



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

**MARIA LUCIA ZARVOS VARELLIS**

**AVALIAÇÃO DA FOTOBIMODULAÇÃO NA PRODUÇÃO  
SALIVAR DE PACIENTES COM XEROSTOMIA INDUZIDA  
POR DROGAS  
ANTI HIPERTENSIVAS - ENSAIO CLÍNICO CEGO  
RANDOMIZADO PLACEBO CONTROLADO**

**São Paulo, SP**

**2020**



**MARIA LUCIA ZARVOS VARELLIS**

**AVALIAÇÃO DA FOTOBIMODULAÇÃO NA PRODUÇÃO  
SALIVAR DE PACIENTES COM XEROSTOMIA INDUZIDA  
POR DROGAS  
ANTI HIPERTENSIVAS - ENSAIO CLÍNICO  
CONTROLADO RANDOMIZADO CEGO**

Tese apresentada à Universidade Nove de Julho, para obtenção do título de Doutora em Biofotônica aplicada às Ciências da Saúde.  
Orientador: Prof. Dr. Alessandro de Melo Deana

São Paulo, SP  
2020

Varellis, Maria Lucia Zarvos.

Avaliação da fotobiomodulação na produção salivar de pacientes com xerostomia induzida por drogas anti hipertensivas - ensaio clínico controlado randomizado cego. / Maria Lucia Zarvos Varellis. 2020.

61 f.

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

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

1. Hipossalivação. 2. Xerostomia. 3 Hipertensão. 4. Fotobiomodulação. 5. Glândulas Salivares. 6. Drogas Anti hipertensivas.

I. Deana, Alessandro de Melo.

II. Título.

CDU 615.831



São Paulo, 21 de agosto de 2020.

**TERMO DE APROVAÇÃO**

Aluno (a): Maria Lucia Zarvos Varellis

Título da Tese: "Avaliação da fotobiomodulação na produção salivar de pacientes com xerostomia induzida por drogas anti hipertensivas – ensaio clínico cego randomizado placebo controlado".

Presidente: PROF. DR. ALESSANDRO MELO DE ANA

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'A. M. de Ana', written over a horizontal line.

Membro: PROFª. DRª. ANNA CAROLINA RATTO TEMPESTINI HORLIANA

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Ana Carolina Ratto', written over a horizontal line.

Membro: PROF. DR. RENATO ARAÚJO PRATES

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Renato Araújo Prates', written over a horizontal line.

Membro: PROFª. DRª. PATRÍCIA DA ANA

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Patrícia da Ana', written over a horizontal line.

Membro: PROF. DR. ALDO BRUGNERA

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Aldo Brugnera', written over a horizontal line.

# DEDICATÓRIA

A Tsabico e Tuli – Meus pais.

A Dimitrios e Adriana – Meu irmão e cunhada.

À Marília e Beatriz – Minhas sobrinhas.

Vocês são a luz da minha vida!

Palavras seriam insuficientes para expressar a minha gratidão e alegria por ter vocês na minha vida!

Meu respeito e amor é incondicional!

## AGRADECIMENTOS

“Esse sonho teve início há 20 anos.

A vida me conduziu a deixar uma marca nesse mundo, resignificando-a por meio de um trabalho que beneficie a população, pessoas que sofrem por alguma razão, um viés intrínseco à minha especialidade – a Odontologia para Pacientes com Necessidades Especiais.

Após concluir o curso de mestrado ensejei prosseguir no *Strictu Senso*.

Naquele momento não foi possível. Duas décadas se passaram. Confiando que há uma força maior que rege o plano de vida de cada ser humano, entendi que há um tempo certo, em que todos os tempos se encontram.

Esse tempo chegou. Um tempo de maior experiência, que me possibilitou realizar escolhas mais maduras. Hoje entendo o caminho com maior clareza e parafraseando o filósofo Soren Kierkegaard “a vida só pode ser compreendida olhando-se para trás, mas só pode ser vivida olhando-se para frente”

Agradeço à Universidade Nove de Julho, Profs. Drs. Eduardo e Cristina Sotrópoli, pela oportunidade de ter sido aprovada no processo seletivo, pela concessão da bolsa de Doutorado e mais ainda, pela oportunidade de exercer a docência nesta casa, que nos acolhe com tanto amor e humanização.

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, por me acolher e me acompanhar durante o processo, sempre com um sorriso no olhar que sinalizava que tudo daria certo.

À Prof<sup>a</sup>. Dra. Sandra Kalil Bussadori, por me encorajar e apoiar na busca da luz física e espiritual. Amigos são tesouros e feliz daquele que têm a oportunidade de encontrá-los.

Ao Prof<sup>o</sup>. Dr. Alessandro de Melo Deana, meu orientador, por me conduzir durante o

curso e elaboração desse trabalho. Sua presença e tranquilidade foram fundamentais para que eu prosseguisse confiando.

Aos pacientes que aceitaram voluntariamente participar desse trabalho e cuja contribuição trará bons frutos para outras pessoas que sofrem da mesma condição bucal e à ciência.

Aos funcionários do Laboratório de pós-graduação que estiveram sempre à disposição para nos auxiliar no armazenamento e análise das amostras para obtenção dos resultados da pesquisa.

Às Secretárias do Programa, Adraiana Carvalho Nascimento e Camila Camarão pelo acolhimento gentil e incansável das minhas demandas.

Ao Prof<sup>o</sup>. Dr. Benedito Jorge Pereira, que me recebeu, entendeu a necessidade da pesquisa e tornou possível a captação de pacientes no HCFMUSP.

À minha equipe incansável - Drs. Cícero Dayves Silva Bezerra, Felipe Gonçalves da Silva, Valdomiro Francisco Barbosa Filho, Vanessa Pavesi, e Acs. Gabriela Silva Castro, Rafaela Campos Teixeira Afonso, na aplicação do protocolo, coleta de material e análise das amostras. Juntos fomos imbatíveis para vencer os desafios e avançar na pesquisa. Sabemos do árduo caminho e das barreiras que tivemos que vencer para a realização deste trabalho, inclusive a COVID-19.

Todas as pessoas aqui mencionadas foram fundamentais e travaram o bom combate.

O combate da pesquisa científica, que busca trazer alento à populações que por alguma razão sofrem em função de doenças que acometem o seu equilíbrio biopsicossocial.

Somos vitoriosos! Essa vitória comprova que “Nenhum homem é uma Ilha”.

É na soma dos esforços individuais que se obtém a força coletiva, capaz de transformar o mundo em um lugar melhor para se viver.

Nada disso seria possível sem cada um de vocês!

Minha eterna gratidão!

Um agradecimento especial à minha Banca Examinadora composta pelos Profs. Drs. Renato Araújo Prates, Anna Carolina Tempestini Horliana, Patrícia da Ana, Aldo Brugnera, Fátima Zanin e Sandra Kalil Bussadori, cujo trabalho no caminho da luz me trás a segurança do enriquecimento dessa pesquisa.

*“Sonho que se sonha só, é só um sonho que se sonha só, mas sonho que se sonha junto, é realidade”.*

*Raul Seixas*



## RESUMO

A redução ou ausência da produção salivar são denominadas hipossalivação e assialia, respectivamente, e desencadeiam a xerostomia. O uso contínuo de medicamentos para controle de doenças crônicas, entre elas a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), pode determinar esse quadro. Os métodos existentes para controle da xerostomia têm sido paliativos, não havendo relatos de tratamento efetivo em literatura para este quadro até o momento. Este trabalho teve por objetivo tratar a xerostomia, utilizando a fotobiomodulação (FBM) para estimular a produção de saliva e, conseqüentemente, aumentar o seu fluxo. Para tal, foi realizado um estudo clínico randomizado duplo cego no qual dois grupos experimentais foram determinados: Grupo placebo (n=15) e Grupo FBM (n=25). O estudo consistiu na aplicação do laser de baixa potência nos três pares de glândulas salivares maiores – parótidas, submandibulares (ambos externos) e sublinguais (internos). Coletas iniciais e finais foram realizadas – a primeira durante a consulta inicial e a última após a quarta aplicação, ambas consistindo em duas etapas - estimulada e não estimulada. A aplicação foi feita uma vez por semana, durante 4 semanas e a sialometria após a última aplicação, bem como a avaliação do pH. Os parâmetros utilizados nessa pesquisa foram: Laser Diodo, 808nm, 4J por ponto. A irradiação foi distribuída em 3 pontos nas parótidas, 2 pontos nas sublinguais e outros 2 nas submandibulares, totalizando 20 pontos. O grupo tratado apresentou um aumento significativo de 35% (não estimulado) e 35% (estimulado) de volume salivar. Ambos os grupos não apresentaram alteração no pH. Pudemos concluir por meio da pesquisa que a FBM foi eficaz no aumento do fluxo salivar, sugerindo que esta pode ser uma forma de tratar esses pacientes, minimizando os agravos da saúde bucal e promovendo qualidade de vida para estes.

**Palavras chave:** hipossalivação, xerostomia, hipertensão, fotobiomodulação, LLLT, LBI, glândulas salivares, drogas anti hipertensivas

## ABSTRACT

The reduction or absence of salivary production are called hyposalivation and assialia, respectively, and trigger xerostomia. The continuous use of medications to control chronic diseases, including Systemic Arterial Hypertension (SAH), can determine this situation. The existing methods for xerostomia control have been palliative, and there are no reports of effective treatment in the literature for this condition so far. This work aimed to treat xerostomia, using photobiomodulation (FBM) to stimulate the production of saliva and, consequently, increase its flow. For this purpose, a randomized double blind clinical study was carried out in which two experimental groups were determined: placebo group (n = 15) and FBM group (n = 25). The study consisted of the application of low power laser in the three pairs of major salivary glands - parotid, submandibular (both external) and sublingual (internal). Initial and final collections were performed - the first during the initial consultation and the last after the fourth application, both consisting of two stages - stimulated and not stimulated. The application was done once a week, for 4 weeks and the sialometry after the last application, as well as the pH evaluation. The parameters used in this research were: Laser Diode, 808nm, 4J per point. The irradiation was distributed in 3 points in the parotids, 2 points in the sublinguals and another 2 in the submandibular, totaling 20 points. The treated group showed a significant increase of 35% (unstimulated) and 35% (stimulated) of salivary volume. Both groups showed no change in pH. We were able to conclude through the research that FBM was effective in increasing salivary flow, suggesting that this may be a way to treat these patients, minimizing oral health problems and promoting quality of life for them.

**Keywords:** hipossalivação, xerostomia, hipertensão, fotobiomodulação, LLLT, LBI, glândulas salivares

**INDICE DE FIGURAS**

Figura 1 - Funções da Saliva .....	17
Figura 2 - Atividade celular para produção de saliva contra gradiente osmótico e de pressão .....	18
Figura 3 - Enervação das glândulas salivares.....	20
Figura 4 - Drogas mais utilizadas para tratamento do HAS <sup>(82)</sup> .....	23
Figura 5 - A energia entregue no tecido percorre um caminho celular e bioquímico que culmina na produção do ATP, NO e ROS. Fonte: autor, adaptado de <sup>(110)</sup> .....	26
Figura 6 – Fotodissociação de NO à partir do Cco – Fonte: Autor adaptado. <sup>(96)</sup> .....	27
Figura 7 – Efeitos da Fotobiomodulação em glândulas salivares <sup>(34)</sup> .....	31
Figura 8 – Pontos externos de irradiação – Fonte: Arquivo próprio.....	36
Figura 9 – Pontos internos de irradiação – Fonte: Arquivo próprio.....	36
Figura 10 - Gráfico de volume de coleta salivar. As barras representam os erros padrão .....	41
Figura 11 – Boxplot da do pH da coleta salivar .....	42

**LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 - Parâmetros radiométricos.....	37
Tabela 2 - Dados demográficos dos sujeitos do estudo.....	41
Tabela 3 - Índice OHIP de autopercepção da saúde oral.....	42

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica

LLLT – Low Level Laser Therapy

OMS – Organização Mundial da Saúde

CO<sub>2</sub> – Gás Carbônico

O<sub>2</sub> – Oxigênio

FBM – Fotobiomodulação

RAM – Reação Adversa a Medicamentos

NIR – Laser Infravermelho

Cco – Citocromo c oxidase

ATP – Adenosina Trifosfato

NO – Óxido Nítrico

ERO – Espécies Reativas de Oxigênio

## SUMÁRIO

RESUMO.....	9
ABSTRACT .....	10
INDICE DE FIGURAS.....	11
LISTA DE TABELAS.....	12
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS .....	13
SUMÁRIO.....	14
1. CONTEXTUALIZAÇÃO .....	15
1.1.A Hipertensão .....	15
1.2. A Saliva.....	16
1.3. As Drogas Anti Hipertensivas e seus efeitos na hipossalivação e xerostomia .....	21
1.4. Estimulação da produção de saliva .....	23
1.5.A Fotobiomodulação .....	24
<i>Fotobiomodulação em glândulas salivares</i> .....	30
2. JUSTIFICATIVA .....	32
3. OBJETIVO.....	33
3.1. Objetivo geral.....	33
3.2. Objetivos específicos .....	33
4. METODOLOGIA.....	34
4.1.Ética.....	34
4.2. Mecanismo de Alocação dos Participantes .....	34
4.3.Critérios de Inclusão: .....	35
4.4.Critérios de Exclusão: .....	35
4.5.Intervenção .....	36
<i>Grupos experimentais</i> .....	37
4.6.Tamanho amostral .....	39
4.7.Análise Estatística:.....	40
5. RESULTADOS .....	41
6. DISCUSSÃO .....	43
7. LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	46
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	47
REFERÊNCIAS .....	48
ANEXO 1.....	57
ANEXO 2 Questionario Qualidade de Vida.....	61

## 1. CONTEXTUALIZAÇÃO

### 1.1.A Hipertensão

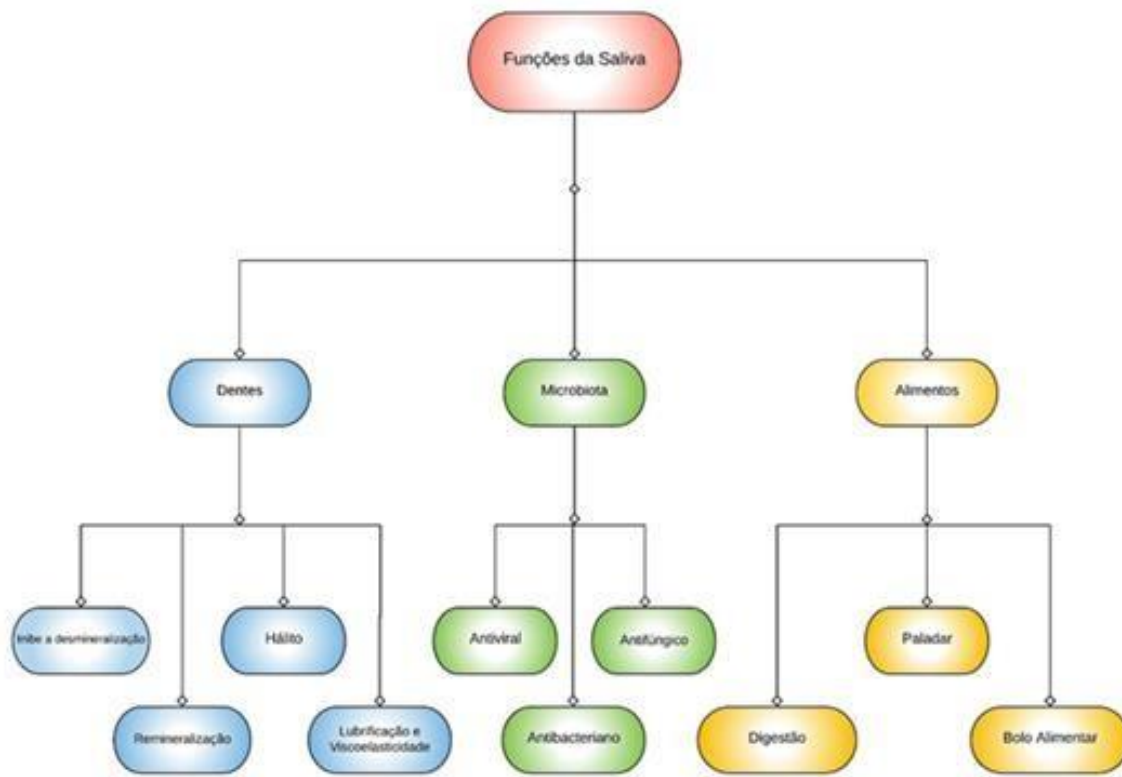
A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é um condição que acomete cerca de 30% da população mundial, segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS)<sup>(1)</sup> e acredita-se que mais de um bilhão de adultos sejam hipertensos em todo o mundo, com projeção de que até 2025 serão 1,56 bilhão. Responsável por 9,4 milhões de mortes no mundo, ainda segundo (OMS)<sup>(1)</sup>, no Brasil a HAS atinge a população adulta brasileira, chegando a mais de 50% na terceira idade e está presente em 5% das crianças e adolescentes, de acordo com estimativas da Sociedade Brasileira de Hipertensão.<sup>(2-9)</sup>

