



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

**ALINE SILVA SOUSA**

**EFEITO DA FOTOBIMODULAÇÃO EM GLÂNDULAS  
SALIVARES MAIORES, pH E BIOQUÍMICA SALIVAR DE  
PACIENTES DIABÉTICOS COM HIPOSSALIVAÇÃO E  
XEROSTOMIA**

Tese apresentada à Universidade Nove de Julho, para obtenção do título de doutor em Biofotônica Aplicada às Ciências da Saúde.

**Orientador:** Prof. Dr. Alessandro M. Deana

São Paulo  
Dezembro/2019



**ALINE SILVA SOUSA**

**EFEITO DA FOTOBIMODULAÇÃO EM GLÂNDULAS  
SALIVARES MAIORES, pH E BIOQUÍMICA SALIVAR DE  
PACIENTES DIABÉTICOS COM HIPOSSALIVAÇÃO E  
XEROSTOMIA**

Tese apresentada à Universidade Nove de Julho, para obtenção do título de doutor em Biofotônica Aplicada às Ciências da Saúde.

**Orientador:** Prof. Dr. Alessandro M. Deana

São Paulo  
Dezembro/2019

Sousa, Aline Silva.

Efeito da fotobiomodulação em glândulas salivares maiores, pH e bioquímica salivar de pacientes diabéticos com hipossalivação e xerostomia. / Aline Silva Sousa. 2020.

79 f.

Tese (Doutorado) - Universidade Nove de Julho - UNINOVE, São Paulo, 2020.

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

1. Diabetes mellitus. 2. Laser vermelho. 3. Concentração de cálcio. 4. Glândulas salivares. 5. Hipossalivação.

I. Deana, Alessandro Melo.

II. Título.

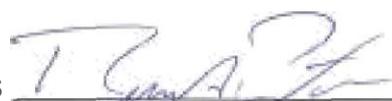
CDU 615.831

TERMO DE APROVAÇÃO

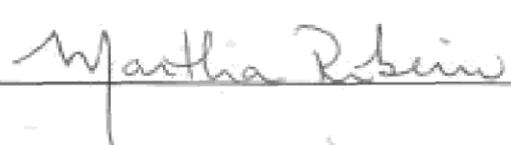
Alirro fa: Aline Silva Sara

Título de Tese: "Efeito da terapia de biofeedback em pH e bioquímica salivar de pacientes diabéticos com hipossalivação e xerostomia"

Presidente: PROF. DR. ALESSANDRO MELO DEANA  \_\_\_\_\_

Membro. PRG. DR. REHAT6 AAUJO PRATES  \_\_\_\_\_

Membro : PROF : UR. ROQRJSO LABAT MWCCr  \_\_\_\_\_

Membro: PROF. DR. MARTHA SIMOES RIBEIRO  \_\_\_\_\_

Membro: PROF. DR. PATRICIA APARECIDA DA ANA  \_\_\_\_\_

# DEDICATÓRIA

**Dedico esta conquista ao  
grande amor da minha vida, meu  
filho, Vicente Sousa Cândido.**

# AGRADECIMENTOS

Agradeço à Universidade Nove de Julho pela oportunidade e bolsa de Doutorado. Ao Programa de Mestrado e Doutorado em Biofotônica Aplicada às Ciências da Saúde por oferecer condições acadêmicas para desenvolvimento desse trabalho.

À Diretora do programa, Prof<sup>a</sup>. Dra. Kristianne Porta Santos Fernandes, pelo excelente trabalho e preocupação em manter a qualidade do curso.

Aos professores do programa, pelas importantes aulas ministradas.

Ao Prof<sup>a</sup>. Dr. Renato Araujo Prates, pelas importantes contribuições na banca de qualificação para esta forma final da tese.

À Prof<sup>a</sup>. Dra. Sandra Kalil Bussadori, por ter sido tão solícita sempre que busquei ajuda.

À Prof<sup>a</sup>. Anna Carolina Ratto Tempestine Horliana, pelo carinho, atenção e contribuição de sempre.

À Prof<sup>a</sup>. Dra. Martha Simões Ribeiro, IPEN-USP, por sua disponibilidade, atenção e valiosas contribuições desde o mestrado.

Aos funcionários do Laboratório de pós-graduação.

Aos funcionários da recepção da clínica odontológica Uninove, pelas incontáveis contribuições.

Às secretárias do programa, Camila Camarão e Priscila Souza, pela atenção.

Aos coordenadores de curso de odontologia, pelas inúmeras contribuições, para que todos os atendimentos aos pacientes fossem realizados de forma adequada e tranquila.

Aos professores da equipe de Estomatologia Uninove, em especial a professora Vanessa Pavesi, professor Marcelo Dutra e Dowglas Magalhães.

Aos professores da equipe de Cirurgia Uninove, Marcia Romão, Ophir Ribeiro, Leandro Lauriti, Marcos Salles, Eduardo Kalil, Lilian Caldas e Paulo Almeida.

# AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

À Deus, por ter me possibilitado a realizar mais um sonho.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Alessandro Melo Deana, pelo apoio, paciência, aprendizado e contribuições ao longo desses seis anos de mestrado e doutorado. Me sinto privilegiada por ter tido a oportunidade de conhecer, conviver com alguém tão dedicado e competente como você. Obrigada pela confiança a mim concedida. Minha eterna gratidão.

À minha Mãe Maria, pelo amor incondicional, paciência e por cuidar tão bem do meu amor maior.

Aos meus irmãos Adison e Marcelo, pelo apoio de sempre, compreensão nos momentos que me ausentei e por estarem sempre torcendo pelas minhas conquistas.

Aos meus tios e primos, Marcos, Flávia, Lúcia, Lena, Roberto, Val, Fábio, obrigada pela força.

À minha ex aluna de iniciação científica e amiga Juliana Freitas, muito obrigada de coração. Você é um exemplo de força, dedicação e prestatividade. Sempre disposta a ajudar, não importa o dia ou hora. Sua ajuda foi imprescindível para a realização desse trabalho. Talvez por aqui não consiga expressar tamanha gratidão. Amo você!

À minha ex aluna de iniciação científica e querida Nicole Alves, muito obrigada!! Suas ajudas foram de grande valia para conclusão desse trabalho.

À minha amiga Prof<sup>a</sup>. Dra. Maria Eugênia Simões Onofre, por sua amizade sincera, pelo nosso bom convívio e por cuidar tão bem de nós, desde que descobri que seria mãe. Sem você, essa caminhada não seria segura como foi.

Aos amigos mais próximos, Lucas, Priscila, Rúbia, Gênia, Graziela, Paulinho, Ventura, André, Liriane, Thiago e Paula. Por cada palavra de conforto e pela amizade de sempre.

Aos amigos distantes, mas que sempre fizeram presentes nos momentos mais importantes da minha Vida: Mariana, Mara, Franciely, Cibelly, Cida, Sandra, Pollyana e Abraão. Obrigada, por compreenderem todas as vezes que me ausentei. Vocês são especiais.

A minha amiga Rachel Dalmaso, por sua amizade sincera, paciência, apoio, conselhos. Amo você!

A minha amiga Danielle, pelas orações, carinho, amizade e conselhos oportunos.

Ao meu amigo Dr. Thiago Lauriti, pelo incentivo no término desse trabalho.

A minha amiga Dra. Cibelli Pelissari, pela parceria e incontáveis ajudas.

Ao meu amigo Dr. Alexandre Dottore, obrigada por compreender minha pouca dedicação ao curso de implante, pelos inúmeros conselhos e por tanta motivação na reta final. Você é muito especial!

Ao meu amigo e super parceiro de trabalho Valter Y. Sakaguchi, pela paciência e amizade sincera. Muito obrigada, pelas inúmeras colaborações.

Aos pacientes, minha sincera gratidão.

Às demais pessoas que contribuíram direta ou indiretamente na elaboração deste trabalho, e que, por acaso, eu tenha esquecido de agradecer.

## RESUMO

O Diabetes mellitus (DM) é uma doença metabólica crônica multifatorial, caracterizada principalmente pela perda da homeostasia glicêmica. Diversos estudos relatam outras complicações associadas ao DM que também dificultam sobremaneira a vida dos pacientes, entre as quais podemos citar os problemas que acometem a cavidade bucal, como: gengivite, doenças periodontais, infecções fúngicas, bacterianas, virais, cáries, hipossalivação e xerostomia. O agravamento dessas manifestações está relacionado com a diminuição do fluxo e alterações dos componentes salivares, impactando negativamente na qualidade de vida dos pacientes. Com o objetivo de investigar a relação do diabetes com a disfunção das glândulas salivares e alterações na composição da saliva, foi realizado um estudo, randomizado com 47 pacientes, ambos os gêneros, na faixa etária de 18 a 65 anos de idade, com queixas relacionadas a saúde bucal, como hipossalivação e xerostomia utilizando a fotobiomodulação. Para detecção das manifestações bucais, foi realizado anamnese, exame físico, mensuração do fluxo salivar, por meio de técnicas de sialometria, não estimulada e estimulada, sendo duas coletas antes da terapia e duas após, foi aplicado também um questionário de auto percepção (OHIP-14). A irradiação foi feita em região de glândulas salivares maiores, intra e extral oral, utilizando um laser Ecco Fibras-Quantum infravermelho ( $\lambda = 808\text{nm}$ ), 120mW, 3.84J, 32s por ponto, sendo 3 pontos extra oral e 3 intra oral bilateral, totalizando 12 pontos, uma vez por semana, durante quatro semanas. A fotobiomodulação provocou melhora significativa no fluxo salivar, nos parâmetros radiométricos utilizados, no grupo tratado na quarta semana de tratamento quando comparado as amostras, não estimulada basal e estimulada laser,  $p = 0,0273$ . Já os resultados da bioquímica de Cálcio e Proteínas totais, foi notado alteração estatisticamente significante, somente no cálcio quando comparado as amostras da primeira e quarta semana de tratamento, estimulada basal e estimulada laser,  $p = 0,0136$ . Conclui-se que a fotobiomodulação pode ser considerada como um tratamento para melhora do fluxo e composição salivar de pacientes diabéticos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Diabetes mellitus, laser vermelho, concentração de cálcio, glândulas salivares, hipossalivação.

## **ABSTRACT**

Diabetes mellitus (DM) is a multifactorial chronic metabolic disease characterized mainly by the loss of glycemic homeostasis. Currently DM has a high worldwide incidence, being considered a serious health problem. In addition, several studies report other complications associated with DM that also make life difficult for patients, including problems affecting the oral cavity, such as gingivitis, periodontal disease, fungal, bacterial, viral infections, caries, hyposalivation. and xerostomia. The worsening of these manifestations is related to decreased flow and changes in salivary components, negatively impacting patients' quality of life. In order to investigate the relationship between diabetes and salivary gland dysfunction and changes in saliva composition, a randomized study was conducted with 47 patients, both genders, 18 to 65 years of age, with complaints related to oral health for example hyposalivation and xerostomia, using photobiomodulation. To detect oral manifestations, anamnesis, physical examination, salivary flow measurement, were performed by means of unstimulated and stimulated sialometry techniques, being two collections before therapy and two after, a self-perception questionnaire (OHIP)-14) was also applied. Irradiation was performed in the region of the major salivary glands, intra and extra orally, using an infrared Ecco Fibers-Quantum laser ( $\lambda = 808$  nm), 120mW, 3.84J, 32s per point, being 3 extra oral and 3 bilateral intra oral points, totaling 12 points once a week for four weeks. Photobiomodulation caused significant improvement in salivary flow, in the radiometric parameters used in the group treated in the fourth week, when comparing the samples, not stimulated basal and stimulated laser,  $p = 0,0273$ . The results of calcium and total protein biochemistry showed a statistically significant change only in calcium when comparing the samples of the first and fourth week of treatment, stimulated basal and stimulated laser,  $p = 0,0136$ . It is concluded that photobiomodulation can be considered as a treatment to improve the salivary flow and composition of diabetic patients.

**Keywords:** Diabetes mellitus, red laser, calcium concentration, salivary glands, hyposalivation.

## LISTA DE FIGURAS.

Figura 1: Cálculo amostral.....	28
Figura 2: Fluxograma do estudo.....	30
Figura 3: Laser utilizado no estudo.....	31
Figura 4: Pontos de aplicações do laser, extra oral: A) G. parótida, B) G. Submandibular, C) G. Sublingual).....	31
Figura 5: Pontos de aplicações do laser, intra oral. D) – G. parótida, E) G. Submandibular, F) G. Sublingual) .....	31
Figura 6: Materiais utilizados nas sialometrias .....	34
Figura 7: Materiais utilizados para análise do pH .....	35
Figura 8: Materiais utilizados na bioquímica de cálcio salivar .....	36
Figura 9: Materiais utilizados na bioquímica de proteínas totais .....	37
Figura 10: Dosagem de cálcio, amostras da 1ª e 4ª sessão, grupo FBM. As linhas pontilhadas representam o intervalo de valores esperados de concentração de cálcio salivar de um paciente saudável. As barras de erro representam os erros padrão .....	39
Figura 11: Dosagem de cálcio, amostras da 1ª e 4ª sessão, grupo controle. As barras de erro representam os erros padrão.....	40
Figura 12: Dosagem de proteínas totais, amostras da 1ª e 4ª sessão, grupo FBM. a) dados absolutos e b) Média da diferença na concentração das proteínas totais entre a primeira e a quarta sessão para cada paciente. As barras de erro representam os erros padrão .....	42
Figura 13: Dosagem de proteínas, amostras da 1º e 4º sessão, grupo controle. a) dados absolutos e b) Média da diferença na concentração das proteínas totais entre a primeira e a quarta sessão para cada paciente. As barras de erro representam os erros padrão .....	44
Figura 14: Fluxo salivar representado em mL/min, comparando o volume salivar das quatro sessões, grupo FBM.....	45
Figura 15: Fluxo salivar representado em mL/min, comparando o volume salivar das quatro sessões, grupo controle.....	46
Figura 16: Pergunta 1 do questionário de autopercepção de saúde oral. ....	47
Figura 17: Pergunta 2 do questionário de autopercepção de saúde bucal	47

Figura 18: Pergunta 3 do questionário de autopercepção de saúde bucal..... 48

Figura 19: Pergunta 4 do questionário de autopercepção de saúde bucal..... 48

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Parâmetros radiométricos.....	32
Tabela 2- Perfil demográfico da amostra estudada .....	38

## LISTA DE ABREVIACÕES E/OU SIGLAS

WHO - World Health Organization (Organização Mundial da Saúde)

IDF – International Diabetes Federation (Federação internacional de diabetes)

DM - Diabetes Mellitus

EHH - Estado hiperglicêmico hiperosmolar

pH – Potencial hidrogeniônico

min - minuto

FBM - Fotobiomodulação

nm – nanometro

s – segundos

Ga-As - Arseneto de Gálio

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

J/Cm<sup>2</sup> - joule por centímetro quadrado

mL – Mililitro

mW – Miliwatts

ATP – Adenosina Trifosfato

TCLE - termo de consentimento livre esclarecido

mL/min - mililitros por minuto

QAP – Questionário de Auto-Percepção

N~ - Tamanho da amostra

FWHM – Largura Espectral da banda

cm<sup>2</sup> - Centímetro quadrado

J – joule

NEB – não estimulada basal

EB – estimulada basal

NEL – não estimulada laser

EL – estimulado laser

Ref. -Referência

Lot. -Lote

mG/dL - miligrama por decilitro

mL/dL – mililitro por decilitro

IGF-1 - Fator de crescimento

$\lambda$  - comprimento de onda

## SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS .....	13
LISTA DE ABREVIações E/OU SIGLAS .....	14
SUMÁRIO.....	14
1. CONTEXTUALIZAÇÃO.....	16
1.1. DIABETES MELLITUS.....	16
1.1.1. Dados epidemiológicos.....	16
1.2. MANIFESTAÇÕES ORAIS EM PACIENTES DIABÉTICOS.....	17
2.1. GLÂNDULAS SALIVARES.....	19
2.1.1 Tratamento convencional para hipossalivação e xerostomia .....	19
3.1. FOTOBIMODULAÇÃO .....	21
3.1.1 Fotobimodulação para tratamento da hipossalivação .....	21
2. JUSTIFICATIVA .....	24
3. OBJETIVOS .....	25
3.1 Objetivo geral.....	25
3.2 Objetivos específicos .....	25
4. MATERIAL E MÉTODOS.....	26
4.1 Ética .....	26
4.2 Critérios de inclusão .....	26
4.3 Critérios de exclusão.....	26
4.4 Riscos.....	27
4.5 Benefícios.....	27
4.6 Hipótese experimental.....	27
4.7 Tamanho amostral.....	27
4.8 Desenho do estudo.....	28
4.9 Fluxograma .....	30
4.10 Sialometria .....	33
4.11 Análise de pH.....	34
4.12 Análise do cálcio salivar .....	35
4.13 Análise de proteínas totais salivares.....	36
4.14 Análise estatística.....	37
5 RESULTADOS .....	38

		15
<b>5.1</b>	<b>Perfil da população</b> .....	<b>38</b>
<b>5.2</b>	<b>Análise do pH</b> .....	<b>38</b>
<b>5.3</b>	<b>Análise de Cálcio salivar</b> .....	<b>38</b>
	<i>Grupo Fotobiomodulação</i> .....	38
	<i>Grupo controle</i> .....	40
	<i>Comparação entre grupos</i> .....	41
<b>5.4</b>	<b>Análise de proteínas totais</b> .....	<b>41</b>
	<i>Grupo Fotobiomodulação</i> .....	41
	<i>Grupo controle</i> .....	43
<b>5.5</b>	<b>Análise do fluxo salivar</b> .....	<b>44</b>
<b>5.6</b>	<b>Questionário de auto-percepção da saúde oral</b> .....	<b>46</b>
<b>6.</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>49</b>
<b>7.</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>53</b>

# 1. CONTEXTUALIZAÇÃO

## 1.1. DIABETES MELLITUS

### 1.1.1. Dados epidemiológicos

O Diabetes Mellitus (DM) é uma doença crônica metabólica e multifatorial, caracterizada principalmente pela perda da homeostasia glicêmica. Essa condição ocorre, por defeito na secreção da insulina pelas células beta do pâncreas, ou pela inabilidade do organismo para utilizar a insulina produzida, ou por ambos os fatores. Etiologicamente é classificado em DM do tipo 1 e DM do tipo 2. Existem ainda os tipos de DM relacionados a síndromes genéticas adquiridas, os tipos de DM relacionados a determinadas doenças, além do tipo gestacional. <sup>1,2</sup>

O DM do tipo 1 geralmente se desenvolve na infância ou adolescência, e se caracteriza principalmente pela pouca ou nenhuma produção de insulina pelas ilhas pancreáticas. Desta forma, em indivíduos diabéticos do tipo 1 é determinante o uso desse hormônio por via exógena. O DM do tipo 2, o mais comum mundialmente, se desenvolve em adultos e está associado alguns fatores como predisposição genética, obesidade, sedentarismo e hábitos alimentares não saudáveis, principalmente o consumo exagerado de açúcares. O tratamento desses pacientes envolve, além do uso de medicamentos e complementação exógena de insulina, a mudança no estilo de vida, com a introdução de práticas esportivas, controle nutricional associado a uma ingestão diminuída de açúcares. <sup>1,2</sup>

Em dados divulgados pela Organização Mundial de Saúde, o número estimado de indivíduos com a doença cresceu de 108 milhões no ano de 1980, para 422 milhões até o ano de 2014. A previsão é que esse número chegue a 629 milhões no ano de 2045. A prevalência global do diabetes em adultos acima de 18 anos é de cerca 8,5% da população mundial. No ano de 2016, o diabetes foi a causa de direta de cerca de 1.6 milhões de mortes, sendo considerada a sexta maior causa de mortes no mundo. De acordo com a Federação Internacional de Diabetes (Internacional Diabetes Federation - IDF), os gastos globais, por ano, em saúde com diabetes entre adultos, foram de US \$ 850 bilhões em 2017. <sup>3</sup>

Os sinais e sintomas mais clássicos desta doença são: poliúria, disfagia, polidipsia, disgeusia, disfunção das glândulas salivares maiores, parótidas, submandibulares,

sublinguais e glândulas menores, evoluindo para graus variados de hipossalivação, xerostomia, ardência bucal e dor. <sup>2</sup>

Estudos comprovam que o DM, se não diagnosticado mais precocemente e tratado de maneira adequada, pode aumentar a susceptibilidade aos vários outros comprometimentos específicos a longo prazo, como, retinopatia, nefropatia e neuropatia, entre outras complicações. Além de, cardiopatias, hipertensão, obesidade, catarata, disfunção erétil e doença hepática gordurosa, e algumas doenças infecciosas, como a tuberculose. <sup>1, 2, 4</sup>

A falta ou controle inadequado dos níveis de glicose no sangue, pode ocasionar outras complicações metabólicas, como a cetoacidose, mais comum no tipo 1 e o estado hiperglicêmico hiperosmolar (EHH), presente no tipo 2, ambas as condições podem levar os pacientes a coma e óbito. Estudos epidemiológicos mostram que a gravidade dessas complicações diabéticas é geralmente proporcional ao grau e duração da hiperglicemia. <sup>1, 2, 4, 5</sup>

A saúde oral de indivíduos diabéticos e não diabéticos, está intimamente relacionada com a saliva, sendo assim, pesquisas têm sido realizadas para melhor elucidar a correlação das repercussões orais com o DM. Mudanças na quantidade e qualidade da saliva podem conseqüentemente agravar algumas manifestações orais, impactando diretamente na qualidade de vida dos mesmos. <sup>1, 2, 4, 5, 6</sup>

## **1.2. MANIFESTAÇÕES ORAIS EM PACIENTES DIABÉTICOS**

O Diabetes Mellitus é uma das condições sistêmicas mais comuns na prática odontológica, sendo assim, é imprescindível que o cirurgião dentista, conheça a fisiopatologia desta doença e sua repercussão oral. <sup>2</sup>

Além das complicações supracitadas, diversas manifestações orais como, doenças periodontais, infecções fúngicas, cárie dentária, perda de dentes, halitose, gengivite, fissuras e mucosites, são comumente observadas em pacientes diabéticos, estudos apontam uma susceptibilidade maior em pacientes do tipo 2. O agravamento e a patogenicidade dos microorganismos estão mais associadas, a composição salivar, descontrole glicêmico e maior quantidade de glicose na saliva, do que a diminuição

do fluxo propriamente dita. Sendo assim, a homeostase da microbiota oral é essencial para controlar tais doenças, uma vez que os componentes salivares são diretamente afetados em razão do comprometimento das glândulas salivares.<sup>2, 5, 7, 8, 9, 10, 11</sup>

Do ponto de vista qualitativo e quantitativo, a saliva e seus componentes possuem funções importantes na cavidade oral. Sua capacidade de tamponamento em manter o pH entre 6-9 é conferida ao sistema tampão de carbonato-bicarbonato, fosfato e proteínas, que neutraliza os ácidos, inibe a desmineralização, favorece a remineralização, recicla o flúor ingerido e dificulta a proliferação bacteriana.<sup>12, 13</sup>

A doença periodontal por sua vez, é considerada a primeira manifestação mais comum em pacientes diabéticos e sua gravidade está relacionada com as elevadas taxas de cálcio salivar e presença de microorganismos, em contrapartida, esse aumento de concentração pode inibir e prevenir as lesões de cáries dentárias, uma vez que esse componente químico participa ativamente do processo de remineralização do esmalte<sup>14</sup>. A segunda manifestação mais comum é a infecção fúngica, candidíase, causada pelo fungo *Candida albicans*, sua prevalência aumentada em pacientes diabéticos, pode ser justificada pelo índice que glicose presente na saliva, o que favorece a proliferação, adesão e colonização do fungo.

