

**UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOFOTÔNICA APLICADA ÀS
CIÊNCIAS DA SAÚDE**

VANESSA CHRISTINA SANTOS PAVESI

**AVALIAÇÃO DO EFEITO DA FOTOBIMODULAÇÃO DAS
GLÂNDULAS SALIVARES MAIORES NO FLUXO E BIOQUÍMICA
SALIVAR DE PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA:
ENSAIO CLÍNICO, RANDOMIZADO E CONTROLADO**

São Paulo, SP

2018

UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO

VANESSA CHRISTINA SANTOS PAVESI

**AVALIAÇÃO DO EFEITO DA FOTOBIMODULAÇÃO DAS
GLÂNDULAS SALIVARES MAIORES NO FLUXO E BIOQUÍMICA
SALIVAR DE PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA:
ENSAIO CLÍNICO, RANDOMIZADO E CONTROLADO**

Tese apresentada á Universidade Nove de
Julho , para a obtenção do título de
Doutor em Biofotônica Aplicada às
Ciências da Saúde
Orientador Prof. Dr. Alessandro Melo
Deana.

São Paulo,SP

Fevereiro 2018

Pavesi, Vanessa Christina Santos.

Avaliação do efeito da fotobiomodulação das glândulas salivares maiores no fluxo e bioquímica salivar de pacientes com insuficiência renal crônica: ensaio clínico, randomizado e controlado. / Vanessa Christina Santos Pavesi. 2018.

62 f.

Tese (Doutorado) - Universidade Nove de Julho - UNINOVE, São Paulo, 2018.

Orientador (a): Dr. Prof. Alessandro Melo Deana.

1. Fotobiomodulação. 2. Laser de baixa Intensidade. 3. Xerostomia. 4. Hipossalivação. 5. Insuficiência Renal Crônica.

I. Deana, Alessandro Melo.

II. Título.

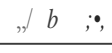
CDU 615.831

si o Paulo, 22 #e fevereiro de 2018

TÉRMO DE APROVAÇÃO

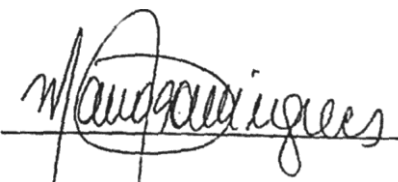
Iluno (a): Vanessa Christina Santos Pavesi

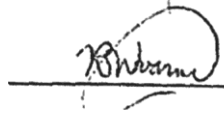
Titulo da Tese: "Avallagbo do efeito da fotobiomodulapBo das gltndulas salivares maiores no fluxo e bioquimica salivar de pacientas com insuficiênda renal crênica*

Presidente: PROF. DRALESSANDRO MELO DEANA  _____

Membro: PROF. OR. RENATO ARAUJO PRATES  _____

Membro: PROF. DR. KALIL BUSSADORI  _____

Membro: PROF. DR. MANOEM DOMINGUES MARTINS  _____

Membro: PROF. OR. RICARDO SCARPARO NAVARRO  _____

*Dedico este trabalho aos meus amados
filhos, que são a razão de toda minha
força.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço à instituição UNINOVE, por ter me dado a oportunidade de mais uma vez aprimorar meus conhecimentos.

Ao Hospital das Clínicas de São Paulo, setor de Nefrologia, aos queridos pacientes, a equipe de enfermagem e principalmente ao Dr Benedito Jorge Pereira, que nos proporcionou a possibilidade de aprender muito, tanto como pesquisadores, quanto seres humanos.

Ao meu orientador Alessandro Melo Deana, que sempre esteve de forma muito presente em todas as etapas deste trabalho, me orientando com muita paciência e dedicação.

Ao professor Renato Araujo Prates, por todo apoio e orientação.

Ao Professor Humberto Dellê e a estagiária Vanessa Fernandes Silva que foram essenciais para conclusão deste trabalho.

Aos meus colegas de trabalho, Fábio Luiz Coracin, Aline Silva Souza, Marcelo Eduardo Dutra, Ophir Ribeiro Junior, Tatiana Nantes Castilho, Viviane Arenas e Luciana SassaMarochio que sempre se mostraram solícitos a me ajudar em momentos difíceis.

Aos dedicados alunos de iniciação científica Cícero Daywes, Juliana Freitas e Guilherme Viana.

Aos meus pais José e Fátima e irmãs Andressa e Talissa, que são à base de tudo.

Aos meus filhos José Fernando e Maria Júlia que são o motivo de tudo.

À Deus que me ouviu e deu forças para prosseguir.

RESUMO

O portador de Insuficiência renal crônica (IRC), apresenta uma série de complicações sistêmicas e orais importantes. Dentre as complicações bucais mais frequentes temos a xerostomia. O tratamento para as alterações salivares ainda permanece uma incógnita, porém o laser de baixa intensidade, tem se mostrado eficiente na melhora do fluxo salivar em pacientes que apresentam xerostomia devido à diabetes, com síndrome de Sjogren e pacientes em quimioterapia e radioterapia para câncer de cabeça e pescoço. Este ensaio clínico randomizado controlado, tem o objetivo de avaliar os sintomas bucais relacionados a função das glândulas salivares e a condição da mucosa de pacientes com Insuficiência Renal Crônica em Hemodiálise, além do efeito da fotobiomodulação no fluxo salivar, 38 pacientes com IRC em hemodiálise, após assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, foram submetidos à anamnese, avaliação física e a questionários de autopercepção de saúde oral e sintomas relacionados à função das glândulas salivares e então, foram divididos em dois grupos: Fotobiomodulado (FBM) (n = 21); tiveram suas glândulas salivares maiores irradiadas com laser Diodo (808nm, 4J por ponto, 40s) e placebo (PCB) (n = 17), que foram submetidos a uma simulação, aonde se repetiu o protocolo de aplicação, porém, com o laser desligado, realizamos sialometrias prévia e pós tratamento para compararmos o volume de saliva e a análise da bioquímica, onde dosamos proteínas totais, cálcio e ureia. Analisando o questionário de autopercepção, 52% dos pacientes relacionou seus problemas odontológicos com a doença renal crônica e a queixa de boca seca foi a mais frequente (n = 26). O grupo FBMapresentou um aumento significativo do fluxo salivar, diferentemente do grupo PCB. Quanto à bioquímica salivar, não ocorreram diferenças entre as dosagens de proteína totais e cálcio e uma diminuição da dosagem de ureia, quando comparadas as salivas antes e pós fotobiomodulação e não ocorreram diferenças no grupo PCB. Concluímos que esse protocolo de fotobiomodulação das glândulas salivares aumentou de forma significativa o fluxo e diminuiu a concentração de ureia salivar dos pacientes com IRC, porém não alterou a dosagem de proteínas totais e cálcio da saliva.

PALAVRAS-CHAVE: fotobiomodulação, laser de baixa intensidade, xerostomia, hipossalivação, insuficiência renal crônica.

ABSTRACT

The patient with chronic renal failure (CRF) presents with a series of important systemic and oral complications. Among the most frequent oral complications are xerostomia. The treatment for salivary changes remains unknown, but the low-intensity laser has been shown to be efficient in improving salivary flow in patients with xerostomia due to diabetes, Sjogren's syndrome and patients on chemotherapy and radiotherapy for head cancer and neck. This randomized controlled trial aims to evaluate buccal symptoms related to salivary gland function and mucosal condition of patients with chronic renal failure on hemodialysis, in addition to the effect of photobiomodulation on the salivary flow, 38 patients with CRF on hemodialysis, after signing the Free and Informed Consent Term, were submitted to anamnesis, physical evaluation and self-perception questionnaires of oral health and symptoms related to the function of the salivary glands and were then divided into two groups: Photobiomodulated (PBM) (n = 21); (808 nm, 4J per point, 40 s) and placebo (PCB) (n = 17), which were submitted to a simulation, where the application protocol was repeated, but with the laser off, we performed previous sialometries and post treatment to compare the volume of saliva and the biochemical analysis, where we measured total proteins, calcium and urea. Analyzing the self-perception questionnaire, 52% of the patients related their dental problems with chronic kidney disease and the complaint of dry mouth was the most frequent (n = 26). The PBM group presented a significant increase of the salivary flow, unlike the PCB group. Regarding salivary biochemistry, there were no differences between total protein and calcium dosages and a decrease in the urea dosage when compared to saliva before and after photobiomodulation and no differences were observed in the PCB group. We conclude that this protocol of salivary gland photobiomodulation significantly increased the flow and decreased the salivary urea concentration of patients with CRF, but did not alter the total protein and saliva calcium dosage.

KEYWORDS: photobiomodulation, low intensity laser, xerostomia, hyposalivation, chronic renal failure.

LISTA DE ABREVIACOES

DRC -doença renal crnica

IR-insuficiência renal

IRC -insuficiência renal crnica

hd -hemodiálise

NH₃-Amnia

Ga-As-Arseneto de Glio

ml/min - mililitros por minuto

min- minuto

mg/dl -miligrama por decilitro

g/dl - gramas por decilitro

pH-potencialhidrogeninico

HIV - Human Immunodeficiency Virus

J/cm²- joule por centímetro quadrado

mW/cm² -miliwatts por centímetro quadrado

nm – nanmetro

W/cm²- Watts por centímetro quadrado

s – segundos

GaAlAs – arseneto de gálio alumínio

HCFMUSP- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

TCLE -termo de consentimento livre esclarecido

Ref- referência

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1- Fluxograma do experimento realizado	26
Figura 2 - Gráfico referente ao Cálculo amostral	28
Figura 3- A -Tubo coletor milimetrado, B- Cronometro, C- Coleta de saliva	31
Figura 4 - Pontos fotobiomodulados	33
Figura 5- Pergunta 1 do questionário de autopercepção de saúde bucal	36
Figura 6 - Pergunta 2 do questionário de autopercepção de saúde bucal.....	36
Figura 7- Pergunta 3 do questionário de autopercepção de saúde bucal	37
Figura 8- Pergunta 4 do questionário de autopercepção de saúde bucal	37
Figura 9- Porcentagem de resposta positiva.....	38
Figura 10- Pergunta 1 do questionário da função da glândula salivar	38
Figura 11- Pergunta 2 do questionário de função da glândula salivar	39
Figura 12- Pergunta 3 do questionário de função da glândula salivar	39
Figura 13 - Avaliação clínica referente a desidratação da mucosa oral	41
Figura14 - Avaliação clínica da desidratação labial e presença de fissuras nas comissuras e vermelhão do lábio	42
Figura 15- Fluxo salivar apresentado, comparando a coleta de saliva estimulada e não estimulada inicial e após fotobiomodulação - grupo tratado	43
Figura 16- Fluxo salivar apresentado , comparando o volume de saliva estimulada e não estimulada, inicial e após simulação da fotobiomodulação - grupo placebo	44
Figura 17- Dosagem de proteínas totais comparando a saliva estimulada e não estimulada inicial e final, após fotobiomodulação	45
Figura 18- Dosagem de proteínas totais comparando a saliva estimulada inicial e final, após simulação da fotobiomodulação	46
Figura 19- Dosagem de ureia comparando a saliva estimulada e não estimulada inicial e final, após fotobiomodulação	47
Figura 20- Dosagem de ureia comparando a saliva estimulada e não estimulada inicial e final, após simulação da fotobiomodulação	48
Figura 21 - Dosagem de cálcio comparando a saliva estimulada e não estimulada inicial e final, após fotobiomodulação	49
Figura 22 - dosagem de cálcio comparando a saliva estimulada e não estimulada inicial e final, após simulação da fotobiomodulação	50

ÍNDICE DE QUADROS E TABELA

Quadro1- Fases da Função renal baseada no Site da Sociedade Brasileira de Nefrologia (ref: setembro 2017) ¹	15
Quadro 2 - Estadiamento e classificação da doença renal crônica.....	15
Quadro 3 - Questionário de autopercepção de saúde oral	29
Quadro 4 – Sintomas relacionados a função das glândulas salivares ⁴⁹	29
Quadro 5 - Score da avaliação clínica da mucosa labial	30
Quadro 6 - Score da avaliação clínica da mucosa bucal	30
Quadro7- Parâmetros da fotobiomodulação	33
Tabela 1- Dados demográficos da amostra estudada	35

SUMÁRIO

1.	CONTEXTUALIZAÇÃO	14
1.1	Manifestações Oraís da Insuficiência Renal Crônica	16
1.2	Produção e Bioquímica salivar	18
1.2.1	Bioquímica salivar dos portadores de insuficiência renal crônica	20
1.3	Fotobiomodulação e estímulo salivar.....	21
1.4	Justificativa.....	23
1.	OBJETIVOS.....	24
2.1	Objetivo Geral	24
2.2	Objetivos Específicos	24
2.	MATERIAIS E MÉTODOS	25
3.1	Ética	25
3.2	Local do Estudo	25
3.3	Desenho do Estudo	25
3.4	Perfil da população	25
3.5	Critério de Inclusão	26
3.6	Critério de Exclusão	27
3.7	Riscos	27
3.8	Benefícios	27
3.9	Cálculo Amostral.....	27
3.10	Avaliação clínica: anamnese, aplicação de questionário.....	28
3.10.1	Questionário de Autopercepção da Saúde Oral	29
3.10.2	Avaliação Clínica de Lábios e Mucosa	29
3.11	Avaliação Clínica: Exame Físico	30
3.11.1	Desidratação Labial	30
3.11.2	Desidratação da Mucosa Oral.....	30
3.12	Sialometria.....	31
3.13	Análise Bioquímica	32

3.14	Randomização dos Grupos e Protocolo de Fotobiomodulação	32
3.15	Análise Estatística	34
3.	RESULTADOS	35
4.1	Perfil da População.....	35
4.1.1	Questionário de autopercepção da saúde oral	35
4.1.2	Questionário dos Sintomas Relacionados à Função das Glândulas Salivares.....	38
4.1.3	Avaliação clínica	40
4.2	Resultado da Sialometria.....	43
4.2.1	Sialometria Pacientes Grupo Tratado	43
4.2.1	Sialometria Pacientes Grupo Placebo	44
4.3	Dosagem Proteínas Totais	45
4.3.1	Proteínas Grupo Tratado	45
4.5.2.	Proteínas grupo placebo	46
4.3.2	Proteínas Grupo Placebo.....	46
4.4	Dosagem Ureia	47
4.4.1	Ureia Grupo Tratado	47
4.4.2	Ureia Grupo Placebo.....	48
4.5	Dosagem de Cálcio.....	49
4.5.1	Cálcio Grupo Tratado	49
4.5.2	Cálcio Grupo Placebo	50
5.	DISCUSSÃO.....	51
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	54
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55
	ANEXO 1.....	60
	ANEXO 2.....	62

1. CONTEXTUALIZAÇÃO

Doença Renal Crônica (DRC) consiste em lesão renal e geralmente perda progressiva e irreversível da função dos rins. Segundo a Sociedade Brasileira de Nefrologia, a DRC vem subindo exponencialmente, em 2000 existiam 42 mil pacientes em diálise esse número cresceu para 122mil em 2016, sendo que 5, 7 mil pessoas foram transplantadas de rim, número que vem crescendo 10% ao ano¹.

