



UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA BIOFOTÔNICA

SUSYANE VIEIRA DE OLIVEIRA

O USO DA FOTOBIMODULAÇÃO NO TRATAMENTO DA XEROSTOMIA DA  
COVID LONGA. ESTUDO CLÍNICO, RANDOMIZADO, CEGO, CONTROLADO.

São Paulo/SP  
2024

SUSYANE VIEIRA DE OLIVEIRA

O USO DA FOTOBIMODULAÇÃO NO TRATAMENTO DA XEROSTOMIA DA  
COVID LONGA. ESTUDO CLÍNICO, RANDOMIZADO, CEGO, CONTROLADO.

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Biofotônica da Universidade Nove de Julho - UNINOVE, como requisito para obtenção do título de Doutor.

Orientador: Prof.<sup>a</sup> Dra. Rebeca Boltes Cecatto  
Coorientador: Prof.<sup>a</sup> Dra. Maria Fernanda Setúbal Destro  
Rodrigues

São Paulo/SP  
2024

Oliveira, Susyane Vieira de.

O uso da fotobiomodulação o no tratamento da xerostomia da covid longa. Estudo clínico, randomizado, cego, controlado. / Susyane Vieira de Oliveira. 2024.

90 f.

Tese (Doutorado)- Universidade Nove de Julho - UNINOVE, São Paulo, 2024.

Orientador (a): Prof. Dr. Rebeca Boltes Cecatto.

2. COVID longa. 2. Xerostomia. 3. Fotobiomodulação. 4. Qualidade de vida. 5. Hipossalivassão.

II. Cecatto, Rebeca Boltes.

II. Título

CDU 615.831

São Paulo, 14 de junho de 2024.

TERMO DE APROVAÇÃO

Aluno (a): Susyane Vieira de Oliveira

Título da Tese: "O uso da fotobiomodulação no tratamento da xerostomia da covid longa. Estudo clínico randomizado cego controlado".

Presidente: PROFª. DRª. REBECA BOLTES CECATTO 

Membro: PROFª. DRª. MARIA FERNANDA SETUBAL DESTRO RODRIGUES 

Membro: PROFª. DRª. ALESSANDRA CRISTINA GUEDES PELLINI 

Membro: PROF. DR. RENATO ARAUJO PRATES 

Membro: PROF. DR. RICARDO SCHMITUTZ JAHN 

Dedico este trabalho aos meus pais, minha filha amada, e meus irmãos que sempre me incentivaram.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a DEUS por todas as oportunidades concedidas a mim, pela força e tranquilidade nos momentos de fraqueza e dificuldades.

A minha mãe (Eva), meu pai (João Vicente *in memorian*), minha filha (Alice), os meus irmãos (Mayla, Alysson, Thaysa e Júnior), além das sobrinhas (Ana Beatriz, Maria Fernanda, Gabriel, Liz e Evinha), pelo carinho e atenção que sempre me dedicaram.

A esta universidade, seu corpo docente, direção e administração, que me permitiram ver, hoje, um horizonte mais amplo.

A Professora Doutora Rebeca Boltes Cecatto, minha orientadora, demonstrou total apoio e disponibilidade, compreensão por algumas dilações, aconselhamento assertivo e estímulo constante, o que muito contribuiu para aumentar o desafio e melhorar a profundidade e a clareza da investigação, além de sua amizade.

Agradeço imensamente à amiga Professora Dra. Daniela Teixeira pelo incentivo, apoio e troca de experiências ao longo desta jornada.

A equipe de enfermagem do Hospital Lydia Storópoli, particularmente à Enf. Ione Liz Paiotti, pela disponibilidade e colaboração na coleta de dados.

Agradeço às alunas de Medicina da Universidade Nove de Julho Gabriela Laís da Silva e Juliana Regina de Oliveira pela participação na realização deste estudo.

A equipe administrativa e de enfermagem dos Ambulatórios Especialidades das Unidades Vergueiro e Memorial da Universidade Nove de Julho agradece a colaboração.

A todos os pacientes e colegas de trabalho, por incentivarem-me a prosseguir e por me derem força em momentos difíceis.

A todos aqueles que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho, meu sincero agradecimento.

"El camión al éxito es la actitud, piensa, cree, atrevete"  
(Autor desconhecido).

## RESUMO

A COVID longa, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) é uma síndrome clínica originada na infecção aguda pelo SARS-CoV-2, que se mantém por pelo menos três meses após o início da Covid-19, e que não pode ser explicada por um diagnóstico alternativo. Uma condição multissistêmica envolvendo diversos sintomas como dor, fadiga e alterações na cavidade oral. Anormalidades de secreção salivar foram relatadas por 2 a 40% em sobreviventes da COVID aguda acompanhados por 28 a 230 dias, demonstrando que a xerostomia pode ser encontrada nos casos de COVID longa e sua persistência. As abordagens terapêuticas iniciais da xerostomia englobam medidas comportamentais e adaptativas para controle de sintomas, prevenção de complicações e diminuição da hipossalivação, quando presente. A fotobiomodulação tem sido amplamente utilizada com sucesso no tratamento da xerostomia de outras etiologias. O objetivo deste estudo clínico, prospectivo, randomizado, cego, controlado foi o de avaliar os efeitos de um protocolo de Fotobiomodulação na xerostomia da COVID longa, e a funcionalidade oral e a qualidade de vida de pacientes portadores de xerostomia da COVID longa submetidos a um protocolo de tratamento com fotobiomodulação. Dez pacientes foram randomizados em um dos dois grupos: o primeiro, participantes tratados com um protocolo de luz LED terapêutica contínua (227 mW/cm<sup>2</sup>, 660 nm de comprimento de onda). O segundo, tratado com luz placebo. A luz foi administrada extra oralmente bilateralmente na topografia das glândulas parótidas, submandibulares e sublinguais 2 vezes por semana, durante 6 semanas. Foram realizadas avaliações pré e pós-tratamento com a escala de Qualidade de vida SF 36, a sialometria com e sem estímulo, o Perfil de Impacto na Saúde Bucal (OHIP-14), o Inventário de Xerostomia (XI) e a Medida de Independência Funcional (MIF). Os resultados obtidos não demonstraram diferenças estatisticamente significantes entre os grupos tratamento e placebo nos momentos pré e pós para as variáveis :pH salivar, fluxo salivar (estimulado e não estimulado), SF-36 e MIF. Entretanto, encontrou resultados positivos quanto a melhora em relação a pergunta 7 do domínio 4 (“Sua alimentação ficou prejudicada”) da OHIP-14, e nas perguntas 3 (“Levanto noite para beber”) e 4 (“Tenho dificuldade de comer alimentos secos”) da XI, comparando-se os momentos pré-intervenção com o momento pós-intervenção intra-grupo, no grupo FBM, sugerindo que possa haver uma tendência de melhora no grupo FBM superior ao do grupo placebo.

**Palavras-chave:** COVID longa; Xerostomia; Fotobiomodulação; Qualidade de vida; Hipossalivação.



## ABSTRACT

Long COVID, according to the World Health Organization (WHO), is a clinical syndrome that originates from the acute SARS-CoV-2 infection, persists for at least three months after the onset of COVID-19, and cannot be explained by an alternative diagnosis. It is a multisystem condition involving various symptoms such as pain, fatigue, and changes in the oral cavity. Salivary secretion abnormalities were reported by 2 to 40% of acute COVID survivors monitored for 28 to 230 days, demonstrating that xerostomia can be found in Long COVID cases and its persistence. Initial therapeutic approaches for xerostomia include behavioral and adaptive measures to control symptoms, prevent complications, and reduce hyposalivation when present. Photobiomodulation has been widely and successfully used in the treatment of xerostomia of other etiologies. The objective of this clinical, prospective, randomized, blind, controlled study was to evaluate the effects of a photobiomodulation protocol on long COVID xerostomia, oral functionality and quality of life. Ten patients were randomized into one of two groups: the first, participants treated with a continuous therapeutic LED light protocol (227 mW/cm<sup>2</sup>, 660 nm wavelength). The second group, participants treated with a placebo light. The light was administered extraorally bilaterally on the topography of the parotid, submandibular, and sublingual glands 2 times per week for 6 weeks. Pre- and post-treatment assessments were carried out using the SF-36 Quality of Life scale, sialometry with and without stimulation, the Oral Health Impact Profile (OHIP-14), Xerostomia Inventory (XI), and the Functional Independence Measure (FIM). The results obtained did not show statistically significant differences between the treatment and placebo groups comparing the pre- and post-treatment periods for the studied variables: Salivary pH, Salivary Flow (stimulated and unstimulated), SF-36 and MIF. However, it found positive results regarding the improvement in relation to question 7 of domain 4 ("Your diet was impaired") of the OHIP-14, and in questions 3 ("I get up at night to drink") and 4 ("I have difficulty eating dry foods") of XI, comparing the pre-intervention moments with the post-intervention moment in the PBM group, suggesting that there may be a tendency for improvement in the PBM group greater than that in the placebo group.

**Keywords:** Long COVID; Photobiomodulation; Xerostomia; Quality of Life; Hyposalivation.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Locais de irradiação nas glândulas salivares .....	46
Figura 2 -	O fluxograma CONSORT com inclusão, avaliações e intervenções realizadas .....	51
Figura 3 -	Fluxograma de inclusão, randomização, avaliações e intervenções .....	55

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Descrição dos parâmetros utilizados para a realização da FBM nos pacientes diagnosticados com xerostomia incluídos no estudo.....	45
Tabela 2 -	Dados clínicos e epidemiológicos coletados nos prontuários dos pacientes incluídos.....	56
Tabela 3 -	Comparação das variáveis idade, IMC e uso de polifármacia nos grupos no momento pré-intervenção.....	57
Tabela 4 -	Comparação entre os valores totais encontrados nos desfechos avaliados nos grupos e momentos para as variáveis consideradas .....	59
Tabela 5 -	Valores encontrados na Escala XI comparando-se os momentos pré-intervenção com pós-intervenção nos grupos placebo e fotobiomodulação para cada domínio individualmente.....	60
Tabela 6 -	Valores encontrados na escala XI comparando-se os momentos pré-intervenção e os momentos pós-intervenção entre os grupos para cada domínio individualmente.....	61
Tabela 7 -	Valores encontrados na Escala OHIP-14, comparando-se os momentos pré com pós intervenção nos grupos placebo e fotobiomodulação para cada domínio individualmente .....	62
Tabela 8 -	Valores encontrados na Escala OHIP-14 comparando-se os momentos pré-intervenção e pós-intervenção entre os grupos para cada domínio individualmente. .....	63

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

ACE2 - Enzima Conversora de Angiotensina 2

ATP - Adenosina Trifosfato

CD 20 - Cluster of Differentiation 20

CD 3 - Cluster of Differentiation 3

CDC - Center for Disease Control and Prevention cm 2 centímetros quadrados

COVID 19 - Corona Virus Disease 19

E - Energia

FBM - Fotobiomodulação

IMC - Índice de Massa Corporal

J - Joules

J/cm<sup>2</sup> - Joule por centímetro quadrado

LASER - Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation

LED - Light Emitting Diode

LLLT - Low-Level Laser Therapy

MIF - Medida de Independência Funcional

mRNA - RNA mensageiro

mW - miliwatts

mW/cm<sup>2</sup> - miliwatts por centímetro quadrado

nm - nanômetro

OHIP-14 - Oral Health Impact Profile 14

OMS - Organização Mundial da Saúde

P - Potência

s - segundos

SARS-COV-2 - Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

SF 36 - Medical Outcomes Study 36 - Item Short - Form Health Survey

SFR - Salivary Flow Rate

SFRs - Stimulated Salivary Flow Rate

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

w - watts

XI - Xerostomia Inventory

WHO - World Health Organization

## LISTA DE SÍMBOLO

@ - Arroba

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>CONTEXTUALIZAÇÃO .....</b>	<b>16</b>
1.1	A XEROSTOMIA: CONCEITOS INICIAIS .....	20
1.2	A XEROSTOMIA NA COVID-19 (REVISÃO DA LITERATURA) .....	22
1.3	O TRATAMENTO PADRÃO DA XEROSTOMIA .....	27
1.4	A FOTOBIMODULAÇÃO NA XEROSTOMIA E A GLÂNDULA SALIVAR COMO ALVO TERAPÊUTICO .....	28
1.5	O USO DA FOTOBIMODULAÇÃO NAS ALTERAÇÕES ORAIS DA COVID-19 (REVISÃO DA LITERATURA) .....	32
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>36</b>
2.1	OBJETIVO GERAL .....	36
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	36
<b>3</b>	<b>MÉTODOS .....</b>	<b>37</b>
3.1	DESENHO DO ESTUDO, RECRUTAMENTO E REGISTRO DO PROTOCOLO .....	37
3.2	CÁLCULO AMOSTRAL .....	37
3.3	PARTICIPANTES .....	37
3.4	O DIAGNÓSTICO DE COVID LONGA .....	39
3.5	O DIAGNÓSTICO DE XEROSTOMIA .....	40
3.6	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO NO ESTUDO AVALIADOS NA PRIMEIRA VISITA INICIAL PRESENCIAL .....	40
3.7	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO NO ESTUDO AVALIADOS NA PRIMEIRA VISITA DE RASTREIO .....	41
3.8	RANDOMIZAÇÃO, ALOCAÇÃO E CEGAMENTO .....	42
3.9	INTERVENÇÕES .....	43
3.9.1	Tratamento padrão para xerostomia (grupo FBM e também Grupo controle) .....	43
3.9.2	Grupo intervenção FBM .....	44
3.9.3	Grupo controle/terapia com FBM placebo .....	47
3.10	AVALIAÇÕES E DESFECHOS .....	47
3.10.1	Avaliação inicial .....	47
3.10.2	Avaliação pré-tratamento .....	48
3.10.3	Avaliação final após o tratamento .....	50
3.11	COLETA DE DADOS E MONITORAMENTO .....	52
3.12	ANÁLISE ESTÁTICA .....	52
3.13	PARTICIPAÇÃO DOS PACIENTES NO DESENHO DO ESTUDO .....	53
3.14	ÉTICA .....	53
3.15	ANÁLISE CRÍTICA DOS RISCOS, BENEFÍCIOS E MEDIDAS DE PROTEÇÃO E SUSPENSÃO DA PESQUISA .....	53
<b>4</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>54</b>
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>64</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>72</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>73</b>
	<b>ANEXOS .....</b>	<b>83</b>

## 1 CONTEXTUALIZAÇÃO

O SARS-CoV-2 é um agente zoonótico recém-emergente que surgiu em dezembro de 2019 na China (2019-nCoV) e que resulta na Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2 (Huang et al., 2020). O surto de COVID-19 rapidamente se disseminou pela China e se espalhou para 85 países/territórios/áreas fora da China em março de 2020 (World Health Organization WHO Report, 2019).

A literatura científica tem feito progressos na caracterização do novo coronavírus e trabalha exaustivamente em terapias e vacinas contra o vírus. Desde o início da pandemia de COVID-19, um número crescente de estudos se concentrou no rápido diagnóstico, desenvolvimento e redirecionamento de novas terapias. No entanto, sabe-se hoje que a SARS-CoV-2 é mais do que apenas uma síndrome respiratória aguda (Leung et al., 2020; Silva Andrade et al., 2021).

Altos níveis de substâncias químicas endógenas, produzidas em resposta à inflamação causada por este vírus, são capazes de ultrapassar as barreiras de proteção da imunidade inata tecidual, atingir o nível de transmissão hematogênica e gerar alterações e distúrbios nos tecidos alvo (Jin et al., 2020).

Além disso, durante o desenvolvimento de processo de sepse, um alto nível de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, IL-1 e TNF- $\alpha$ ) podem estimular um grande número de mecanismos envolvidos com a ativação de células imunes e promoção de maior adesão e pro-coagulação sanguínea (Teuwen et al., 2020). Como consequência, essa sinalização celular estimula processos inflamatórios crônicos que podem levar à morte ou sequelas crônicas após a fase aguda, denominadas hoje pelo termo Covid longa (Silva Andrade et al., 2021).

A COVID-19 de longa duração ou Síndrome Pós Covid ou COVID-19 longa, ou Condições pós-covid é uma síndrome pós-viral que foi relatada pela primeira vez em grupos de pacientes sobreviventes da COVID-19 discutindo seus sintomas após a resolução da infecção aguda, e que começa a ganhar reconhecimento nas comunidades científica e médica (Callard e Perego, 2021). Diferentes descrições da COVID longa já foram propostas.

O termo “COVID-19 longa” é comumente usado para descrever sinais e sintomas que continuam ou se desenvolvem após a COVID-19 aguda e inclui tanto a COVID-19 aguda sintomática em andamento (de 4 a 12 semanas após infecção inicial) quanto a síndrome pós-COVID-19 (12 semanas ou mais após a infecção inicial), desde que esses sintomas perdurem por pelo menos 2 meses após a infecção aguda e não possam ser relacionados a outras doenças do paciente (Centers for Disease Control and Prevention CDC / EUA, 2023). O entendimento dos mecanismos envolvidos no desenvolvimento da COVID longa ainda não estão elucidados, e as tentativas explicativas devem ser consideradas como teorias ao invés de evidências.

As hipóteses baseiam-se na combinação de mecanismos fisiopatológicos mediados por um conjunto de fatores de risco individuais, como sexo biológico, gravidade da doença aguda, sintomas na fase aguda, dano residual ao tecido infectado, presença aumentada de enzima conversora de angiotensina 2 (ACE 2) tecidual, estimulação imunológica contínua proveniente de reservatórios de infecção persistente, perturbação crônica de subconjuntos imunes após contaminação e ativação de uma resposta autoimune exacerbada após infecção aguda (Haunhorst et al., 2022) .

A COVID longa é geralmente mais comum entre as mulheres em comparação com os homens, em pacientes com idade superior a 50 anos e também foi associada a presença de tabagismo, obesidade e doença cardiovascular, pulmonar ou doença psiquiátrica prévias. A condição pode estar presente tanto na doença grave quanto na leve, embora a prevalência e o padrão dos sintomas sejam maiores nos casos de maior gravidade da COVID aguda (Mogensen et al., 2023).

Embora uma definição universalmente aceita ainda não exista, revisões têm identificado que os sintomas mais frequentes de COVID longa são a fadiga e a dispnéia (Shah et al., 2021).

Outros sintomas encontrados incluem transtornos mentais, cefaléia, dores torácicas, disfunções do olfato, tosse, queda de cabelo, insônia, sibilos, rinorréia, escarro, problemas cardíacos e gastrointestinais. Acredita-se que esses sintomas



possam persistir por pelo menos de seis meses a 1 ano após a alta hospitalar ou início dos sintomas.

Além disso, a Covid longa pode ser classificada em diferentes fenótipos de acordo com os sintomas residuais mais proeminentes, compreendendo: fenótipo cardio-respiratório, fenótipo fadiga, fenótipo neuropsiquiátrico e fenótipo musculoesquelético (Amenta et al., 2020).

Evidentemente, os estudos também relataram diferentes durações e frequências entre os sobreviventes da COVID para estes quadros sindrômicos (Silva Andrade et al., 2021). No entanto, ainda é incerto se essas manifestações podem ter um padrão tipicamente clínico resultante da infecção direta por SARS-CoV-2 ou uma consequência sistêmica, dada a possibilidade de coinfeções, comprometimento do sistema imunológico e reações adversas ao tratamento médico (Han et al., 2022).

Nesse sentido, duas classes de sintomas vêm ganhando atenção da ciência na literatura: a queixa de dor musculoesquelética e as queixas relacionadas a cavidade oral. Em 2022, uma recente revisão sistemática publicada por Han et al. (2022) demonstrou após 01 ano do início da COVID-19, uma prevalência de artromialgia de 26%, artralgia 10%, mialgia isolada 8%, lombalgia 4%, anosmia 6%, e perda paladar 4%. Estes sintomas têm sido cada vez mais relatados pelos pacientes como sintomas persistentes e comuns da COVID longa (Amenta et al., 2020).

A dor que se desenvolve durante a fase aguda da doença é observada em 25 a 50% dos pacientes. Mas diversos estudos longitudinais realizados na Turquia, França e Itália acompanharam pacientes com COVID-19 por até 6 meses após a alta encontrando 60% dos pacientes com pelo menos um sintoma relacionado ao SARS-CoV-2, sendo a dor articular com prevalência média de 30% (Fernández-de-las-Peñas et al., 2021; Fernández-de-las-Peñas et al., 2022; Karaarslan et al., 2022).