A hipossalivação e a xerostomia são condições, que causam maior impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes diabéticos, sendo demonstradas em ensaios clínicos e revisões sistemáticas.<sup>13, 15, 16</sup>

Os tratamentos existentes, para estas condições, normalmente apresentam efeitos paliativos, estimulantes ou substitutos salivares, com a finalidade apenas de lubrificação e melhora momentânea do desconforto dos tecidos orais<sup>16, 17, 18, 19</sup>. Até o presente estudo, não foi encontrado na literatura nenhum tratamento medicamentoso, eficaz para disfunção das glândulas salivares e xerostomia, sem apresentar efeitos colaterais, além de conferir custos elevados, na maioria deles.

No entanto, já é possível encontrar alguns estudos, demonstrando a utilização de diferentes fontes luz e dosimetrias como tratamento das repercussões orais causadas por diferentes patologias e terapêuticas medicamentosas, apresentando resultados estatisticamente significante, tanto na melhora do fluxo salivar a curto e longo prazo, como também efeitos regenerativos das glândulas salivares.<sup>20, 21, 22</sup>

## 2.1. GLÂNDULAS SALIVARES

### 2.1.1 Tratamento convencional para hipossalivação e xerostomia

A saliva constitui um líquido translúcido, relativamente alcalino e de viscosidade variável, produzido nas glândulas salivares e secretado na cavidade oral para diversas atribuições funcionais. Entre elas, a saliva lubrifica a superfície mucosa, alcaliniza o pH, controla a microbiota e inicia a digestão de alimentos e formação do bolo alimentar. Cerca de 99% da saliva é composta de água e os demais componentes incluem eletrólitos, imunoglobulinas, enzimas digestórias e proteínas de viscosidade, entre outras substâncias. Do ponto de vista bioquímico e funcional, a saliva é classificada em serosa ou mucosa. O primeiro tipo é enzimático e fluido, com predomínio da enzima amilase para degradação de carboidratos. O segundo se caracteriza por grande quantidade de mucina e conseqüente aspecto viscoso para aglutinação dos alimentos mastigados antes de serem deglutidos.<sup>23, 24</sup>

As glândulas salivares são estruturalmente divididas em maiores e menores. As maiores representam três pares de glândulas denominadas parótidas, submandibulares e sublinguais, enquanto as menores ultrapassam 500 unidades distribuídas nas seguintes regiões: lábios, bochecha, metade posterior do palato duro, palato mole, orofaringe e ventre de língua. A glândula parótida é quase exclusivamente serosa, a submandibular é mista (serosa e mucosa), enquanto a sublingual e as menores são predominantemente mucosas. A quantidade de saliva produzida em condições normais varia de 1 a 1,5 litros / dia, sendo a glândula submandibular responsável por 65% desse volume<sup>23, 24, 25</sup>

O parênquima das glândulas salivares é formado pelos ácinos e pelo sistema ductal. Os ácinos constituem as unidades produtoras de saliva e são compostos por células acinares e mioepiteliais. Tais células e os vasos sanguíneos do estroma glandular recebem inervação por fibras nervosas parassimpáticas e simpáticas, que, respectivamente, apresentam função de estimular e inibir a produção e a secreção salivar. Após ser produzida nas células acinares, a saliva é impulsionada pelas células mioepiteliais em direção ao sistema ductal e finalmente para a cavidade oral<sup>26</sup>. Algumas doenças locais e sistêmicas ou tratamentos como a radioterapia podem

comprometer a função do parênquima glandular, produzindo graus variáveis de diminuição no fluxo salivar, sendo classificado como, normal, baixo e muito baixo (hipossalivação), quando a sialometria não estimulada basal apresenta valores abaixo de 1mL por minuto <sup>23, 24, 25, 26, 27</sup>.

Atualmente se fala em várias estratégias para tratamento dessas condições, como transferência das glândulas salivares, utilização de drogas como, Betanecol e Pilocarpina, sialogogos, saliva artificial, terapias auxiliares com homeopatia e acupuntura. Entretanto, as terapias medicamentosas estimulantes, contém substâncias ácidas na sua composição, e seu uso prolongado, tem potencial de alterar o pH do meio bucal, e conseqüentemente elevar o índice de cárie, assim como, agravar outras manifestações orais <sup>19</sup>.

A pilocarpina, Betanecol e a Cemilevina são fármacos clinicamente aprovadas e eficaz que induz a secreção de saliva, favorecendo a umidade da mucosa bucal e reduzindo o desconforto nos pacientes, esses três fármacos são mais utilizados, em casos exacerbados de xerostomia, eles atuam como agentes parassimpatomiméticos com propriedades  $\beta$ -adrenérgicas que se liga ao receptor agonista colinérgico muscarínico, na superfície das glândulas exócrinas, estimulando a secreção de saliva transitória, diminuindo o desconforto da xerostomia ou sensação de boca seca. Porém seu principal efeito adverso, é a sudorese intensa, o que limita seu uso por longo prazo. <sup>17, 19, 26</sup>

Outras alternativas de estimulação salivar gustativa, por meio de gomas de mascar a base de xilitol e ingestão de frutas cítricas, também são bastante utilizadas. E por fim, as diversas formulações como: colutórios, géis e sprays de custos variados, que possuem funções hidratantes, substitutos salivares, antimicrobiano e antiinflamatórios. Conforme demonstrado em Anexo 3 <sup>28, 29</sup>

A saliva, além das suas importantes funções na cavidade oral, possui biomarcadores microbianos, imunológicos e moleculares para diagnóstico precoce de uma variedade de doenças orais e sistêmicas, seus resultados têm sido cada vez mais promissores, afim, de diminuir o desconforto gerado por outros métodos de diagnóstico, como a biópsia e exames laboratoriais, pois trata-se de uma coleta não invasiva, indolor, de

fácil obtenção da amostra e armazenamento, baixo risco de contaminação aos profissionais que executam a coleta e baixo custo.<sup>30, 31, 32</sup>

### **3.1. FOTOBIMODULAÇÃO**

#### **3.1.1 Fotobiomodulação para tratamento da hipossalivação**

O uso do laser para fins terapêuticos, foi descrito pelo médico Húngaro Endre Mester, em 1967, sua primeira experiência foi, o uso laser no diagnóstico de câncer de pele. Dessa data em diante, muitos estudos têm sido realizados, afim de compreender melhor seu mecanismo de ação, atualmente seus efeitos já estão melhores elucidados e justificados na área científica, o que tornou a terapia, uma alternativa promissora, como tratamento coadjuvante para as mais diversas patologias.<sup>33, 34</sup>

A terapia de fotobiomodulação (FBM), também conhecida como terapia com luz de baixa intensidade é um método no qual o tecido é irradiado por uma luz de baixa potência para evitar danos aos tecidos, tipicamente, 0,05 a 0,5 W na fonte. Embora a potência seja relativamente baixa, a irradiância é geralmente de 1 a 10 vezes maior que a obtida da luz solar sobre o sistema tegumentar, que é de cerca de 33,6 mW / cm<sup>2</sup> na região do infravermelho.<sup>35</sup>

O uso da fotobiomodulação e seus resultados tem sido cada vez mais promissores, sua aplicabilidade é bastante abrangente, estudos mostram seu uso em cicatrização de feridas, úlceras de pressão, lesões musculares, redução de marcadores inflamatórios em indivíduos e ratos, disfunção temporomandibular, dor, edema após exodontias de terceiros molares impactados, mucosites, dentre outras, mas seu efeito em glândulas salivares de indivíduos portadores de Diabetes Mellitus, ainda não é totalmente compreendido.<sup>22, 36, 37, 38</sup>

A radioterapia é o tratamento mais comum, aplicado a pacientes com diagnóstico de câncer de cabeça e pescoço. Embora, promova efeitos favoráveis, infelizmente, essa abordagem é agressiva ao tecido não neoplásico, o que resulta em efeitos colaterais dose dependentes. As glândulas salivares são frequentemente irradiadas durante a terapia e, embora o mecanismo de dano induzido por radiação das glândulas ainda seja incerto, a degeneração e atrofia acinar é geralmente encontrada na análise histológica, o que justifica a hipossalivação, xerostomia e mucosites, presentes na

maioria dos pacientes, tais sintomatologias interferem nas funções orais, causando impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes. <sup>39, 40, 41, 42, 43, 44</sup>

Outros estudos mostram que a FBM tem sido amplamente utilizada para melhorar a funcionalidade das glândulas salivares maiores, bem como o fluxo salivar. Porém, diferentes protocolos *in vivo* reagem distintamente à luz. A escolha correta dos parâmetros, depende das características ópticas do tecido alvo, condições sistêmicas e sua caracterização pode sofrer variação de indivíduo para indivíduo e até mesmo dentro do mesmo ser. <sup>20, 45, 46, 47</sup>

A terapia de FBM em glândulas salivares, pode resultar em melhora das complicações bucais, impactando diretamente na qualidade de vida dos pacientes. Além disso, existem vários parâmetros radiométricos, que podem ser ajustados para obter resultados diferentes, como, irradiância, potência, energia radiante, exposição radiante (energia sobre a área), parâmetros de irradiação temporal, polarização, comprimento de onda, etc. No entanto, atualmente, a influência desses parâmetros sobre os impactos da fotobiomodulação nas glândulas salivares maiores de humanos e modelos animais ainda não é fundamentada na literatura, visto que cada autor apresenta diferentes parâmetros e análises. <sup>20, 46, 47</sup>

Estudos com fotobiomodulação demonstraram melhora do fluxo e conseqüentemente da xerostomia, além de, melhora da mucosite oral e redução da dor, independentemente dos parâmetros radiométricos em pacientes com essa doença e submetidos a essa modalidade de tratamento. <sup>22, 42, 48, 49, 50, 51, 52</sup>

(TANIGUCHI, *et al.* 2019), relata em estudo realizado com ratos irradiados e uso de Pilocarpina, que o efeito benéfico foi notado em longo prazo e não apenas transitório, mantendo a integridade das glândulas salivares, reduzindo por exemplo a apoptose <sup>19</sup>

Em estudo realizado por (Loncar, *et al.* 2018), onde os autores utilizaram diferentes parâmetros, comprimento de onda de 830 nm e 685nm, os resultados mostraram melhora do fluxo em ambos, sendo ainda melhor, nos pacientes tratados com 830nm, tal efeito foi observado também, após 10 dias, sugerindo uma regeneração das glândulas salivares. <sup>20</sup>

Outro estudo, após a fotobiomodulação das glândulas salivares em pacientes idosos com xerostomia, notou-se um aumento de volume salivar significativo, quando

comparado com o período pré laser e quando comparado com pacientes que foram estimulados com ácido cítrico a 2% por 30 segundos (s). Esse estudo demonstrou que já no primeiro dia de aplicação do laser Ga-As 904 nm, 246 mW/cm<sup>2</sup> e 29,5 J/cm<sup>2</sup>, por 120s, em região de parótida e submandibular (extra oral) e sublingual (intra oral), por 10 dias consecutivos, o fluxo salivar aumentou 0,05 mL e final de 0,13 ml, demonstrando que a terapia teve efeito linearmente ao longo do tempo, o que justifica seu efeito não somente estimulante, mas também regenerativo.<sup>22</sup>

(CASTRO, *et al.* 2017), em estudo realizado com ratos diabéticos, utilizando laser vermelho de Diodo de 100mW com 5 e 20J/cm<sup>2</sup>, observou a redução de células lipídicas nas glândulas salivares, por meio de análise histológica, nos animais que receberam a irradiação após 29 dias da indução da diabetes.<sup>53</sup>

Desde o primeiro estudo realizado em 1988, foi demonstrado que o FBM aumenta o número fibroblastos do ducto salivar, mitose de células epiteliais e estimula a síntese proteica, resultando em um aumento da proliferação celular em glândulas submandibulares de ratos. Além disso, o aumento da expressão de proteínas anti-apoptóticas (juntamente com diminuição de marcadores relacionados à apoptose), diminuição dos marcadores de inflamação e níveis de cálcio intracelular também foram relatados. Além, da estimulação mitocondrial que aumenta a disponibilidade dos níveis de trifosfato de adenosina (ATP), ampliando, dessa forma, os níveis de glicose consumidos pelas células, bem como melhora da microcirculação periférica, devido a angiogênese nas glândulas salivares<sup>33, 53, 54, 55, 56, 57</sup>. Apesar dos seus vários efeitos já sedimentados na literatura, é importante esclarecer que, a quantidade de espécies reativas de oxigênio gerados pela terapia, podem ser benéficos ou maléficos, ou seja, se altas taxas forem acumuladas no interior da mitocôndria pode promover danos do ponto de vista morfológico.<sup>35</sup>

Os efeitos da FBM e os resultados já descritos, encorajam estudos adicionais para melhor compreensão do mecanismo de ação da terapia em pacientes diabéticos e disfunção de glândulas salivares.

## 2. JUSTIFICATIVA

As manifestações orais, em pacientes que apresentam determinadas patologias sistêmicas, tem recebido cada vez mais atenção, como por exemplo, em casos de portadores de Diabetes Mellitus, tipo 1 e tipo 2.

Vários estudos mostram que o agravamento dessas manifestações, está intimamente relacionado com a disfunção das glândulas salivares, comprometendo a quantidade e qualidade da saliva produzida. A hipossalivação e xerostomia são sinais e sintomas mais comuns, observadas nesse perfil de pacientes, dentre outras complicações. Atualmente poucas são as terapias viáveis, pois na maioria das vezes, apresentam diversos efeitos colaterais e alto custo, o que inviabiliza seu uso prologado. Além disto, a maioria dos fármacos disponíveis, possuem apenas efeito paliativo, resultando na recidiva das sintomatologias, após a interrupção do mesmo.

Há, por conseguinte a necessidade de novas terapias, que estimulem a produção de saliva, com mínimos efeitos colaterais e custo acessível.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

O objetivo deste trabalho é avaliar os efeitos da fotobiomodulação em glândulas salivares maiores de pacientes diabéticos com hipossalivação e xerostomia.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- a. Avaliar o fluxo salivar, após a fotobiomodulação.
- b. Analisar o pH, após a fotobiomodulação.
- c. Avaliar os efeitos da fotobiomodulação no cálcio salivar.
- d. Avaliar os efeitos da fotobiomodulação nas proteínas totais salivares.
- e. Analisar a auto percepção em saúde oral de pacientes diabéticos

## **4. MATERIAL E MÉTODOS**

### **4.1 Ética**

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Nove de Julho - SP (CAAE: 79059617.9.0000.5511 (Número do Parecer: 2.527.064, data da Relatoria: 06/03.2018).

### **4.2 Critérios de inclusão**

- Pacientes diabéticos, portando exames laboratoriais recentes, contendo os índices hemoglobina glicada e glicemia em jejum.
- Ambos os gêneros.
- Idade de 18 a 55 anos.
- Que foram capazes de compreender e assinar o TCLE.
- Sem presença de processos infecciosos agudos.
- Compensados do ponto de vista insulínico e neurológico.
- Pacientes que apresentaram hipossalivação, confirmada com a coleta de saliva, não estimulada basal com valores abaixo de 1mL/min.
- Pacientes que apresentaram xerostomia, confirmada com preenchimento do QAR OHIP-14.

### **4.3 Critérios de exclusão**

Foram excluídos os seguintes pacientes:

- Grávidas.
- Menores de 18 anos.
- Tabagistas.
- Usuários de medicamentos psicotrópicos.
- Com diagnóstico de câncer na região de cabeça e pescoço.
- Que foram submetidos a terapias antineoplásicas.
- Que relataram qualquer tipo de fotossensibilidade

- Que faltaram em alguma sessão do tratamento, mesmo que justificado.
- Pacientes que apresentaram outras patologias sistêmicas com repercussão oral.
- Pacientes que estavam em tratamento odontológico, dentro da clínica escola Uninove, ou em qualquer outro estabelecimento privado ou público.

#### **4.4 Riscos**

Não há relatos na literatura de efeitos adversos do uso de terapia de fotobiomodulação, entretanto o paciente poderia relatar um leve desconforto, o que já é esperado, de qualquer procedimento odontológico, devido à manipulação dos tecidos orais.

#### **4.5 Benefícios**

Esperava-se que, com a utilização da fotobiomodulação ocorresse melhoria qualitativa e quantitativa da saliva dos pacientes, com a melhora da condição oral como um todo, conseqüentemente suas funções, impactando diretamente na qualidade de vida dos pacientes.

#### **4.6 Hipótese experimental**

Nossa hipótese é que os pacientes tratados com aplicação de FBM tenham um reestabelecimento do fluxo salivar, ou seja:

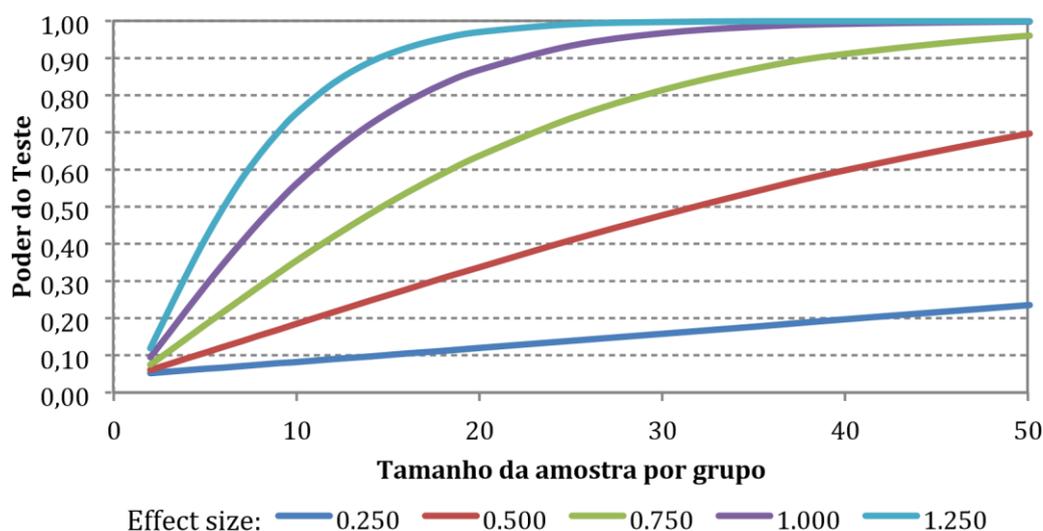
- $H_0$ : os pacientes submetidos ao tratamento convencional e ao FBM apresentam a mesma resposta
- $H_1$ : os pacientes submetidos ao tratamento convencional e ao FBM apresentam respostas diferentes.

#### **4.7 Tamanho amostral**

A principal variável deste trabalho é a sialometria. Tal variável possui uma distribuição normal, portanto a análise inferencial foi feita utilizando o teste t.

Como, até onde sabemos, não há na literatura, o tamanho amostral, sendo assim, foi obtido com base no poder esperado da amostra e no efeito de tamanho (effect size). Conforme Figura 1.

Figura 1: Cálculo amostral.



A Figura acima mostra que, para efeitos médios (0.750) e grandes (1.000 - 1.250), um mínimo de 30 pacientes por grupo é suficiente para controlar a variância estatística, garantindo um poder maior que 0.80.

#### 4.8 Desenho do estudo

A divulgação da pesquisa, foi realizada por meio do site da Universidade nove de Julho (UNINOVE), assim como os agendamentos foram feitos pelo mesmo, ou por telefone. No momento do agendamento todos foram orientados a levar exames laboratoriais recentes, com data inferior a 30 dias de realizados, contendo os índices hemoglobina glicada e glicemia em jejum, sendo custeados pelo próprio paciente. Todas as consultas foram confirmadas, por meio de ligação de telefone particular e/ou mensagem de texto e os atendimentos para o estudo, foram realizados na clínica escola da Universidade Nove de Julho – SP.

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

Os pacientes foram submetidos a exame clínico (anamnese), exame físico intra oral, e preenchimento do questionário de avaliação de risco (OHIP-14), anexo ao projeto. O tempo total despendido foi de aproximadamente 1h na primeira sessão/consulta e 40 min nas demais, com cada paciente.

Nesse exame físico intra oral, foram avaliados: presença ou ausência de doença periodontal (visual - sem sondagem), presença ou ausência de dentes, lesões de cárie, presença ou ausência de outras condições patológicas.

Foram estudados os seguintes grupos experimentais:

- **GRUPO FBM:** Foi realizado a fotobiomodulação, uma vez por semana, durante quatro semanas, levando em consideração sempre o mesmo dia e horário, utilizando o LBI Ecco Fibras - Quantum, Figura 3, comprimento de onda de 808 nm, 120 mW de potência e 3,84 J por ponto, conforme parâmetros radiométricos mostrados na Tabela 1, sendo 3 aplicações extra oral, conforme Figuras 3 e 4 aplicações intra oral, bilateral, Figura 5, nas regiões de glândulas parótidas, submandibulares e sublinguais.
- **GRUPO CONTROLE:** Foi simulada a aplicação de laser nas regiões das glândulas salivares maiores, extra oral e intra oral, utilizando o mesmo protocolo, com tempo de aplicação igual, porém com o laser desligado, sem que o paciente notasse.  
Fluxograma

Figura 2 mostra o fluxograma do estudo.

## 4.9 Fluxograma

Figura 2: Fluxograma do estudo.





Figura 3: Laser utilizado no estudo.

Figura 4: Pontos de aplicações do laser, extra oral: A) G. parótida, B) G. Submandibular, C) G. Sublingual)

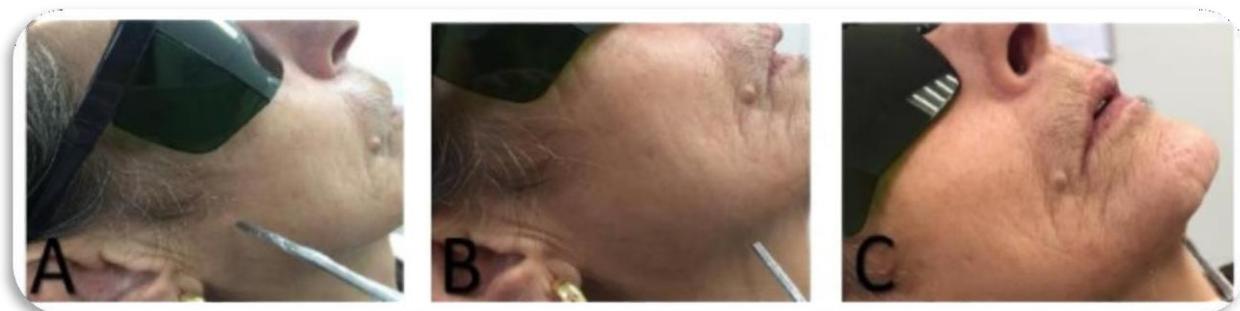
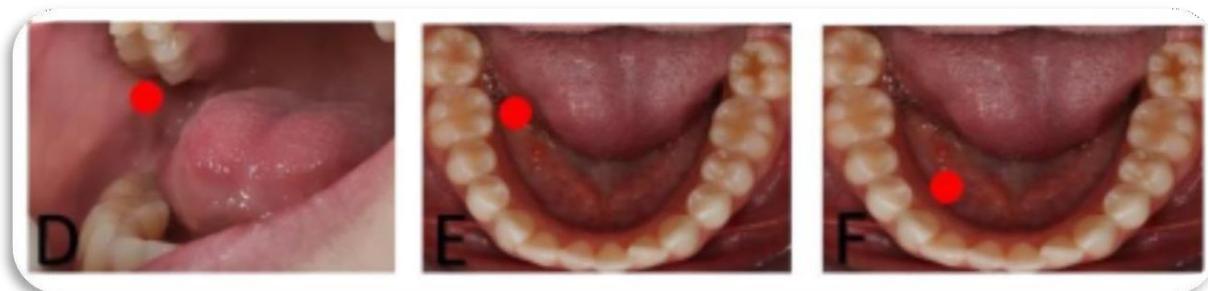


Figura 5: Pontos de aplicações do laser, intra oral. D) – G. parótida, E) G. Submandibular, F) G. Sublingual)



Durante o tratamento e aplicações o laser manteve-se posicionado, perpendicularmente e aproximadamente à 0,5 cm de distância do tecido da região. O método de desinfecção química do aparelho foi realizado com álcool etílico hidratado 70° INPM, além de barreira plástica envolta na ponteira, sendo substituída a cada atendimento.

