2016; HAMBLIN, M. R., 2017; HUANG, T.; WANG, Z.; LI, J., 2023).

A potência da luz aplicada na LLLT varia entre 1 e 1.000 mW, dependendo da aplicação específica. Evidências sugerem que a eficácia do tratamento é influenciada tanto pela energia quanto pela densidade de potência, existindo limites superiores e inferiores para ambos os parâmetros. Além desses limites, a luz pode ser ineficaz ou gerar efeitos colaterais adversos (figura 8). Além disso, a resposta à LLLT pode ser afetada por fatores como comprimento de onda, irradiância, tempo de exposição, pulsos, e possivelmente coerência e polarização. Portanto, é essencial irradiar adequadamente a área da patologia e determinar o tempo de aplicação ideal para maximizar os resultados do tratamento (DAMANTE, C.; MARQUES, M.; DE MICHELI, G., 2008).

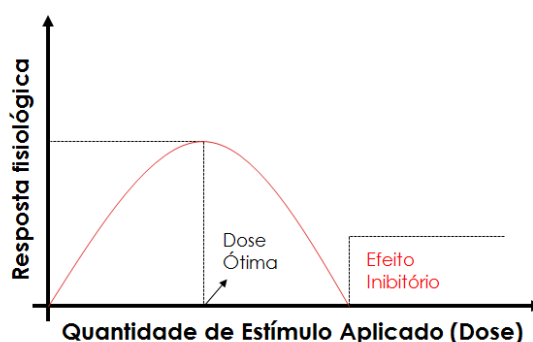


Figura 8. Janela terapêutica relativa à escolha da dose a ser aplicada. Fonte: DO COUTO LIMA MOREIRA, F. et al.

A quase total ausência de efeitos colaterais confere à TFBM uma segurança significativa em sua aplicação, o que pode favorecer sua aceitação crescente à medida que os parâmetros de uso forem mais bem compreendidos (CHUNG, H. et al., 2012). Um aspecto crucial para a implementação prática de qualquer método terapêutico é a compreensão das diretrizes de utilização. Embora se reconheça a eficácia das metodologias combinadas de TFBM, a otimização de seus parâmetros frequentemente requer ajustes individualizados (MOSKVIN, S. V., 2021). A LLLT emerge como uma modalidade terapêutica promissora, especialmente como tratamento adjuvante em diversas condições, oferecendo uma abordagem única, não invasiva, com reações adversas mínimas (WICKENHEISSER, V. A. et al., 2019).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar a eficácia e segurança da Fotobiomodulação Terapêutica (TFBM) como tratamento adjuvante para distúrbios olfativos em pacientes pós-COVID-19 e para sintomas

de rinite alérgica, visando promover melhorias na função olfativa e na qualidade de vida dos pacientes.

3.2 Objetivos Específicos

Avaliar mediante testes olfatórios quantitativos a recuperação olfatória pós-COVID-19 dos pacientes após terapia de fotobiomodulação;

Comparar os efeitos da exposição à luz infravermelha com a exposição à luz vermelha e com um grupo controle, em relação às pontuações do teste UPSIT® e às percepções subjetivas do olfato;

Comparar o potencial de recuperação olfatória e os sintomas nasais respiratórios causados pela rinite alérgica entre os pacientes que usaram a terapia de fotobiomodulação com o grupo controle;

Avaliar a resposta ao tratamento em diferentes avaliações dos sintomas nasais e respiratórios, como o PNIF, NOSE e RCAT, antes e após o tratamento;

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Artigo 1

Este ensaio clínico controlado, randomizado e simples-cego foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Londrina, conforme documento de aprovação nº 4.150.690, em Londrina, Paraná, Brasil. O estudo foi registrado no portal ensaiosclinicos.gov.br sob o nº RBR-2mvznz3. Após a assinatura do consentimento, o protocolo do estudo foi explicado detalhadamente a cada potencial participante, em conformidade com a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde e a Declaração de Helsinque.

4.1.1 Participantes

Oitenta e um pacientes, com idades entre 19 e 59 anos, que apresentaram distúrbios olfativos persistentes por um período de 1 a 12 meses após a infecção pelo SARS-CoV-2, foram recrutados por meio de anúncios pessoais e redes sociais entre janeiro de 2021 e outubro de 2022. O diagrama de fluxo de recrutamento está ilustrado

na Figura 9, seguindo as diretrizes CONSORT. Foram excluídos do estudo pacientes com alterações olfativas preexistentes, histórico de lesão cerebral traumática acompanhada de perda do olfato, distúrbios neurológicos, classificação de normosmia na primeira avaliação do Teste de Identificação do Olfato da Universidade da Pensilvânia (UPSIT®) e aqueles que não puderam concluir o período de acompanhamento proposto.

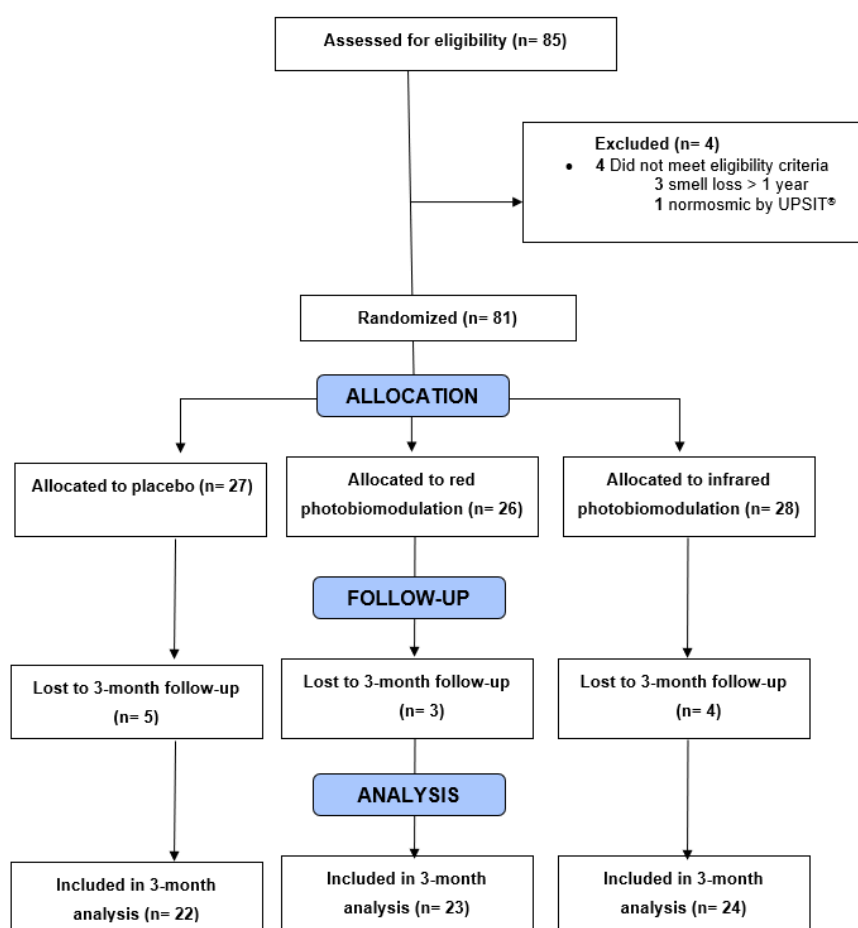


Figura 9. Um diagrama de fluxo do recrutamento do estudo de acordo com as diretrizes CONSORT. Todos os pacientes receberam prednisolona 40 mg por sete dias desde o início da fotobiomodulação e do treinamento olfativo com essências de rosa, limão, cravo e eucalipto duas vezes ao dia durante todo o período do estudo.

4.1.2 Delineamento experimental

Os pacientes foram alocados em três grupos de forma randomizada, na proporção de 1:1:1, utilizando o método de randomização em blocos permutados. O grupo controle passou por dez sessões de terapia de fotobiomodulação com o dispositivo ligado, mas sem emissão de luz, aplicando-se 40 segundos em cada narina, duas vezes por semana.

O grupo exposto à luz vermelha recebeu 10 sessões de fotobiomodulação com 4J de luz vermelha em cada narina, também por 40 segundos, duas vezes por semana, com intervalos de 2 a 3 dias (Figura 10). No terceiro grupo, tratado com TFBM a infravermelho, foram realizadas dez sessões nas mesmas condições de frequência.

Durante o estudo, os pacientes participaram de um treinamento olfativo, onde inalaram quatro odores diferentes - álcool fenil etílico, eugenol, citronela e eucaliptol - por 10 segundos, duas vezes ao dia, durante um período de 90 dias. Além disso, foram administrados 40 mg de prednisolona diariamente por sete dias, começando no primeiro dia de PBMT.

A TFBM foi realizada utilizando o aparelho EC Therapy (DMC, São Paulo, SP), que consiste em um laser de baixa intensidade (100mW) com luz vermelha e infravermelha próxima, com comprimentos de onda de 660 nm e 780 nm, respectivamente. Os parâmetros dosimétricos incluíram 4J aplicados intranasalmente durante 40 segundos em cada narina, resultando em uma densidade de energia de 140 J/cm². O uso de óculos de proteção contra laser foi obrigatório tanto para os pacientes quanto para os profissionais durante a aplicação. A sonda do aparelho foi devidamente desinfetada e coberta com capas descartáveis antes do uso intranasal, em conformidade com as orientações do fabricante e com as normas de segurança estabelecidas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para equipamentos de laser de baixa intensidade.

Após 90 dias de tratamento, os pacientes do estudo repetiram o Teste de Identificação do Olfato da Universidade da Pensilvânia (UPSIT®) e as avaliações subjetivas.



Figura 10. Um Paciente em terapia de fotobiomodulação para tratar a perda olfatória, sentado com a cabeça levemente inclinada para trás. A ponta do aplicador é inserida nas narinas a aproximadamente 1 cm de profundidade, durante um período de 40 segundos. Fonte: Próprio autor.

4.1.3 Teste de Identificação do Olfato da Universidade da Pensilvânia (UPSIT®)

Todos os pacientes do estudo tiveram sua função olfativa avaliada por meio do Teste de Identificação do Olfato da Universidade da Pensilvânia (UPSIT®). Este teste é composto por quatro livretos de 10 páginas, cada um contendo tiras microencapsuladas de odores. A pontuação do teste é determinada pelo número de odores corretamente identificados, permitindo classificar a função olfativa em normosmia, microsmia (subdividida em leve, moderada ou grave) e anosmia (DOTY, R. L. et al., 1984; FORNAZIERI, M. A. et al., 2015) (Tabela 1).

O resultado primário da pesquisa foi a mudança na pontuação do UPSIT em comparação à linha de base.

Além do UPSIT®, os resultados secundários incluíram a autoavaliação dos pacientes sobre suas habilidades olfativas e gustativas, utilizando uma escala de 10 pontos, onde 0 representa a ausência total de sensação e 10 indica uma sensação normal. Também foi medida e comparada a taxa de resposta em cada grupo, definida como um aumento de 4 ou mais pontos nas pontuações do UPSIT®.

Tabela 1 – Classificação da função olfatório pelo teste olfatório

	Mulheres	Homens
Normosmia	35 - 40	32 - 40
Microsmia leve	31 - 34	28 - 31
Microsmia moderada	26 - 30	24 - 27
Microsmia severa	19 - 25	17 - 23
Anosmia	< 18	< 16

Fonte: Fornazieri, 2015

4.1.4 Análise estatística

Descrevemos variáveis contínuas como médias e desvios padrão, enquanto variáveis categóricas foram apresentadas em porcentagens. Consideramos uma diferença de 4 pontos entre os grupos após a fotobiomodulação como a diferença clinicamente importante mínima (MCID) (LONDON, B. et al., 2008; DOTY, R. L. et al., 1984). Este valor foi utilizado para calcular o tamanho da amostra, adotando um nível alfa de 5%, um poder estatístico de 80% e um desvio padrão estimado de 4 pontos. A amostra necessária para cada grupo foi inicialmente determinada em 17 indivíduos, sendo posteriormente aumentada para 21, a fim de compensar uma taxa de atrito prevista de 20%.

Após a verificação da normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk, as variáveis contínuas foram comparadas entre os grupos utilizando o teste ANOVA ou o teste de Kruskal-Wallis e correlacionadas por meio do teste de Pearson (r). As variáveis categóricas foram apresentadas em números e porcentagens, sendo comparadas pelo teste exato de Fisher. Modelos mistos de efeitos aleatórios com medidas repetidas, considerando o fator tempo das visitas, ou modelos de regressão logística foram empregados para comparar as mudanças ou taxas de resposta entre os grupos desde a linha de base até as visitas de acompanhamento de 3 meses, controlando para sexo, etnia, tempo de perda olfativa e pontuações do UPSIT® ou subjetivas de linha de base. Um valor de p inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software Stata (versão 13; Stata Corp., Texas, EUA) e R (The R Foundation for Statistical Computing, 2020) por meio do RStudio.

4.2 Artigo 2

Este ensaio clínico controlado, randomizado e simples-cego foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, conforme documento de aprovação nº 5.751.533, em Londrina, Paraná, Brasil. O estudo foi registrado no portal ensaiosclinicos.gov.br sob o nº RBR-7j4tfdg. Após a assinatura do consentimento, o protocolo do estudo foi explicado detalhadamente a cada potencial participante, em

conformidade com a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde e a Declaração de Helsinque.

4.2.1 Participantes

Sessenta e dois pacientes, com idades variando de 19 a 59 anos e apresentando sintomas persistentes de rinite alérgica, foram recrutados por meio de anúncios pessoais e redes sociais entre setembro de 2022 e agosto de 2023. O diagrama de fluxo do recrutamento é mostrado na Figura 11, seguindo as diretrizes CONSORT. Foram excluídos do estudo os participantes que haviam utilizado anti-histamínicos ou corticosteroides nos 30 dias anteriores, aqueles com histórico de cirurgias nasais anteriores, endoscopia nasal que revelasse pólipos, lesão cerebral traumática, anosmia, distúrbios neurológicos ou que não conseguissem completar o período de acompanhamento estipulado.

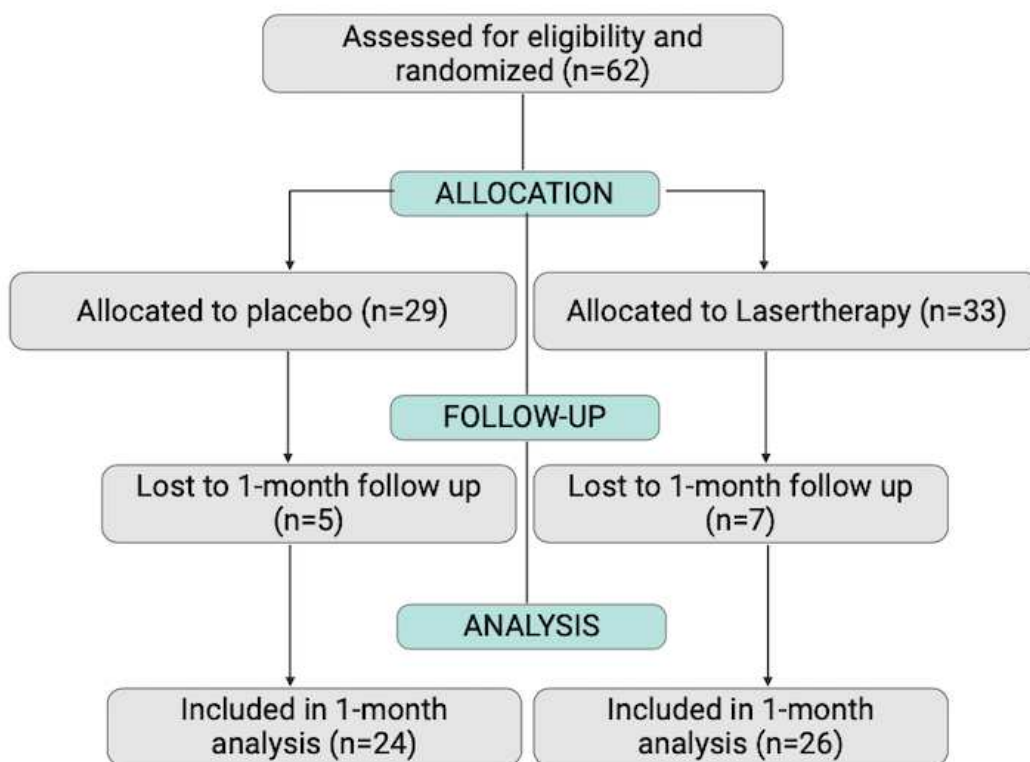


Figura 11. Fluxograma de recrutamento para estudos de acordo com as diretrizes do CONSORT.