O adequado funcionamento do sistema renal é essencial para a preservação da vida, uma vez que os rins são imprescindíveis à homeostase, não apenas porque eliminam produtos indesejáveis do metabolismo, como também por manter constantes a concentração extracelular de potássio e os níveis plasmáticos dos demais eletrólitos e da albumina, a pressão osmótica, o equilíbrio ácido-base do organismo, além de desempenhar papel fundamental na regulação da pressão arterial pelo sistema renina-angiotensina e das funções endócrinas, como a produção de eritropoetina, que regula a velocidade de produção das hemácias, bem como no metabolismo osteomineral pela síntese da forma ativa da vitamina D^{2, 3}.

Indivíduos em insuficiência renal (IR) retêm progressivamente os produtos do metabolismo nitrogenado, apresentando cronicamente valores plasmáticos elevados de ureia, creatinina e ácido úrico. Todas estas mudanças refletem em uma diminuição na capacidade dos rins de filtrar e excretar substâncias tóxicas ao organismo^{2, 3}.

A DRC é dividida em seis estágios funcionais, de acordo com o grau de função renal do paciente¹. (Sociedade Brasileira de Nefrologia), conforme pode ser observado no Quadro 1 e no

Quadro 2.

Quadro1- Fases da Função renal baseada no Site da Sociedade Brasileira de Nefrologia (ref: setembro 2017)¹

Fase	Sintomas	Filtração glomerular
Fase de função renal normal sem lesão renal	Grupos de risco - hipertensos, diabéticos, parentes de hipertensos, diabéticos e portadores de DRC que ainda não desenvolveram lesão renal	ritmo de filtração glomerular está acima de 90ml/min/1, 73m ²
Fase de lesão com função renal normal	Fases iniciais de lesão renal com filtração glomerular preservada.	ritmo de filtração glomerular está acima de 90ml/min/1, 73m ²
Fase de insuficiência renal funcional ou leve	Início da perda de função dos rins, níveis de ureia e creatinina plasmáticos ainda são normais	ritmo de filtração glomerular entre 60 e 89ml/min/1, 73m ²
Fase de insuficiência renal laboratorial ou moderada	Sinais e sintomas da uremia discretos, níveis elevados de ureia e de creatinina plasmáticos.	ritmo de filtração glomerular compreendido entre 30 e 59ml/min/1, 73m ²
Fase de insuficiência renal clínica ou severa	Sinais e sintomas marcados de uremia, anemia, a hipertensão arterial, o edema, a fraqueza, o mal-estar e os sintomas digestivos	ritmo de filtração glomerular entre 15 a 29ml/min/1, 73m ² .
Fase terminal de insuficiência renal crônica	Os rins perderam o controle do meio interno, o paciente encontra-se intensamente sintomático, necessidade de diálise peritoneal, hemodiálise ou o transplante renal.	ritmo de filtração glomerular inferior a 15ml/min/1, 73m ² .

De forma resumida pode-se dizer que:

Quadro 2 - Estadiamento e classificação da doença renal crônica

Estágio	Ritmo de filtração Glomerular(ml/min)	Grau de Insuficiência Renal
0	>90	Grupo de risco para DRC Ausência de Lesão Renal
1	>90	Lesão Renal com Função Renal Normal
2	60 – 89	IR Leve ou Funcional
3	30 – 59	IR Moderada ou Laboratorial
4	15 – 29	IR Severa ou Clínica
5	<15	IR Terminal ou Dialítica

Quando as consequências clínicas da IR ameaçam a sobrevivência do paciente que não respondem ao tratamento convencional, a diálise com rim artificial ou transplante de renal, são os tratamentos indicados, sendo essa condição conhecida como insuficiência renal terminal³.

Com a hemodiálise, os pacientes com insuficiência renal crônica (IRC) procuram manter um nível de qualidade de vida controlado enquanto não realizam o transplante renal⁴. Este tratamento é essencial para a manutenção da homeostase destes indivíduos. Durante as sessões de hemodiálise, as condições destes pacientes são extremamente precárias e críticas, pois precisam para sua sobrevivência, além da máquina de hemodiálise, superar suas próprias condições orgânicas fragilizadas^{4, 5} e esta condição orgânica fragilizada de indivíduos com IRC se dá pela retenção de líquidos e impurezas no sangue e pela incapacidade funcional dos rins, o que compromete todos os outros órgãos do organismo⁶.

1.1 Manifestações Orais da Insuficiência Renal Crônica

Além das condições clínicas sistêmicas já citadas, os pacientes portadores de IRC apresentam uma série de alterações na cavidade bucal decorrentes do próprio processo patológico ou do tratamento que está sendo realizado⁷.

Dentre os sinais e sintomas mais frequentes incluem-se o hálito urêmico, estomatite urêmica, diminuição da sensibilidade gustativa devido a grande concentração de ureia na saliva destes indivíduos⁶. Hemorragia gengival, devido a alterações da adesividade plaquetária⁷. Palidez das mucosas e dor na mucosa oral especialmente no dorso da língua devido ao despilamento, em decorrência do quadro anêmico apresentado pelo IRC^{8,9,10}, perda prematura de dentes, em decorrência da doença periodontal¹¹ ressecamento da mucosa oral com sintomas de boca seca e queimação como consequência da redução do fluxo salivar¹², hipoplasia do esmalte em crianças¹³, alterações ósseas como consequência do hiperparatiroidismo secundário¹⁵, baixa incidência de cárie devido a alcalinidade salivar causada pela ureia presente na saliva e a alta capacidade tampão salivar nestes pacientes¹² e maior predisposição na formação

de cálculo dental em decorrência da diminuição do fluxo salivar e uma maior deposição de cálcio na placa bacteriana ^{16, 17,18}.

Nos estágios finais da doença renal crônica (DRC), os níveis de ureia são tão altos que resultam na secreção de amônia na saliva. Em decorrência desta alcalinidade salivar, aumenta a susceptibilidade à estomatite com características clínicas semelhantes às da Gengivite Ulcerativa Necrosante. Além de eritema da mucosa bucal com pseudomembrana cinza ou ulceração gengival e da mucosa jugal; paladar metálico e perda de inserção também foram observados em 14% dos pacientes em hemodiálise (hd) ¹⁷.

A osteodistrofia renal também pode ocorrer nos estágios avançados da DRC, em consequência da glomerulonefrite e pielonefrite. Em decorrência da função tubular prejudicada pode ocorrer o hiperparatiroidismo secundário. Os níveis aumentados de paratormônio alteram o transporte de cálcio para fora da matriz osteóide, podendo ocorrer uma desmineralização do osso, observada frequentemente no crânio como áreas radiolúcidas focais circunscritas, perda de lâmina dura ao redor dos dentes, opacificação do trabeculado ósseo (semelhante a vidro fosco) e tumores marrons. Os tumores marrons aparecem como imagens radiolúcidas, uni ou multiloculares, circunscritas nos ossos gnáticos, cujo aspecto histológico se assemelha ao granuloma de células gigantes ¹⁵.

Na cavidade oral, a doença renal parece estar entre um dos principais fatores do hospedeiro, que desempenha papel importante na patogenicidade da doença periodontal através das alterações na susceptibilidade à infecção por microorganismos periodontal e/ou modificação da resposta do hospedeiro a essa doença ^{17, 18}.

O hálito urêmico apresentado na condição de nefropatia deve-se a presença de ureia na saliva que serve de substrato à ação da enzima uréase bacteriana, sendo então liberada amônia (NH₃) para o meio bucal ^{14, 17, 19, 20}. Por outro lado, o ressecamento bucal pode estar relacionado com alteração de fluxo salivar por envolvimento direto urêmico ou devido à restrição hídrica a que estes pacientes geralmente são submetidos ^{21, 22}.

Embora exista vasta literatura, citando e descrevendo as manifestações buco-dentais observadas clinicamente em pacientes nefropatas, encontramos poucos registros sobre

a correlação dessas manifestações com distúrbios metabólicos e alterações na produção e composição iônica e enzimática da saliva^{8, 9,10}.

1.2 Produção e Bioquímica salivar

A saliva é um fluido de origem glandular que recobre as superfícies bucais e possui propriedades físico-químicas extremamente variadas. A secreção salivar é induzida por estímulos psíquicos, mecânicos, físicos, químicos e biológicos, e o fluxo salivar estimulado varia de 1,0 a 1,5 ml/min. São produzidas diariamente cerca de 1,500 ml de saliva, sendo 75% pelas glândulas submandibulares, 20% pelas parótidas 5% divididos entre sublinguais e menores^{23,24}.

Uma série de funções são atribuídas à saliva. No trato digestório tem importante papel na fisiologia da digestão e na proteção das células gástricas. Na boca participa efetivamente na mastigação, fala, deglutição, sensibilidade gustativa lubrificação dos tecidos, proteção das mucosas contra a invasão de diversas substâncias, atividade antibacteriana, antifúngica e antivirótica, maturação pós-eruptiva e regulação do balanço iônico na remineralização do esmalte, deposição da película adquirida e limitação da difusão de ácidos²⁵. A ação lubrificante da saliva é reflexo da sua viscosidade que facilita os movimentos linguais e labiais durante a alimentação além de ser importante na articulação das palavras. A variação da viscosidade indica alterações na constituição salivar, particularmente, devido à secreção de glicoproteínas salivares²⁶.

A composição salivar também é muito diferenciada e inclui íons como cálcio, fosfato, bicarbonato, fluoreto, sódio e potássio, substâncias orgânicas como glicoproteínas, enzimas digestivas, glicose e ureia, além de restos alimentares, microrganismos, produtos do metabolismo bacteriano, células que descamam do epitélio oral, muco da cavidade nasal e da faringe, fluido transudato da mucosa e exsudato dos sulcos gengivais¹¹. Ela pode ser serosa, mucosa ou mista. A saliva serosa é essencialmente produzida pela parótida, com a síntese, principalmente de α -amilase, atuando principalmente durante a mastigação dos alimentos. Já as glândulas submandibulares e sublinguais secretam saliva mista com presença de mucina e albumina em mucinas sendo que submandibulares produzem uma saliva mais rica em cálcio e a saliva

mucosa, rica em glicoproteínas são secretadas predominantemente por glândulas salivares menores²⁴.

As proteínas, tais como, mucinas, imunoglobulinas, enzimas e ainda produtos nitrogenados, como ureia e amônia, atuam nas seguintes áreas gerais: os bicarbonatos, fosfatos e ureia contribuem para a modulação do pH e a capacidade tampão da saliva; as mucinas e outras glicoproteínas servem para aumentar a viscosidade da saliva, promovendo a agregação e auxiliando na remoção dos microrganismos orais, o que contribui também para a modulação do metabolismo da placa bacteriana; o cálcio, o fosfato e algumas proteínas atuam em conjunto como um fator de antisolubilidade e modulam os processos de desmineralização e remineralização dentária; as imunoglobulinas, algumas enzimas e outras proteínas desempenham uma ação antibacteriana ^{27,28} A maioria dos componentes salivares apresentam um carácter multifuncional, podendo um componente desempenhar várias funções e diferentes componentes desempenhar a mesma função.²⁸

A saliva reflete a saúde dos indivíduos e sua complexidade oferece múltiplas janelas de oportunidade para o monitoramento do bem estar geral, avaliação da saúde e doença oral, acompanhamento da progressão e tratamentos de doenças sistêmicas, avaliação de riscos e prevenção de doenças e detecção de substâncias abusivas bem como monitoramento farmacoterapêutico^{19,27, 28, 29,30,31,32,33}.

O fluxo salivar constitui um importante fator de proteção contra a presença de cárie e destruição dental, bem como de saúde gengival. Quando este se encontra reduzido, ocorre elevação do índice de cárie dental, principalmente pela redução da capacidade tampão e incapacidade de remoção mecânica do biofilme aderido à superfície dental ^{30,31}. A hipossalivação caracteriza-se por uma redução acentuada de fluxo salivar geralmente associada à xerostomia, que se trata da sensação de boca seca de que o paciente se queixa (“xeros” = seca; “stoma”= boca). Considera-se que um indivíduo sofre de hipossalivação quando os níveis de saliva não estimulada se encontram abaixo de 0,1 mL/min e níveis de saliva estimulada abaixo de 0,7 mL/min ³⁴.