O tratamento da HAS implica na utilização de drogas anti hipertensivas.<sup>(5, 10, 11)</sup> No que diz respeito às diretrizes atuais para o manejo da HAS, entre os medicamentos anti hipertensivos de primeira linha estão os inibidores da enzima de conversão da angiotensina, bloqueadores dos receptores da angiotensina, betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio e os diuréticos.<sup>(8, 10, 12-14)</sup> A grande maioria das drogas utilizadas para o tratamento da HAS influenciam diretamente na quantidade e qualidade da produção de saliva.<sup>(11, 15-20)</sup> Os diuréticos são responsáveis por diminuir a quantidade de líquido intravascular e extracelular do organismo, inclusive da saliva, enquanto que as drogas anticolinérgicas<sup>(21)</sup> atuam diretamente no hipotálamo, reduzindo a produção salivar.<sup>(22)</sup> Por esse motivo é recomendado que cirurgiões dentistas estejam cientes das Reações Adversas dos Medicamentos (RAMs) orais e para tal a histórica médica dos pacientes auxilia a compreender as repercussões bucais dos medicamentos e a fortalecer as modalidades terapêuticas, para que se possa manejar e prevenir as doenças bucais associadas à xerostomia.<sup>(21-23)</sup> A hipossalialia é uma condição que deve ser observada e tratada e, embora existam trabalhos demonstrando métodos que melhoram o sintoma, ainda não podem ser considerados tratamentos efetivos, já que melhoram apenas a sensação de “boca seca”.<sup>(24-30)</sup> Por outro lado, a fotobiomodulação tem se mostrado eficaz no aumento da produção de saliva.<sup>(18, 31-34)</sup>, podendo aumentar seu fluxo e minimizando os efeitos colaterais das drogas anti hipertensivas.<sup>(31, 35-37)</sup>

### 1.2.A Saliva

A saliva é uma substância plurivalente e tem um papel importante na preservação da saúde da orofaringe. É secretada pelas glândulas salivares e trata-se de uma secreção exócrina que contém componentes mucosos e serosos, cujo papel na preservação da saúde da orofaringe é extremamente importante. A glândula parótida secreta componentes serosos, a glândula submandibular secreta uma mistura de componentes mucosos e serosos, enquanto as glândulas sublingual e secundárias secretam apenas componentes mucosos.<sup>(38-44)</sup> As mucinas da saliva protegem e lubrificam os tecidos duros e moles da boca de danos químicos e mecânicos. <sup>(38-44)</sup> As principais funções da saliva são: a lubrificação, articulação da língua, limpeza, capacidade tampão, formação de película adquirida, reservatório de íons, atividade antimicrobiana pela ação das imunoglobulinas, aglutinação, manutenção da acuidade gustativa, digestão, deglutição, conforme indicado na Figura 1. <sup>(38, 40, 43, 45-47)</sup>

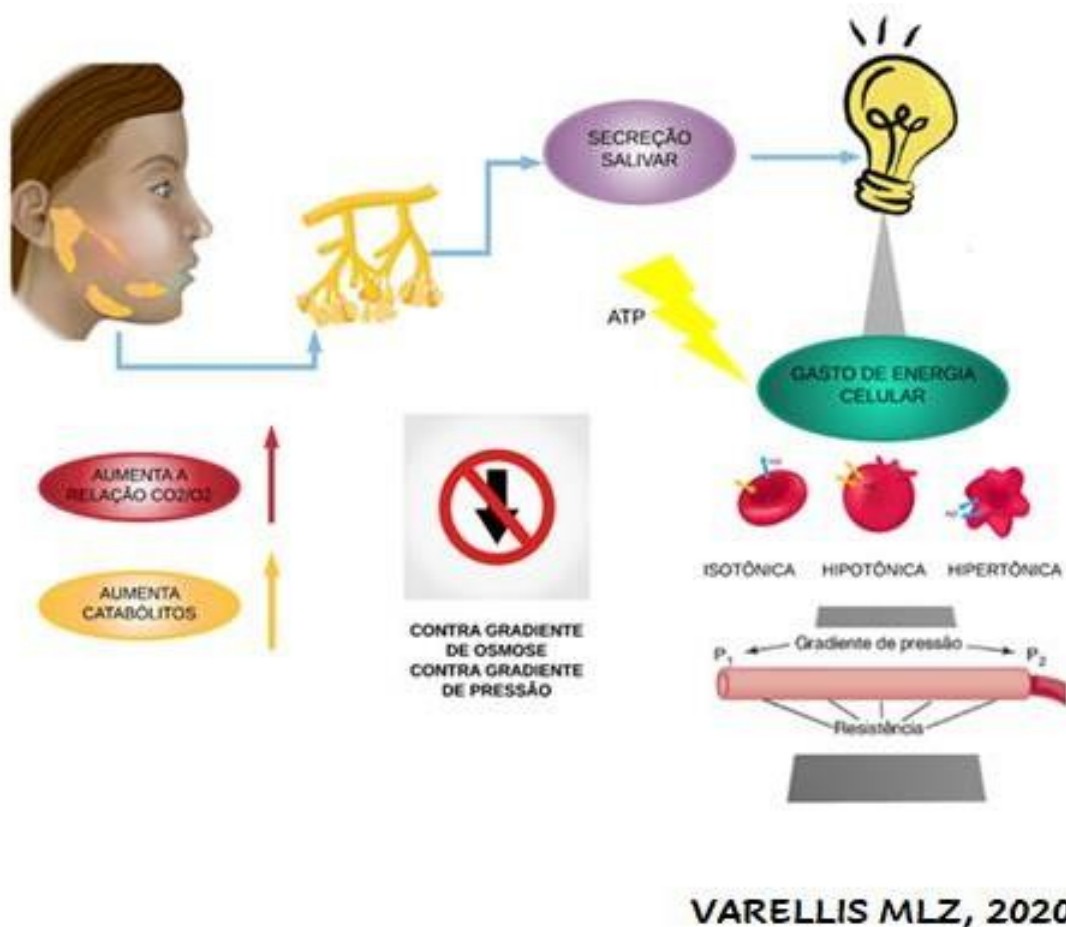




VARELLIS MLZ, 2020

Figura 1 - Funções da Saliva

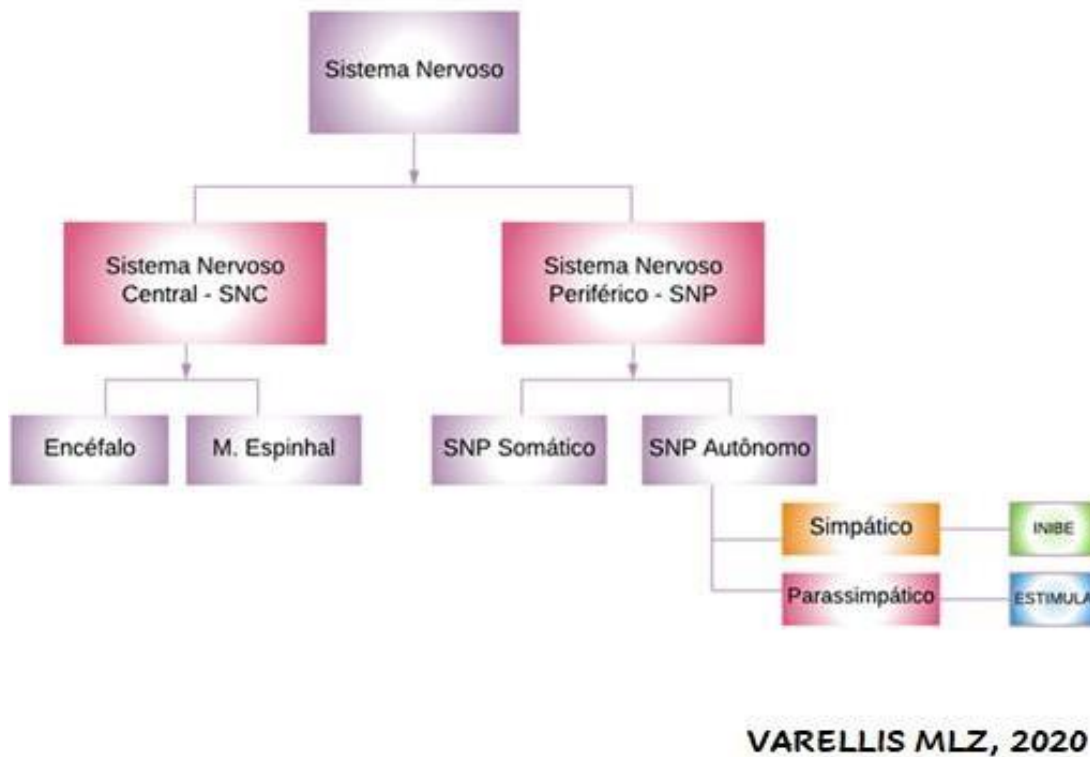
A secreção salivar é um mecanismo ativo que demanda gasto energético, tendo em vista que se trata de um processo que vai contra gradientes de pressão e osmose. A glândula salivar apresenta um coeficiente respiratório de 0,7 (relação  $\text{CO}_2$  produzido/ $\text{O}_2$ ) em condições de repouso secretório, mas, injetando-se acetilcolina, esse número aumenta para valores próximos a 1,0. Há um aumento na concentração de catabólitos (além do  $\text{CO}_2$ ), no sangue venoso quando a glândula é estimulada. Apresentam-se modificações do conteúdo de grânulos intracitoplasmáticos durante e após a estimulação da glândula e captam-se potenciais elétricos de repouso e durante as variações de secreção.<sup>(43, 48)</sup> A **Erro! Fonte de referência não encontrada.** mostra a atividade celular envolvida na produção de saliva.



**Figura 2 - Atividade celular para produção de saliva contra gradiente osmótico e de pressão**

A formação da saliva exige um trabalho ativo das células que participam da estrutura das glândulas salivares. O volume de água exigido pela produção de saliva é grande e o abastecimento não pode depender apenas da captação por osmose.<sup>(41)</sup> As necessidades de água de uma célula são supridas pelo teor de água do plasma. O líquido aquoso que se deposita nos espaços intercelulares vai, em parte, para o interior da célula pelo processo de osmose. Esse fenômeno osmótico não envolve nenhum dispêndio de energia celular, permanecendo passivo. As células das glândulas salivares, porém, necessitam exercer sua função para obtenção de água, uma vez que a saliva é mais aquosa que o plasma. É preciso dispêndio energético para essa captação de água. Num litro de saliva

existe aproximadamente o dobro da água contida num litro de plasma. (7, 23, 41, 43, 49-51) Por essa razão, o volume de água absorvido por osmose é insuficiente. O trabalho de extração de água e outras atividades ligadas à produção de saliva, exigem também o consumo de grandes quantidades de oxigênio e outros elementos, necessários às intensas trocas metabólicas que se processam no interior das células que formam as glândulas salivares. Calcula-se que uma glândula salivar em atividade consome cinco vezes mais energia que na condição de repouso e essa energia provém, principalmente, de uma provisão de moléculas de adenosina trifosfato (ATP).<sup>(52)</sup> As células das glândulas salivares possuem organelas para síntese, armazenamento e secreção de proteínas, portanto, elas possuem retículo endoplasmático granular, Complexo de Golgi, além de ribossomos livres e mitocôndrias em torno das cisternas do retículo endoplasmático granular e do complexo de Golgi.<sup>(43)</sup> O volume de saliva secretada em condições de homeostase é de aproximadamente 1 mL/min, podendo representar um volume de cerca de 500 a 1.500 mL de saliva por dia.<sup>(53)</sup> Esta quantidade e a composição da saliva secretada, podem ser alteradas em função de doenças sistêmicas, drogas para tratamento de doenças crônicas e o estresse.<sup>(47, 54-56)</sup> A secreção das glândulas salivares é controlada principalmente pelo sistema nervoso autônomo.<sup>(57)</sup> A estimulação parassimpática produz quantidades abundantes de saliva aquosa, enquanto que a estimulação simpática produz saliva mais viscosa. <sup>(58-60)</sup> Figura 3 Estudos relataram que o reflexo da secreção de saliva é mediado por nervos autonômicos nas glândulas salivares de adultos. A estimulação parassimpática causa um aumento no volume de saliva, enquanto a estimulação simpática inibe a secreção salivar rica em proteínas. Os receptores muscarínicos M1 e M3 interagem com a acetilcolina nos nervos parassimpáticos para estimular a secreção de fluidos, enquanto os nervos simpáticos são ativados pela noradrenalina e pelos adrenoreceptores  $\beta$ 1 para promover a secreção de proteínas. <sup>(41, 61)</sup>



**Figura 3 - Inervação das glândulas salivares**

Na presença de estímulo gustativo ou mecânico, o percentual de contribuição das glândulas se distribui da seguinte forma: as parótidas são responsáveis por aproximadamente 20% da saliva presente na cavidade bucal, a submandibular, responsável por 65 (58) a 70%, as sublinguais, 7 a 8% e as glândulas salivares menores, por 10%.<sup>(62)</sup>

Quando são utilizados estímulos gustativos, como ácidos ou gomas de mascar, há um aumento no fluxo salivar.<sup>(60)</sup> Nessa condição, a saliva passa a ser chamada de estimulada, pois a composição do fluido na cavidade bucal é modificada, de modo que a maior produção passa a ser das glândulas parótidas, que se tornam responsáveis por 60% da saliva presente na cavidade oral.<sup>(62-64)</sup>

A saliva desempenha um papel fundamental na saúde bucal e na saúde sistêmica.<sup>(38)</sup> Sua mistura de água, íons, proteínas e glicoproteínas promove um número imenso de privilégios, proteção imunológica, reparação de feridas, remineralização dentária, facilitação da deglutição e fala, digestão inicial de amidos e lipídios.<sup>(65)</sup> Portanto, a redução no fluxo salivar é prejudicial à saúde bucal e ao bem-estar individual geral.