Em todas as sessões, o operador do laser e os pacientes usaram óculos de proteção com lentes específicas fornecidos pelo fabricante do aparelho. Todos foram orientados que a luz não era visível, mas que, ainda assim, era prejudicial à visão e que o uso do equipamento de proteção era indispensável, para evitar qualquer efeito indesejado.

Tabela 1: Parâmetros radiométricos

<i>Comprimento de onda Central (nm)</i>	808 nm
<i>Largura espectral da banda (FWHM) (nm)</i>	2
<i>Modo de operação</i>	Contínuo
<i>Potência radiante média (mW)</i>	120
<i>Polarização</i>	Aleatória
<i>Perfil do feixe</i>	Multimodo
<i>Área do feixe (cm<sup>2</sup>)</i>	0,02
<i>Irradiância do alvo (mW/cm<sup>2</sup>)</i>	6.000
<i>Pontos irradiados por sessão</i>	12
<i>N. de sessões de tratamento</i>	4
<i>Tempo de exposição (s)</i>	32 por ponto
<i>Energia radiante total por sessão (J)</i>	46
<i>Técnica de aplicação</i>	Próximo a região de glândulas salivares maiores, extra e intra oral

#### 4.10 Sialometria

As sialometrias foram realizadas sempre no mesmo local e horário e os pacientes foram orientados a não comer, beber e nem realizar a higiene bucal pelo menos uma hora antes dos atendimentos clínicos.

As mesmas foram realizadas de acordo com a técnica preconizada por (Conceição et al 2006) <sup>58</sup>. Com o paciente sentado, cabeça ligeiramente inclinada para frente, foi orientado a posicionar o tubo falcon milimetrado de 15 mL, devidamente esterilizado, na linha mucocutânea do lábio inferior para que toda saliva produzida por 5 minutos, fosse desprezada no tubo.

Primeiramente foi realizada a técnica de coleta salivar não estimulada basal (NEB), logo em seguida a estimulada basal (EB), paciente na mesma posição, recebeu um dispositivo sialogogo de silicone, e foi orientado a realizar movimentos de mastigação e dispensar a saliva em um novo tubo falcon, conforme fosse acumulando, respeitando o mesmo tempo de coleta. A mesma técnica foi repetida logo após a fotobiomodulação, não estimulada laser (NEL) e estimulada laser (EL), sendo, 4 amostras de saliva, de cada paciente/sessão, totalizando 16 amostras até a conclusão do estudo.

Ao final de cada coleta, os falcons recebiam a identificação correspondente à coleta, obedecendo a sequência em que os mesmos foram incluídos na pesquisa. O fluxo salivar, em mililitros (mL), foi medido em duas etapas: primeira etapa em âmbito clínico, através de notação visual e segunda etapa em âmbito laboratorial, utilizando provetas milimetradas, conforme Figura 6. Todos os volumes foram devidamente registrados no prontuário de cada paciente e transportados para o programa Microsoft office Excel, para posterior análise estatística dos volumes de cada amostra/sessão.

Nesta mesma técnica, os autores descrevem o uso de um fármaco com propriedades antiespumantes, de nome comercial Dimeticona, para eliminar o efeito de bolhas, porém, não foi utilizada, neste estudo, pois, não tínhamos comprovações científicas que a substância não pudesse interferir nos resultados bioquímicos de cálcio salivar e proteínas totais, que foram determinadas para o estudo, sendo assim, foi esperado

em média 1h para que a maioria das bolhas quando existentes, rompessem sem o uso da medicação. As amostras de salivas foram resfriadas imediatamente após cada coleta, sempre em posição vertical, em caixa de isopor com gelo. Ao final de cada atendimento, após a confirmação das medidas, alíquotas foram transferidas para tubos eppendorfs para realização da análise do Potencial hidrogeniônico (pH), organizados em racks e congelados em freezer -80° C, para posterior análises bioquímicas estabelecidas para o estudo.



Figura 6: Materiais utilizados nas sialometrias

#### 4.11 Análise de pH

A análise do pH salivar, foi realizada em âmbito laboratorial, na Universidade nove de julho, por meio de fitas medidoras, conforme Figura 7. Não foi utilizado o aparelho de pHmetro, existente no laboratório, devido a configuração de tamanho do mesmo, não ser compatível com recipiente escolhido para armazenamento da amostra, bem como a quantidade de saliva não ser suficiente, para correto funcionamento do aparelho e análise.

Elegemos para nível comparativo, a análise de duas amostras, NEB e NEL da primeira e última sessão, alíquotas correspondentes, foram acondicionadas em tubos eppendorfs de 1,5 mL. Logo após, foi utilizado uma fita mensuradora de pH, imersa no fluido salivar durante o tempo de 5s, para cada amostra selecionada, após o tempo preconizado pelo fabricante, a fita foi removida e aproximada à escala de cores contida

na embalagem, indicando se a solução era classificada em ácida, neutra ou alcalina.

Realizamos a comparação entre as amostras, obtendo as informações qualitativas quanto ao pH.

Os dados obtidos foram anotados em cada prontuário do paciente e transportados para o programa Microsoft office Excel, para posterior análise estatística.

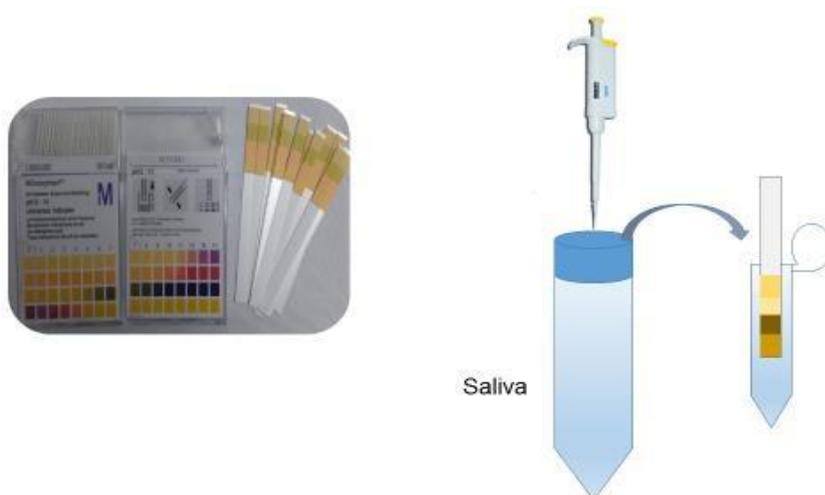


Figura 7: Materiais utilizados para análise do pH

#### 4.12 Análise do cálcio salivar

Foi realizado a análise bioquímica de cálcio salivar, em âmbito laboratorial, na Universidade nove de julho, utilizando Kits da Bioclin®, teste colorimétrico de Cálcio Arsenazo III ref. K051.2, lot. 0049. O teste foi realizado, conforme orientações do fabricante, as amostras foram lidas em espectrofotômetro, no comprimento de onda indicado pelo fabricante, Figura 8.

As amostras eleitas para análise, foram retiradas do freezer  $-80^{\circ}\text{C}$ , descongeladas, mantidas resfriadas, homogeneizadas em aparelho Vortex e alíquotas correspondentes, foram transferidas para placa de 96 poços, contendo os reagentes, para realização da leitura.

A dosagem bioquímica foi realizada nas amostras de saliva NEB, EB, NEL e EL da primeira e quarta sessão de tratamento, todas as amostras em triplicata e do valor dessas realizada uma média.

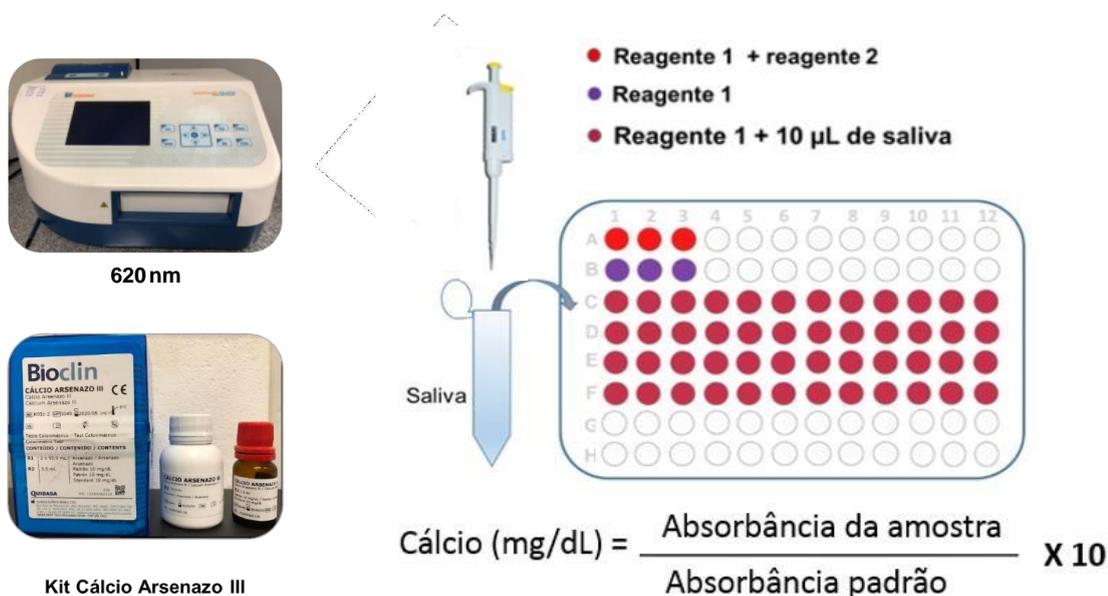


Figura 8: Materiais utilizados na bioquímica de cálcio salivar

Os dados obtidos foram transferidos para o programa Microsoft office Excel, para posterior análise estatística.

#### 4.13 Análise de proteínas totais salivares

Foi realizado a análise bioquímica de proteínas totais, em âmbito laboratorial, na Universidade nove de julho, utilizando Kits da Bioclin®, teste colorimétrico de Proteínas Totais Monoreagente (ref. K031. 1), Figura 9. O teste foi realizado, conforme orientação do fabricante, as amostras foram lidas em espectrofotômetro no comprimento de onda indicado na embalagem. A dosagem bioquímica foi realizada na amostra de saliva NEB e NEL, EB e EL da primeira e quarta sessão, todas as amostras em triplicata e do valor dessas realizada uma média.

As amostras eleitas para análise, foram retiradas do freezer -80° C, descongeladas, mantidas resfriadas, homogeneizadas em aparelho Vortex e alíquotas correspondentes, foram transferidas para placa de 96 poços, contendo os reagentes, para realização da leitura.

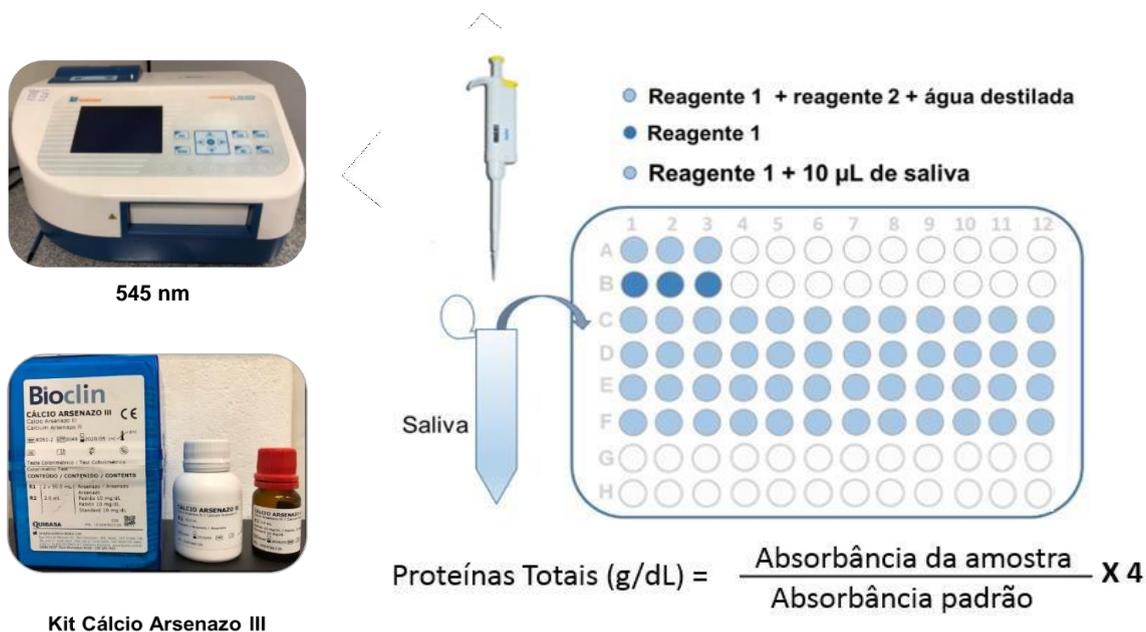


Figura 9: Materiais utilizados na bioquímica de proteínas totais

Os dados obtidos foram transferidos para o programa Microsoft office Excel, para posterior análise estatística.

#### 4.14 Análise estatística

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

Todos os testes foram bicaudais e o nível de significância adotado foi  $\alpha = 0.05$

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Perfil da população

Após a avaliação inicial e atendimento aos critérios de inclusão, os pacientes foram distribuídos, de forma randomizada em dois blocos. Participaram da pesquisa 71 pacientes, sendo eles, trinta e um homens e quarenta mulheres, porém 24 desistiram, por motivos particulares, mantendo então até a conclusão do estudo, 21 para o Grupo Controle e 26 para o Grupo fotobiomodulação (FBM), sendo assim, o N~ foi de 47 pacientes. Quanto aos dados coletados em anamnese, nossa população apresentou as características mostradas na Tabela 6.

Ao final do estudo, os pacientes foram encaminhados, para o tratamento odontológico, na clínica escola de odontologia da Universidade Nove de Julho

Tabela 2- Perfil demográfico da amostra estudada.

	N	IDADE			GENERO N (%)	
		Média	Mínimo	Máximo	Masculino	Feminino
<b>TRATADO</b>	26	55,27	25	77	14 (54%)	12 (46%)
<b>CONTROLE</b>	21	55,38	23	76	9 (43%)	12 (57%)
					Fisher test	0,5612

### 5.2 Análise do pH

A análise do pH salivar dos pacientes que foram submetidos a fotobiomodulação das glândulas salivares e do grupo controle, mostrou que não houve diferenças estatisticamente significantes, quando comparados aos valores das amostras NEB e NEL do primeiro dia, com as amostras NEB e NEL do último dia, dos grupos.

### 5.3 Análise de Cálcio salivar.

#### *Grupo Fotobiomodulação*

No caso do grupo tratado, a amostra NEB da primeira sessão, a dosagem de cálcio foi de  $9,63 \pm 0,47$  mg/dL, e NEL  $9,49 \pm 0,59$  mg/dL, sendo  $p = 0,7389$  (t-test pareado)

e na amostra EB de  $9,86 \pm 0,51$  mg/dL e EL  $8,62 \pm 0,52$  mg/dL, sendo  $p = 0,1024$  (t-test pareado).

Na amostra NEB da quarta sessão, a dosagem de cálcio foi de NEB  $9,29 \pm 0,54$  mg/dL, e NEL  $8,63 \pm 0,47$  mg/dL, sendo  $p = 0,1748$  (t-test pareado) e na amostra EB de  $8,59 \pm 0,42$  mg/dL e EL  $8,21 \pm 0,45$  mg/dL, sendo  $p = 0,3178$  (t-test pareado).

Quando comparamos a primeira sessão com a quarta, observamos que não houve diferença estatisticamente significativa em NEB e NEL ( $p = 0,0857$ , t-test pareado). Entretanto a amostra EB difere significativamente da EL ( $p = 0,0136$ , t-test pareado), observamos que a concentração de cálcio salivar diminuiu quando comparado a primeira e quarta sessão, mas ainda continuando dentro dos valores ideais de concentração, que variam de 6-12 mg/dL.<sup>59, 60, 61, 62</sup>. Conforme demonstrado na Figura 10.

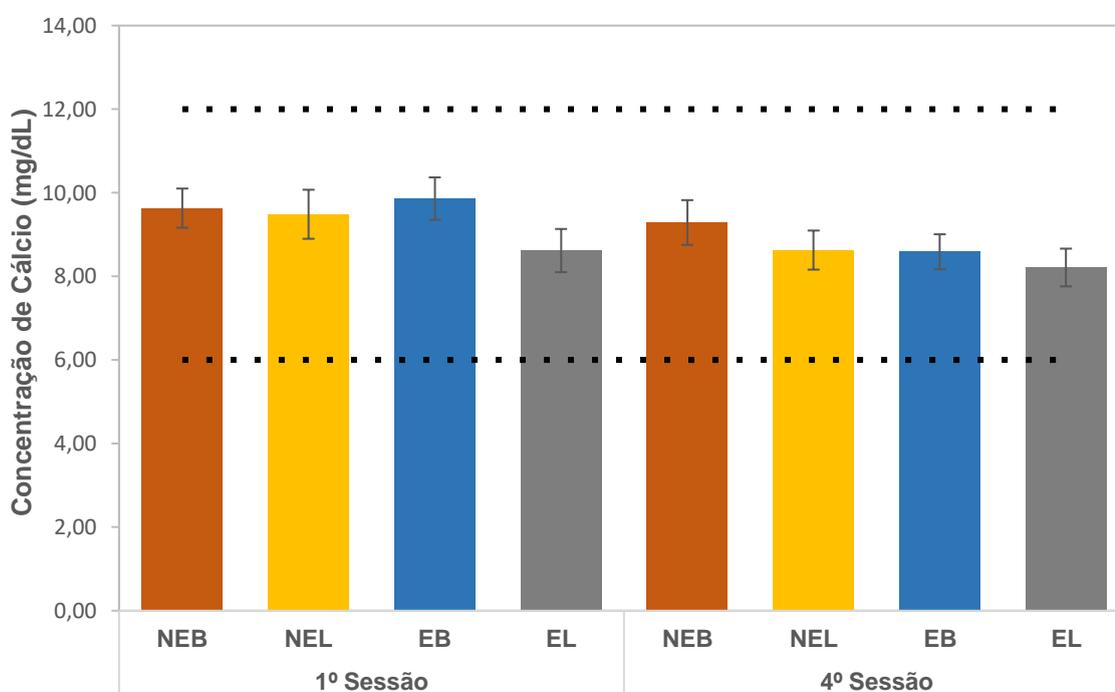


Figura 10: Dosagem de cálcio, amostras da 1ª e 4ª sessão, grupo FBM. As linhas pontilhadas representam o intervalo de valores esperados de concentração de cálcio salivar de um paciente saudável. As barras de erro representam os erros padrão.

### Grupo controle

Quando comparamos os resultados das concentrações de cálcio na saliva, das amostras NEB e NEL, EB e EL da primeira sessão e quarta sessão do grupo controle, notamos que não houve diferença estatisticamente significativa,

No caso da amostra NEB da primeira sessão, a dosagem de cálcio foi de  $8,29 \pm 0,74$  mg/dL, e NEL  $8,30 \pm 0,0,71$  mg/dL, sendo  $p = 0,9818$  (t-test pareado) e na amostra EB de  $8,78 \pm 0,55$  mg/dL e EL  $8,99 \pm 0,46$  mg/dL, sendo  $p = 0,7046$  (t-test pareado).

Na amostra NEB da quarta sessão, a dosagem de cálcio foi de NEB  $8,01 \pm 0,46$  mg/dL, e NEL  $9,04 \pm 0,65$  mg/dL, sendo  $p = 0,1045$  (t-test pareado) e na amostra EB de  $8,66 \pm 0,74$  mg/dL e EL  $7,95 \pm 0,51$  mg/dL, sendo  $p = 0,3286$  (t-test pareado).

Observamos que não houve diferença em relação a primeira e quarta sessão, conforme Figura 11.

Observamos também, que não houve diferença estatisticamente significativa em NEB  $8,29$  ml/dL e NEL  $9,04$  ml/dL, sendo  $p = 0,3275$  (t-test pareado), quando analisado as amostras da primeira e da quarta sessão. Já a amostra EB foi de  $8,78$  ml/dL e EL  $7,95$  ml/dL, sendo  $p = 0,1969$  (t-test pareado).

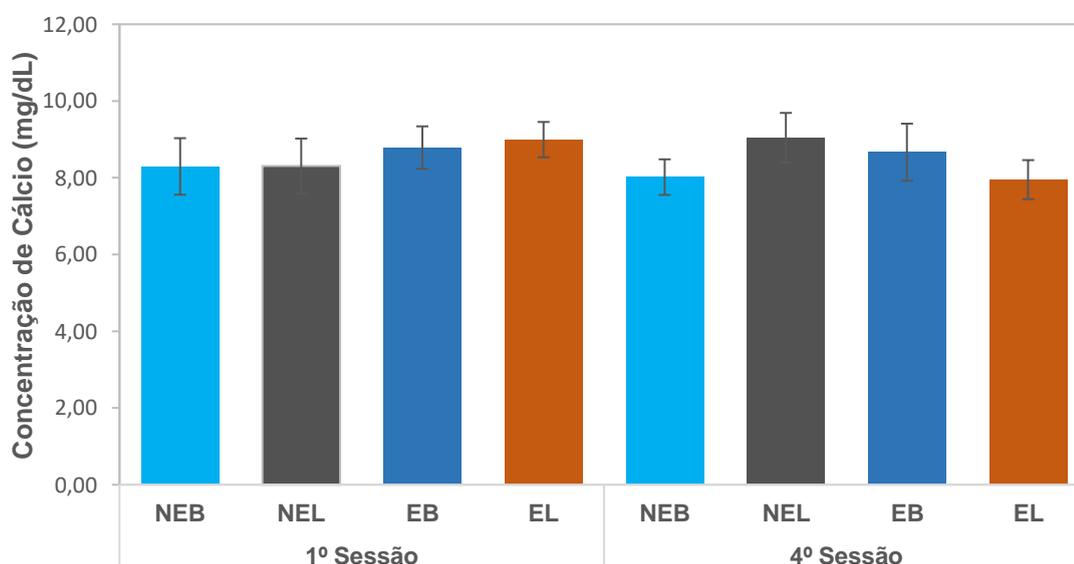


Figura 11: Dosagem de cálcio, amostras da 1ª e 4ª sessão, grupo controle. As barras de erro representam os erros padrão.