Existe uma ampla variabilidade de bactérias na cavidade oral, algumas das quais são parte integrante da microflora oral, enquanto outras apenas estão presentes por curtos períodos de tempo. Estes potenciais invasores, em situações normais, confrontam-se com várias proteínas antimicrobianas presentes na saliva³⁵. Proteínas humanas como as

lactoperoxidases, lisozimas, lactoferrinas, mucinas, histatinas, defensinas, imunoglobulinas (IgA) e glicoproteínas ricas em prolina, constituem a primeira linha de defesa contra os microrganismos invasores presentes na saliva. Cada uma das referidas proteínas desempenha funções específicas de ação antibacteriana, podendo mais de uma desempenhar a mesma função.³⁶

1.2.1 Bioquímica salivar dos portadores de insuficiência renal crônica

O pH fisiológico da saliva está em torno de 6, 9 e sua variação está relacionada com o pH do biofilme, já que os ácidos produzidos pela digestão de carboidratos fermentáveis, se dissiparão da placa para a saliva e a capacidade tampão salivar devolverá a homeostase com a manutenção do pH salivar através do sistema carbonato-bicarbonato, fosfato e proteínas ³⁷. Nos pacientes com IRC, o pH salivar é mais alto, devido ao aumento da concentração de ureia que torna a saliva mais alcalina.

O cálcio tem íntima relação com a cárie dental, visto que esse está relacionado à manutenção da hidroxiapatita do tecido dentário, porém, estudos demonstraram que existe correlação entre a concentração de cálcio salivar e doenças periodontais. Indivíduos com elevada concentração de cálcio salivar são afetados por periodontite, entretanto existe a relação inversa: apesar de haver a periodontite, pessoas que possuem alta taxa de cálcio salivar podem ter dentes intactos, ou seja, sem cárie. Relaciona-se o aumento do cálcio com osteodistrofia renal que resulta em uma desordem no metabolismo do cálcio ³⁸.

Os níveis de ureia são tão altos que resultam na secreção de amônia na saliva. Essas concentrações diminuem com a hemodiálise, ocorrendo possivelmente devido a difusão passiva do soro através das glândulas salivares, o que torna a análise da ureia salivar importante para avaliar a eficácia da hemodiálise ²⁷. Em decorrência desta alcalinidade salivar, aumenta a susceptibilidade à estomatite com características clínicas semelhantes às da Gengivite Ulcerativa Necrosante. A ureia salivar é excretada especialmente pelo túbulo intralobular estriado das glândulas salivares¹⁶. Estudos demonstraram que os DRC apresentam uma maior formação de cálculo salivar

relacionado à alta da concentração de ureia acompanhada da diminuição do fluxo salivar^{39, 40}.

Quanto a presença das proteínas totais, que possuem a capacidade de proteção dos tecidos bucais, há controversos resultados na literatura, Eigner et al⁹, relatam aumento da concentração dessas, por sua vez Mancini ³⁷não encontrou diferença entre concentração das proteínas totais nas salivas de indivíduos normais comparados com doentes renais.

Nos últimos anos, a saliva está sendo cada vez mais empregada como auxiliar no diagnóstico e monitoramento da terapêutica de doenças sistêmicas que afetam a função das glândulas salivares e/ou composição salivar, tais como a síndrome de Sjögren, cirrose alcoólica, doença celíaca, infecção pelo HIV, fibrose cística, sarcoidose, diabetes *mellitus* e doenças do córtex adrenal. Por ser um meio de diagnóstico não invasivo, indolor, de fácil obtenção e aceitação pelos pacientes, os testes salivares estão se tornando mais comuns e assim a saliva está sendo empregada como fluido biológico para detecção de diferentes “marcadores biológicos”, tais como eletrólitos, hormônios, enzimas, anticorpos, lipídios e proteínas salivares com aplicações na medicina esportiva e forense, endocrinologia, pediatria, veterinária, fisiologia e imunologia^{20, 31, 32}.

Dessa forma, hoje podemos afirmar que existe um consenso de que a saliva total ou glandular pode ser utilizada no diagnóstico de um grande número de doenças orais e sistêmicas ^{20,29,30,31}.

1.3 Fotobiomodulação e estímulo salivar

O tratamento para as alterações salivares ainda permanece uma incógnita, principalmente àqueles relacionados às doenças sistêmicas crônicas ^{37, 41}. No entanto, algum tipo de protocolos para o estímulo do fluxo salivar tem sido proposto, como o mecânico e medicamentoso⁴¹. Além disso, as terapias auxiliares como a homeopatia e o uso da luz laser, atualmente também têm sido investigadas^{42, 43, 44}.

Experimento realizado em animais, onde o laser de baixa intensidade foi aplicado, em diferentes exposições radiantes(4 e 8 J/cm²), mostrou um aumento das proteínas totais da saliva, porém sem ocorrerem mudanças morfológicas na mesmas⁴².

Locar et al 2011, após a fotobiomodulação das glândulas salivares em pacientes idosos com xerostomia, notou-se um aumento de volume salivar significativo, quando comparado com o período antes do laser e quando comparado com pacientes que foram estimulados com ácido cítrico. Esse estudo demonstrou que já no primeiro dia de aplicação do laser Ga-As emitindo em 904nm, irradiação de 246 mW/cm² com exposição radiante de 29,5 J/cm², por 102 segundos, na região glândulas salivares maiores extraoralmente por 10 dias consecutivos, o fluxo salivar aumentou de forma linear ao longo do tempo, com volume inicial médio de 0,05 mL e final de 0,13 mL.⁴³

Em paciente com síndrome de Sjogren, Simões *et al*, aplicaram laser 780 nm, 3,8 J/cm², 15mW, três vezes por semana durante 8 meses e obtiveram uma melhora consistente referente a queixa do paciente, além de significativa melhora do fluxo salivar⁴⁴. Em pacientes com síndrome da ardência bucal a fotobiomodulação com laser de 660 nm, 40 mW, 20 J/cm², 0,8 J/ponto, por 10 segundos sem região das glândulas salivares intraoralmente, também se mostrou eficiente quando a melhora dos sintomas em até 58%⁴¹.

Palma et al em 2017, avaliaram o efeito da fotobiomodulação das glândulas salivares em pacientes com xerostomia devido ao tratamento radioterápico para câncer de cabeça e pescoço. Vinte e nove pacientes, foram submetidos a fotobiomodulação das glândulas maiores, por extraoral, com laser diodo, Índium-Gallium-Alumínio-fósforo, 808 nm, 0,75 W/cm², 30 mW, área de 0,04 cm², 7,5 J/cm², 10s, 0,3 J. A fotobiomodulação apresentou resultados positivos para o aumento do volume salivar e a melhora da qualidade de vida do paciente ⁴⁵.

Outro estudo utilizando a fotobiomodulação para tratamento da xerostomia em pacientes irradiados, foi realizado por Gonelli et al em 2016, onde 17 pacientes receberam o tratamento em três sessões por semana, num total de 21 sessões. Os parâmetros utilizados foram, laser de diodo Índium-Gallium-Alumínio-Fósforo com pontos intraorais nas regiões de glândulas salivares maiores de 660 nm, 40 mW, 10 J/cm², área de 0,04 cm², 10s e extraoral de 780 nm, 15 mW, 3,8 J/cm², área de 0,04 cm² por 10s, o estudo obteve resultados significantes maiores para o fluxo salivar em comparação aos pacientes que não receberam a terapia⁴⁶.

Terlevic et al em 2016, avaliaram 43 pacientes com xerostomia induzida por medicação, que foram divididos em dois grupos, o grupo tratado foi submetido a

fotobiomodulação das glândulas salivares durante 10 dias com laser gálio-alumínio-arseneto (GaAlAs) 830 nm e ocorreu um aumento significativo no fluxo salivar não estimulado dos pacientes tratados ⁴⁷.

1.4 Justificativa

Apesar da existência de diversos relatos clínicos sobre as complicações sistêmicas dos indivíduos portadores de doença renal, poucos são os trabalhos encontrados na literatura, e muitas vezes com resultados conflitantes, que estudaram e analisaram a influência do comprometimento renal na produção e composição da saliva, especialmente na concentração de cálcio, fosfato e proteínas. Nenhum trabalho foi realizado relatando os efeitos da fotobiomodulação das glândulas salivares de pacientes com insuficiência renal crônica.

Portanto há a necessidade de um melhor conhecimento e entendimento das relações existentes entre doenças sistêmicas, especialmente da nefropatia e a cavidade bucal, tendo em vista que a população de pacientes com doença renal crônica vem aumentando, assim como a frequência destes nos consultórios odontológicos, avaliando as alterações no fluxo salivar após fotobiomodulação das glândulas salivares maiores.

1. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral:

O objetivo deste ensaio clínico controlado randomizado é avaliar os efeitos da fotobiomodulação na produção salivar de pacientes com insuficiência renal crônica.

2.2 Objetivos Específicos:

- a. Obter dados quantitativos e qualitativos do fluxo salivar de pacientes com insuficiência renal crônica, estimulado e não estimulado antes e após a fotobiomodulação.
- b. Avaliar as principais queixas relacionadas à saúde bucal de pacientes insuficientes renais crônicos.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Ética

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Nove de Julho(CAAE: 56750516.1.0000.5511 (Número do Parecer: 1.587.339, Data da Relatoria: 13/06/2016).

3.2 Local do Estudo

Inicialmente os pacientes foram submetidos a um exame clínico (anamnese) e prontuário devidamente preenchido para serem posteriormente encaminhados para o tratamento odontológico necessário na Universidade Nove de Julho. O atendimento dos pacientes foi realizado no centro de hemodiálise do HCFMUSP.

3.3 Desenho do Estudo

Trata-se de um ensaio clínico cego, randomizado, controlado. Será exigido a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido de todos os participantes, sendo permitido o afastamento a qualquer tempo sem qualquer ônus.

3.4 Perfil da população

Após anamnese e a assinatura do TCLE os pacientes foram submetidos aos questionários de autopercepção de saúde bucal e de sintomas de salivação. Em seguida foi feito o exame físico e a sialometria inicial. Após a sialometria inicial os pacientes foram randomizados por blocos nos grupos controle ou fotobiomodulação, conforme pode ser observado na Figura 1

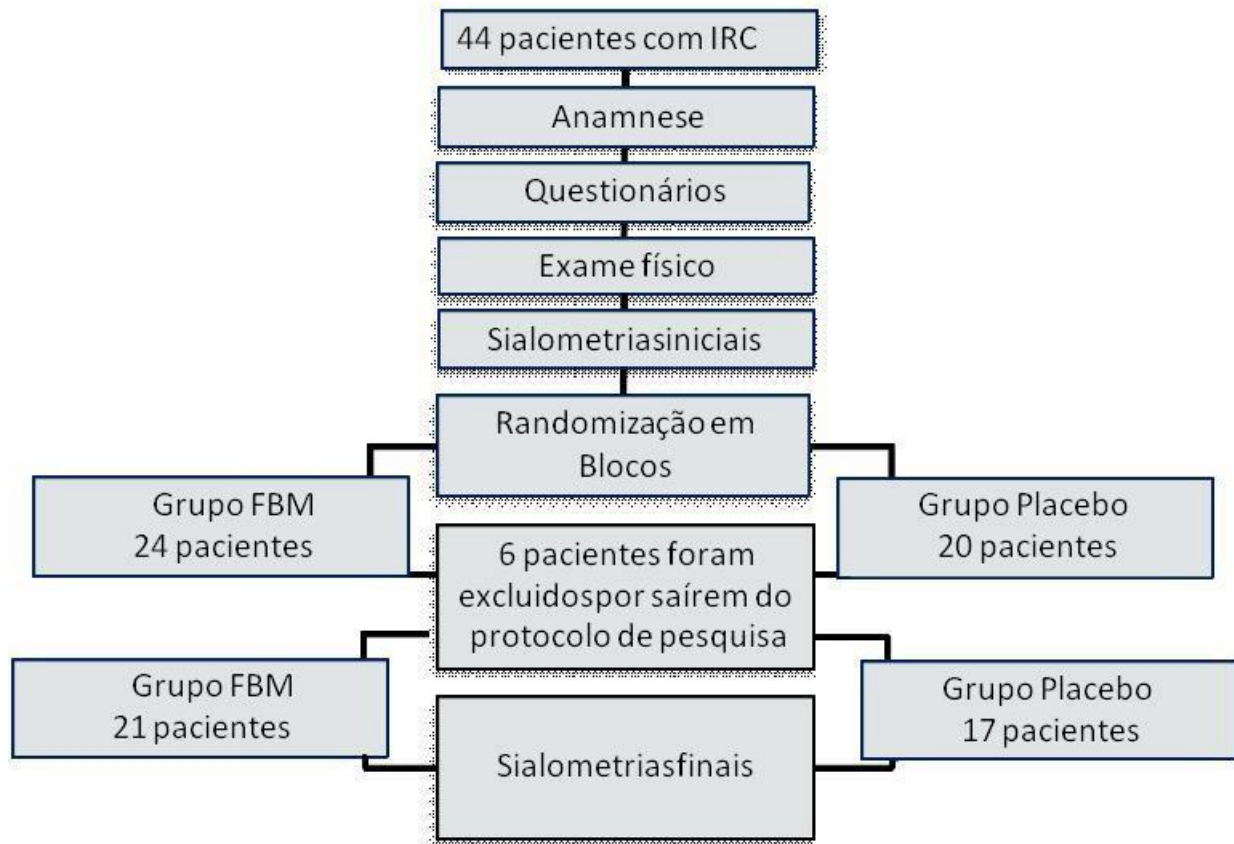


Figura 1- Fluxograma do experimento realizado

Os detalhes de cada etapa do experimento podem ser observados nos tópicos a seguir.