4.2.2 Delineamento experimental

Os pacientes foram randomizados em blocos permutados, formando dois

grupos na proporção de 1:1. O grupo controle participou de 8 sessões de Terapia de Fotobiomodulação (TFBM) com o aparelho ativado, mas sem emissão de luz, com duração de 50 segundos em cada narina, duas vezes por semana. O grupo de laserterapia também passou por 8 sessões de TFBM, realizadas duas vezes por semana com intervalos de 2 a 3 dias, seguindo um protocolo de 6 J de luz vermelha e infravermelha simultaneamente, o que corresponde a 30 segundos de irradiação em cada narina. Além disso, foi aplicada 1 J de luz infravermelha (equivalente a 10 segundos de irradiação) em 7 pontos externos ao redor do nariz, totalizando 7 J, ou 70 segundos de irradiação (Figura 12). Tanto os participantes quanto o profissional responsável pela terapia utilizaram óculos de proteção contra luz de fotobiomodulação durante todas as sessões. O equipamento utilizado foi o Therapy EC® (DMC, São Carlos, SP, Brazil), que possui dois diodos laser que emitem luz nos comprimentos de onda vermelho (660 nm) e infravermelho (808 nm) com potência de 100 mW. Durante o estudo, os participantes foram instruídos a interromper qualquer medicação para rinite alérgica e a não utilizar medicamentos de alívio.

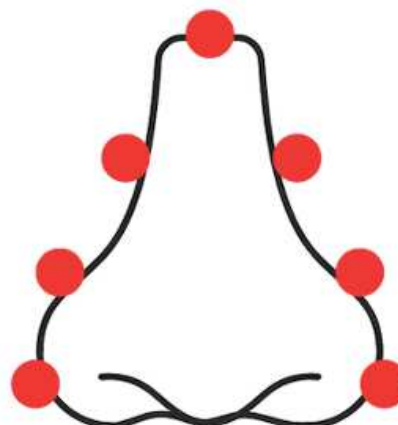


Figura 12. Paciente em terapia de fotobiomodulação com protocolo 6J em cada narina, utilizando luz vermelha e infravermelha simultâneas. A cabeça do paciente é levemente inclinada para trás e as sondas do equipamento são inseridas aproximadamente 1 cm na cavidade nasal. A ilustração à direita mostra o protocolo externo, que aplica 1J por ponto ao redor do nariz. Fonte: Próprio autor.

4.2.3 Testes

Todos os pacientes do estudo passaram por quatro avaliações durante a consulta inicial, que foram repetidas um mês após a conclusão das oito sessões.

4.2.3.1 Teste de Identificação do Olfato da Universidade da Pensilvânia (UPSIT®)

Primeiramente, sua função olfativa foi avaliada por meio do Teste de Identificação do Olfato da Universidade da Pensilvânia (UPSIT®), que consiste em quatro cadernos de 10 páginas, cada um contendo odores microencapsulados apresentados em tiras. A pontuação do teste reflete o número de odores corretamente identificados pelo participante, categorizando a função olfativa como normosmia, microsmia (classificada em leve, moderada ou severa) ou anosmia (FORNAZIERI, M. A. et al.,2015).

4.2.3.2 Pico de Fluxo Nasal Inspiratório (PFNI)

A segunda avaliação envolveu o pico de fluxo nasal inspiratório (PFNI), uma medida fisiológica que indica o fluxo nasal máximo em litros por minuto alcançado durante uma inspiração nasal forçada. Essa avaliação foi realizada utilizando uma máscara de silicone acolchoada que cobria as regiões nasal e oral, conectada a um tubo acrílico (MOTTA, A. R. et al.,2008; TEIXEIRA, R. U. F. et al. ,2011).

4.2.3.3 Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE)

Foi aplicado o questionário da Escala de Avaliação de Sintomas de Obstrução Nasal (NOSE) para avaliar os sintomas de obstrução nasal. Este questionário consiste em cinco itens relacionados à obstrução nasal, cada um classificado de 0 a 4 (0 = sem problema, 1 = problema muito leve, 2 = problema moderado, 3 = problema bastante grave e 4 = problema severo), com as pontuações multiplicadas por cinco com base na avaliação dos 30 dias anteriores (BEZERRA, T. F. P. et al.,2011; MENDES, A. I. S.; WANDALSEN, G. F.; SOLÉ, D.2012).

4.2.3.4 Teste de Avaliação de Controle da Rinite (RCAT)

Foi utilizado o Teste de Avaliação de Controle da Rinite (RCAT), que inclui seis perguntas sobre os sintomas da rinite alérgica experimentados na semana anterior. Cada pergunta recebeu uma pontuação variando de 1 a 5, com base na frequência de ocorrência: 5 para "nunca", 4 para "raramente", 3 para "às vezes", 2 para "frequentemente" e 1 para "muito frequentemente" (FERNANDES, P. H. et al.,2016; NATHAN, R. A.,2014).

4.2.4 Análise estatística

Os dados quantitativos são apresentados como médias acompanhadas de

seus respectivos desvios padrão. As variáveis categóricas são expressas em frequências e porcentagens. O teste U de Mann-Whitney, o teste t de Student, o teste qui-quadrado e o teste exato de Fisher foram utilizados conforme a adequação. As análises por protocolo foram realizadas utilizando os softwares SPSS (versão 22) e GraphPad Prism (versão 8), com um nível de significância definido em 5%.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados obtidos na tese estão descritos em dois artigos já publicados em revistas científicas.

5.1 Artigo 1

“Efficacy of the adjunctive use of photobiomodulation therapy in olfactory disorders in post-COVID-19 patients: A randomized controlled trial.” *Brazilian journal of otorhinolaryngology*, vol. 91,4 101583. 26 Mar. 2025.

5.2 Artigo 2

“Efficacy of Using Photobiomodulation Therapy in Allergic Rhinitis: A Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial.” *International forum of allergy & rhinology*, 10.1002/alr.23532. 19 Jan. 2025.



Original article

Efficacy of the adjunctive use of photobiomodulation therapy in olfactory disorders in post-COVID-19 patients: A randomized controlled trial



Patricia Costa Oliveira^a, Luisa Oliveira Correia^b, Natalia Medeiros Dias Lopes^c,
Gabriel Rodrigues Suassuna^a, Richard L. Doty^d, Fabio de Rezende Pinna^e,
Richard Louis Voegels^e, Marco Aurelio Fornazieri^{a,b,c,d,e,*}

^a Universidade Estadual de Londrina, Londrina, PR, Brazil

^b Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Londrina, PR, Brazil

^c UEM, Londrina, PR, Brazil

^d Smell and Taste Center, Department of Otorhinolaryngology: Head and Neck Surgery, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, United States

^e Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:
Olfactory disorders
Smell
COVID-19
Photobiomodulation
Laser therapy

ABSTRACT

Objectives: Photobiomodulation Therapy (PBMT) is a non-invasive treatment that uses photons from the red to infrared spectrum to modulate cellular processes with anti-inflammatory and regenerative properties. This study aimed to evaluate the use of PBMT applied intranasally in patients with an impaired sense of smell after COVID-19. **Methods:** This proof-of-concept study was a randomized, placebo-controlled clinical trial that recruited 81 patients with olfactory disorders after SARS-CoV-2 infection (1–12 months), randomly assigned to 3 groups: controls, red light and infrared light exposure groups. PBMT was applied twice a week for five weeks, associated with prednisolone 40 mg for five days and olfactory training for 90 days from the first day of laser application. UPSIT® and subjective chemosensory scores were the outcomes collected before the first session and three months thereafter.

Results: Compared to controls, patients undergoing infrared PBMT showed more improvement in UPSIT® scores (+4.6 points, 95% CI: 1.5–7.8, $p = 0.004$) and a tendency towards reporting a better subjective smell score at the three-month follow-up. Response rates were 26.1% (95% CI: 6.7–45.5), 43.5% (95% CI: 21.6–65.4), and 68% (95% CI: 48.3–87.7) in the control, red and infrared groups, respectively. No major adverse events were reported. **Conclusion:** Therapy with PBMT in the infrared frequency appears to be a safe option in treating post-COVID olfactory disorders when combined with a five-day use of systemic corticosteroid and 90 days of olfactory training.

Level of evidence: 2.

Introduction

COVID-19 is an infectious viral disease with a high potential for propagation and pathogenicity that has a varied clinical picture, with olfactory disturbances and taste loss being one of the leading and most frequently reported clinical manifestations during the first two years of the pandemic.¹ It has been shown that SARS-CoV-2 infects cells of the

olfactory epithelium and triggers an inflammatory process that releases large amounts of cytokines and neurotoxic compounds, causing vascular hypoperfusion. These mechanisms lead to decreased expression of odor receptors and olfactory neuron death.^{1,2} The patients' olfactory recovery after COVID-19 typically takes an average of 15 days.^{3,4} However, more than 20% of patients report some degree of olfactory dysfunction even two years after of the infection.^{5–8}

Patricia Costa Oliveira: 0000-0002-4216-8771 Luisa Oliveira Correia: 0009-0003-6690-0626 Natalia Medeiros Dias Lopes: 0000-0001-6457-7552 Gabriel Rodrigues Suassuna: 0000-0002-9995-3447 Richard L. Doty: 0000-0001-8378-2623 Fabio de Rezende Pinna: 0000-0002-2019-9833 Richard Louis Voegels: 0000-0003-0192-3387 Marco Aurelio Fornazieri: 0000-0001-5213-2337

* Corresponding author.

E-mail address: marcofornazieri@uel.br (M.A. Fornazieri).

<https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2025.101583>

Received 8 October 2024; Accepted 19 February 2025

1808-8694/© 2025 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Among current treatments for olfactory dysfunction after COVID-19 are olfactory training, topical intranasal medications, and oral anti-inflammatory- neuroprotective agents.^{9,10} Olfactory training is one of the main forms of treatment.¹¹ Besides this, a variety of vitamins, minerals and nutritional supplements have been proposed to be of benefit - either taken as an oral supplement or, in some instances, used intranasally (such as intranasal vitamin A drops).¹² Glutamate antagonists and xanthine derivatives are used occasionally in the treatment of post-viral olfactory dysfunction and may therefore be assessed in relation to COVID-19. Trials of acupuncture have also taken place.¹³ Other therapies used in non-COVID-19 olfactory dysfunction, such as theophylline, vitamin A, omega-3, or zinc, have been investigated but lack compelling evidence in favor of their use.¹⁵ Unfortunately, their effects rarely reach normosmic levels.¹⁴⁻¹⁶ This study evaluated the effectiveness of the application of Photobiomodulation Therapy (PBMT) in olfactory disorders of post-COVID-19 patients as an adjunct to olfactory training and systemic corticosteroids. The clinical application of PBMT has been increasing in many areas of medicine, such as wound healing, inflammatory disorders, and autoimmune and neurodegenerative diseases.^{17, 20,21}

PBMT uses a laser ("light, amplification, stimulated, emission, radiation") to trigger photophysical and photochemical events in biological tissues and cells to an emission of photons from the red to infrared spectrum, thereby modulating cellular processes leading to therapeutic benefits. The mechanism of action of PBMT involves the absorption of

photons within intracellular mitochondria by cytochrome-C-oxidase, producing Adenosine Triphosphate (ATP), which drives cellular metabolism to generate cell proliferation, angiogenesis, and decreased cytokine release.²²⁻²⁴ Through this, the laser's anti-inflammatory, analgesic, and biomodulation effect on the body is observed.²⁵⁻²⁸

Unlike conventional pharmacology, which affects multiple body receptors,^{19,19,20} This randomized placebo-Controlled clinical trial aimed to evaluate the effectiveness of the adjunctive use of photobiomodulation therapy on olfactory disorders in post-COVID-19 patients.

Methods

This single-blinded, randomized, controlled clinical trial was approved by the Research Ethics Committee of the State University of Londrina under approval No. 4.150.690 in Londrina, Parana, Brazil. It was registered at ensaiosclinicos.gov.br, a registry of clinical trials, under n° RBR-2mzvz3. Following signed consent, the study protocol was explained in detail to each potential participant and followed Resolution n° 466/2012 of the National Health Council and Declaration of Helsinki.

Patients

Eighty-one patients 19-59 years of age who experienced persistent

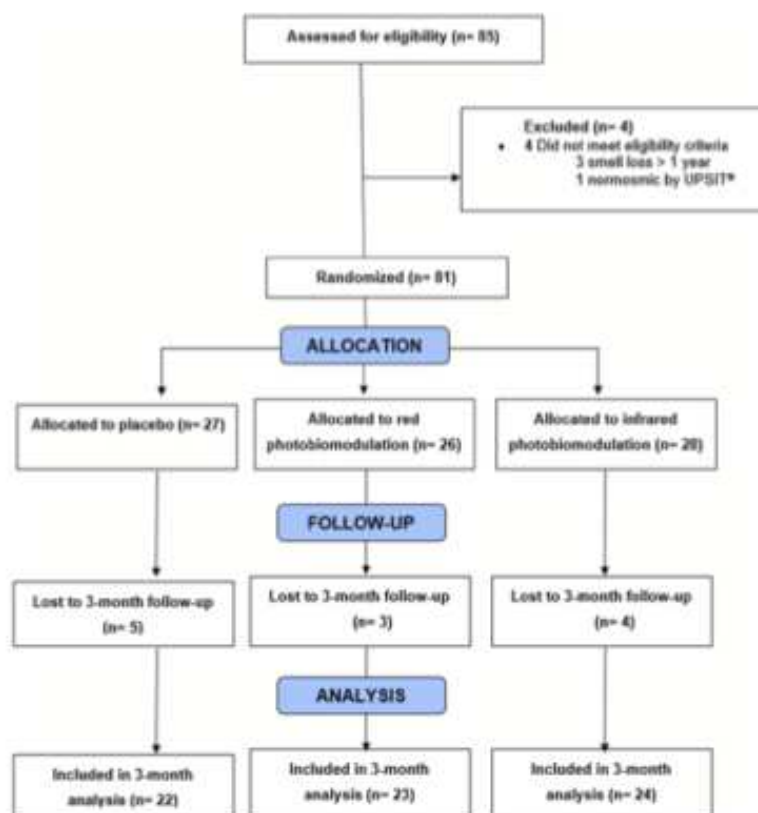


Fig. 1. A flow diagram of study recruitment according to CONSORT guidelines. All patients received prednisolone 40 mg for seven days since the beginning of photobiomodulation and olfactory training with rose, lemon, clove, and eucalyptus essences twice a day throughout the study period.

olfactory disturbances 1–12 months after SARS-CoV-2 infection were recruited by personal and social media advertisement between January 2021 and October 2022. Recruitment flow diagram is depicted in Fig. 1 according to CONSORT guidelines. Patients with preexisting smell alterations, a history of traumatic brain injury with loss of smell, neurological disorders, classification of normosmia in the first University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT®) assessment,²⁹ and the impossibility of completing the proposed follow-up period were excluded.

Outcomes

All study patients had their olfactory function assessed using the UPSIT®. This test comprises four booklets of 10 pages, each containing microencapsulated odor strips. The test score is determined by the number of odors correctly identified and classifies olfactory function as follows. For men, normosmia corresponds to a score between 32 and 40, hyposmia is divided into mild (28–31), moderate (24–27), and severe (17–23), and anosmia is defined as 16 or lower. For women, normosmia corresponds to a score between 35 and 40, mild hyposmia ranges from 31 to 34, moderate hyposmia from 26 to 30, and severe hyposmia from 19 to 25, while anosmia is defined as a score of 18 or lower. The primary outcome was the change in the UPSIT® score from baseline. In addition to the UPSIT®, secondary outcomes included subjects rating their self-perceived smell and taste abilities on a 10-point scale, with 0 being a total lack of sensation and 10 normal sensations. We also measured and compared the response rate in each group, defined as a 4 or more points increase in UPSIT® scores.

Study design

Patients were randomized into three groups (1:1:1) using a permuted block design with a block size of 6. This ensured a balanced distribution of interventions among the groups. The random allocation sequence was generated using an online random number generator service (Random.org) and implemented through sequentially numbered containers. To conceal the sequence until interventions were assigned, the containers were stored in a secure location, accessible only to the study coordinator, who was responsible for conducting the allocation. The study coordinator generated the random allocation sequence, enrolled participants, and assigned participants to interventions, ensuring the process was conducted in a blinded manner for both evaluators and participants. Controls underwent ten sessions of photobiomodulation therapy with the device turned on but without emitting any light, for 40 seconds in each nostril, twice a week. The red-light group was also submitted to 10 sessions with the device applying 4 J of red light in each nostril for 40 seconds twice a week, with an interval of 2–3 days (Fig. 2). In the third group, treated with infrared PBMT, ten sessions of PBMT were performed with the same number of sessions and frequency. All subjects wore PBMT light protection glasses which also blinded them to the applied therapy.

The recruited patients underwent olfactory training, smelling four different odors – phenyl ethyl alcohol, eugenol, citronellal, and eucalyptol – for 10 seconds, twice a day, for 90 days.³⁰ In addition, they took 40 mg of prednisolone for seven days beginning on the first day of PBMT.

PBMT was done using the EC Therapy device (DMC, São Paulo, SP), a low-intensity laser (100 mW), with red and near-infrared light, with a wavelength of 660 nm and 780 nm, respectively. The dosimetric parameters were 4 J applied intranasally for 40 seconds inside each nostril and an energy density of 140 J/cm². Laser protection goggles were mandatory for both the patient and the professional during the application. The device probe was disinfected and covered with disposable covers before intranasal use, following the manufacturer's recommendations and in compliance with the safety standards established by the National Health Surveillance Agency (ANVISA) for low-intensity laser



Fig. 2. A subject is shown performing photobiomodulation, positioned seated with the head slightly tilted back. The applicator tip was inserted into the nostrils at around 1 cm for 40 seconds (video available online).

equipment.

After 90 days of treatment, the study patients repeated the UPSIT® and the subjective assessments.