A hipossalivação é causada principalmente pelo efeito anticolinérgico dos medicamentos<sup>(11, 15, 16, 21, 22, 30, 58, 66, 67)</sup> e pode ser gerenciada por vários substitutos salivares, sialagogos periféricos e sialagogos centrais.<sup>(26, 27, 49, 60, 68-70)</sup> A hipossalivação é caracterizada por baixa produção de saliva e pode não estar necessariamente relacionada à sensação de secura bucal.<sup>(49)</sup> No entanto, induz desconforto ao paciente, interferindo na fonação, mastigação, digestão do amido (ptialina e amilase salivar), formação do bolo alimentar, deglutição, disfagia, disgeusia, dificuldade na adaptação de próteses removíveis totais e parciais, aumento do índice de cárie (capacidade tampão) e doença periodontal (proteção à imunoglobulina e autolimpante), além de ser um fator de risco para o mau hálito e a síndrome da queimação oral.<sup>(43, 59, 65)</sup>

Embora os termos hipossalivação/assialia e xerostomia sejam usados de forma intercambiável, trata-se de entidades diferentes. A hipossalivação é um achado objetivo de diminuição da produção salivar. A assialia descreve a ausência da produção salivar. Xerostomia é a sensação subjetiva de boca seca.

Existem duas situações a serem consideradas na hipossalivação e consequente xerostomia – as causas reversíveis, em que não houve destruição celular e há possibilidade de recuperação por meio de estímulos adequados, e, as causas irreversíveis, cuja destruição glandular não permite nenhuma forma de reversão do quadro.<sup>(71)</sup> No primeiro caso ocorre uma diminuição do fluxo salivar enquanto que no segundo, a perda salivar é definitiva.<sup>(44, 72)</sup> A sialometria é o método clínico mais utilizado para medir o volume de saliva, consistindo na coleta do fluido salivar produzido.<sup>(64)</sup> É considerada hipossalivação quando a taxa de fluxo salivar for menor que 1 mL/min em repouso ou inferior a 7 mL/min sob estimulação.<sup>(54, 55)</sup> Por outro lado, a xerostomia está mais relacionada à sensação de boca seca do que à quantidade efetiva de saliva produzida.<sup>(49)</sup>

### 1.3. As Drogas Anti Hipertensivas e seus efeitos na hipossalivação e xerostomia

A RAM oral mais frequente é a xerostomia e os medicamentos com resultados mais significativos são os anti hipertensivos.<sup>(47)</sup>

As drogas utilizadas para o controle da hipertensão têm o potencial de induzir a xerostomia,<sup>(17, 30, 66, 73-76)</sup> e cuja presença leva ao aumento do índice de cáries, doença periodontal, perdas dentais, disgeusia, dificuldade de mastigação e formação do bolo alimentar, problemas digestivos, disfagia, mau hálito e síndrome da ardência bucal.<sup>(38, 77)</sup> Acarreta ainda, prejuízo dos trabalhos instalados na cavidade bucal, inclusive para a retenção e estabilidade de próteses removíveis e totais.<sup>(78)</sup>

Existe uma associação entre o consumo de betabloqueadores e a xerostomia.<sup>(66)</sup> Nonzee *et al*, em 2012,<sup>(47)</sup> encontraram significativa relação entre medicamentos anti-hipertensivos e a xerostomia. Foram comparados 200 controles saudáveis com 200 pacientes hipertensos submetidos à medicação anti-hipertensiva. O fluxo salivar dos 400 pacientes foi comparado e o grupo tratado com os anti-hipertensivos apresentou menor fluxo.

As drogas anti-hipertensivas podem causar xerostomia e este é um quadro que traz desconforto ao paciente, interferindo na fonação, mastigação, digestão do amido (ptialina) formação do bolo alimentar, deglutição, disfagia, disgeusia, dificuldade na adaptação de próteses totais e parciais removíveis, aumento do índice de cárie <sup>(79)</sup> (capacidade tampão) e da doença periodontal (proteção por meio de imunoglobulinas e auto limpeza), além de ser fator de risco para o mau hálito e síndrome da ardência bucal.<sup>(43, 59, 80)</sup> Trata-se de uma das queixas mais comuns relatadas pelos pacientes que fazem uso de medicamentos contínuos para controle de doenças sistêmicas crônicas, entre elas a HAS.<sup>(59)</sup> A principal causa da hipossalivação em pacientes com HAS é o efeito anticolinérgico dos medicamentos e pode ser minimizada pela utilização de vários substitutos salivares, sialogogos periféricos e sialogogos centrais.<sup>(60)</sup>

Os medicamentos anti-hipertensivos atuam nos receptores adrenérgicos alfa 2 centrais (as glândulas salivares possuem receptores adrenérgicos e a sua ativação causa redução de saliva) e geralmente causam boca seca.<sup>(66)</sup> Uma área central importante para o controle da secreção salivar e também para os efeitos da ativação do alfa 2 adrenoceptor é o hipotálamo lateral.<sup>(81)</sup>

Bloqueadores alfa e beta adrenérgicos, inibidores da enzima conversora da angiotensina e antagonistas dos receptores da angiotensina II, são classes de anti-hipertensivos que também estão associados à disfunção salivar. Os

antagonistas alfa 1 (tirosina e prazosina) e os antagonistas alfa 2 (clonidina) são redutores do fluxo salivar; os beta bloqueadores (atenolol e propranolol) também reduzem os níveis de proteínas salivares. <sup>(81)</sup> A Figura 4 mostra um diagrama das drogas anti-hipertensivas mais utilizadas e seus efeitos colaterais. <sup>(70)</sup>



**Figura 4 - Drogas mais utilizadas para tratamento do HAS <sup>(82)</sup>**

Os diuréticos são responsáveis por diminuir a quantidade de líquido intravascular e extracelular circulante no corpo, incluindo a saliva, enquanto os medicamentos anticolinérgicos atuam diretamente no hipotálamo, reduzindo a produção salivar. <sup>(37, 83)</sup> A maioria dos medicamentos utilizados para tratar esta doença crônica são anticolinérgicos, bloqueadores  $\beta$  e diuréticos, que influenciam diretamente a quantidade e a qualidade da produção de saliva <sup>(4, 5, 7, 11, 15-17, 45)</sup>

#### 1.4. Estimulação da produção de saliva

A ciência conta hoje com poucos métodos para estimular o fluxo salivar e os substitutos da saliva. Esses métodos possuem deficiências ou limitações e o

tratamento mais comum para esses casos é o uso de saliva artificial (70, 74) frequentemente usada e algumas formulações podem afetar a integridade do esmalte dental. (26, 60, 69, 73, 76)

O sorbitol usado em algumas fórmulas artificiais de saliva pode desencadear sintomas gastrointestinais (diarréia), devido ao seu potencial osmótico.<sup>(69)</sup> Já os sialogogos sistêmicos como a pilocarpina e o cloridrato de cevimelina, produzem efeitos colaterais pulmonares e cardiovasculares e podem ser contra-indicados em certos pacientes de acordo com a doença subjacente.<sup>(10, 22, 26, 70, 81, 83-85)</sup>

Trata-se de métodos paliativos, uma vez que os mesmos não tem o potencial de entregar ao tecido das glândulas salivares a energia necessária para a produção salivar. Tem uma atuação momentânea, mas quando o estímulo é suprimido a produção cai novamente. No caso da FBM, percebe-se que a manutenção no aumento da produção salivar é uma realidade.<sup>(34)</sup>

#### 1.5.A Fotobiomodulação

A FBM tem sido amplamente estudada para o tratamento da disfunção das glândulas. (18-20, 35, 37, 51, 54, 83, 86-93) A FBM descreve a aplicação da luz em comprimentos de onda que variam de 400 a 1100 nm para promover a cicatrização do tecido, reduzir a inflamação e promover analgesia. Tradicionalmente, a luz vermelha e infravermelha (NIR) tem sido usada terapêuticamente, no entanto estudos recentes indicam que outros comprimentos de onda, dentro do espectro visível podem ser benéficos, incluindo a luz azul e verde. (94, 95) O laser é entregue no tecido de forma perpendicular tocando a superfície a fim de que haja menor perda de energia, que é absorvida pela mitocôndria, mais especificamente pela Citocromo c oxidase (Cco). A Cco é uma enzima mitocondrial que realiza a fase final do transporte eletrônico na respiração celular. Essa enzima catalisa o transporte de elétrons do citocromo c reduzido para o oxigênio.<sup>(96-98)</sup> O complexo oxidase (da cadeia respiratória) é responsável por coletar os elétrons da citocromo c e transferi-los para a molécula de oxigênio, reduzindo-o a duas moléculas de água. Conectado a esse processo, ocorre uma translocação de prótons através da membrana, resultando na geração de um gradiente eletroquímico que o complexo ATP sintase utiliza para produzir ou sintetizar ATP (trifosfato de adenosina). Quando a citocromo c oxidase é exposta à FBM, ela participa de um complexo



funcional, que penetra nos tecidos danificados ou lesionados e aumenta a taxa de regeneração celular.<sup>(98, 99)</sup> A Cco vai incrementar a atividade celular; como resultado desse processo ocorre a liberação de 3 moléculas – Adenosina Trifosfato (ATP), Óxido Nítrico (NO) e as Espécies Reativas de Oxigênio (ERO). O ATP – trabalha contra a infecção e acelera o processo de cura, o NO – incrementa a circulação, diminui a circulação e aumenta as células de defesa e oxigênio nos tecidos e as ERO – auxiliam na reparação e cura dos tecidos. A luz produz um efeito de modulação nos processos biológicos, com a conversão de energia luminosa em energia à célula, incrementando a produção de ATP mitocondrial, com aumento do consumo de glicose celular, cálcio intracelular e do número de mitocôndrias.<sup>(85, 100)</sup> A fotobiomodulação pode modular vários processos, incluindo a inflamação e reduzir a expressão de muitas citocinas pró-inflamatórias.<sup>(101, 102)</sup> As mitocôndrias desempenham um papel importante na geração e metabolismo de energia e estão envolvidas em pesquisas sobre o mecanismo dos efeitos da FBM. A absorção da radiação monocromática visível e da radiação NIR, por componentes da cadeia respiratória celular, tem sido considerada como o principal mecanismo da FBM no nível celular. Propõe-se que a Cco seja o fotorreceptor primário para a faixa de luz vermelha-NIR em células de mamíferos. Os espectros de absorção obtidos para as respostas biológicas à luz, mostraram-se muito semelhantes aos espectros de absorção de Cco, em diferentes estados de oxidação<sup>(102)</sup>. Logo, para se obter o efeito de fotobiomodulação o principal cromóforo é a Cco, presente na mitocôndria. A luz estimula a Cco incrementando a produção de ATP e NO, um potente vasodilatador e um importante sinalizador molecular envolvido em muitos processos fisiológicos.<sup>(98)</sup> Foi realizado um estudo usando a espectroscopia (produção e interpretação de seus espectros de emissão ou absorção de radiações eletromagnéticas) de banda larga com comprimento de onda NIRS para medir as alterações induzidas nas concentrações de Cco e hemoglobina nos antebraços humanos in vivo.<sup>(103)</sup> Os dados espectroscópicos foram analisados e descobriu-se que a FBM induziu aumentos significativos na concentração de Cco e na concentração de hemoglobina oxigenada no local tratado, à medida que a dose de energia do laser se acumulou ao longo do tempo.<sup>(103)</sup> Uma forte interação linear entre Cco e a HbO (hemoglobina) foi observada pela primeira vez durante a FBM, indicando uma resposta hemodinâmica do suprimento de oxigênio e do volume sanguíneo

intimamente ligada à regulação positiva do Cco induzido por fotobiomodulação. (99, 103) A **Erro! Fonte de referência não encontrada.** mostra um diagrama esquemático do funcionamento da FBM.

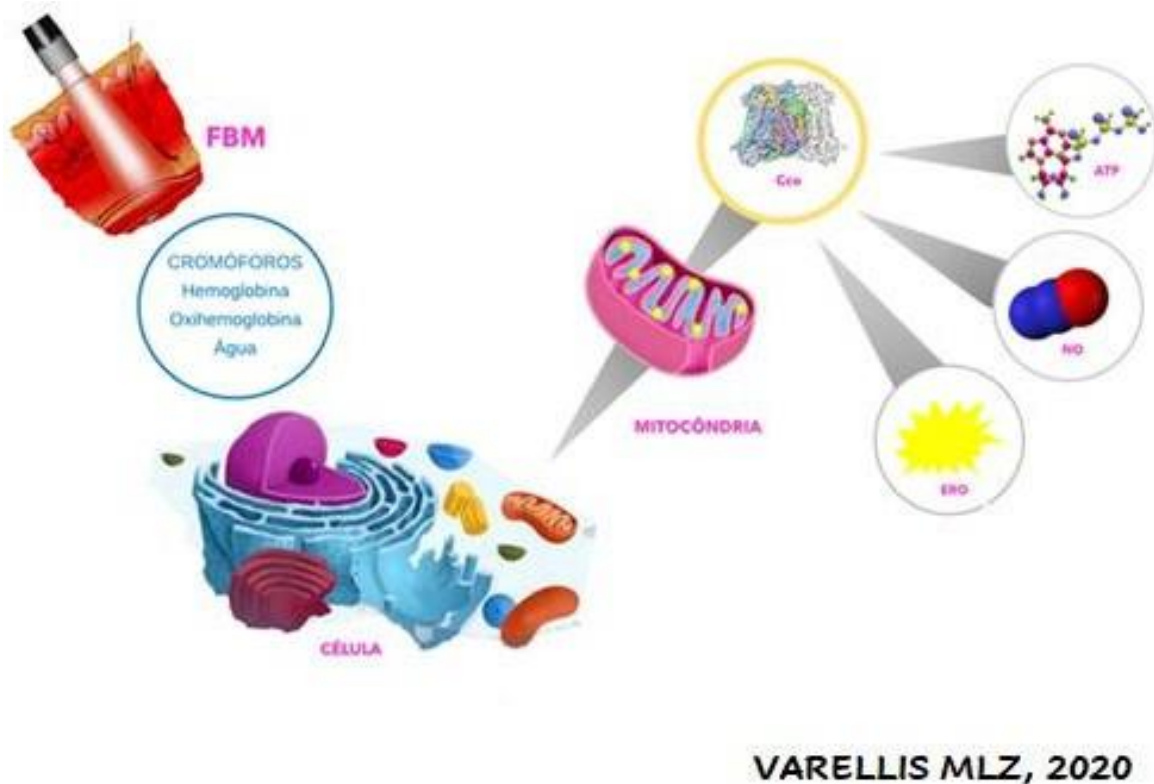
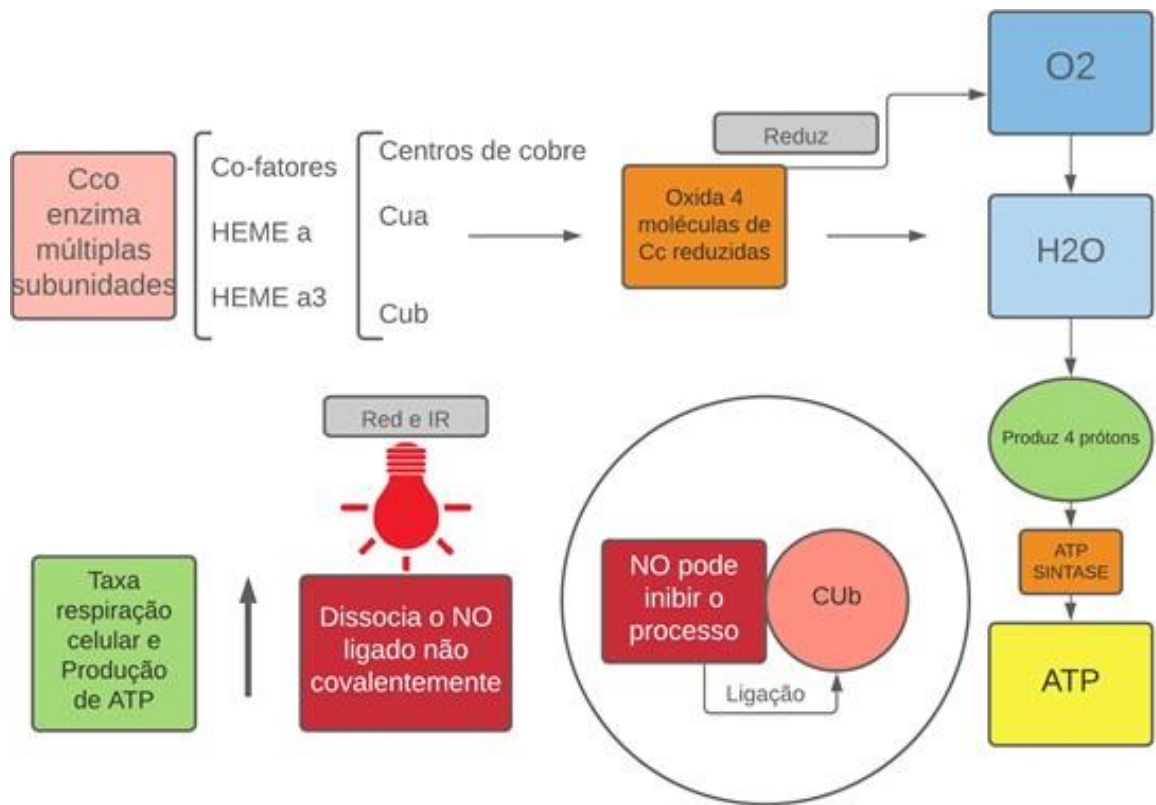