3.5 Critério de Inclusão

- Estar estáveis sem estarem descompensados do ponto de vista cardiopulmonar e neurológicos;
- Estar sem hemorragias ativas, sem distúrbios de coagulação atuais e com controle da anemia ($Hb > 10,9$ g/dl e Hematócrito > 33);
- Estar sem processos infecciosos agudos sistêmicos atuais;
- PA s < 140 mmHg e PAd < 90 mmHg em pelo menos duas aferições em duas diálises subsequentes;
- Estar sem sintomas de hipervolemia, ou próximos ao peso seco (peso pós diálise em pelo menos duas sessões).
- Ser maior de 18 anos
- Ser capaz de compreender e assinar o TCLE

3.6 Critério de Exclusão

- Pacientes renais crônicos sem condições para o tratamento odontológico no mês de encaminhamento para o serviço de odontologia, a saber: internados em UTI, instabilidade hemodinâmica, sinais e sintomas de síndrome urêmica relacionados com os sistemas cardiovascular e neurológico, com processos infecciosos sistêmicos agudos, com doença cardiovascular aguda, PAs>141 mmHg e/ou PAd>91 mmHg, com anemia importante (Hb<11 g/dl e Hto<33%)
- aqueles que apresentem qualquer tipo de fotossensibilidade.
- Pacientes menores de 18 anos
- Pacientes gestantes

3.7 Riscos

Não há relatos na literatura de efeitos adversos do uso de terapia com luz de baixa intensidade, entretanto um leve desconforto é esperado, inerente a qualquer procedimento odontológico, devido à manipulação do paciente.

3.8 Benefícios

Esperava-se que, com a utilização da fotobiomodulação das glândulas salivares aumenta-se o fluxo salivar do paciente e com isso de todas suas funções, com a melhora do quadro xerostomia e a melhora da qualidade da saliva produzida.

3.9 Cálculo Amostral

O desfecho primário do trabalho é a sialometria. Tal variável possui uma distribuição normal. Para o caso não estimulado o effect size foi de 1.0666 e no caso estimulado foi de 0.9763. A figura abaixo mostra o poder do teste em função do tamanho amostral para o grupo laser.

A análise do poder indica que a partir de 11 pacientes o poder do teste será $1-\beta > 0.80$. Com 21 pacientes, o poder do teste para a coleta estimulada foi de $1-\beta = 0.9890$ e para a coleta não estimulada foi de $1-\beta = 0.9963$. Figura 2

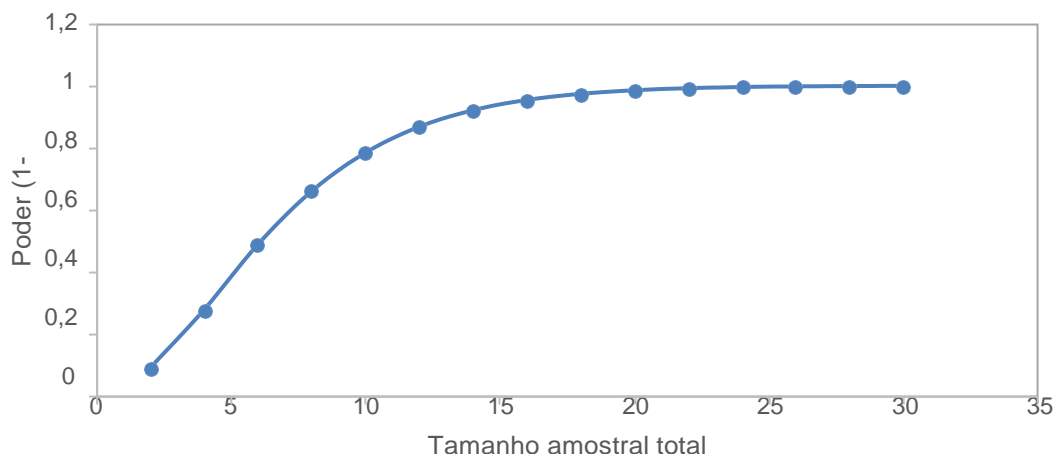


Figura 2 - Gráfico referente ao Cálculo amostral

3.10 Avaliação clínica: anamnese, aplicação de questionário

Foram aplicados questionários validados de auto percepção da saúde oral (GOHAI)⁴⁸Quadro 3 e de percepção dos sintomas relacionados com a função das glândulas salivares, sendo que esses questionários foram adaptados para a população pesquisada neste projeto⁴⁹.

Quadro 4

3.11 Avaliação Clínica: Exame Físico

Para avaliação clínica, utilizamos o critério clínico para o diagnóstico de hipofunção das glândulas salivares, descrito por Navazesh et al em 1992 ⁵⁰.

3.11.1 Desidratação Labial

A presença de desidratação e fissuras nas comissuras e/ou vermelhão dos lábios foram graduadas em⁵⁰: Quadro 5

Quadro 5 - Score da avaliação clínica da mucosa labial

0	normal/sem alteração
1	desidratação do vermelhão do lábio
2	tecido desidratado e/ou fissurado/rachado
3	queilite angular, eritema ou fissuras na comissura com lesões de origem não traumática

3.11.2 Desidratação da Mucosa Oral

A avaliação da desidratação da mucosa oral será graduada em⁵⁰ Quadro 6

Quadro 6 - Score da avaliação clínica da mucosa bucal

0	normal/sem alteração
1	Aparentemente ressecada, mas os tecidos não aderem na espátula de madeira
2	Aparentemente ressecada, mas os tecidos aderem na espátula de madeira
3	Aparentemente ressecada, mas os tecidos aderem na espátula de madeira, com desaparecimento da papila das parótidas.

3.12 Sialometria

As sialometrias foram realizadas sempre no mesmo horário, antes do início da sessão de hemodiálise e os pacientes foram orientados a não comer, beber e nem realizar a higiene bucal pelo menos uma hora antes dos exames. Utilizamos a técnica preconizada por Conceição *et al* 2006 ⁵¹, sendo realizadas primeiramente a coleta salivar não estimulada. O paciente permaneceu sentado, com a cabeça inclinada para frente, um tubo coletor milimetrado posicionado abaixo do lábio inferior, durante 5 minutos, toda a saliva produzida sendo depositada no tubo e logo na sequência a coleta da saliva estimulada, com o paciente na mesma posição, um pedaço de silicone foi fornecido ao paciente, que o mastigou e toda a saliva produzida durante o período de 5 minutos foi dispensada em outro tubo idêntico ao primeiro, conforme pode ser observado na Figura 3. Na técnica relatada por Conceição, pinga-se dimeticona na saliva para que ela não espume, porém, não utilizamos a dimeticona para que não houvesse interferência nos resultados da bioquímica, a saliva foi resfriada imediatamente após a coleta e posteriormente congelada em freezer-80° C , para posterior medida da quantidade, alicotagem e realização da bioquímica. A mensuração do volume de saliva coletado foi observado considerando a graduação do frasco e essa foi confirmada no momento da alicotagem em Eppendorf.



Figura 3- A -Tubo coletor milimetrado, B- Cronometro, C- Coleta de saliva

3.13 Análise Bioquímica

Realizamos três diferentes análises bioquímicas: Dosagem de proteínas totais, ureia e cálcio salivar.

Para realização destas utilizamos Kits da Bioclin®, testes colorimétricos: Proteínas Totais Monoreagente ref. K031, Ureia Enzimática ref. K047 e Cálcio Arsenazo IIIref. K051.

Os testes foram realizados conforme orientação do fabricante, as amostras foram lidas em espectrofotômetro no comprimento de onda indicado pelo fabricante. A dosagem bioquímica foi realizada em todas as amostras em triplicata e do valor dessas realizada uma média.

3.14 Randomização dos Grupos e Protocolo de Fotobiomodulação

- Grupo Tratado - 21 pacientes foram submetidos a fotobiomodulação com Laser Diodo (DMC®), AsGaAl, comprimento de onda de 808nm, potência útil de 100 mW, 4 J, 40 s, por ponto, com três pontos intraorais e três pontos extraorais na região de parótidas e dois pontos intraorais e extraorais nas regiões de submandibulares e sublinguais. Num total de 20 pontos Figura 4 . As devidas medidas de segurança foram adotadas, com o uso dos óculos de proteção para o paciente e para o operador. Os pacientes foram submetidos a sialometria inicial, logo na sequência fotobioestimulação, sete dias depois nova fotobioestimulação e 14 dias depois a terceira sessão de fotobioestimulação e a sialometria final. Quadro 7.
- Grupo Placebo - foram alocados 17 pacientes, que foram submetidos a simulação da aplicação de laser no local das glândulas, utilizando o mesmo protocolo, com tempo igual, porém o laser estava desligado. Os pacientes de foram submetidos a sialometria

inicial, logo na sequência fotobioestimulação, sete dias depois nova fotobioestimulação e 14 dias depois a terceira sessão de fotobioestimulação e a sialometria final.



Figura 4 - Pontos fotobiomodulados

Quadro7- Paramêtros da fotobiomodulação.

	Laser Infra-Vermelho
Comprimento de onda central (nm)	808
Largura espectral FWHM (nm)	2
Modo de funcionamento	Contínuo
Potência máxima média (mW)	100
Polarização	aleatório
Diâmetro de abertura(cm)	0.1888
Irradiância na abertura (mW/cm^2)	3571
Perfil do feixe	Multimodo
Área do feixe (cm^2)	0,028
Irradiância no alvo (mW/cm^2)	3571
Tempo de exposição (s)	40s por ponto
Exposição Radiante (J/cm^2)	142
Energia Radiante(J)	4

Números de pontos irradiados	20
Área irradiada (cm ²)	0.56 / sessão
Técnica de aplicação	Contato
Número de sessões e frequência	3/ 1 vezes por semana
Energia Total Irradiada (J)	240

3.15 Análise Estatística

Como a saliva dos pacientes serão comparadas em momento inicial e final apresentaram uma distribuição normal, portanto foram apresentados como média \pm desvio padrão, quando aplicáveis. Para a comparação dos grupos será utilizado o teste t de Student.

Todos os testes são bicaudais e o nível de significância adotado será $\alpha = 0.05$

3. RESULTADOS

4.1 Perfil da População

Iniciaram este estudo 44 pacientes destes 24 foram alocados no grupo tratado, porém permaneceram até a conclusão do trabalho 21 pacientes, sendo 13 homens e 8 mulheres.

No grupo placebo 20 pacientes foram alocados sendo que 17 permaneceram até a conclusão do estudo, sendo 12 homens e 5 mulheres. Quanto aos dados coletados em anamnese, nossa população apresentou as características mostradas na Tabela 1

Tabela 1- Dados demográficos da amostra estudada.

Dados demográficos	Grupo Tratado	Grupo Controle		p (test t)
sexo	8 mulheres – 13 homens	5 mulheres – 12 homens		0,586
Idade	Média 44,15	Média 47,0	mínima 19 – máxima 77	0,607
Tempo de diagnóstico	Médio 11,63	Médio 10,05	mínimo 0,6 - máximo 37	0,597
Hipertenso	85%	82%		0,784
Diabético	40%	29%		0,406

Sabe-se que a hipertensão arterial é a principal causa da DRC e a diabetes a segunda principal causa ^{1, 53}, o perfil da nossa população estudada está de acordo com o índice da população de RC.

4.1.1 Questionário de autopercepção da saúde oral

Quando avaliados os resultados do questionário sobre percepção da saúde bucal, notamos que os pacientes em sua maioria relataram que consideram que a Insuficiência Renal interfere em sua saúde bucal Figura 5 e acreditam que sua condição bucal está ruim Figura 6. Relacionaram seus problemas odontológicos com o início da doença renal crônica Figura 77 e entre a alteração mais relatada foi a sensação de boca seca, conforme pode ser observado na Figura 7



Figura 5- Pergunta 1 do questionário de autopercepção de saúde bucal



Figura 6 - Pergunta 2 do questionário de autopercepção de saúde bucal

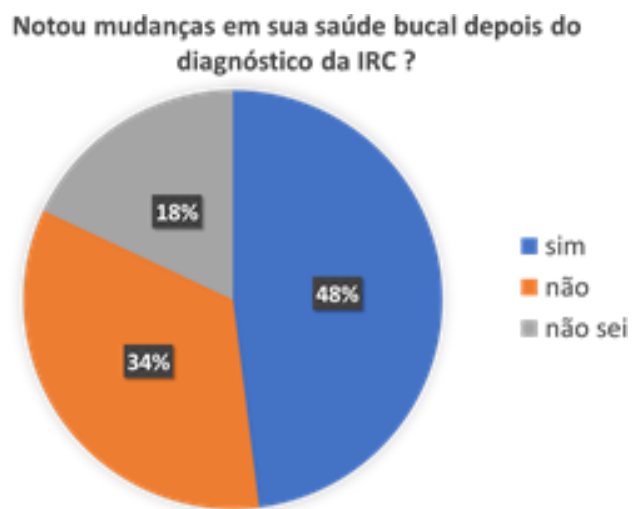


Figura 7- Pergunta 3 do questionário de auto percepção de saúde bucal

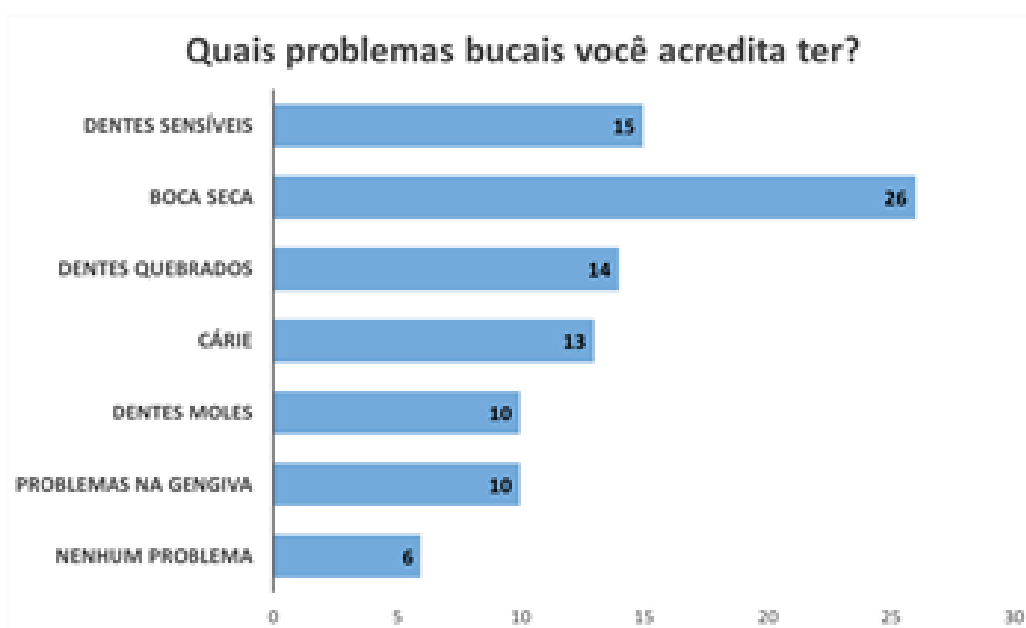


Figura 8- Pergunta 4 do questionário de auto percepção de saúde bucal

4.1.2 Questionário dos Sintomas Relacionados à Função das Glândulas Salivares

Neste questionário foi aplicado para a avaliação da relação de sintomas com a função das glândulas salivares, considerando respostas positivas para questões:

Porcentagem de pacientes que derão pelo menos uma resposta positiva para as três questões

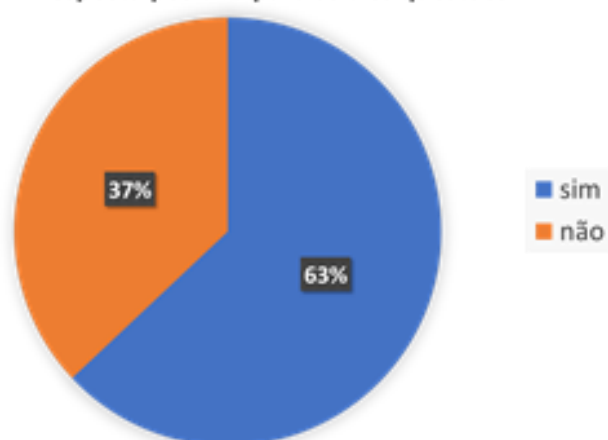


Figura 9- Porcentagem de resposta positiva

Você tem a sensação diária da boca seca por mais que 3 meses?

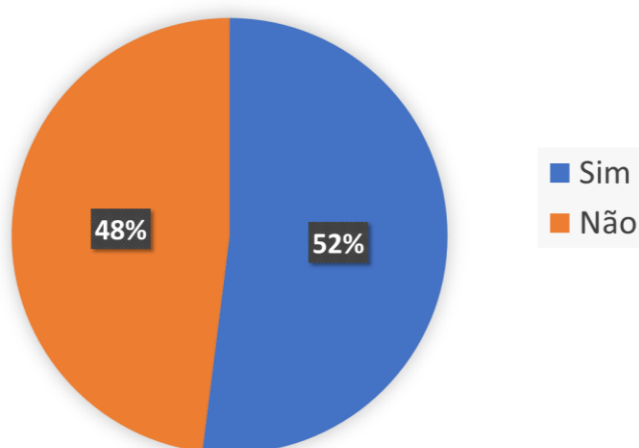


Figura 10- Pergunta 1 do questionário da função da glândula salivar

Você tem inchaço em glândulas salivares recorrentes ou persistentes?

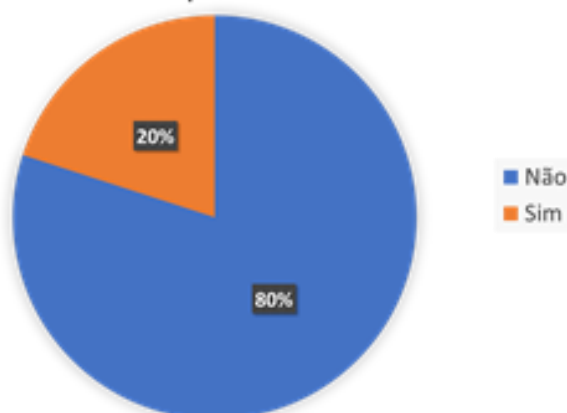


Figura 11- Pergunta 2 do questionário de função da glândula salivar

Você frequentemente ingere líquidos para ajudar a engoleir alimentos?

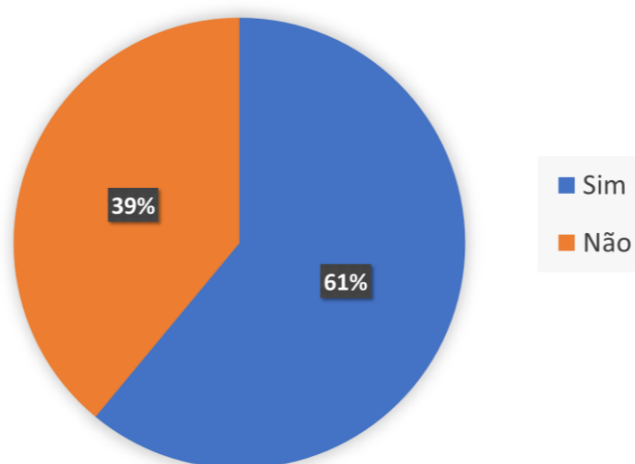


Figura 12- Pergunta 3 do questionário de função da glândula salivar

Quando avaliados os resultados das respostas dadas pelos pacientes referentes à sintomas bucais relacionados a função das glândulas salivares notamos que 63% dos pacientes tiveram pelo menos uma resposta positiva para as perguntas, conforme pode ser observado na figura 9.

Avaliando individualmente cada uma das respostas notamos que a maioria dos pacientes (52%) deram respostas positivas quando questionados quanto a sensação de boca seca (Figura 10) enquanto a necessidade de ingestão de líquidos durante as refeições (61%), figura 12, porém a maioria dos pacientes (80%), não notaram aumento de volume das glândulas salivares, conforme pode ser observado na figura 11.

4.1.3 Avaliação clínica

Após a realização dos questionários, os pacientes foram submetidos a exame físico intraoral geral e exame direcionado a avaliação da desidratação da mucosa oral (Figura 13) e um score foi aplicado conforme o Quadro 8.

Entre os pacientes avaliados 55% não apresentaram alterações clinicamente perceptíveis da mucosa bucal, em 36% dos pacientes notamos clinicamente as mucosas com aparência ressecada, porém quando realizado o teste para verificar se a espátula de madeira aderiu a esta mucosa essa não aderiu, já em 7% além da aparência clínica de ressecamento, ocorreu também a aderência da espátula na mucosa e nos 2% restantes, além de apresentarem as características anteriores, ainda apresentaram o desaparecimento da papila do ducto das parótidas.

Foram avaliados clinicamente também em relação a presença de desidratação labial e a presença de fissuras em comissura e vermelhão do lábio (Figura 14) e para essa avaliação também foi aplicado o score do quadro 9, nesta avaliação a maioria dos pacientes (57%) apresentaram desidratação do vermelhão do lábio, 32% nenhuma alteração e 11% além da presença da desidratação apresentaram também a presença de fissuras. O resultado na avaliação clínica está de acordo com os resultados dos questionários, já que confirmam a presença da desidratação oral que foi a queixa da maioria dos pacientes nos questionários.

Avaliação Clínica da desidratação da mucosa oral

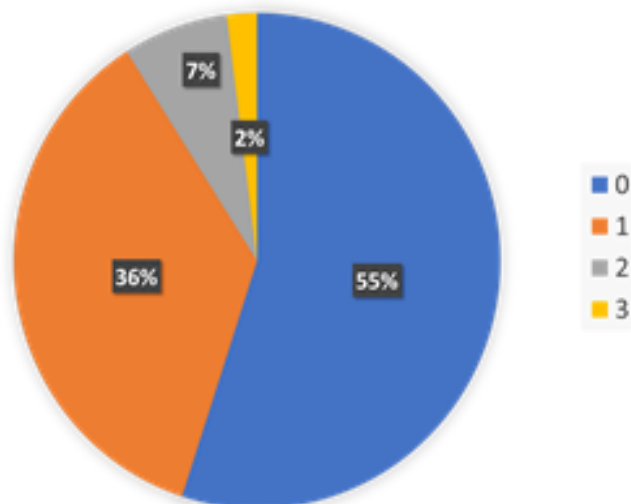


Figura 13 - Avaliação clínica referente a desidratação da mucosa oral

Quadro 8 - Score da avaliação da desidratação da mucosa oral

0	normal/sem alteração
1	Aparentemente ressecada mais os tecidos não aderem na espátula de madeira
2	Aparentemente ressecada mais os tecidos aderem na espátula de madeira
3	Aparentemente ressecada mais os tecidos aderem na espátula de madeira, com desaparecimento dos ductos das parótidas.



Figura14 - Avaliação clínica da desidratação labial e presença de fissuras nas comissuras e vermelhão do lábio

Quadro 9 - Score da avaliação da desidratação e presença de fissura na comissura e vermelhão do lábio

0	normal/sem alteração
1	desidratação do vermelhão do lábio
2	tecido desidratado e/ou fissurado/rachado
3	queilite angular, eritema ou fissuras na comissura com lesões de origem não traumática

4.2 Resultado da Sialometria

4.2.1 Sialometria Pacientes Grupo Tratado

A análise estatística do volume salivar dos pacientes que foram submetidos a fotobiomodulação das glândulas salivares mostraram que ocorreram diferenças estatísticas significantes no volume salivar não estimulado e saliva estimulada, sendo que a volume salivar final (após as três aplicações do laser) foi maior em relação ao volume inicial, tanto na saliva não estimulada, volume médio inicial de 3,06 ml para 3,83ml um aumento de 25,16%(p = 0,0266, teste t) quanto para saliva estimulada, volume médio inicial de 3,50ml para 4,40 ml um aumento de 25,71%(p = 0,0139, teste t), figura 15.

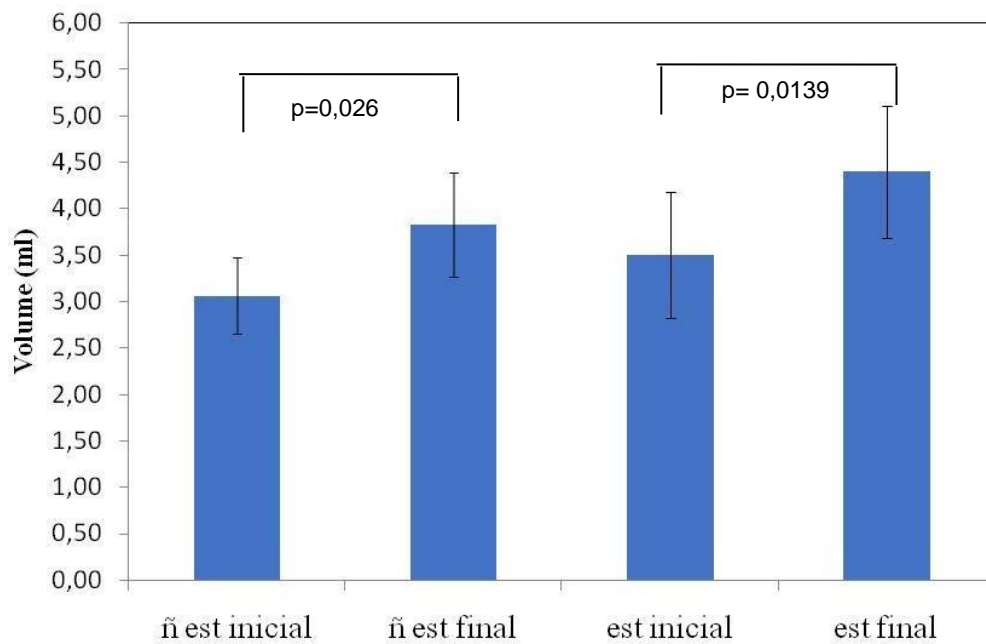


Figura 15- Fluxo salivar apresentado, comparando a coleta de saliva estimulada e não estimulada inicial e após fotobiomodulação - grupo tratado

4.2.1 Sialometria Pacientes Grupo Placebo

O grupo placebo não mostrou diferenças estatísticas, quando comparados os volumes inicial e final tanto da saliva não estimulada. Sendo que o volume inicial médio da saliva não estimulada foi de 2,56 ml e o volume final médio de 2,58 ml, ($p = 0,462$, test t) e a saliva estimulada o volume inicial foi de 2,68 ml e o volume final de 2,85 ml ($p = 0,552$, test t), não ocorrendo diferença estatística, conforme pode ser observado na Figura 1616.

Avaliando os resultados do grupo placebo, conseguimos constatar que o laser que interferiu no volume salivar do grupo tratado, uma vez que quando comparados o volume da saliva não estimulada inicial entre os grupos tratado e placebo, não houve diferença significativa ($p = 0,313$, test t) e quando comparado o volume da saliva estimulada inicial entre os grupos tratado e controle ($p = 0,297$, test t), constatamos que os pacientes de ambos os grupos se encontram em condições sistêmicas semelhantes, no início da pesquisa, o que mostra que os grupos estavam pareados entre si.