Já em relação às alterações de cavidade oral na COVID, estas impactam negativamente a ingestão oral, alimentação, nutrição e qualidade de vida dos doentes e possuem opções terapêuticas restritas de pouca eficácia (Tsuchiya, 2021;

Tsuchiya, 2023b; Tsuchiya 2023a). Desde 2020, e ainda que menos frequentes nas últimas variantes virais, as queixas relacionadas a cavidade oral são constantes nos estudos avaliando sintomas e queixas relacionadas a infecção pelo SARS-CoV-2 (Amorim dos Santos et al., 2021a; Amorim dos Santos et al., 2021b; Amorim dos Santos et al., 2020). Estas queixas variam de distúrbios do paladar, ulcerações orais inespecíficas e aftosas, petéquias, máculas eritematosas, bolhas de sangue, despilação no dorso da língua e distúrbios sensoriais como disgeusia (Brandini et al., 2021; Farid et al., 2022; Rusu et al., 2021).

As deficiências gustativas também são queixas prevalentes. Os sintomas podem surgir após a recuperação inicial do episódio agudo da COVID-19, ou persistir e serem recorrentes ao longo prazo desde o início da COVID aguda (Natarajan et al., 2023).

Gupta et al. (2023) publicaram uma recente metanálise analisando a prevalência de alterações orais na COVID-19. Após extensa revisão da literatura desde 2019, um total de 79 estudos com 13.252 pacientes foram analisados. Os estudos selecionados foram publicados predominantemente em 2020 (n=33), e a Itália foi o país de origem mais comum (n=14). A maioria dos pacientes acometidos tem mais de 50 anos e são mulheres (56,6%). Os locais mais comuns de acometimento foram a língua (n=65%), seguida da mucosa oral (n=37%) e lábios (n=19%).

Alta heterogeneidade foi encontrada entre os estudos, mas a manifestação oral mais comum foi a alteração do paladar, seguida de xerostomia e ulceração oral, apresentando taxas de prevalência agrupadas de 48%, 35% e 21%, respectivamente, sendo que em 3 desses estudos foram encontrados sinais objetivos de hipossalivação. A maioria destes estudos documentou história de hipertensão (n=26), seguida de diabetes (n=20), doenças respiratórias e asma (n=7), doenças cardiovasculares (n=6), alergias (n=4). Vinte e um estudos indicaram que pacientes com COVID-19 necessitaram de internação hospitalar. Além disso, 11 estudos relataram que estes pacientes foram hospitalizados em Unidades de Tratamento Intensivo (UTI), com 5 estudos revelando que os pacientes necessitaram de ventilação mecânica como suporte respiratório.

O tempo de latência entre o surgimento dos sintomas sistêmicos e as lesões orais variou de 2 semanas anteriores até 10 dias após o início dos sintomas sistêmicos. Na maioria dos estudos (n=14), os sintomas sistêmicos ocorreram após o aparecimento dos sintomas orais e estes últimos têm sido identificados como possíveis marcadores do diagnóstico precoce da COVID-19.

As sequelas orais são provavelmente relacionadas à expressão de receptores relevantes para a entrada celular do SARS-CoV-2 em papilas gustativas e glândulas salivares e/ou relacionadas a deficiência de zinco local induzida por infecção por SARS-CoV-2, que é um oligoelemento essencial para manter a normalidade da percepção do paladar e secreção salivar.

É interessante notar que a variante Omicron possui menor especificidade para os receptores de entrada celular nas papilas gustativas da língua e nas glândulas salivares do que outras cepas de SARS-CoV-2 e, clinicamente, de fato se apresenta com prevalências menores de alterações da percepção do paladar e secreção de saliva (Tsuchiya, 2021; Tsuchiya, 2023a).

Dentre as alterações orais descritas nestes estudos, merece destaque a ocorrência da xerostomia, que durante a fase aguda e pós aguda da infecção pelo SARS-CoV, pode ocorrer em média de 2 a 35% de pacientes (Binmadi et al., 2022; Chowdhury et al., 2021; Gupta et al., 2023).

### 1.1 A XEROSTOMIA: CONCEITOS INICIAIS

A xerostomia é definida como uma sensação subjetiva de boca seca descrita pelos doentes e que muitas vezes está relacionada à hipossalivação (diminuição da taxa de fluxo salivar) (Vistoso Monreal et al., 2022). A sensação de boca seca é uma condição complexa, expressa como uma deficiência fisiológica com ou sem disfunção percebida.

Clinicamente, a secura oral pode variar desde uma ligeira redução no fluxo salivar com incômodo transitório, até um grave comprometimento da saúde oral e concomitante alterações funcionais e de qualidade de vida. Embora não seja

encontrada em todos os casos de xerostomia, a disfunção salivar tem sido relacionada principalmente à diminuição da taxa de fluxo salivar, mas a composição molecular da saliva ganhou também atenção na compreensão da complexidade da condição (Atkinson; Grisius, Massey 2005).

A saliva tem características multifuncionais expressas por várias famílias de moléculas salivares, cada uma compreendendo múltiplos membros que são multifuncionais e sobrepostos (Levine, 1993). Isso explica a presença de um mecanismo compensatório na saliva e porque a expressão da disfunção salivar é provavelmente multifacetada.

A prevalência da xerostomia relatada na literatura oriunda de diversas etiologias varia de 10% a 80% (Tanasiewicz et al., 2016). Parte dessa variação pode ser explicada pelo fato de não haver um consenso global sobre a terminologia associada à secura oral, embora muitos autores distingam entre xerostomia, que compreenderia a sensação subjetiva de boca seca e hipossalivação, que compreenderia a presença de diminuição do fluxo salivar (Jensena e Barkvoll, 1998).

Vários sintomas orais comuns da boca seca são relatados, incluindo o paladar alterado, a dificuldade em comer, mastigar e engolir, a halitose, a sensação de queimação crônica e a intolerância a alimentos picantes, o que resulta em mudanças na escolha de alimentos e fluidos, e que pode comprometer o estado nutricional.

A secura oral pode, portanto, ser causada por muitos fatores, ser acompanhada de queixas em amplo espectro clínico e possuir fisiopatologias distintas a depender da etiologia. A xerostomia promove prejuízos na ingestão de alimentos, bebidas e na comunicação oral, aumentando os riscos de engasgos e a ocorrência de pneumonias aspirativas (Ship e Hu, 2004).

## 1.2 A XEROSTOMIA NA COVID-19. REVISÃO DA LITERATURA

Inicialmente, acreditava-se haver ausência de envolvimento da cavidade oral na COVID-19. No entanto, um relato de caso de Chaux-Bodard et al. (2020) demonstrou haver uma relação entre COVID-19 e a mucosa oral.

Este estudo relatou a evolução de uma mulher de 45 anos apresentando inflamação dolorosa na papila da língua, que acabou se transformando em uma úlcera assintomática em 10 dias, sem deixar cicatrizes. Essa paciente também desenvolveu uma lesão de pele no dedo do pé e testou positivo para COVID-19 no oitavo dia após o início da queixa oral. Desde este relato, foram publicados estudos observacionais e novos relatos de casos, sugerindo ou investigando o envolvimento de diversas alterações orais como manifestações clínicas dos pacientes com COVID-19.

A fisiopatologia da xerostomia na COVID-19 ainda carece de estudos, sendo que a maioria das publicações ainda avalia apenas os casos agudos (Amorim dos Santos et al., 2021a; Gherlone et al., 2021; Okada et al., 2021).

Mas em grande parte deles acredita-se que haja múltiplos mecanismos envolvidos na gênese deste sintoma na COVID (Tsuchiya, 2023a). Isto é esperado, considerando-se que as células da mucosa oral e das glândulas salivares são alvos conhecidos para a replicação direta do coronavírus da SARS-CoV-2 e que a presença do vírus na saliva é uma fonte de transmissão da infecção (Huang et al., 2021; Matuck et al., 2021).

A literatura sugere que a infecção viral das células das glândulas salivares pode alterar constituintes e a composição salivar de proteínas, enzimas e hormônios que desempenham um papel importante na percepção do paladar e na normalidade da saliva (Darestani et al., 2022). Portanto, é provável que a ageusia em pacientes com COVID-19 seja o resultado não apenas da infecção da própria glândula salivar, mas também de alterações na saliva e sua composição (Okada et al., 2021).

A enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) foi reconhecida como o receptor que facilita a entrada do vírus SARS-CoV-2 nas células hospedeiras (Jackson et al., 2022). Esses receptores são encontrados em todos os órgãos humanos em quantidade variável, com altas expressões no epitélio alveolar pulmonar, enterócitos, endotélio vascular, células do miocárdio, células dos túbulos proximais do rim e da bexiga.

Na cavidade oral, esses receptores também foram identificados na língua, tecido periodontal e ductos das glândulas salivares. Nesse sentido, esta expressão de ACE2 abundante nesses locais pode explicar também a xerostomia na COVID-19 (Kumar et al., 2022; Zhu et al., 2022).

Além disso, fragmentos do RNA mensageiro (mRNA) do SARS-CoV-2 têm sido consistentemente detectados em ductos e ácinos que expressam ACE2 em locais de tecido de glândulas salivares menores e parótidas, recuperados de autópsias de pacientes mortos na vigência da COVID-19. Esse acometimento é em geral regional, com algumas unidades acinares exibindo mais expressão de transcrição viral em comparação a outras, mas que se apresentam como lesões multifocais (Matuck et al., 2021; Nguyen et al., 2021).

Avaliando-se também as respostas inflamatórias através da imunofenotipagem e análise microscópica de glândulas salivares menores, em pacientes agudamente infectados e/ou durante autópsias, encontra-se comumente a histologia da sialadenite crônica, incluindo a sialadenite linfocítica focal (Huang et al., 2021).

Outros achados incluem também distorção arquitetural, atrofia e fibrose, espessamento mucoso, ruptura ductal e uma predominância de inflamação linfocítica T (CD3) com proporcionalmente mais linfócitos B (CD20) em tecidos afetados em COVID-19. Estes resultados sugerem que as glândulas salivares menores e maiores são locais susceptíveis à infecção, replicação e ativação de células imunes locais (Okada et al., 2021).

Nesse sentido, desde o relato de Chaux-Bodard et al. (2020), inúmeros estudos têm demonstrado a importância clínica da xerostomia na COVID-19. Mais ainda, desde este relato, vários estudos propuseram que estas alterações podem surgir como resultado de várias reações inflamatórias que induzem a inflamação vascular e a deterioração funcional das glândulas salivares, transformando a glândula salivar em um “alvo terapêutico” para a resolução da xerostomia e das diversas alterações da cavidade oral encontradas na COVID-19.

Biadsee et al. (2020) publicaram uma série de 140 pacientes ambulatoriais não hospitalizados, que estavam em quarentena em um hotel designado para pacientes com COVID-19 e que foram recrutados por meio de um anúncio no hotel, a responder um questionário *online* sobre os sintomas iniciais da COVID-19 entre março 2020 a abril de 2020. Um total de 58 homens e 70 mulheres responderam o questionário. Entre outros sintomas relatados, os mais comuns foram tosse (59,4%), xerostomia (56%) e fraqueza (47,7%). Mais de 50% dos pacientes relataram a presença de queimação oral e concomitantemente, disgeusia e xerostomia, que foram significativamente correlacionadas.

Em um estudo semelhante, Sinjari et al. (2020) encontraram prevalência de 30% de xerostomia, em um estudo observacional de 20 pacientes agudos internados com COVID-19 a partir de relatos auto-declarados no preenchimento de um questionário, investigando queixas orais concomitantes a infecção.

Na mesma época, Fantozzi et al. (2020) publicaram um estudo retrospectivo, incluindo 326 pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 avaliados no Departamento de Emergência do Hospital Policlínico Umberto I, em Roma. Aplicando um questionário pelo telefone, a disfunção gustativa foi o sintoma mais comumente relatado (59,5%; n = 66), seguido pela xerostomia (45,9%; n = 51) e disfunções olfativas (41,4%; n = 46), demonstrando que estes sintomas podem se apresentar como prodrômos ou como manifestação única da COVID-19.

AbuBakr et al. (2021) investigaram também por questionário aplicado, pacientes que foram confirmados como positivos para COVID-19, procurando sintomas de COVID-19 auto-relatados pelos pacientes. Um total de 573 participantes

foram incluídos com 71,7% dos pacientes apresentando alguma manifestação oral, sendo a de maior prevalência a xerostomia (47,6%). Alguns pacientes (28,3%) apresentaram 2 ou 3 manifestações simultaneamente.

El Kady et al. (2021), a partir um questionário online, incluíram 58 (53,4% homens e 46,6% mulheres) pacientes com COVID-19 com idades entre 18 e 46 anos mostrando que 67,2% dos pacientes apresentavam pelo menos uma manifestação relacionada à cavidade oral e glândulas salivares. Os sintomas de maior prevalência foram boca seca 39,7% (n = 23), disfunção gustativa como 34,5% (n = 20) e perda da sensação de sal, 29,3% (n = 17).

Gherlone et al. (2021) avaliaram 122 sobreviventes de COVID-19, 104 dias após a alta hospitalar. As manifestações orais, foram inesperadamente comuns, detectadas em 83,9% dos casos, e a ectasia das glândulas salivares em 43% dos sobreviventes da COVID-19. Anormalidades da articulação temporomandibular, dor facial e fraqueza muscular mastigatória também foram comuns. No geral, este estudo de corte retrospectivo e prospectivo de sobreviventes de COVID-19 revelou que o dano residual da cavidade oral persiste na grande maioria dos pacientes muito além da recuperação clínica e sugere que as estruturas relacionadas a cavidade oral representam um alvo preferencial para a infecção por SARS-CoV-2. Este foi o primeiro estudo publicado demonstrando que as alterações salivares e orais podem persistir no paciente com COVID-19 além da fase aguda da doença.

A partir de 2022, à semelhança do estudo de Gherlone et al. (2021), outros estudos maiores envolvendo inúmeros pacientes se seguiram encontrando prevalências da xerostomia e/ou boca de seca de 20 a 60% na fase aguda e em seguimentos de médio e longo prazo após a alta hospitalar (Binmadi et al., 2022; Chawla et al., 2022; Eduardo et al., 2022; Ganesan et al., 2022; Manifar et al., 2022; Muthyam et al., 2022; Tsuchiya, 2023a; Tuter et al., 2022; Villarroel-Dorrego et al., 2022).

Destaca-se o estudo transversal que Tantawi et al. (2022) publicaram envolvendo 43 países e 5.342 entrevistados sendo que 42,7% apresentaram manifestações orais. Uma porcentagem significativamente maior de participantes



com infecção por COVID-19 relatou boca seca e alteração no paladar do que os participantes não infectados. Boca seca (11,1% vs 7,5%,  $p = 0,009$ ) e alteração no paladar (11,5% vs 2,7%,  $p < 0,001$ ) foram maiores em pessoas infectadas por COVID-19 do que em pessoas não infectadas.

Biadsee et al. (2021) acompanharam 97 indivíduos israelenses 7,6 meses após a recuperação da COVID-19, revelando que a prevalência de boca seca é de 14,4% no geral, 8,2% para mulheres (16,7% em mulheres) e 6,2% para homens (14,0% em homens), sem diferença estatística entre os sexos.

Anaya et al. (2021) relataram 100 pacientes com COVID-19 acompanhados para avaliar seus sintomas 7 meses após infecção aguda, sendo que a xerostomia persistiu em 25,7% dos 35 pacientes ambulatoriais com COVID-19 leve, 19,5% dos pacientes com COVID-19 grave e 37,5% de pacientes com COVID-19 crítico, ainda que sem diferença estatisticamente significativa entre estes subgrupos.

Omezli e Torul (2021) avaliaram 177 pacientes de 2 a 4 semanas após a resolução da infecção aguda da COVID, quanto à presença de queixas gustatórias e de boca seca, além de realizar uma avaliação quantitativa do fluxo salivar estimulado e não estimulado. A presença da xerostomia foi relatada por 43 pacientes 2 semanas após o fim da COVID.

Juntos, estes estudos consolidam a premissa de que a xerostomia é uma importante e prevalente comorbidade associada a COVID-19 e sugerem que, por diversos mecanismos multifatoriais, esta sintomatologia pode persistir além da fase aguda da infecção.

Um número significativo de sobreviventes da COVID-19 queixa-se de ageusia/disgeusia e xerostomia/boca seca mesmo 1 ano após a recuperação da infecção aguda. Também é muito sugestivo de que estas sequelas estejam patologicamente relacionadas a expressão de receptores celulares relevantes para entrada de SARS-CoV-2 em papilas gustativas e glândulas salivares e/ou a deficiência induzida por infecção por SARS-CoV-2 em zinco que é essencial para manter a normalidade da percepção do paladar e da secreção de saliva.

Embora os sintomas orais associados à COVID-19 não modifiquem a mortalidade dos casos, a sua persistência a longo prazo, tem um forte impacto negativo na qualidade de vida desta população.

Dada a possibilidade de persistência de disfunções orais após a recuperação da COVID-19, a alta hospitalar não deve ser encarada como o fim do tratamento da COVID. A COVID longa é uma síndrome que demanda recursos, e a presença de alterações orais como a xerostomia, quando não tratadas adequadamente, podem aumentar o custo desse seguimento.

### 1.3 O TRATAMENTO PADRÃO DA XEROSTOMIA

As principais abordagens iniciais no tratamento da xerostomia dizem respeito a medidas comportamentais e adaptativas para controle de sintomas, prevenção de complicações e diminuição da hipossalivação. Destacam-se a avaliação odontológica cuidadosa priorizando a higiene bucal adequada, o uso de dietas com baixo teor de açúcar, o uso tópico diário de flúor e bochechos antimicrobianos para prevenção de cáries dentárias e a hidratação oral.

Os pacientes devem ser orientados quanto a necessidade de mudanças de hábitos de vida, evitem o uso de cigarro, ingestão de bebidas contendo cafeína e a ocorrência de respiração bucal. Também devem receber orientação nutricional equilibrada (Kapourani et al., 2022). Além disso, estratégias com o intuito de atenuar as mucosas secas e a disfagia, são recomendadas, como os lubrificantes orais, a saliva artificial, medidas para prevenção de aspirações e o uso cuidadoso de líquidos durante as refeições (Riley et al., 2017).

Estas recomendações têm sido aplicadas também aos pacientes portadores da xerostomia na COVID-19, uma vez que não há, até momento, artigos estabelecendo particularidades ou diferenciações no tratamento da xerostomia da COVID-19 diferentes daqueles já indicados na xerostomia de outras etiologias (Tsuchiya, 2023b).

Em paralelo, estudos demonstram que a terapia de fotobiomodulação é frequentemente usada no tratamento de doenças orais e se apresenta como uma terapia não invasiva, de baixo custo, segura e que apresenta benefícios em relação à qualidade de vida destes pacientes.

A fotobiomodulação refere-se a uma série de terapias em que feixes de luz não ionizantes, incluindo lasers, LEDs e luz de banda larga nos espectros visível e infravermelho, utilizadas em interação com tecidos biológicos a partir de diferentes objetivos, compreendendo uma radiação eletromagnética, unidirecional, monocromática, com feixe estreito, propagação paralela (colimação) e com as ondas dos fótons em fase (coerência) (de Freitas e Hamblin, 2016; Hamblin e Huang, 2013; Hamblin, 2018; Zein et al., 2018).

Inúmeras técnicas de Fotobiomodulação têm sido empregadas no tratamento das lesões de mucosa oral e estudos clínicos têm investigado a sua eficácia especificamente para o tratamento da mucosite oral e da xerostomia de diversas etiologias (Brandão et al. (2018); de Pauli Paglioni et al. (2019); Kauark-Fontes et al. (2022); Lopes et al. (2006); Louzeiro et al. (2020); Moreira et al. (2011); Nemeth et al. (2020); Pavesi et al.(2021); Sousa et al. (2020); Varellis et al.(2020), o que torna esta técnica uma opção terapêutica para o tratamento da xerostomia oriunda também da COVID-19.

#### 1.4 A FOTOBIMODULAÇÃO NA XEROSTOMIA E A GLÂNDULA SALIVAR COMO ALVO TERAPÊUTICO

Vários mecanismos de ação possíveis foram atribuídos à fotobiomodulação (FBM), tais como: aumento de opióides endógenos, produção de neurotransmissores, aumento do limiar para dor, aumento da circulação sanguínea local, modificações no consumo de oxigênio, aumento da produção de adenosina trifosfato (ATP) intracelular e modificações na produção de citocinas anti-inflamatórias (Dompe et al., 2020).