Statistical analysis

We described continuous variables as means and standard deviations and categorical variables as percentages. We consider a 4-point difference between groups after PBMT to be a Minimum Clinically Important Difference (MCID).^{31,32} This value was used to calculate the sample size, with an alpha level of 5%, a power of 80%, and a standard deviation of 4 points. The required sample determined for each group was 17 and was increased to 21, considering an attrition rate of 20%.

After verification of normality using the Shapiro–Wilk test, continuous variables were compared between groups or using the ANOVA or Kruskal–Wallis test and correlated with the Pearson's test (*r*). Categorical variables are presented in number and percentage and compared using Fisher's exact test. Random effect mixed models with repeated measures, with the factor of the time of the visit or logistic regressions models were employed to compare changes or response rates between groups from baseline to 3-month follow-up visits, controlling for sex, ethnicity, olfactory loss time, and baseline UPSIT® or baseline subjective scores. A *p*-value lower than 0.05 was considered statistically significant. Statistical analysis was performed using Stata (version 13; Stata Corp., Texas, USA) and in R (The R Foundation for Statistical Computing, 2020) via RStudio.

Results

Eighty-five patients were evaluated for eligibility. Three were excluded for participation for having smell loss for more than one year after their acute infection and one for exhibiting normosmia on UPSIT®. The remaining 81 enrolled patients were allocated to control (n = 27), red light (n = 26), and infrared light (n = 28) groups. In the control, red, and infrared groups, five, three, and four patients, respectively, did not complete all sessions and were excluded from the analysis. These 12 patients failed to respond to the follow-up at the 3-month mark. While some cited a lack of time as the reason for their withdrawal, others did not provide any response. Consequently, they were excluded from the study due to non-compliance with the study protocol. Clinical and demographic characteristics of the participants can be seen in Table 1. Age and baseline olfactory scores were similar between groups, and a slightly better self-reported taste capacity was found in patients undergoing infrared therapy (p = 0.010). The group using infrared had a lower proportion of women (p = 0.030) and controls had more non-white ethnicity (p = 0.030).

The effects of the PBMT compared to controls are depicted in Table 2 and Fig. 3. Compared to controls at the third month visit, patients undergoing infrared therapy achieved a statistically significant improvement in UPSIT® (p = 0.004) and subjective smell score (p = 0.009), in addition to a tendency toward an increased subjective ability to smell and taste (respectively p = 0.080 and p = 0.060). Considering only patients with 6 or more months of olfactory loss, this benefit of the infrared therapy persisted (coefficient of +6.6 (95% CI [3.4–9.9], p < 0.001).

Table 1
Demographic and clinical characteristics of the patients.

Characteristics	Total (n = 81)	Controls (n = 27)	Red light (n = 26)	Infrared light (n = 28)	p-value
Age, mean (SD), y	36.2 (11.8)	36 (10.5)	36.2 (12.4)	36.4 (12.7)	0.990
Sex, n (%)					0.030
Female	58 (71.6)	33 (85.2)	30 (76.9)	15 (53.6)	
Male	23 (28.4)	4 (14.8)	6 (23.1)	13 (43.4)	
Race, n (%)					0.030
White	37 (45.7)	8 (29.6)	17 (65.4)	12 (48.9)	
Non-white	44 (54.3)	19 (70.4)	9 (34.6)	16 (57.1)	
Smoking, n (%)					0.550
Smoker or former smoker	23 (28.4)	8 (29.6)	9 (34.6)	6 (21.4)	
Non-smoker	58 (71.6)	19 (70.4)	17 (65.4)	22 (78.6)	
Comorbidities, n (%)					0.520
Yes	17 (21)	6 (22.2)	7 (26.9)	4 (14.3)	
No	64 (79)	21 (77.8)	19 (73.1)	24 (85.7)	
Hypertension	5 (6)	1 (3.7)	2 (7.7)	2 (7.1)	0.870
Diabetes	2 (2.4)	1 (3.7)	0	1 (3.6)	1
Asthma	1 (1.2)	0	1 (3.8)	0	1
Depression	7 (7.4)	3 (11.1)	3 (11.5)	0	0.180
Education Level					0.147
Bachelors or Higher	48 (59.3)	15 (55.6)	20 (76.9)	13 (46.4)	
Middle School	26 (32.1)	9 (33.3)	4 (15.4)	13 (46.4)	
High School	7 (8.6)	3 (11.1)	2 (7.7)	2 (7.2)	
Olfactory loss time, mean (SD), months	7.2 (3.6)	7.8 (2.9)	6 (3.9)	7.9 (3.7)	0.100
Baseline UPSIT® score, mean (SD)	19.8 (7.4)	18.7 (7.3)	21.6 (6.5)	18.9 (8.2)	0.290
Baseline subjective olfactory score ^a	2.5 (1.7)	3.2 (1.5)	3.6 (2)	2.7 (3.8)	0.560
Baseline subjective taste score ^a	4.6 (2.9)	3.4 (2.3)	4.6 (2.7)	5.8 (3.2)	0.010

^a Self-perceived smell and taste abilities on a 10-point scale, with 0 being a total lack of sensation and 10 normal sensations. Significant p-values are bolded.

Table 2

UPSIT® and self-reported scores before and at the 3-month follow-up visit following the initiation of the photobiomodulation therapy.

UPSIT® scores, mean (SD)	Baseline	3-month	Change ^b (95% CI)	p-value
Controls	18.7 (7.3)	20.3 (7.4)	reference	Reference
Red light	21.6 (6.5)	25.3 (7)	+ 2 (-1.3-5.1)	0.230
Infrared light	18.9 (8.2)	25.3 (6)	+ 4.6 (1.5-7.8)	0.004
Subjective olfactory score ^a , mean (SD)	Baseline	3-month	Change (95% CI)	p-value
Controls	2.2 (1.5)	3.6 (3)	reference	Reference
Red light	2.6 (2)	4.4 (2.5)	+ 0.2 (-1.2-1.5)	0.200
Infrared light	2.7 (1.8)	5.7 (1.8)	+ 1.2 (-0.2-2.5)	0.080
Subjective taste score ^a , mean (SD)	Baseline	3-month	Change (95% CI)	p-value
Controls	3.4 (2.5)	4.5 (2.9)	reference	Reference
Red light	4.6 (2.7)	6.3 (2.7)	+ 0.8 (-0.4-2.8)	0.310
Infrared light	5.8 (3.2)	7.2 (2.5)	+ 1.3 (-0.23-3.3)	0.110

^a Self-perceived smell and taste abilities on a 10-point scale, with 0 being a total lack of sensation and 10 normal sensations. Significant p-values are bolded.

^b These values represent the coefficients of random effect mixed models with repeated measures controlling for sex, ethnicity, time of olfactory dysfunction onset and visit.

Response rates were 26.1% (95% CI 6.7–45.5), 43.5% (95% CI 21.5–65.4), and 68% (95% CI: 48.3–87.7) in control, red, and infrared groups, respectively. The infrared group had 8.3 times more likely to respond than controls (Odds Ratio, 95% CI: 1.8–38.1, p = 0.007). Forty-six and 37.5 percent of the patients returned to normosmia levels after red and infrared PBMT, respectively, while none of the controls recovered to this smell capacity (Table 3).

Considering the prognostic factors with the three treatments, the lower the initial UPSIT® score, the greater the chance of having a Clinically Minimally Important Difference (MCID) after three months, with four or more points of improvement in this test (OR = 0.86 (95% CI [0.79, 0.95], p = 0.003). The Pearson correlation coefficient (r) between initial UPSIT® scores and score difference after the interventions was observed to be -0.46, indicating a moderate negative correlation (p < 0.001). Also, in all groups, age, sex, ethnicity, and time of onset of olfactory loss did not interfere with this better result (p > 0.050). When dividing the patients into the three treatment groups, only the infrared group-maintained significance in terms of better efficacy with a lower initial UPSIT score (p = 0.030), while age, gender, ethnicity, and time of olfactory loss continued to be unrelated to the best result (p > 0.050).

One patient reported a burning sensation during the application of PBMT, and another reported headache during the treatment, which may also be related to the associated olfactory training during the trial. Patients reported no other adverse events.

Discussion

This study presents evidence regarding the efficacy of Photobiomodulation Therapy (PBMT) in the treatment of olfactory disturbances following SARS-CoV-2 infection. The findings have implications for the management of post-viral olfactory dysfunction and warrant further attention in the field of olfactory disturbances. This single-blinded, randomized, controlled clinical trial found significant olfactory improvement in patients receiving infrared PBMT compared to the control group. Self-perceived smell and taste abilities further supported

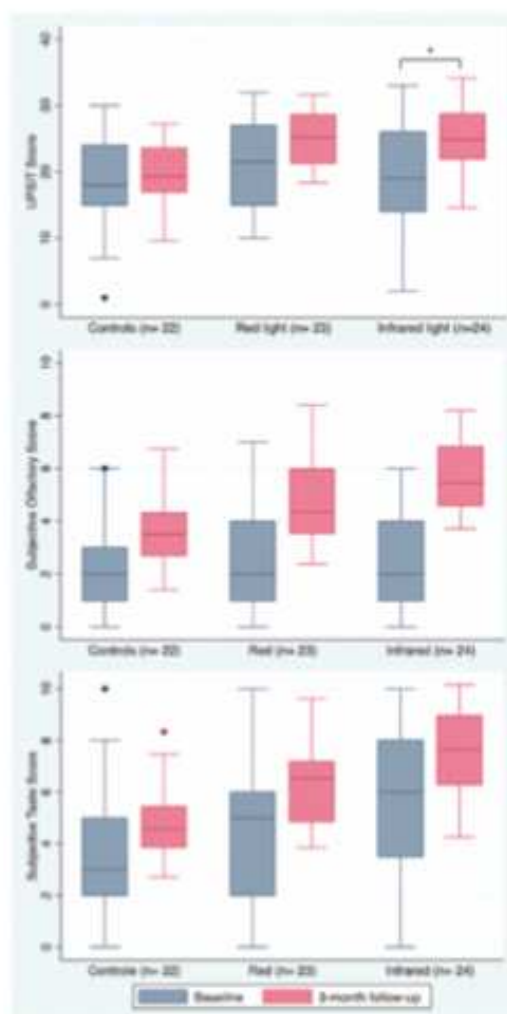


Fig. 3. Comparison of UPSIT® scores, self-reported olfactory and taste capacities before and after treatment for the three study groups. The 3-month measurements are adjusted for baseline scores, sex, and ethnicity. Edges of boxes reflect the interquartile range. Sample sizes are in parentheses. Self-reported smell and taste capacities are on a 10-point scale, with 0 noting a total lack of sensation and 10 normal sensation. The asterisk denotes a statistically significant difference in the mixed model.

the positive impact of infrared PBMT on this post-viral olfactory dysfunction.

A finding of this study was the association between lower initial UPSIT® scores and a higher likelihood of clinically significant improvement after three months of treatment. This suggests that patients with more severe olfactory dysfunction at baseline may experience greater benefit from PBMT.²³ Patients with higher initial scores may still derive benefits from PBMT. However, the ceiling effect in obtaining initial higher scores might hinder the detection of subtle advantages. This gain could be observed in qualitative smell dysfunctions like parosmia and phantosmia, which were not the focal points of this

Table 3

Olfactory function according to UPSIT® before and at 3-month follow-up divided by groups.

Controls n (%)			
Before		After	
Anosmia	10 (45.5)	Anosmia	3 (30)
		Hyposmia	7 (70)
		Normosmia	0
Hyposmia	12 (54.5)	Anosmia	1 (8.3)
		Hyposmia	10 (83.4)
		Normosmia	1 (8.3)
Red light n (%)			
Before		After	
Anosmia	10 (43.5)	Anosmia	2 (20)
		Hyposmia	8 (80)
		Normosmia	0
Hyposmia	13 (56.5)	Anosmia	0
		Hyposmia	7 (53.8)
		Normosmia	5 (46.2)
Infrared light n (%)			
Before		After	
Anosmia	8 (33.3)	Anosmia	1 (12.5)
		Hyposmia	7 (87.5)
		Normosmia	0
Hyposmia	16 (66.7)	Anosmia	0
		Hyposmia	10 (62.5)
		Normosmia	6 (37.5)

study. However, other factors, such as age, sex, ethnicity, and time of onset of olfactory loss, did not influence treatment outcomes significantly.^{16,26,32} These findings highlight the potential for infrared PBMT to provide effective treatment irrespective of demographic or clinical characteristics.^{25,34} Our study population primarily consists of individuals who are relatively young. Thus, we were unable to effectively evaluate the impact of laser therapy on individuals aged 60 and above.²⁶

None of the anosmic individuals achieved normosmia, which is the ultimate goal of any therapy, highlighting the longer recovery time and increased treatment requirements for these patients.^{6,15,21} However, within the red and infrared PBMT groups, a significant number of others reached normosmia, which is a highly encouraging outcome. Specifically, 46% and 37.5% of the patients in the red and infrared groups, respectively, regained their sense of smell to normal levels. Notably, none of the control subjects were able to recover their olfactory capacity to the same extent.¹⁷ It is essential to consider that some patients were already near the normal range at the baseline, so achieving normosmia through the olfactory test may not necessarily indicate a dramatic treatment effect.

The safety profile of PBMT was well-established throughout the study. Only two minor adverse events were reported, including a burning sensation and headache, both of which were transient and not directly attributed to the therapy. This favorable safety profile adds to the feasibility and acceptability of PBMT as a treatment modality for post-viral olfactory dysfunction.^{24,29}

The mechanisms underlying the therapeutic effects of PBMT on olfactory function remain unclear. Further research is warranted to elucidate the specific biological processes involved.²³ Additionally, long-term follow-up studies would provide valuable insights into the durability of treatment effects and potential for sustained improvement beyond the three-month period evaluated in this study.²⁷

The results of this study have important clinical implications for the management of patients with post-viral olfactory dysfunction. Current treatment options for this condition are limited, with limited evidence supporting their efficacy. The findings suggest that incorporating infrared PBMT, alongside olfactory training, into the treatment regimen may improve olfactory function and enhance patients' quality of life.

It is important to acknowledge certain limitations of this study. First,

the study focused specifically on patients with olfactory disturbances following SARS-CoV-2 infection and on a younger skewed population (maximum age was 59), limiting its generalizability to other causes of post-viral olfactory dysfunction and older patients. Second, a higher proportion of men was randomized for the infrared group and of non-white in the controls, two potential confounders for olfactory perception, controlled in the multivariate analysis employed. Secondly, a higher proportion of men were randomized into the infrared group, while the control group had a higher representation of non-white individuals. These demographics, known as potential confounders for olfactory perception, were controlled for in the employed multivariate analysis. Third, the study was not performed in a double-blind manner and no nasal endoscopy was performed before the laser application. Fourth, it is not known whether PBMT alone can produce the apparent changes.

Future research should explore the applicability of PBMT in diverse patient populations, including those with olfactory dysfunction of non-viral etiology.

Conclusions

This study provides preliminary evidence of the efficacy of infrared PBMT in treating post-viral olfactory dysfunction. The findings underscore the potential of PBMT as a novel therapeutic option, offering hope to patients experiencing olfactory disturbances following SARS-CoV-2 infection. Further research is warranted to expand our understanding of the underlying mechanisms and optimize treatment protocols. Continued investigation in this area may pave the way for improved management strategies and better outcomes for patients with post-viral olfactory dysfunction.

CRedit authorship contribution statement

Marco Aurelio Fornazieri: Conceptualized and designed the study, conducted the data collection, conducted the analyses, drafted the initial manuscript, and revised the manuscript.

Patricia Costa Oliveira and Luisa Oliveira Correia: Conceptualized and designed the study, conducted the data collection, drafted the initial manuscript, and reviewed the manuscript.

Gabriel Rodrigues Suassuna: Helped with data collection and reviewing the manuscript.

Natalia Medeiros Dias Lopes, Fabio de Rezende Pinna, Richard Louis Voegels, and Richard L. Doty: Provided statistical guidance and critically revised the manuscript. All authors approved the final manuscript as submitted.

Justification of the number of authors

The number of authors was essential considering the pandemic and the need for several people to carry out the tests and recruitment.

Disclosures

No authors have disclosures.

Funding source

None

Declaration of competing interest

The authors declare no conflicts of interest.

Acknowledgments

The authors have no acknowledgements to declare.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary material related to this article can be found, in the online version, at doi:<https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2025.101583>.