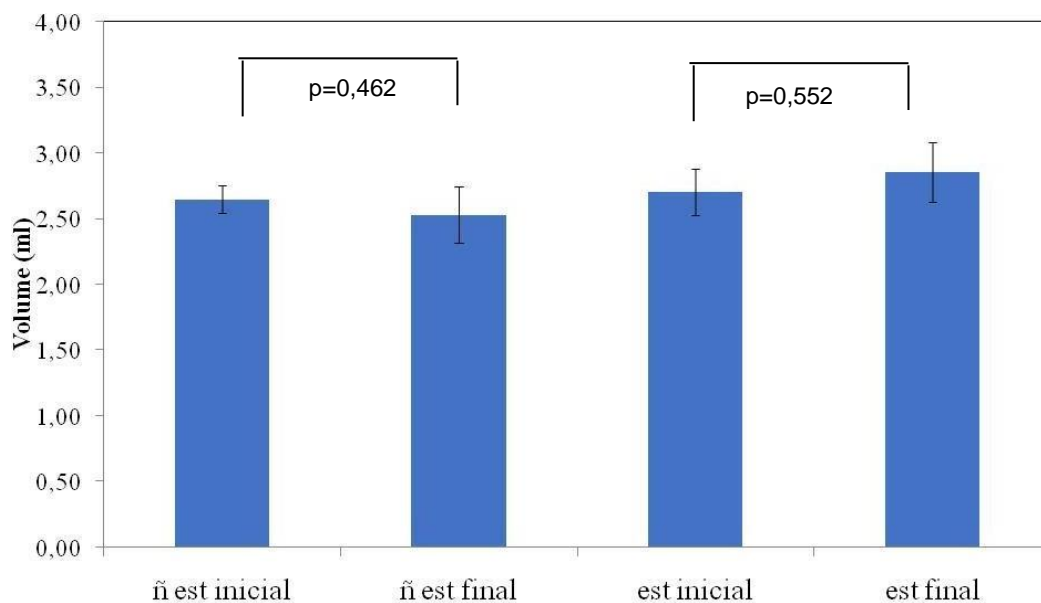


Figura 16- Fluxo salivar apresentado, comparando o volume de saliva estimulada e não estimulada, inicial e após simulação da fotobiomodulação - grupo placebo

4.3 Dosagem Proteínas Totais

Realizamos a dosagem das proteínas totais de todas as amostras em triplicatas e tivemos o cuidado de realizar a leitura das amostras, que seriam comparadas entre si, numa mesma placa.

4.3.1 Proteínas Grupo Tratado

Quando comparados os resultados da dosagem de proteínas do grupo tratado antes e após o laser, não houve diferença estatisticamente significativa. A dosagem na saliva não estimulada foi de inicial 3,47 g/dL e laser de 2,99 g/dL ($p=0,222$, test t) e na saliva estimulada inicial foi de 2,65 g/dL e laser de 2,37 g/dL ($p=0,687$, test t), não ocorreram diferenças estatísticas entre a saliva inicial e laser em ambos os tipos de coleta, conforme pode ser observado na Figura 17.

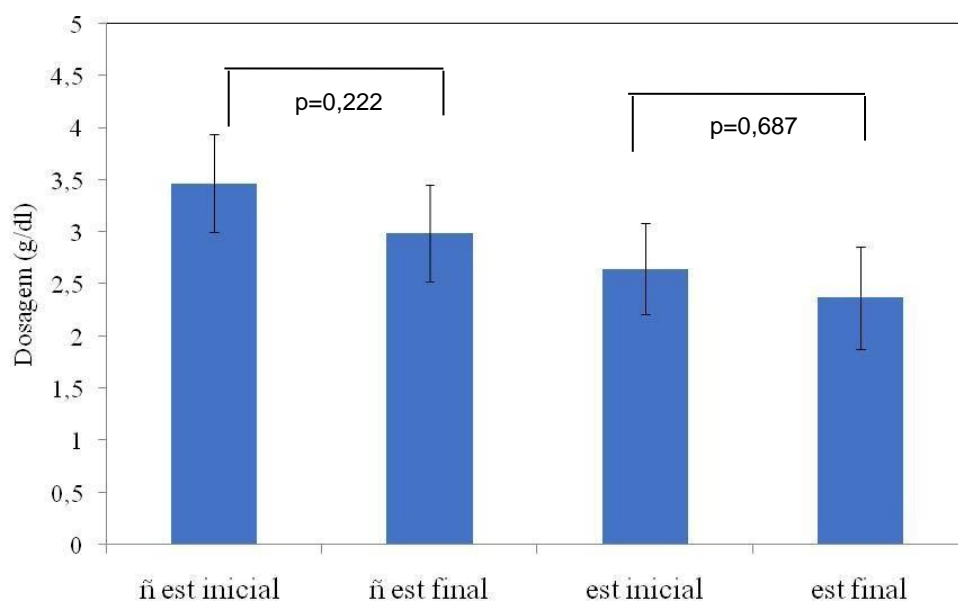


Figura 17- Dosagem de proteínas totais comparando a saliva estimulada e não estimulada inicial e final, após fotobiomodulação

4.5.2. Proteínas grupo placebo

4.3.2 Proteínas Grupo Placebo

Quando comparadas as dosagens iniciais e finais de proteínas totais das salivas dos pacientes do grupo placebo também não houve diferença estatisticamente significativa, sendo a dosagens da saliva não estimulada inicial de 3,35 g/dL e laser de 2,93 g/dL ($p = 0,555$, test t) e estimulada inicial de 3,83 g/dL e laser 3,44 g/dL ($p = 0,536$, test t), conforme *Figura 18*.

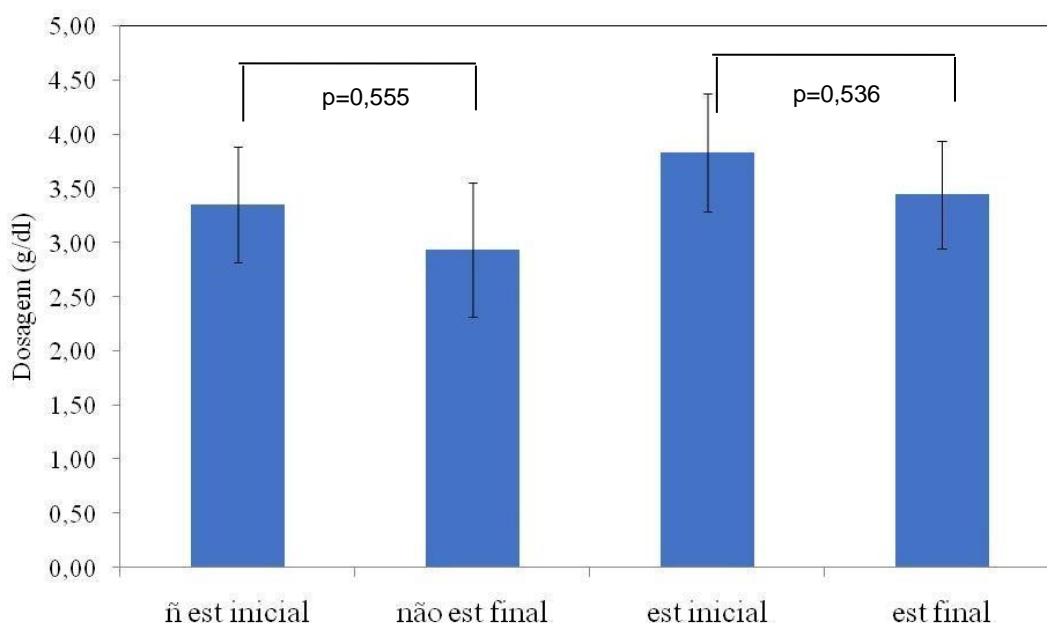


Figura 18- Dosagem de proteínas totais comparando a saliva estimulada inicial e final, após simulação da fotobiomodulação

Após realizar as dosagens das proteínas totais de ambos os grupos, notamos que a fotobiomodulação das glândulas salivares de pacientes RC não modificou a quantidade de proteínas na saliva.

4.4 Dosagem Ureia

A dosagem de ureia também foi realizada em triplicata, respeitando as orientações do fabricante do Kit.

4.4.1 Ureia Grupo Tratado

Na dosagem de ureia salivar notamos que ocorreu diferença estatisticamente significativa quando comparadas as dosagens das salivas iniciais e após o laser.

Para saliva não estimulada inicial de 152,50 mg/dL e não estimulada laser 114,24 mg/dL uma diminuição de 25,08% na dosagem de ureia ($p = 0,051$, test t). E na saliva estimulada inicial foi de 121,07 mg/dL e laser 94,14 mg/dL uma diminuição de 22,24% ($p = 0,005$, test t) conforme Figura 19.

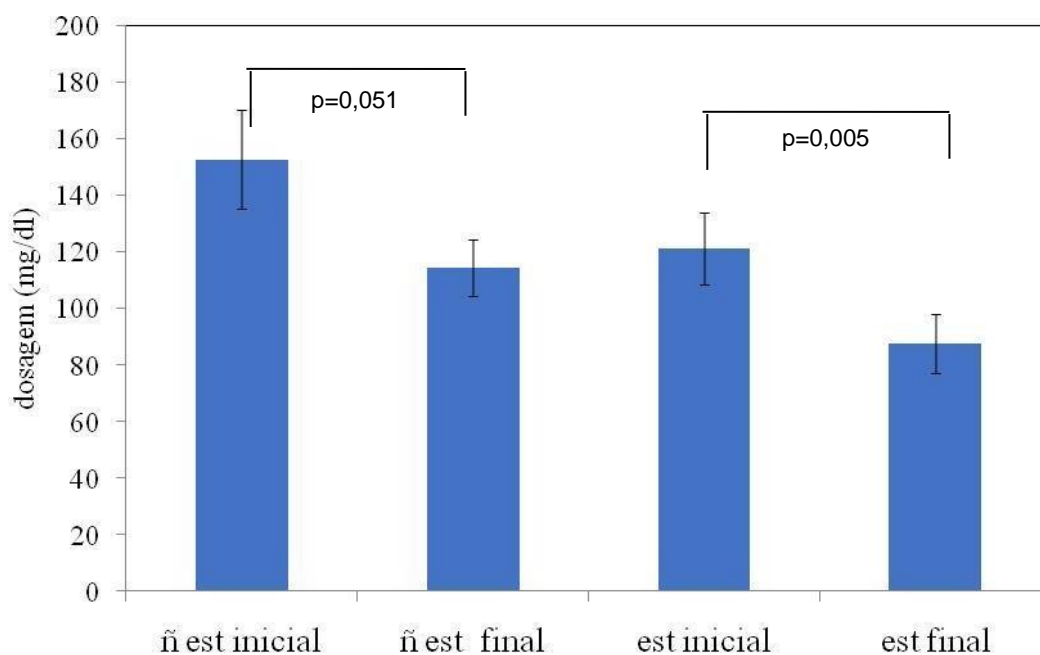


Figura 19- Dosagem de ureia comparando a saliva estimulada e não estimulada inicial e final, após fotobiomodulação

Nossos resultados da dosagem de ureia salivar são compatíveis com outros resultados citados na literatura, valor médio de 105 mg/dL sendo que a dosagem em pacientes saudáveis está em torno de 20 mg/dL⁴⁰, o que mostra que o método que utilizado em nosso trabalho, foi eficaz para mensuração da ureia salivar.

4.4.2 Ureia Grupo Placebo

Analisando os resultados da dosagem de ureia no grupo placebo notamos que não ocorreram diferenças estatísticas já que a saliva inicial não estimulada apresentou 155,67 mg/dL e não estimulada laser 134,97 mg/dL uma diferença de 13,29% ($p=0,499$, test t) e a saliva estimulada inicial 156,73 mg/dL e estimulada laser 156,93 mg/dL um aumento de 0,12% ($p=0,993$, test t), conforme observado na Figura 20.

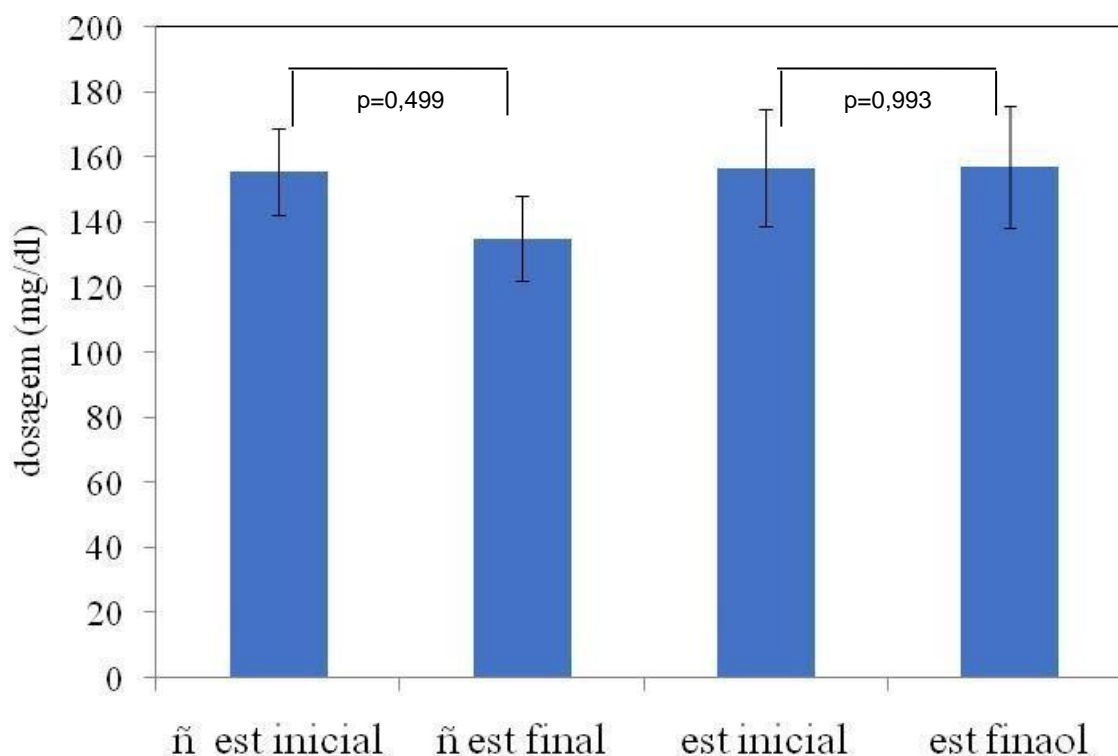


Figura 20- Dosagem de ureia comparando a saliva estimulada e não estimulada inicial e final, após simulação da fotobiomodulação

4.5 Dosagem de Cálcio

4.5.1 Cálcio Grupo Tratado

A dosagem de cálcio de todas as amostras foi realizada em triplicata. Ao analisarmos a estatística notamos que não houve diferença quando comparamos os resultados das salivas coletadas antes e após o laser.