A luz emitida durante a irradiação pode reagir com a citocromo c oxidase, uma enzima respiratória na mitocôndria, aumentando a produção de ATP, reduzindo

os níveis de espécies reativas de oxigênio e ajudando a reduzir a inflamação e a morte celular (de Freitas e Hamblin, 2016; Dompe et al., 2020; Hamblin, 2018).

Golež et al. (2021) publicaram uma abrangente revisão analisando qualitativamente 18 estudos e quantitativamente 14 estudos sobre o uso da FBM na xerostomia de diferentes etiologias. Ainda que os resultados mais positivos tenham sido encontrados nos estudos de baixa qualidade, muitos dos estudos selecionados foram classificados como estudos de média ou alta qualidade da evidência de acordo com a pontuação GRADE (MS GRADE 2014).

Estes estudos selecionados encontraram efeitos positivos da FBM até 12 semanas após término do tratamento. A meta-análise demonstrou também que o aumento do fluxo salivar não estimulado após a FBM, independente do tipo de luz utilizada, é superior ao placebo (95% CI: 0,16- 0,86, I<sup>2</sup> = 50%, p = 0,005).

Além disso, os parâmetros utilizados na terapia parecem desempenhar um papel fundamental no seu sucesso, ainda que os protocolos encontrados sejam muito diferentes entre si. A energia total, entregue ao tecido tratado, influenciou a eficácia da terapia apresentando um limite superior de densidade de energia efetiva em torno de 30 J/cm<sup>2</sup>, ainda que estudos que utilizaram uma energia maior não tenham apresentado efeitos colaterais e ainda que a maioria dos estudos com bons resultados tenha utilizado densidades de energia de 2 a 10 J/cm<sup>2</sup>.

Os autores concluíram ainda que a FBM é uma técnica segura e que a estimulação de glândulas salivares maiores associadas à estimulação intraoral produziu melhores resultados quando comparados à estimulação intraoral isolada.

Em uma revisão anterior de objetivos similares, Galiano-Castillo et al. (2021) encontraram resultados semelhantes. A principal conclusão desta revisão foi a de que a terapia FBM com dispositivos de 30 a 120 mW de potência mostrou efeitos promissores no tratamento da xerostomia/hipossalivação induzida por múltiplas etiologias, independentemente do comparador (FBM placebo, controle ou ambos) sendo a favor da terapia FBM em mais da metade dos estudos analisados. Os

autores acrescentam também que o modo contínuo de entrega de energia foi relatado em todos os estudos.

Além disso, estudos recentes têm também sugerido que para a obtenção dos melhores resultados da FBM na xerostomia, a estimulação na topografia extraoral das glândulas salivares, e não diretamente apenas na mucosa intraoral, parece desempenhar papel fundamental nos resultados. Além disso, a homogeneidade da estimulação glandular parece ser também um ponto importante a ser considerado (Oliveira et al., 2024).

Libik et al. (2017) relataram os resultados da FBM combinada (intraoral e extraoral) em comparação com terapias farmacológicas convencionais para prevenir e tratar mucosite oral, dor e xerostomia em pacientes com câncer de cabeça e pescoço alocados aleatoriamente em dois grupos.

Onze pacientes foram tratados com laser He-Ne (630 nm, 30 mW, começando antes da primeira sessão de RT diariamente, 5,16 J/cm<sup>2</sup>, intraoralmente - evitando áreas tumorais removidas- e extraoralmente (2,5 J/cm<sup>2</sup>). Uma vez diagnosticada a xerostomia, áreas pré-determinadas da mucosa oral e das glândulas salivares maiores foram irradiadas com densidade de energia crescente: 6,3 J/cm<sup>2</sup> por via intraoral e 3,8 J/cm<sup>2</sup> por via transcutânea.

Houve diminuição do fluxo salivar e presença de hipossalivação e mucosite em ambos os grupos, mas o grupo FBM apresentou melhores resultados e valores demonstrando que seu uso parece retardar o aparecimento grave dos sintomas.

Nesse sentido Sousa et al. (2020) publicaram uma revisão sistemática avaliando a estimulação extraoral cutânea na topografia das glândulas salivares encontrando resultados positivos em favor da FBM para desfechos como dor, xerostomia, hipossalivação e qualidade de vida em diversas etiologias. Após a análise dos 24 estudos selecionados, foram encontrados resultados com parâmetros de estimulação nos comprimentos do vermelho e infravermelho, com energias que variaram de 4 a 60 J por sessão, com no máximo de 24 sessões terapêuticas.

Apenas para a Síndrome de Sjogren não foram obtidos resultados em nenhum dos parâmetros avaliados.

Vale destacar também o estudo de Kauark-Fontes et al. (2022) que avaliou a segurança e eficácia da fotobiomodulação extraoral (face direita, pescoço direito, face esquerda, pescoço esquerdo, face central) com luz LED na prevenção da mucosite orofaríngea, em relação aos resultados clínicos e sobrevida dos pacientes com carcinoma de cavidade oral e orofaringe, comparando 55 pacientes randomizados em grupo FBM (50 mW/cm<sup>2</sup>, 60 segundos, 3,0 J/cm<sup>2</sup> por localização) ou grupo FBM placebo. O cluster de LED continha 69 diodos LED (vermelho; 10mW e infravermelho próximo; 30mW) aplicados por 60s e os resultados foram positivos em favor do grupo tratamento.

Bensadoun et al. (2022) publicaram um estudo prospectivo multicêntrico avaliando a eficácia e segurança da FBM (luz LED vermelha de 650 nm) em pacientes com câncer de cabeça e pescoço ou câncer de mama tratados profilaticamente ou curativamente em relação à ocorrência de mucosite, alterações salivares, ou radiodermatite após RT.

Foram utilizados Derma Pads medindo 15,6 × 5,5cm<sup>2</sup>, colocados na região maxilar e submandibular do pescoço de 3 J/cm<sup>2</sup>. No geral, 72 pacientes foram incluídos e as lesões melhoraram ou estabilizaram em 71% dos pacientes. Os autores demonstraram que a irradiação LED extraoral e intraoral, 650nm, em doses de 3 a 6 J/cm<sup>2</sup>, é viável, segura e bem tolerada para tratamento preventivo ou curativo de mucosite, hipossalivação e radiodermatite em câncer.

Esses estudos optaram por utilizar áreas maiores de estimulação na face, bochechas, mandíbulas, regiões maxilares e sublinguais, e acabaram incluindo topograficamente em seus campos de estimulação áreas correspondentes às glândulas salivares, diferentemente de estudo iniciais em xerostomia que foram desenhados tendo como alvo terapêutico apenas a mucosa intraoral. Além disso, eles usaram LED em vez de estimulação pontual direta de dispositivos de laser e abrem novos rumos no tratamento destas alterações seja para desfechos de hipossalivação e/ou xerostomia, seja para ocorrência de mucosite oral.

A fotobiomodulação pode aumentar o número de ductos, a mitose das células epiteliais, a síntese de proteínas, a circulação sanguínea das glândulas, a taxa de fluxo salivar, a cicatrização tecidual e diminuir a inflamação (Dompe et al., 2020). Esses efeitos são cruciais para seu uso no tratamento de distúrbios secretores de saliva bem como nos sintomas de xerostomia.

E ainda que os melhores parâmetros da FBM não estejam definidos para o tratamento da xerostomia, é evidente que esta técnica possui ações benéficas, tornando esta terapia promissora também para o tratamento da xerostomia da COVID longa.

### 1.5 O USO DA FOTOBIMODULAÇÃO NAS ALTERAÇÕES ORAIS DA COVID-19. REVISÃO DA LITERATURA

A aplicabilidade da fotobiomodulação na xerostomia relacionada a COVID-19 é apoiada por estudos que revelaram a eficácia da FBM no manejo da xerostomia relacionada a outras doenças sistêmicas discutidos acima, bem como nos estudos sobre o uso da FBM no tratamento das diferentes sequelas orais da COVID-19 (Pacheco et al., 2022; Tsuchiya, 2023b).

Em um estudo pioneiro, Brandão et al. (2021) relatam uma série de 8 casos de infecção por COVID-19, com úlceras orais necróticas e ulcerações aftosas em língua, lábios, palato e orofaringe, que se desenvolveram precocemente no curso da doença após o desenvolvimento de disgeusia. Após tratamento padrão com aciclovir sem sucesso, os pacientes foram tratados com um protocolo de FBM, com o equipamento Twin Flex, MMOp-tics, São Carlos, Brasil na superfície das úlceras orais, 10 s por ponto, comprimento de onda de 660 nm, energia de 0,4 J por ponto, fluência de 10 J/cm<sup>2</sup>, 3 vezes ao dia durante 7 dias, (parâmetros de estimulação utilizados no serviço para mucosite oral associada à terapia oncológica) apresentando como resultado a cicatrização total local e melhora da dor em poucos dias.

Ramires et al. (2021) relataram um caso clínico em tratamento de extensas lesões labiais em um paciente com COVID-19. Em 4 dias e sem qualquer administração sistêmica de medicamentos, após duas sessões de terapia

fotodinâmica (aPDT) e uma sessão de FBM, as lesões labiais foram completamente curadas com melhora da funcionalidade.

Também, Baeder et al. (2021) reportaram 5 casos de portadores de COVID-19 aguda e múltiplas lesões herpéticas que não regrediram espontaneamente, resolvidas com rápida melhora após o uso de FBM 660 nm, 3 J por ponto a cada 48h, além do bochecho com clorexidina 0,12% duas vezes diariamente durante 7 dias.

Teixeira et al. (2021) relataram uma série de casos em que uma combinação de aPDT e FBM foram utilizadas no tratamento de lesões orofaciais em pacientes com COVID-19. Notou-se, em todos os casos, uma melhora acentuada na reparação tecidual e no alívio da dor em poucos dias. Além disso, os pacientes recuperaram suas funções orofaciais de forma satisfatória. Nesse relato, para a FBM foi utilizado o aparelho Laser DUO® (MMOptics, São Carlos, SP, Brasil) no comprimento de onda de 660 nm, em contato, ponto a ponto, 33 J/cm<sup>2</sup>, 0,5 J e 5 s por ponto.

No mesmo ano, Garcez et al. (2021) relataram o caso de uma mulher de 65 anos, com diagnóstico confirmado de COVID-19 que apresentou lábios secos e edemaciados, edema com descamação da mucosa, ulceração e crosta sanguínea na face interna dos lábios, petéquias gengivais e lesões eritematosas e pseudomembranosas no dorso da língua.

O protocolo de tratamento foi de três sessões de aPDT (laser diodo 660 nm + azul de metileno) nos lábios e língua a cada 24 h, para controle da contaminação, seguida de FBM (100 mW, 2 J/ponto, 660nm) nos lábios, língua e mucosa oral por quatro sessões adicionais a cada 24 horas. As lesões regrediram e a dor desapareceu em poucas aplicações.

Pacheco et al. (2022) publicaram uma importante metanálise avaliando criticamente os 05 estudos descritos acima. Estes estudos compuseram 11 casos retratando a FBM e aPDT como estratégias terapêuticas para regressão de lesões orais e sintomas dolorosos mostrando resultados positivos em relação ao uso



associado de FBM e aPDT ( $p=0,004$ ), e o uso isolado de FBM ( $p=0,005$ ) em lesões ulcerativas orais e labiais, herpéticas, aftosas, áreas eritematosas, petéquias e lesões necróticas na COVID-19.

De Souza et al. (2022) conduziram um estudo com o uso de FBM para uma mulher de 34 anos infectada com SARS-CoV-2 que desenvolveu ageusia. A paciente foi irradiada com três feixes de laser de 680 nm e três feixes de laser de 808 nm, que foram aplicados por 2 minutos no dorso da língua e na superfície da pele das bochechas. O tratamento consistiu em 10 sessões realizadas durante 25 dias, com intervalo mínimo de 48 horas entre as sessões. O paladar da paciente melhorou a cada sessão e voltou ao normal após a última sessão.

Em estudo clínico piloto realizado por Panhoca et al. (2023) avaliaram pacientes caucasianos ( $n=20$ ) com ageusia induzida por COVID-19 foram submetidos à iluminação intraoral com comprimentos de onda duplos (660 nm e 808 nm), 100 mW, três pontos e 216 J/sessão. Após 12 sessões, a percepção do paladar melhorou significativamente nas avaliações autorrelatadas pelos pacientes.

Embora já esteja estabelecida a utilidade da FBM no tratamento da xerostomia, e da hipossalivação seja através da estimulação intraoral, seja da estimulação transcutânea na topografia das glândulas salivares, não encontramos estudos com a aplicação da FBM direcionada ao tratamento da xerostomia ou da hipossalivação da COVID-19.

No entanto, os estudos acima descritos demonstram que a FBM pode ser usada como tratamento efetivo de inúmeras lesões orais oriundas da COVID-19 com segurança, já que não ocorreram eventos adversos, nem recrudescência da infecção em nenhum dos estudos que utilizaram a FBM em portadores de infecção pelo SARS-CoV-2. Além disso, alterações como ageusia ou úlceras da mucosa oral têm como componente associado a presença da xerostomia, o que sugere que, ainda que estes estudos não tenham avaliado este desfecho, a FBM poderia ser uma opção terapêutica a ser avaliada também nesses casos.

Nesse sentido, o uso da FBM para tratamento da xerostomia da COVID-19 aguda ou longa, seja na estimulação intra ou extraoral das glândulas salivares, no comprimento de onda vermelho ou infravermelho se mostra uma terapêutica segura e promissora a ser estudada para estes pacientes.

Partindo destas premissas este estudo pioneiro tem por objetivo investigar a eficácia clínica do uso de um protocolo de Fotobiomodulação no tratamento da xerostomia da Covid longa.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar os efeitos de um protocolo de Fotobiomodulação na xerostomia da COVID longa.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Avaliar se ocorrem modificações na:

- sensação subjetiva de xerostomia;
- na qualidade de vida;
- na funcionalidade oral e
- na sialometria e pH salivar de pacientes portadores de xerostomia da

COVID longa submetidos a um protocolo de tratamento com fotobiomodulação.

### 3 MÉTODOS

#### 3.1 DESENHO DO ESTUDO, RECRUTAMENTO E REGISTRO DO PROTOCOLO

Este é um estudo clínico, unicêntrico, randomizado, controlado, cego que envolveu pacientes portadores de COVID longa da Universidade Nove de Julho (UNINOVE), São Paulo, Estado de São Paulo, Brasil.

Este estudo está em conformidade com o CONSORT Statement para estudos clínicos (Moher et al., 2010) e com as diretrizes de ética em pesquisa que seguem a Declaração de Helsinque.

O Protocolo de pesquisa deste estudo foi registrado previamente à coleta de dados no site Clinical Trials (<https://clinicaltrials.gov/>) sob o número de registro NCT05760092.

#### 3.2 CÁLCULO AMOSTRAL

Considerando o estudo de Palma et col. (2017) que encontrou uma diferença de 0,16 ml/min no fluxo salivar estimulado após o uso da FBM, com um erro tipo I de 5% e poder estatístico de 80%, estimamos a necessidade mínima de 31 pacientes em cada grupo.

#### 3.3 PARTICIPANTES

Os participantes foram recrutados no Hospital Professora Lydia Storópoli pertencente a Universidade Nove de Julho, e também no ambulatório de fisioterapia e atendimento pós-COVID da Universidade Nove de Julho - UNINOVE, compondo uma amostra completa desta instituição.

Realizamos uma análise de todos os prontuários dos pacientes que permaneceram internados com COVID-19 no Hospital Lydia Storópoli e que estiveram em seguimento no ambulatório de fisioterapia da UNINOVE devido

queixas relacionadas a COVID durante o ano de 2022 e 2023 para levantamento de meio telefônico de contato.

Um membro da equipe de pesquisa, entrou em contato telefônico com todos estes pacientes para realizar uma checagem sobre as queixas possivelmente relacionadas a presença da COVID longa e presença de xerostomia, fazendo um screening telefônico desses possíveis candidatos ao estudo.

Todos aqueles pacientes que responderam às perguntas realizadas referindo um ou mais sintomas relacionados a cavidade oral, surgidas após o início da infecção aguda por COVID, foram convidados a participar do estudo fazendo uma primeira avaliação presencial na unidade.

O primeiro contato com os pacientes foi realizado por telefone e aplicado um questionário contendo 6 perguntas:

- 1- Você apresenta sensação de boca seca após a COVID?
- 2- Você apresenta problemas com a saliva após a COVID?
- 3- Você apresenta sensação de queimação na boca após a COVID?
- 4- Você apresenta feridas na boca após a COVID?
- 5- Você apresenta excesso de saliva após a COVID?
- 6- Você apresenta dificuldade para engolir ou falar após a COVID?

Os pacientes que responderam positivamente a pelo menos uma das perguntas e demonstraram interesse em participar do estudo foram convidados a realizar uma avaliação presencial na Universidade.

A avaliação presencial inicial para possível participação no estudo foi oferecida, portanto, a todos os pacientes portadores da queixa de boca seca após a infecção por COVID, que receberam alta do Hospital Lydia Storópoli e do ambulatório de fisioterapia para atendimento após a COVID na UNINOVE durante o ano de 2022 e 2023, que aceitaram comparecer a uma primeira avaliação presencial na Universidade para confirmação do diagnóstico de xerostomia, dos critérios

diagnósticos de COVID longa descritos abaixo e avaliação dos critérios de inclusão no estudo.

### 3.4 O DIAGNÓSTICO DE COVID LONGA

O diagnóstico de COVID Longa foi firmado nestes pacientes em uma visita médica presencial, no Ambulatório Médico da Unidade Vergueiro da Universidade Nove de Julho, no máximo 15 dias após o contato telefônico inicial e seguiu a aplicação do critério recentemente proposto no Post-COVID Conditions: Overview for Healthcare Providers do Centers of Disease and Control Prevention - CDC americano (Centers for Disease Control and Prevention CDC / EUA, 2023), se baseando nas diretrizes da Organização Mundial da Saúde (OMS) para definição de Casos da Pós COVID pelo estudo/consenso de Delphi (Health Organization, 2023; Soriano et al., 2022) que definem:

- *Infecção aguda por COVID-19*: sinais e sintomas de COVID-19 por até 4 semanas, incluindo pessoas com suspeita de infecção que, nas fases iniciais da pandemia, não tiveram acesso a testes para infecção por SARS-CoV-2.
- *COVID-19 sintomático contínuo/persistente*: sinais e sintomas de COVID-19 confirmada laboratorialmente, de 4 a 12 semanas após o início da infecção aguda, não explicado por um diagnóstico alternativo.
- *Síndrome/condições pós-COVID-19*: sinais e sintomas que se desenvolvem durante ou após uma infecção consistente com COVID-19 confirmada laboratorialmente, que continuam por 12 semanas após início da infecção aguda e que não são explicadas por um diagnóstico alternativo. O termo “síndrome” reflete a concordância de um aglomerado multisistêmico, flutuante e muitas vezes sobreposto de sinais e sintomas que, em alguns pacientes, pode seguir um padrão recorrente-remitente e que pode mudar ao longo tempo e afetar qualquer sistema corporal.

Nós seguimos a recomendação do critério de Delphi, do CDC e da OMS em que o termo “COVID-19 longa” é comumente usado para descrever sinais e sintomas que continuam ou se desenvolvem após a COVID-19 aguda confirmada laboratorialmente incluindo tanto a COVID-19 sintomática persistente (de 4 a 12 semanas) quanto a síndrome pós-COVID-19 (12 semanas ou mais), que perduram por pelo menos 02 meses de duração e que não podem ser explicados por outro diagnóstico alternativo concomitante.

Em relação a terminologia também, na literatura, essas condições também podem ser descritas como “covid longa”, “covid-19 pós-aguda”, “síndrome pós-covid”, “efeitos em longo prazo da covid”, “síndrome covid pós-aguda,” entre outras denominações. O Ministério da Saúde (MS) brasileiro em 2023 optou pelo termo “condições pós-covid” para padronizar documentos técnicos e orientar profissionais de saúde sobre o tema. As condições pós-covid abrangem uma gama de manifestações clínicas que podem acometer qualquer indivíduo que tenha sido infectado pelo vírus, independentemente de terem apresentado uma infecção assintomática ou uma forma grave da doença durante a fase aguda. Representam várias entidades clínicas que podem se sobrepor com causas biológicas distintas, fatores de risco e desfechos variados. No entanto, nesta tese iremos utilizar o termo COVID longa devido sua aceitação e comum utilização em documentos de pesquisa nacionais e internacionais, bem como por ser ainda amplamente utilizado pela OMS e pelo Ministério da Saúde brasileiro em documentos de pesquisa científica.