References

- Zlotnik-Januszewska I, Januszewski M. Pathogenesis of olfactory disorders in COVID-19. *Brain Sci.* 2022;12:446.
- Casper RW, Brans DR, Partridge MC, et al. COVID-19 and the chemical senses: supporting players take center stage. *Neuron.* 2020;107(2):214–233.
- Chary E, Carreras F, Trjostep JF, et al. Prevalence and recovery from olfactory and gustatory dysfunctions in COVID-19 infection: a prospective multicenter study. *Am J Rhinol Allergy.* 2020;34:686–693.
- Lechien JB, Chiesa-Estomba CM, De Bont D, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter european study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020; 277:2251–2261.
- Glezer I, Brand-Castano A, Schuchman D, Mújic B. Viral infection and smell loss: the case of COVID-19. *J Neurochem.* 2021;157:930–943.
- Khan AM, Lee J, Rammaha T, et al. Natural trajectory of recovery of COVID-19-associated olfactory loss. *Am J Otolaryngol – Head Neck Surg.* 2022;43:103772.
- Lechien JB, Vaira LA, Sauser S. Prevalence and 24-month recovery of olfactory dysfunction in COVID-19 patients: a multicentre prospective study. *J Intern Med.* 2023;293:83–90.
- Raad N, Ghobrani J, Safavi Noori A, Tajiri N, Karimi-Goloujani M. Parasitis in patients with COVID-19 and olfactory dysfunction. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2021; 11:1497–1500.
- Patel ZM, Holbrook EH, Turner JH, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: Olfaction. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2022;12:327–680.
- Hummel T, Whitcroft KL, Andrews P, et al. Pratinas paper on olfactory dysfunction. *Rhinology.* 2014;56:1–30.
- Damen M, Pikaet LK, Heilmann H, Burkert S, Göktaş Ö, Haas R, et al. Olfactory training is helpful in postinfectious olfactory loss: a randomized, controlled, multicenter study. *Laryngoscope.* 2014;124(4):829–831.
- O'Byrne L, Webster KE, MacLennan S, Philpott C, Hopkins C, Burton MJ. Interventions for the treatment of persistent post-COVID-19 olfactory dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;7, CD013876.
- Wu Y, Yu AC, Lee JT. Management of post-COVID-19 olfactory dysfunction. *Curr Treat Options Allergy.* 2022;9:1–16.
- Webster KE, O'Byrne L, MacLennan S, Philpott C, Hopkins C, Burton MJ. Interventions for the prevention of persistent post-COVID-19 olfactory dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;7, CD013877.
- Di Studio A, D'Alessio L, Vaira LA, et al. Ultramicrosomal Palmitoylethanolamide and Lactolin Supplement Combined with Olfactory Training to Treat Post-COVID-19 Olfactory Impairment: A Multi-Center Double-Blinded Randomized Placebo - Controlled Clinical Trial. *Curr Neuropharmacol.* 2022;20:2003–2012.
- Le Boo SO, Konopnicki D, Plewinski N, Prezier I, Lechien JB, Herot M. Efficacy and safety of oral corticosteroids and olfactory training in the management of COVID-19-related loss of smell. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2021;278:3113–3117.
- de Freitas LF, Hamblin MR. Proposed mechanisms of photobiomodulation or low-level light therapy. *IEEE J Sel Top Quantum Electron.* 2016;22:348–364.
- Salehpour F, Ghobrani J, Khalili S, Farajollahi F, et al. Therapeutic potential of intranasal photobiomodulation therapy for neurological and neuropsychiatric disorders: a narrative review. *Rev Neurol.* 2020;76:269–286.
- Wang Y, Huang YY, Wang Y, Liu J, Hamblin MR. Red (660 nm) or near infrared (810 nm) photobiomodulation stimulates, while blue (415 nm), green (540 nm) light inhibits proliferation in human adipose-derived stem cells. *Sci Rep.* 2017;7, 7781.
- Hamblin MR. Mechanisms and applications of the anti-inflammatory effects of photobiomodulation. *AIMS Biophys.* 2017;4:337–361.
- Huang T, Wang Z, Li J. Efficacy of photobiomodulation on accelerating the tooth movement in the alignment phase of orthodontic treatment – A systematic review and meta-analysis. *Heliyon.* 2023;9, e13220.
- Xue G, Wang S, Liu Q, Zhang K, Xin F. Analysis of the effects of concentrated growth factor and low-level laser therapy on the bone healing. *Heliyon.* 2023;9, e12690.
- Chang S-Y, Lee MY, Chung P-S, et al. Enhanced mitochondrial membrane potential and ATP synthesis by photobiomodulation increase viability of the auditory cell line after gentamicin-induced intrinsic apoptosis. *Sci Rep.* 2019;9, 19248.
- Choi W, Baik KY, Jeong S, et al. Photobiomodulation as an antioxidant substitute in post-drawing streams of human stem cells from the apical papilla. *Sci Rep.* 2021;11, 17329.
- Wang H, Zhu S, Ding X, et al. Meta-analysis study combined with the low-level light therapy of Chinese acupunctural points and combined oral contraceptives in treatment of primary dysmenorrhea: A prospective, multicenter, randomized controlled study. *Heliyon.* 2023;9, e13621.
- Zanillo PA, Onizuka LF, Watanabe EH, et al. Photobiomodulation for Preventive Therapy of Recurrent Herpes Labialis: A 2-Year In Vivo Randomized Controlled Study. *Photobiomodul Photomed Laser Surg.* 2022;40:682–690.
- Aminit A, Zhou Y, Wen Y, et al. Effect of photobiomodulation therapy on painful temporomandibular disorders. *Sci Rep.* 2021;11:9049.
- Jankaw A, You YL, Yang TH, Chang YW, Lin CP. The effects of low-level laser therapy on muscle strength and functional outcomes in individuals with knee osteoarthritis: a double-blinded randomized controlled trial. *Sci Rep.* 2023;13:165.


F.C. Oliveira et al.

Brazilian Journal of Otorhinolaryngology 91 (2025) 101583

29. Formisano MA, dos Santos CA, Bezerra TF, Pinna FE, Vergilio RL, Doty R. Development of normative data for the Brazilian adaptation of the University of Pennsylvania Smell Identification Test. *Chem Senses*. 2019;46:141-149.
30. Hummel T, Binder KRJ, Hübner A, Woldenbecher M, Hüttenbrink KB. Effects of olfactory training in patients with olfactory loss. *Laryngoscope*. 2009;119:696-699.
31. London B, Nabet B, Fisher AJ, White B, Sammel M, Doty R. Predictors of prognosis in patients with olfactory disturbance. *Acta Neurol*. 2000;63:159-166.
32. Doty RL, Yousem DM, Pham LT, Krushak AA, Geckle B, Lee WW. Olfactory dysfunction in patients with head trauma. *Arch Neurol*. 1997;54:1131-1140.
33. Soares LIS, Coimbra MMG, Berlingieri G, et al. Intranasal photobiomodulation therapy for COVID-19-related olfactory dysfunction: A Brazilian multicenter case series. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2021;36:102574.
34. Heiskanen V, Hamblin MR. Photobiomodulation: lasers vs. light emitting diodes? *Photochem Photobiol Sci*. 2010;17:1003-1017.

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy of Using Photobiomodulation Therapy in Allergic Rhinitis: A Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial

Patrícia Costa Oliveira¹ | Luisa Oliveira Correia² | Natália Medeiros Dias Lopes³ | Julia Molossi³ | Marco Aurélio Fornazieri^{1,2,3,4,5} 

¹Universidade Estadual de Londrina, Londrina, Brazil | ²Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Londrina, Brazil | ³GEM, Londrina, Brazil | ⁴Smell and Taste Center, Department of Otorhinolaryngology: Head and Neck Surgery, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, USA | ⁵Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil

Correspondence: Marco Aurélio Fornazieri (marcofornazieri@uel.br)

Received: 16 July 2024 | **Revised:** 18 December 2024 | **Accepted:** 1 January 2025

Funding: The authors received no specific funding for this work.

Keywords: allergic rhinitis | congestion | laser therapy | nasal obstruction | olfaction | photobiomodulation | rhinitis

ABSTRACT

Background: Recent studies have extensively explored new non-invasive and side-effect-free therapeutic strategies for the treatment of allergic rhinitis (AR). Photobiomodulation therapy (PBMT) utilizes photons from the red to infrared spectrum to modulate biological processes, exhibiting anti-inflammatory and regenerative properties. The objective of our study was to evaluate the efficacy of PBMT in patients with AR.

Methods: This study was a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial involving 62 patients with AR. Participants underwent PBMT twice weekly, totaling eight sessions over the course of 1 month. The control group consisted of 29 patients who received treatment with a non-light-emitting device, while 33 patients in the laser therapy group received a protocol of 6 J of red and infrared light administered intranasally, along with 1 J of infrared light applied externally to the nose. Objective, psychophysical, and subjective assessments of nasal obstruction and olfactory function were conducted both before and after the treatment.

Results: PBMT contributed to significant improvements in various nasal and respiratory parameters. The peak nasal inspiratory flow demonstrated significant improvement ($p < 0.001$), and the Nasal Obstruction Symptom Evaluation scale indicated notable enhancement in nasal obstruction ($p = 0.048$). Additionally, the Rhinitis Control Assessment Test reflected significant symptom improvement over the past week ($p = 0.035$). However, the University of Pennsylvania Smell Identification Test showed no significant change in olfactory function ($p = 0.251$).

Conclusion: Our data suggest that PBMT may serve as a promising therapeutic option for individuals with AR, providing an alternative for those who are unable to tolerate conventional medications. Furthermore, it demonstrates efficacy and safety as a viable treatment alternative.

1 | Introduction

Allergic rhinitis (AR) is clinically defined as a symptomatic condition characterized by an inflammatory process mediated by immunoglobulin E (IgE) following exposure of the nasal mucosa

to one or more allergens [1–3]. AR is marked by classic nasal symptoms, including sneezing, nasal itching, rhinorrhea, and nasal obstruction, which may occur individually or in combination [2, 4, 5]. Associated comorbidities encompass asthma, atopic dermatitis, allergic conjunctivitis, nasal polyps, sinusitis,

© 2025 ARS-AAOA, LLC.

and sleep apnea [1, 6]. These systemic manifestations contribute to a deterioration in patients' quality of life, leading to fatigue, headaches, and difficulties in attention and learning [7–9]. Epidemiological studies indicate that the prevalence of AR has progressively increased over the past three decades in developed and industrialized nations, currently affecting up to 40% of the global population [5, 7, 10]. A significant clinical challenge is that many patients do not seek medical consultation, perceiving their symptoms as "normal" or trivial, despite the impact on their social lives [11, 12], which may result in an underestimation of the actual number of cases [3].

While a complete cure for AR remains elusive, effective management through preventive measures and standardized therapeutic techniques can significantly alleviate symptoms and enhance quality of life [13]. Current treatment primarily involves the use of nasal corticosteroids and H1 antihistamines, both nasal and oral. Additional options include anticholinergic agents, leukotriene receptor antagonists, alpha-adrenergic agonists, and cromolyn sodium. However, the efficacy of these medications is often limited, and they may be associated with various side effects [14, 15]. The exploration of photobiomodulation therapy (PBMT), also known as low-level laser therapy, presents a promising alternative for managing AR without the systemic side effects typically associated with pharmacological interventions. In this study, we demonstrate that PBMT significantly alleviates clinical symptoms of AR, particularly nasal obstruction, as assessed through both physiological and perceptual measures. Thus, PBMT may serve as a valuable addition to the therapeutic arsenal for this condition. PBMT primarily exerts its effects by stimulating cytochrome c oxidase within the mitochondrial respiratory chain, thereby enhancing mitochondrial function, promoting adenosine triphosphate synthesis, and modulating cellular levels of reactive oxygen species. Furthermore, PBMT can mitigate oxidative stress and inhibit apoptosis in various cell types, thereby reducing inflammation and promoting cellular proliferation and differentiation through the modulation of cytokine levels. These inflammatory mediators play a crucial role in enhancing tissue oxygenation and restoring tissue homeostasis [16–18]. With approvals from the Food and Drug Administration, Health Canada, Conformité Européenne, and numerous other health regulatory agencies worldwide, PBMT represents a locally acting, drug-free, minimally invasive, and safe technology that operates by exposing cells and tissues to low levels of red (600–700 nm) and infrared (700–950 nm) light [19]. This randomized, placebo-controlled clinical trial aims to evaluate the efficacy of PBMT in the management of AR.

2 | Methods

This single-blinded, randomized, controlled clinical trial received approval from the Research Ethics Committee of the Pontifical Catholic University of Paraná (approval no. 5,751,533). It was registered with ensaiosclinicos.gov.br, the national clinical trials registry, under no. RBR-7j4tfdg. After obtaining informed consent, the study protocol was thoroughly explained to each potential participant, adhering to resolution no. 466/2012 of the National Health Council and the Declaration of Helsinki.

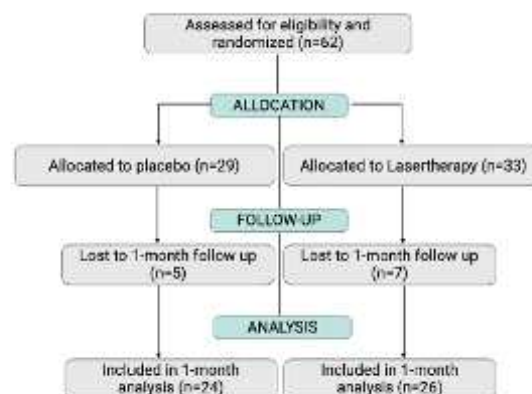


FIGURE 1 | A flow diagram of study recruitment according to CONSORT guidelines.

2.1 | Patients

Sixty-two patients aged 19–59 years with persistent symptoms of AR were recruited through personal and social media advertisements between September 2022 and August 2023. The recruitment flow diagram is presented in Figure 1 in accordance with CONSORT guidelines. Participants who had used antihistamines or corticosteroids in the past 30 days, had a history of previous nasal surgery, nasal endoscopy revealing polyps, traumatic brain injury, anosmia, neurological disorders, or who were unable to complete the proposed follow-up period were excluded from the study.

2.2 | Outcomes

All patients in the study underwent four assessments during the initial consultation, which were subsequently repeated 1 month later upon completion of the eight sessions. First, their olfactory function was evaluated using the University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT), which comprises four 10-page booklets, each containing microencapsulated odors presented on strips. The test score reflects the number of odors correctly identified by the participant, categorizing olfactory function as normosmia, microsmia (further classified into mild, moderate, or severe), or anosmia [20]. The second assessment involved the peak nasal inspiratory flow (PNIF), a physiological measurement indicating the peak nasal flow in liters per minute achieved during a forced nasal inspiration. This evaluation was conducted using a padded silicone mask that covered both the nasal and oral regions, connected to an acrylic tube [21, 22]. Additionally, the Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE) scale questionnaire was administered to assess symptoms of nasal obstruction. This questionnaire consists of five items related to nasal obstruction, each graded from 0 to 4 (0 = not a problem, 1 = very mild problem, 2 = moderate problem, 3 = quite bad problem, and 4 = severe problem), with scores multiplied by five based on the assessment over the preceding 30 days [23, 24]. Lastly, the rhinitis control assessment test (RCAT) was employed, which includes six questions regarding AR symptoms experienced in the past week. Each question received a score ranging from 1 to 5,

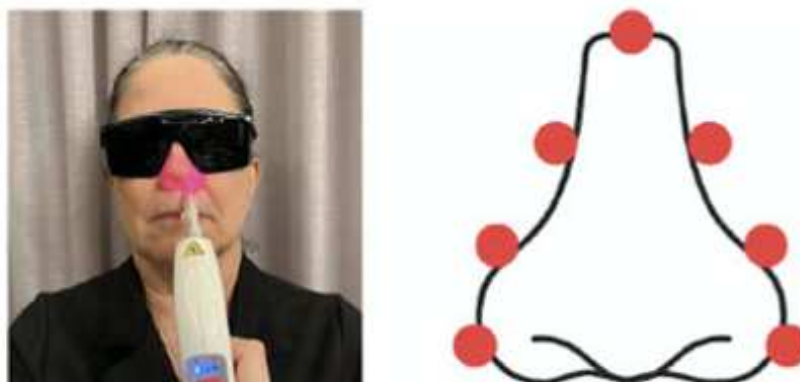


FIGURE 2 | A subject undergoing photobiomodulation therapy with the 6 J protocol in each nostril, utilizing simultaneous red and infrared light. The patient's head is slightly tilted backward, and the equipment probes are inserted approximately 1 cm into the nasal cavity. The illustration on the right depicts the external protocol, which applies 1 J per point around the nose.

based on the frequency of occurrence, with scores of 5 for "never," 4 for "rarely," 3 for "sometimes," 2 for "often," and 1 for "very often" [25, 26].

2.3 | Study design

Participants were randomly assigned in a 1:1 ratio to two groups using permuted block randomization. The control group received eight sessions of PBMT with the device activated but not emitting light, administered for 50 s in each nostril, twice weekly. The laser therapy group also underwent eight PBMT sessions, twice weekly, with intervals of 2–3 days. This group received a protocol delivering 6 J of simultaneous red and infrared light to each nostril, corresponding to 30 s of irradiation per nostril. Additionally, 1 J of infrared light, equating to 10 s of irradiation, was applied at seven external points surrounding the nose, culminating in a total of 7 J or 70 s of irradiation (Figure 2). Both participants and the therapist wore protective eyewear specifically designed for PBMT throughout all sessions. The equipment utilized was the Therapy EC (DMC, São Carlos, SP, Brazil), which features two laser diodes emitting light at red (660 nm) and infrared (808 nm) wavelengths, with a power output of 100 mW. Participants were instructed to discontinue any antiretroviral (AR) medications and to refrain from using any rescue medications during the study.

2.4 | Statistical analysis

Quantitative data are presented as means with their corresponding standard deviations. Categorical variables are expressed as frequencies and percentages. The Mann–Whitney *U*-test, Student's *t*-test, chi-square test, and Fisher's exact test were employed as appropriate. Per-protocol analyses were conducted using SPSS (version 22) and GraphPad Prism (version 8), with a significance level set at 5%.