Na saliva não estimulado tratado a dosagem de cálcio foi de 8,743 mg/dL e no grupo laser diminuiu para 8,080 mg/dL sendo que $p=0,131$ e na saliva estimulada o valor da dosagem de cálcio na saliva inicial foi de 7,309 mg/dL enquanto a saliva laser foi de 7,263 mg/dL, sendo $p=0,922$, conforme observado na *Figura 21*.

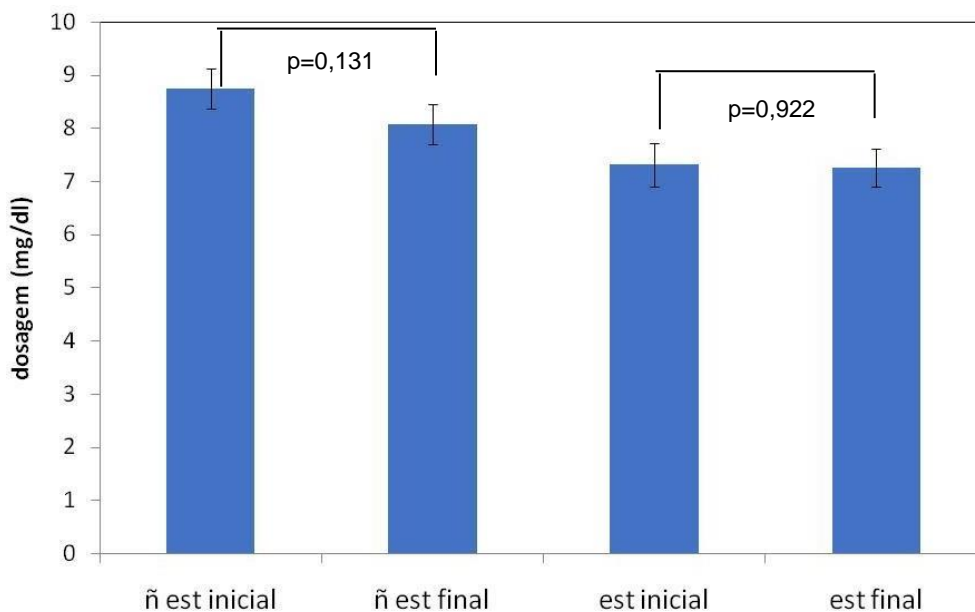


Figura 21 - Dosagem de cálcio comparando a saliva estimulada e não estimulada inicial e final, após fotobiomodulação.

4.5.2 Cálcio Grupo Placebo

Quando analisada concentração de cálcio na saliva do grupo placebo também não encontramos diferenças estatísticas significantes.

Na saliva não estimulada a dosagem foi de 8,472 mg/dL na saliva inicial e 8,601 mg/dL na saliva final, sendo $p=0,791$ (test t) e na saliva estimulada a concentração de cálcio foi de 8,680 mg/dL e 8,761 mg/dL na saliva final $p= 0,792$ conforme observado na *Figura 22*.

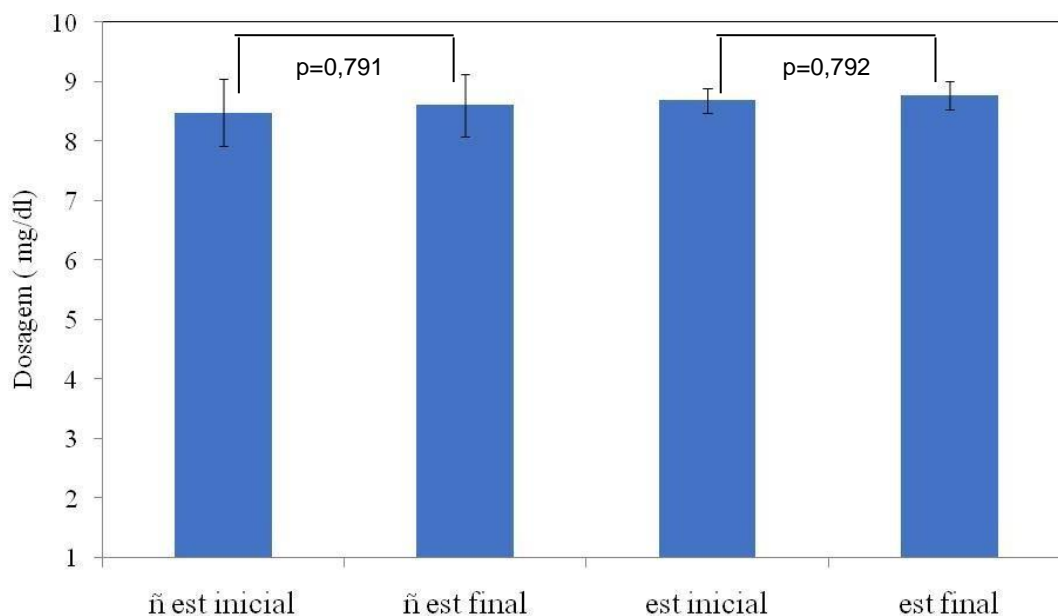


Figura 22 - dosagem de cálcio comparando a saliva estimulada e não estimulada inicial e final, após simulação da fotobiomodulação.

5. DISCUSSÃO

Estudos que realizaram a fotobiomodulação das glândulas salivares de pacientes em radioterapia e quimioterapia para câncer de cabeça e pescoço, Síndrome de Sjogren, Diabetes, Síndrome da Ardência Bucal ^{23, 27, 39, 45, 46} mostram aumento significativo do fluxo salivar, utilizando diversos protocolos. Quando avaliado o perfil da população estudada, os resultados do questionário sobre percepção da saúde bucal, notamos que os pacientes com Insuficiência Renal Crônica, em sua maioria, relataram que consideram que a IRC interfere em sua saúde bucal e acreditam que sua condição bucal está ruim e relacionaram seus problemas odontológicos com o início da doença renal crônica e entre a alteração mais relatada foi a sensação de boca seca, conforme pode ser observado. Além dos dados avaliados em questionário, o exame físico intraoral confirmou a alteração salivar, uma vez que muitos dos pacientes apresentaram sinais clínicos das mucosas com aparência desidratada

. O resultado na avaliação clínica está de acordo com os resultados dos questionários, já que confirmam a presença da desidratação oral que foi a queixa da maioria dos pacientes nos questionários. Esses dados justificam a necessidade de estudos das alterações salivares neste grupo de pacientes.

Nosso protocolo de três aplicações se mostrou eficiente para o aumento do fluxo de pacientes renais crônicos, apesar de todo o comprometimento sistêmico do mesmo. Acreditamos que esse fato se deu devido ao aumento de aporte sanguíneo dessas glândulas soma do ao fato do laser estimular o metabolismo acinar, devido a conversão da energia luminosa do laser em energia útil, decorrente de reações fotoquímicas e fotofísicas que estimularão a produção de trifosfato de adenosina mitocondrial ⁴⁶.

Avaliando os resultados do grupo placebo, conseguimos constatar que o laser que interferiu no volume salivar do grupo tratado, já que os pacientes de ambos os grupos se encontram em condições sistêmicas semelhantes, pois quando comparados o volume da saliva não estimulada inicial entre os grupos tratado e controle, não houve diferença significativa e quando comparado o volume da saliva estimulada inicial entre os grupos tratado e controle, o que mostra que os grupos estavam pareados entre si.

Na literatura notamos que a dosagem de proteínas totais na saliva de doentes renais crônicos é controversa. É conhecido que, a saliva contém uma série de proteínas que exercem importante atividade de proteção da integridade das mucosas e dos dentes ³⁹, entretanto em estudo realizado onde foram dosadas as proteínas totais de pacientes com doença renal crônica e pacientes saudáveis não ocorreram diferenças entre a dosagem antes e pós diálise dos DRC e também não ocorreram diferenças quando comparada com a dosagem de pacientes saudáveis ³⁷. Já Simões 2009, relatou aumento das proteínas totais na saliva de ratas que foram submetidas à fotobiomodulação⁴⁴. Eigner relatou um discreto aumento das proteínas totais na saliva de DRC 9. Shasha et al 1983 e Epstein et al 1980 relataram um aumento acentuado na concentração de proteínas totais, ureia, fosfato, sódio e pouca concentração de cálcio ^{18, 52}.

A dosagem realizada em nossas amostras quando comparadas antes e após as três sessões de fotobiomodulação não mostrou diferença e esses dados se confirmam quando avaliamos a saliva do grupo placebo.

O paciente com DRC, geralmente apresenta um índice de ureia sérica alto, devido a deficiente ação dos rins. Um dos fatores iniciais para o diagnóstico da doença renal é o aumento da ureia sérica ⁵². Muitos trabalhos relatam que esse aumento urêmico ocorre também na saliva, o que constatamos em nosso estudo. O aumento da ureia salivar leva a complicações como a estomatite urêmica e uma maior formação de cálculo salivar ^{39, 40}. Porém a fotobiomodulação das glândulas salivares maiores resultou na diminuição da concentração da ureia salivar o que acreditamos que provavelmente está relacionada a uma melhora da função salivar com o aumento do fluxo que constatamos em nossos resultados da sialometria e que essa diminuição da ureia na salivar trará uma melhora condição oral ⁵⁵.

Nosso protocolo de laser não causou mudanças na dosagem de cálcio salivar, alguns estudos com saliva de DRC mostraram que em geral esse grupo de pacientes apresenta uma diminuição do cálcio salivar, porém em contrapartida um aumento da precipitação deste e a formação mais acentuada do cálculo dental ¹⁶. Pessoa, Tomás et al 2008, Sasha et al relataram diminuição da quantidade de cálcio salivar, Oliveira 2005 não observou diferença na concentração de cálcio na saliva de pacientes saudáveis, pré diálise e pós diálise ^{27, 32, 38, 52}. Eles justificam nesses trabalhos que o aumento desta

formação de cálculo pode estar relacionado à diminuição do fluxo de saliva e a deficiente higiene oral ^{27, 40, 54}.

Em estudo realizado por Mancini 2005, encontraram aumento da quantidade de cálcio salivar em pacientes IRC em diálise e não ocorreu diferença nos momentos pré e pós diálise da concentração ³⁷. A dosagem de cálcio na saliva dos nossos pacientes mostrou aumentado em relação ao valor de normalidade descrito na literatura, que está em torno de 2,0 mg/dL.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho demonstra que os pacientes com doença renal crônica apresentam importantes complicações orais devido à todo o comprometimento sistêmico e é importante o cirurgião dentista ter conhecimento dessas alterações para tratá-los de forma eficiente. Que muitas dessas complicações estão relacionadas ao deficiente fluxo salivar, que se encontra diminuído em volume e apresenta alterações em sua composição.

O protocolo de três aplicações de laser, se mostrou eficiente para melhora do fluxo salivar e diminuição da concentração de ureia, porém não alterou a concentração de proteínas totais e cálcio salivar.

Notamos, que há a necessidade de mais estudos referentes ao efeito da fotobiomodulação das glândulas salivares maiores na bioquímica salivar de pacientes com insuficiência renal crônica, verificando concentração de outros componentes salivares, na busca da melhora da saúde bucal destes pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sociedade Brasileira de nefrologia.[acesso em 20/12/2017] Disponível em <https://sbn.org.br/>
2. Aires, M.M. Fisiologia Renal. In: Fisiologia.2.Ed. Rio De Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. p.561-657.
3. Zatz, R. Série Fisiopatologia Clínica - Fisiopatologia Renal. São Paulo: Editora Atheneu, 2000.
4. Fujimaki M, Rosa OPS, Torres SA. Microrganismos Cariogênicos Em Pacientes Com Insuficiência Renal Crônica Em Hemodiálise. RevOdontolUniv São Paulo 1998;12(2):149- 58.
5. Bastos MG, Carmo WB, Abrita RR, Almeida EC, Mafra D, Costa DMN, et al. Doença renal crônica: problemas e soluções. *J BrasNefrol.* 2004;26(4):202-15.
6. SampsonE,MeisterF Jr. Dental Complication In The End Stage Of Renal Disease. *Gen Dent*, V.32, N.4, P.297-9, July/Aug. 1984.
7. MerryLA, PetersonLJ. Gingival Hemorrhage Secondary To Uremia. *Oral Surg*, V.29, N.4, P.530-5, Apr. 1970.
8. WestbrookSD. Dental Management Of Patients Receiving Hemodialysis And Kidney Transplants. *J Am Dent Assoc*, V.96, N.3, P.464-8, Mar. 1978.
9. EigneTL, Jastak JT, Bennet WM. Achieving oral health in patients with renal failure and renal transplant. *J AmDentAssoc.* 1986 out; 113(4):612-6.
10. CohenSG. Renal Disease. In: Lynch, M.A.; Brightman, V.J.; Greenberg, M.S. Ed. *Burquet's Oral Medicine.* 9.Ed. Philadelphia: Jb Lippincott, 1994. P.487-509.
11. KhochtA. Periodontitis Associated With Chronic Renal Failure: A Case Report. *J Periodontal*, V.67, N.11, P.1206-9, Nov. 1996.12 NngleEt Al.139, 1998.
12. Kho HS, Lee SW, Chung SC, Kim YK. Oral manifestations and salivary flow rate, pH, and buffer capacity in patients with end-stage renal disease undergoing hemodialysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral RadiolEndod.* 1999;88:316–9.
13. Koch MJ, Buhner R, Pioch T, Sharer K. enamel hypoplasia of primary teeth inchronic renal failure. *PediatrNephrol.* 1999 Jan;13(1):68–72.
14. Klassen JT, Krasco BM. The Dental Health Status Of Dialysis Patients.*Journal Of The Canadian Dental Association* 2002; 68: 34-38.