### 3.5 O DIAGNÓSTICO DE XEROSTOMIA

Foi avaliado clinicamente, na primeira avaliação presencial na Universidade, baseando -se no estudo de Fantozzi et al. (2020) e seguindo o critério publicado por Löfgren et al. (2012): xerostomia é a sensação subjetiva de secura oral relatada pelo paciente. Embora a xerostomia ocorra mais frequentemente quando a taxa de fluxo de saliva total é reduzida em 45%- 50% da secreção normal dessa pessoa, não há limite específico para quais são os níveis de fluxo salivar que caracterizam a xerostomia.

O grau de xerostomia pode ser afetado por outros fatores além das taxas de fluxo salivar.

### 3.6 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO NO ESTUDO AVALIADOS NA PRIMEIRA VISITA INICIAL PRESENCIAL

- Pacientes portadores de COVID longa com xerostomia segundo os critérios descritos acima, percebido após a infecção aguda para SARS-CoV 2 confirmada laboratorialmente na fase aguda, que persistem por pelo menos 02 meses e que não puderam ser explicadas por diagnóstico alternativo concomitante, independentemente se estes pacientes já se encontravam em uso de tratamento para as queixas orais ou não.

- Idade maior que 18 anos.

- Assinar o Termo Consentimento Livre e Esclarecido padronizado pela Comissão de Ética da UNINOVE na primeira visita presencial na Universidade.

### 3.7 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO NO ESTUDO AVALIADOS NA PRIMEIRA VISITA DE RASTREIO

- Portadores de outras doenças prévias que já cursavam com xerostomia antes da infecção pelo SARS-CoV-2;

- Pacientes sem diagnóstico definido, ainda que possuam sintomas e queixas compatíveis com COVID longa;

- Uso prévio nos últimos 90 dias de tratamento com Laser ou outra técnica de fotobiomodulação pela mesma ou outra indicação;

- Doenças inflamatórias sistêmicas (artrite reumatóide, artrite de Reiter, espondilite anquilosante, poliartrite generalizada, neoplasias);

- Doenças metabólicas ou endócrinas prévias sem controle;

- Transtornos cognitivos ou psiquiátricos graves que exigem cuidados psiquiátricos ou impeçam o entendimento do estudo;

- Injeções de esteróides durante as últimas 48 horas antes da avaliação inicial do estudo;

- Uso de corticosteróide em dose imunossupressora (20mg diárias de prednisona ou equivalente por pelo menos 14 dias);



- Infecção ou tumor no local da aplicação da terapia;
- Distúrbio psicoafetivo que impeça a aderência ao tratamento;
- Sinais, sintomas ou alterações laboratoriais sugestivas de reinfecção aguda por COVID 19;
- Qualquer doença fotossensível ou condição de sensibilidade a luz;
- Gravidez;

Após a inclusão no estudo, seriam considerados critérios de perda ou retirada do estudo:

- Perda do seguimento no ambulatório clínico de acompanhamento, ainda que mantendo uso da FBM de acordo com o protocolo do estudo;
- Qualquer efeito adverso ao uso da FBM;
- Surgimento ao longo do estudo de qualquer um dos critérios de não inclusão descritos acima;
- Morte;
- Retirada do TCLE à pedido do paciente.

### 3.8 RANDOMIZAÇÃO, ALOCAÇÃO E CEGAMENTO

Após a aplicação do TCLE aqueles que foram incluídos no estudo foram randomizados e alocados em um dos dois grupos do estudo. Os pacientes foram distribuídos nos dois grupos, realizando randomização no software online Research Randomizer <https://www.randomizer.org/>, que gera uma lista aleatória, sequencial de randomização. Os participantes foram randomizados em dois grupos: grupo intervenção [uso da terapia FBM + tratamento padrão para xerostomia] e grupo controle [Uso de Terapia FBM placebo + tratamento padrão xerostomia].

O participante foi alocado no grupo correspondente ao grupo obtido na lista de randomização e apenas o avaliador responsável pela alocação e pela aplicação da terapia soube a qual grupo o paciente pertence.

No momento da alocação, envelopes opacos foram identificados com números sequenciais e no seu interior havia a informação do grupo experimental

correspondente conforme a ordem obtida na lista de randomização. Os envelopes foram selados e permaneceram lacrados em ordem numérica até o momento do tratamento da doença. Imediatamente antes do tratamento, o pesquisador responsável pelo tratamento abria um envelope (sem alterar a sequência numérica) e realizava o procedimento indicado.

Os pacientes se mantiveram cegos durante todo o estudo. O pesquisador que realizou as avaliações também esteve cego durante o estudo em relação às alocações nos grupos, e o pesquisador que realizou a intervenção não tomou ciência dos resultados das avaliações realizadas, proporcionando um estudo duplo cego.

### 3.9 INTERVENÇÕES

#### *3.9.1 Tratamento padrão para xerostomia (grupo FBM e também Grupo controle):*

- Os pacientes receberam do próprio pesquisador principal, orientações quanto a higiene bucal adequada, o uso de dietas com baixo teor de açúcar, o uso tópico diário de flúor e bochechos antimicrobianos para prevenção de cáries dentárias e a hidratação oral, orientação quanto a evitarem o uso de cigarro, ingestão de bebidas contendo cafeína. Quando necessário, pode-se instituir medidas como os lubrificantes orais, a saliva artificial, medidas para prevenção de aspirações bem como o uso cuidadoso de líquidos durante as refeições
- Orientações quanto ao diagnóstico e evolução a médio prazo. Todos os participantes do estudo também foram encaminhados a realizar nos ambulatórios da UNINOVE:
- Seguimento médico no ambulatório geral para prescrição e controle das medicações, doenças de base, status clínico e seguimento assistencial de rotina a curto, médio e longo prazo. Este seguimento é individual e prevê o controle das necessidades integrais de cada paciente (World Health Organization, 2023);
- Seguimento e acompanhamento nutricional;
- Seguimento e acompanhamento da equipe de odontologia.

### 3.9.2 Grupo intervenção FBM

Além do tratamento padrão acima descrito, as sessões de terapia FBM foram realizadas em um dos consultórios médicos do Campus da Universidade Vergueiro ou Memorial 2 vezes por semana, por 06 semanas seguidas.

O profissional responsável pela aplicação esteve presente durante todo o tempo da intervenção. Durante as intervenções, foi permitido ao paciente escolher a posição mais confortável para ele. Tanto examinadores quanto pacientes usaram óculos de proteção. As aplicações ocorreram após assepsia local do aparelho e pele.

Utilizando como referência os estudos de Heiskanen e Hamblin (2019), Golež et al. (2021), Marashian et al. (2022), de Matos et al. (2021), Sachet et al. (2022), Oliveira et al. (2024) e Nemeth et al. (2020), os pacientes deste grupo foram submetidos a FBM sendo a irradiação realizada transcutaneamente na topografia cutânea das glândulas salivares.

As irradiações foram realizadas com o equipamento Fluence Maxx HTM - com o Cluster Maxx LED Vermelho 660nm de 3000 W de potência total, composto por 06 pontos de LED (de 500mW de potência cada LED) perfazendo área de irradiação do cluster com 13,20 cm<sup>2</sup> (área de cada LED de 0.282cm<sup>2</sup>). O método consiste na aplicação de LED vermelho na topografia dos 3 pares de glândulas salivares maiores (01 aplicação em parótida, e 01 aplicação concomitante em submandibular e sublingual para cada hemisorpo) extraoralmente (Figura 1).

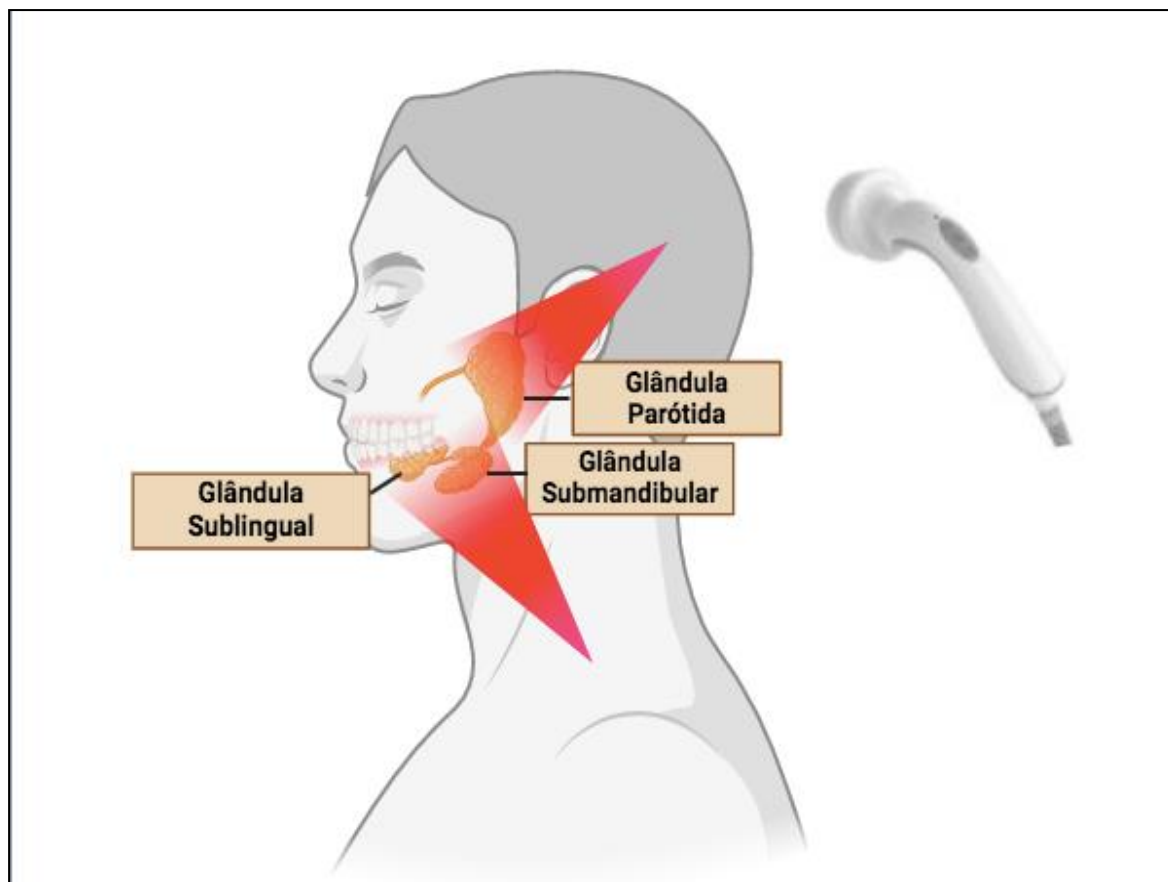
A FBM foi aplicada de maneira perpendicular bilateralmente mantendo o aplicador a 01 cm de distância da pele para que toda a área de 13,20 cm<sup>2</sup> fosse irradiada homogeneamente, conforme orientações do fabricante. Os parâmetros usados estão descritos com detalhes na Tabela 1.

Tabela 1 - Descrição dos parâmetros utilizados para a realização da FBM nos pacientes diagnosticados com xerostomia incluídos no estudo

<b>Parâmetros</b>	<b>Valores/ Unidades</b>
<b>Comprimento de onda (<math>\lambda</math>)</b>	660 nm
<b>Potência radiante (P) do aparelho</b>	3000 mW
<b>Irradiância</b>	227 mW/cm <sup>2</sup>
<b>Modo</b>	Contínuo
<b>Técnica</b>	Perpendicular
<b>Tempo de exposição por ponto (t)</b>	09 s
<b>Densidade de Energia</b>	2 J / cm <sup>2</sup>
<b>Energia por sessão</b>	54 J cada lado, 108 J total
<b>Energia radiante (E) por LED</b>	4,5 J
<b>Energia por cluster</b>	27 J
<b>Área irradiada em cada sessão</b>	13,20cm <sup>2</sup>
<b>Locais extraoral</b>	glândulas parótida glândulas submandibulares glândulas sublinguais
<b>Número de sessões e frequência</b>	duas vezes por semana durante 6 semanas
<b>Técnica de aplicação</b>	perpendicular 01 cm de distância entre aplicador e pele

Fonte: O autor, 2024

Figura 1 - Locais de irradiação nas glândulas salivares



Fonte: O autor, 2024

Os parâmetros da estimulação neste estudo, foram pautados nas conclusões da revisão sistemática realizada Golež et al. (2021) que encontrou benefícios em ambos os comprimentos de onda do vermelho e infra-vermelho, sendo sugerida a superioridade da irradiação extraoral uma vez que esta estimularia as células que produzem a maior parte do fluxo salivar, comparada a irradiação intraoral.

Em relação à dosimetria, densidade de energia entregue ao tecido tratado, é efetiva quando inferior a 30 J/cm<sup>2</sup> e na maioria dos bons resultados entre 2 e 10 J/cm<sup>2</sup>, pois foi observado que o uso de doses mais altas provocaram efeito inibitório.

A opção para uso dos LEDs foi embasada no artigo publicado Heiskanen e Hamblin (2019) que demonstraram vantagens de seu uso quando comparados os lasers na terapia de fotobiomodulação em relação a cobertura de área ampliada, ou seja, na sua capacidade de irradiar uma grande área de tecido de uma só vez, o que resultaria em um tratamento mais eficiente de áreas mais amplas.

Além disso, no momento da elaboração deste protocolo, apenas estudos utilizando o comprimento de onda na faixa do vermelho haviam sido publicados em trabalhos avaliando o uso da FBM na COVID-19, para diferentes desfechos e objetivos. Por questões de segurança, optamos por utilizar apenas este comprimento de onda em nosso protocolo.

### *3.9.3 Grupo controle / terapia com FBM placebo*

Os participantes da pesquisa do grupo controle receberam o tratamento padrão da xerostomia descrito acima bem como tratamento com o placebo para mascarar o tratamento. O número de pontos, frequência e local de aplicação da FBM foram os mesmos descritos no item Grupo Intervenção FBM, porém o equipamento de FBM estava desligado. O barulho de acionamento do dispositivo foi gravado e utilizado para mimetizar a irradiação por um celular.

Após a finalização de cada sessão terapêutica dos grupos FBM e placebo, eram preenchidas as fichas de monitorização de evento adverso (ANEXO 1).

Após cada sessão de aplicação, estando o paciente apto a deixar o hospital, o mesmo era encaminhado novamente à recepção onde recebe a guia com seu retorno agendado e orientações de como proceder caso não fosse possível comparecer na data marcada.

## 3.10 AVALIAÇÕES E DESFECHOS

### *3.10.1 Avaliação inicial*

Avaliação clínica presencial para identificar presença ou não da COVID longa, da xerostomia e quanto aos critérios de elegibilidade do estudo (todos descritos acima). Na mesma ocasião, aqueles considerados elegíveis para o estudo, foram orientados quanto ao protocolo de pesquisa e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

### 3.10.2 Avaliação pré-tratamento

Um pesquisador cego quanto a alocação dos doentes realizou a avaliação pré- tratamento (no mesmo dia da aplicação do TCLE e alocação nos grupos) e também a avaliação final no máximo 15 dias após a última sessão terapêutica. As avaliações pré tratamento foram compostas de:

- Versão Brasileira da Escala de Qualidade de vida SF 36 (ANEXO 2)- É um instrumento de avaliação da qualidade de vida, que consiste em um questionário multidimensional formado por 36 itens, englobados em 8 escalas ou domínios, que são: capacidade funcional (10 itens), aspectos físicos (4 itens), dor (2 itens), estado geral de saúde (5 itens), vitalidade (4 itens), aspectos sociais (2 itens), aspectos emocionais (3 itens) e saúde mental (5 itens), e em duas medidas sumárias - CoF (componente físico) e CoM (componente mental). Os procedimentos de cálculo dos escores seguiram as recomendações dos desenvolvedores do SF-36 Apresenta um escore que vai de 0 (zero) á 100 (obtido por meio de cálculo do Raw Scale), onde o zero corresponde ao pior estado geral de saúde e o 100 corresponde ao melhor estado de saúde (Campolina et al., 2011).

- Avaliação nutricional: medidas antropométricas de peso corporal, estatura e cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC) de acordo com o padrão de referência para adultos da Organização Mundial da Saúde (WHO) e Lipschitz (1994) para classificação de pacientes idosos (Lipschitz, 1994; World Health Organization Report, 2000).

- Sialometria e pH salivar: Considerando a contribuição das diferentes glândulas para formar a saliva total, a saliva não estimulada das glândulas parótidas contribui com 25%; a submandibular, com 60% e as glândulas menores também com 7-8%. Na saliva estimulada, a contribuição da parótida consiste em 50% da saliva total. Portanto, conforme recomendado em estudos prévios de Bardow et al. (2001); Farsi (2007), realizamos a coleta da saliva com e sem estímulo. Os pacientes que foram submetidos a sialometria foram orientados previamente a evitar comer, beber, fumar, escovar os dentes ou mascar gomas nas duas horas que antecedem o exame. As taxas de fluxo salivar total em repouso e durante a estimulação foram determinadas de acordo com as diretrizes para coleta de saliva total não estimulada e estimulada fornecidas por (Navazesh, 1993). Os participantes

foram orientados a coletar saliva em sua boca e dividi-la em um tubo de ensaio longo por 5 min. Para a coleta da saliva não estimulada, orientou-se que pouco antes da coleta de saliva, os pacientes esvaziassem a boca de qualquer saliva ou muco. Logo depois, acumulavam a saliva no assoalho da boca, sem engolir, por 60 segundos. Em seguida, expectoravam a saliva acumulada em um tubo graduado em mililitros mL). Sendo repetido mais 4 vezes, totalizando 5 minutos. A seguir, 0,33 mL de simeticona (75 mg/mL) eram adicionados à solução para eliminar bolhas de gás e saliva espumosa. Por fim, o tubo foi bem agitado, o volume de saliva foi medido e o SFR por minuto pôde ser calculado. Para realização da sialometria estimulada, foi solicitado que o paciente mastigasse o sialogogo mecânico por exatos cinco minutos, não engolindo, e sempre cuspidando a saliva que fora acumulando dentro do tubo coletor até completar os cinco minutos. Após realizada a verificação da quantidade de saliva e de espuma em ml (mililitros) produzidas durante este período. Para a espuma toda se precipitar e converter-se em saliva foi adicionado 0,33 ml de simeticona. Em seguida, foi dividido o volume de saliva por cinco para obter a quantidade em ml/minuto que foi produzida. O fluxo salivar foi estimado comparando-se o peso dos tubos antes e após a coleta, e convertido em ml/min. Para caracterizar a hipossalivação utilizamos o critério de Humphrey e Williamson (2001); Sreebny (2000) segundo o qual o fluxo salivar anormal é aquele inferior a 0,1 ml/min sem estímulo e 0,2 ml/min com estímulo. Alguns autores consideram também o valor de normalidade do fluxo salivar estimulado acima de 0,5 ml/min. Também foram avaliados o pH salivar (fluxo salivar não estimulado) utilizando fita papel indicador de pH escala de cores variando de 0,0 a 14,0 (gradação 1,0; precisão 0,2) As tiras são mergulhadas em amostras de saliva por 5 min. Em seguida, os campos de teste das tiras são comparados com as escalas de cores. Consideramos que a saliva saudável, deve apresentar um pH entre 6,5 e 7,4.

- Escala Oral Health Impact Profile (OHIP-14) - (ANEXO 3) tem como objetivo avaliar o impacto de problemas bucais na qualidade de vida, a partir da percepção das pessoas sobre as disfunções, desconfortos e incapacidades por problemas na boca. Apresenta dois itens em cada uma das seguintes dimensões: limitação funcional, dor física, desconforto psicológico, incapacidade física, incapacidade psicológica, incapacidade social e desvantagem social (de Oliveira e Nadanovsky, 2005).