### *Comparação entre grupos*

Não foi observada diferença estatisticamente significativa na concentração de cálcio entre os grupos controle e tratado para nenhum dos tempos estudados.

#### **5.4 Análise de proteínas totais**

##### *Grupo Fotobiomodulação*

Ao analisarmos os valores do grupo FBM, notamos que não houve diferença estatisticamente significativa, quando comparamos os resultados das concentrações de proteínas totais, das amostras NEB e NEL, EB e EL da primeira sessão. Todas as amostras foram feitas em triplicata e do valor dessas realizada uma média.

Na amostra NEB da primeira sessão, a dosagem de proteínas totais foi de  $3,50 \pm 0,08$  g/dL, e NEL  $3,45 \pm 0,10$  g/dL, sendo  $p = 0,6667$  (t-test pareado) e na amostra EB foi de  $3,50 \pm 0,15$  g/dL e EL  $3,32 \pm 0,08$  g/dL, sendo  $p = 0,1738$  (t-test pareado).

Na amostra NEB da quarta sessão, foi de  $3,58 \pm 0,12$  g/dL, e NEL  $3,50 \pm 0,09$  g/dL, sendo  $p = 0,3575$  (t-test pareado) e na amostra EB de  $3,58 \pm 0,15$  g/dL e EL  $3,35 \pm 0,08$  g/dL, sendo  $p = 0,0945$  (t-test pareado).

Quando analisado a amostra NEB da primeira sessão, que foi de 3,50 g/dL e NEL da quarta sessão de 3,50 g/dL, sendo  $p = 0,9354$  (t-test pareado), não houve diferença estatisticamente significativa. Quando comparado a amostra EB da primeira sessão de 3,50 m/dL e EL da quarta sessão de 3,35 g/dL, sendo  $p = 0,2233$  (t-test pareado), não foi constatado diferença também na concentração, em relação ao primeiro e último dia de tratamento. A literatura carece de estudos que mostrem as concentrações ideais de proteínas totais em pacientes diabéticos e não diabéticos, apesar de alguns autores descreverem que a fotobiomodulação promove aumento da concentração desse componente salivar. Conforme observado na Figura 12.

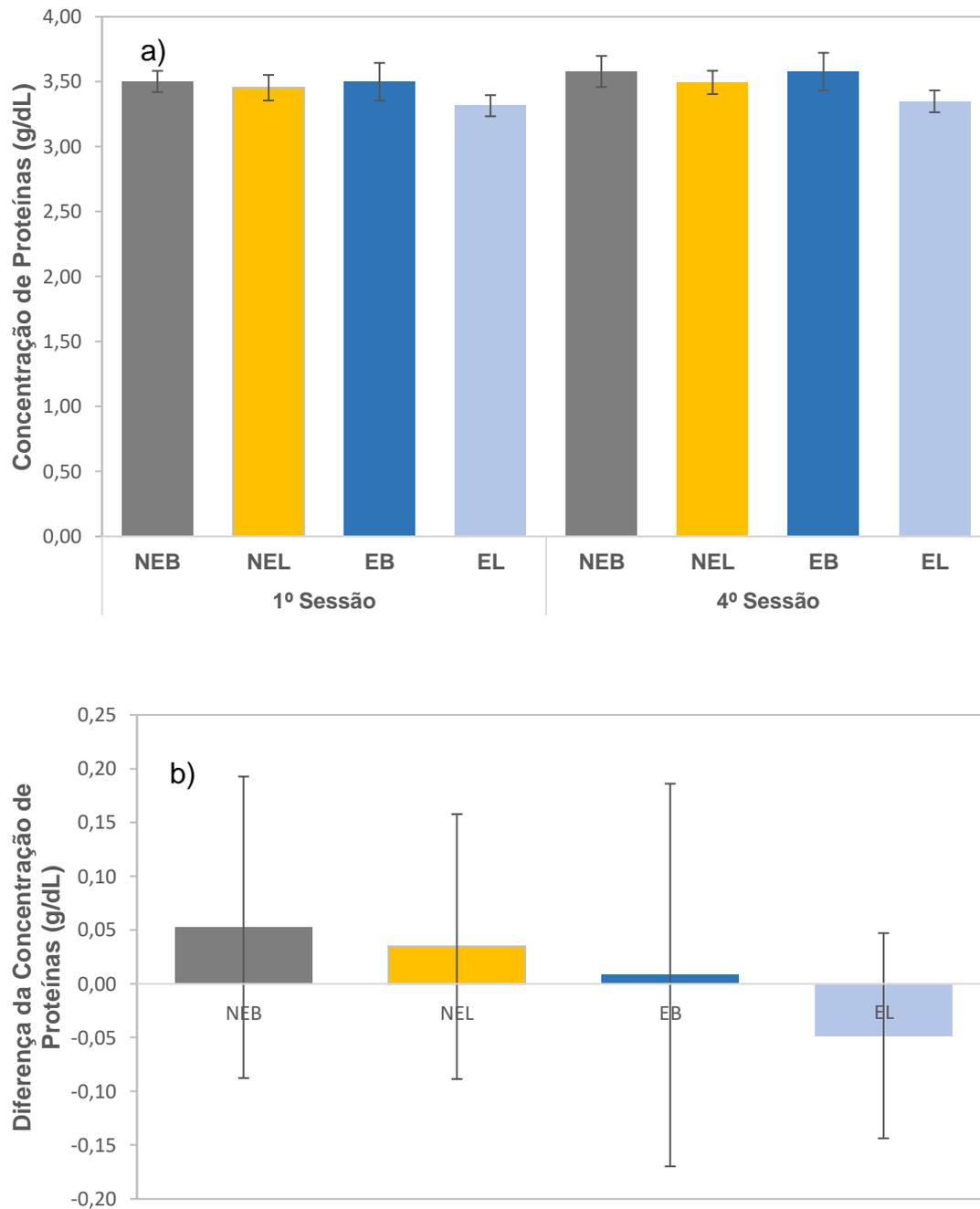


Figura 12: Dosagem de proteínas totais, amostras da 1ª e 4ª sessão, grupo FBM. a) dados absolutos e b) Média da diferença na concentração das proteínas totais entre a primeira e a quarta sessão para cada paciente. As barras de erro representam os erros padrão.

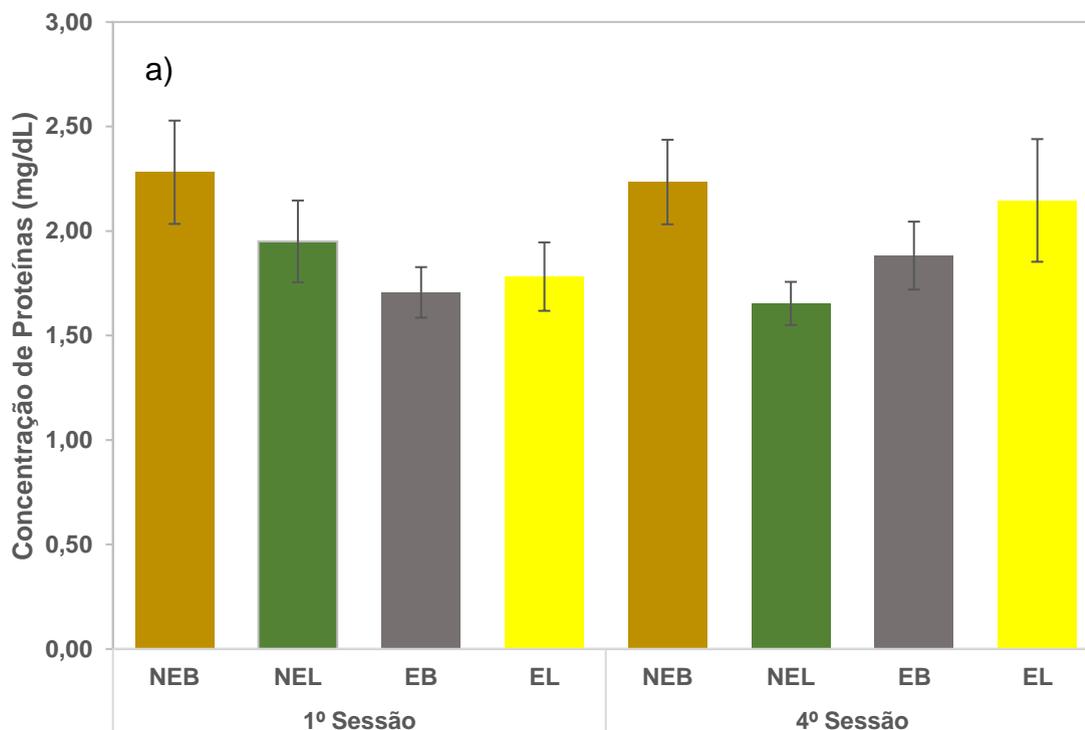
### Grupo controle

Ao analisarmos os dados do grupo controle notamos que, quando comparamos os resultados das concentrações de proteínas totais, das amostras NEB, EB, NEL e EL, da primeira e última sessão não houve diferenças estatisticamente significativas.

A dosagem de proteínas totais do grupo controle na amostra NEB foi de,  $2,28 \pm 0,25$  g/dL e NEL  $1,95 \pm 0,20$  g/dL, sendo  $p = 0,2328$  (t-test pareado) e na amostra EB de  $1,71 \pm 0,12$  g/dL e EL de  $1,78 \pm 0,16$ g/dL, sendo  $p = 0,6433$  (t-test pareado), na primeira sessão.

E na quarta sessão foi de NEB  $2,23 \pm 0,20$  g/dL e NEL  $1,65 \pm 0,10$ g/dL, sendo  $p = 0,0006$  (t-test pareado), EB  $1,88 \pm 0,16$  g/dL e EL  $2,15 \pm 0,15$  g/dL, sendo  $p = 0,4017$  (t-test pareado).

O mesmo pode ser observado para as amostras, NEB na primeira sessão, que foi de  $2,28$ g/dL e NEL da quarta sessão, de  $1,65$  g/dL, sendo  $p = 0,0178$  (t-test pareado). Na amostra EB inicial foi de  $1,71$ g/dL e EL  $2,15$ g/dL, sendo  $p = 0,1010$  (t-test pareado). Conforme observado na Figura 13.



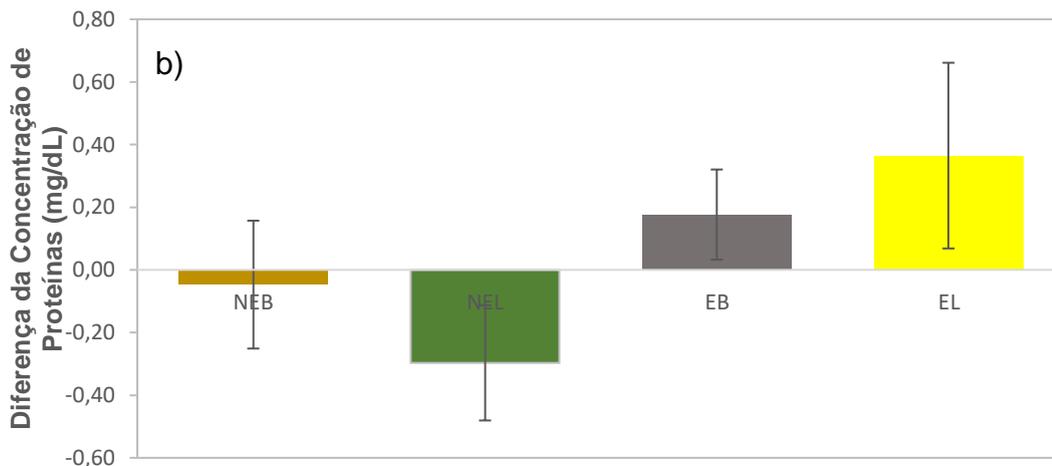


Figura 13: Dosagem de proteínas, amostras da 1<sup>o</sup> e 4<sup>o</sup> sessão, grupo controle. a) dados absolutos e b) Média da diferença na concentração das proteínas totais entre a primeira e a quarta sessão para cada paciente. As barras de erro representam os erros padrão.

Ao comparar os dados absolutos grupos controle e FBM observou-se diferença estatisticamente significativa para todos os tempos estudados ( $p < 0.05$ ), entretanto ao estudar a diferença na proteína após o tratamento observa-se ausência de diferença estatística, portanto as variações observadas tratam-se de flutuações aleatória inerentes à tomada de dados experimental.

## 5.5 Análise do fluxo salivar

O fluxo observado da primeira sessão, NEB foi de,  $2,49 \pm 0,28$  mL/min e NEL  $2,63 \pm 0,27$  mL/min, sendo  $p = 0,5796$  (t-test pareado) e na amostra EB de  $3,10 \pm 0,27$  mL/min e EL de  $2,83 \pm 0,32$  mL/min, sendo  $p = 0,1878$  (t-test pareado).

Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes nas sessões 2 e 3.

E na quarta sessão foi de NEB  $2,41 \pm 0,32$  mL e NEL  $2,86 \pm 0,31$  mL, sendo  $p = 0,0273$  (t-test pareado), EB  $3,19 \pm 0,34$  mL/min e EL  $3,14 \pm 0,29$  mL/min, sendo  $p = 0,8669$  (t-test pareado).

Ao analisarmos os resultados entre as sessões, observou-se que o NEB na primeira sessão, que foi de 2,49 mL e NEL da quarta sessão, de 2,86 mL/min, sendo  $p = 0,1416$

(t-test pareado). Na amostra EB inicial foi de 3,10 mL/min e EL 3,14 mL/min, sendo  $p = 0,8409$  (t-test pareado). Conforme, Figura 14.

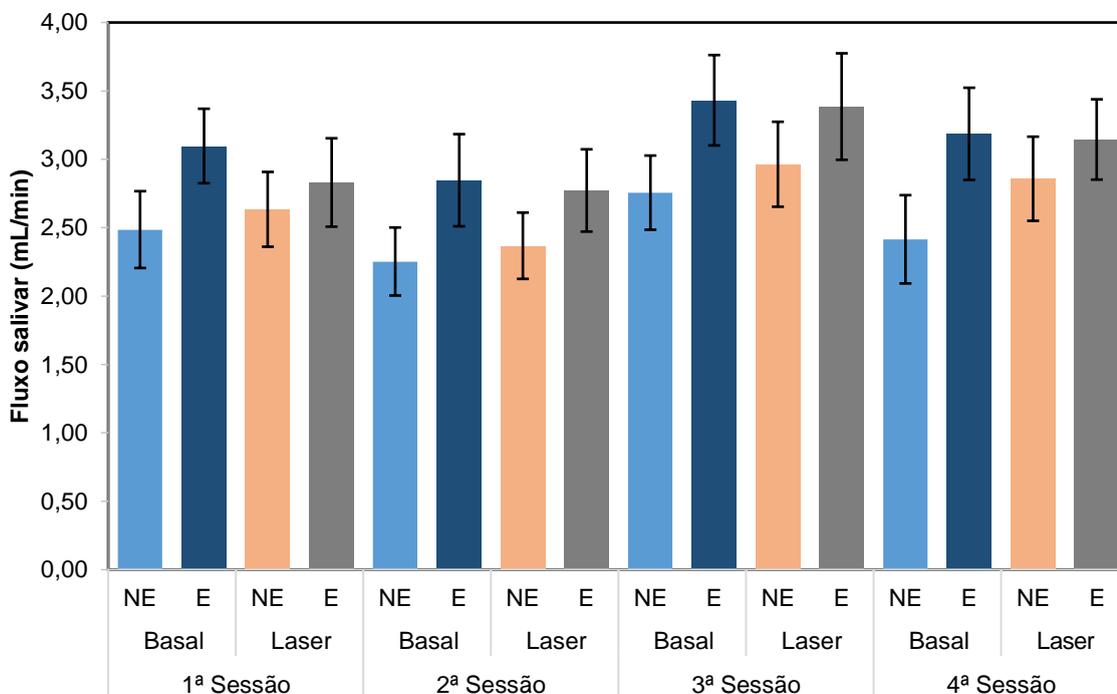


Figura 14: Fluxo salivar representado em mL/min, comparando o volume salivar das quatro sessões, grupo FBM.

O volume salivar inicial do grupo controle na amostra NEB, foi de  $2,54 \pm 0,39$  mL/min e NEL  $2,28 \pm 0,31$  mL/min ( $p = 0,6204$  teste t), para saliva EB, volume de  $3,09 \pm 0,40$  mL/min e EL  $3,28 \pm 0,41$  mL/min ( $p = 0,5370$ , teste t), os volumes finais foram de NEB  $2,97 \pm 0,35$  mL/min e NEL  $2,82 \pm 0,34$  mL/min, sendo  $p = 0,3194$  e EB  $3,72 \pm 0,53$  mL/min, EL  $3,35 \pm 0,46$  mL/min, sendo  $p = 0,1968$  (t-test pareado), conforme, pode ser observado na Figura 15.

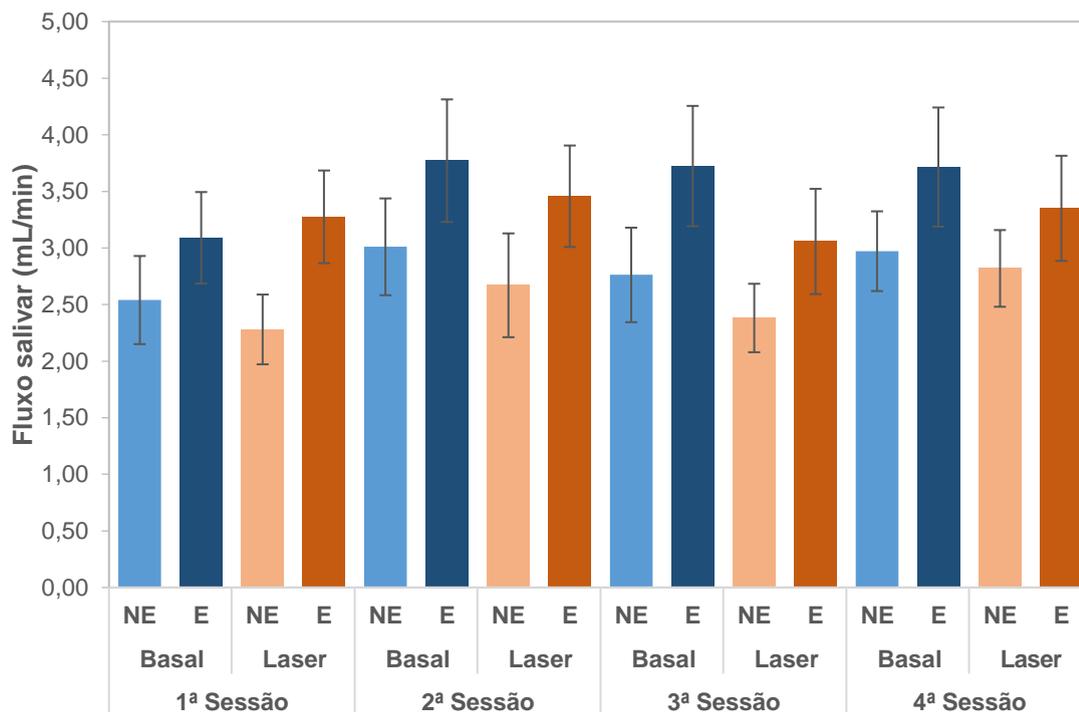


Figura 15: Fluxo salivar representado em mL/min, comparando o volume salivar das quatro sessões, grupo controle.

Ao compararmos os grupos controle e fotobiomodulação, também não foi observada diferença estatisticamente significativa no fluxo salivar para nenhum dos tempos estudados.

## 5.6 Questionário de auto-percepção da saúde oral

Quando avaliados os resultados do questionário de autopercepção da saúde bucal, constatamos que a maioria dos pacientes relataram que consideram que a DM interfere em sua saúde bucal (Figura 16) e acreditam que sua condição oral está ruim (Figura 17) e relacionaram seus problemas odontológicos com o início da doença sistêmica (Figura 18) e entre as alterações, as mais relatadas foram dentes quebrados e cáries, conforme pode ser observado na (Figura 19), entretanto 55% relataram queixa de boca seca, caracterizando assim a presença da xerostomia.

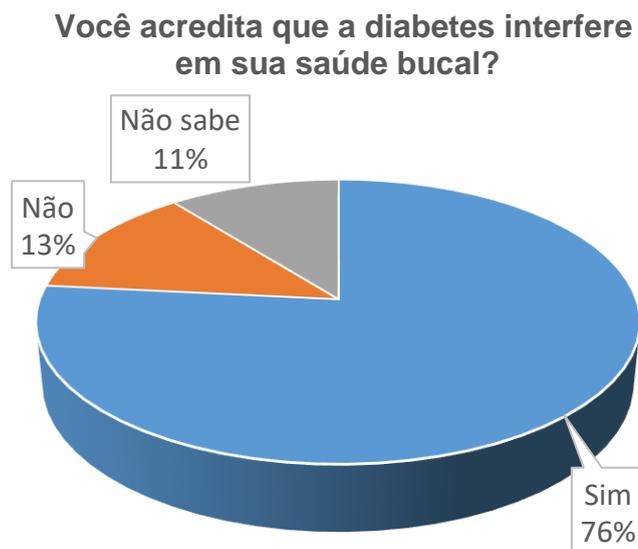


Figura 16: Pergunta 1 do questionário de autopercepção de saúde oral.