3 | Results

A total of 62 patients were assessed for eligibility and subsequently randomized into two groups: a control group ($n = 29$) and a laser therapy group ($n = 33$). Five patients from the control group and seven patients from the laser therapy group did not complete all sessions and were therefore excluded from the analysis. The clinical and demographic characteristics of the participants are presented in Table 1, revealing no statistically significant differences between the groups. Comparisons between the control and laser therapy groups, both pre- and post-treatment, were conducted using the Mann–Whitney *U*-test.

Regarding nasal obstruction assessed by PNIF, the laser therapy group was the only cohort to demonstrate a statistically significant improvement after 1 month of treatment ($p < 0.001$). The median PNIF delta score for the laser therapy group was 15 L/min, with an interquartile range (IQR) of 7.5–40.0, whereas the control group exhibited a median delta score of 0.0 L/min, with an IQR of -20 to 7.5. The change in PNIF (delta) was calculated by subtracting the post-treatment score from the pre-treatment score. Pre- and post-treatment comparisons were conducted for each individual (Figure 3A).

The results of nasal obstruction assessed through the NOSE questionnaire indicated a statistically significant improvement in the laser therapy group after one month of treatment ($p = 0.048$). The median delta score for this group was -27.5, with an IQR of -45 to -10, whereas the control group exhibited a median delta score of -12.5, with an IQR ranging from -30 to 3.75. The change in NOSE (delta) was calculated by subtracting the post-treatment score from the pre-treatment score. Pre- and post-treatment comparisons for each individual are illustrated in Figure 3B, highlighting the positive impact of the intervention on nasal obstruction.

In contrast, the assessment of olfactory function using the UPSIT test revealed no statistically significant improvement in either the laser therapy group or the control group after 1 month of treatment ($p = 0.251$). The median delta score for the laser therapy

TABLE 1 | Demographic and clinical characteristics of the patients.

Characteristics	Total (n = 62)	Control (n = 29)	Laser therapy (n = 33)	p-value
Age, mean (SD)	28.2 (9.5)	27.8 (1.8)	28.6 (9.5)	0.750
Sex, no. (%)				
Female	43 (69.4)	20 (69.0)	23 (69.7)	0.950
Male	19 (30.6)	9 (31.0)	10 (30.3)	
Race, no. (%)				
White	44 (71.0)	21 (72.4)	23 (69.7)	0.814
Non-white	18 (29.0)	8 (27.6)	10 (30.3)	
Smoking, no. (%)				
Smoker or former smoker	6 (9.7)	3 (10.3)	3 (9.1)	>0.999
Non-smoker	56 (90.3)	26 (89.7)	30 (90.9)	
Comorbidities, no. (%) ^a				
Yes	13 (21.0)	5 (17.2)	8 (24.2)	0.499
No	49 (79.0)	24 (82.8)	25 (75.8)	

^aFibromyalgia, hypothyroidism, asthma, high blood pressure, psoriasis, glaucoma, and depression.

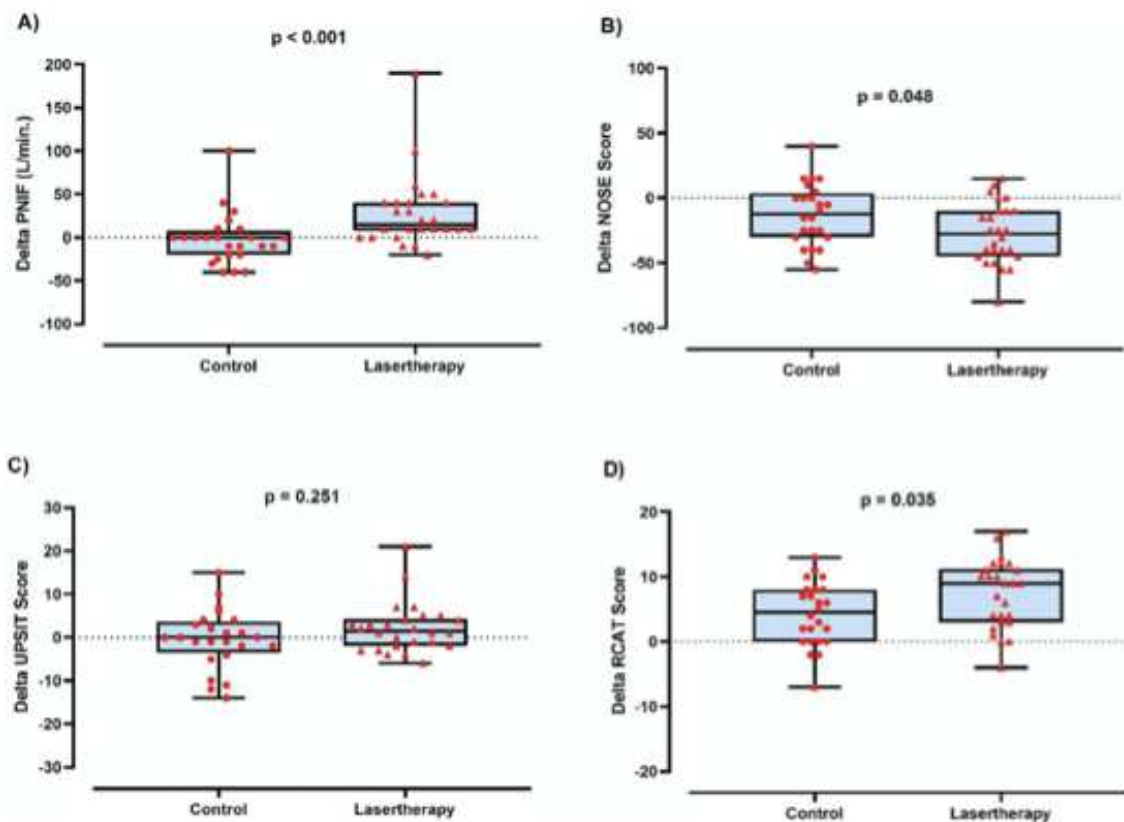


FIGURE 3 | Analysis of the test measurements with pre- and post-treatment comparisons for each individual. (A) Evaluation of peak nasal inspiratory flow (PNIF). (B) Assessment of Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE). (C) Examination of the University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT). (D) Evaluation of the Rhinitis Control Assessment Test (RCAT).

group was 1.5, with an IQR of -2.0 to 4.3, while the control group had a median delta score of 0.0, with an IQR ranging from -3.5 to 3.8 (Figure 3C). The change in UPSIT (delta) was calculated by subtracting the post-treatment score from the pre-treatment score. These findings suggest that changes in olfactory function were minimal throughout the treatment period.

Conversely, the evaluation of AR symptoms using the RCAT demonstrated a statistically significant improvement in the laser therapy group ($p = 0.035$). The median delta score for this group was 9.0, with an IQR of 3.0–11.3, compared to a median delta score of 4.5 for the control group, which had an IQR ranging from 0.0 to 8.0. The change in RCAT (delta) was calculated by subtracting the post-treatment score from the pre-treatment score. These results, presented in Figure 3D, underscore the efficacy of the treatment for AR symptoms. Importantly, no patients reported discomfort during the application of PBMT, indicating that the treatment was well-tolerated throughout the study period.

4 | Discussion

This study investigated the effects of PBMT in the treatment of AR. This double-blind, patient-controlled clinical trial utilized the PNIF, NOSE, UPSIT, and RCAT assessments to evaluate nasal obstruction, olfactory dysfunction, frequency, interference, and management of nasal symptoms. Our findings provide evidence supporting the efficacy of PBMT in alleviating AR, particularly in improving nasal airflow. Furthermore, this study underscores PBMT as a promising alternative therapy with minimal systemic effects, making it especially beneficial for patients who are unable or unwilling to use standard pharmacological treatments.

Pharmacological interventions are widely utilized to manage symptoms of AR, with intranasal antihistamines (INAH) and intranasal corticosteroid sprays (INCS) being the most commonly prescribed options [3, 7, 10, 27]. Strong recommendations advocate for the combined use of both treatments, as this strategy may provide superior symptom relief compared to monotherapy [15]. Notably, during the initial treatment phase (approximately the first 2 weeks), the combination of INCS and INAH may demonstrate a faster onset of action than INCS alone, making it a preferred option for some patients. However, despite these recommendations, the potential for adverse side effects remains a significant concern [28]. The ICAR-Allergic Rhinitis 2023 document provides comprehensive summaries of pharmacotherapy and procedural intervention recommendations for AR [2]. This document evaluates 44 studies on the use of INAH, recommending them as first- or second-line therapies for the treatment of AR. However, patients frequently report aversion to their taste, and their effectiveness for congestion is inferior to that of INCS. In contrast, the ICAR-Allergic Rhinitis 2023 document analyzed 50 studies on INCS, demonstrating their superiority over other agents and classifying them as first-line therapy for AR. While it notes some undesirable local adverse effects, such as epistaxis and potential negative impacts on short-term growth in children, it asserts that the benefits outweigh the risks [2]. Small et al. [7] report that nasal irritation and burning are the most common side effects associated with INCS administration. Notably, nasal obstruction was reported in 85.7% of AR patients [2]. Assessment

of nasal permeability can be performed using both objective and subjective measurements [24].

In our study, the effectiveness of PBMT in alleviating nasal obstruction was assessed using both the objective PNIF test and the subjective NOSE test [29]. The results demonstrated statistically significant improvements in nasal obstruction, with p -values of <0.001 for PNIF and 0.048 for NOSE when comparing pre- and post-treatment data. Similar findings were reported by Balsalobre et al. [30], who investigated the effects of INCS and found p -values of 0.012 for PNIF and 0.007 for NOSE. Additionally, Ng et al. [31] reported that the combination of loratadine and pseudoephedrine significantly enhanced nasal airflow, yielding a p -value of <0.001 . While newer antihistamines and local corticosteroids have shown promising results, there remain cases where symptom resolution is not achieved. Furthermore, the use of these medications can be contentious in specific patient populations, such as pregnant and lactating women. These factors underscore the urgent need for novel and effective treatment options for AR [32–34].

Furthermore, PBMT was associated with a reduction in symptom severity, as evaluated by the RCAT, which measures nasal and ocular symptom control. On a five-point scale, with total scores ranging from 6 to 30 (where higher scores indicate better control), the median delta score for the placebo group was 4.5, compared to a median delta score of 9.0 for the PBMT treatment group, yielding a p -value of 0.035. Kang et al. [35] also contributed to this discussion, reporting that studies involving probiotics as an alternative therapy demonstrated results similar to ours after 4 weeks, with a p -value of 0.049 as assessed by the RCAT. A recent investigation utilized PBMT combining visible red light (wavelength 660 nm) and infrared light (wavelength 940 nm) for the treatment of AR, analyzed through fluorescence-activated cell sorting. After 4 weeks, this study reported significant improvements ($p < 0.05$) across all evaluated symptoms, including nasal itching, ear discomfort, ocular irritation, throat irritation, rhinorrhea, nasal obstruction, and sneezing [27]. Although differences exist in the power and protocol between this study and ours, the results are promising regarding the efficacy of the combined wavelengths over a 4-week period.

The UPSIT showed no significant improvement over 1 month, with a p -value of 0.251. However, it is important to note that the initial average scores indicated moderate microsmia, suggesting that the patients did not exhibit severe olfactory dysfunction. The therapeutic effects of PBMT are known to occur in damaged cells [18, 19]. Nevertheless, patients in the laser therapy group demonstrated a slight improvement, which, while not statistically significant, indicated a positive trend over time. This observation suggests that prolonged treatment or follow-up may yield enhanced outcomes for individuals undergoing PBMT.

Regardless of demographic or clinical characteristics, the findings of this research highlight the potential of PBMT as an effective treatment modality [36]. This was particularly evident by the conclusion of the eighth PBMT session, during which patients in the acute phase reported significant improvements in nasal obstruction without the need for medication. An intriguing avenue for future research would be to investigate the mechanisms underlying light absorption in damaged tissues and the

specific biological responses elicited in patients experiencing severe exacerbations of AR.

Our results indicate that laser therapy led to a significant improvement in nasal obstruction, with a median delta PNIF increase of 15 L/min (IQR: 7.5–40.0), while the control group showed no meaningful change. Literature suggests that the clinical relevance of PNIF improvement depends on context, with MCID values ranging from 5 L/min in AR to 20 L/min in septorhinoplasty [37, 38].

The NOSE questionnaire showed a significant improvement in the laser group, with a median delta reduction of –10 points, though smaller than the 24–50 points or 40% baseline reduction reported as clinically significant in the literature [39].

The UPSIT test showed no significant improvement in olfactory function in either group, with a median delta change of 1.5 points in the laser group, which is below the four-point MCID reported in the literature as clinically meaningful for assessing olfactory function [40].

The RCAT results showed a significant improvement in the laser therapy group, with a median delta score increase of 9.0 points, compared to the control group's median delta of 4.5 points. This improvement exceeds the three-point MID reported in the literature as clinically meaningful for rhinitis symptom control, underscoring the potential of PBMT in managing AR, with no reported discomfort among participants [41].

Across all outcomes except the UPSIT, laser therapy demonstrated greater improvement than the control group, particularly in managing nasal obstruction and AR symptoms, reinforcing its potential as an effective and well-tolerated treatment option.

Our study population primarily comprised relatively young individuals, with an average age of 28 years. Consequently, we were unable to thoroughly assess the impact of laser therapy on individuals aged 60 years and older [42]. The safety profile of PBMT was rigorously established throughout the study, with no adverse events reported [43]. This favorable safety profile enhances the feasibility and acceptability of PBMT as a treatment modality for AR [44], particularly given that many patients seek to reduce their medication intake and minimize associated side effects [45]. However, the mechanisms underlying the therapeutic effects of PBMT in AR remain unclear, necessitating further research to elucidate the specific biological processes involved [43]. Additionally, long-term follow-up studies would provide valuable insights into the durability of treatment effects and the potential for improvements beyond the 1-month evaluation period of this study [46].

The findings of this study have significant clinical implications for the management of AR, particularly given that current treatment options often demonstrate limited effectiveness. Previous evidence suggests that incorporating PBMT could also benefit patients who do not respond to conventional therapies [43, 47]. However, it is important to acknowledge certain limitations of this study. First, we did not measure total serum IgE levels and eosinophil counts before and after treatment in either group. Second, the study was not conducted in a double-blind manner,

which may introduce bias. Third, the one-month follow-up period may not have been sufficient to capture more pronounced treatment effects.

In conclusion, this study provides preliminary evidence supporting the efficacy of low-level light therapy (PBMT), utilizing intranasal red and infrared wavelengths applied at points outside the nasal cavity for the treatment of AR. The findings highlight the potential of PBMT as a novel therapeutic option, offering renewed hope for individuals affected by this condition. Furthermore, it represents an effective and safe alternative for patients who are unable to tolerate conventional medications due to contraindications or inadequate responses. However, further research is necessary to investigate the utility of PBMT more thoroughly, explore the underlying mechanisms, and optimize treatment protocols. These efforts may ultimately lead to enhanced management strategies and improved outcomes for patients with AR (Supporting Information).

Author Contributions

Marco Aurélio Fornazieri conceptualized and designed the study, conducted the data collection, conducted the analyses, drafted the initial manuscript, and revised the manuscript. Patrícia Costa Oliveira and Luísa Oliveira Correia conceptualized and designed the study, conducted the data collection, drafted the initial manuscript and reviewed the manuscript. Natália Medeiros Dias Lopes provided statistical guidance and critically revised and reviewed the manuscript. Julia also conducted the data collection. All the authors approved the final manuscript as submitted.

References

1. J. Bousquet, P. van Cauwenberge, and N. Khaltaev, "Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma," *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 108, no. 5 (2001): S147–S334.
2. S. K. Wise, C. Damask, L. T. Roland, et al., "International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis-2023," *International Forum of Allergy & Rhinology* 13, no. 4 (2023): 293–859.
3. G. W. Canonica and E. Compalati, "Minimal Persistent Inflammation in Allergic Rhinitis: Implications for Current Treatment Strategies," *Clinical & Experimental Immunology* 158, no. 3 (2009): 260–271.
4. J. W. Mims, "Epidemiology of Allergic Rhinitis," *International Forum of Allergy & Rhinology* 4, no. S2 (2014): S18–S20.
5. W. Wang, X. Huang, Z. Chen, et al., "Prevalence and Trends of Sensitization to Aeroallergens in Patients With Allergic Rhinitis in Guangzhou, China: A 10-year Retrospective Study," *BMJ Open* 6, no. 5 (2016): e011085, cited 2022 April 1, 2022, <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011085>.
6. W. Gu, D. Yan, Z. Yuan, et al., "Knowledge, Attitudes, and Practice towards Allergic Rhinitis in Patients With Allergic Rhinitis: A Cross-sectional Study," *BMC Public Health* 23, no. 1 (2023): 1633.
7. P. Small, P. K. Keith, and H. Kim, "Allergic Rhinitis," *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 14, no. S2 (2018): 51, <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0280-7>.
8. J. Bousquet, N. Khaltaev, A. A. Cruz, et al., "Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) 2008," *Allergy* 63 (2008): 8–160.
9. Y. Cao, S. Wu, L. Zhang, Y. Yang, S. Cao, and Q. Li, "Association of Allergic Rhinitis With Obstructive Sleep Apnea," *Medicine* 97, no. 51 (2018): e13783.