- Inventário de Xerostomia (XI): consiste em 11 afirmações, sobre as manifestações clínicas da sensação de boca seca, para as quais existem 5 respostas possíveis tendo cada resposta uma pontuação diferente. No final, é efetuado o somatório da pontuação de cada um dos cinco parâmetros, obtendo-se então a pontuação final. Com base no valor obtido é possível avaliar a gravidade da xerostomia. Quanto maior a pontuação maior a gravidade (Thomson et al., 2011; da Mata et al., 2012).

- Versão Brasileira do Medida de Independência Funcional (MIF)- (ANEXO 4): é um instrumento multidimensional que avalia o desempenho da pessoa nos domínios motor e cognitivo/social nos aspectos: alimentação, higiene pessoal, banho, vestir metade superior do corpo, vestir metade inferior do corpo, uso de vaso sanitário, controle da urina, controle das fezes, transferências para leito, cadeira, cadeira de rodas, transferência para vaso sanitário, transferências para banheira ou chuveiro, locomoção, locomoção em escadas, compreensão, expressão, interação social, resolução de problemas, e memória. Cada item varia em sete níveis com as respectivas mensurações, sendo, o nível sete o de independência total e o nível um o de dependência total. Nos valores intermediários tem independência modificada (escore seis), dependência moderada com necessidade de supervisão ou preparação (escore cinco) ou com auxílio direto (escores de um a quatro). No total da escala, uma pessoa sem qualquer deficiência alcança o escore de 126 pontos e aquela com dependência total o escore de 18 pontos. Quanto mais dependente, menor o escore (Riberto et al., 2004).

Foram também coletados dados epidemiológicos dos prontuários dos pacientes incluídos: idade, sexo, comorbidades, medicações em uso, vacinação prévia contra a COVID-19, valor da Escala de Complexidade Assistencial da Enfermagem (ECA) na alta hospitalar, presença de outras complicações clínicas ou uso de oxigenioterapia durante a internação ou necessidade de internação em unidade de terapia intensiva (UTI).

### *3.10.3 Avaliação final após o tratamento*

Posteriormente ao término do tratamento (no máximo 15 dias após o término do tratamento) todos os pacientes foram submetidos às avaliações clínicas com o

uso do SF 36 (Campolina et al., 2011), sialometria e pH salivar, escala OHIP-14 (de Oliveira e Nadanovsky, 2005), Inventário XI de Thomson (Thomson et al., 2011), e a MIF (Riberto et al., 2004) descritas acima na avaliação pré tratamento, pelo mesmo examinador, cego ao tratamento e alocação. Na Figura 2 consta o fluxograma CONSORT com inclusão, avaliações e intervenções realizadas.

Figura 2 - O fluxograma CONSORT com inclusão, avaliações e intervenções realizadas

Período do Estudo				
	Inclusão	Alocação	Período de Intervenção Terapêutica (Dia 02 a dia 12 de FBM)	Avaliação Final
Timepoint (dias do estudo)	Dia 01	Dia 01	Dia 02 a 12 do estudo	Dia 13
Avaliação Elegibilidade	X			
Assinatura do TCLE	X			
Alocação		X		
FBM + tratamento padrão da xerostomia			X	
FBM placebo+ tratamento padrão da xerostomia			X	
Medidas antropométricas de peso corporal, estatura e cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC)		X		
Versão Brasileira da Escala de Qualidade de vida SF 36		X		X
Sialometria e pH salivar		X		X
Escala Oral Health Impact Profile (OHIP-14)		X		X
Inventário Abreviado de Xerostomia (SXI)		X		X
Versão Brasileira do Medida de Independência Funcional (MIF)		X		X
Coleta de dados epidemiológicos e clínicos no prontuário		X		
Avaliação quanto a presença de eventos adversos			X	X

Fonte: O autor, 2024

### 3.11 COLETA DE DADOS E MONITORAMENTO

Foi criado um banco de dados de planilhas eletrônicas para preservar o sigilo dos dados dos pacientes e permitir a troca de informações entre os pesquisadores do grupo. Essas informações serão armazenadas por 5 anos após término total do estudo em arquivo digital pela equipe de pesquisa.

Todos os dados da pesquisa coletados foram salvos diretamente nesses arquivos eletrônicos e armazenados no servidor institucional da equipe de pesquisa. O sistema conta com ferramentas de autenticação de senhas, controle de acesso e registro de atividades, garantindo segurança e rastreabilidade dos dados. Todos os dados dos pacientes estão anonimizados preservando a ética do estudo.

### 3.12 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise estatística os dados foram tabulados em uma planilha Excel. Com os dados obtidos, foram obtidas as medidas descritivas com o cálculo de média, desvio padrão, mediana e quartis para grupos e momentos. Para avaliar a normalidade dos dados, foi aplicado o teste de Shapiro-Wilk. Para os dados com distribuição simétrica (normal) foram feitos teste de comparação de médias t-Student para grupos fixando momentos e teste t-pareado para comparação entre momentos fixando grupos.

Os dados que não apresentaram normalidade foram representados em média e quartis e a comparação para grupos foi feita utilizando o teste de Mann-Witney fixando momentos e teste de Wilcoxon para momentos fixando grupos. Em todos os testes foi fixado o nível de significância de 5% ou o p-valor correspondente. Todas as análises foram feitas utilizando o programa SAS for Windows, v.9.4 e STATISTICA for Windows, v.10.

### 3.13 PARTICIPAÇÃO DOS PACIENTES NO DESENHO DO ESTUDO

Não houve participação direta dos participantes na elaboração deste protocolo.

### 3.14 ÉTICA

Este estudo atende às diretrizes éticas em pesquisa, e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do UNINOVE com o número 5.951.619 / Número de Aprovação: CAAE 63694722.0.0000.5511 Parecer 6.105.277 e foi conduzido conforme declaração CONSORT. Os participantes somente foram incluídos após obterem o devido consentimento e assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Todos os dados publicados ou disponibilizados não conterão dados sensíveis ou que identifiquem os pacientes. O estudo não interferiu no acompanhamento clínico e nas decisões médicas da equipe de saúde ou na rotina médica dos pacientes.

### 3.15 ANÁLISE CRÍTICA DOS RISCOS, BENEFÍCIOS E MEDIDAS DE PROTEÇÃO E SUSPENSÃO DA PESQUISA

A terapia FBM tem sido empregada em vários centros de pesquisa e tem se mostrado uma técnica segura, inovadora, de fácil aplicabilidade e manejo, de baixo risco ou custos, desde que realizada por profissionais qualificados e desde que respeitados os critérios de exclusão acima descritos.

Os pacientes não receberam benefícios diretos por sua participação neste projeto de pesquisa, mas foram ressarcidos quantos aos gastos com transporte e alimentação durante a fase de intervenção. Durante todo o estudo os pacientes foram mantidos em seu seguimento normal médico e multiprofissional na instituição de origem, seguindo todos os protocolos médicos de tratamento indicados pela equipe assistencial responsável. Este estudo não interferiu no seguimento assistencial normal de cada paciente em seus serviços de origem, sendo os pacientes possuidores do direito de desistir do estudo a qualquer momento que desejassem.

## 4 RESULTADOS

De fevereiro de 2023 a dezembro de 2023 foram realizados os contatos telefônicos com os pacientes da amostra selecionada, pesquisando-se quanto a presença de queixas compatíveis com xerostomia.

Dos 1.612 pacientes que receberam alta do Hospital Lydia Storópoli em 2022 e 2023, juntamente com os 29 pacientes em seguimento no ambulatório de fisioterapia da UNINOVE devido queixas após a COVID no mesmo período e que foram abordados pelo telefone, 276 pacientes atenderam ao telefone e aceitaram responder as perguntas feitas em relação a ocorrência da xerostomia/sensação de boca seca.

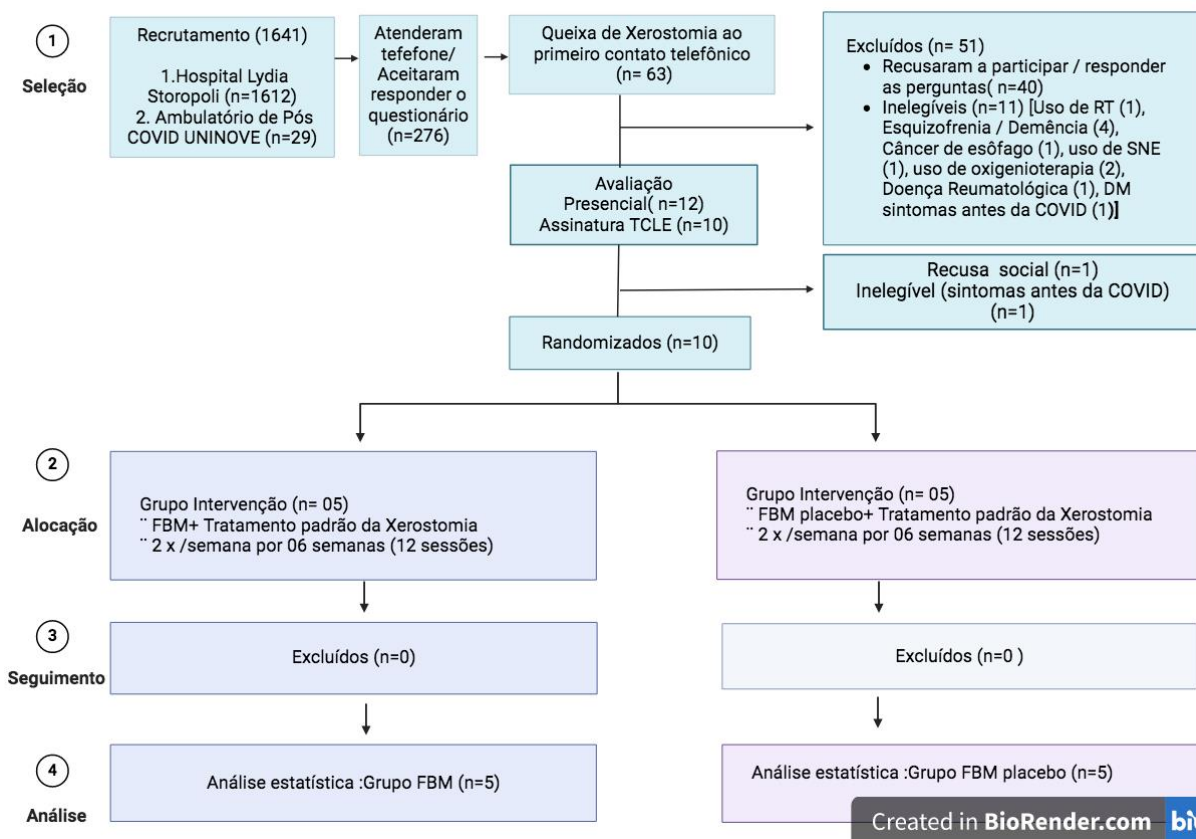
Destes, 63 deles referiram possuir a sensação de boca seca após a COVID (22,8% desta amostra) sendo 10 ambulatoriais (34,4% dos pacientes ambulatoriais que aceitaram responder) e 53 da enfermaria (21,11% dos pacientes da enfermaria que aceitaram responder). Dos 63 pacientes, 51 não aceitaram comparecer à Universidade para a avaliação inicial, nem para dar seguimento no estudo. Dos 12 pacientes abordados pessoalmente, 01 referiu não ter interesse em fazer parte do estudo por dificuldades sociais e 01 paciente já apresentava queixa de xerostomia antes da COVID e por isso foi excluído. Estes 2 pacientes não foram submetidos a nenhuma avaliação nem assinatura do TCLE.

Um total de 10 pacientes aceitaram fazer parte do estudo tendo sido confirmados os diagnósticos de COVID longa e xerostomia após COVID na avaliação inicial. Após a assinatura do TCLE, foram então randomizados, alocados em seus respectivos grupos e submetidos às avaliações pré tratamento.

Não ocorreram perdas de participantes durante o estudo e os 10 pacientes incluídos terminaram o protocolo de intervenção até a avaliação final após o tratamento.

O fluxograma de inclusão, randomização, avaliações e intervenções realizadas encontra-se na Figura 3.

Figura 3 - Fluxograma de inclusão, randomização, avaliações, intervenções e análises realizadas.



Fonte: O autor, 2024

Os dados clínicos e epidemiológicos coletados nos prontuários dos pacientes incluídos estão apresentados na Tabela 2 e 3.

Tabela 2 - Dados clínicos e epidemiológicos coletados nos prontuários dos pacientes incluídos.

Variáveis	Valores
<b>Idade (anos)</b>	71,6 (9,34)
<b>Feminino</b>	6 (60%)
<b>Tipo de atendimento n (%)</b>	
<b>Ambulatorial</b>	3 (30%)
<b>Internação</b>	7 (70%)
<b>Necessidade de Terapia Intensiva n (%)</b>	5 (71%)
<b>Comorbidades n (%)</b>	
<b>Hipertensão Arterial Sistêmica</b>	7 (70%)
<b>Dislipidemia</b>	5 (50%)
<b>Diabetes Mellitus</b>	4 (40%)
<b>*DPOC</b>	2 (20%)
<b>**Vacinados</b>	3 (30%)
<b>Complicações durante a internação</b>	
<b>Pneumonia hospitalar</b>	5 (71%)
<b>Dor generalizada</b>	3 (43%)
<b>Lesões orais</b>	2 (28%)
<b>Vasculite</b>	2 (28%)
<b>Polifarmácia n (%)</b>	4 (40%)
<b>***ECA na alta hospitalar n (%)</b>	
<b>Cuidados mínimos</b>	1 (14%)
<b>Cuidados intermediários</b>	3 (43%)
<b>Alta dependência</b>	3 (43%)
<b>Estado nutricional</b>	
<b>Baixo peso</b>	2 (20%)
<b>Eutrofia</b>	6 (60%)
<b>Sobrepeso</b>	0 (0%)
<b>Obesidade</b>	2 (20%)

Fonte: O autor, 2024

\*DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica;

\*\*Vacinados: 2 doses + 2 reforços;

\*\*\*ECA: Escala de Complexidade Assistencial.

Tabela 3 - Comparação das variáveis idade, IMC e uso de polifármacia nos grupos no momento pré-intervenção.

<b>Variáveis</b>	<b>Grupos</b>	<b>Média±DP</b>	<b>p valor</b>
<b>Idade</b>	Fotobiomodulação	66,2±4,54	0,061
	Placebo	77±10,14	
<b>IMC</b>	Fotobiomodulação	27,25±4,54	0,317
	Placebo	24,32±4,15	
<b>Uso de medicamentos</b>	Fotobiomodulação	2,6±2,40	0,07
	Placebo	3±1,87	

Fonte: O autor, 2024

Em 02 pacientes do grupo FBM não foi possível manter o cegamento do pesquisador durante a fase de intervenção, ainda que estes 02 casos tenham continuado cegos em relação ao grupo terapêutico de alocação. Em 02 pacientes do grupo FBM também não foi possível realizar a avaliação do pH salivar pré tratamento. Não foram relatados eventos adversos, nem perdas de participantes.

Não houve diferenças estatisticamente significantes entre os grupos FBM e placebo em relação as médias dos valores totais das escalas MIF, SF-36, OHIP-14, XI, IMC, faixa etária e uso de polifármacia, bem como sialometria, ou pH salivar avaliados nos momentos pré-intervenção, demonstrando homogeneidade da amostra e dos grupos. Também não encontramos diferenças estatisticamente significantes entre os grupos FBM e placebo nos momentos pós-intervenção em relação aos valores de média de nenhum dos desfechos avaliados.

Na análise individual dos domínios da escala OHIP-14, encontramos diferença estatística nos valores de médias do grupo FBM para o domínio da



pergunta 7 (“Sua alimentação ficou prejudicada”,  $p = 0,003$ ) comparando-se os momentos pré-intervenção com o momento pós-intervenção intra-grupo, demonstrando que houve melhora do grupo tratado com a FBM para este domínio, não evidenciada no grupo placebo. Em paralelo, em relação aos domínios da escala XI, encontramos diferença estatística nos valores de médias do grupo FBM para o domínio da pergunta 3 (“Levanto à noite para beber”,  $p = 0,008$ ) e para a pergunta 4 (“Tenho dificuldade de comer alimentos secos”,  $p = 0,006$ ), comparando-se os momentos pré-intervenção com o momento pós-intervenção intra-grupo, demonstrando que houve melhora do grupo tratado com a FBM para este domínio, também não evidenciadas no grupo placebo.

Os valores de média e desvio padrão encontrados nas metodologias de avaliação pré tratamento e na avaliação final pós tratamento para os desfechos estudados de ambos os grupos, e suas comparações intra e inter-grupo encontram-se apresentados nas Tabelas 4, 5, 6, 7 e 8.

Tabela 4 - Comparação entre os valores totais encontrados nos desfechos avaliados nos grupos e momentos para as variáveis consideradas.

<b>Variáveis</b>	<b>Grupos</b>	<b>Momentos Pré Média±DP</b>	<b>Momentos Pós Média±DP</b>	<b>p valor</b>
<b>Ph Salivar (*)</b>	Fotobiomodulação	7,1±0,36	7,34±0,47	0,245
	Placebo	7,0±0,24	6,9±0,5	0,736
	p-valor	0,652	0,190	-
<b>Fluxo salivar não estimulado (*)</b>	Fotobiomodulação	0,34±0,28	0,59±0,52	0,195
	Placebo	0,61±0,23	0,61±0,3	0,986
	p valor	0,136	0,931	-
<b>Fluxo salivar estimulado (*)</b>	Fotobiomodulação	0,74±0,22	1,29±0,47	0,091
	Placebo	0,88±0,3	0,84±0,52	0,854
	p valor	0,414	0,189	-
		<b>Pré Mediana (Q1 -Q3)</b>	<b>Pós Mediana (Q1 -Q3)</b>	
<b>SF 36 (**)</b>	Fotobiomodulação	89 (68-100)	97 (96-100)	0,617
	Placebo	98 (52-99)	94 (54-99)	0,371
	p valor	0,753	0,345	-
<b>OHIP-14 (**)</b>	Fotobiomodulação	22 (14-28)	12 (5-13)	0,371
	Placebo	16 (12-13)	22 (15-29)	0,371
	p valor	1,000	0,530	-
<b>Inventário de Xerostomia (**)</b>	Fotobiomodulação	27 (18-38)	18 (15-20)	0,073
	Placebo	25 (20-32)	28 (16-29)	0,371
	p valor	0,834	0,463	-
<b>MIF (**)</b>	Fotobiomodulação	90 (72-121)	102 (72-120)	0,671
	Placebo	100(60-100)	108 (70-119)	0,073
	p valor	0,529	1,000	-

Fonte: O autor, 2024

(\*) Teste t para grupos e t pareado para momentos;

(\*\*) Teste de Mann-Whitney testando grupos e teste de Wilcoxon para testar momentos.

Tabela 5 - Valores encontrados Escala XI comparando-se os momentos pré com pós intervenção nos grupos placebo e fotobiomodulação para cada domínio individualmente

(\*): diferença estatística. Fonte: O autor, 2024.

	Placebo			Fotobiomodulação		
	Pré-intervenção	Pós-intervenção	p valor	Pré-intervenção	Pós-intervenção	p valor
1- Bebo líquidos para ajudar a engolir os alimentos?	2,6±1,14	1,6±1,34	0,240	2,2±1,48	0,4±0,54	0,050
2 - Minha boca fica seca quando faço uma refeição?	2,2±0,83	1,8±1,30	0,582	2,0±1,22	1,4±1,14	0,445
3 - Levanto à noite para beber?	2,4±1,51	1,8±1,48	0,544	2,0±0,70	0,6±0,54	<b>0,008*</b>
4 - Tenho dificuldade de comer alimentos secos?	2,0±0,70	2,2±1,09	0,741	2,8±0,83	1,0±0,70	<b>0,006*</b>
5 - Chupo balas ou pastilhas para aliviar a boca seca?	1,6±1,34	2,6±1,14	0,240	2,4±0,89	1,2±1,30	0,133
6 -Tenho dificuldade de engolir certos alimentos	3,0±1,22	2,4±0,54	0,133	2,6±1,14	2,0±1,58	0,512
7 – Sinto a boca seca?	2,2±1,30	1,8±1,48	0,662	2,4±1,67	2,8±1,09	0,668
8- Sinto a pele do meu rosto seca?	1,8±2,04	1,4±1,67	0,744	1,8±1,48	1,6±1,14	0,817
9 - Sinto meus lábios secos?	1,6±1,51	1,4±1,14	0,820	1,8±1,48	1,6±1,14	0,817
10 - Sinto meus olhos secos?	1,0±1,22	1,6±1,51	0,511	1,6±1,51	1,4±1,34	0,830
11 - Sinto secura dentro do meu nariz?	1,2±1,30	2,2±1,48	0,290	0,8±0,83	1,0±1,00	0,740

Tabela 6: Valores encontrados na escala XI comparando-se os momentos pré-intervenção e os momentos pós-intervenção entre os grupos para cada domínio individualmente. Fonte: O autor, 2024.