Figura 5 - A energia entregue no tecido percorre um caminho celular e bioquímico que culmina na produção do ATP, NO e ROS. Fonte: autor, adaptado de <sup>(110)</sup>

A modulação da atividade da Cco oxidase tem sido apontada como um possível mecanismo-chave para a FBM em tecidos biológicos não saudáveis.<sup>(104)</sup>

A Cco é uma enzima composta de várias subunidades, contendo dois cofatores heme (heme a e heme a<sub>3</sub>) e dois centros de cobre (Cu<sub>A</sub> e Cu<sub>B</sub>), reduzindo o oxigênio à água e produzindo quatro prótons que formam ATP via ATP sintase. O óxido nítrico pode inibir esse processo ligando-se ao Cu<sub>B</sub> e propõe-se que a luz vermelha ou NIR possa dissociar esse NO não ligado covalentemente, aumentando a taxa de respiração e a produção de ATP.<sup>(96)</sup> conforme pode ser

observado na Figura 6



VARELLIS MLZ, 2020

Figura 6 – Fotodissociação de NO à partir do Cco – Fonte: Autor adaptado. <sup>(96)</sup>

A mitocôndria é o local inicial da ação da luz nas células. A Cco é a molécula responsável pelos fotoceptores  $CU_A$  e  $CU_B$  em diferentes células e podem explicar em parte a versatilidade dos efeitos da FBM. A excitação das moléculas fotoceptoras em conjunto com o metabolismo celular, desencadeia uma reação em cascata conhecida como sinalização celular. Após a ação da luz na Cco podem ser observados dois momentos - o primeiro em que há uma dissociação entre o óxido nítrico do centro catalizador do Cco <sup>(105)</sup>; o outro é que a mitocôndria é conectada ao ATP e este é o combustível universal das células, que comanda as reações biológicas e pequenas modificações no nível de ATP e podem interferir no metabolismo celular. <sup>(101, 102)</sup>

Estudos mostram que a utilização de FBM em mitocôndrias isoladas aumentou o potencial eletroquímico de prótons, síntese de ATP, aumentou a síntese de RNA e proteínas e o consumo de oxigênio, potencial da membrana mitocondrial e síntese aprimorada de NADH e ATP. (84, 102, 106, 107)

Nos últimos anos, uma longa série de descobertas demonstrou que o ATP não é apenas uma molécula de energia dentro das células, mas também é uma molécula de sinalização crítica que permite que as células e tecidos em todo o corpo se comuniquem uns com os outros.<sup>(108)</sup> Este novo aspecto do ATP como uma molécula de sinalização intercelular amplia a compreensão do fenômeno da universalidade da fotossensibilidade da Cco.<sup>(97, 101)</sup>

A extra síntese do ATP com luz monocromática, de comprimentos de onda diferentes, foi pouco documentada durante décadas. Este efeito foi considerado por muito tempo como o mais útil do ponto de vista da fototerapia. Sabe-se que os neurônios liberam ATP no músculo <sup>(97, 109)</sup>, no intestino e no tecido da bexiga como uma molécula do mensageiro. Receptores específicos para ATP, para a molécula de sinalização (família P2) e para seu produto de decomposição final, a adenosina (família P1), foram encontrados e identificados. A ativação de ATP dos receptores P2 (subtipos P2X e P2Y) pode produzir diferentes efeitos celulares. Parece que a irradiação poderia ser usada como uma recolocação para fatores de crescimento. Esta linha de pesquisa abre uma nova compreensão dos complicados mecanismos da FBM. O papel do ATP como uma molécula de sinalização, fornece uma nova base para explicar a versatilidade dos efeitos da fototerapia.<sup>(101, 109)</sup>

Os fótons são absorvidos pelos citocromos e porfirinas na mitocôndria da célula. Pode ocorrer uma liberação temporária de óxido nítrico do sítio de ligação com a Cco, resultando no aumento da transcrição e respiração celular. <sup>(109)</sup>

A FBM interage uma série de alvos moleculares, incluindo cromóforos como moléculas de sinalização contendo flavinas e porfirinas,<sup>(110)</sup> bem como componentes da cadeia de transporte de elétrons. <sup>(52, 107, 111)</sup> Embora mecanismos secundários tendem a convergir que há um aumento na produção de espécies reativas de oxigênio (ERO), ainda é enfatizada a necessidade de relatar parâmetros de exposição e tratamento, para permitir uma comparação direta entre diferentes estudos da literatura, determinando todo o potencial da FBM.<sup>(95, 112)</sup>

É sabido que as mitocôndrias disfuncionais também produzem ERO. Esse

processo é caracterizado por um loop de *feedback* auto-amplificador chamado "liberação de ERO induzida por ERO" (RIRR).<sup>(107)</sup> Sob condições como a exposição ao estresse oxidativo excessivo ou prolongado, o aumento da ERO pode atingir um nível limite que desencadeia a abertura de um canal mitocondrial, como o poro da transição de permeabilidade mitocondrial ou o canal aniônico da membrana interna mitocondrial. A ativação desses canais, por sua vez, leva ao colapso simultâneo da mitocôndria e ao aumento da geração de ERO pela cadeia de transporte de elétrons.<sup>(112)</sup> A produção de uma ERO grande o suficiente para inundar o citosol, poderia funcionar como um "segundo mensageiro" para ativar o RIRR nas mitocôndrias vizinhas, que poderiam então atuar como outro ciclo de realimentação prejudicial para aumentar o dano celular.<sup>(106, 111)</sup>

As mitocôndrias são uma fonte importante de espécies reativas de oxigênio (ERO) na maioria das células de mamíferos. ERO mitocondrial podem atuar como um sinal redox modulável, afetando reversivelmente a atividade de uma série de funções nas mitocôndrias, citosol e núcleo. ERO são moléculas muito pequenas que incluem íons de oxigênio, como superóxido, radicais livres, como radical hidroxil, peróxido de hidrogênio e peróxidos orgânicos.<sup>(112)</sup> As ERO são altamente reativas com moléculas biológicas, como proteínas, ácidos nucleicos e lipídios insaturados. As ERO também estão envolvidas nas vias de sinalização das mitocôndrias para os núcleos.<sup>(107, 112-114)</sup> É possível que as células tenham sensores ERO ou redox, cuja função é detectar níveis potencialmente prejudiciais de ERO que podem causar danos às células e, em seguida, induzir a expressão de defesas antioxidantes, como superóxido dismutase e catalase.<sup>(52, 115)</sup>

Por outro lado, espécies reativas de oxigênio afetam muitas vias de sinalização fisiológicas importantes, incluindo a resposta inflamatória.<sup>(95, 106)</sup> Em situações patológicas o aumento das espécies reativas de oxigênio leva ao estresse oxidativo, que tem potencial de destruir desde lipídeos das membranas até o DNA.<sup>(102) (113)</sup>

A fotobiomodulação traz uma ampla gama de benefícios em várias populações de pacientes, diferentes indicações e condições médicas,<sup>(52)</sup> sem nenhum risco sério de efeitos adversos, desde que a dosimetria adequada para a terapia com LLLT e FBM seja respeitada. Há um princípio chamado "resposta à dose bifásica", em que doses maiores de luz foram menos efetivas que doses menores.<sup>(116)</sup>

Os radicais livres induzidos pelo NIR e a ERO podem ser uma via bidirecional - em doses baixas podem ativar respostas protetoras e em doses elevadas podem

danificar organelas.<sup>(116)</sup>

#### *Fotobiomodulação em glândulas salivares*

A FBM em glândulas salivares maiores pode resultar em melhora das complicações orais e promover qualidade de vida aos pacientes.<sup>(30)</sup> No entanto, atualmente, a influência desses parâmetros nos impactos da FBM nas glândulas salivares maiores de humanos e em modelos animais ainda não está clara e não há um consenso na literatura, visto que cada autor apresenta parâmetros e análises diferentes. <sup>(34, 35, 37, 75)</sup>

Até agora, foi demonstrado que a FBM aumenta o número de dutos, a mitose de células epiteliais e estimula a síntese de proteínas nas glândulas submandibulares de ratos.<sup>(20, 21)</sup> Também houve relato de aumento na expressão de proteínas antiapoptóticas (juntamente com marcadores relacionados à apoptose diminuídos), diminuição de marcadores de inflamação e níveis intracelulares de cálcio.<sup>(92, 100)</sup> A estimulação das mitocôndrias também aumenta a disponibilidade de ATP, aumenta o consumo de glicose pelas células e promove a proliferação celular, além de aumentar a microcirculação sanguínea nas glândulas salivares.<sup>(3, 22, 43)</sup>

Em uma revisão de literatura a maioria dos autores pesquisados<sup>(34)</sup> observaram que após o emprego da FBM houve a diminuição da xerostomia, aumento do fluxo salivar, melhora nos tratamentos da mucosite oral e redução da dor, independentemente do comprimento de onda utilizado, tempo de irradiação e quantidade de energia depositada nos tecidos, desde que respeitada a janela terapêutica, o que demonstra a eficácia da FBM. <sup>(22, 36, 49)</sup> conforme pode ser observado na Figura 7. Os resultados da bioquímica salivar mostraram redução da glicose salivar, cálcio, gordura acinar, aumento do IGF-1, diminuição dos hormônios T4, apoptose e inflamação e aumento da proteína. <sup>(21, 22, 30, 34, 117)</sup>

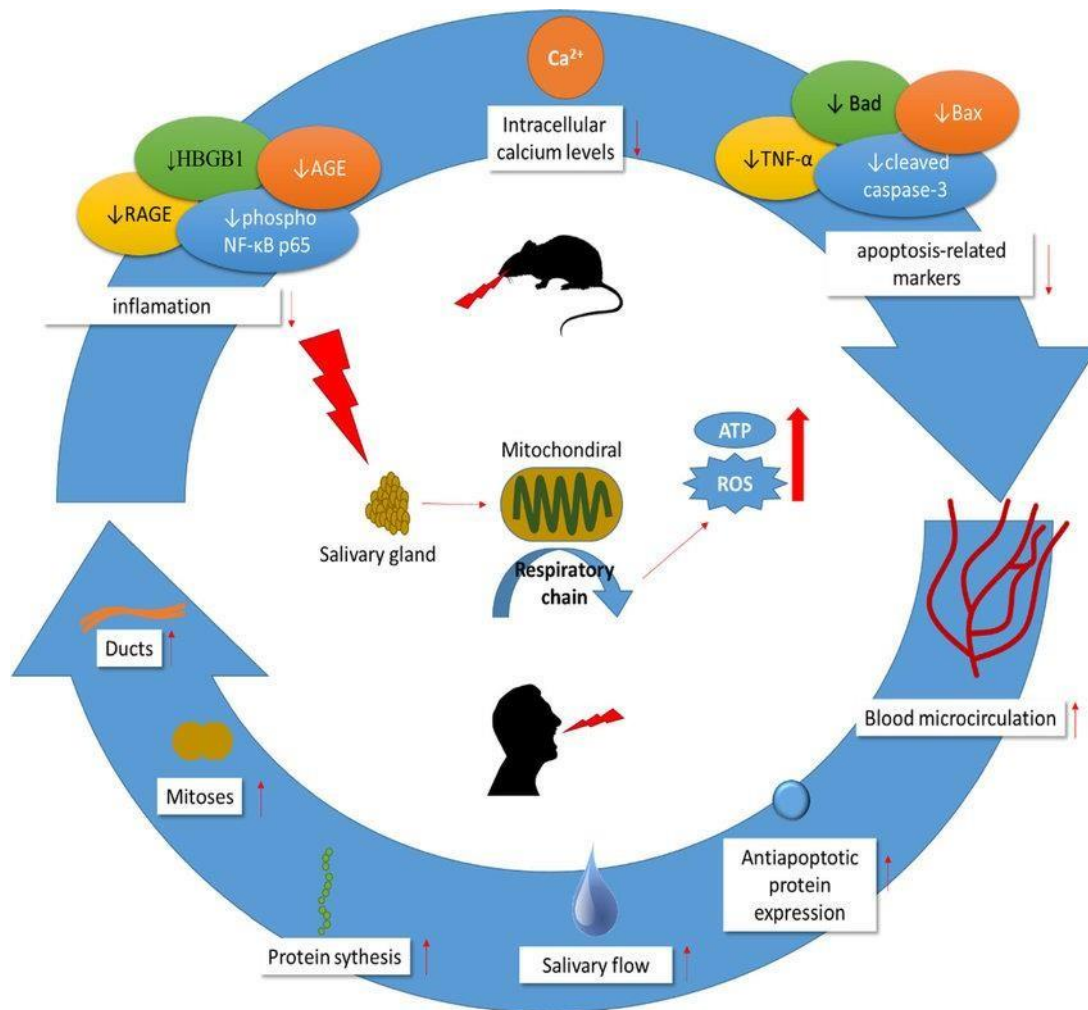


Figura 7 – Efeitos da Fotobiomodulação em glândulas salivares<sup>(34)</sup>

Todos os estudos que relatam irradiação das glândulas salivares de indivíduos saudáveis estão em modelos animais.<sup>(35)</sup> Simões *et al.*, usando um laser  $\lambda = 808$  nm, relataram que a FBM não afetou a glândula submandibular ou parótida de todos os indivíduos saudáveis.<sup>(92)</sup> Esses achados foram semelhantes aos resultados apresentados por Castro *et al.* usando um laser vermelho ( $\lambda = 660$  nm). No entanto, foi observado um aumento na concentração total de proteínas nas glândulas parótidas dos grupos irradiados, enquanto a atividade da amilase nessa glândula mostrou uma redução significativa. Por outro lado, Fukouka *et al.* <sup>(92)</sup> relataram uma falta de alterações na proteína total do grupo saudável irradiada usando um laser vermelho ( $\lambda = 660$  nm).<sup>(21)</sup>

## **2. JUSTIFICATIVA**

A FBM tem sido amplamente estudada para o tratamento de disfunções de glândulas salivares, sejam elas pelas mais diversas causas.<sup>(27, 72, 91)</sup>, entretanto ainda faz-se necessário avaliar a possibilidade de a FBM ter um impacto positivo no fluxo salivar em pacientes que fazem uso de drogas anti-hipertensivas, uma vez que sob essa ótica ainda não encontramos trabalhos publicados.