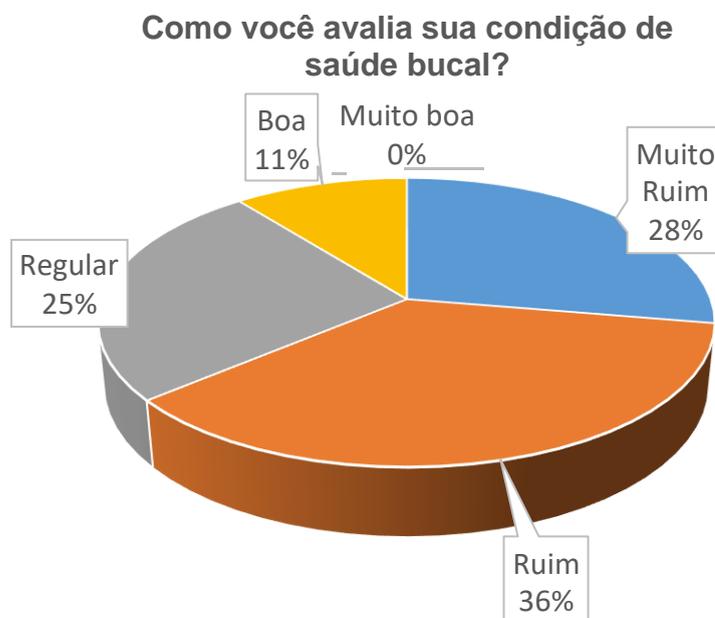


Figura 17: Pergunta 2 do questionário de autopercepção de saúde bucal

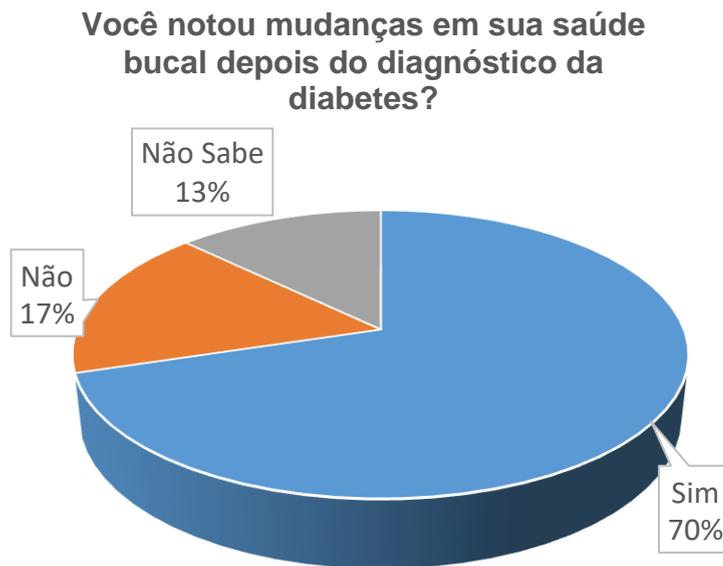


Figura 18: Pergunta 3 do questionário de autopercepção de saúde bucal

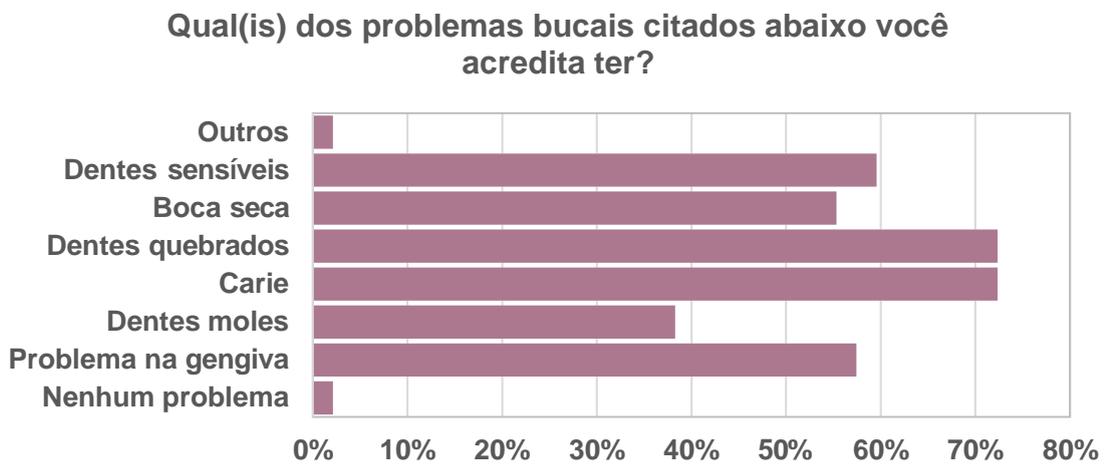


Figura 19: Pergunta 4 do questionário de autopercepção de saúde bucal

## 6. DISCUSSÃO

Até onde sabemos esse é o primeiro estudo utilizando fotobiomodulação em glândulas salivares de pacientes humanos com Diabetes Mellitus. O protocolo estabelecido de quatro aplicações de laser, mostrou-se eficiente para promover alterações significativas no cálcio e melhora no fluxo salivar após quatro sessões de tratamento, entretanto os parâmetros radiométricos adequados, frequência e duração do tratamento ainda são controversos na literatura.<sup>45</sup>, entretanto há diversos relatos da utilização da FBM em tais glândulas de pacientes que apresentam outras condições sistêmicas como, por exemplo, portadores de câncer na região de cabeça e pescoço que foram submetidos a tratamentos com radioterapia e quimioterapia, com insuficiência renal crônica, síndrome da ardência bucal, síndrome de Sjogren. Diversos trabalhos também utilizam a FBM em glândulas salivares em modelos animais diabéticos.

Pacientes com Diabetes Mellitus, apresentam importantes complicações orais, decorrente do comprometimento sistêmico. É importante que, o cirurgião dentista tenha conhecimento dessas alterações, afim, de estabelecer o melhor plano de tratamento. Muitas dessas complicações estão relacionadas ao controle da glicemia, tempo de diagnóstico do DM, diminuição do fluxo e mudanças na composição salivar.

5, 7, 8, 9, 14

Os parâmetros de irradiação, descritos na literatura, para tratamento de disfunção das glândulas salivares, diferem de modo considerável, assim como, as condições sistêmicas. No entanto, demonstrou que os lasers infravermelhos, tem maior capacidade de penetração nos tecidos <sup>20, 21, 44</sup>

Takeda Y. (1988), em estudo histológico e histométrico realizado em glândulas salivares de ratos, foi observado um aumento no número de mitoses não atípicas dos ductos excretores nos grupos fotobiomodulação em comparação ao grupo controle <sup>57</sup>. Qualitativa foi observado que se restringia ao ducto excretor, não sendo visto esse aumento de mitoses nos ductos intercalares e estriados. Apesar de não saber a implicação do resultado, foi o primeiro pesquisador a avaliar o efeito da fotobiomodulação das glândulas salivares e observou uma resposta do epitélio glandular, utilizando um laser GaAs  $\lambda = 904 \text{ nm}$ .

Castro, *et al.* (2017) também observaram alterações histológicas no seu estudo, onde é relatada redução de células lipídicas nas glândulas salivares de ratos que receberam a irradiação após 29 dias da indução da diabetes, utilizando laser vermelho de Diodo de 100 mW com 5 e 20 J/cm<sup>2</sup>.<sup>53</sup>

Loncar *et al.* 2018, em um estudo em humanos observou efeitos que da FBM em glândulas salivares humanas de pacientes com xerostomia, onde os autores utilizaram diferentes parâmetros, laser infravermelho de  $\lambda = 830$  nm e vermelho  $\lambda = 685$  nm, e constataram melhora do fluxo em ambos, sendo ainda melhor, nos pacientes tratados com  $\lambda = 830$  nm, tal efeito, foi observado a longo prazo, sugerindo efeito regenerador das glândulas salivares. Isto pode ser justificado, provavelmente pelas diferentes propriedades de absorção espectral nos cromóforos dos tecidos moles que resulta na fotobiomodulação das glândulas profundas e não apenas nas mais superficiais. Portanto, devido à profundidade do parênquima glandular de seres humanos, estabelecemos para nosso estudo, a utilização do  $\lambda = 808$  nm.<sup>20, 33, 63</sup>

Embora os parâmetros radiométricos sejam diferentes, neste trabalho também foi constatada melhora significativa no fluxo salivar dos pacientes do grupo FBM na quarta sessão de tratamento quando comparado com o fluxo inicial. Nota-se que não houve melhora imediatamente após a primeira sessão, sugerindo a necessidade de múltiplas aplicações da FBM para obtenção de resultados significativos. Loncar, em seus trabalhos, realizou 10 aplicações em dias consecutivos<sup>20, 22</sup>. Apesar de tal frequência de aplicações ser economicamente inviável, constatamos que um mês de tratamento e uma aplicação semanal foi suficiente para melhorar o fluxo salivar.

A principal explicação para tal efeito pode ser dado pela estimulação mitocondrial induzida pela FBM, que aumenta a disponibilidade dos níveis de trifosfato de adenosina (ATP), bem como melhora da microcirculação periférica, devido a angiogênese nas glândulas salivares, e efeitos regenerativos das glândulas salivares<sup>35</sup>.

Entretanto ainda há a necessidade de estudos com diferentes frequências de aplicação e duração de tratamento para determinar um protocolo ótimo para pacientes portadores de Diabetes Mellitus, bem como algumas modificações no protocolo podem trazer melhores resultados do ponto de vista qualitativo e quantitativo da saliva,

sugerimos aumentar a quantidade de energia entregue, com o objetivo de alcançar melhor as glândulas salivares, bem como, aumentar o número de sessões.

Ademais, houve diversos relatos individuais dos pacientes que receberam o tratamento, em melhora da sensação de boca seca, e diminuição da ingestão de líquidos durante o dia.

Avaliando os resultados das taxas de fluxo salivar do grupo controle, notamos que não houve diferença estatisticamente significativa, quando comparamos amostras das quatro sessões de tratamento, ou seja, não foi observado efeito placebo da terapia. Também são observadas diferenças, quando comparado o grupo controle e tratado.

Ao analisarmos o pH dos grupos controle e tratado, notamos que não houve diferença estatisticamente significativa em todas as amostras da primeira e quarta sessão, mantendo os valores entre 6.0 e 8.0, entretanto observa-se que o pH basal já se encontrava aproximadamente neutro em todos os pacientes, portanto, com pouca margem para alteração em função da utilização de FBM. Nenhum dos trabalhos publicados utilizados neste estudo sequer relata uma análise de pH salivar.

Na análise bioquímica de cálcio salivar, foi observado uma diminuição da concentração nas amostras de saliva não estimulada basal e estimulada laser da quarta sessão de tratamento. É importante esclarecer que o cálcio é um componente salivar que pode ser benéfico participando ativamente na proteção dos dentes contra agentes cariogênicos, ou prejudicial, se concentrações elevadas forem encontradas, podem aumentar a predisposição às doenças periodontais, participando na formação do cálculo dental. Estudos mostram, que a concentração ideal varia de 6 a 12 mg/dL<sup>59, 60, 61, 62</sup>, sendo assim, nossos resultados ainda permaneceram dentro da faixa de normalidade.

Simões *et al* (2009) demonstrou alteração nas proteínas totais após a irradiação de glândulas salivares em um modelo animal<sup>64</sup>. Até onde sabemos não há na literatura esta análise para amostras humanas, entretanto neste estudo, não foi observado nenhuma alteração significativa quando comparado as amostras da primeira e quarta sessão, bem como inexistiu diferença estatisticamente significativa ao avaliarmos a diferença na concentração de proteína total entre os grupos FBM e controle. Entretanto.

Até onde sabemos a literatura carece de valores de referência de proteínas totais na saliva de pacientes diabéticos ou sequer de pacientes saudáveis. Porém, a saliva contém uma série de proteínas que exercem importante atividade de proteção da integridade das mucosas e dos dentes. Ademais, a literatura também demonstra que pacientes diabéticos têm secreção e composição salivar diferente dos não-diabéticos,<sup>8, 22</sup>. Nesses pacientes, os principais componentes alterados na saliva, são principalmente aqueles relacionadas à elevação dos níveis de glicose, potássio, cálcio, magnésio, proteínas, alfa-amilase, IgA, IgG e maior atividade da peroxidase.<sup>9, 13, 65</sup>

Uma questão relevante com a terapia com FBM nas glândulas salivares é a falta de protocolos e parâmetros radiométricos completos, para aplicação dos lasers, o que dificulta a reprodução dos resultados. Mas de modo geral, a maioria dos estudos publicados demonstram efeitos positivos da fotobiomodulação na disfunção de glândulas salivares maiores em pacientes portadores de diversas condições sistêmicas.<sup>20, 22</sup>

É importante ressaltar que, as alterações observadas nas análises desse estudo, corroboram com outros resultados já descritos na literatura. No entanto, ainda não podemos afirmar que a fotobiomodulação promove melhora de fluxo, já os componentes salivares podemos notar alterações que nos chamam atenção para novas investigações, uma vez, que a causa da xerostomia em diabéticos não está relacionada somente a diminuição de fluxo, e sim a taxas qualitativas salivares.

## 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A fotobiomodulação tem sido cada mais escolhida como método terapêutico e coadjuvante a diversas patologias, devido a sua facilidade de aplicação, por não causar injúrias aos tecidos e não apresentar efeitos adversos. Ainda assim, se faz necessário mais pesquisas, mas o baixo custo dos dispositivos de luz e os bons resultados preliminares encorajam mais pesquisas nesse campo promissor.

Sendo assim, observamos que há a necessidade de mais estudos referentes aos efeitos da fotobiomodulação das glândulas salivares maiores e bioquímica salivar de pacientes com Diabetes Mellitus, investigando a concentração de outros componentes salivares, importantes para homeostase da microbiota oral.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Wei, W. Et Al. Molecular Imaging Of B-Cells: Diabetes And Beyond Adv Drug Deliv Rev. 139: 16-31 P. 2019, Jan.
- 2 Mauri-Obradors, E. Et Al. Oral Manifestations Of Diabetes Mellitus. A Systematic Review. Med Oral Patol Oral Cir Bucal Diabetes Mellitus And Oral Manifestations. 1,22 (5). 586-594 P. 2017, Sep.
- 3 Diabetes. Fact Sheet, World Health Organization, P. <https://www.who.int/health-topics/diabetes> 2018.
- 4 Alam, U. Et Al. General Aspects Of Diabetes Mellitus. Handbook Of Clinical Neurology Diabetes And The Nervous System D.W. Zochodne And R.A. Malik Elsevier B.V. All Rights Reserved. 126 (3). 211-222 P. 2014.
- 5 Negrato, C. A., Tarzia, O. Buccal Alterations In Diabetes Mellitus. Diabetology & Metabolic Syndrome, 2010.
- 6 Li, W., Huang, E., Gao, S. Type 1 Diabetes Mellitus And Cognitive Impairments: A Systematic Review. Journal Of Alzheimer's Disease Ios Press: 1-8 P. 2017, Jan.
- 7 Nazir, M. A. Et Al. The Burden Of Diabetes, Its Oral Complications And Their Prevention And Management. Open Access Maced. J Med Sci. 20, 6 (8). 1545-1553 P. 2018, Aug.
- 8 Kathiresan, T. S. Et Al. A Study Of Diabetes Associated Oral Manifestations. J. Pharm Bioallied Sci. 9 (1). 211-216. P. 2017, Nov.
- 9 Kudiyirickal, M. G., Pappachan, J. M. Diabetes Mellitus And Oral Health. Endocrine. 49 (1). 27-34 P. 2015.
- 10 Jhugroo, C. Et Al. Characterization Of Oral Mucosa Lesions And Prevalence Of Yeasts In Diabetic Patients: A Comparative Study. Microb Pathog. Elsevier. 126: 363-367 P. 2018.
- 11 Bastos, A. D. S. Et Al. Diabetes Mellitus And Oral Mucosa Alterations: Prevalence And Risk Factors. Elsevier Diabetes Research And Clinical Practice International Diabetes Federation. 92: 100-105 P. 2011.

- 12 Akar, H. Et Al. Systemic Consequences Of Poor Oral Health In Chronic Kidney Disease Patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 6.: 218-226. P. 2011.
- 13 Marsh, P. D. Et Al. Influence Of Saliva On The Oral Microbiota. *Periodontology* 2000. 70 (1). 80-92. P. 2016.
- 14 Zeng, Q. Et Al. Effect Of Calcium Ions On The Adsorption And Lubrication Behavior Of Salivary Proteins On Human Tooth Enamel Surface. *Journal Of The Mechanical Behavior Of Biomedical Materials.* 98: 172-178 P. 2019, Jun.
- 15 Tahereh Molania Et Al. The Effect Of Xerostomia And Hyposalivation On The Quality Of Life Of Patients With Type Ii Diabetes Mellitus 2017
- 16 Azogui-Lévy, S. Et Al. Factors Associated To Oral Health Related Quality Of Life In Patients With Diabetes *Aust Dent J.* 63 (2). 163-169 P. 2018, Jan.
- 17 Montoya, J. A. G. Et Al. Treatment Of Xerostomia And Hyposalivation In The Elderly: A Systematic Review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 1,21 (3). 355-366 P. 2016, May.
- 18 Quilici, D., Zech, K. N. Prevention And Treatment Options For Medication-Induced Xerostomia. *Gen Dent.* 67 (4). 52-57 P. 2019.
- 19 Taniguchi, A. Et Al. Long-Term Pilocarpine Treatment Improves Salivary Flow In Irradiated Mice. *Acta Histochem. Cytochem.* 52 (3). 45-58. P. 2019, Jun.
- 20 Loncar, B. Et Al. Different Protocols Of Photobiomodulation Therapy Of Hyposalivation. *Photomed Laser Surg.* 36 (2). 78-82 P. 2018, Feb.
- 21 Simões, A. Et Al. Laser Phototherapy As Topical Prophylaxis Against Radiation-Induced Xerostomia. *Photomedicine And Laser Surgery:* 357-363 P. 2010.
- 22 Loncar, B. Et Al. The Effect Of Low -Level Laser Therapy On Salivary Glands In Patients With Xerostomia. *Photomedicinen Laser Surgery* 29 (3): 171-175 P. 2011, Mar.

- 23 Edgar, M., Dawes, C., O'Mullane, D. Saliva E Saúde Bucal Composição, Funções E Efeitos Protetores. 3. São Paulo: Ed. Santos: 2010.
- 24 Humphrey, S. P., Williamson, R. T. A Review Of Saliva: Normal Composition, Flow, And Function. The Journal Of Prosthetic Dentistry. 85-2: 162-169 P. 2001, Fev.
- 25 Pedersen, A. M. L. Et Al. Salivary Functions In Mastication, Taste And Textural Perception, Swallowing And Initial Digestion. Oral Dis. 24 (8): 1399-1416 P. 2018, Nov.
- 26 Proctor, G. B. The Physiology Of Salivary Secretion. Physiology Of Salivary Secretion Periodontology 2000. 70 (1). 11-25 P. 2016.
- 27 Muñoz-González, C., Feron, G., Canon, F. Main Effects Of Human Saliva On flavour Perception And The Potential Contribution To Food Consumption Proceedings Of The Nutrition Society: 1-9 P. 2018, Nov.
- 28 Giafferis., R. B. L. Et Al. Therapeutic Strategies Available For Xerostomy And Hyphosalivation In Irradiated Head And Neck Patients: Manual For Healthcare Professionals. Rev. Uningá, Maringá. 54 (1). 45-58 P. 2017, Dez.
- 29 Jensen, S. B. Et Al. Salivary Gland Hypofunction And Xerostomia In Head And Neck Radiation Patients J Natl Cancer Inst Monogr. 2019 (53). 95-106 P. 2019.
- 30 Castagnola, M. Et Al. Salivary Biomarkers And Proteomics: Future Diagnostic And Clinical Utilities Acta Otorhinolaryngologica Italica. 37: 94-101 P. 2017.
- 31 Wang, B. Et Al. Evaluation Of Parotid Salivary Glucose Level For Clinical Diagnosis And Monitoring Type 2 Diabetes Mellitus Patients. Hindawi Biomed Research International: 1-5 P. 2017.
- 32 Yoshizawa, J. M. Et Al. Salivary Biomarkers: Toward Future Clinical And Diagnostic Utilities. Clinical Microbiology Reviews. 26 (4): 781-191. P. 2013, Oct.
- 33 Hamblin, M. R. Mechanisms And Applications Of The Anti-Inflammatory Effects Of Photobiomodulation. Aims Biophys Hhs Public Access. 4 (3): 337-361 P. 2017, Jul.

- 34 Anders, J. J., Lanzafame, R. J., Arany, P. R. Low-Level Light/Laser Therapy Versus Photobiomodulation Therapy. *Photomedicine And Laser Surgery*. 33 (4): 183-184 P. 2015, Apr.
- 35 Hamblin, M. R. Mechanisms And Mitochondrial Redox Signaling In Photobiomodulation. *Photochemistry Photobiology* 94: 199–212 P. 2017, Oct.
- 36 Langella, L. G. Et Al. Photobiomodulation Versus Light-Emitting Diode (Led) Therapy In The Treatment Of Temporomandibular Disorder: Study Protocol For A Randomized, Controlled Clinical Trial *Trials*: 19:71 P. 2018.
- 37 Lauriti, L. Et Al. Evaluation Of The Effect Of Phototherapy In Patients With Mandibular Fracture On Mandibular Dynamics, Pain, Edema, And Bite Force: A Pilot Study. *Photomedicine And Laser Surgery*. 36 (1). 24-30 P. 2017.
- 38 Silva, F. C. D. Et Al. Electromyographic Evaluation Of Masticatory Muscles In Individuals With Hemiparesis And Temporomandibular Disorder. *Cogent Medicine*. 5.: 1-9. P. 2018.
- 39 Pontes, C. D. B., Polizello, A. C. M., Spadaro, A. C. C. Clinical And Biochemical Evaluation Of The Saliva Of Patients With Xerostomia Induced By Radiotherapy. *Braz Oral Res. Biochemistry*. 18 (1). 69-74. P. 2004.
- 40 Tiwana, M. S. Et Al. Whole Saliva Physico-Biochemical Changes And Quality Of Life In Head And Neck Cancer Patients Following Conventional Radiation Therapy: A Prospective Longitudinal Study *Indian Journal Of Cancer*. 48 (3). 289-296 P. 2011, Jul.
- 41 Rubira, C. M. F. Et Al. Evaluation Of Some Oral Postradiotherapy Sequelae In Patients Treated For Head And Neck Tumors. *Braz Oral Res*. 21 (3). 272-277 P. 2007.
- 42 Jellema, A. P. Et Al. Impact Of Radiation-Induced Xerostomia On Quality Of Life After Primary Radiotherapy Among Patients With Head And Neck Cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol*. 69 (3). 751-760. P. 2007.
- 43 Roesink, J. M. Et Al. Quantitative Dose–Volume Response Analysis Of Changes In Parotid Gland Function After Radiotherapy In The Head-

- And-Neck Region. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 51 (4). 938-946. P. 2001.
- 44 Cheng, S. C. H. Et Al. Assessment Of Post-Radiotherapy Salivary Gland. *The British Journal Of Radiology.* 84.: 393–402. P. 2011
- 45 Taroni, P. Et Al. In Vivo Absorption And Scattering Spectroscopy Of Biological Tissues *Photochem. Photobiol. Sci.* 2: 124-129 P. 2003.
- 46 Fukuoka, C. Y. Et Al. Low-Power Laser Irradiation In Salivary Glands Reduces Glycemia In Streptozotocin-Induced Diabetic Female Rats. *J.Biophotonics* 1246–1254 P. 2016.
- 47 Palma, L. F. Et Al. Impact Of Low-Level Laser Therapy On Hyposalivation, Salivary Ph, And Quality Of Life In Head And Neck Cancer Patients Post-Radiotherapy. *Laser Med Sci* 32 (4): 827-832 P. 2017, Fev.
- 48 Santos, L. S. D. Et Al. PbmT And Topical Diclofenac As Single And Combined Treatment On Skeletal Muscle Injury In Diabetic Rats: Effects On Biochemical And Functional Aspects. *Lasers In Medical Science.* 34(2). : 255-262. P. 2019, Mar.
- 49 Fidelix, T. Et Al. Low-Level Laser Therapy For Xerostomia In Primary Sjögren's Syndrome: A Randomized Trial. *International League Of Associations For Rheumatology (Iilar).* 37 (3): 729-736 P. 2017, Out.
- 50 Lopes, C. D. O., Mas, J. R. I., Zângaro, R. A. Low Level Laser Therapy In The Prevention Of Radiotherapy - Induced Xerostomia And Oral Mucositis. *Radiol Bras.* 39(2): 131-136 P. 2006.
- 51 Campos, L. Et Al. Improvement In Quality Of Life Of An Oncological Patient By Laser Phototherapy. *Photomedicine And Laser Surgery* 371-374 P. 2009.
- 52 Carvalho, D. L. C. D., Nicolau, J., Simões, A. Effect Of Laser Therapy On Igf-1 In The Parotid And Submandibular Glands Of Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Clin Lab Res Den.* 20(3): 152-159 P. 2014.
- 53 Castro, J. R. D. Et Al. Low-Power Laser Irradiation Decreases Lipid Droplet Accumulation In The Parotid Glands Of Diabetic Rats. *J. Biophotonics* 2017.