	Pré- intervenção placebo	Pré- intervenção FBM	Pré/Pré p valor	Pós- intervenção placebo	Pós- intervenção FBM	Pós/Pós p valor
1- Bebo líquidos para ajudar a engolir os alimentos?	2,6±1,14	2,2±1,48	0,646	1,6±1,34	0,4±0,54	0,120
2 - Minha boca fica seca quando faço uma refeição?	2,2±0,83	2,0±1,22	0,771	1,8±1,30	1,4±1,14	0,619
3 - Levanto à noite para beber?	2,4±1,51	2,0±0,70	0,613	1,8±1,48	0,6±0,54	0,149
4 - Tenho dificuldade de comer alimentos secos?	2,0±0,70	2,8±0,83	0,142	2,2±1,09	1,0±0,70	0,079
5 - Chupo balas ou pastilhas para aliviar a boca seca?	1,6±1,34	2,4±0,89	0,304	2,6±1,14	1,2±1,30	0,108
6 -Tenho dificuldade de engolir certos alimentos	3,0±1,22	2,6±1,14	0,607	2,4±0,54	2,0±1,58	0,616
7 – Sinto a boca seca	2,2±1,30	2,4±1,67	0,838	1,8±1,48	2,8±1,09	0,262
8- Sinto a pele do meu rosto seca?	1,8±2,04	1,8±1,48	1,000	1,4±1,67	1,6±1,14	0,831
9 - Sinto meus lábios secos?	1,6±1,51	1,8±1,48	0,838	1,4±1,14	1,6±1,14	0,788
10 - Sinto meus olhos secos?	1,0±1,22	1,6±1,51	0,607	1,6±1,51	1,4±1,34	0,616
11 - Sinto secura dentro do meu nariz?	1,2±1,30	0,8±0,83	0,193	2,2±1,48	1,0±1,00	0,166

Tabela 7 - Valores encontrados na Escala OHIP-14, comparando-se os momentos pré com pós intervenção nos grupos placebo e fotobiomodulação para cada domínio individualmente.

(\*): diferença estatística. Fonte: O autor, 2024.

	Placebo			Fotobiomodulação		
	Pré- intervenção	Pós- intervenção	p valor	Pré- intervenção	Pós- intervenção	P valor
1 - Você teve problema para falar alguma palavra?	0,6±0,89	0,4±0,89	0,732	0,8±0,83	1,2±1,30	0,582
2 - Você sentiu que o sabor dos alimentos tem piorado?	1,8±1,64	1,2±0,83	0,494	2,4±1,51	1,4±1,51	0,327
3 - Você sentiu dores na sua boca ou nos seus dentes?	1,2±1,09	1,2±0,83	1,000	1,6±1,67	1,2±0,83	0,649
4 - Você se sentiu incomodado(a) ao comer algum alimento?	2,2±1,64	1,4±0,89	0,374	2,8±1,64	2,2±1,30	0,541
5 - Você ficou preocupado (a)?	0,8±0,83	0,8±0,83	1,000	0,6±0,89	0,6±1,34	1,000
6 - Você se sentiu nervoso(a)?	1,0±0,70	2,0±1,58	0,247	0,6±0,89	1,2±1,78	0,527
7 - Sua alimentação ficou prejudicada?	2,2±1,30	2,6±1,14	0,619	3,2±1,09	1,4±1,14	<b>0,034*</b>
8 - Você teve que parar a alimentação?	2,2±1,30	0,8±0,83	0,084	2,8±1,64	1,4±1,67	0,218
9 - Você encontrou dificuldade para relaxar?	2,0±1,41	1,4±1,67	0,557	1,4±1,94	1,4±1,94	1,000
10 - Você ficou com vergonha?	1,4±0,54	2,0±1,41	0,415	1,0±1,73	0,4±0,89	0,517
11 - Você ficou aborrecido com as pessoas?	1,0±0,70	0,8±0,83	0,694	0,2±0,44	0,2±0,44	1,000
12 - Você teve dificuldade para fazer suas tarefas diárias?	1,6±0,89	1,2±0,83	0,486	0,8±1,87	0,4±0,89	0,670
13 - Você sentiu que sua vida piorou?	2,0±1,87	1,8±1,48	0,856	2,2±1,78	1,0±1,00	0,236
14 - Você não consegue fazer suas tarefas diárias?	2,0±1,87	1,8±1,48	0,856	1,2±1,78	0,2±0,44	0,285

Tabela 8 - Valores encontrados na Escala OHIP-14 comparando-se os momentos pré-intervenção e pós-intervenção entre os grupos para cada domínio individualmente.

	Pré- intervenção placebo	Pré- intervenção FBM	Pré/Pré p valor	Pós- intervenção placebo	Pós- intervenção FBM	Pós/Pós p valor
1 - Você teve problema para falar alguma palavra?	0,6±0,89	0,8±0,83	0,724	0,4±0,89	1,2±1,30	0,294
2 - Você sentiu que o sabor dos alimentos tem piorado?	1,8±1,64	2,4±1,51	0,565	1,2±0,83	1,4±1,51	0,804
3 - Você sentiu dores na sua boca ou nos seus dentes?	1,2±1,09	1,6±1,67	0,688	1,2±0,83	1,2±0,83	1,00
4 - Você se sentiu incomodado(a) ao comer algum alimento?	2,2±1,64	2,8±1,64	0,579	1,4±0,89	2,2±1,30	0,294
5 - Você ficou preocupado (a)?	0,8±0,83	0,6±0,89	0,724	0,8±0,83	0,6±1,34	0,785
6 - Você se sentiu nervoso(a)?	1,0±0,70	0,6±0,89	0,456	2,0±1,58	1,2±1,78	0,475
7 - Sua alimentação ficou prejudicada?	2,2±1,30	3,2±1,09	0,226	2,6±1,14	1,4±1,14	0,067
8 - Você teve que parar a alimentação?	2,2±1,30	2,8±1,64	0,541	0,8±0,83	1,4±1,67	0,500
9 - Você encontrou dificuldade para relaxar?	2,0±1,41	1,4±1,94	0,594	1,4±1,67	1,4±1,94	1,000
10 - Você ficou com vergonha?	1,4±0,54	1,0±1,73	0,644	2,0±1,41	0,4±0,89	0,071
11 - Você ficou aborrecido com as pessoas?	1,0±0,70	0,2±0,44	0,071	0,8±0,83	0,2±0,44	0,206
12 - Você teve dificuldade para fazer suas tarefas diárias?	1,6±0,89	0,8±1,87	0,406	1,2±0,83	0,4±0,89	0,182
13 - Você sentiu que sua vida piorou?	2,0±1,87	2,2±1,78	0,867	1,8±1,48	1,0±1,00	0,350
14 - Você não consegue fazer suas tarefas diárias?	2,0±1,87	1,2±1,78	0,509	1,8±1,48	0,2±0,44	0,072

## 5 DISCUSSÃO

Este estudo avaliou um grupo de pacientes portadores da xerostomia da Covid longa tratados com o uso de um protocolo de Fotobiomodulação extraoral na topografia de glândulas salivares, utilizando como desfechos escalas padronizadas para a avaliação da sensação de xerostomia, funcionalidade oral, qualidade de vida, pH salivar e a sialometria e encontrou resultados positivos.

A infecção por COVID-19 tem efeitos locais e sistêmicos em múltiplos órgãos, incluindo a cavidade oral (J. Amorim dos Santos et al., 2021<sup>a</sup>, 2021b). Embora muitos estudos já estejam publicados para avaliar os impactos gerais destas sequelas, as manifestações orais ainda são subestimadas e pouco esclarecidas (Fisher et al., 2021; Gupta et al., 2023).

Recentemente, a revisão sistemática publicada por Gupta et al. (2023) mostrou alta prevalência de manifestações orais entre pacientes com COVID-19, sobretudo alterações de paladar (48%), seguidas de xerostomia (35%), ulceração oral (21%) e lesões hiperemiadas e brancas de língua e mucosa oral (2,4%). É interessante notar que o autor deixa claro que apesar da alta prevalência de xerostomia, a disfunção salivar concomitante documentada foi encontrada apenas em 1,07% dos casos o que sugere que, na COVID longa, a etiologia da xerostomia é multifatorial.

A prevalência de xerostomia após a COVID-19 varia de 3% a 40% segundo Tsuchiya (2023) em sobreviventes da doença, dependendo do período de acompanhamento após a recuperação, que na literatura revisada foi de 28 a 230 dias. No nosso estudo, a prevalência entre todos os participantes que atenderam ao chamado foi de 22,8%, o que está de acordo com as informações encontradas na literatura. Esses números destacam a importância de se considerar a persistência da xerostomia como um possível sintoma em pacientes que se recuperaram da COVID-19.

Alguns fatores têm sido implicados na ocorrência da Covid longa: o sexo feminino, a presença de comorbidades, a idade avançada, a hospitalização e a

internação em unidade de terapia intensiva (Batiha et al., 2022). No entanto, todos os fatores envolvidos na sua fisiopatologia ainda são desconhecidos. Em um estudo de coorte, Biadsee et al. (2020) e no estudo de Omezli e Torul (2021), observaram que o sexo e a faixa etária não parecem estar diretamente relacionados à incidência de xerostomia após COVID- 19. Já a presença de comorbidades pode ter influência. Doenças como a Hipertensão Arterial Sistêmica e a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica foram relatadas em pacientes como possíveis preditores da xerostomia após a recuperação da COVID-19 (Gherlone et al., 2021).

Além disso, o uso simultâneo de quatro ou mais medicamentos, conhecido como polifarmácia, de acordo com a definição da Organização Mundial de Saúde (OMS) é frequentemente encontrado em associação, o que, de certa forma, explica a conexão entre a população idosa e a prevalência de boca seca (Kapourani et al, 2022). Em relação à presença de internação hospitalar, Anaya et al. (2021) acompanharam 100 pacientes colombianos com COVID-19, de diferentes graus de gravidade, e avaliaram os sintomas após sete meses do início da infecção. Os resultados obtidos sugerem que a xerostomia na síndrome pós-covid-19 não está necessariamente relacionada à gravidade da doença. No mesmo estudo, Anaya et al. (2021) avaliaram o IMC destes pacientes encontrando mediana de 28 kg/m<sup>2</sup> (25,1- 30,4), ou seja, estado nutricional de sobrepeso a obesidade grau 1, de acordo com a OMS.

Em nosso estudo clínico, encontramos, predominância do sexo feminino com média de idade de 71,6 anos, dados que corroboram o estudo de Seeßle et al. (2021), que encontraram 01 ano após a infecção aguda, 78% de mulheres com mais de 50 anos de idade apresentando complicações pós-covid. Encontramos também uma grande ocorrência de Hipertensão Arterial Sistêmica, Dislipidemia e Diabetes Mellitus.

Vale salientar que os avaliados tinham entre 60 a 86 anos de idade e 40% deles eram tratados com polifarmácia, o que sugere que talvez a presença de diversas medicações que sabidamente predispõem a xerostomia pode ter influenciado estes resultados. Além disso, 70% dos 10 pacientes deste estudo foram internados na fase aguda da doença, com um tempo médio de permanência de 22



dias, e 71% deles necessitaram de cuidados intensivos, mostrando que a população mais acometida e com maiores necessidades de medicações pode ser a população de risco para a ocorrência da xerostomia da Covid longa.

Já se discute a presença de obesidade como um fator de risco para a ocorrência de complicações clínicas da COVID-19.

Contudo, nesta tese, a população estudada, foi composta exclusivamente por pacientes idosos. Cujas a classificação do estado nutricional difere dos pontos de corte do paciente não idoso. De acordo com os pontos de corte de Lipschitz, observamos diagnóstico nutricional de eutrofia em 60% dos pacientes (IMC entre 22kg/m<sup>2</sup> e 27kg/m<sup>2</sup>), o que difere de muitos estudos da literatura sobre a associação entre obesidade e complicações da COVID. Apesar do índice de massa corpórea da amostra ser adequada, foi composta por uma população com inúmeras comorbidades, alterações de funcionalidade, graus de dependência e fragilidade, o que talvez possa explicar a ocorrência de complicações da COVID além da fase aguda.

Em relação ao impacto da COVID-19 na saúde geral, Bayer et al. (2023), em estudo transversal comparativo, avaliaram o impacto na qualidade de vida relacionada à saúde de 60 pacientes com síndrome pós-COVID-19, utilizando o instrumento SF36. Encontraram redução significativa no escore do componente físico da SF-36 em 29,9% dos participantes. Também houve redução no escore do componente mental em 20,6%.

Esses resultados destacam a influência negativa da síndrome pós-COVID-19 na qualidade de vida dos pacientes, especialmente em termos de capacidade física e bem-estar mental. Em outro estudo transversal realizado por Mastroianni et al. (2023) demonstraram pontuações médias no SF-36 significativamente mais baixas do que os valores normativos italianos e que permaneceram estáveis ao longo do tempo, exceto a pontuação dos componentes mentais do SF-36, que resultou em classificações mais baixas nas últimas observações.

Em relação ao tratamento da xerostomia, sabe-se que este tem caráter sobretudo interdisciplinar, embora estudos da literatura já tenham demonstrado que a fotobiomodulação é uma técnica promissora no controle de lesões orais e da xerostomia de diversas etiologias, não existem estudos avaliando o uso da FBM na xerostomia de pacientes portadores de COVID longa. Nesse sentido, esta tese é pioneira e está desenhada de acordo com a diretriz CONSORT, podendo gerar resultados com elevado grau de qualidade científica.

Os nossos resultados mostraram que não houve diferenças estatisticamente significantes entre os grupos FBM e placebo em relação aos valores das médias das escalas (MIF, SF-36, OHIP-14, XI), IMC, faixa etária e uso de polifármacia, bem como sialometria, ou pH salivar avaliados nos momentos pré-intervenção, demonstrando homogeneidade da amostra e dos grupos.

Recentemente, em um estudo realizado no Paquistão, Saleem et al. (2023) investigaram a presença de xerostomia e ageusia em pacientes ativos e pós infecção aguda da COVID-19, e também o impacto do coronavírus na qualidade de vida relacionada à saúde bucal, utilizando os questionários, OHIP-14 e XI. Dos 301 participantes do estudo, 34,88% dos pacientes recuperados relataram sintomas de xerostomia pós resolução da infecção aguda. O resultado do XI nos pacientes recuperados apresentou valores de média de  $20,85 \pm 12,59$  (d.p.), classificando estes pacientes como xerostomia leve a moderada. No estudo de Saleem et al. (2023) as perguntas mais alteradas no XI foram: "Você sentiu a boca seca ao comer uma refeição?" "Você acorda à noite para beber?" "Sua boca parece seca"? Já a pontuação média do OHIP-14 foi de 12,68, e quando foram analisado os domínios do OHIP-14, a média geral encontradas nos pacientes em fase ativa da infecção foi de  $12,09 \pm 14,49$  (d.p.), enquanto em pacientes recuperados foi de  $12,68 \pm 12,43$  (d.p.), sendo que os domínios mais alterados foram a desvantagem social em 26,91% dos pacientes, desconforto psicológico em 23,92% dos pacientes, incapacidade psicológica em 21,26%, incapacidade social em 19,93%, limitação funcional em 17,94%, incapacidade física em 16,94% e dor física em 13,28% dos participantes após a recuperação da fase aguda.

Em nosso estudo, encontramos no XI os valores de mediana de 27 e intervalo interquartis Q1-Q3 de 18-38 para o grupo FBM, e valores de 25 (20-32) para o grupo placebo. Os pacientes desta amostra foram classificados como xerostomia moderada, sendo que as perguntas mais alteradas, foram: "Tenho dificuldade de engolir certos alimentos?" "Bebo líquidos para ajudar a engolir os alimentos?" "Tenho dificuldade de comer alimentos secos?" "Levanto à noite para beber água?". Em relação aos resultados do OHIP -14, os valores de mediana e intervalo interquartil Q1-Q3 foram 22 (14-28) no grupo FBM e 16 (12-13) no grupo placebo. As dimensões mais afetadas em ordem decrescente foram: incapacidade física, dor física e desvantagem social. Estes resultados indicam que a xerostomia teve um impacto significativo em vários aspectos da qualidade de vida relacionada à saúde bucal nos pacientes recuperados de COVID-19.

Além disso, encontramos diferença estatística significativa nos valores de médias do grupo FBM para o domínio da pergunta 7 ("Sua alimentação ficou prejudicada",  $p = 0,003$ ) comparando-se os momentos pré-intervenção com o momento pós-intervenção intra-grupo, demonstrando que houve melhora do grupo tratado com a FBM para este domínio, não evidenciada no grupo placebo. Em paralelo, em relação aos domínios da escala XI, encontramos diferença estatística significativa nos valores de médias do grupo FBM para o domínio da pergunta 3 ("Levanto à noite para beber",  $p = 0,008$ ) e para a pergunta 4 ("Tenho dificuldade de comer alimentos secos",  $p = 0,006$ ), comparando-se os momentos pré-intervenção com o momento pós-intervenção intra-grupo, demonstrando que houve melhora do grupo tratado com a FBM para este domínio, também não evidenciadas no grupo placebo.

Apesar disso, não foram encontradas diferenças significativas entre os momentos pré-tratamento e pós-tratamento no grupo placebo ou no grupo FBM para nenhum dos outros desfechos avaliados. Tão pouco encontramos diferenças estatisticamente significantes entre os grupos FBM e placebo nos momentos pós-intervenção em relação aos valores de média/mediana para nenhum dos desfechos avaliados. Apesar disso, os valores absolutos totais encontradas no fluxo salivar estimulado, nas escalas MIF, OHIP-14 e o Inventário de Xerostomia do grupo FBM apresentaram uma tendência de melhora no momento pós-tratamento não

encontrada no grupo controle comparando-se os momentos pré-intervenção com o momento pós-intervenção.

O tamanho pequeno da amostra dos pacientes pode ter contribuído para a não ocorrência de diferença estatística desses valores, ainda que haja a tendência numérica absoluta. De fato, o tamanho amostral do estudo foi menor do que o planejado devido principalmente à baixa aceitação dos participantes recrutados em participar do estudo. Apesar do número inicial de 1.641 participantes abordados para a rastreio no estudo, apenas 12 aceitaram ser avaliados. A baixa aceitação nos impediu de atingir o número amostral mínimo de 31 pacientes por grupo calculado previamente para obtenção do resultado esperado.

A baixa aderência dos participantes ao estudo talvez possa ser explicada pelo fato de que os pacientes avaliados apresentavam características de fragilidade como idade avançada, dificuldades de locomoção, presença de comorbidades, dificuldades econômicas e sociais e algum grau de dependência em 86% deles, o que impactou a aceitação em comparecer presencialmente na instituição para as avaliações e terapias, que ocorreram semanalmente.

É importante também ressaltar que em relação aos domínios individuais das escalas OHIP-14 e XI, os valores absolutos apresentam tendência de melhora no período tratamento em 9 domínios da OHIP-14 e 10 domínios do XI no grupo placebo e 9 domínios do OHIP-14 e 11 domínios do XI para o grupo FBM, demonstrando uma tendência de melhora mesmo nos pacientes submetidos ao placebo e sugerindo que possa haver algum grau de recuperação espontânea em todos os casos.