10. A. Izquierdo-Dominguez, A. L. Valero, and J. Mullol, "Comparative Analysis of Allergic Rhinitis in Children and Adults," *Current Allergy and Asthma Reports* 13, no. 2 (2012): 142–151.
11. J. J. Bousquet, H. J. Schünemann, A. Togias, et al., "Next-Generation ARIA Care Pathways for Rhinitis and Asthma: A Model for Multimorbid Chronic Diseases," *Clinical and Translational Allergy* 9, no. 1 (2019): 44. <https://doi.org/10.1186/s13601-019-0279-2>.
12. R. G. F. Moura, D. A. Da Cunha, P. M. B. T. Canevassi, A. S. C. Caldas, and H. J. Da Silva, "Interferência das Variáveis Sexo e Idade no Olfato e no Paladar em Crianças Com E Sem Rinite Alérgica," *Audiology—Communication Research* 24 (2019).
13. H. Bao, D. Si, L. Gao, et al., "Acupuncture for the Treatment of Allergic Rhinitis," *Medicine* 97, no. 51 (2018): e13772.
14. A. Kaczynska, M. Klosinska, P. Chmiel, K. Janeczek, and A. Emeryk, "The Crosstalk Between the Gut Microbiota Composition and the Clinical Course of Allergic Rhinitis: The Use of Probiotics, Prebiotics and Bacterial Lysates in the Treatment of Allergic Rhinitis," *Nutrients* 14, no. 20 (2022): 4328.
15. R. Chen, D. Zheng, Y. Zhang, and G. Sima, "Efficacy and Safety of Twice-Daily Olopatadine-Mometasone Combination Nasal Spray (GSP301) in the Treatment of Allergic Rhinitis: A Systematic Review and Meta-Analysis," *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 279, no. 4 (2022): 1691–1699.
16. Q. Zhang, T. Dong, P. Li, and M. X. Wu, "Noninvasive Low-level Laser Therapy for Thrombocytopenia," *Science Translational Medicine* 8, no. 349 (2016): 349ra101.
17. H. Chung, T. Dai, S. K. Sharma, Y. Y. Huang, J. D. Carroll, and M. R. Hamblin, "The Nuts and Bolts of Low-level Laser (Light) Therapy," *Annals of Biomedical Engineering* 40, no. 2 (2011): 516–533.
18. M. da-Palma-Cruz, R. Fernando, D. Monteiro, H. Mohamed, C. C. Grabulosa, A. Paula, et al., "Photobiomodulation Modulates the Resolution of Inflammation during Acute Lung Injury Induced by Sepsis," *Lasers in Medical Science* 34, no. 1 (2018): 191–199.
19. P. Pandeshwar, M. D. Roa, R. Das, S. P. Shastri, R. Kaul, and M. B. Srinivasreddy, "Photobiomodulation in Oral Medicine: A Review," *Journal of Investigative and Clinical Dentistry* 7, no. 2 (2015): 114–126.
20. M. A. Fornazieri, C. A. dos Santos, T. F. Bezerra, F. R. Pinna, R. L. Voegels, and R. L. Doty, "Development of Normative Data for the Brazilian Adaptation of the University of Pennsylvania Smell Identification Test," *Chemical Senses* 40, no. 2 (2014): 141–149.
21. A. R. Motta, S. Bommarito, and B. M. Chiari, "Peak Nasal Inspiratory Flow: Uma Possível Ferramenta para a Motricidade Orofacial?," *Revista Da Sociedade Brasileira De Fonoaudiologia* 15, no. 4 (2010): 609–614.
22. R. U. F. Teixeira, C. E. M. Zappellini, F. S. Alves, and C. E. A. da, "Peak Nasal Inspiratory Flow Evaluation as an Objective Method of Measuring Nasal Airflow," *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology* 77, no. 4 (2011): 473–480.
23. T. F. P. Bezerra, M. G. Stewart, M. A. Fornazieri, et al., "Avaliação da Qualidade de Vida após Septoplastia em Pacientes com Obstrução Nasal," *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology* 78, no. 3 (2012): 57–62. <https://doi.org/10.1590/s1808-86942012000300011>.
24. A. I. Mendes, G. F. Wandalsen, and D. Solé, "Objective and Subjective Assessments of Nasal Obstruction in Children and Adolescents With Allergic Rhinitis," *Journal of Pediatrics* 88, no. 5 (2012): 389–395.
25. P. H. Fernandes, F. Matsumoto, D. Solé, and G. F. Wandalsen, "Translation into Portuguese and Validation of the Rhinitis Control Assessment Test (RCAT) Questionnaire," *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology* 82, no. 6 (2016): 674–679.
26. R. A. Nathan, "The Rhinitis Control Assessment Test," *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology* 14, no. 1 (2014): 13–19.
27. A. Koycu, C. Bas, U. H. Musabak, et al., "Effects of Combined Visible and Infrared Light Rhinophototherapy in Patients With Allergic Rhinitis," *American Journal of Rhinology & Allergy* 37, no. 1 (2022): 65–73. <https://doi.org/10.1177/19458924221133898>.
28. J. L. Brożek, J. Bousquet, I. Agache, et al., "Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) Guidelines—2016 Revision," *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 140, no. 4 (2017): 950–958.
29. M. G. Stewart, D. L. Witsell, T. L. Smith, E. M. Weaver, B. Yueh, and M. T. Hannley, "Development and Validation of the Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE) Scale," *Otolaryngology—Head and Neck Surgery* 130, no. 2 (2004): 157–163.
30. L. Balsalobre, A. Bruno Figueiredo, R. Pezato, and R. R. Fujita, "Effect of Topical Corticosteroids on Nasal Patency after Acute Positive Airway Pressure Exposure," *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology* 87, no. 3 (2021): 326–332.
31. C. C. Ng, D. Romaikin, L. M. Steacy, et al., "Comparative Nasal Airflow With Loratadine-Pseudoephedrine and Fluticasone Nasal Spray for Allergic Rhinitis," *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 127, no. 3 (2021): 342–348.e2. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2021.05.001>.
32. L. Kemény and A. Koreck, "Ultraviolet Light Phototherapy for Allergic Rhinitis," *Journal of Photochemistry and Photobiology B-biology* 87, no. 1 (2007): 58–65.
33. R. Kennedy and L. Robertson, "Study on the Effect of Phototherapy for Inhibition of Symptoms Associated With Allergic Rhinitis," *European Annals of Allergy and Clinical Immunology* 52, no. 2 (2019): 66.
34. S. Hyuk Yoo, Y. J. Chung, J. S. Bae, and J. H. Mo, "Phototherapy in Allergic Rhinitis: From In Vitro Studies to Clinical Trials," *Medical Lasers* 9, no. 2 (2020): 95–102. <https://doi.org/10.25289/ml.2020.9.2.95>.
35. M. G. Kang, S. W. Han, H. R. Kang, S. J. Hong, D. H. Kim, and J. H. Choi, "Probiotic NVP-1703 Alleviates Allergic Rhinitis by Inducing IL-10 Expression: A Four-week Clinical Trial," *Nutrients* 12, no. 5 (2020): 1427.
36. P. A. Zanella, L. F. Onuchic, E. H. Watanabe, et al., "Photobiomodulation for Preventive Therapy of Recurrent Herpes Labialis: A 2-Year in Vivo Randomized Controlled Study," *Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery* 40, no. 10 (2022): 682–690. <https://doi.org/10.1089/photob.2022.0054>.
37. D. Timperley, A. Srubisky, N. Stow, G. N. Marcellis, and R. J. Harvey, "Minimal Clinically Important Differences in Nasal Peak Inspiratory Flow," *Rhinology Journal* 49, no. 1 (2011): 37–40.
38. M. L. Barnes, S. Vaidyanathan, P. A. Williamson, and B. J. Lipworth, "The Minimal Clinically Important Difference in Allergic Rhinitis," *Clinical & Experimental Allergy* 40, no. 2 (2010): 242–250.
39. H. Ziai and J. P. Bonaparte, "Determining a Successful Nasal Airway Surgery: Calculation of the Patient-Centered Minimum Important Difference," *Otolaryngology—Head and Neck Surgery* 157, no. 2 (2017): 325–330.
40. A. Mahadev, D. Kallogjeri, and J. F. Piccirillo, "Validation of Minimal Clinically Important Difference (MCID) for University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT)," *American Journal of Rhinology and Allergy* 38, no. 2 (2024): 123–132.
41. E. O. Meltzer, M. Schatz, R. Nathan, C. Garris, R. H. Stanford, and M. Kosinski, "Reliability, Validity, and Responsiveness of the Rhinitis Control Assessment Test in Patients With Rhinitis," *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 131, no. 2 (2013): 379–386.
42. A. Jankaew, Y. L. You, T. H. Yang, Y. W. Chang, and C. F. Lin, "The Effects of Low-level Laser Therapy on Muscle Strength and Functional Outcomes in Individuals With Knee Osteoarthritis: A Double-blinded Randomized Controlled Trial," *Scientific Reports* 13, no. 1 (2023): 165. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-26553-9>.
43. J. Kang, M. Son, Y. Kim, et al., "Intranasal Low-level Laser Therapy versus Acupuncture Treatment for Allergic Rhinitis: A Randomized, Noninferiority Trial," *EXPLORE* (2022).
44. D. Bouboulis, A. Huff, and L. Burawski, "Twenty Cases of Perennial and Seasonal Allergic Rhinitis Treated With LumiMed® Nasal Device," *Journal of Medical Case Reports* 17, no. 1 (2023): 263.

45. R. Kennedy, "Mechanisms and Comparative Treatments of Allergic Rhinitis Including Phototherapy," *Allergies* 4, no. 1 (2024): 17–29.
46. T. M. R. Costa, F. M. Carneiro, K. A. S. de Oliveira, M. F. B. Souza, M. A. G. Avelino, and I. J. Wastowski, "Rhinophototherapy, an Alternative Treatment of Allergic Rhinitis: Systematic Review and Meta-Analysis," *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology* 87, no. 6 (2021): 742–752.
47. A. I. Koreck, Z. Csoma, L. Bodai, et al., "Rhinophototherapy: A New Therapeutic Tool for the Management of Allergic Rhinitis," *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 115, no. 3 (2005): 541–547.

Supporting Information

Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section.

6 CONCLUSÕES

Ao avaliar a eficácia e segurança da Fotobiomodulação Terapia (TFBM) como tratamento adjuvante para distúrbios olfativos em pacientes pós-COVID-19 e para sintomas de rinite alérgica, foi possível constatar que:

Por meio de testes olfativos quantitativos, a terapia, especialmente quando administrada com luz infravermelha, proporcionou um benefício significativo, principalmente em pacientes com perda olfatória mais grave no início do estudo.

A análise comparativa demonstrou que, ao contrário do grupo controle, a exposição à luz infravermelha e à luz vermelha resultou na recuperação da função olfatória. Em ambos os grupos de tratamento, um número considerável de pacientes atingiu a normosmia em um período de até três meses.

Em relação à rinite alérgica, embora não tenha sido observada uma melhora direta na função olfatória, os resultados indicam um impacto positivo da TFBM nos sintomas nasais, como obstrução, rinorreia, espirros, prurido e irritação ocular e da garganta.

Os testes que avaliaram os sintomas nasais e respiratórios antes e após o tratamento demonstraram melhoras estatisticamente significativas. A melhor performance individual foi do PNIF, que indicou uma alta probabilidade de a melhora no fluxo aéreo nasal ser um resultado direto do tratamento. Essa melhora objetiva foi consistentemente reforçada pelo NOSE, que confirmou a percepção dos pacientes sobre a redução da obstrução, e pelo RCAT, que demonstrou o impacto positivo do tratamento em uma gama mais ampla de sintomas da rinite.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo apresenta evidências preliminares promissoras da eficácia da Terapia de Fotobiomodulação com luz infravermelha no tratamento da disfunção olfativa pós-viral, com benefícios para pacientes com perda olfativa persistente por seis meses ou mais. Além disso, os resultados indicam uma melhora significativa nos sintomas de rinite alérgica nos pacientes submetidos ao tratamento, que utilizou comprimentos de onda vermelho e infravermelho concomitantes, aplicados tanto intranasalmente, quanto infravermelho em pontos externos à cavidade nasal. Embora encorajadores, esses achados ressaltam a necessidade de pesquisas adicionais aprofundadas. Futuros estudos devem investigar os mecanismos subjacentes da TFBM e buscar a otimização dos protocolos de tratamento. Tais esforços são cruciais para aprimorar as estratégias de manejo e, conseqüentemente, melhorar os resultados para indivíduos que sofrem de disfunção olfativa pós-viral e rinite alérgica.

REFERÊNCIAS

- AISAITI, A. et al. Effect of photobiomodulation therapy on painful temporomandibular disorders. **Scientific reports**, v. 11, n. 1, p. 9049, 2021.
- BAO, H. et al. Acupuncture for the treatment of allergic rhinitis: A systematic review protocol: A systematic review protocol. **Medicine**, v. 97, n. 51, p. e13772, 2018.
- BEZERRA, T. F. P. et al. Cross-cultural adaptation and validation of a quality of life questionnaire: the Nasal Obstruction Symptom Evaluation questionnaire. **Rhinology**, v. 49, n. 2, p. 227–231, 2011.
- BILINSKA, K. et al. Expression of the SARS-CoV-2 entry proteins, ACE2 and TMPRSS2, in cells of the olfactory epithelium: Identification of cell types and trends with age. **ACS chemical neuroscience**, v. 11, n. 11, p. 1555–1562, 2020.
- BILINSKA, K.; BUTOWT, R. Anosmia in COVID-19: A bumpy road to establishing a cellular mechanism. **ACS chemical neuroscience**, v. 11, n. 15, p. 2152–2155, 2020.
- BON, L. Efficacy and safety of oral corticosteroids and olfactory training in the management of COVID-19-related loss of smell.” European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery. v. 278, p. 3113–3117, 2021.
- BOUSQUET, J. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen): ARIA: 2008 Update. **Allergy**, v. 63 Suppl 86, n. s86, p. 8–160, 2008.
- BOUSQUET, J. J. et al. Next-generation ARIA care pathways for rhinitis and asthma: a model for multimorbid chronic diseases. **Clinical and translational allergy**, v. 9, n. 1, p. 44, 2019.
- BOUSQUET, J.; VAN CAUWENBERGE, P.; KHALTAEV, N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. **The journal of allergy and clinical immunology**, v. 108, n. 5, p. S147–S334, 2001.
- BOYNTON, P. M.; GREENHALGH, T. Selecting, designing, and developing your questionnaire. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 328, n. 7451, p. 1312–1315, 2004.
- BRANN, D. H. et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. **Science advances**, v. 6, n. 31, 2020.
- BUTOWT, R.; BILINSKA, K. SARS-CoV-2: Olfaction, brain infection, and the urgent need for clinical samples allowing earlier virus detection. **ACS chemical neuroscience**, v. 11, n. 9, p. 1200–1203, 2020.
- CALDEIRA, L. et al. Rinite alérgica – Classificação, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. **Revista portuguesa de imunoalergologia**, v. 29, n. 2, 2021.

CANONICA, G. W.; COMPALATI, E. Minimal persistent inflammation in allergic rhinitis: implications for current treatment strategies. **Clinical and experimental immunology**, v. 158, n. 3, p. 260–271, 2009.

CAO, Y. et al. Association of allergic rhinitis with obstructive sleep apnea: A meta-analysis. **Medicine**, v. 97, n. 51, p. e13783, 2018.

CHARY, E. et al. Prevalence and recovery from olfactory and gustatory dysfunctions in Covid-19 infection: A prospective multicenter study. **American Journal of Rhinology and Allergy**, v. 34, n. 5, p. 686–693, 2020.

CHEN, R. Efficacy and safety of twice-daily olopatadine-mometasone combination nasal spray (GSP301) in the treatment of allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis.” *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery.* v. 279, p. 1691–1699, 2022.

CHOI, W. et al. Photobiomodulation as an antioxidant substitute in post-thawing trauma of human stem cells from the apical papilla. **Scientific reports**, v. 11, n. 1, p. 17329, 2021.

CHUNG, H. et al. The nuts and bolts of low-level laser (light) therapy. **Annals of biomedical engineering**, v. 40, n. 2, p. 516–533, 2012.

COOPER, K. W. et al. COVID-19 and the chemical senses: Supporting players take center stage. **Neuron**, v. 107, n. 2, p. 219–233, 2020.

COTLER, H. B. et al. The use of low level laser therapy (LLLT) for musculoskeletal pain. **MOJ orthopedics & rheumatology**, v. 2, n. 5, 2015.

DALTON, P.; DOOLITTLE, N.; BRESLIN, P. A. S. Gender-specific induction of enhanced sensitivity to odors. **Nature neuroscience**, v. 5, n. 3, p. 199–200, 2002.

DAMANTE, C.; MARQUES, M.; DE MICHELI, G. Terapia com laser em baixa intensidade na cicatrização de feridas: revisão de literatura. **Revista da Faculdade de Odontologia Universidade de passo Fundo**, p. 88–93, 2008.

DAMM, M. et al. Olfactory training is helpful in postinfectious olfactory loss: a randomized, controlled, multicenter study: Olfactory Training. **The Laryngoscope**, v. 124, n. 4, p. 826–831, 2014.