- 54 Juras, D. V. Et Al. Effects Of Low-Level Laser Treatment On Mouth Dryness. *Coll Anntropol.* 34 (3): 1039-1043. P. 2010, Sep.
- 55 Maegawa, Y. Et Al. Effects Of Near-Infrared Low-Level Laser Irradiation On Microcirculation. *Lasers In Surgery And Medicine.* 27 (5). 427-437 P. 2000.
- 56 Onizawa, K. Et Al. Low-Level (Gallium-Aluminum-Arsenide) Laser Irradiation Of Par-C10 Cells And Acinar Cells Of Rat Parotid Gland. *Lasers Med Sci.* Springer. 24: 155-161 P. 2009.
- 57 Takeda, Y. Irradiation Effect Of Low-Energy Laser On Rat Submandibular Salivary Gland. *J. Oral Pathol.* 17 (2). 91-94. P. 1988, Feb.
- 58 Conceição, M. D., Marocchio, L., Fagundes, R. L. Técnicas De Sialometria Para A Prática Clínica Diária. *Revista De Eap/Apcd:* 40-44 P. 2006.
- 59 Lyra, L. A. D. O. P., Amenábar, J. M. Concentração De Proteínas Totais, Uréia, Cálcio E Fósforo Em Saliva Total Estimulada De Dependentes Químicos Em Desintoxicação. 2014. 1-95., Universidade Federal Do Paraná
- 60 Sampaio, N. L. L., Alves, C. D. A. D. Fluxo Salivar, Ph E Concentração De Cálcio E Magnésio Na Saliva E Sua Correlação Com A Saúde Bucal De Crianças E Adolescentes Com Diabetes Melito Tipo 1. 2011. 1-68., Instituto De Ciências Da Saúde, Universidade Federal Da Bahia
- 61 Orbak, R. Et Al. The Influence Of Type-1 Diabetes Mellitus On Dentition And Oral Health In Children And Adolescents. *Yonsei Med J.* 49 (3). 357-365. P. 2008.
- 62 Jenkins., G. N. *The Physiologic And Biochemistry Of The Mouth.* Oxford: Blackwell: Scientific Publications. Oxford: Blackwell: Scientific Publications: 1978.
- 63 Dawson, J. B. Et Al. A Theoretical And Experimental Study Of Light Absorption And Scattering By In Vivo Skin. . *Phys. Med. Biol.* . 25 (4). 695-709. P. 1980.

- 64 Alyne Simões Et Al. Ionic And Histological Studies Of Salivary Glands In Rats With Diabetes And Their Glycemic State After Laser Irradiation 2009.
- 65 Michishige, F. Et Al. Effect Of Saliva Collection Method On The Concentration Of Protein Components In Saliva. J. Med Invest. 53 (1-2). 140-146. P. 2006, Feb.

**ANEXO 1: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

Nós \_\_\_\_\_, responsáveis pela pesquisa Efeito da fotobiomodulação em glândulas salivares maiores, pH e bioquímica salivar de pacientes diabéticos com hipossalivação e xerostomia, estamos fazendo a você, um convite para participar como voluntário deste nosso estudo.

Esta pesquisa pretende, avaliar através do exame de sialometria o fluxo salivar estimulado e não estimulado de pacientes diabéticos pré e após a laserterapia. Acreditamos que ela seja importante porque, a diabetes mellitus 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 e a fotobiomodulação, tem mostrado eficiente na melhora do fluxo salivar em outras pesquisas.

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 plástico. Para ser incluso na pesquisa será necessário que você apresente exames de sangue recentes como: Hemoglobina glicada e glicemia de jejum.

Será também aplicado um questionário com quatro questões diretas à serem respondidas e realizado exame clínico com a finalidade de encaminhá-lo para os demais tratamentos odontológicos necessários. 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.

Você tem o direito de não aceitar participar ou retirar sua permissão, a qualquer momento, sem nenhum prejuízo ou retaliação.

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

Alessandro Melo Deana / telefone: / email: amdeana@gmail.com

Aline Silva Sousa/ email: alinissousa@gmail.com

Universidade Nove de Julho

Comitê de Ética em Pesquisa – CoEP – UNINOVE Rua Vergueiro 235 - Liberdade  
telefone: 33859059 comitedeetica@uninove.br

**ANEXO 2:** Questionário de auto- percepção da Saúde Bucal

1. Você acredita que o diabetes interfere em sua saúde bucal?

Sim  Não  Não sei

2. Como você avalia sua condição de saúde bucal?

Muito boa  Boa  Regular  Ruim  Muito Ruim

3. Você notou mudanças em sua saúde bucal depois do diagnóstico da diabetes?

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: \_\_\_\_\_

## ANEXO 3: Substitutos Salivares

<u>NOME COMERCIAL</u>	<u>PRINCÍPIO ATIVO</u>	<u>APRESENTAÇÃO</u>	<u>MODO DE USO*</u>	<u>PROPRIEDADE</u>	<u>PREÇO MÉDIO</u>
Bioténe® (GSK)	Benzoatode Na, Metilparabeno, Propilparabeno, Cetilpiridínio	Spray (44,3 ml)	Borrifador diretamente boca e espalhar com a língua. Usar muitas vezes ao dia	Hidratante	R\$ 95,00
Gel umidificante Bioténe® Oral Balace (GSK)	Hidroxietyl celulose, Hidróxido de Na, Carbomer, Xilitol	Gel (42 g)	Colocar 1 cm do gel na ta de um cotonete e aplicar na língua. Espalhar o gel com a própria língua na mucosa bucal. Aplicar de duas a cinco vezes ao dia, de acordo com a ssidade e especialmente à noite, antes de dormir.	Hidratante	\$ 135,00
Dry Mouth Oral Rinse Bioténe® (GSK)	Benzoatode Na, Metilparabeno, Propilparabeno	Solução (475 ml)	Bochechar 15 ml por 30 segundos, descartar. Até 5 vezes ao dia	Hidratante	\$ 135,00
Kin Hidrat®Gel (PharmaKin)	Xilitol 10% Polimero	Gel (sachês de 2g)	Aplicar com o dedo, alhar com a própria língua. Uso noturno	Hidratante	R\$ 91,72
Kin Hidrat – Spray® (PharmaKin)	Sais Minerais, Xilitol	Spray (40ml)	Efetuar 2 a 3 pulverizações diretamente na idade bucal, com intervalo de 15 min ingerir alimentos quantas ezes foram necessárias	Hidratante	R\$ 34,41
Saliform® (Fórmula e Ação)	Carboximetil- celulose sódica, Xilitol, Fluoreto de sódio	Spray (40ml)	Borrifar a solução na boca sempre que necessário. Não enxaguar	Hidratante	R\$ 38,00

<u>NOME</u> <u>COMERCIAL</u>	<u>PRINCIPIO</u> <u>ATIVO</u>	<u>APRESENTAÇÃO</u>	<u>MODO DE USO*</u>	<u>PROPRIEDADE</u>	<u>PREÇO</u> <u>MÉDIO</u>
Saliform <sup>®</sup> (Fórmula e Ação)	Carboximetil-Celulose sódica, Xilitol, Fluoreto de sódio	Gel (30g)	Apertar a bisnaga sobre a ponta de um cotonete ou um pedaço de gaze, retirar aproximadamente 1cm do gel e aplicá-lo na língua. Faça movimentos com a própria língua para espalhar o gel por toda a mucosa bucal. Aplicar o gel sempre que sentir necessidade e especialmente à noite, antes de dormir	Hidratante	R\$ 37,00
Saliform <sup>®</sup> (Fórmula e Ação)	Carboximetil-celulose sódica, Xilitol, Fluoreto de sódio	Solução (1000ml)	Borrifar a solução na boca sempre que necessário, ou, se preferir, fazer bochecho com 10ml da solução. Não enxaguar	Hidratante	R\$ 179,00
Salivan <sup>®</sup> (Apsen)	Carmelose sódica	Spray (50ml)	De acordo com a necessidade, vaporizar várias vezes ao dia a mucosa bucal e faringiana. Em geral são aplicadas até oito vaporizações diárias	Hidratante	R\$ 19,97
Xerolacer <sup>®</sup> Com flúor (CROSS)	Fluoreto de Sódio, Monofluorostato de Sódio, Xilitol	Solução (500ml)	Bochechar 10ml sem diluir, por 1 min após escovar os dentes	Hidratante	R\$ 43,46
Xerolacer <sup>®</sup> Sem Álcool (CROSS)	ropilenoglicol, Xilitol	Solução (500ml)	Bochechar 10ml sem diluir, por 1 min após escovar os dentes	Hidratante	R\$ 62,30
Halitus Hidrat Gotas <sup>®</sup> (Halitus)	morango, laranja ou abacaxi, outros componentes não informado	Gotas (60ml)	Aplicar 4 gotas no centro da língua e manter a boca fechada, sem engolir. Aguardar 1 min e então engolir a saliva. Pode ser usada até 6 vezes ao dia, respeitando um intervalo de 3 horas	Hidratante	R\$ 29,70
Halitus Hidrat Spray <sup>®</sup> (Halitus)	morango, laranja ou abacaxi, outros componentes não informado	Spray (100ml)	Borrifar 3 jatos na boca e espalhar com a língua por toda cavidade bucal, com movimentos circulares. Esperar, no mínimo 1 min antes de engolir para promover a hidratação completa mucosa. Respeite intervalos mínimos de 2h.	Hidratante	R\$ 39,70

Fonte: revista UNINGÁ, 2017

<u>NOME COMERCIAL</u>	<u>PRINCÍPIO ATIVO</u>	<u>APRESENTAÇÃO</u>	<u>MODO DE USO*</u>	<u>PROPRIEDADE</u>	<u>PREÇO MÉDIO</u>
BioXtra® Oral Gel (FNL)	Lactoferrina, oro de Colostro, Lisozima, lactoperoxidase	Gel (40ml)	Aplicar na gengiva e sob prótese. Usar sempre que a boca ficar seca, especialmente a noite	Substituto Salivar	R\$ 60,00
BioXtra® Enxaguatório Bucal Ultra Suava (FNL)	Lactoferrina, oro de Colostro, Lisozima, lactoperoxidase	Solução (250ml)	Usar após as refeições. Bochechar 10 ml por 30", após a escovação	Substituto Salivar	R\$ 65,00
BioXtra® Spray Bucal (FNL)	Soro de Colostro, Lactoperoxidase, Sorbitol, Xilitol	Spray (50ml)	Pulverizar na gengiva, língua e lábio, quantas vezes forem necessárias	Substituto Salivar	R\$ 63,27

Fonte: revista UNINGÁ, 2017

<u>NOME COMERCIAL</u>	<u>PRINCÍPIO ATIVO</u>	<u>RESENTAÇÃO</u>	<u>MODO DE USO*</u>	<u>PROPRIEDADE</u>	<u>PREÇO MÉDIO</u>
Halicare <sup>®</sup> (odomed)	Dióxido de Cloro Estabilizado 0,02%	pray (30ml)	Usar um jato sobre a língua, intervalos de 30 minutos	antimicrobiano	R\$ 12,00
Gel Umectante OdontodPro <sup>®</sup> (Odomed)	Dióxido de Cloro Estabilizado 0,02%	Gel (120 g)	Espalhar 2 a 3 ml do Gel Umectante por toda a boca, inclusive nos dentes. Uso noturno	antimicrobiano	R\$ 25,00
On Care <sup>®</sup> hidratante pH 6,8 (Oncosmetic)	Melaleuca, Camomila, Funcho, Malva, Calêndula	uço (100 ml)	Bochechar por pelo menos 30" o conteúdo de 10 ml identificado do copo medida ou o conteúdo de um flaconete (10ml), e depois elimine, não engolindo. Use no mínimo 2 vezes ao dia, após escovação ou quando desejar.	Anti- inflamatório	R\$ 41,76
On Care <sup>®</sup> Spray Hidratante pH 6,8 (Oncosmetic)	Melaleuca, Camomila, Funcho, Malva, Calêndula	pray (30 ml)	Agitar o produto antes de usar. Efetuar de quatro a cinco pulverizações na cavidade oral, até cinco vezes ao dia. É aconselhável não ingerir alimentos ou bebidas por pelo menos 10 minutos após a utilização do produto	Anti- inflamatório	R\$ 24,22
Xerolacer <sup>®</sup> Spray (CROSS)	Triclosan, Monofluorofato de sódio, Fluoreto de sódio, Acetato de vitamina E, Aloe Vera	pray (30ml)	Aplicar 2-3 pulverizações na cavidade oral. Aconselha se não lavar a boca imediatamente após a aplicação do spray ou beber qualquer líquido ou alimento até após cerca de 15 min após a aplicação. Aplicar com a frequência necessária.	Anti- inflamatório	R\$ 47,84

Fonte: revista UNINGÁ, 2017

## ANEXO 4: Artigo

Lasers in Medical Science  
<https://doi.org/10.1007/s10103-019-02914-1>

REVIEW ARTICLE



## Photobiomodulation and salivary glands: a systematic review

A. S. Sousa<sup>1</sup> & J. F. Silva<sup>1</sup> & V. C. S. Pavesi<sup>1</sup> & N. A. Carvalho<sup>1</sup> & O. Ribeiro-Júnior<sup>1</sup> & M. L. Z. Varellis<sup>1</sup> & R. A. Prates<sup>1</sup> & S. K. Bussadori<sup>1</sup> & M. L. L. Gonçalves<sup>1</sup> & A. C. R. T. Hortiana<sup>1</sup> & A. M. Deana<sup>1</sup>

Received: 20 May 2019 / Accepted: 30 October 2019  
 # Springer-Verlag London Ltd., part of Springer Nature 2019

### Abstract

To date, there is no compilation of evidence-based information associating photobiomodulation effect and salivary glands. This systematic review aims to assess photobiomodulation effect of low intensity laser on salivary glands in the presence of systemic diseases. MEDLINE databases were searched in duplicate through December 2018. In vivo studies and clinical trials were included if photobiomodulation was performed in salivary glands of animal (rat or mice) or human in the presence of systemic disease. The methodological quality was assessed in duplicate using the modified Newcastle-Ottawa scale (NOS). Search strategy identified 483 potentially eligible articles, and 449 were included. The Boolean search naturally leads to a high amount of works the majority of which were excluded because the analysis of the title and abstract demonstrated it was not focusing on PBM. Only 34 studies were selected for the full-text analysis, of which 5 were excluded due to non-use of photobiomodulation, 4 due to lack of control group, 2 because they were studies of cell cultures and 1 because they did not have the total of animals used. Thus, 21 papers were included for the critical evaluation of the impact of photobiomodulation on the major salivary glands; the studies used rats ( $n = 10$ ) and humans ( $n = 11$ ). Although studies reported an increase in the salivary rate, decrease in pain, and increase in quality of life after the PBM, the lack of standards for the application of light and reporting of the parameters, make it hard to reproduce the results. This topic is still in need for further research.

**Keywords** Photobiomodulation · Laser · Salivary glands · Review · Low-level laser

### Introduction:

Saliva is a translucent liquid, relatively alkaline and of varying viscosity, produced in the salivary glands and secreted in the oral cavity for several functional attributions [24, 30]. Among them, salivary lubricates the mucosal surface, alkalizes the pH, controls the microbiota, and begins the digestion of food and formation of the food bolus [30, 51]. About 99% of saliva is composed of water and the other components include electrolytes, immunoglobulins, digestive enzymes, and viscosity proteins, among other substances [5, 24, 30]. From a biochemical and functional point of view, saliva is classified as serous or mucosal. The first type is enzymatic and fluid, with the predominance of the amylase enzyme for the degradation of

carbohydrates [5, 51]. The latter is characterized by a large amount of mucin and a consequent viscous appearance for agglutination of chewed foods before being swallowed [16, 30].

The salivary glands are structurally divided into major and minor. The major ones represent three pairs of glands called parotid, submandibular, and sublingual glands, while the smaller ones represent more than 500 units distributed in the following regions: lips, cheek, posterior half of hard palate, soft palate, oropharynx, and tongue. The parotid gland is almost exclusively serous, the submandibular is mixed (serous and mucous), while the sublingual and the minor are predominantly [30, 51]. The amount of saliva produced under normal conditions ranges from 1 to 1.5 l/day, with the submandibular gland accounting for 65% of that volume [24, 30, 51].

The parenchyma of the salivary glands is formed by acinus and the ductal system [23]. Acinus constitutes the saliva-producing units and are composed of acinar and myoepithelial cells [23]. These cells and the blood vessels of the glandular stroma are innervated by parasympathetic and sympathetic nerve fibers, which, respectively, have the function of stimulating and inhibiting salivary production and secretion [23,

\* A. S. Sousa  
[alinessousa@uni9.pro.br](mailto:alinessousa@uni9.pro.br)

<sup>1</sup> Postgraduate Program in Biophotonics applied to Health Sciences, Nove de Julho University (UNINOVE), Rua Vergueiro 235/249-Liberdade, São Paulo, SP 01504-001, Brazil

28]. After being produced in acinar cells, the saliva is pushed by the myoepithelial cells towards the ductal system and finally to the oral cavity [28, 51].

Saliva, in addition to its important functions in the oral cavity, is also a widely used fluid as a diagnostic medium for a variety of oral and systemic diseases, as it is a non-invasive, painless, easy to sample, and low-cost method [2].

Some local and systemic diseases or treatments, such as radiotherapy or diabetes may compromise the function of the glandular parenchyma, producing varying degrees of decrease in the salivary flow [2].

Several studies have been conducted to develop new approaches to prevent xerostomia; nevertheless, only limited progress was achieved. Subjects with dry mouth are often instructed to use mechanical stimulation (chewing gums), artificial saliva and/or lozenges as palliatives. Also, cholinergic secretagogues such as cevimeline or pilocarpine are also prescribed, but their side effects (such as excessive sweating) limits their chronic use [18].

Photobiomodulation (PBM) therapy, also known as low-level light therapy (LLLT), is a method in which the tissue is irradiated by a low power light (to avoid heating of the tissue; typically, 0.05 to 0.5 W at the source). Although the power is relatively low, the irradiance is usually 10 to 100 x (up to a few thousand mW/cm<sup>2</sup>) higher than the one obtained from sunlight on the skin, which is about 33.6 mW/cm<sup>2</sup> at the near-infrared region.

PBM has proved to be effective for a variety of oral pathologies, such as temporomandibular disorder [37, 58], pain, edema and bite force [38], and impacted third molar extraction [56]. Although the mechanics of the PBM are still not fully understood, in this therapy, the photon is absorbed by the target tissue that converts it into useful energy that enhances the cell's biochemical and photochemical processes, increasing the ATP production and changing the cellular redox state [35, 48]. According to literature, the PBM provides photons on the mitochondria in cells; the photon energy will be absorbed by cytochrome C oxidase (Cox, the main chromophore for photobiomodulation), which is the last enzyme of the electron transportation chain, playing an essential role in mediating the electron transfer from the cytochrome c to the molecular oxygenation metabolism and production of ATP.

Some studies show the Cox absorbs photons in the red and near-infrared spectral regions. The more photons being absorbed by cytochrome c oxidase, the more oxidized (activated) state cytochrome c oxidase will be, leading to an increase in the oxygen consumption during the irradiation [20]. Such phenomena increase the mitochondrial membrane potential ( $\Delta \psi_m$ ), resulting in increased synthesis of ATP and leading to a modulation in the concentration of reactive oxygen species (ROS), Ca<sup>2+</sup>, and NO [36]. Therefore, the accelerated oxygenation process and extra production of ATP will promote the regeneration of damaged cells and tissue.

Human trials also corroborate those findings Wang et al shows that irradiating the forearm of health subjects a dose-dependent increase in HbO, Hb, and CCO levels of the treated group [68]. Irradiating the brain also leads to similar results, with increase in the HbO, HbT, HbD, CCO levels and decrease in the HHb level [69]. Figure 1 shows the alterations reported by many authors attributed to the photobiomodulation of salivary glands (Table 1).

The correct choice of the light parameters depends on the application and the target tissue optical characteristics (mainly the scattering and absorption coefficients), but its optical characterization varies greatly from individual to individual and even within a single subject [14, 29, 63].

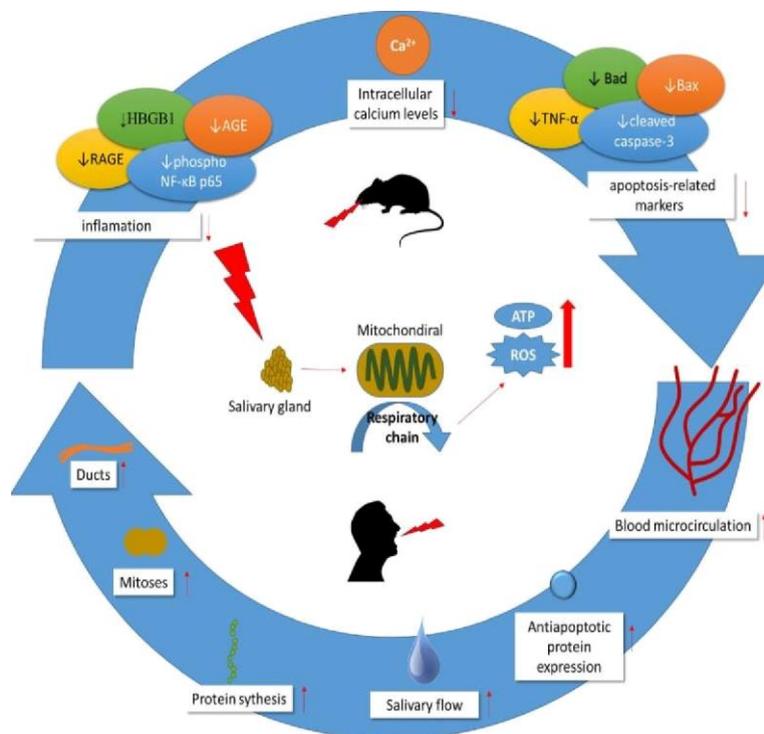
The photobiomodulation effect depends on the number of photons absorbed that is correlated to the wavelength, the rate at which the photons are delivered (power) and the correct selection of several temporal and spectral parameters [55]. When the target tissue is beneath the surface of the subject, it is also important to consider the main optical shield: the skin. The main chromophores of the skin are hemoglobin and melanin, which have high absorption bands at wavelengths shorter than 600 nm; therefore, most of the visible region of the spectrum and the ultra-violet light does not penetrate in the deeper tissue. On the other end of the spectrum, water considerably absorbs wavelengths greater than 1100 nm, leading to the so-called optical window of the tissue, ranging from the red (630 to 760 nm) to part of the near-infrared (760 to 1100 nm) wavelengths. PBM therapy usually requires light sources with wavelengths in the optical window, maximizing the penetration depth of the light [8, 47, 57].

Studies have shown that photobiomodulation has been widely used to improve the functionality of the larger salivary glands as well as the salivary flow. Different in vivo protocols react differently to light, depending on the various radiometric parameters and systemic condition [18, 21, 39].