E finalmente, é interessante notar que aos valores do fluxo salivar estimulado (médias de 0,74 ml/min no grupo FBM e 0,88 ml/min no grupo placebo) e não estimulado (médias de 0,34 ml/min no grupo FBM e 0,61 ml/min no grupo placebo) pré-intervenção encontraram-se dentro da faixa de normalidade (Humphrey e Williamson (2001); Sreebny et al 2000), sem evidências quantitativas de fluxo salivar diminuído, sugerindo que a fisiopatologia da xerostomia nessa população não é totalmente dependente do volume salivar. Outros fatores como a inflamação das

papilas gustativas, alterações no epitélio da mucosa oral ou outras alterações da bioquímica salivar não estudadas nesse projeto, podem ter papel mais determinante na xerostomia do que o próprio volume salivar. De fato, Dawes (1987) destacou em seu estudo a complexidade da xerostomia, e ressaltou que a sensação de boca seca pode ocorrer mesmo com uma quantidade adequada de saliva produzida, devido a diversos fatores, envolvendo a qualidade da saliva, distribuição do fluxo salivar, absorção e evaporação de fluido, e condições médicas subjacentes. Em um artigo de revisão que abordou a xerostomia em idosos, Han, Suarez-durall e Mulligan (2015) também relataram alterações na composição da saliva como maior viscosidade da saliva, desequilíbrios no pH, alterações na concentração de proteínas e eletrólitos, além de uma diminuição na capacidade antimicrobiana da saliva em pacientes com fluxo salivar normal e queixa de boca seca, entre outros aspectos.

Nesse sentido, a estimulação intraoral pode ser associada visando outros aspectos além do volume salivar. A irradiação intraoral e extraoral das glândulas salivares utilizando fotobiomodulação apresenta vantagens e desvantagens distintas. Entre as vantagens da irradiação intraoral destacam-se o direcionamento preciso, a menor dispersão de luz e a facilidade de acesso. Mas, dependendo do dispositivo de irradiação e da sensibilidade do paciente, a irradiação intraoral pode causar desconforto ou irritação na mucosa durante o tratamento. A vantagens da irradiação extraoral das glândulas salivares incluem a capacidade de maior abrangência em uma área mais ampla das glândulas salivares, o que pode ser benéfico para estimular a produção de saliva de forma mais efetiva. Em alguns casos, a irradiação extraoral pode ser menos invasiva e causar menos desconforto para o paciente em comparação com a irradiação intraoral. No entanto, pode resultar em uma distribuição menos precisa da luz terapêutica nas glândulas salivares e pode levar a uma dispersão maior da luz terapêutica. Portanto, a escolha entre essas abordagens deve levar em consideração as necessidades e características individuais de cada paciente e desfecho desejado.

Este estudo tem limitações. O tamanho amostral pequeno, bem como o pequeno tempo de seguimento podem ter influenciado negativamente estes resultados, impedindo significância estatística dos inúmeros desfechos avaliados. Além disso, a população estudada possui inúmeras comorbidades, como a Diabetes Mellitus, e o uso de inúmeras medicações que sabidamente estão relacionadas a ocorrência de xerostomia. Importante ressaltar que os autores não investigaram a presença de participantes respiradores orais que, sabidamente, podem sofrer de xerostomia. Portanto, não podemos excluir totalmente que a queixa encontrada, apesar de iniciar-se apenas após a COVID como recomenda a OMS para o diagnóstico da Covid longa, não tenha recebido influência destes fatores para sua ocorrência, surgimento e manutenção.

Mais ainda, estes fatores predisponentes podem ter impactado negativamente o tratamento proposto, impedindo exatidão na avaliação de eficácia. Acrescenta-se a isso o fato de que a avaliação inicial de rastreio foi feita pelo telefone, a partir de relatos dos próprios pacientes sem avaliação pormenorizada presencial, o que pode ter falseado a verdadeira prevalência dos casos.

Além disso, as escalas utilizadas para a avaliação da funcionalidade oral e qualidade de vida, apesar de padronizadas e consagradas, são subjetivas e sujeitas a vieses. Soma-se o fato de que houve perda do cegamento do examinador em dois pacientes, bem como a não coleta do pH em dois casos, o que impactou a avaliação deste desfecho.

Apesar destas limitações, este estudo apresentou resultados positivos demonstrando que a Fotobiomodulação pode ser uma técnica promissora, segura e sem efeitos colaterais no tratamento da xerostomia da COVID longa.

Além disso, é crucial considerar que outros fatores não mensurados neste estudo, como a bioquímica salivar, podem ter influenciado os resultados, e uma análise mais aprofundada, juntamente com a avaliação do contexto clínico, é essencial para uma interpretação abrangente destes achados.

## 6 CONCLUSÃO

Este protocolo de FBM não se mostrou superior ao placebo no tratamento da xerostomia da COVID longa para os dois desfechos avaliados. Mas encontrou resultados positivos quanto a melhora em relação ao pergunta 7 (“Sua alimentação ficou prejudicada”) da OHIP-14, e nas perguntas 3 (“Levanto à noite para beber”) e 4 (“Tenho dificuldade de comer alimentos secos”) da XI, comparando-se os momentos pré-intervenção com o momento pós-intervenção intra-grupo, no grupo FBM, sugerindo que possa haver uma tendência de melhora no grupo FBM superior a melhor do grupo placebo, não evidenciada nesse estudo provavelmente devido pequeno tamanho da amostra estudada. No entanto, é importante ressaltar a necessidade de estudos adicionais com amostras maiores e períodos de acompanhamento mais longos para confirmar e ampliar os resultados obtidos neste estudo. É urgente também a identificação de fatores associados à boca seca, como a respiração oral, bem como o monitoramento da qualidade da saliva e considerar a irradiação intraoral das glândulas salivares como uma abordagem futura para melhorar a produção de saliva em pacientes com xerostomia.

## REFERÊNCIAS

- ABUBAKR, Nermeen; SALEM, Zeinab Amin; KAMEL, Amany Hany Mohamed. **Oral manifestations in mild-to-moderate cases of COVID-19 viral infection in the adult population.** Dental and medical problems, v. 58, n. 1, p. 7-15, 2021.
- AMARAL, João Pedro de Almeida Rato *et al.* **Validity and reliability of a Portuguese version of the Summated Xerostomia Inventory-5.** Gerodontology, v. 35, n. 1, p. 33-37, 27 Nov 2018.
- AMENTA, Eva *et al.* **Postacute COVID-19: An Overview and Approach to Classification.** Open Forum Infect Dis ., US: Oxford University Press, v. 7, n. 12. ofaa509 p, Oct 2020.
- AMORIM DOS SANTOS, J *et al.* **Oral Manifestations in Patients with COVID-19: A Living Systematic Review.** Journal of dental research , v. 100, n. 2, p. 141-154, 2021.
- AMORIM DOS SANTOS, J *et al.* **Oral manifestations in patients with COVID-19: a 6-month update.** Journal of dental research, v. 100, n. 12, p. 1321-1329, 2021.
- AMORIM DOS SANTOS, J *et al.* **Oral mucosal lesions in a COVID-19 patient: New signs or secondary manifestations?** International Journal of Infectious Diseases, v. 97, p. 326-328, 2020.
- ANAYA, Juan-Manuel *et al.* **Post-COVID syndrome: A case series and comprehensive review.** Autoimmunity reviews, v. 20, n. 11. 102947 p, 2021.
- ATKINSON, Jane C.; GRISIUS, Margaret; MASSEY, Ward. **Salivary hypofunction and xerostomia: diagnosis and treatment.** Dental Clinics, v. 49, n. 2, p. 309-326, 2005
- BAEDER, FERNANDO Martins *et al.* **Oral lesions in patients infected with SARS-CoV-2: a case series.** Research, Society and Development, v. 10, n. 4, p. e45410414349-e45410414349, 2021.
- BARDOW, A.; NYVAD, B.; NAUNTOFTE, B. **Relationships between medication intake, complaints of dry mouth, salivary flow rate and composition, and the rate of tooth demineralization in situ.** Archives of oral biology, v. 46, n. 5, p. 413-423, 2001.
- BENSADOUN, René-Jean *et al.* **New photobiomodulation device for prevention and cure of radiotherapy-induced oral mucositis and dermatitis: results of the prospective Safe PBM study.** Supportive Care in Cancer, p. 1-9, 2022.
- BIADSEE, A. *et al.* **Olfactory and Oral Manifestations of COVID-19: Sex-Related Symptoms-A Potential Pathway to Early Diagnosis.** Otolaryngology–Head and Neck Surgery, v. 163, n. 4, p. 722-728, 2020.



BIADSEE, A. *et al.* **Eight- month follow-up of olfactory and gustatory dysfunctions in recovered COVID-19 patients.** American journal of otolaryngology, v. 42, n. 4. 103065 p, 2021.

BINMADI, Nada O. *et al.* **Oral Manifestations of COVID-19: A Cross-Sectional Study of Their Prevalence and Association with Disease Severity.** Journal of Clinical Medicine, v. 11, n. 15. 4461 p, 2022.

BRANDINI, Daniela A *et al.* **Covid-19 and oral diseases: Crosstalk, synergy or association?.** Reviews in medical virology, v. 31, n. 6. e2226 p, 2021.

BRANDÃO, THAÍS Bianca *et al.* **Locally advanced oral squamous cell carcinoma patients treated with photobiomodulation for prevention of oral mucositis: retrospective outcomes and safety analyses.** Supportive Care in Cancer, v. 26, p. 2417-2423, 2018.

BRANDÃO, Thaís Bianca *et al.* **Oral lesions in patients with SARS-CoV-2 infection: could the oral cavity be a target organ?** Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology, v. 131, n. 2, p. e-45-e-51, 2020.

CALLARD, Felicity; PEREGO, Elisa. **How and why patients made Long Covid.** Social Science & Medicine. Social science & medicine, v. 268. 113426 p, 2021.

CAMPOLINA, ALESSANDRO Gonçalves *et al.* **Validação da versão brasileira do questionário genérico de qualidade de vida short-form 6 dimensions (SF-6D Brasil).** Ciência & Saúde Coletiva, v. 16, p. 3103-3110, 2011.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **"Post-COVID conditions: overview for healthcare providers".** 2022. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html#print>. Acesso em: 2 abr. 2023.

CHAUX-BODARD, Anne-Gaëlle; DENEUE, Sophie; DESOUTTER, Aline. **Oral manifestation of Covid-19 as an inaugural symptom?** Journal of Oral Medicine and Oral Surgery, v. 26, n. 2. 18 p, 2020.

CHAWLA, Jitendra, *et al.* **Oral manifestations associated with COVID-19 disease: An observational cross sectional study.** Journal of Oral Biology and Craniofacial Research, v. 12, n. 2, p. 279-283, 2022.

CHOWDHURY, Farzana; GRIGORIADOU, Sofia; BOMBARDIERI, Michele. **Severity of COVID-19 infection in primary Sjögren's syndrome and the emerging evidence of COVID-19-induced xerostomia.** Clin Exp Rheumatol, v. 39, n. Suppl 133, p. 215-222, 2021.

CONSULTATION, W.H.O. **Obesity: preventing and managing the global epidemic.** Report of a WHO consultation. World Health Organization technical report series, v. 894, p. 1-253, 2000.

DA MATA AD, da Silva Marques DN, Freitas FM, de Almeida Rato Amaral JP, Trindade RT, Barcelos FA, Vaz Patto JM. **Translation, validation, and construct reliability of a Portuguese version of the Xerostomia Inventory.** Oral Dis. 2012

Apr;18(3):293-8. doi: 10.1111/j.1601-0825.2011.01879.x. Epub 2011 Dec 12. PMID: 22151408.

DARESTANI, Meshkat Naeimi *et al.* **COVID-19 Pandemic and Periodontal Practice: The Immunological, Clinical and Economic Points of View.** BioMed Research International, 13 Jan 2022.

DAWES, C. **Physiological factors affecting salivary flow rate, oral sugar clearance, and the sensation of dry mouth in man.** Journal of dental research, v. 66, n. 2\_suppl, p. 648-653, 1987.

DE FREITAS, LUCAS Freitas; HAMBLIN, Michael R. **Proposed Mechanisms of Photobiomodulation or Low-Level Light Therapy.** IEEE Journal of selected topics in quantum electronics, v. 22, n. 3, p. 348-364, 2016.

DE MATOS, BRENDA Thaynne Lima *et al.* **Photobiomodulation Therapy as a Possible New Approach in COVID-19: A Systematic Review.** Life, v. 11, n. 6. 580 p, 2021.

DE OLIVEIRA, Branca Heloisa; NADANOVSKY, Paulo. **Psychometric properties of the Brazilian version of the Oral Health Impact Profile–short form.** Community dentistry and oral epidemiology, v. 33, n. 4, p. 307-314, 2005.

DE PAULI PAGLIONI, Mariana *et al.* **Tumor safety and side effects of photobiomodulation therapy used for prevention and management of cancer treatment toxicities.** A systematic review. Oral Oncology, v. 93, p. 21-28, 2019.

DE SOUZA, VIVIANE Brocca *et al.* **Photobiomodulation therapy for treatment olfactory and taste dysfunction COVID -19 related: A case report.** Journal of Biophotonics, v. 15, n. 8. e202200058 p, 2022.

DOMPE, CLAUDIA *et al.* **Photobiomodulation-Underlying Mechanism and Clinical Applications.** Journal of clinical medicine, v. 9, n. 6. 1724 p, 2020.

EDUARDO, Fernanda de Paula *et al.* **Oral lesions and saliva alterations of COVID-19 patients in an intensive care unit: A retrospective study.** Special Care in Dentistry, v. 42, n. 5, p. 494-502, 2022.

EL KADY, Dina M. *et al.* **Oral manifestations of COVID-19 patients: An online survey of the Egyptian population.** Clinical and experimental dental research, v. 7, n. 5, p. 852-860, 2021.

EL TANTAWI, Maha *et al.* **Oral manifestations in young adults infected with COVID-19 and impact of smoking: a multi-country cross-sectional study.** Peer J, v. 10. e13555 p, 2022.

FANTOZZI, Paolo *et al.* **Xerostomia, gustatory and olfactory dysfunctions in patients with COVID-19.** American journal of otolaryngology, v. 41, n. 6. 102721 p, 2020.

FARID, Huma *et al.* **Oral manifestations of Covid-19 - A literature review.** Reviews in medical virology, v. 32, n. 1. e2248 p, 2022.

FARSI, Najat MA. **Signs of oral dryness in relation to salivary flow rate, pH, buffering capacity and dry mouth complaints.** BMC oral health, v. 7, p. 1-6, 2007.

FERNÁNDEZ-DE-LAS-PEÑAS, Cesar *et al.* **Time course prevalence of post-COVID pain symptoms of musculoskeletal origin in patients who had survived severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: a systematic review and meta-analysis.** Pain, v. 163, n. 7, p. 1220-1231, 2022.

FERNÁNDEZ-DE-LAS-PEÑAS, César *et al.* **Myalgia as a symptom at hospital admission by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection is associated with persistent musculoskeletal pain as long-term post-COVID sequelae: a case-control study.** Pain, v. 162, n. 12, p. 2832-2840, 2021.

FERRANDEZ-PUJANTE, Alba; PONS-FUSTER, Eduardo; LÓPEZ-JORNET, Pia. **Efficacy of Photobiomodulation in Reducing Symptomatology and Improving the Quality of Life in Patients with Xerostomia and Hyposalivation: A Randomized Controlled Trial.** Journal of Clinical Medicine, v. 11, n. 12. 3414 p, 2022.

FISHER, Jennifer *et al.* COVID-19 associated parotitis. **The American Journal of Emergency Medicine**, v. 39, p. 254-e1, 2021.

GALIANO-CASTILLO, Noelia *et al.* **Acute and cumulative benefits of Photobiomodulation for xerostomia: A systematic review and meta-analysis.** Oral Diseases, v. 27, n. 5, p. 1115-1126, 2021.

GANESAN, Aparna *et al.* **Oral Manifestations of COVID-19 Infection: An Analytical Cross- Sectional Study.** Journal of maxillofacial and oral surgery, v. 21, n. 4, p. 1326-1335, 2022.

GARCEZ, Aguinaldo *et al.* **Photodynamic Therapy and Photobiomodulation on Oral Lesion in Patient with Coronavirus Disease 2019: A Case Report.** Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery, v. 39, n. 6, p. 386-389, 2021.

GHERLONE, E.F. *et al.* **Frequent and Persistent Salivary Gland Ectasia and Oral Disease After COVID-19.** Journal of Dental Research , v. 100, n. 5, p. 464-471, 2021.

GOLEŽ, Aljaž *et al.* **Effects of low-level light therapy on xerostomia related to hyposalivation: a systematic review and meta-analysis of clinical trials.** Lasers in medical science, p. 1-14, 2022.

GUPTA, Ankita *et al.* **Estimating the prevalence of oral manifestations in COVID-19 patients: a systematic review.** Osong Public Health and Research Perspectives, v. 14, n. 5. 388 p, 2023.

HAMBLIN, Michael R. **Mechanisms and Mitochondrial Redox Signaling in Photobiomodulation.** Photochemistry and photobiology , v. 94, n. 2, p. 199-212, 2018.

HAMBLIN, Michael R.; HUANG, Yingying. **Handbook of Photomedicine.** Taylor & Francis, f. 443. 886 p, 2013.

HAN, Qing *et al.* **Long-Term Sequelae of COVID-19:** A Systematic Review and Meta-Analysis of One-Year Follow-Up Studies on Post-COVID Symptoms. Pathogens, v. 11, n. 2. 269 p, 2022.

HAN, Phuu; SUAREZ-DURALL, Piedad; MULLIGAN, Roseann. **Dry mouth: a critical topic for older adult patients.** Journal of prosthodontic research, v. 59, n. 1, p. 6-19, 2015.

HAUNHORST, Simon *et al.* **Long COVID:** a narrative review of the clinical aftermaths of COVID-19 with a focus on the putative pathophysiology and aspects of physical activity. Oxford Open Immunology, v. 3, n. 1. iqac006 p, 2022.

HEISKANEN, Vladim; HAMBLIN, Michael R. **Photobiomodulation:** lasers vs. light emitting diodes? Photochemical & Photobiological Sciences, v. 17, n. 8, p. 1003-1017, 2018.

HUANG, Chaolin *et al.* **Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China.** The lancet, v. 395, n. 10223, p. 497-506, 2020.

HUANG, Ni *et al.* **SARS- CoV-2 infection of the oral cavity and saliva.** Nature medicine, v. 27, n. 5, p. 892-903, 2021.

HUMPHREY, SUE P; WILLIAMSON, Russell T. **A review of saliva:** Normal composition, flow, and function. The Journal of prosthetic dentistry, v. 85, n. 2, p. 162-169, 2001.

JACKSON, Cody B *et al.* **Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells.** Nature reviews molecular cell biology, v. 23, n. 1, p. 3-20, 2022.

JENSENA, J.L.; BARKVOLL, P. **Clinical Implications of the Dry Mouth:** Oral Mucosal Diseases. Annals of the New York Academy of Sciences, v. 842, n. 1, p. 156-162, 1998.

JIN, Yuefei *et al.* **Endothelial activation and dysfunction in COVID-19:** from basic mechanisms to potential therapeutic approaches. Signal transduction and targeted therapy, v. 5, n. 1. 293 p, 2020.

KAPOURANI, Afroditi *et al.* **A Review on Xerostomia and Its Various Management Strategies:** The Role of Advanced Polymeric Materials in the Treatment Approaches. Polymers, v. 14, n. 5. 850 p, 2022.

KARAARSLAN, Fatih; GÜNERI, Fulya Demircioğlu; KARDEŞ, Sinan. **Long COVID:** rheumatologic/musculoskeletal symptoms in hospitalized COVID-19 survivors at 3 and 6 months. Clinical rheumatology, v. 41, p. 289-296, 2022.

KAUARK-FONTES, Elisa *et al.* **Extraoral photobiomodulation for prevention oral and oropharyngeal mucositis in head and neck cancer patients: interim analysis of a randomized, double-blind, clinical trial.** Supportive Care in Cancer, p. 1-12, 2022.

KUMAR, Harish; NISHAT, Roquaiya; DESAI, Anupama. **A review on oral manifestations of COVID-19 disease.** Journal of family medicine and primary care, v. 11, n. 10, p. 5879-5886, 2022.

LEUNG, T. Y. M. *et al.* **Short-and potential long-term adverse health outcomes of COVID-19: a rapid review.** Emerging microbes & infections , v. 9, n. 1, p. 2190-2199, 2020.

LEVINE, MICHAEL J. **Salivary Macromolecules: A structure/function synopsis.** Annals of the New York Academy of Sciences, v. 694, p. 11-16, 1993.

LIBIK, T. V. *et al.* **Management of cancer therapy-induced oral mucositis pain and xerostomia with extra- and intra oral laser irradiation.** AIP Conference Proceedings, v. 1882, n. 1, 2017.

LIPSCHITZ, David A. Screening for nutritional status in the elderly. **Primary Care: Clinics in Office Practice**, v. 21, n. 1, p. 55-67, 1994.