DE FREITAS, L.; FREITAS, M. R. Proposed Mechanisms of Photobiomodulation or Low-Level Light Therapy.” *IEEE journal of selected topics in quantum electronics : a publication of the. IEEE Lasers and Electro-optics Society*, v. 22, 2016.

DEEMS, D. A. et al. Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. **Archives of otolaryngology--head & neck surgery**, v. 117, n. 5, p. 519–528, 1991.

DEMKO, Z. O. et al. Two-year longitudinal study reveals that long COVID symptoms peak and quality of life nadirs at 6-12 months postinfection. **Open forum infectious diseases**, v. 11, n. 3, p. ofae027, 2024.

DO COUTO LIMA MOREIRA, F. et al. **MANUAL PRÁTICO PARA USO DOS LASERS NA ODONTOLOGIA**. 2.ed. Goiânia: Cegraf UFG; 2020. 42p. Disponível em: <https://files.cercomp.ufg.br/weby/up/688/o/Manual_Laser_Final.pdf>.

DOTY, R. L. et al. University of pennsylvania smell identification test: A rapid quantitative olfactory function test for the clinic. **The Laryngoscope**, v. 94, n. 2, p. 176–178, 1984.

EELLS, J. T. et al. Mitochondrial signal transduction in accelerated wound and retinal healing by near-infrared light therapy. **Mitochondrion**, v. 4, n. 5–6, p. 559–567, 2004.

EIFAN, A. O.; DURHAM, S. R. Pathogenesis of rhinitis. **Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology**, v. 46, n. 9, p. 1139–1151, 2016.

EL SAYED, S. O.; DYSON, M. Effect of laser pulse repetition rate and pulse duration on mast cell number and degranulation. **Lasers in surgery and medicine**, v. 19, n. 4, p. 433–437, 1996.

FANTOZZI, P. J. “Xerostomia, gustatory and olfactory dysfunctions in patients with COVID-19. **American journal of otolaryngology**, v. 41, 2020.

FERNANDES, P. H. et al. Translation into Portuguese and validation of the Rhinitis Control Assessment Test (RCAT) questionnaire. **Brazilian journal of otorhinolaryngology**, v. 82, n. 6, p. 674–679, 2016.

FODOULIAN, L. et al. SARS-CoV-2 receptors and entry genes are expressed in the human olfactory neuroepithelium and brain. **iScience**, v. 23, n. 12, p. 101839, 2020.

FOKKENS, W. “EP3OS 2007: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. A summary for otorhinolaryngologists. **Rhinology**, v. 45, p. 97–101, 2007.

FORNAZIERI, M. A. et al. Development of normative data for the Brazilian adaptation of the University of Pennsylvania Smell Identification Test. **Chemical senses**, v. 40, n. 2, p. 141–149, 2015.

GLEZER, I. et al. Viral infection and smell loss: The case of COVID-19. **Journal of neurochemistry**, v. 157, n. 4, p. 930–943, 2021.

GU, W. et al. Knowledge, attitudes, and practice towards allergic rhinitis in patients with allergic rhinitis: a cross-sectional study. **BMC public health**, v. 23, n. 1, p. 1633, 2023.

HAEHNER, A. et al. Olfactory training in patients with Parkinson’s disease. **PloS one**, v. 8, n. 4, p. e61680, 2013.

HAMBLIN, M. R.; DEMIDOVA-RICE, T. N. **Cellular chromophores and signaling in low level light therapy**. (M. R. Hamblin, R. W. Waynant, J. Anders, Eds.) Mechanisms for Low-Light Therapy II. **Anais...SPIE**, 2007.

HAMBLIN, M. R. Mechanisms and applications of the anti-inflammatory effects of photobiomodulation. **AIMS biophysics**, v. 4, n. 3, p. 337–361, 2017.

HAN, A. Y. **Anosmia in COVID-19: Mechanisms and Significance.** **Chemical senses**, bjaa040. 17Jun. 2020.

- HAO, Y.; WANG, B.; ZHAO, J. Identification of gene bio- markers with expression profiles in patients with allergic rhinitis. **Allergy Asthma Clin Immunol**, v. 18, n. 1, 2022.
- HAWKINS, D.; ABRAHAMSE, H. Biological effects of helium-neon laser irradiation on normal and wounded human skin fibroblasts. **Photomedicine and laser surgery**, v. 23, n. 3, p. 251–259, 2005.
- HENKIN, R. I. Effects of smell loss (hyposmia) on salt usage. **Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)**, v. 30, n. 6, p. 690–695, 2014.
- HOPKINS, C.; SURDA, P.; KUMAR, N. Presentation of new onset anosmia during the COVID-19 pandemic. **Rhinology**, v. 58, n. 3, p. 295–298, 2020.
- HUANG, T.; WANG, Z.; LI, J. Efficiency of photobiomodulation on accelerating the tooth movement in the alignment phase of orthodontic treatment-A systematic review and meta-analysis. **Heliyon**, v. 9, n. 2, p. e13220, 2023.
- HUMMEL, T. et al. Effects of olfactory training in patients with olfactory loss. **The Laryngoscope**, v. 119, n. 3, p. 496–499, 2009.
- HUMMEL, T. et al. Position paper on olfactory dysfunction. **Rhinology. Supplement**, v. 54, n. 26, p. 1–30, 2017.
- IBIAPINA, C. DA C. et al. Allergic rhinitis: epidemiological aspects, diagnosis and treatment. **Jornal brasileiro de pneumologia: publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia**, v. 34, n. 4, p. 230–240, 2008.
- International Consensus Report on the diagnosis and management of rhinitis. International Rhinitis Management Working Group. **Allergy**, v. 49, n. 19 Suppl, p. 1–34, 1994.
- IZQUIERDO-DOMÍNGUEZ, A.; VALERO, A. L.; MULLOL, J. Comparative analysis of allergic rhinitis in children and adults. **Current allergy and asthma reports**, v. 13, n. 2, p. 142–151, 2013.
- JANKAEW, A. et al. The effects of low-level laser therapy on muscle strength and functional outcomes in individuals with knee osteoarthritis: a double-blinded randomized controlled trial. **Scientific reports**, v. 13, n. 1, p. 165, 2023.
- KACZYNSKA, A. et al. The crosstalk between the gut Microbiota composition and the clinical course of allergic rhinitis: The use of probiotics, prebiotics and bacterial lysates in the treatment of allergic rhinitis. **Nutrients**, v. 14, n. 20, p. 4328, 2022.
- KARU, T. I.; PYATIBRAT, L. V.; AFANASYEVA, N. I. Cellular effects of low power laser therapy can be mediated by nitric oxide. **Lasers in surgery and medicine**, v. 36, n. 4, p. 307–314, 2005.
- KHAN, A. M. **Natural Trajectory of Recovery of COVID-19 Associated Olfactory Loss.” medRxiv : the preprint server for health sciences2022.02.17.22270551.** [s.l: s.n.].
- KJAERGAARD, T.; CVANCAROVA, M.; STEINSVÅG, S. K. Does nasal obstruction mean that the nose is obstructed? **The Laryngoscope**, v. 118, n. 8, p. 1476–1481, 2008.
- LECHIEN, J. R. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study.”

European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery. v. 277, p. 2251–2261, 2020.

LECHIEN, J. R.; VAIRA, L. A.; SAUSSEZ, S. Prevalence and 24-month recovery of olfactory dysfunction in COVID-19 patients: A multicentre prospective study. **Journal of internal medicine**, v. 293, n. 1, p. 82–90, 2023.

LOHR, N. L. et al. Aumento da liberação de óxido nítrico da nitrosil hemoglobina e nitrosil mioglobina pela radiação infravermelha vermelha/próxima: papel potencial na cardioproteção. **J Mol Cell Cardiol**, v. 47, p. 256–263, 2009.

LONDON, B. et al. Predictors of prognosis in patients with olfactory disturbance. **Annals of neurology**, v. 63, n. 2, p. 159–166, 2008.

MEDRADO, A. R. A. P. et al. Influence of low level laser therapy on wound healing and its biological action upon myofibroblasts. **Lasers in surgery and medicine**, v. 32, n. 3, p. 239–244, 2003.

MELTZER, E. O. et al. Reliability, validity, and responsiveness of the Rhinitis Control Assessment Test in patients with rhinitis. **The journal of allergy and clinical immunology**, v. 131, n. 2, p. 379–386, 2013.

MENDES, A. I. S.; WANDALSEN, G. F.; SOLÉ, D. Objective and subjective assessments of nasal obstruction in children and adolescents with allergic rhinitis. **Jornal de pediatria**, v. 88, n. 5, p. 389–395, 2012.

MENG, X. COVID-19 and anosmia: A review based on up-to-date knowledge. **American journal of otolaryngology**, v. 41, 2020.

MIMS, J. W. Epidemiology of allergic rhinitis: Epidemiology of allergic rhinitis. **International forum of allergy & rhinology**, v. 4 Suppl 2, n. S2, p. S18-20, 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. *Cadernos de Atenção Básica: Doenças Respiratórias Crônicas, Série A: Normas e Manuais Técnicos*. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

MIWA, T. et al. Impact of olfactory impairment on quality of life and disability. **Archives of otolaryngology--head & neck surgery**, v. 127, n. 5, p. 497–503, 2001.

MOTTA, A. R. et al. Peak nasal inspiratory flow: uma possível ferramenta para a motricidade orofacial? Revista da Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia. **Laryngoscope**, v. 15, n. 4, p. 1476–1481, 2008.

MOORE, P. et al. Efeito do comprimento de onda em baixa Proliferação celular estimulada por irradiação a laser de alta intensidade in vitro. **Lasers Surg Med**, v. 36, p. 8–12, 2005.

MOTTA, A. R. et al. Peak nasal inspiratory flow: uma possível ferramenta para a motricidade orofacial? Revista da Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia. **Laryngoscope**, v. 15, n. 4, p. 1476–1481, 2008.

MOSKVIN, S. V. Low-level laser therapy for Herpesvirus infections: A narrative literature review. **Journal of lasers in medical sciences**, v. 12, n. 1, p. e38, 2021.

MOURA, R. Interferência das variáveis sexo e idade no olfato e no paladar em crianças com e sem rinite alérgica”. **Audiology - Communication Research**, v. 24, n. 0, 2019.

NATHAN, R. A. et al. Objective monitoring of nasal patency and nasal physiology in rhinitis. **The journal of allergy and clinical immunology**, v. 115, n. 3 Suppl 1, p. S442-59, 2005.

NATHAN, R. A. The rhinitis control assessment test. **Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology**, v. 14, p. 13–19, 2014.

NEGOIAS, S.; PIETSCH, K.; HUMMEL, T. Changes in olfactory bulb volume following lateralized olfactory training. **Brain imaging and behavior**, v. 11, n. 4, p. 998–1005, 2017.

NUNES, S. C.; GARCEZ, A. S.; RIBEIRO, M. S. **Aplicações clínicas do laser na odontologia**. Barueri-SP: Manole, 2021.

O'BYRNE, L. et al. Interventions for the treatment of persistent post-COVID-19 olfactory dysfunction. **The Cochrane library**, v. 2021, n. 8, 2021.

OTTAVIANO, G. et al. Peak nasal inspiratory flow; normal range in adult population. **Rhinology**, v. 44, n. 1, p. 32–35, 2006.

PANDESHWAR, P. Journal of investigative and clinical dentistry. p. 114–126, 2016.

PASSARELLA, S. He-Ne laser irradiation of isolated mitochondria. **Journal of photochemistry and photobiology. B, Biology**, v. 3, n. 4, p. 642–643, 1989.

PATEL, Z. M. et al. International consensus statement on allergy and rhinology: Olfaction. **International forum of allergy & rhinology**, v. 12, n. 4, p. 327–680, 2022.

RAAD, N. et al. Parosmia in patients with COVID-19 and olfactory dysfunction. **International forum of allergy & rhinology**, v. 11, n. 10, p. 1497–1500, 2021.

RABIN, M. D.; CAIN, W. S. Determinants of measured olfactory sensitivity. **Perception & psychophysics**, v. 39, n. 4, p. 281–286, 1986.

ROCHA JÚNIOR, A. M. et al. Effects of low-level laser therapy on the progress of wound healing in humans: the contribution of in vitro and in vivo experimental studies. **Jornal vascular brasileiro**, v. 6, n. 3, p. 257–265, 2007.

SAUSSEZ, S. et al. Short-term efficacy and safety of oral and nasal corticosteroids in COVID-19 patients with olfactory dysfunction: A European multicenter study. **Pathogens**, v. 10, n. 6, p. 698, 2021.

SCHATZ, M. et al. Psychometric validation of the rhinitis control assessment test: a brief patient-completed instrument for evaluating rhinitis symptom control. **Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology**, v. 104, n. 2, p. 118–124, 2010.

SCHRIEVER, V. A. et al. Preventing olfactory deterioration: olfactory training may be of help in older people. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 62, n. 2, p. 384–386, 2014.

SEARS, M. R. et al. Atopy in childhood. II. Relationship to airway responsiveness, hay fever and asthma. **Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology**, v. 23, n. 11, p. 949–956, 1993.

SHU, C.-H. et al. Topical corticosteroids applied with a squirt system are more effective than a nasal spray for steroid-dependent olfactory impairment. **The Laryngoscope**, v. 122, n. 4, p. 747–750, 2012.

SMALL, P. Allergic Rhinitis”. Allergy, Asthma, and Clinical Immunology. **Allergy, Asthma, and Clinical Immunology: Official Journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology**, v. 14, n. 2, 2018.

STADIO, D. Ultramicronized Palmitoylethanolamide and Luteolin Supplement Combined with Olfactory Training to Treat Post-COVID-19 Olfactory Impairment: A Multi-Center Double-Blinded Randomized Placebo- Controlled Clinical Trial. **Current neuropharmacology**, v. 20, p. 2001–2012, 2022.

STEWART, M. G. et al. Development and validation of the Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE) scale. **Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery**, v. 130, n. 2, p. 157–163, 2004.

SWAIN, S.; PANI, S. Role of Oral Corticosteroid and Olfactory Training for Treatment of Post-COVID-19 Olfactory Dysfunction: Our Experiences”. **Apollo Medicine**, v. 0, n. 0, 2021.

TEIXEIRA, R. U. F. et al. Peak nasal inspiratory flow evaluation as an objective method of measuring nasal airflow. **Brazilian journal of otorhinolaryngology**, v. 77, n. 4, p. 473–480, 2011.

US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. FDA guidance for industry, patient reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims. Washington, DC: US Department of Health and Human Services; 2008.

WALSH, L. J. et al. Human dermal mast cells contain and release tumor necrosis factor-alpha which induces endothelial leukocyte adhesion molecule-1. **Proc Natl Acad Sci**, v. 88, p. 4220–4224, 1991.

WANG, H. et al. Metabolomic study combined with the low-level light therapy of Chinese acupuncture points and combined oral contraceptives in treatment of primary dysmenorrhea: A prospective, multicenter, randomized controlled study. **Heliyon**, v. 9, n. 3, p. e13821, 2023.

WANG, W. et al. Prevalence and trends of sensitisation to aeroallergens in patients with allergic rhinitis in Guangzhou, China: a 10-year retrospective study. **BMJ open**, v. 6, n. 5, p. e011085, 2016.

WEBSTER, K. E. et al. Interventions for the prevention of persistent post-COVID-19 olfactory dysfunction. **Cochrane database of systematic reviews**, v. 7, n. 7, p. CD013877, 2021.

WHITCROFT, K. L.; HUMMEL, T. Olfactory dysfunction in COVID-19: Diagnosis and management: Diagnosis and management. **JAMA: the journal of the American Medical Association**, v. 323, n. 24, p. 2512–2514, 2020.

WICKENHEISSER, V. A. et al. Laser light therapy in inflammatory, musculoskeletal, and autoimmune disease. **Current allergy and asthma reports**, v. 19, n. 8, p. 37, 2019.

WISE, S. K. et al. International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis - 2023. *International Forum of Allergy & Rhinology*, v. 13, 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. *World Health Organization*, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>. Acesso em: 18 maio 2025.

WU, T. J.; YU, A. C.; LEE, J. T. Management of post-COVID-19 olfactory dysfunction. **Current treatment options in allergy**, v. 9, n. 1, p. 1–18, 2022.

XU, X. et al. Environmental risk factors, protective factors, and biomarkers for allergic rhinitis: A systematic umbrella review of the evidence. **Clinical reviews in allergy & immunology**, v. 65, n. 2, p. 188–205, 2023.

XUE, G. et al. Analysis of the effects of concentrated growth factor and low-level laser therapy on the bone healing. **Heliyon**, v. 9, n. 1, p. e12800, 2023.

YU, H.-S. et al. Helium-neon laser irradiation stimulates migration and proliferation in melanocytes and induces repigmentation in segmental-type vitiligo. **The journal of investigative dermatology**, v. 120, n. 1, p. 56–64, 2003.

YU, W. et al. Photomodulation of oxidative metabolism and electron chain enzymes in rat liver mitochondria. **Photochemistry and photobiology**, v. 66, n. 6, p. 866–871, 1997.