15. Bajwa NM, Sanchez CP, Lindsey RC. Cortical and trabecular bone are equally affected in rats with renal failure and secondary hyperparathyroidism BMC Nephrology BMC series – open, inclusive and trusted 2018-19:24 <https://doi.org/10.1186/s12882-018-0822-8>
16. Marakoglu I, Gursoy UK, Demirer S, et al. Periodontal status of chronic renal failure patients receiving hemodialysis. *Yonsei Med J* 2003;44:648–52. Larato, D.C. Uremic Stomatitis: Report Of A Case. *J Periodontol*, V.46, N.12, P.731-3, Dec. 1975.
17. Epstein SR, Mandell, Scoop IW. Salivary Composition And Calculus Formation In Patients Undergoing Hemodialysis. *J Periodontol*, V.51, N.6, P.336-8, June 1980.
18. Melvin JE. Saliva And Dental Diseases. *Curr Opin Dent*, V.1, N.6, P.795-801, Dec. 1991. Tenovuo, J. Saliva As A Diagnostic Fluid. *Duodecim*, V.111, N.14, P.1355-9, 1995.
19. Streckfus CF, Bigler LR. Saliva As A Diagnostic Fluid. *Oral Dis*, V.8, N.2, P.69-76, Mar. 2002.
20. Jaffe EC, Roberts GJ, Chantler C, Carter JE. Dental Findings In Chronic Renal Failure. *Br Dent J*;160(18):18-20. 1986.
21. Long RG, Hlousek L, Doyle JI. Oral Manifestations Of Systemic Diseases. *Mt Sinai J Med*, V.65, N.5-6, P.309-15, Oct./Nov. 1998.
22. Amaral TMP. Efeito de terapias de estimulação mecânica e elétrica no fluxo salivar, na mucosite oral induzida por quimioterapia e no nível de citocinas na saliva de pacientes submetidos a TCTH. Belo Horizonte, 2010. Tese de doutorado em odontologia. Universidade Federal de Minas Gerais, MG, 2010.
23. Moura B, Sérgio Ad, Costa de M, Costa A M, Hortêncio F R, Moraes PH, Alves SOF. Valor diagnóstico da saliva em doenças orais e sistêmicas: uma revisão de literatura. *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada* [online] 2007,7(maio-agosto) ISSN 1519-0501 .
24. Mandel ID. The diagnostic uses of saliva. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 19: 119–125. 1990. doi:10.1111/j.1600-0714.1990.tb00809.
25. Waterman HA, Blom C, Holterman HJ, 's-Gravenmade EJ, Mellema J. Rheological properties of human saliva. *Arch Oral Biol*. 1988;33(8):589-96.
26. Tomas, I. ET AL. Changes in salivary composition in patients with renal failure. *J. Arqu. of Oral Biol*. v.53, p.528-532, 2008.

27. Humphrey S, Williamson R. A review of saliva: Normal composition, flow, and function. *J ProsthetDent* (2001);85:162-9.
28. Screeny LM. Xerostomia in Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* New York, v.15, n.7 ,p.900-904, jul 1992.
29. Tabak, LA. A Revolution In Biomedical Assessment: The Development Of Salivary Diagnostics. *J Dent Educ*, V.65. N.12, P.1335-9, Dec. 2001.
30. Lawrence PH. Salivary Markers Of Systemic Disease: Noninvasive Diagnosis Of Disease And Monitoring Of General Health. *J Can Dent Assoc*, V.68, N.3, P.171-4, Mar. 2002.
31. Motoc, M. Et Al. The Variation Of Some Salivary Components In Correlation With Sex And Age At Puberty. *Timisoara Med J*, V.53, N.3-4, P.254-8, 2003.
32. Navazesh M, Denny P, SobelS. Saliva: A Fountain Of Opportunity. *J Calif Dent Assoc*, V.30, N. 10, P.783-8, Oct. 2002.
33. Kleinegger CL. Dental Management of Xerostomia – Opportunity, Expertise, Obligation, *CDA Journal*,vol 35,nº6,June 2007.
34. Amerongen A, Bolcher J, Veerman E. Salivary proteins: protective and diagnostic value in cariology? *Caries Res* 2004; 38:247-253.
35. Tenovou J. Clinical applications of antimicrobial host proteins lactoperoxidase, lysosyme and lactoferrin in xerostomia: efficacy and safety. *Oral Diseases* (2002) 8, 23-29.
36. Mancini, M.N.G. Avaliação de parâmetros bioquímicos da saliva de pacientes portadores de insuficiência renal crônica submetidos à hemodiálise. 2005. 147 f. Tese (Doutorado em Biopatologia Bucal, Área de Biopatologia Bucal) - Faculdade de Odontologia de São José dos Campos, Universidade Estadual Paulista, São José dos Campos, 2005
37. Oliveira C S, Carillo H P, Guerra E Silva A, Delgado A, Torres M C M B T. Oral FindingsAndChronic Renal Failure – LiteratureReview R. *Periodontia* - Março 2008 - Volume 18 - Número 01
38. Akar H, Akar, G.C. Carrero, J.J. Stenvinkel, P Systemic consequences of poor oral health in chronic kidney disease patients. *Clin J AmSocNephrol*, V.33, n.1, p.93-108, 2011
39. Pessoa MB. Avaliação sialométrica e Sialoquímica em pacientes portadores de doenças renais submetidos à Hemodiálise. Dissertação de mestrado em odontologia. Universidade Estadual da Paraíba, 2012

40. Santos LFC, Carvalho AAT, Leão JC, Perez DEC, Castro JFL. Effect of low level laser therapy in the treatment of the Burning Mouth Syndrome: a case series. *Photomedicine. Laser Surgery*, v.29, n.12, p.793-796, 2011.
41. Simões A, Siqueira WL, Lamers ML, Santos MF, Eduardo CdeP, Nicolau J. Laser Phototherapy effect on protein metabolism parameters of rat salivary glands. March 2009, Volume 24, pp 202-208.
42. Locar B, Stipeti MM, Dubravko R. Effect of Low-Level Laser Therapy on Salivary gland in Patients with Xerostomia *Photomedicine and laser surgery*. 11/2010; 29(3):171-175.
43. Simões A, Platero MD, Campos L, Aranha AC, Eduardo Cde P, Nicolau J. Laser as a therapy for dry mouth symptoms in a patient with Sjögren's syndrome: a case report. *Spec Care Dentist*. 2009 May-June;29(3):134-137.
44. Palma LF, Gonnelli FAS, Marcucci M, Dias RS, Giordani AJ, Segreto RA, Segreto HRC. Impact of low-level laser therapy on hyposalivation, salivary pH, and quality of life in head and neck cancer patients post-radiotherapy. *Lasers MedSci*. 2017 May;32(4):827-832. doi: 10.1007/s10103-017-2180-3. Epub 2017 Mar 3.
45. Gonnelli FA, Palma LF, Giordani AJ, Deboni AL, Dias RS, Segreto RA, Segreto HR. Low-Level Laser for Mitigation of Low Salivary Flow Rate in Head and Neck Cancer Patients Undergoing Radiochemotherapy: A Prospective Longitudinal Study. *Photomed Laser Surg*. 2016 Aug;34(8):326-30. doi: 10.1089/pho.2016.4104. Epub 2016 May 19.
46. Terlevic DD, Jurisic S, Vucicevic VB, Gabric D, Bago I, Vrdoljak DV, The Effectiveness of Low-Level Laser Therapy in Patients with Drug-Induced Hyposalivations: A Pilot Study. *Photomed Laser Surg* 2016. Sep: 34(9): 389-93. Dói 10.1089/pho 2016.4109. Epub 2016 jul 14.
47. Carvalho C, Manso AC, Escoval A, Salvado F, Nunes C. Tradução e validação da versão portuguesa do Geriatric Oral Health Assessment Index (GOHAI). *RevPortSaude Publica*. 2013;31(2):153-9. DOI:10.1016/j.rpsp.2013.10.002.
48. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos Hm, Alexander EI, CarsonsSeEt AI. Classification Criteria For Sjögren's Syndrome: A Revised Version Of The European Criteria Proposed By The American-European Consensus Group. European Study Group On Classification Criteria For Sjögren's Syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(6):554-8.

49. Navazesh M, Christensen C, Brightman V. Clinical criteria for the diagnosis of salivary gland hypofunction. *J Dent Res.*1992; 71(7):1363-1369.
50. Conceição MD, Fagundes RL, Marocchio LS. Técnica de sialometria para uso na prática clínica diária. *RevAssoc Paul CirDent* 2006 set.- -out.;60(5):350-354.
51. Shasha, S.M. et al. Salivary content in hemodialysed patients. *J. Oral Med*, v.38, n.2, p.67-70, Apr./June 1983.
52. Romão Jr JE, Pinto SWL, Canziani ME, Praxedes JN, Santello JL, Moreira JCM - Censo SBN 2002: Informações epidemiológicas das unidades de diálise do Brasil. *J Brasnefrol* 25:188-199, 2003.
53. Eversole LR. Doenças renais e hipertensão. In: Silverman JR; Eversole LR; Truelove EL. *Fundamentos de Medicina Oral*. Primeira edição. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 2004.
54. Silva JL,BarbosaPSS, Oliveira e Sousa HW. Avaliação da dosagem de ureiapré e pós hemodiálise. *Rev.Eletr.Farm*, v.5, vn.2, p.43-47, 2008.

ANEXO 1

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Nome do voluntário: _____

Endereço: _____

Telefone para contato: _____ cidade: _____ CEP: _____

Email: _____

1. **Título do trabalho:** Avaliação da sialometria e bioquímica salivar de pacientes com insuficiência renal crônica antes e pós laserterapia de baixa intensidade em glândulas salivares maiores
2. **Objetivo:** Esta pesquisa pretende, avaliar através do exame de sialometria o fluxo salivar estimulado e não estimulado de pacientes que possuem doença renal crônica.
3. **Justificativa:** Acreditamos que ela seja importante porque, a insuficiência renal além de causar uma série de complicações sistêmicas podem inclusive causar comprometimento da saúde bucal, sendo um deles mudanças no fluxo salivar, é de grande importância para o cirurgião dentista ter conhecimento dessas alterações para que sejam realizadas abordagens terapêuticas eficientes.
4. **Procedimento da Fase Experimental:** Para a realização do exame de sialometria você será orientado a não comer, beber ou realizar higiene oral por pelo menos uma hora antecedente as coletas salivares que se darão através do acúmulo de saliva em um tubo de vidro. Para ser incluso na pesquisa será necessário que você seja paciente em hemodiálise do Serviço de Hemodiálise do Hospital das Clínicas e estar em acompanhamento médico. Será também aplicado um questionário com questões diretas à serem respondidas e realizado exame clínico com a finalidade de encaminhá-lo para os demais tratamentos odontológicos necessários. O tempo estimado para todo o procedimento é de aproximadamente 40 minutos.
5. **Desconforto ou risco esperado:** Não existem riscos inerentes a laser terapia de baixa intensidade, somente o desconforto inerente a manipulação da cavidade oral e esperamos que a mesma estimule um melhor fluxo salivar, trazendo uma melhora do quadro de boca seca e a melhora da qualidade de vida. Durante o período da pesquisa você tem o direito de tirar qualquer dúvida ou pedir qualquer esclarecimento, bastando para isso entrar em contato com algum pesquisador ou com o Conselho de Ética e Pesquisa da Universidade Nove de Julho.
6. **Retirada do consentimento:** Você tem o direito de não aceitar participar ou retirar sua permissão, a qualquer momento, sem nenhum prejuízo ou retaliação.
7. **Garantia de sigilo:** As informações desta pesquisa serão confidenciais, serão apenas divulgadas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação do voluntário, a não ser entre os responsáveis pelo estudo.

Poderá ser também utilizada imagens. O material biológico coletado será utilizado para análise.

Autorização

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

Assinatura do voluntário ou representante legal

Assinatura da testemunha

Assinatura do pesquisador

Pesquisadores e seus contatos

Vanessa Christina Santos Pavesi/telefone: 979592330 / email: vpavesi@uninove.br

Universidade Nove de Julho
Comitê de Ética em Pesquisa – CoEP – UNINOVE
Rua Vergueiro 235 - Liberdade telefone: 33859010
comitedeetica@uninove.br

ANEXO 2

Questionário de autopercepção da Saúde oral

1. Você acredita que a Doença Renal Crônica interfere em sua saúde oral?

Sim Não Não sei

2. Como você avalia sua condição de saúde oral?

Muito boa Boa Regular Ruim Muito Ruim

3. Você notou mudanças em sua saúde oral depois do diagnóstico da Doença Renal Crônica ?

Sim Não Não sei

4. Qual(is) dos problemas bucais citados abaixo você acredita ter?

Nenhum problema

Problemas na gengiva

Dentes moles

Cárie

Dentes quebrados

Boca seca

Dentes sensíveis

Outro problema: _____