Photobiomodulation therapy in larger salivary glands may result in improvement of oral complications and patients' quality of life. Also, several light parameters can be adjusted to obtain different results, such as irradiance, radiant power, radiant energy, radiant exposure (energy over the area), parameters of temporal irradiation, polarization, and wavelength. However, currently, the influence of these parameters on the impacts of photobiomodulation on larger salivary glands of humans and animal models is still unclear and not pacified in the literature, seeing as each author presents different parameters and analyses [18, 21, 39].

So far, it has been shown that PBM increases the numbers of ducts and epithelial cell mitosis and stimulates the protein synthesis in submandibular glands of rats [49, 62]. Also increased anti-apoptotic protein expression (along with decreased apoptosis-related markers) decreased inflammation markers, and intracellular calcium levels have also been reported. The mitochondria stimulation also increases the

Fig. 1 Schematic diagram



availability of ATP, increases the glucose consumption (decreasing the bold glucose) by the cells, and promotes cell proliferation as well as increases blood microcirculation in the salivary glands [22, 35, 41, 42, 44], as shown in Fig. 1, Table 2.

This systematic review aims to assess the photobiomodulation effect of low-intensity laser on salivary glands in the presence of systemic diseases in animals and human.

## Methods

### Criteria for considering studies for this review

#### Type of studies

Our research question was based on photobiomodulation effect after LLLT irradiation; thus, the most adequate study design to answer this question was a systematic review of *in vivo* studies (animals) and clinical trials (human). Thus, we excluded case reports, review studies, protocol studies, case series, case-control, and cross-sectional and prospective cohort studies. To describe a standardized study and to reduce potential

biases within the review process, this systematic review was prepared in accordance with the Review and Check checklist called Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).

#### Inclusion/exclusion criteria

The studies selected for analysis were included in the review when meeting the following criteria: (1) Studies involving photobiomodulation in salivary glands altered by systemic diseases. (2) Studies that described or allowed the calculation of the following radiometric parameters: wavelength; power; beam spot size; power density; energy density; repetition rate hertz (for pulsed light); pulse duration or duty cycle; exposure duration; and frequency of treatments; total radiant energy (joules). Absence or incomplete irradiation parameters were also excluded. (3) A minimum sample size of 10 patients (clinical trial). (4) The studies must have described at least two groups (treatment and control group).

#### Outcome measure

Salivary glands altered by some diagnosed systemic disease in human or animals treated by photobiomodulation procedure.

Table 1 Note: This data is mandatory. Please provide.

1st Author	Loncar [39]	Loncar [40]	Valenzuela [67]	Barbosa [6]
Motive	Xerostomia	Xerostomia	Burning mouth syndrome	Burning mouth syndrome
No. at treated	34	15/15	16/16 (2 groups)	15/15
No. at conbol	16		12	
Design	Clinical trial	Clinical trial	Placebo controlled	Clinical trial
Laser source	Diode	Diode	Diode	Diode
Temporal regime	360 ns of duration/1 kHz	5.2 Hz	Cw	Cw
h (nm)	904	685/830	815	660
Avg. power (mW)	6	30 35	1000	30
Target area (cm <sup>2</sup> )	0.0244	0.0244	0.03	0.2826
Exposure p. site (s)	120	480/441	4/6	10
Energy p. site (J)	0.760	0.750	4/6	0.3
No. of sites	6	6	10	4
No. of sessions	10 consecutive days	10 consecutive days	4 weeks, once per week	4 weeks, once per week
Session energy (J)	4.32	14.4/14.4	40/60	
Irradiated sites	Intraorally in noncontact mode to each salivary gland area, extra orally to the parotid and submandibular glands and intraorally to the sublingual gland	Bilaterally in noncontact mode to each salivary gland area, extra orally to the parotid and submandibular glands and intraorally to the sublingual gland	The laser was applied perpendicularly in contact with the mucosa in areas where the patient reported symptoms. Ten points spread over the area presenting symptoms were irradiated	The laser beam was directed at the areas affected by the burning sensation, with the laser fiber tip being in contact with the mucosa for 10 s. In patients with extensive burning areas, each site was irradiated for 10 s, with a distance of 1 cm between them
Outcome	↑ Salivary flow rate	↑ Salivary flow rate	t Pain; t burning mouth syndrome score; a salivary flow rate	t salivary flow rate; t Burning mouth syndrome; a TNF-α

## Search strategy

Search strategies were performed in the PubMed/MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online). MeSH terms, keywords, and other free terms were used for searching, and Boolean operators were used in combining searches. Databases were searched through December 2018, with language restrictions (only English studies) from the studies that use laser in salivary glands, based on the following search strategy developed for MEDLINE (via PubMed): (salivary glands) OR hyposalivation) OR xerostomia) OR salivary flow) OR salivary glands) OR parotid glands)) AND (low-level laser) OR laser) OR lasers) OR photobiomodulation) OR low-level laser therapy) OR laser phototherapy). Reference lists of previous reviews and potential studies were examined (i.e., hand searching).

## Assessment of validity, data extraction, and methodological quality in included studies

Two review authors (A.C.R.T.H. and A.M.D.) independently screened titles, abstracts, and full texts of the

search results. Full text was obtained for all studies that appeared to meet the inclusion criteria or in instances where there was insufficient information from the title or abstract to make a clear decision. Disagreement was resolved by discussion with other review authors (R.A.P. and S.K.B). Data was extracted and recorded in duplicate (A.C.R.T.H. and A.M.D.) using specially designed data-extraction forms: citation, publication status, year of publication; study location; characteristics of participants/animals; irradiation details (wavelength; power; beam spot size; power density; energy density; repetition rate hertz (for pulsed light); pulse duration or duty cycle; exposure duration; and frequency of treatments; total radiant energy (joules)); method used to assess the results; outcome measures; methodological quality of the study; and source of funding or conflicts of interest. Methodological quality was conducted using criteria for judging risk of bias in the "Risk of bias" assessment tool of Cochrane Handbook:

- (1) Selection of study groups: sample size calculation, representativeness of the patients with systemic diseases, assessment of periodontal conditions, method used to

## Author's personal copy

Lasers Med Sci

Table 2 Note: This data is mandatory. Please provide.

1st Author	Terlević Dabić [64]	Fidelix [18]
Motive	Drug-induced	Sjögren's syndrome
No. at treated	28	33
No. at control	15	33
Design	Clinical trial	Placebo controlled
Laser source	Diode	Diode
Temporal regime	5.2 Hz, 800 ms, 80% duty	Cw
$\lambda$ (nm)	830	808
Avg. power (mW)	35	100
Target area (cm <sup>2</sup> )	6.56	0.03
Exposure p. site (s)	300	40
Energy p. site (J)	10.5	4
No. of sites	4	14
No. of sessions	10	6 weeks; 2 per week
Session energy (J)	42	56
Irradiated sites	The laser irradiation was applied bilaterally in noncontact mode on parotid, submandibular glands, and intraorally to the sublingual gland	Extra orally at eight points in the parotid glands bilaterally, (four points in each gland), at four points in the submandibular glands (bilaterally, two points in each gland), and intraorally at two points in the sublingual glands (bilaterally, one point in each gland).
Outcome	↑ Salivary flow rate	ø Salivary flow rate; ø salivary sodium; ø salivary chlorine; ø salivary $\beta$ 2M; ø Sjögren's syndrome score

assess bacteremia, calibration of assessors of outcomes, and clear inclusion/exclusion criteria.

- (2) Comparability of patients and management of confounders.
- (3) Outcome of interest: criteria applied to evaluate bacteremia and assessment of outcomes.
- (4) Statistical analysis: appropriateness and unit of analysis. If all criteria of methodological quality were fulfilled within the domains, points ("stars") were assigned to the study.

The Newcastle-Ottawa Scale was adapted for the purpose of this review, and each included study receives a maximum of 12 points. Studies with 9–12 points were considered as a high methodological quality, 6–8 points medium, and those with less than 6 points were considered to be of low methodological quality.

### Data synthesis

Data were combined into evidence tables and grouped according to the type of study. A descriptive summary was performed to determine the quantity of the data by further evaluating study variations in terms of the study characteristics and outcomes.

### Results

Thirty-four studies were selected for the full-text analysis, of which 5 were excluded due to non-use of photobiomodulation, 4 due to lack of control group, 2 because they were studies of cell cultures, and 1 because they did not have the total of animals used. Thus, 21 papers were included for the critical evaluation of the impact of photobiomodulation on the major salivary glands; the studies used rats ( $n = 10$ ) and humans ( $n = 11$ ) (Fig. 2, Tables 3, 4 and 5).

From these selected studies, one study employed a pulsed wave and 13 continuous wave (cw). Eight studies used radiation in the red region of the spectrum (660 to 685 nm) and eight in the infrared region (780 to 905 nm). Some studies have considered more than one light source to compare results and changes in larger salivary glands of humans and rats.

The visible light length varied between 660 and 685 nm, and the radiant energy varied from 4.32 to 60 J per session for human trials and 5.76 to 42 J per session for animal trials. The duration of the treatment also varied from a single session (animal) up to 12 weeks (24 sessions, human). Only two studies used pulsed light sources, while all the others used continuous wave.

Out of the 21 authors, 13 responded to the aspects of pain, xerostomia, oral mucositis, and saliva flow, while eight analyzed salivary biochemistry.

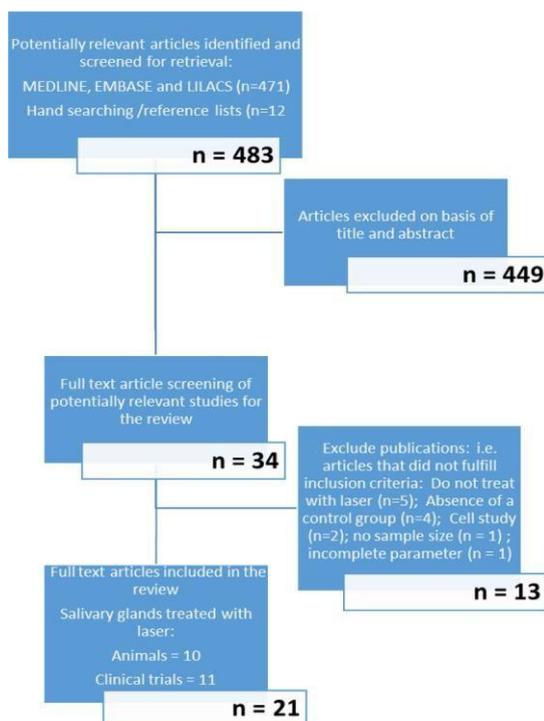


Fig. 2 Flowchart

The main reason for irradiating the salivary glands in clinical trials was head and neck cancer (4 studies) but the effects of the photobiomodulation on xerostomia, burning mouth syndrome, and Sjögren's syndrome were also evaluated. In the animal papers, three evaluated animals with diabetes, and one with hypothyroidisms.

Information is presented in this review in a summarized and systematic way, to allow the reader to easily identify the state of the art in this area as well as to observe the potent applications of PBM in the treatment of disorders in the salivary glands.

To achieve this goal, the authors divided the studies between those with animals and humans, and summarized each paper in tables containing the photometric parameters, methods of analysis, and main results.

The following tables summarize the primary results and radiometric parameters of all the studies on this review.

## Discussion

In general, most authors observed a decrease in xerostomia, an increase in salivary flow, oral mucositis, and pain reduction, regardless of the wavelength used, as well as the time of irradiation and the amount of energy deposited in the tissues, which demonstrates the effectiveness of photobiomodulation

[6, 9, 18, 22, 31, 39, 41, 42, 50, 52, 53, 64, 65]. The salivary biochemistry results showed a reduction in salivary glucose, calcium, and acinar fat; increase in IGF-1; decrease in T4 hormones; decrease in apoptosis and inflammation; and increase in protein [1, 3, 10, 13, 21, 22, 34, 52, 59].

## PBM on salivary glands of healthy subjects

All the studies that report irradiation of the salivary glands of healthy subjects are in animal models [13, 21, 34]. Simões et al., using a  $\lambda = 808$  nm laser, reported that the photobiomodulation did not affect at all the submandibular or the parotid gland of the healthy subjects [60]. These findings were similar to the results presented by Castro et al. using a red ( $\lambda = 660$  nm) laser [11]. Nevertheless, an increase in total protein concentration in the parotid glands of the irradiated groups was observed, while the amylase activity in this gland showed a significant reduction. On the other hand, Fukouka et al. reported a lack of alterations in the total protein of the healthy group irradiated using a red laser ( $\lambda = 660$  nm) laser [21]. Lack of change in the salivary flow is also reported for healthy irradiated subjects by Jesus et al. [33].

Although the literature lacks studies presenting PBM of salivary glands on healthy volunteers, it is unlikely that there would be considerable side effects.

## Salivary flow rate

From the eight studies that analyzed the salivary flow rate, six reported significant increase [26, 39, 45, 54] and two reported lack of difference [18, 67]; therefore, the usage of PBM to stimulate the salivary production by the glands is still not a consensus in the literature. However, the studies that reported lack of statistical differences were on burning mouth syndrome (in which the cause is still unknown) and Sjögren's syndrome (immune system, causes salivary gland swelling).

Loncar [39] and Loncar [40] used pulsed light sources but did not report any underlying reason for the xerostomia diagnosis of the patients. Although both studies reported increased salivary flow rate after the treatment, the authors reported that an infrared laser (830 nm) produced better results in comparison with red lasers (685 nm) under similar radiometric conditions. This is likely due to the deeper penetration depth of the infrared laser that results in the photobiomodulation of the deep glands and not only of the more superficial ones [39]. Studies on xerostomia induced by the treatment of head and neck cancer reported increased salivary flow rate because of the photobiomodulation therapy [45, 46, 54].

PBM increases the numbers of ducts and epithelial cell mitoses, stimulates the protein synthesis in submandibular glands of rats, decreases inflammation markers, and increases blood microcirculation in the salivary glands. The mitochondria stimulation increases the availability of ATP allowing

Table 3 Note: This data is mandatory. Please provide.

1st Author	Palma [46]	González-Arriagada [27]	Oton-Leite [45]	Saleh [54]	Gonnelli [67]
Motive	Head and neck cancer	Head and neck cancer	Head and neck cancer	Head and neck cancer	Head and neck cancer
No.. at treated	29	108	30	12	17
No.. at control	0	108	30	11	10
Design	Clinical trial	Placebo controlled	Placebo controlled	Placebo controlled	Clinical trial
Laser source	Diode	Diode	Diode	Diode	Diode
Temporal regime	Cw	Cw	Cw	Cw	Cw
$\lambda$ (nm)	808	660	685	830	660/780
Avg. power (mW)	30	100	35	100	40/15
Target area (cm <sup>2</sup> )	0.04	0.028	0.028	0.028	0.04/0.04
Exposure p. site (s)	10	10	25	20	10/10
Energy p. site (J)	0.3	1	0.875	2	0.40/0.15
No. of sites	2Prol'	27	55	14	32/16
No. of sessions	12 weeks; 2 per week	3 weekly	5 consecutive days	6 weeks; 2 per week.	7 weeks; 3 per week
Session energy (J)	6.6	27	48	28	9.6/2.423
Irradiated sites	Major salivary glands were irradiated with the laser in contact. For this, 6 extra oral sites were illuminated on each parotid gland and 3 submandibular gland. 2 intraoral sites on each sublingual gland	3 sites in the upper labial mucosa, 3 lower labial mucosa, 3 soft palate, 3 bilateral buccal mucosa, 3 tongue's bilateral side, 3 tongue's ventral surface, 3 mouth's floor	Left and right buccal mucosa (8 on each side), upper and lower internal lip mucosa (3 sites), palatine folds (2 sites), tongue's lateral edge (10 on each side), tongue's dorsum (8 sites), soft palate (3 sites), mouth floor (2 sites), labial commissure (1 site).	Three points were applied to each parotid gland, two to each submandibular gland, and two to each sublingual gland	Extra orally at 780 nm: Six points on each parotid gland and two on each submandibular gland were illuminated Intraorally at 660 nm For sublingual glands, two points on the anterior region of the oral floor.
Outcome	↑ Salivary flow rate; ↑ pH; ↑ quality of life	∅ Mucositis, ∅ dysgeusia; ↓ severity of mucositis; ↓ nasogastric tube nutrition; ↓ trismus; ↓ interruption of therapy due to mucositis	↓ Oral mucositis, ↓ pain e ↑ salivary flow rate	6th week: ∅ 12th week: ↑ salivary flow rate	↑ Salivary flow rate

conditions for increased production of saliva and restoring the overall oral health [22, 35, 41, 42, 44, 49, 62].

Although more research is still in need—especially in the case of burning mouth and Sjögren's syndrome—some works report that the regenerative effect on the salivary glands remains for a long period after the treatment [39].

### Head and neck cancer

One of the main inductors of changes in the salivary glands is the radiotherapy applied to patients with head and neck cancer (HNC). One of the most common treatments for HNC is radiotherapy. Unfortunately, such approach is aggressive to the non-neoplastic tissue, which results in dose-dependent side effects [50, 53, 65]. The side effects of the treatment interferes

with the patients' oral functions, ultimately affecting their overall life quality [13, 31, 34, 52]. The salivary glands are often irradiated during the treatment for HNC and, although the mechanism of radiation-induced damage of the salivary glands is still uncertain, acinar atrophy and degeneration are usually found in the histological analysis [3, 17, 32]. The degeneration of the tissue ultimately results in dry mouth (xerostomia), mucositis, decreased salivary flow rate, and quality of life [4]. Photobiomodulation of the salivary glands of HNC patients may be a good adjuvant treatment for the oral side effects of the radiotherapy.

All studies in this review reported increased salivary flow after the PBM treatment but the reason for such effect is still not fully understood [26, 45, 46, 54]. Nevertheless, the increase in anti-apoptotic protein expression and decrease in

Table 4 Note: This data is mandatory. Please provide.

1st Autor	Simões [61]	Jesus [33]	Fukuoka [22]	Fukuoka [21]	Castro [11]
Motive	-	Hypothyroidism	Diabetes	Diabetes	Diabetes
Animal	Wistar male rats	Wistar male rats	Female Wistar rats	Female Wistar rats	Female Wistar rats
No. of treated	11/11 (2 groups)	7/7/7 (3 groups)	10	10/8 (2 groups)	11/11/11/11 (4 groups)
No. of control	11	7	9/11 (2 groups)	10/7 (2 groups)	11/11 (2 groups)
Design	Controlled	Placebo controlled	Controlled	Controlled	Controlled
Laser source	Diode	Diode	Diode	Diode	Diode
Temporal regime	Cw	Cw	Cw	Cw	Cw
$\lambda$ (nm)	808	660/780/780	660	660	660
Avg. power (mW)	500	40/40/70	70	70	90
Target area (cm <sup>2</sup> )	1.8	0.04	0.028	0.028	0.017
Exposure p. site (s)	14/28	150/150/90	8	8	1/4
Energy p. site (J)	7/14	6/6/6.3	0.56	0.56	0.09/0.36
No. of sites	3	2	40	40	64
No. of sessions	2 consecutive days	2 weeks, every 2 days	Single, 24 h before sacrifice	Single, 24 h before sacrifice	Single, 24 h before sacrifice
Session energy (J)	21/42	12/12/12.6	22.4	22.4	5.76/26.04
Irradiated sites	The laser was applied to each parotid gland separately and both submandibular glands together.	The irradiation mode was punctual and in contact, perpendicular to each submandibular gland	A trichotomy was performed in the area of the two submandibular glands then it was irradiated in 40 sites.	A trichotomy was performed in the area of the two submandibular glands then it was irradiated in 40 sites.	A total of 64 points of laser irradiation was applied and the irradiation delivery mode was punctual, transcutaneous, in contact and perpendicular to the skin surface.
Outcome	↓Amylase; ↑protein; ↓catalase; ↓peroxidase; ↓LDH	∅ Salivary flow rate; ∅ glands weight; ∅ ductal and acinar cells	↓ HBGB1; ↓ RAGE ↓ AGE; ↓ phospho NF-κB p65; ↓ TNF-α; ↓ Bad; ↓ Bax; ↓ cleaved caspase-3	↓ Blood glucose; ↓ insulin resistance; ↑ insulin sensitivity; ↑ β- cell function	↓ Blood glucose; ↓ intracellular calcium concentration; ↑ CalM protein; ↓ lipid droplets

apoptosis-related markers (Bad, Bax, TNF- $\alpha$ , and cleaved caspase-3), in addition to the decrease in inflammatory markers (HBGB1, RAGE, AGE, and phospho NF- $\kappa$ B p65) [22], enhances the reparation process of the salivary glands and might be related to the increase in the salivary flow rate.

Pain level and pH were also positively affected by the PBM [45, 46]. González-Arriagada et al reported lack of changes in the dysgeusia and incidence of mucositis but the PBM concomitant to the radiotherapy decreased the interruption of the cancer treatment due to severe mucositis and the usage of nasogastric tube nutrition [27]. Overall, PBM ultimately enhances the oral health and quality of life of patients with HNC undergoing radiotherapy [46].

In the rat study involving radiotherapy, the authors also reported the preservation of acinar structure and reduced occurrence of vacuolation allied to increased vascularization of the parotid glands. The tendency towards reduced cell apoptosis was likely due to the decrease in active caspase-3 [61].

It is important to mention that all studies report additional care to avoid applying the PBM directly on the tumor.

## Diabetes

Diabetes mellitus is a metabolic syndrome of multiple origins. This chronic disease results from defects in insulin secretion or reduction of the biological function of this hormone, resulting in hyperglycemia [70]. Diabetes usually has concomitant oral manifestations that affect the overall dental health. Among other issues, diabetic patients have complained of xerostomia [19] and experience salivary gland dysfunction [12, 25, 43].

It is well known that the use of PBM in diabetic subjects can improve the healing of wounds [7, 15] but the effect of the application of PBM at the salivary glands of diabetic subjects is still not fully understood. To our knowledge, the literature lacks clinical trials (that meet the criteria for this review) about the effect of PBM on salivary glands of diabetic humans. However, three studies with animals were found [60, 61].

One of the most interesting findings in PBM therapy of salivary glands of diabetic rats is the decrease in the blood glucose and insulin resistance [21, 33]. This is partially

*Author's personal copy*

Lasers Med Sci

Table 5 Note: This data is mandatory. Please provide.