Este estudo aborda uma inovação científica, não invasiva, de custo relativamente baixo, com grande impacto social, principalmente na qualidade de vida dos pacientes que dela se beneficiam.



### **3. OBJETIVO**

#### **3.1. Objetivo geral**

O objetivo deste estudo é verificar a efetividade dos parâmetros fotométricos utilizados no aumento do fluxo salivar de indivíduos que fazem uso de medicamentos anti-hipertensivos, tornando-se um tratamento acessível para essa condição.

#### **3.2. Objetivos específicos**

- Comparar o fluxo salivar de pacientes que fazem uso de drogas anti-hipertensivas antes e depois da FBM
- Comparar o pH salivar da saliva coletada antes e depois da FBM em pacientes que fazem uso de drogas anti-hipertensivas.
- Comparar a auto percepção de saúde oral de pacientes utilizando drogas anti-hipertensivas por meio da aplicação do questionário OHIP-14

## 4. METODOLOGIA

Trata-se de um ensaio clínico controlado randomizado cego em que todos os participantes tiveram a mesma chance de receber o tratamento, escolhidos de forma aleatória, por meio do sorteio de envelopes lacrados e sem identificação alguma. A forma de randomização foi CONSORT. Os participantes não sabiam a que grupo pertenciam e o examinador desconhecia o objetivo do estudo.

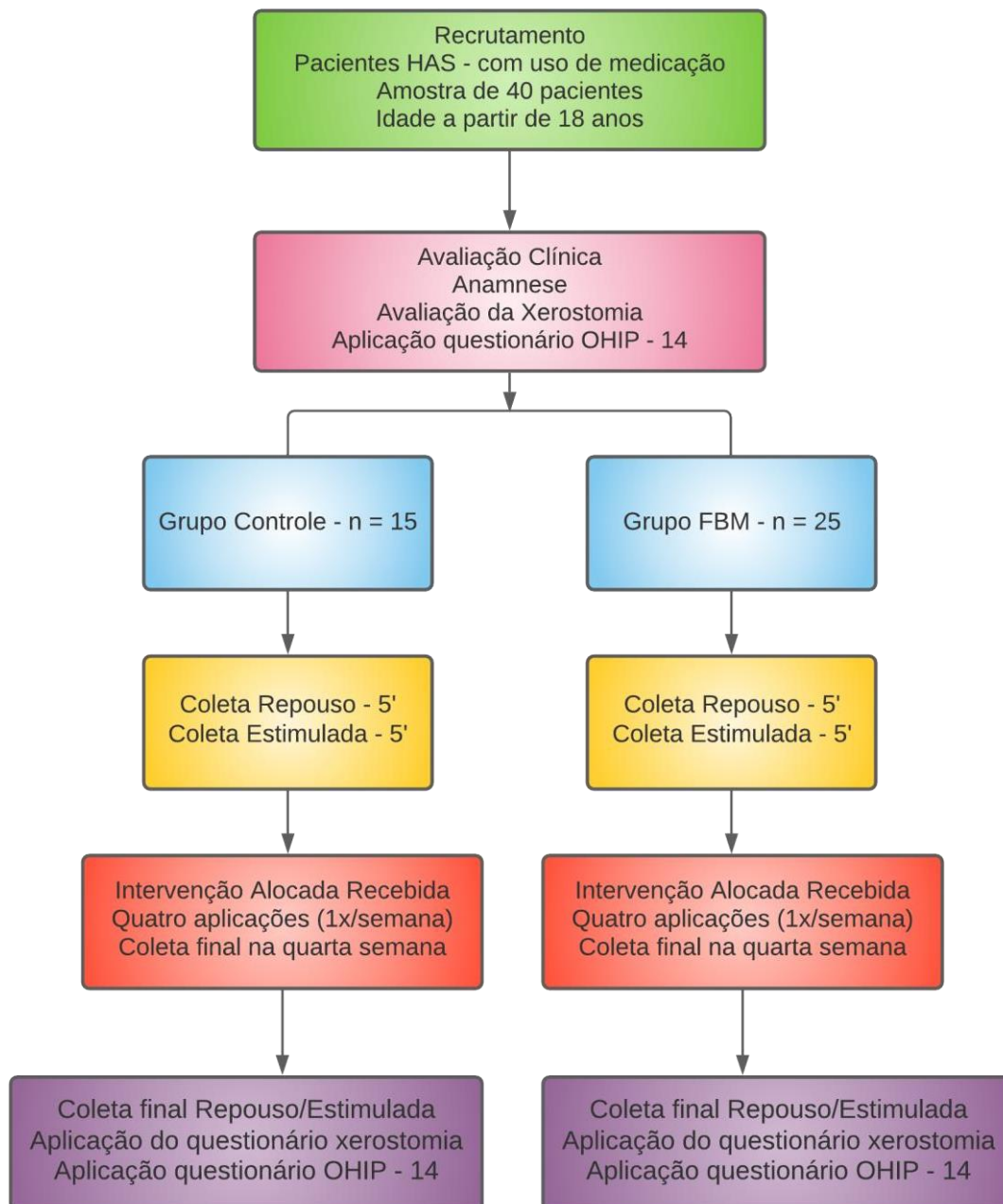
### 4.1. Ética

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Nove de Julho sob o processo número 2.621.616. Todos os participantes concordaram em participar voluntariamente e assinaram um termo de consentimento informado, conforme estipulado na Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde do Brasil.

### 4.2. Mecanismo de Alocação dos Participantes

A sequência de alocação foi randomizada por blocos de 6 sujeitos na proporção de 1:1. Cada paciente recebeu um envelope fechado e entregou ao clínico responsável por aplicação da fotobiomodulação. Os pacientes com o envelope A foram submetidos a um tratamento placebo, onde todos os protocolos de aplicação da FBM e coleta de saliva foram seguidos, entretanto o equipamento laser permaneceu desligado. Os pacientes com o envelope B foram submetidos ao protocolo de FBM.

As avaliações foram cegas para os participantes do julgamento e analistas de dados. À medida que os pacientes procuraram o serviço para tratamento foram entregues envelopes lacrados a eles. Os envelopes restantes foram guardados para os próximos pacientes que se apresentaram para tratamento. Os pacientes foram atendidos na dependências da Universidade.



#### 4.3. Critérios de Inclusão:

Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos, hipertensos que faziam uso de medicamentos anti-hipertensivos, excluindo-se qualquer outra causa para a mesma. Puderam fazer parte desse grupo pacientes que tenham o nível sérico de ldl < que 160 mg/dl e doença renal em estágio 3.

#### 4.4. Critérios de Exclusão:

Foram excluídos os pacientes com câncer na região oral, pacientes que faziam

tratamento com radioterapia, pacientes com Síndrome de Sjögren, diabéticos, portadores de insuficiência renal estágio 4 e 5, gestantes, lactantes, menores de 18 anos e aqueles que apresentaram qualquer tipo de fotossensibilidade.

#### 4.5. Intervenção

Este trabalho foi realizado com pacientes que responderam ao chamamento realizado pela Universidade Nove de Julho, publicado em seu site e que ofereceu possibilidade de tratamento da xerostomia em pacientes hipertensos que fazem uso de drogas para tratamento da doença. A amostra foi de 45 pacientes, divididos em dois grupos: um grupo controle composto de 15 indivíduos e outro composto de 25 indivíduos que foi tratado com a fotobiomodulação.

##### *Parâmetros radiométricos*

**O método consistiu na aplicação do laser em baixa intensidade, infravermelho, nos três pares de glândulas salivares maiores – parótidas, submandibulares e sublinguais, conforme Figura 8 e**



Figura 8 – Pontos externos de irradiação – Fonte: Arquivo próprio  
Figura 9 – Pontos internos de irradiação – Fonte: Arquivo próprio

O conjunto de parâmetros utilizados foi: Laser Diodo DMC, emitindo em  $\lambda = 808$

nm, 4 J/ponto, modo contínuo (cw), incidência do feixe perpendicular a superfície irradiada (90°) e em contato com a mesma, resultando na irradiância de 3571 mW/ponto, distribuídos em 6 pontos externos em cada parótida, 2 pontos externos em cada sublingual e outros dois pontos em cada submandibular (internos), totalizando 20 pontos - 16 extra orais e 4 intra orais, conforme pode ser observado na

Tabela 1.

**Tabela 1: Parâmetros radiométricos**

<b>Parâmetros</b>	
<b>Comprimento de onda central (nm)</b>	<b>808</b>
<b>Largura espectral FWHM (nm)</b>	<b>2</b>
<b>Modo de funcionamento</b>	<b>Contínuo</b>
<b>Potência média (mW)</b>	<b>100</b>
<b>Polarização</b>	<b>Aleatória</b>
<b>Diâmetro de abertura(cm)</b>	<b>0,1888</b>
<b>Irradiância na abertura (mW/cm<sup>2</sup>)</b>	<b>3571</b>
<b>Perfil do feixe</b>	<b>Multimodo</b>
<b>Área do feixe (cm<sup>2</sup>)</b>	<b>0,028</b>
<b>Tempo de exposição (s)</b>	<b>40s/ponto</b>
<b>Irradiância no alvo (mW/cm<sup>2</sup>)</b>	<b>3,571</b>
<b>Exposição Radiante (J/cm<sup>2</sup>)</b>	<b>142</b>
<b>Energia Radiante(J)</b>	<b>4 J</b>
<b>Números de pontos irradiados</b>	<b>20</b>
<b>Área irradiada (cm<sup>2</sup>)</b>	<b>0.56/sessão</b>
<b>Técnica de aplicação</b>	<b>Contato</b>
<b>Número de sessões e frequência</b>	<b>4 - semanal</b>
<b>Energia Total Irradiada (J)</b>	<b>320</b>

#### *Grupos experimentais*

Os pacientes foram distribuídos em dois grupos experimentais:

- **Grupo 1:** O grupo controle foi submetido à simulação de irradiação do laser, nos

três pares de glândulas salivares – parótida, submandibular e sublingual; por se tratar de um comprimento infravermelho e invisível, o paciente não teve como perceber que o equipamento estava desligado. Foram feitas coletas salivares iniciais e finais, em repouso e estimuladas, para comparação dos volumes do Grupo 1 e Grupo 2.

- **Grupo 2:** O grupo recebeu a irradiação do laser, com o aparelho ligado, nos três pares de glândulas salivares – parótida, submandibular e sublingual. Foram feitas coletas salivares iniciais e finais, em repouso e estimuladas, para comparação dos volumes

Os pacientes foram submetidos à anamnese para conhecimento de seu quadro clínico geral e história de saúde bucal, bem como exame clínico intraoral e avaliação das drogas utilizadas para o controle da hipertensão. Todos os sujeitos da pesquisa preencheram um questionário de qualidade de vida e de xerostomia, bem como foi realizada uma análise da desidratação lábil e da mucosa oral por meio de análise visual.

A primeira coleta de saliva foi feita em duas etapas - não estimulada e estimulada. Na coleta não estimulada o paciente foi orientado a posicionar a cabeça para frente e manter os olhos abertos deixando toda a saliva escoar passivamente no tubo coletor, apoiado sobre o lábio inferior, durante cinco minutos. A coleta estimulada foi feita da mesma forma, porém, o paciente mascarou um sialogogo (fragmento de silicone para estimular a produção salivar) durante 5 minutos.

Quando a saliva não escoou, foi solicitado que ficasse reservada na região do assoalho bucal ou sobre o dorso da língua (sem engolir ou cuspir) e ao final o paciente foi orientado a cuspir no tubo coletor toda a saliva acumulada. A quantidade de saliva e de espuma foram avaliadas e devidamente registradas. Para sialometria estimulada foi solicitado que, durante cinco minutos, o paciente mastigasse o sialogogo e que cuspiasse a saliva no tubo coletor conforme a mesma foi sendo produzida.

A primeira aplicação da fotobiomodulação foi após a coleta estimulada e as

aplicações seguintes se deram uma vez por semana, durante mais três semanas, totalizando quatro aplicações, momento em que as coletas finais foram realizadas.

A análise do fluido salivar foi com relação ao volume e pH.

A aferição do volume salivar foi realizada após a coleta final de saliva estimulada e não estimulada, a exemplo do que foi feito na coleta inicial, nos dois grupos experimentais. As coletas foram realizadas utilizando Falcons, que após as coletas foram armazenados a  $-80^{\circ}\text{C}$ , devidamente identificados. Num segundo momento as salivas foram retiradas do armazenamento, descongeladas como auxílio de um vortex e procedeu-se a medição volumétrica dos conteúdos, com a posterior comparação dos volumes pré e pós FBM.

A análise do pH salivar foi realizada com a utilização de um aparelho usado para medição a sua medição – o pegâmetro. Constituído basicamente por um eletrodo e um circuito potenciômetro, é calibrado de acordo com os valores referenciados em cada uma das soluções de calibração. Trata-se de um medidor de potencial hidrogeniônico (pH), indicando a acidez, neutralidade ou alcalinidade de amostras diversas. O eletrodo é submerso em uma amostra e gera milivolts, que aparelho converte em pH em uma escala de 0 a 14.

Todos os pacientes tiveram a mesma chance entre si de serem alocados em qualquer um dos grupos experimentais, uma vez que o método prevê aleatoriedade, com dois grupos participantes – o de controle positivo e o de controle negativo (placebo), destacando que os participantes não sabiam a que grupo pertencem.

#### 4.6. Tamanho amostral

O tamanho amostral foi feito com base na poder do teste e no efeito de tamanho esperado, conforme pode ser observado na Figura 10.

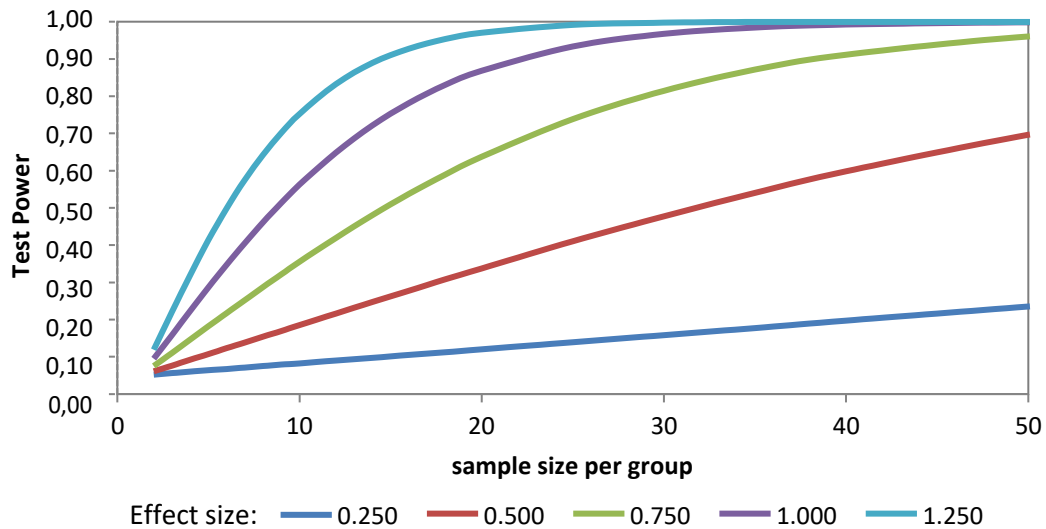


Figura 10: Análise do poder do teste em função do tamanho do grupo.

A 5 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 do teste maior que 0.80.