ZANELLA, P. A. et al. Photobiomodulation for preventive therapy of recurrent herpes labialis: A 2-year in vivo randomized controlled study. **Photobiomodulation, photomedicine, and laser surgery**, v. 40, n. 10, p. 682–690, 2022.

ZHANG, Y. et al. cDNA microarray analysis of gene expression profiles in human fibroblast cells irradiated with red light. **The journal of investigative dermatology**, v. 120, n. 5, p. 849–857, 2003.

ZHANG, Y.; LAN, F.; ZHANG, L. Advances and highlights in allergic rhinitis. **Allergy**, v. 76, n. 11, p. 3383–3389, 2021.

ZIUZIA-JANUSZEWSKA, L.; JANUSZEWSKI, M. Pathogenesis of olfactory disorders in COVID-19. **Brain sciences**, v. 12, n. 4, p. 449, 2022.

ANEXOS

ANEXO A- Questionário dados gerais do artigo 1

ENTREVISTADOR:		DATA: ____/____/____
Nome: _____		
Data de Nascimento: ____/____/____		Idade: ____ anos
Sexo: () Masculino () Feminino		
Endereço atual: Rua/Av/Al: _____ No _____ Compl. _____ CEP: _____ - _____ Bairro: _____ Região: _____ Telefone para contato: Fixo: (____) _____ - _____ (____) _____ - _____ Celular: (____) _____ - _____ (____) _____ - _____		
Município e Estado de Nascimento: _____ / _____		
1	Qual seu grupo étnico? branco () negro () pardo () amarelo () índio () NS/NR()	
2a	Você fuma? () Sim () Não. Se sim: Quantos cigarros ou outros/dia? _____ Com que idade começou a fumar? _____	
2b	Já fumou alguma vez? () Sim () Não Se sim: Com que idade começou? _____ Com que idade parou? _____ Quantos cigarros fumava por dia: _____	
3	Grau de instrução: Ensino fundamental incompleto () Ensino fundamental completo () Ensino médio incompleto () Ensino médio completo () Ensino superior incompleto () Ensino superior completo ()	
4	Qual a sua ocupação? _____	
5	Qual medicação está utilizando atualmente? _____	
6	Quais as medicações que você tomou no tratamento da COVID-19? _____ _____	
7	Atualmente tem alguma doença nasal? () Sim () Não Se sim, quais: _____	
8	Tem alguma outra doença? _____	

ANEXO B - Questionário específico para o Olfato do artigo 1

9	A perda do olfato foi o seu primeiro sintoma da COVID-19? () Sim () Não
10	Você notou a presença de sintomas nasais como aumento da secreção nasal (catarro) e obstrução nasal? () Sim () Não
11	Você notou atualmente alguma das seguintes alterações no olfato/cheiro? <input type="checkbox"/> Não consigo cheirar nada / Os cheiros são menos fortes do que eram antes <input type="checkbox"/> Os cheiros são diferentes do que antes (a qualidade do cheiro mudou) <input type="checkbox"/> Sinto o cheiro de coisas que não existem (por exemplo, sinto o cheiro de queimado quando nada está pegando fogo) <input type="checkbox"/> O olfato/cheiro flutua (vai e vem)
12	Você também perdeu o paladar? () Sim () Não
13	Você passou a se alimentar menos? () Sim () Não
14	Você deixou de ir em restaurantes? () Sim () Não
15	Você comeu comida estragada? () Sim () Não
16	Existem alimentos ou cheiros que te dão enjoo? Se sim, quais: _____
17	Existem alimentos que você parou de comer por causa da sua condição? _____
18	Você se sente triste ou infeliz? () Sim () Não
19	O que você mais sente falta? _____
20	O que mais te preocupa com a perda do olfato? _____
21	Classifique de 0 a 10 a sua capacidade atual de sentir cheiros, considerando 10 sem olfato/cheiro e 0 excelente olfato/cheiro: _____
22	Classifique de 0 a 10 a sua capacidade atual de sentir o paladar, considerando 10 sem olfato/cheiro e 0 excelente paladar/gosto: _____

ANEXO C - Folha de respostas do teste UPSIT para os artigos 1e 2

University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT)

Nome:

Data:

Questão	Resposta	Correta
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		
12		
13		
14		
15		
16		
17		
18		
19		
20		

Questão	Resposta	Correta
21		
22		
23		
24		
25		
26		
27		
28		
29		
30		
31		
32		
33		
34		
35		
36		
37		
38		
39		
40		

Números de acertos: ____/40

Resultado do teste:

 Normosmia Microsmia leve Microsmia moderada Microsmia severa Anosmia

ANEXO D - Questionário dados gerais do artigo 2

ENTREVISTADOR:		DATA: ____/____/____
Nome: _____		
Data de Nascimento: ____/____/____		Idade: ____ anos
Sexo: () Masculino () Feminino		
Endereço atual: Rua/Av/Al: _____ No _____ Compl. _____ CEP: _____ - _____ Bairro: _____ Região: _____ Telefone para contato: Fixo: (____) _____ - _____ (____) _____ - _____ Celular: (____) _____ - _____ (____) _____ - _____		
Município e Estado de Nascimento: _____ / _____		
1	Qual seu grupo étnico? branco () negro () pardo () amarelo () índio () NS/NR()	
2a	Você fuma? () Sim () Não. Se sim: Quantos cigarros ou outros/dia? _____ Com que idade começou a fumar? _____	
2b	Já fumou alguma vez? () Sim () Não Se sim: Com que idade começou? _____ Com que idade parou? _____ Quantos cigarros fumava por dia: _____	
3	Grau de instrução: Ensino fundamental incompleto () Ensino fundamental completo () Ensino médio incompleto () Ensino médio completo () Ensino superior incompleto () Ensino superior completo ()	
4	Qual a sua ocupação? _____	
5	Qual medicação está utilizando atualmente? _____	
6	Possui alguma comorbidade? _____ _____	
7	Atualmente tem alguma doença nasal? () Sim () Não Se sim, quais: _____	
8	Tem alguma outra doença? _____	

ANEXO E - PICO DE FLUXO NASAL INSPIRATÓRIO (PFIN)

TESTE PICO DE FLUXO NASAL INSPIRATÓRIO (PFNI)

Nome:

Data:

1ª Medida	2ª Medida	3ª Medida

valor máximo alcançado: _____ l/min.

ANEXO F - Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE)

Instrumento para Avaliação dos Sintomas da Obstrução Nasal**NOSE****Nome:****Data:**

Durante o último mês, qual foi a intensidade em que as situações abaixo foram um problema para você?

Faça um círculo na resposta mais correta

	Não é um problema	Problema muito pequeno	Problema moderado	Problema razoavelmente grave	Problema grave
1. Congestão nasal ou sensação de nariz cheio	0	1	2	3	4
2. Bloqueio ou obstrução nasal	0	1	2	3	4
3. Dificuldade para respirar pelo nariz	0	1	2	3	4
4. Dificuldade para dormir	0	1	2	3	4
5. Incapaz de respirar o suficiente pelo nariz durante exercício ou esforço	0	1	2	3	4

_____ pontos

ANEXO G - TESTE DE AVALIAÇÃO DE CONTROLE DA RINITE (RCAT)

Rhinitis control Assessment Test (RCAT)

Nome:

Data:

- 1) Durante a última semana, com que frequência você apresentou obstrução nasal?

Nunca	Raramente	Às vezes	Frequentemente	Muito frequentemente
5 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>

- 2) Durante a última semana, com que frequência você espirrou?

Nunca	Raramente	Às vezes	Frequentemente	Muito frequentemente
5 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>

- 3) Durante a última semana, com que frequência seus olhos lacrimejaram?

Nunca	Raramente	Às vezes	Frequentemente	Muito frequentemente
5 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>

- 4) Durante a última semana, quanto seus sintomas nasais ou alérgicos interferiram com o seu sono?

Nada	Pouco	Ocasionalmente	Muito	Todo o tempo
5 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>

- 5) Durante a última semana, com que frequência você evitou alguma atividade (por exemplo, visitar uma casa com gato ou cachorro) devido aos seus sintomas nasais ou de outras alergias?

Nunca	Raramente	Às vezes	Frequentemente	Muito frequentemente
5 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>

- 6) Durante a última semana, quanto seus sintomas nasais ou alérgicos estiveram controlados?

Completamente	Muito	Ocasionalmente	Pouco	Nada
5 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>

ANEXO H – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - ARTIGO 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eficácia do uso adjuvante da terapia de fotobiomodulação nos distúrbios olfatórios em pacientes pós-COVID-19: Ensaio clínico randomizado

Pesquisador principal – Dr. Marco Aurélio Fornazieri (Clínica Cirúrgica Otorrinolaringologia Pontifícia Universidade Católica do Paraná – Campus Londrina)

Convidamos o Sr.(a) a participar desta pesquisa que será realizada com os pacientes que tiveram infecção por COVID confirmada em laboratório, teste positivo para COVID-19, e apresentam queixa de distúrbios olfatórios causados pelo SARS-CoV-2.

Esta pesquisa tem como objetivo principal avaliar a eficácia do uso adjuvante da terapia de fotobiomodulação nos distúrbios olfatórios em pacientes pós-COVID-19. Será avaliado o potencial adjuvante da fotobiomodulação associado ao uso do corticoide sistêmico e treinamento olfatório na recuperação da perda olfatória. Dados do prontuário serão utilizados. Todos os participantes passarão por teste olfatório e gustatório no início e no final do tratamento, além de realizar 10 sessões da terapia de fotobiomodulação (2 sessões por semana). Os meios empregados para a realização do estudo apresentam riscos mínimos aos participantes de pesquisa. Durante as sessões da terapia de fotobiomodulação será obrigatório o uso de óculos de proteção pelos pacientes. Caso ocorra algum desconforto durante a realização da terapia de fotobiomodulação e dos testes, os procedimentos realizados deverão ser interrompidos e o pesquisador se compromete em oferecer assistência necessária. A eficácia da terapia de fotobiomodulação no tratamento das queixas olfatórias estão sendo estudadas, portanto, ao participar dessa pesquisa, você contribuirá para que possamos investigar uma terapia promissora no controle dos sintomas olfatórios pós-COVID-19. Todas as avaliações e testes serão feitos pela equipe de pesquisa.

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição, bem como será resguardado o seu sigilo e privacidade ao longo de todo o estudo. Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Não haverá compensação financeira relacionada à sua participação. Após o preenchimento deste termo de consentimento, em duas vias, uma via será entregue ao Sr.(a) para que possa manter sob sua guarda e sirva para consultar as informações relacionadas ao projeto e aos pesquisadores. Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de dúvidas. O principal investigador é o Dr Marco Aurélio Fornazieri

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da PUCPR (CEP) pelo telefone (41) 3271-2103 entre segunda e sexta-feira das 08h00 às 17h30 ou pelo e-mail nep@pucpr.br.

Eu, _____, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e ter tido a oportunidade de conversar com o pesquisador responsável, para esclarecer todas as minhas dúvidas, acredito estar suficientemente informado, ficando claro para mim que minha participação é voluntária e que posso retirar este consentimento a qualquer momento sem penalidades ou perda de qualquer benefício. Estou ciente também dos objetivos da pesquisa, dos procedimentos aos quais serei submetido, dos possíveis danos ou riscos deles provenientes e da garantia de confidencialidade e esclarecimentos sempre que desejar. Diante do exposto expresso minha concordância de espontânea vontade em participar deste estudo.

Nome do participante/representante legal

Data: ___/___/____

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ___/___/____

ANEXO I – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - ARTIGO 2

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Pág. 1/2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar do estudo “EFICÁCIA DO USO DA TERAPIA DE FOTOBIMODULAÇÃO EM PACIENTES COM RINITE ALÉRGICA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO”, que tem como objetivo avaliar a eficácia do uso da terapia de fotobiomodulação em pacientes com rinite alérgica. Acreditamos que esta pesquisa seja importante porque muitos pacientes com rinite alérgica não conseguem obter melhora satisfatória dos sintomas por meio de medicação e farmacoterapia e, por esta razão, estudos estão constantemente em andamento para desenvolver novos tratamentos opções para pacientes com rinite alérgica, sendo um deles a terapia a laser de baixa intensidade, também chamada de terapia de fotobiomodulação (TFBM). Essa terapia através da aplicação da luz no tecido promove efeitos bioestimuladores e anti-inflamatórios, e assim supor que o seu uso poderá ser uma terapia promissora no tratamento da rinite alérgica.

PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO

A sua participação no referido estudo será como voluntário na pesquisa para avaliar o efeito do laser na rinite alérgica. Assim, os participantes serão divididos em dois grupos e não poderão saber em qual grupo estão. O grupo 1 recebe o placebo, o qual não há liberação de energia pelo aparelho, e o grupo 2, o qual recebe a TFBM com liberação de energia. Os participantes selecionados de forma aleatória para o grupo 1, caso o tratamento mostre benefício, receberão o tratamento com liberação de energia. Será necessário que responda a perguntas sobre seu quadro de rinite alérgica e outros dados sobre a saúde do senhor(a), aplicar o teste olfatório, realizar o pico de fluxo inspiratório nasal, responder 2 questionários no início e no final do tratamento. Além disso, comparecer 2 vezes na semana para a terapia de fotobiomodulação, totalizando 8 sessões da terapia de fotobiomodulação.

RISCOS E BENEFÍCIOS

Através deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido você está sendo alertado de que, da pesquisa a se realizar, pode esperar alguns benefícios, tais como: redução da inflamação da mucosa de revestimento nasal, recuperação da obstrução nasal, rinorreia, espirros, prurido nasal e hiposmia; embora nem sempre o(a) Senhor(a) seja diretamente beneficiado(a) por sua participação neste estudo. Bem como, também que é possível que aconteçam os seguintes desconfortos ou riscos em sua participação, tais como durante a sua aplicação intranasal da terapia de fotobiomodulação pode ocorrer irritação nasal leve com espirros e lacrimejamento, dentre esses não há outros efeitos colaterais relatados. Para minimizar tais riscos, nós pesquisadores tomaremos as seguintes medidas: os pacientes serão orientados a entrar em contato com o médico responsável pela pesquisa caso apresentem reação adversa relacionada ao tratamento; Os pesquisadores sempre usarão máscaras, jalecos e luvas. Os materiais utilizados serão descartados quanto pertinente ou higienizados com água, sabão e álcool 70%. Especificamente, a sonda do dispositivo será desinfetada e coberta com capas descartáveis antes do uso intranasal. As entrevistas e sessões da terapia de fotobiomodulação serão realizadas individualmente e aglomerações serão evitadas.

SIGILO E PRIVACIDADE

Nós pesquisadores garantiremos a você que sua privacidade será respeitada, ou seja, seu nome ou qualquer outro dado ou elemento que possa, de qualquer forma, lhe identificar, será mantido em sigilo. Nós pesquisadores nos responsabilizaremos pela guarda e confidencialidade dos dados, bem como a não exposição dos dados de pesquisa.

AUTONOMIA

Nós lhe asseguramos assistência durante toda pesquisa, bem como garantiremos seu livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas

RUBRICA DO PARTICIPANTE DA PESQUISA

RUBRICA DO PESQUISADOR

consequências, enfim, tudo o que você queira saber antes, durante e depois de sua participação. Também informamos que você pode se recusar a participar do estudo, ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar, e de, por desejar sair da pesquisa, não sofrerá qualquer prejuízo à assistência que vem recebendo.

RESSARCIMENTO E INDENIZAÇÃO

No entanto, caso tenha qualquer despesa decorrente da participação nesta pesquisa, tais como transporte, alimentação entre outros, bem como de seu acompanhante (se for o caso), haverá ressarcimento dos valores gastos na forma seguinte: dinheiro.

De igual maneira, caso ocorra algum dano decorrente de sua participação no estudo, você será devidamente indenizado, conforme determina a lei.

CONTATO

O pesquisador envolvido com o referido projeto é o Dr Marco Aurélio Fornazieri e com ele você poderá manter contato pelo telefone [REDACTED]

O Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) é composto por um grupo de pessoas que estão trabalhando para garantir que seus direitos como participante de pesquisa sejam respeitados. Ele tem a obrigação de avaliar se a pesquisa foi planejada e se está sendo executada de forma ética. Se você achar que a pesquisa não está sendo realizada da forma como você imaginou ou que está sendo prejudicado de alguma forma, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da PUCPR (CEP) pelo telefone (41) 3271-2103 entre segunda e sexta-feira das 08h00 às 17h30 ou pelo e-mail nep@pucpr.br.

DECLARAÇÃO

Declaro que li e entendi todas as informações presentes neste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e tive a oportunidade de discutir as informações deste termo. Todas as minhas perguntas foram respondidas e eu estou satisfeito com as respostas. Entendo que receberei uma via assinada e datada deste documento e que outra via assinada e datada será arquivada nos pelo pesquisador responsável do estudo.

Enfim, tendo sido orientado quanto ao teor de todo o aqui mencionado e compreendido a natureza e o objetivo do já referido estudo, manifesto meu livre consentimento em participar, estando totalmente ciente de que não há nenhum valor econômico, a receber ou a pagar, por minha participação.

Dados do participante da pesquisa	
Nome:	
Telefone:	
e-mail:	

Londrina, ____ de _____ de ____.

Assinatura do participante da pesquisa

Assinatura do Pesquisador

RUBRICADO PARTICIPANTE DA PESQUISA

RUBRICADO PESQUISADOR