LOPES, Carlos de Oliveira; MAS, Josepa Rigau I.; ZÂNGARO, Renato Amaro. **Prevenção da xerostomia e da mucosite oral induzidas por radioterapia com uso do laser de baixa potência.** Radiologia Brasileira, v. 39, p. 131-136, 2006.

LOUZEIRO, Gabriel Campos *et al.* **Does laser photobiomodulation prevent hyposalivation in patients undergoing head and neck radiotherapy.** Critical reviews in oncology/hematology, v. 56. 103115 p, 2020.

LÖFGREN, Christina Diogo *et al.* **A systematic review of methods to diagnose oral dryness and salivary gland function.** BMC oral health , v. 12, p. 1-16, 2012.

MANIFAR, SOHEILA *et al.* **Assessment of Oral Manifestations and Oral Health in Hospitalized Patients with COVID-19: Machine Learning and Statistical Analysis.** Annals of Military and Health Sciences Research, v. 20, n. 1, 2022.

MARASHIAN, Seyed Mehran *et al.* **Photobiomodulation Improves Serum Cytokine Response in Mild to Moderate COVID-19: The First Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Pilot Study.** Frontiers in immunology, v. 13. 929837 p, 2022.

MATUCK, Bruno Fernandes *et al.* **Salivary glands are a target for SARS-CoV-2: a source for saliva contamination.** The journal of pathology, v. 254, n. 3, p. 239-243, 2021.

Ministério da Saúde **GRADE Diretrizes metodológicas : Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde /** Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência,

Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília : Ministério da Saúde, 2014.

MOGENSEN, Ida *et al.* **Post COVID-19 symptoms are common, also among young adults in the general population.** Scientific Reports, v. 13, n. 1. 11300 p, 2023.

MOHER, David *et al.* **CONSORT 2010 Explanation and Elaboration:** Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. Bmj, v. 340, 2010.

MOREIRA, Flávia Fonseca *et al.* **Low- level laser therapy in the expression of collagen after muscular surgical injury.** Fisioterapia e Pesquisa, v. 18, p. 37-42, 2011.

MUTHYAM, Alka Kumari *et al.* **Oral manifestations in COVID-19 patients:** An observational study. Journal of Family Medicine and Primary Care, v. 11, n. 3, p. 1000-1005, 2022.

NATARAJAN, Arun *et al.* **A systematic review and meta- analysis of long COVID symptoms.** Systematic reviews, v. 12, n. 1. 88 p, 2023.

NAVAZESH, M. **Methods for Collecting Saliva.** Annals of the New York Academy of Sciences, v. 694, n. 1, p. 72-77, 1993.

NEMETH, Lidija *et al.* **The impact of photobiomodulation of major salivary glands on caries risk.** Lasers in Medical Science, v. 35, n. 1. 193–203 p, 2020.

NGUYEN, Hanh T *et al.* **Spike Glycoprotein and Host Cell Determinants of SARS-CoV-2 Entry and Cytopathic Effects.** Journal of Virology, v. 95, n. 5, p. 10-1128, 2021.

OKADA, Yasuo *et al.* **Pathogenesis of taste impairment and salivary dysfunction in COVID-19 patients.** Japanese Dental Science Review, v. 57, p. 111-122, 2021.

OLIVEIRA, Susyane Vieira, *et al.* **The supportive use of photobiomodulation on salivary glands:** a narrative review and meta-analysis. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology, p. 1-13, 2024.

OMEZLI, Mehmet Melih; TORUL, Damla. **Evaluation of the xerostomia, taste and smell impairments after Covid-19.** Medicina oral, patologia oral y cirugía buca, v. 26, n. 5. e568 p, 2021.

PACHECO, Juliano Abreu *et al.* **Photobiomodulation (PBMT) and antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) in oral manifestations of patients infected by Sars-CoV-2:** systematic review and meta- analysis. Bulletin of the National Research Centre, v. 46, n. 1. 140 p, 2022.

PANHOCA, Vitor Hugo *et al.* **Can photobiomodulation restore anosmia and ageusia induced by COVID-19? A pilot clinical study.** Journal of Biophotonics, v. 16, n. 6. e202300003 p, 2023.

PAVESI, Vanessa Christina Santos *et al.* **Effects of photobiomodulation in salivary glands of chronic kidney disease patients on hemodialysis.** Lasers in Medical Science, v. 36, p. 1209-1217, 2021.

RAMIRES, Marcia Christina Camargo Hernandez *et al.* **A combination of phototherapy modalities for extensive lip lesions in a patient with SARS-CoV-2 infection.** Photodiagnosis and photodynamic therapy, v. 33. 102196 p, 2021.

RIBERTO, Marcelo *et al.* **Validation of the Brazilian version of Functional Independence Measure.** Acta Fisiatr, v. 11, n. 2, 2004.

RILEY, Philip *et al.* **Pharmacological interventions for preventing dry mouth and salivary gland dysfunction following radiotherapy.** Cochrane Database of Systematic Reviews, v. 2017, n. 7, 1996.

RUSU, Laura-Cristina *et al.* **COVID-19 and Its Repercussions on Oral Health: A Review.** Medicina, v. 57, n. 11. 1189 p, 2021.

SACHET, Paula *et al.* **Management of orofacial lesions with antimicrobial photodynamic therapy and photobiomodulation protocols in patients with COVID-19: A multicenter case series.** Photodiagnosis and photodynamic therapy, v. 38. 102743 p, 2022.

SALEEM, Mahnoor KM *et al.* **Oral health related quality of life and the prevalence of ageusia and xerostomia in active and recovered COVID-19 Patients.** Peer J, v. 11. e14860 p, 2023.

SHAH, Waqaar *et al.* **Managing the long term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline.** bmj, v. 372, 2021.

SHIP, Jonathan A.; HU, Ken. Radiotherapy-induced salivary dysfunction. *In: SEMINARS IN ONCOLOGY.* 2004. WB Saunders, p. 29-36.

SILVA ANDRADE, Bruno *et al.* **Long-COVID and Post-COVID Health Complications: An Up-to-Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms.** Viruses, v. 13, n. 4. 700 p, 2021.

SINJARI, Bruna *et al.* **SARS-CoV-2 and Oral Manifestation: An Observational, Human Study.** Journal of clinical medicine, v. 9, n. 10. 3218 p, 2020.

SORIANO, Joan B. *et al.* **A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus.** The Lancet infectious diseases, v. 22, n. 4, p. e102-e107, 2022.

SOUSA, A.S. *et al.* **Photobiomodulation and salivary glands: a systematic review.** Lasers in medical science, v. 35, p. 777-788, 2020.

SREEBNY, LEO M. **Saliva in health and disease: an appraisal and update.** International dental journal, v. 50, n. 3, p. 140-161, 2000.

TABESH, Adel; MAHMOOD, Mahboobeh; SIROUS, Samin. **Oral health-related quality of life and xerostomia in type 2 diabetic patients.** Dent Med Probl, v. 60, n. 2, p. 227-231, 2023.

TANASIEWICZ, MARTA; HILDEBRANDT, Tomasz; OBERSZTYN, IZABELA. **Xerostomia of Various Etiologies: A Review of the Literature.** Advances in clinical and experimental medicine: official organ Wroclaw Medical University, v. 25, n. 1, p. 199-206, 2016.

TEIXEIRA, Inessa Solek *et al.* **Photobiomodulation therapy and antimicrobial photodynamic therapy for orofacial lesions in patients with COVID-19: A case series.** Photodiagnosis and photodynamic therapy, v. 34. 102281 p, 2021.

TEUWEN, LAURE-Anne *et al.* **COVID-19: the vasculature unleashed.** Nature Reviews Immunology, v. 20, n. 7, p. 389-391, 2020.

THOMSON, WILLIAM Murray *et al.* **Shortening the Xerostomia Inventory.** Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, v. 112, n. 3, p. 322-327, 2011.

TSUCHIYA, Hironori. **Oral Symptoms Associated with COVID-19 and Their Pathogenic Mechanisms: A Literature Review.** Dentistry Journal, v. 9, n. 3. 32 p, 2021.

TSUCHIYA, Hironori. **COVID-19 Oral Sequelae: Persistent Gustatory and Saliva Secretory Dysfunctions after Recovery from COVID-19.** Medical Principles and Practice, v. 32, n. 3. 166 p, 2023.

TSUCHIYA, Hironori. **Treatments of COVID-19-Associated Taste and Saliva Secretory Disorders.** Dentistry Journal, v. 11, n. 6. 140 p, 2023.

TUTER, Gulay *et al.* **Oral manifestations in SARS-CoV-2 infection.** Medicina Oral, Patología Oral Y Cirugía Bucal, v. 27, n. 4. e330 p, 2022.

VARELLIS, Maria Lucia Zarvos *et al.* **Evaluation of photobiomodulation in salivary production of patients with xerostomy induced by anti-hypertensive drugs: Study protocol clinical trial (SPIRIT compliant).** Medicine, v. 99, n. 16. e19583 p, 2020.

VILLARROEL-DORREGO, Mariana *et al.* **Hallazgos bucales en pacientes COVID-19.** Actas dermo-sifiliográficas, v. 113, n. 2, p. 183-186, 2022.

VISTOSO MONREAL, Anette *et al.* **Salivary Gland Dysfunction Secondary to Cancer Treatment.** Frontiers in Oral Health, v. 3. 907778 p, 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guideline Clinical Management of COVID-19: Living Guideline.** 2023. Disponível em: <https://www.who.int/>. Acesso em: 10 dez. 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Situation Report-45 SITUATION IN NUMBERS Total and New Cases in Last 24 Hours.** World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2020.



ZEIN, RANDA; SELTING, Wayne; HAMBLIN, Michael R. **Review of light parameters and photobiomodulation efficacy: dive into complexity.** Journal of biomedical optics, v. 23, n. 12, p. 120901-120901, 2018.

ZHU, Fucun *et al.* **ACE2 and TMPRSS2 in human saliva can adsorb to the oral mucosal epithelium.** Journal of Anatomy, v. 240, n. 2, p. 398-409, 2022.

**ANEXO 1 - Ficha de Monitorização de Eventos Adversos**

PROJETO: O USO DA FOTOBIMODULAÇÃO NO TRATAMENTO DA XEROSTOMIA DA COVID LONGA. ESTUDO CLÍNICO, RANDOMIZADO, CEGO, CONTROLADO.

(Realizar em cada paciente, em cada sessão de terapia)

Nome:

Data:

Sessão número:

Houve algum desconforto ou queixa durante a aplicação?

☐ Dor

☐ Calor local

☐ Desconforto no local da aplicação ou olhos

Outros

---

Realizado procedimento de aplicação da terapia LED FBM com aparelho Fluence Maxx, com os parâmetros descritos no protocolo, LED vermelho, nas regiões de glândulas parótidas, submandibulares, sublinguais extraorais, sem intercorrências.

Não há queixas ou relatos de eventos adversos na consulta. Sem alterações no exame físico do local da aplicação Paciente liberado para casa sem alterações, sem queixas, sem necessidade de condutas.

Data:

Local:

Assinatura do pesquisador:

Assinatura do paciente e/ou responsável:

**ANEXO 2 - Versão Brasileira da Escala de Qualidade de vida SF 36**

Nome:

Data do nascimento:

Sexo: RH:

Data da realização:

1- Em geral você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1	2	3	4	5

2- Comparada há um ano atrás, como você se classificaria sua idade em geral, agora?

Muito Melhor	Um Pouco Melhor	Quase a Mesma	Um Pouco Pior	Muito Pior
1	2	3	4	5

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

Atividades	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta um pouco	Não, não dificulta de modo algum
a) Atividades Rigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades.	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra).	1	2

5- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

## Continuação

6- Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

7- Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

8- Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

9- Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime de maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode anima-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranqüilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

## Continuação

10- Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)?

Todo Tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11- O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a) Eu costumo obedecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

### ANEXO 3 - Escala Oral Health Impact Profile (OHIP-14)

PROJETO: O USO DA FOTOBIMODULAÇÃO NO TRATAMENTO DA XEROSTOMIA DA COVID LONGA. ESTUDO CLÍNICO, RANDOMIZADO, CEGO, CONTROLADO

Nome:

Data do nascimento:

Sexo:

Data da realização:

Nos últimos 6 meses, por causa de problemas com os dentes, sua boca ou dentadura	Nunca 0	Raramente 1	Às vezes 2	Repetidamente 3	Sempre 4
1-Você teve problema para falar alguma palavra?					
2-Você sentiu que sabor dos alimentos tem piorado?					
3- Você sentiu dores na sua boca ou nos seus dentes?					
4-Você se sentiu incomodado(a) ao comer algum alimento?					
5-Você ficou preocupado (a)?					
6- Você se sentiu nervoso(a)?					
7-Sua alimentação ficou prejudicada?					
8-Você teve que parar a alimentação?					
9-Você encontrou dificuldade para relaxar?					
10-Você ficou com vergonha?					
11- Você ficou aborrecido com as pessoas?					
12-Você teve dificuldade para fazer suas tarefas diárias?					
13- Você sentiu que sua vida piorou?					
14- Você não conseguiu fazer suas tarefas diárias?					

#### ANEXO 4: Medida de Independência Funcional MIF

PROJETO: O USO DA FOTOBIMODULAÇÃO NO TRATAMENTO DA XEROSTOMIA DA COVID LONGA. ESTUDO CLÍNICO, RANDOMIZADO, CEGO, CONTROLADO

Nome:

Data do nascimento:

Sexo:

Data da realização:

7 Independência completa (em segurança, em tempo normal)	Sem		
6 Independência modificada (ajuda técnica)	Ajuda		
Dependência modificada			
5 Supervisão			
4 Ajuda Mínima (indivíduo $\geq 75\%$ )	Ajuda		
3 Ajuda Moderada (indivíduo $\geq 50\%$ )			
2 Ajuda Máxima (indivíduo $\geq 25\%$ )			
1 Ajuda Total (indivíduo $\geq 0\%$ )			
<b>Acompanhamento</b>			
Data:	Avaliações: 1*	/2*	/3*
I. Fonte de Informação: 1 - paciente; 2 - família; 3 - outro.			
II. Método: 1 - pessoalmente; 2 - telefone			
III. Manutenção da Saúde (cuidador principal / cuidador secundário, conforme o tempo despendido)			
IV. Terapêutica: 1 - nenhuma; 2 - tratamento ambulatorial; 3 - tratamento domiciliar pago; 4 - ambos 2 e 3; 5 - internação hospitalar			
<b>Autocuidado</b>			
A. Alimentação			
B. Higiene Pessoal			
C. Banho (lavar o corpo)			
D. Vestir metade Superior			
E. Vestir metade Inferior			
F. Utilização do Vaso Sanitário			
Controle de Esfíncteres			
G. Controle da Urina			
H. Controle das Fezes			
<b>Mobilidade – Transferências</b>			
I. Leito, cadeira, cadeira de rodas			
J. Vaso sanitário			
K. Banheira, chuveiro			
<b>Locomoção</b>			
L. Marcha / Cadeira de Rodas	M C		
M. Escadas			
<b>Comunicação</b>			
N. Compreensão	A V		
O. Expressão	V N		
<b>Cognição Social</b>			
P. Interação Social			
Q. Resolução de Problemas			
R. Memória			
<b>Total</b>			

18 - 36: Muito Dependente. 37 - 90: Dependência Moderada 91 - 126: Independente.



ESTA TESE GEROU ATÉ O MOMENTO AS SEGUINTE PUBLICAÇÕES:

QUALIS A1

Review > J Biophotonics. 2023 Apr;16(4):e202200306. doi: 10.1002/jbio.202200306.  
Epub 2023 Jan 27.

## The effectiveness of phototherapy for surface decontamination against SARS-CoV-2. A systematic review

Susyane Vieira de Oliveira <sup>1 2</sup>, Filipe Danilo das Neves <sup>2</sup>, Daniela Carvalho Dos Santos <sup>2</sup>, Mariana Bernardes Batista Monteiro <sup>2</sup>, Maristela S Spanghero <sup>2</sup>, Beatriz Nascimento Motta <sup>2</sup>, Igor Pereira de Oliveira <sup>2</sup>, Maria Fernanda Setúbal Destro Rodrigues <sup>1</sup>, Adriana Lino Dos Santos Franco <sup>1</sup>, Rebeca Boltes Cecatto <sup>1 3</sup>

Affiliations + expand  
PMID: 36560919 PMCID: PMC9880673 DOI: 10.1002/jbio.202200306

### Abstract

COVID-19 appeared in December 2019, needing efforts of science. Besides, a range of light therapies (photodynamic therapy, ultraviolet (UV), laser) has shown scientific alternatives to conventional decontamination therapies. Investigating the efficacy of light-based therapies for environment decontamination against SARS-CoV2, a PRISMA systematic review of Phototherapies against SARS-CoV or MERS-CoV species discussing changes in viral RT-PCR was done. After searching MEDLINE/PubMed, EMBASE, and Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde we have found studies about cell cultures irradiation (18), blood components irradiation (10), N95 masks decontamination (03), inanimate surface decontamination (03), aerosols decontamination (03), hospital rooms irradiation (01) with PDT, LED, and UV therapy. The best quality results showed an effective low time and dose UV irradiation for environments and inanimate surfaces without human persons as long as the devices have safety elements dependent on the surfaces, viral charge, humidity, radiant exposure. To interpersonal contamination in humans, PDT or LED therapy seems very promising and are encouraged.

**Keywords:** COVID-19; SARS-CoV-2; decontamination; photobiomodulation; phototherapy.

© 2022 Wiley-VCH GmbH.  
PubMed Disclaimer

FULL TEXT LINKS

WILEY Full Text Article

Full text PMC

ACTIONS

Cite

Collections

SHARE

Page Navigation

Title & authors

Abstract

Similar articles

References

Publication types

MeSH terms

Substances

Related information



## QUALIS A2

Review > Eur Arch Otorhinolaryngol. 2024 Jun;281(6):2793-2805.  
doi: 10.1007/s00405-023-08425-8. Epub 2024 Jan 8.

### The supportive use of photobiomodulation on salivary glands: a narrative review and meta-analysis

Susyane Vieira Oliveira <sup>1</sup>, João Victor Falcão Batista <sup>2</sup>, Gabriela Godinho Gutierrez <sup>2</sup>, Nicole Pantoja Silva <sup>2</sup>, Adriana Lino-Dos-Santos-Franco <sup>1</sup>, Maria Fernanda Setúbal Destro Rodrigues <sup>1</sup>, Rebeca Boltes Cecatto <sup>2, 3</sup>

Affiliations + expand  
PMID: 38189904 DOI: 10.1007/s00405-023-08425-8

#### Abstract

**Purpose:** Radiotherapy is one of the main strategies used in the treatment of cancer patients and it can cause early or late xerostomia and/or hyposalivation. Therapeutic management of xerostomia includes oral hygiene, sialogenic agents among others.

**Methods:** This study reviews the use of extra-oral salivary glands photobiomodulation in treating xerostomia and/or hyposalivation after radiotherapy and performs a meta-analysis of this data.


**Results:** After a broad search of the literature, eight clinical studies were selected.

**Discussion:** In a safe way, the studies found that extra-oral stimulation of the salivary glands has benefits in the hyposalivation and changes in salivary flow resulting from lesions by radiotherapy. A meta-analysis found significant values in pain comparing the pre- and post-treatment moments (MD - 3.02, I2 95%, IC - 5.56; - 0.46) and for stimulated salivary flow at 30 days after the end of radiotherapy (MD 2.90, I2 95%, IC 1.96; 3.64).




**Conclusion:** The most promising parameters comprise wavelengths between 630 and 630 nm, radiant exposure from 2 to 10 J/cm<sup>2</sup>, two-to-three times a week, before the radiotherapy damage, and homogeneously in the glands. Therefore, Light-Emitting Diode (LED) stimulation of larger areas than the punctual stimulation of small millimeters of the Low-Level Laser Therapy (LLLT) appears to be promising.

**Keywords:** Cancer; Hyposalivation; Photobiomodulation; Radiotherapy; Xerostomia.

© 2024. The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature.  
PubMed Disclaimer

FULL TEXT LINKS  


ACTIONS  
[Cite](#)  
[Collections](#)

SHARE  
  

PAGE NAVIGATION  
[Title & authors](#)  
[Abstract](#)  
[Similar articles](#)  
[References](#)  
[Publication types](#)  
[MeSH terms](#)  
[Related information](#)  
[LinkOut - more resources](#)