#### 4.7. Análise Estatística:

Os dados foram analisados a respeito de sua distribuição utilizando o teste de *Shapiro-Wilkins* e submetidos aos testes apropriados para determinação das diferenças entre os grupos estudados. Nos casos onde o desfecho apresentou dados com distribuição normal foi utilizado o teste t. Caso o desfecho não apresente dados normais foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Todos os testes são bicaudais e o nível de significância adotado foi  $\alpha = 0.05$



## 5. RESULTADOS

A Tabela 2 mostra os dados demográficos dos sujeitos do estudo

Tabela 2 - Dados demográficos dos sujeitos do estudo

	Gênero		Idade média (MÍN – MAX)
	Masculino	Feminino	
Placebo	4	11	55,7 (30-72)
FBM	11	15	53,2 (31-74)

A **Erro! Fonte de referência não encontrada.** mostra o gráfico de barras do volume salivar antes e após a FBM.

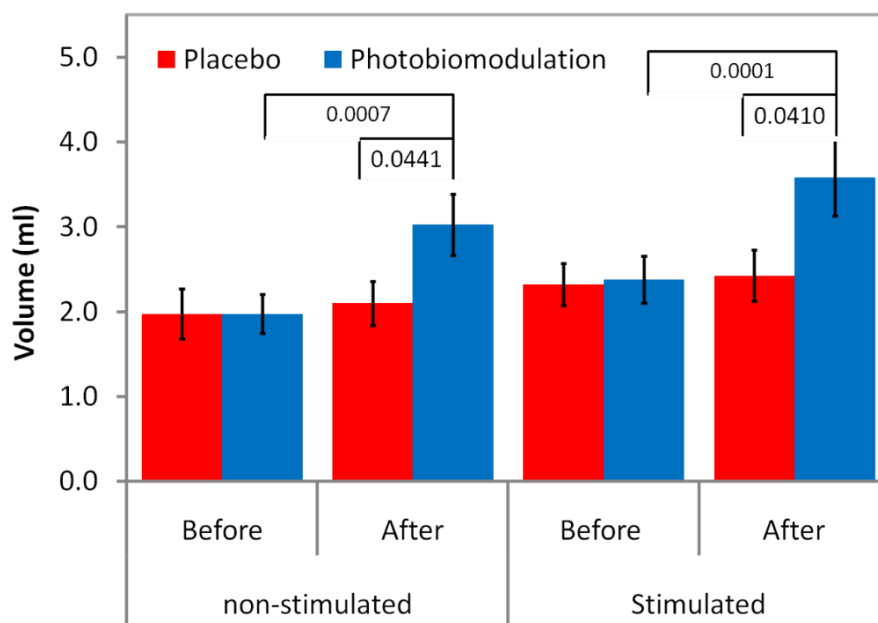


Figura 10 - Gráfico de volume de coleta salivar. As barras representam os erros padrão

Pode-se observar na **Erro! Fonte de referência não encontrada.** uma diferença significativa entre os grupos placebo e tratado tanto para a coleta não estimulada ( $p = 0.0007$ , teste t) quanto para a estimulada ( $p = 0.0001$ , teste t). Observa-se também diferença significativa no grupo tratado quando comparados antes e após a FBM tanto para a coleta não estimulada ( $p = 0.0441$ , teste t pareado) quanto para a estimulada ( $p = 0.0410$ , teste t pareado). Por fim, observou-se falta de diferença significativa entre ambos os grupos antes do tratamento ( $p = 0.9988$  e  $p = 0.8673$  para a coleta não estimulada e estimulada, respectivamente).

A Figura 11 mostra o boxplot do pH salivar antes e após a FBM.

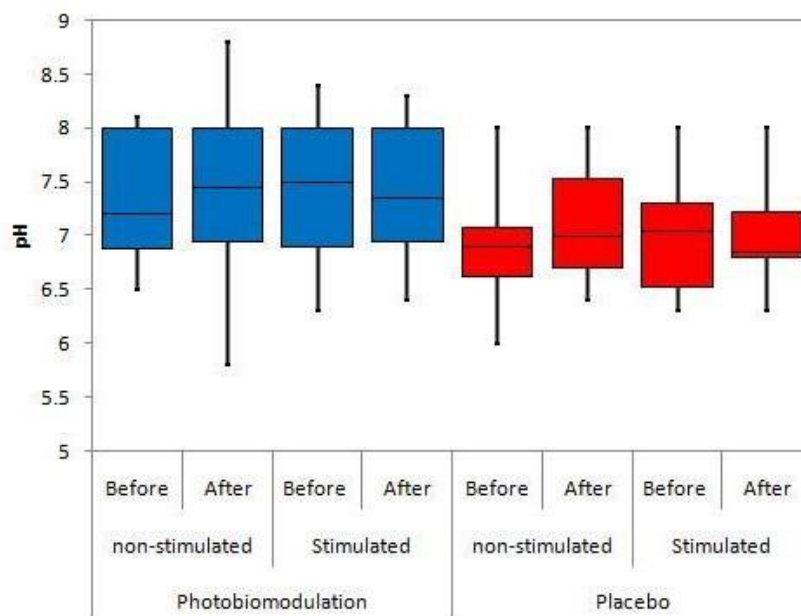


Figura 11 – Boxplot da do pH da coleta salivar

Pode-se observar na Figura 12 falta de diferença significativa entre os grupos placebo e tratado tanto para a coleta não estimulada quanto para a estimulada ( $p > 0.05$ , Mann-Witney) portanto as diferenças observadas são devido à flutuações aleatórias inerentes ao processo experimental.

A Tabela 3 mostra o índice de autopercepção da saúde oral dos sujeitos da pesquisa.

Tabela 3 –índice OHIP de autopercepção da saúde oral

	Placebo	Fotobiomodulação
Mínimo	0	410
Quartil 1	0	0
Mediana	0	0
Quartil 3	0	0.475
Máximo	5.8	15.81

A análise inferencial mostrou ausência de diferença significativa entre os grupos placebo e FBM com relação à autopercepção da saúde oral ( $p = 0.0883$ , Mann-Whitney)

Não houve relatos de efeitos adversos para a terapia proposta, obedecendo os critérios e as doses preconizadas.

A fotobiomodulação é um processo que muda a condição de dano de um tecido.

## 6. DISCUSSÃO

A fotobiomodulação é um processo que pode mudar a condição de dano de um tecido agredido, estimulando o seu metabolismo e acelerando a cura do mesmo e a sua palicação é feita por meio de uma ponta perpendicular aos tecidos superficiais. Ao penetrar no tecido, a luz pode ser absorvida por diversos cromóforos e dentre estes os mais conhecidos são: melanina, hemoglobina, oxihemoglobina e pela água.<sup>(106)</sup>

A FBM provou ser eficaz para uma variedade de patologias orais, entre elas a desordem temporomandibular<sup>(118)</sup>, dor, edema e força de mordida e a extração de terceiros molares impactados.<sup>(119)</sup> A Cco absorve fótons nas regiões espectrais vermelha e infravermelha.

A literatura carece de trabalhos sobre os efeitos da FBM em pacientes com xerostomia induzida por drogas anti-hipertensivas, uma vez que a grande maioria dos trabalhos que estudam o efeito da FBM em glândulas salivares aborda a xerostomia relacionada à quimioterapia e radioterapia.<sup>(87)</sup>

Quanto mais fótons forem absorvidos pela Cco, mais oxidado (ativado) o Cco será, elevando o consumo de oxigênio durante a irradiação.<sup>(103, 120)</sup> Tais fenômenos aumentam o potencial da membrana mitocondrial, resultando em maior síntese de ATP e modulando a concentração de espécies reativas de oxigênio (ERO),  $Ca^{2+}$  e NO.<sup>(104)</sup> Portanto, o processo acelerado de oxigenação e a produção extra de ATP promoverão a regeneração de células e tecidos danificados.<sup>(109)</sup>

O efeito da FBM depende do número de fótons absorvidos, do comprimento de onda, da potência na qual os fótons são entregues e da seleção correta de vários parâmetros temporais e espectrais.<sup>(37, 110)</sup> Quando o tecido alvo está abaixo da superfície do sujeito, é importante considerar o principal escudo óptico: a pele.<sup>(121)</sup> Os principais cromóforos da pele são a hemoglobina e a melanina, que possuem alto potencial de absorção em comprimentos de onda menores que 600 nm, portanto a maior parte da região visível do espectro e a luz ultravioleta não penetram no tecido mais profundo.<sup>(99)</sup> No outro extremo do espectro, a água absorve consideravelmente comprimentos de onda superiores a 1100 nm,

levando à chamada janela óptica do tecido, variando nos comprimentos de onda vermelho (630 a 760 nm) e infravermelho (760 a 1100 nm).<sup>(99, 120)</sup>

A FBM geralmente requer fontes de luz com comprimentos de onda localizados na janela óptica, maximizando a profundidade de penetração da luz.<sup>(33, 34)</sup> Estudos demonstraram que a FBM tem sido amplamente utilizada para melhorar a funcionalidade das glândulas salivares maiores, bem como o fluxo salivar. Diferentes protocolos *in vivo* reagem de maneira diferente à luz, dependendo dos vários parâmetros radiométricos e da condição sistêmica.<sup>(33, 34)</sup>

FBM aumenta o número de dutos e mitoses de células epiteliais; estimula a síntese de proteínas nas glândulas submandibulares de ratos; diminui marcadores de inflação e aumenta a microcirculação sanguínea nas glândulas salivares.<sup>(122)</sup> A estimulação das mitocôndrias aumenta a disponibilidade de ATP, permitindo condições para aumentar a produção de saliva e restaurar a saúde bucal geral.<sup>(102)</sup>

De oito estudos presentes em uma revisão sistemática sobre os efeitos da FBM em glândulas salivares, seis relataram aumento significativo no fluxo saliva<sup>(22, 34)</sup>, o que corrobora os achados deste trabalho, no qual observou-se um aumento de 73% de fluxo para a coleta não estimulada e de 87% para a coleta estimulada (em relação ao grupo placebo)

Entretanto, os estudos que relataram falta de diferenças estatísticas foram sobre a síndrome da ardência bucal (em que a causa ainda é desconhecida) e a síndrome de Sjögren<sup>(28)</sup> (relacionada ao sistema imunológico, causa inchaço da glândula salivar), ambas as condições com componentes intrínsecos ao paciente e não extrínsecos, como no caso da utilização de medicamentos anti-hipertensivos.

Com relação ao pH, observou-se ausência de diferença significativa entre os grupos estudados. Isto corrobora outros trabalhos realizados pelo nosso grupo (ainda não publicados) onde a FBM não apresenta efeito sobre o pH salivar. Entretanto, o pH mediano inicial de todos os pacientes encontrava-se entre 6.5 e 7.5, próximo ao neutro.

A análise da auto percepção da saúde oral também se observou falta de diferença significativa entre os grupos estudados ( $p = 0.0883$ , Mann-Whitney) o que evidencia que a condição de utilizar drogas anti-hipertensivas apresenta um baixo impacto na saúde oral.

Embora ainda sejam necessárias mais pesquisas - especialmente no caso de síndrome de ardência bucal e síndrome de Sjögren - alguns trabalhos relatam que o efeito regenerativo nas glândulas salivares permanece por um longo período após o tratamento, entretanto não foi possível realizar esta análise neste trabalho, devido a pandemia de COVID-19.

Por outro lado, os tratamentos atualmente empregados para xerostomia são apenas paliativos, por meio da saliva artificial, que apresenta um resultado imediato, mas que pressupõe várias aplicações diárias, com efeitos indesejáveis, segundo relatos de pacientes que fazem uso da mesma.<sup>(27, 29, 68)</sup>

Os sialogogos sistêmicos demonstraram efeitos complicadores no estado geral do paciente frente à doença de base e, portanto, não são indicados aos pacientes hipertensos.

Diante do exposto resta evidente que o laser trouxe benefícios quando utilizado para tratamento de pacientes com xerostomia induzida por drogas anti-hipertensivas, não causando nenhum prejuízo àqueles que fazem uso dessa tecnologia.

## 7. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

As dificuldades na realização desse estudo residiram em encontrar pacientes com HAS sem associação de outras comorbidades como o diabetes, a doença renal, a Síndrome de Sjogr n, uma vez que cerca de 30% a da popula o tem várias delas associadas   hipertensão, resultando em dificuldade suplementar no recrutamento desses pacientes. (123, 124)

Adicionalmente, fidelizar o paciente   pesquisa de maneira que ele permanecesse as 4 semanas em tratamento, sem evadir, foi um grande desafio que conseguimos vencer, fato esse que refletiu o interesse dos sujeitos da pesquisa em obter um resultado positivo no tratamento da hipossaliva o e conseqüente qualidade de vida.

Não foi possível mensurar os efeitos de médio e longo prazo da FBM, devido   COVID-19 e o isolamento social que foi imposto   toda popula o.

## 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Até onde pudemos observar, este é o primeiro trabalho que propõe o tratamento da hipossalivação e assialia em pacientes com xerostomia induzida por drogas anti-hipertensivas.

Durante o tempo de pesquisa, foram feitas buscas em diversas bases de dados, não tendo sido encontrado um artigo que propusesse o uso da FBM para aumentar o fluxo salivar de pacientes que fazem uso dos anti-hipertensivos.

Este trabalho demonstrou que a FBM é capaz de produzir um aumento significativo no fluxo salivar de pacientes que utilizem medicamentos anti-hipertensivos, tanto na coleta estimulada quanto na não estimulada.

Houve um aumento da ordem de 35% no volume salivar das coletas não estimuladas e estimuladas do grupo tratado em relação às coletas iniciais. Com relação a avaliação do pH salivar não houve alteração, uma vez que na coleta inicial o valor já era muito próximo da normalidade e este patamar foi mantido após a FBM.

Essa pesquisa evidenciou que é possível incrementar a produção salivar em pacientes com xerostomia induzida por drogas anti-hipertensivas e o mecanismo que induz essa produção é o aporte de energia entregue nas glândulas salivares. Sabe-se que a fisiologia glândula salivar trabalha contra um gradiente de osmose e pressão para captação da água utilizada na produção salivar. Tendo em vista que a maioria das drogas anti-hipertensivas utilizadas são diuréticos e que a quantidade de água no organismo é menor, a energia do ATP vai favorecer o trabalho celular. Em contraste com os métodos atuais para o tratamento da xerostomia desencadeada por hipossalivação ou assialia, que tem apenas atuação imediata, a terapia com FBM apresenta potencial para um efeito de longo prazo.