1st Author	Simões 2009 [60]	Simões [60]	Simões [61]	Uzêda-E-Silva [66]	Acauan [1]
Motive	Diabetes	Diabetes	Diabetes	Hypothyroidisms	Radiotherapy
Animal	Wistar female rats	Wistar female rats	Wistar female rats	Albino Wistar rats	Male Swiss mice
No. of treated	12/12/12 (2 groups)	15/15/15/ (2 groups)	15/15/15/ (2 groups)	7/7/7/7 (2 groups)	12/12 (2 groups)
No. of control	12/12	15/15	15/15	7/7 (2 groups)	5/6 (2 groups)
Design	Controlled	Controlled	Controlled	Controlled	Controlled
Laser source	Diode	Diode	Diode	Diode	Diode
Temporal regime	Cw	Cw	Cw	Cw	Cw
$\lambda$ (nm)	660	660	660	660/780	830
Avg. power (mW)	100	100	100	40/40	100
Target area (cm <sup>2</sup> )	0.017	0.017	0.017	1	0.014
Exposure p. site (s)	1/2/4	1/2/4	1/2/4	150/300	10/20
Energy p. site (J)	0.09/0.17/0.34	0.09/0.17/0.34	0.09/0.17/0.34	6/12	1/2
No. of sites	64	64	64	2	2
No. of sessions	1	1	1	8	1 before and 1 24h after the radiotherapy
Session energy (J)	5.76/10.88/21.76	5.76/10.88/21.76	5.76/10.88/21.76	12/24	2/4
Irradiated sites	The hand-held wand, on skin contact mode, was positioned perpendicularly. Sixty-four points were necessary to cover evenly the entire parotid area	The hand-held wand, on skin contact mode, was positioned perpendicularly. Sixty-four points were necessary to cover evenly the entire parotid area	The hand-held wand, on skin contact mode, was positioned perpendicularly. Sixty-four points were necessary to cover evenly the entire parotid area	After the 2nd week of induction of hypothyroidism and repeated at intervals of 48 h for 2 weeks.	The spot tip was placed in contact with the mouse skin in the region corresponding to the parotid glands.
Outcome	↓Catalase activity; øperoxidase;	↓Sodium; ø phosphorus, magnesium; ø potassium; ↑ calcium; ø zinc; ↓blood glucose	↓ Catalase activity; ø peroxidase activity	Myoepithelial cells: ↓@780 and ↑@660 for euthyroid rat; ø for hypothyroid rats	↓ Caspase-3; ↓ cell apoptosis; ↓ vacuolation; ↑vascularization; preservation of acinar structure

explained by the decrease in insulin resistance (HOMA-IR), the increase in insulin sensitivity (HOMA-IS), and better  $\beta$ -cells function (HOMA- $\beta$ ) observed in irradiated rats [33]. In addition, photobiomodulation is able to act directly on Ca<sup>2+</sup> channels in a plasmatic membrane, increasing its concentration in the cell [11].

Diabetes also induces inflammation and enhances apoptotic cell death but PBM decreases such effects, reducing inflammation and apoptotic markers [22, 71].

### Hypothyroidisms

The two studies on the effect of photobiomodulation on hypothyroidism were animal models [21, 33]. These studies show a limited impact of PBM on the salivary glands of rats with induced hypothyroidism. Jesus et al. reports a lack of alteration in the salivary flow rate, glands weight, and ductal and acinar cells [21, 33, 66]. They also report a lack of statistically significant differences between the control group and

the photobiomodulation group of myoepithelial cells for the hypothyroidism-induced rats. Further research is in need before any conclusions are drawn for the effect of photobiomodulation on the salivary glands of subjects with hypothyroidisms.

### Conclusion

PBM at the salivary glands is safe and well-tolerated. There are no reports of incidents or deleterious effects of the therapy. The preliminary data on this review suggests the efficacy of the PBM on the treatment of xerostomia, even when it is caused by an exogenous factor, such as radiotherapy. Regarding Sjögren's syndrome, studies reported an increase in the salivary flow rate after PBM. In addition, for patients undergoing radiotherapy, an increase in quality of life, decrease in pain, and a decrease in interruptions of the treatment due to oral complications were reported. A major issue with

PBM therapy in salivary glands is the lack of standards for the application of the light and reporting of the parameters, which makes it hard to reproduce the results. This topic is still in need of further research but the low cost of the light devices and the good preliminary results encourage more research in this promising field.

### Compliance with ethical standards

**Conflict of interest** The authors declare that they have no conflict of interest.

**Ethical approval** This article does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors.

**Informed consent** For this type of study, formal consent is not required, because it is a systematic review.

### References

1. Acauan MD, Gomes AP, Braga-Filho A, de Figueiredo MA, Cherubini K, Salum FG (2015) Effect of low-level laser therapy on irradiated parotid glands—study in mice. *J Biomed Opt* 20(10):108002. <https://doi.org/10.1117/1.JBO.20.10.108002>
2. Acevedo AC (2010) Saliva and oral health. *Rev Assoc Med Bras* 56(1):1–9. São Paulo. <https://doi.org/10.1590/S0104-42302010000100001>
3. Albuquerque DF, de Souza TE, Amado FM, Arakawa C, Chinellato LE (2010) Evaluation of halitosis and sialometry in patients submitted to head and neck radiotherapy. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 15(6):e850–e854
4. Al-Nawas B, Al-Nawas K, K unkel M, Grotz KA (2006) Quantifying radioxerostomia: salivary flow rate, examiner's score, and quality of life questionnaire. *Strahlenther Onkol* 182(6):336–341. <https://doi.org/10.1007/s00066-006-1508-x>
5. Anderson LC, Garrett JR, Zhang X, Proctor GB, Shori DK (1995) Differential secretion of proteins by rat submandibular acini and granular ducts on graded autonomic nerve stimulations. *J Physiol* 485(Pt 2):503–511
6. Barbosa NG, Gonzaga AKG, de Sena Fernandes LL, da Fonseca AG, Queiroz SIML, Lemos TMAM, da Silveira ÉJD, de Medeiros AMC (2018 Aug) Send to evaluation of laser therapy and alpha-lipoic acid for the treatment of burning mouth syndrome: a randomized clinical trial. *Lasers Med Sci* 33(6):1255–1262. <https://doi.org/10.1007/s10103-018-2472-2>
7. Beckmann KH, Meyer-Hamme G, Schroder S (2014) Low level laser therapy for the treatment of diabetic foot ulcers: a critical survey. *Evid Based Complement Alternat Med* 2014:626127. <https://doi.org/10.1155/2014/626127>
8. Cabrelli LC, Pelissari PI, Deana AM, Carneiro AA, Pavan TZ (2017) Stable phantom materials for ultrasound and optical imaging. *Phys Med Biol* 62(2):432–447. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/62/2/432>
9. Campos L, Simões A, Sá PH, de Paula Eduardo C (2009) Improvement in quality of life of an oncological patient by laser phototherapy. *Photomed Laser Surg* 27(2):371–374. <https://doi.org/10.1089/pho.2008.2300>
10. Carvalho DLC, Nicolau J, Simões A (2014) Effect of laser therapy on IGF-1 in the parotid and submandibular glands of streptozotocin-induced diabetic rats. *Clin Lab Res Den* 20(3):152–159. <https://doi.org/10.11606/issn.2357-8041.cldr.2014.59344>
11. Castro JRD, de Souza EMN, Park YJ, Campos L, Cha S, Arana-Chavez VE, Nicolau J, Simões A (2018) Low-power laser irradiation decreases lipid droplet accumulation in the parotid glands of diabetic rats. *J Biophotonics* 11(4):e201700179. <https://doi.org/10.1002/jbio.201700179>
12. Chaves EM, Borrell LN, Taylor GW, Ship JA (2001) A longitudinal analysis of salivary flow in control subjects and older adults with type 2 diabetes. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 91(2):166–173. <https://doi.org/10.1067/moe.2001.112054>
13. Cheng SCH, Wu VWC, Kwong DLW, Ying MTC (2011) Assessment of post-radiotherapy salivary glands. *Br J Radiol* 84(1001):393–402. <https://doi.org/10.1259/bjr/66754762>
14. Dawson JB, Barker DJ, Ellis DJ, Grassam E, Cotterill JA, Fisher GW, Feather JW (1980) A theoretical and experimental study of light absorption and scattering by in vivo skin. *Phys Med Biol* 25(4):695–709
15. De Loura SC, Silva DFT, de Souza AP, Jacinto MV, Bussadori SK, Ferrari RAM, Fernandes KP, França CM (2016) Effect of laser therapy on immune cells infiltrate after excisional wounds in diabetic rats. *Lasers Surg Med* 48(1):45–51. <https://doi.org/10.1002/lsm.22445>
16. Edgar WM (1992) Saliva: its secretion, composition and functions. *Br Dent J* 172:305–312
17. Eisbruch A, Rhodus N, Rosenthal D, Murphy B, Rasch C, Sonis S, Scarantino C, Brizel D (2003) How should we measure and report radiotherapy-induced xerostomia? *Semin Radiat Oncol* 13(3):226–234. [https://doi.org/10.1016/S1053-4296\(03\)00033-X](https://doi.org/10.1016/S1053-4296(03)00033-X)
18. Fidelix T, Czapkowski A, Azjen S, Andriolo A, Neto PH, Trevisani V (2018) Low-level laser therapy for xerostomia in primary Sjogren's syndrome: a randomized trial. *International League of Association for Rheumatology (ILAR)* 37(3):729–736. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3898-9>
19. Field EA, Longman LP, Bucknall R, Kaye SB, Higham SM, Edgar WM (1997) The establishment of a xerostomia clinic: a prospective study. *Br J Oral Maxillofac Surg* 35(2):96–103. [https://doi.org/10.1016/S0266-4356\(97\)90683-5](https://doi.org/10.1016/S0266-4356(97)90683-5)
20. de Freitas LF, Hamblin MR (2016) Proposed mechanisms of photobiomodulation or low-level light therapy. *IEEE J Sel Top Quantum Electron* 22(3), pii: 7000417. <https://doi.org/10.1109/JSTQE.2016.2561201>
21. Fukuoka CY, Schroter GT, Nicolau J, Simões A (2016) Low-power laser irradiation in salivary glands reduces glycemia in streptozotocin-induced diabetic female rats. *J Biophotonics* 9(11–12):1246–1254. <https://doi.org/10.1002/jbio.201600175>
22. Fukuoka CY, Simões A, Uchiyama T, Arana-Chaves VE, Abiko Y, Kuboyama N, Bhawal UK (2017) The effects of low-power laser irradiation on inflammation and apoptosis in submandibular glands of diabetes-induced rats. *PLoS One* 12(1):e0169443. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169443>
23. Garrett JR, Kidd A (1993) The innervation of salivary-glands as revealed by morphological methods. *Microsc Res Tech* 26:75–91
24. Gavião MBD, der Bilt AV (2004) Salivary secretion and chewing: stimulatory effects from artificial and natural foods. *J Appl Oral Sci* 12(2): 159–163. <https://doi.org/10.1590/S1678-77572004000200015>
25. Gilbert GH, Heft MW, Duncan RP (1993) Mouth dryness as reported by older Floridians. *Community Dent Oral Epidemiol* 21(6): 390–397
26. Gonnelli FA, Palma LF, Giordani AJ, Deboni AL, Dias RS, Segreto RA, Segreto HR (2016) 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* 34(8):326–330. <https://doi.org/10.1089/pho.2016.4104>

27. González-Arriagada WA, Ramos LMA, Andrade MAC, Lopes MA (2018) Efficacy of low-level laser therapy as an auxiliary tool for management of acute side effects of head and neck radiotherapy. *J Cosmet Laser Ther* 20(2):117–122. <https://doi.org/10.1080/14764172.2017.1376097>
28. Gresz V, Kwon TH, Hurley PT, Varga G, Zelles T, Nielsen S, Case RM, Steward MC (2001) Identification and localization of aquaporin water channels in human salivary glands. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 281:G247–G254
29. Guiselini MJ, Deana AM, da Silva DFT, Koshiji NH, Ferrari RAM, do Vale KL, Mascaro MB, de Moraes SA, Bussadori SK, KPS F (2017) Pilot study on laser propagation in maxillary and mandibular bone: grey level image analysis for optical measurements. *Photodiagn Photodyn Ther* 18:226–231. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.03.013>
30. Humphrey SP, Williamson RT (2001) A review of saliva: normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent* 85(2):162–169. <https://doi.org/10.1067/mpr.2001.113778>
31. Jellema AP, Slotman BJ, Doornaert P, Leemans CR, Langendijk JA (2007) Impact of radiation-induced xerostomia on quality of life after primary radiotherapy among patients with head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69(3):751–760. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.04.021>
32. Jesen SB, Pedersen AM, Reibel J, Nauntofte B (2003) Xerostomia and hypofunction of the salivary glands in cancer therapy. *Support Care Cancer* 11(4):207–225. <https://doi.org/10.1007/s00520-002-0407-7>
33. Jesus VC, Beanes G, Paraguassú GM, Ramalho LM, Pinheiro AL, Ramalho M J, Rodriguez TT (2015) Influence of laser photobiomodulation (GaAlAs) on salivary flow rate and histomorphometry of the submandibular glands of hypothyroid rats. *Lasers Med Sci* 30(4):1275–1280. <https://doi.org/10.1007/s10103-015-1725-6>
34. Karbach J, Walter C, Al-Nawas B (2012) Evaluation of saliva flow rates, candida colonization and susceptibility of candida strains after head and neck radiation. *Clin Oral Investig* 16(4):1305–1312. <https://doi.org/10.1007/s00784-011-0612-1>
35. Karu T (1989) Laser biostimulation: a photobiological phenomenon. *Journal Photochem Photobiol B* 3(4):638–640
36. Karu TI (2008) Mitochondrial signaling in mammalian cells activated by red and near-IR radiation. *Photochem Photobiol* 84(5):1091–1099
37. Langella LG, Silva PFC, Larissa Costa-Santos LC, Gonçalves MLL, Motta LJ, Deana AM, Fernandes KPS, Ferrari RAM, Bussadori SK (2018) Photobiomodulation versus light-emitting diode (LED) therapy in the treatment of temporomandibular disorder: study protocol for a randomized, controlled clinical trial. *Trials* 19:71. <https://doi.org/10.1186/s13063-018-2444-7>
38. Lauriti L, de Cerqueira Luz JG, Ferrari RAM, Fernandes KPS, Deana AM, Tempestini Horliana ACR, Costa-Santos L, Junior AB, Bussadori SK (2018) Evaluation of the effect of phototherapy in patients with mandibular fracture on mandibular dynamics, pain, edema, and bite force: a pilot study. *Photomed Laser Surg* 36(1):24–30. <https://doi.org/10.1089/pho.2017.4334>
39. Loncar-Brzak B, Stipetic MM, Baricevic M, Risovic D (2011) The effect of low-level laser therapy on salivary glands in patients with xerostomia. *Photomed Laser Surg* 29(3):171–175. <https://doi.org/10.1089/pho.2010.2792>
40. Loncar-Brzak B, Cigić L, Baričević M, Sabol I, Mravak-Stipetić M, Risović D (2018) Different protocols of photobiomodulation therapy of hyposalivation. *Photomed Laser Surg* 36(2):78–82. <https://doi.org/10.1089/pho.2017.4325>
41. Lopes CDO, Rigau I, Mas J, Zângaro RA (2006) Low level laser therapy in the prevention of radiotherapy-induced xerostomia and oral mucositis. *Radiol Bras* 39(2):131–136. <https://doi.org/10.1590/S0100-39842006000200012>
42. Maegawa Y, Itoh T, Hosokawa T, Yaegashi K, Nishi M (2000) Effects of near-infrared low-level laser irradiation on micro-circulation. *Lasers Surg Med* 27(5):427–437. [https://doi.org/10.1002/1096-9101\(2000\)27:5<427::AID-LSM1004>3.0.CO;2-A](https://doi.org/10.1002/1096-9101(2000)27:5<427::AID-LSM1004>3.0.CO;2-A)
43. Moore PA, Guggenheimer J, Etzel KR, Weyant RJ, Orchard T (2001) Type 1 diabetes mellitus, xerostomia, and salivary flow rates. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 92(3):281–291. <https://doi.org/10.1067/moe.2001.117815>
44. Onizawa K, Muramatsu T, Matsuki M, Ohta K, Matsuzaka K, Oda Y, Shimono M (2009) Low-level (gallium-aluminum-arsenide) laser irradiation of Par-C10 cells and acinar cells of rat parotid gland. *Lasers Med Sci* 24(2):155–161. <https://doi.org/10.1007/s10103-008-0541-7>
45. Oton-Leite AF, Elias LS, Morais MO, Pinezzi JC, Leles CR, Silva MA, Mendonça EF (2013) Effect of low level laser therapy in the reduction of oral complications in patients with cancer of the head and neck submitted to radiotherapy. *Spec Care Dentist* 33(6):294–300. <https://doi.org/10.1111/j.1754-4505.2012.00303.x>
46. Palma LF, Gonnelli FAS, Marcucci M, Dias RS, Giordani AJ, Segreto RA, Segreto HRC (2017) Impact of low-level laser therapy on hyposalivation, salivary pH, and quality of life in head and neck cancer patients post-radiotherapy. *Lasers Med Sci* 32(4):827–832. <https://doi.org/10.1007/s10103-017-2180-3>
47. Pandeshwar P, Roa MD, Das R, Shastry SP, Kaul R, Srinivasreddy MB (2016) Photobiomodulation in oral medicine: a review. *J Investig Clin Dent* 7(2):114–126. <https://doi.org/10.1111/jicd.12148>
48. Passarella S (1989) He-Ne laser irradiation of isolated mitochondria. *J Photochem Photobiol B* 3(4):642–643
49. Plavnik LM, De Crosa ME, Malberti AL (2003) Effect of low-power radiation (helium/neon) upon submandibular glands. *J Clin Laser Med Surg* 21(4):219–225. <https://doi.org/10.1089/104454703768247792>
50. Pontes CB, Polizello ACM, Spadaro ACC (2004) Clinical and biochemical evaluation of the saliva of patients with xerostomia induced by radiotherapy. *Res Oral Braz* 18(1):69–74. <https://doi.org/10.1590/S1806-83242004000100013>
51. Proctor GB (2016) The physiology of salivary secretion. *Periodontol 2000*. John Wiley & Sons Ltd Printed in Singapore. All rights reserved 70(1):11–25. <https://doi.org/10.1111/prd.12116>
52. Roesink JM, Moerland MA, Battermann JJ, Hordijk GJ, Terhaard CH (2001) Quantitative dose-volume response analysis of changes in parotid gland function after radiotherapy in the head-and-neck region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51(4):938–946
53. Rubira CMF, Devides NJ, Úbeda LT, Bortolucci-Jr AG, Lauris JR, Rubira-Bullen IRF, Damante JH (2007) Evaluation of some oral post-radiotherapy sequelae in patients treated for head and neck tumors. *Res Oral Braz* 21(3):272–277. <https://doi.org/10.1590/S1806-83242007000300014>
54. Saleh J, Figueiredo MA, Cherubini K, Braga-Filho A, Salum FG (2014) Effect of low-level laser therapy on radiotherapy-induced hyposalivation and xerostomia: a pilot study. *Photomed Laser Surg* 32(10):546–552. <https://doi.org/10.1089/pho.2014.3741>
55. Schubert MM, Eduardo FP, Guthrie KA, Franquin JC, Bensadoun RJJ, Migliorati CA, Lloïd CME, Eduardo CP, Walter NF, Marques MM, Hamdi M (2007) A phase III randomized double-blind placebo-controlled clinical trial to determine the efficacy of low level laser therapy for the prevention of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation. *Support Care Cancer* 15(10):1145–1154. <https://doi.org/10.1007/s00520-007-0238-7>
56. Sierra SO, Deana AM, Bussadori SK, Mota ACC, Ferrari AM, do Vale KL, Fernandes KPS (2016) Choosing between intraoral or extraoral, red or infrared laser irradiation after impacted third molar extraction. *Lasers Surg Med* 48(5):511–518. <https://doi.org/10.1002/lsm.22488>

57. Silva DF, Ferrari RAM, Fernandes KP, Rael MP, Wetter NU, Deana AM (2012) Effectiveness of transmission of light for media culture, plates and tubes. *Photochem Photobiol* 88(5):1211–1216. <https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.2012.01166.x>
58. Silva FC, Palácio PRC, Gomes AO, Politti F, Lima GR, Silva DFT, Ferrari RAM, Fernandes KPS, Biasotto-Gonzalez DA, Deana AM, Bussadori SK (2018) Electromyographic evaluation of masticatory muscles in individuals with hemiparesis and temporomandibular disorder. *Cogent Medicine* 5:1432159. <https://doi.org/10.1080/2331205X.2018.1432159>
59. Silva G, Ferraresi C, de Almeida RT, Motta ML, Paixão T, Ottone VO, Fonseca CC, Amorim FT, de Castro Magalhães F (2018) Infrared photobiomodulation (PBM) therapy improves glucose metabolism and intracellular insulin pathway in adipose tissue of high-fat fed mice. *Lasers Med Sci* 33(3):559–571. <https://doi.org/10.1007/s10103-017-2408-2>
60. Simões A, de Oliveira E, Campos L, Nicolau J (2009) Ionic and histological studies of salivary glands in rats with diabetes and their glycoemic state after laser irradiation. *Photomed Laser Surg* 27(6):877–883. <https://doi.org/10.1089/pho.2008.2452>
61. Simões A, Nogueira FN, de Paula Eduardo C, Nicolau J (2010 Feb) Diode laser decreases the activity of catalase in submandibular glands of diabetic rats. *Photomed Laser Surg* 28(1):91–95. <https://doi.org/10.1089/pho.2009.2495>
62. Takeda Y (1988) Irradiation effect of low-energy laser on rat submandibular salivary gland. *J Oral Pathol* 17(2):91–94
63. Taroni P, Pifferi A, Torricelli A, Comelli D, Cubeddu R (2003) In vivo absorption and scattering spectroscopy of biological tissues. *Photochem Photobiol Sci* 2(2):124–129
64. Terlević Dabić D, Jurišić S, Vučićević Boras V, Gabrić D, Bago I, Vrdoljak DV (2016 Sep) The effectiveness of low-level laser therapy in patients with drug-induced hyposalivation: a pilot study. *Photomed Laser Surg* 34(9):389–393. <https://doi.org/10.1089/pho.2016.4109>
65. Tiwana MS, Mahaian MK, Uppal B, Koshy G, Sachdeva J, Lee HN, Talole SD (2011) Whole saliva physico-biochemical changes and quality of life in head and neck cancer patients following conventional radiation therapy: a prospective longitudinal study. *Indian J Cancer* 48(3):289–295. <https://doi.org/10.4103/0019-509X.84918>
66. Uzêda-e-Silva VD, Rodriguez TT, Ramalho LMP, Xavier FCA, Castro ICV, Pinheiro ALB, Santos JN (2017) Does laser phototherapy influence the proliferation of myoepithelial cells in the salivary gland of hypothyroid rats? *J Photochem Photobiol B Biol* S1011-1344(17):30601–30602. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2017.07.008>
67. Valenzuela S, Lopez-Jomet P (2017) Effects of low-level laser therapy on burning mouth syndrome. *J Oral Rehabil* 44(2):125–132. <https://doi.org/10.1111/joor.12463>
68. Wang X, Tian F, Soni SS, Gonzalez-Lima F, Liu H (2016) Interplay between up-regulation of cytochrome-c-oxidase and hemoglobin oxygenation induced by near-infrared laser. *Sci Rep* 6:30540. <https://doi.org/10.1038/srep30540>
69. Wang X, Tian F, Reddy DD, Nalawade SS, Barrett DW, Gonzalez-Lima F, Liu H (2017) Up-regulation of cerebral cytochrome-c-oxidase and hemodynamics by transcranial infrared laser stimulation: a broadband near-infrared spectroscopy study. *J Cereb Blood Flow Metab* 37(12). <https://doi.org/10.1177/0271678X17691783>
70. World Health Organization (1999) Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. World Health Organization, Geneva <http://www.who.int/iris/handle/10665/66040> 2018
71. Yu W, Wu J, Cai F, Xiang J, Zha W, Fan D, Guo S, Ming Z, Liu C (2012) Curcumin alleviates diabetic cardiomyopathy in experimental diabetic rats. *PLoS One* 7(12):e52013. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052013>

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.