## REFERÊNCIAS

1. WHO. WHO | HEARTS Technical Package Technical package for cardiovascular disease management in primary health care. WHO. 2018.
2. Malta DC SN, Perillo RD, Szwarcwald CL. Prevalence of high blood pressure measured in the Brazilian population, National Health Survey, 2013. *Sao Paulo Med J*. 2016;134(2):163-70.
3. Simoes EJ BA, Cortez-Escalante JJ, Malta DC, Porto DL, Mokdad AH, de Moura L, Morais Neto OL. A priority health index identifies the top six priority risk and related factors for non-communicable diseases in Brazilian cities. *BMC Public Health*. 2015;15:443.
4. Olié V BJ, Vallée A. [Hypertension Management in France: Where Are We Now?]. *La Revue du praticien*. 2019;69(10).
5. van den Born BH LG, Brguljan-Hitij J, Cremer A, Segura J, Morales E, Mahfoud F, Amraoui F, Persu A, Kahan T, Agabiti Rosei E, de Simone G, Gosse P, Williams B. ESC Council on Hypertension Position Document on the Management of Hypertensive Emergencies. *European heart journal Cardiovascular pharmacotherapy*. 2019;5(1).
6. Kitt J FR, Tucker KL, McManus RJ. New Approaches in Hypertension Management: A Review of Current and Developing Technologies and Their Potential Impact on Hypertension Care. *Current hypertension reports*. 2019;21(6).
7. Geldsetzer P M-GJ, Marcus ME, Ebert C, Zhumadilov Z, Wesseh CS, Tsabedze L, Supiyev A, Sturua L, Bahendeka SK, Sibai AM, Quesnel-Crooks S, Norov B, Mwangi KJ, Mwalim O, Wong-McClure R, Mayige MT MJ, Lunet N, Labadarios D, Karki KB, Kagaruki GB, Jorgensen JMA, Hwalla NC, Houinato D, Houehanou C MM, Guwatudde D, Gurung MS, Gathecha G, Dorobantu M, Damasceno A, Bovet P, Bicaba BW, Aryal KK, Andall-Brereton G, Agoudavi K, Stokes A, Davies JI, Bärnighausen T, Atun R, Vollmer S, Jaacks LM. The State of Hypertension Care in 44 Low-Income and Middle-Income Countries: A Cross-Sectional Study of Nationally Representative Individual-Level Data From 1.1 Million Adults. *Lancet (London, England)*. 2019;394(10199).
8. Boffa RJ CM, Floyd CN, Wierzbicki AS. Hypertension in Adults: Summary of Updated NICE Guidance. *BMJ (Clinical research ed)*. 2019;367.
9. Malachias MVB PF, Machado CA, Malta D, Scala LCN, Fuchs S, Malachias MVB, Plavnik FL, Machado CA,, Malta D SL, Fuchs S. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 1 - Concept, Epidemiology and Primary Prevention. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(3):1-6.
10. Whelton PK CR, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S,, Jamerson KA JD, MacLaughlin EJ, Muntner P, Ovbigele B, Smith SC, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ,, Thomas RJ WK, Williamson JD, Wright JT. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2018;71(6).
11. Nederfors T. Xerostomia: prevalence and pharmacotherapy. With special reference to beta-adrenoceptor antagonists. *Swed Dent J Suppl*. 1996;116:1-70.
12. Williams B MG, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F,



Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I. 2018 ESC/ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *European heart journal*. 2018;39(33).

13. Mancia G FR, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM RL, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F. 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of hypertension*. 2013;31(7).

14. DePalma SM HC, MacLaughlin EJ, Taler SJ. Hypertension Guideline Update: A New Guideline for a New Era. *JAAPA : official journal of the American Academy of Physician Assistants*. 2018;31(6).

15. Djukić LJ RJ, Brajović MD, Bokonjić D, Stojić D. The Effects of Anti-Hypertensives and Type 2 Diabetes on Salivary Flow and Total Antioxidant Capacity. *Oral diseases*. 2015;21(5).

16. Elias GP SK, Delbem ACB, Antoniali C. Atenolol reduces salivary activity in pups of spontaneously hypertensive and normotensive rats treated during pregnancy and lactation. *Clin Exp Hypertens*. 2008;30(2):133-41.

17. Habbab KM MD, Porter SR. Potential oral manifestations of cardiovascular drugs. *Oral Dis*. 2010;16(8):769-73.

18. El Mobadder M FF, El Mobadder W, Nammour S. Photobiomodulation Therapy in the Treatment of Oral Mucositis, Dysphagia, Oral Dryness, Taste Alteration, and Burning Mouth Sensation Due to Cancer Therapy: A Case Series. *International journal of environmental research and public health*. 2019;16(22).

19. Fidelix T CA, Azjen S, Andriolo A, Neto PH, Trevisani V. Low-level Laser Therapy for Xerostomia in Primary Sjögren's Syndrome: A Randomized Trial. *Clinical rheumatology*. 2018;37(3).

20. Spanemberg JC FM, Cherubini K, Salum FG. Low-level Laser Therapy: A Review of Its Applications in the Management of Oral Mucosal Disorders. *Alternative therapies in health and medicine*. 2016;22(6).

21. Tiisanoja A SA, Kullaa A, Ylöstalo P. Anticholinergic Burden and Dry Mouth in Middle-Aged People. *JDR clinical and translational research*. 2020;5(1).

22. Takakura AC MT, Colombari DS, De Luca LA, Menani JV. Activation of alpha(2)-adrenoceptors in the Lateral Hypothalamus Reduces Pilocarpine-Induced Salivation in Rats. *Neuroscience letters*. 2009;450(3).

23. Pedersen AML SC, Proctor GB, Carpenter GH, Ekström J. Salivary Secretion in Health and Disease. *Journal of oral rehabilitation*. 2018;45(9).

24. Research NIDaC. Dry Mouth | National Institute of Dental and Craniofacial Research. 2019:[www.nidcr.nih.gov/health-info/dry-mouth/more-info](http://www.nidcr.nih.gov/health-info/dry-mouth/more-info).

25. Barbe AS, P Bussmann, M Kunter, H Noack, MJ Röhrig, G. Xerostomia and Hyposalivation in Orthogeriatric Patients With Fall History and Impact on Oral Health-Related Quality of Life. *Clinical interventions in aging*. 2018;13.

26. Gómez-Moreno G GJ, Aguilar-Salvatierra A, Cabrera-Ayala M, Maté-Sánchez de Val JE, Calvo-Guirado JL. Effectiveness of Malic Acid 1% in Patients With Xerostomia Induced by Antihypertensive Drugs. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*. 2013;18(1).

27. Łysik D N-LK, Bucki R, Tokajuk G, Mystkowska J. Artificial Saliva: Challenges and Future Perspectives for the Treatment of Xerostomia. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(13).
28. Ramos-Casals M B-ZP, Bombardieri S, Bootsma H, De Vita S, Dörner T, Fisher BA, Gottenberg JE, Hernandez-Molina G KA, Kostov B, Kruize AA, Mandl T, Ng WF, Retamozo S, Seror R, Shoenfeld Y, Sisó-Almirall A, Tzioufas AG, Vitali C, Bowman S, Mariette X. EULAR Recommendations for the Management of Sjögren's Syndrome With Topical and Systemic Therapies. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020;79(1).
29. See L MM, Han PP, Mulligan R, Enciso R. Efficacy of Saliva Substitutes and Stimulants in the Treatment of Dry Mouth. *Special care in dentistry : official publication of the American Association of Hospital Dentists, the Academy of Dentistry for the Handicapped, and the American Society for Geriatric Dentistry*. 2019;39(3).
30. Barbe A. Medication-Induced Xerostomia and Hyposalivation in the Elderly: Culprits, Complications, and Management. *Drugs & aging*. 2018;35(10).
31. Brzak BL CL, Baricevic M, Sabol I, Mravak-Stipetic M, Risovic D. Different Protocols of Photobiomodulation Therapy of Hyposalivation. *Photomed Laser Surg*. 2018;36(2):78-82.
32. Heiskanen V ZY, Elad S. Photobiomodulation Therapy for Cancer Treatment-Related Salivary Gland Dysfunction: A Systematic Review. *Photobiomodulation, photomedicine, and laser surgery*. 2020;38(6).
33. Varellis MLZ GM, Pavesi VCS, Horliana ACRT, de Fátima Teixeira da Silva D, Motta LJ, Barbosa Filho VF, Bezerra CDS, Silva FGD, Bussadori SK, Deana AM. Evaluation of Photobiomodulation in Salivary Production of Patients With Xerostomy Induced by Anti-Hypertensive Drugs: Study Protocol Clinical Trial (SPIRIT Compliant). *Medicine*. 2020;99(16).
34. Sousa AS SJ, Pavesi VCS, Carvalho NA, Ribeiro-Júnior O, Varellis MLZ, Prates RA, Bussadori SK, Gonçalves MLL, Horliana ACRT, Deana AM. Photobiomodulation and Salivary Glands: A Systematic Review. *Lasers in medical science*. 2020;35(4).
35. Biswas R AJ, Moon JH, Kim J, Choi YH, Park SY, Chung PS. Low-level laser therapy with 850nm recovers salivary function via membrane redistribution of aquaporin 5 by reducing intracellular Ca(2+) overload and ER stress during hyperglycemia. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*. 2018;1862(8):1770-80.
36. Karu T. Is it time to consider photobiomodulation as a drug equivalent? *Photomed Laser Surg*. 2013;31(5):189-91.
37. Brzak BL CL, Baričević M, Sabol I, Mravak-Stipetić M, Risović D. Different Protocols of Photobiomodulation Therapy of Hyposalivation. *Photomedicine and laser surgery*. 2018;36(2).
38. Dodds MW JD, Yeh CK. Health benefits of saliva: a review. *J Dent*. 2005;33(3):223-33.
39. Bader MD, A. Wenning, M. Kohler, B. Medard, G. Del Castillo, E. Gholami, A. Kuster, B. Scherer, S., Hofmann T. Dynamic Proteome Alteration and Functional Modulation of Human Saliva Induced by Dietary Chemosensory Stimuli. *J Agric Food Chem*. 2018;66(22):5621-34.
40. Bel'skaya LV KV, Sarf EA. Chronophysiological features of the normal mineral composition of human saliva. *Arch Oral Biol*. 2017;82:286-92.

41. de Paula F TT, Hsieh R, Souza MM, Nico MMS, Lourenco SV. Overview of Human Salivary Glands: Highlights of Morphology and Developing Processes. *Anat Rec (Hoboken)*. 2017;300(7):1180-8.
42. Esteves CV CW, Souza MM, Lourenço SV, Siqueira WL, Lemos-Júnior CA. Diagnostic potential of saliva proteome analysis: a review and guide to clinical practice. *Braz oral res*. 2019;33.
43. Holmberg KV HM. Anatomy, Biogenesis and Regeneration of Salivary Glands. *Monographs in oral science*. 2014;24.
44. Coimbra F. Xerostomia. Etiologia e Tratamento. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial*. 2019;50(3):159-64.
45. Alkattan RL, F. Tang, Q. Eckert, G. J. Ando, M. The influence of hardness and chemical composition on enamel demineralization and subsequent remineralization. *J Dent*. 2018;75:34-40.
46. Picco DC DA, Sasaki KT, Sumida DH, Antoniali C. The effect of chronic treatment with fluoride on salivary activity, tooth, and bone in spontaneously hypertensive rats (SHR). *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2014;387(4):321-8.
47. Nonzee V MS, Khovidhunkit SO. Xerostomia, Hyposalivation and Oral Microbiota in Patients Using Antihypertensive Medications. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*. 2012;95(1).
48. Qin R SA, Fazel N. Oral mucosa biology and salivary biomarkers. *Clinics in dermatology*. 2017;35(5).
49. Turner M. Hyposalivation and Xerostomia: Etiology, Complications, and Medical Management. *Dental clinics of North America*. 2016;60(2).
50. Gordon B. The Physiology of Salivary Secretion. *Periodontology 2000*. 2016;70(1).
51. Vidović Juras D LJ, Cekić-Arambasin A, Vidović A, Canjuga I, Sikora M, Carek A, Ledinsky M. Effects of Low-Level Laser Treatment on Mouth Dryness. *Collegium antropologicum*. 2010;34(3).
52. Huang YY SS, Carroll J, Hamblin MR. Biphasic Dose Response in Low Level Light Therapy – An Update. *Dose Response*. 92011. p. 602-18.
53. Barcelos F PJ, Parente M, Medeiros D, Sousa M, Figueiredo R, Miguel C, Teixeira A. [Applicability of Sialometry and Other Instruments to Evaluate Xerostomia and Xerophthalmia in a Sjögren's Syndrome Outpatient Clinic]. *Acta reumatologica portuguesa*. 2009;34(2A).
54. Saleh J FM, Cherubini K, Salum FG. Salivary hypofunction: an update on aetiology, diagnosis and therapeutics. *Arch Oral Biol*. 2015;60(2):242-55.
55. Navazesh M CC, Brightman V. Clinical criteria for the diagnosis of salivary gland hypofunction. *J Dent Res*. 1992;71(7):1363-9.
56. Santiago PHR SY, Hanna K, Nair R. Degrees of Xerostomia? A Rasch Analysis of the Xerostomia Inventory. *Community dentistry and oral epidemiology*. 2020;48(1).
57. Sato T IH. Differences in control of parasympathetic vasodilation between submandibular and sublingual glands in the rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2015;309(11):R1432-8.
58. Ekström J CAH. Parasympathetic Non-Adrenergic, Non-Cholinergic Transmission in Rat Parotid Glands: Effects of cholecystokinin-A and -B Receptor Antagonists on the Secretory Response. *Regulatory peptides*. 2008;146(1-3).
59. Iorgulescu G. Saliva between normal and pathological. Important factors in determining systemic and oral health. *J Med Life*. 2009;2(3):303-7.

60. Salum FG M-JF, Figueiredo MAZ, Cherubini K. Salivary Hypofunction: An Update on Therapeutic Strategies. *Gerodontology*. 2018;35(4).
61. Porcheri C MT. Physiology, Pathology and Regeneration of Salivary Glands. *Cells*. 2019;8(9).
62. De Luca Monasterios FM RLX. Etiopatogenia y diagnóstico de la boca seca Avances em Odontoestomatología2014 [
63. Moore PA GJ, Etzel KR, Weyant RJ, Orchard T. Type 1 Diabetes Mellitus, Xerostomia, and Salivary Flow Rates. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2001;92(3).
64. Xu F LL, Sarkar A. Aging-related Changes in Quantity and Quality of Saliva: Where Do We Stand in Our Understanding? *Journal of texture studies*. 2019;50(1).
65. Joubert M SC, Brignot H, Salles C, Panouillé M, Feron G, Tournier C. Chewing Bread: Impact on Alpha-Amylase Secretion and Oral Digestion. *Food & function*. 2017;8(2).
66. Cano IP DT, Cestari TM, Calvo AM, Colombini-Ishikiriama BL, Faria FAC, Siqueira WL, Santos CF. Losartan and isoproterenol promote alterations in the local renin-angiotensin system of rat salivary glands. *PLoS One*. 142019.
67. Nederfors T DC. Effects on salivary flow rate and composition of withdrawal of and re-exposure to the beta 1-selective antagonist metoprolol in a hypertensive patient population. *Eur J Oral Sci*. 1996;104(3):262-8.
68. Cifuentes M DB-DP, Vera-Kellet C. Pilocarpine and Artificial Saliva for the Treatment of Xerostomia and Xerophthalmia in Sjögren Syndrome: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *The British journal of dermatology*. 2018;179(5).
69. Lapedra RC GG, Sánchez BP, Pereda AA, Turner MD. The Effect of a Combination Saliva Substitute for the Management of Xerostomia and Hyposalivation. *Journal of maxillofacial and oral surgery*. 2015;14(3).
70. Narita T QB, Murakami M, Sugiya H. Pilocarpine Induces the Residual Secretion of Salivary Fluid in Perfused Submandibular Glands of Rats. *PloS one*. 2019;14(8).
71. Tanasiewicz M HT, Obersztyn I. Xerostomia of Various Etiologies: A Review of the Literature. *Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University*. 2016;25(1).
72. Mayer E KH, Nitschke I, Hahnel S. Observations, knowledge, and attitude towards treatment options in patients with dry mouth: a survey among German dentists. *Clin Oral Investig*. 2019.
73. Miranda-Rius J B-LL, Lahor-Soler E, Farré M. Salivary Secretory Disorders, Inducing Drugs, and Clinical Management. *International journal of medical sciences*. 2015;12(10).
74. Ramírez MAL HR, Casañas E, Serrano J, Hernández G, López PRM. Xerostomia and Aalivary Flow in Patients Taking Antihypertensive Drugs. *International journal of environmental research and public health*. 2020;17(7).
75. Rosiak J K-FB, Szymanska J. [The oral cavity condition in patients with high blood pressure]. *Pol Merkur Lekarski*. 2015;39(232):254-7.
76. Wolff A JR, Ekström J, Aframian D, Pedersen AM, Proctor G, Narayana N, Villa A, Sia YW, Aliko A, McGowan R, Kerr AR, Jensen SB, Vissink A, Dawes C. A Guide to Medications Inducing Salivary Gland Dysfunction, Xerostomia, and Subjective Sialorrhea: A Systematic Review Sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI. *Drugs in R&D*. 2017;17(1).

77. Arrieta-Blanco JJ, Bartolome-Villar, B, Jimenez-Martinez, E, Saavedra-Vallejo, P, Arrieta-Blanco, F. J. Bucco-dental problems in patients with Diabetes Mellitus (I) : Index of plaque and dental caries. *Med Oral*. 2003;8(2):97-109.
78. Shekhar A DS, Bhattacharyya J, Goel P, Majumdar S, Ghosh S. A Comparative Analysis of Salivary Factors and Maxillary Denture Retention in Different Arch Forms: An in vivo Study. *Journal of Indian Prosthodontic Society*. 2018;18(1).
79. Flink H TÅ, Arnetz JE, Birkhed D. Self-reported Oral and General Health Related to Xerostomia, Hyposalivation, and Quality of Life Among Caries Active Younger Adults. *Acta odontologica Scandinavica*. 2020;78(3).
80. Cantisano Mao. Oral Function Requests in Individuals With a Diagnosis of Burning Mouth and Xerostomia | Request PDF. 2019.
81. Takakura AC MT, De Luca LAJ, Renzi A, Menani JV, Colombari E. Effects of AV3V lesion on pilocarpine-induced pressor response and salivary gland vasodilation. *Brain Res*. 2005;1055(1-2):111-21.
82. Zisaki A ML, Hatzimanikatis V. Antihypertensive drugs metabolism: an update to pharmacokinetic profiles and computational approaches. *Current pharmaceutical design*. 2015;21(6).
83. Loncar B SM, Baricevic M, Risovic D. The effect of low-level laser therapy on salivary glands in patients with xerostomia. *Photomed Laser Surg*. 2011;29(3):171-5.
84. Passarella S KT. Absorption of monochromatic and narrow band radiation in the visible and near IR by both mitochondrial and non-mitochondrial photoacceptors results in photobiomodulation. *J Photochem Photobiol B*. 2014;140:344-58.
85. Ono K IT, Iida T, Hosokawa R, Inenaga K. Effects of Pilocarpine and Cevimeline on Ca<sup>2+</sup> Mobilization in Rat Parotid Acini and Ducts. *The journal of medical investigation : JMI*. 2009;56 Suppl.
86. Terlević Dabić D JS, Vučićević Boras V, Gabrić D, Bago I, Vrdoljak DV. The Effectiveness of Low-Level Laser Therapy in Patients With Drug-Induced Hyposalivation: A Pilot Study. *Photomedicine and laser surgery*. 2016;34(9).
87. Mercadante V AHA, Lodi G, Porter S, Fedele S. Interventions for the Management of Radiotherapy-Induced Xerostomia and Hyposalivation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oral oncology*. 2017;66.
88. Valenzuela S L-JP. Effects of low-level laser therapy on burning mouth syndrome. *J Oral Rehabil*. 2017;44(2):125-32.
89. Zecha JA R-DJ, Nair RG, Epstein JB, Elad S, Hamblin MR, Barasch A, Migliorati CA, Milstein DM, Genot MT, Lansaat L, van der Brink R, Arnabat-Dominguez J, van der Molen L, Jacobi I, van Diessen J, de Lange J, Smeele LE, Schubert MM, Bensadoun RJ. Low-level Laser therapy/photobiomodulation in the Management of Side Effects of Chemoradiation Therapy in Head and Neck Cancer: Part 2: Proposed Applications and Treatment Protocols. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2016;24(6).
90. Palma LF GF, Marcucci M, Dias RS, Giordani AJ, Segreto RA, Segreto HRC. Impact of low-level laser therapy on hyposalivation, salivary pH, and quality of life in head and neck cancer patients post-radiotherapy. *Lasers Med Sci*. 2017;32(4):827-32.
91. Pavlić V. [The effects of low-level laser therapy on xerostomia (mouth dryness)]. *Medicinski pregljed*. 2012;65(5-6).

92. Fukuoka CY SA, Uchiyama T, Arana-Chavez VE, Abiko Y, Kuboyama N, Bhawal UK. The Effects of Low-Power Laser Irradiation on Inflammation and Apoptosis in Submandibular Glands of Diabetes-Induced Rats. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169443.
93. Simões A dCL, de Souza DN, de Matos JA, Freitas PM, Nicolau J. Laser Phototherapy as Topical Prophylaxis Against Radiation-Induced Xerostomia. *Photomedicine and laser surgery*. 2010;28(3).
94. Wong-Riley MT LH, Eells JT, Chance B, Henry MM, Buchmann E, Kane M,. Photobiomodulation Directly Benefits Primary Neurons Functionally Inactivated by Toxins: Role of Cytochrome C Oxidase. *The Journal of biological chemistry*. 2005;280(6).
95. Serrage H HV, Palin WM, Cooper PR, Milward MR, Hadis M, Hamblin MR. Under the spotlight: mechanisms of photobiomodulation concentrating on blue and green light. *Photochemical & photobiological sciences : Official journal of the European Photochemistry Association and the European Society for Photobiology*. 2019;18(8).
96. Hamblin M. Mechanisms and Mitochondrial Redox Signaling in Photobiomodulation. *Photochemistry and photobiology*. 2018;94(2).
97. Karu TI. Multiple roles of cytochrome c oxidase in mammalian cells under action of red and IR-A radiation. *IUBMB life*. 2010;62(8).
98. Wang X TF, Reddy DD, Nalawade SS, Barrett DW, Gonzalez-Lima F, Liu H. 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*. 2017;37(12):3789-802.
99. Wang X TF, Soni SS, Gonzalez-Lima F, Liu H. Interplay between up-regulation of cytochrome-c-oxidase and hemoglobin oxygenation induced by near-infrared laser. *Sci Rep*. 62016.
100. Begeenisich T NT, Ovitt CE, Nehrke K, Brugnara C, Alper SL, Melvin JE. Physiological Roles of the Intermediate Conductance, Ca<sup>2+</sup>-activated Potassium Channel Kcnn4. *The Journal of biological chemistry*. 2004;279(46).
101. Karu TI PL, Afanasyeva NI. Cellular effects of low power laser therapy can be mediated by nitric oxide. *Lasers Surg Med*. 2005;36(4):307-14.
102. Karu T. Mitochondrial mechanisms of photobiomodulation in context of new data about multiple roles of ATP. *Photomed Laser Surg*. 2010;28(2):159-60.
103. Holper L MJ. Test-retest Reliability of Brain Mitochondrial Cytochrome-C-Oxidase Assessed by Functional Near-Infrared Spectroscopy. *Journal of biomedical optics*. 2018;23(5).
104. Albuquerque-Pontes GM VR, Tomazoni SS, Caires CO, Nemeth V, Vanin AA, Santos LA, Pinto HD, Marcos RL, Bjordal JM, de Carvalho Pde T, Leal-Junior EC. Effect of Pre-Irradiation With Different Doses, Wavelengths, and Application Intervals of Low-Level Laser Therapy on Cytochrome C Oxidase Activity in Intact Skeletal Muscle of Rats. *Lasers in medical science*. 2015;30(1).
105. Zhao XJ SV, Caughey WS. Cytochrome C Oxidase Catalysis of the Reduction of Nitric Oxide to Nitrous Oxide. *Biochemical and biophysical research communications*. 1995;212(3).
106. MR H. Mechanisms and Mitochondrial Redox Signaling in Photobiomodulation. *Photochemistry and photobiology*. 2018;94(2).
107. Zorov DB JM, Sollott SJ. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release. *Physiological reviews*. 2014;94(3).

108. Majdi S LA, Najafinobar N, Borges R, Ewing AG. Extracellular ATP Regulates the Vesicular Pore Opening in Chromaffin Cells and Increases the Fraction Released During Individual Exocytosis Events. *ACS chemical neuroscience*. 2019;10(5).
109. Karu T. Mitochondrial mechanisms of photobiomodulation in context of new data about multiple roles of ATP. *Photomedicine and laser surgery*. 2010;28(2).
110. González-Rodríguez AJ L-GR. Current Indications and New Applications of Intense Pulsed Light. *Actas dermo-sifiliograficas*. 2015;106(5).
111. Zorov DB JM, Sollott SJ. Mitochondrial ROS-induced ROS Release: An Update and Review. *Biochimica et biophysica acta*. 2006;1757(5-6).
112. Zorov DB FC, Klotz LO, Zweier JL, Sollott SJ. Reactive Oxygen Species (ROS)-induced ROS Release: A New Phenomenon Accompanying Induction of the Mitochondrial Permeability Transition in Cardiac Myocytes. *The Journal of experimental medicine*. 2000;192(7).
113. Pizzino G IN, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, Squadrito F, Altavilla D, Bitto A. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2017;2017.
114. Suski JM LM, Bonora M, Pinton P, Duszynski J, Wieckowski MR. Relation Between Mitochondrial Membrane Potential and ROS Formation. *Methods in molecular biology (Clifton, NJ)*. 2012;810.
115. Ortiz GG PM, Mireles RM, Flores ALJ, González UH, Sánchez GVJ, Sánchez LAL SR, Díaz BEI, Santoscoy GJF, Rivero MP. Oxidative Stress: Love and Hate History in Central Nervous System. *Advances in protein chemistry and structural biology*. 2017;108.
116. Tsai SR HM. Biological effects and medical applications of infrared radiation. *J Photochem Photobiol B*. 2017;170:197-207.
117. Yousefi H AM. An update on drug induced oral reactions Canada: *J Pharm Pharm Sci*; 2018 [Available from: <https://journals.library.ualberta.ca/jpps/index.php/JPPS/article/view/29893/21422>].
118. Tunér J HS, Fekrazad R. Photobiomodulation in Temporomandibular Disorders. *Photobiomodulation, photomedicine, and laser surgery*. 2019;37(12).
119. Tenis CA MM, Gonçalves MLL, Silva DFTD, Cunha Filho JJD, Martins MAT, Mesquita-Ferrari RA, Bussadori SK, Fernandes KPS. Efficacy of Diode-Emitting Diode (LED) Photobiomodulation in Pain Management, Facial Edema, Trismus, and Quality of Life After Extraction of Retained Lower Third Molars: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Medicine*. 2018;97(37).
120. Rupel K ZL, Colliva A, Kamada A, Poropat A, Ottaviani G, Gobbo M, Fanfoni L, Gratton R, Santoro M, Di Lenarda R, Biasotto M, Zacchigna S. Photobiomodulation at Multiple Wavelengths Differentially Modulates Oxidative Stress In Vitro and In Vivo. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2018;2018.
121. Goldberg D. Current Trends in Intense Pulsed Light. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*. 2012;5(6).
122. Rocha Júnior AM VB, de Andrade LC, Aarestrup FM. Low-level Laser Therapy Increases Transforming Growth factor-beta2 Expression and Induces Apoptosis of Epithelial Cells During the Tissue Repair Process. *Photomedicine and laser surgery*. 2009;27(2).
123. OPAS. OPAS/OMS Brasil - Hipertensão Arterial | OPAS/OMS. 2019.

124. Afsaneh Abadi P KM, Montazeri R. Comparison of Salivary Nitric Oxide and Oral Health in Diabetic Patients With and Without Xerostomia. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2020;14(1).



**ANEXO 1**

UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO DIRETORIA DA SAÚDE  
DOUTORADO EM BIOFOTÔNICA APLICADA ÀS CIÊNCIAS DA SAÚDE

Termo de Consentimento para Participação em Pesquisa Clínica:

Nome do Voluntário: \_\_\_\_\_  
Nome do Responsável: \_\_\_\_\_  
Endereço: \_\_\_\_\_  
Telefone para contato: \_\_\_\_\_ Cidade: \_\_\_\_\_ CEP: \_\_\_\_\_  
E-mail: \_\_\_\_\_

As informações contidas neste prontuário foram fornecidas pelo cirurgião dentista Cícero Dayves Silva Bezerra e pela Prof.<sup>a</sup> Maria Lucia Zarvos Varellis, objetivando firmar acordo escrito mediante o qual, o voluntário da pesquisa autoriza sua participação com pleno conhecimento da natureza dos procedimentos e riscos a que se submeterá, com a capacidade de livre arbítrio e sem qualquer coação.

Título do Trabalho Experimental: AVALIAÇÃO DA  
FOTOBIMODULAÇÃO NA PRODUÇÃO SALIVAR DE PACIENTES

## COM XEROSTOMIA INDUZIDA POR DROGAS ANTI HIPERTENSIVAS

1. **Objetivos:** avaliar o efeito da terapia fotodinâmica em pacientes com xerostomia induzida por drogas anti hipertensivas.
2. **Justificativa:** diante da ausência de relatos na literatura relacionados a utilização da terapia fotodinâmica no tratamento da xerostomia, faz-se necessário avaliar esta relação, assim como identificar o nível de xerostomia presente em pacientes.
3. **Procedimentos da Fase Experimental:** A pesquisa será realizada com pacientes de ambos os sexos matriculados regularmente na Clínica de Odontologia da Universidade Nove de Julho – São Paulo. Primeiramente será verificada a presença ou não de hipossalivação por meio de coletas salivares iniciais com e sem estimulação. Após essa fase será aplicada a FBM nos grupos experimentais – placebo e tratado, cada um deles recebendo a intervenção alocada. Os pacientes receberão 4 aplicações da intervenção alocada, uma vez por semana, durante 4 semanas.
4. **Desconforto ou Riscos Esperados:** Os voluntários não serão submetidos a riscos durante o período experimental. Nenhum desconforto é esperado para análise dos níveis de xerostomia.
5. **Informações:** O voluntário tem garantia que receberá respostas a qualquer pergunta ou esclarecimento de qualquer dúvida quanto aos procedimentos, riscos benefícios e outros assuntos relacionados com pesquisa. Também os pesquisadores supracitados assumem o compromisso de proporcionar informação atualizada obtida durante o estudo, ainda que esta possa afetar a vontade do indivíduo em continuar participando.  
Qualquer dúvida os responsáveis poderão ser contatados pelos fones: Dra. Maria Lucia (11) 98161-7766. Dúvidas sobre questões éticas deverão ser encaminhadas ao Comitê de ética e pesquisa da Uninove através do email [comiteetica@uninove.br](mailto:comiteetica@uninove.br).
6. **Métodos Alternativos Existentes:** A pesquisa citada dispensa qualquer método alternativo.
7. **Retirada do Consentimento:** o voluntário tem a liberdade de retirar seu

consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo.

8. Aspecto Legal: Elaborados de acordo com as diretrizes e normas regulamentadas de pesquisa envolvendo seres humanos atendendo à Resolução n.º 196, de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde do Ministério de Saúde – Brasília – DF.
9. Garantia do Sigilo: Os pesquisadores asseguram a privacidade dos voluntários quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa.
10. Formas de Ressarcimento das Despesas decorrentes da participação na Pesquisa: Não estão previstas.
11. Local da Pesquisa: A pesquisa será desenvolvida na Universidade Nove de Julho localizado à Rua Vergueiro, 235 – Liberdade, São Paulo, SP.

Endereço do Comitê de Ética em Pesquisa da Uninove: Rua. Vergueiro nº 235/249 – Liberdade – SP - CEP. 01504-001 -1º andar

12. Nome Completo e telefones dos pesquisadores para contato:  
Pesquisadora: Maria Lucia Zarvos Varellis – Tel: (11) 98161-7766

13. Consentimento pós-informação:

Eu, \_\_\_\_\_,  
após leitura e compreensão deste termo de informação e consentimento,  
entendo que a participação é voluntária e que é permitido se retirar do  
estudo a qualquer momento, sem prejuízo algum. Confirmando que recebi  
cópia deste termo de consentimento, e autorizo a execução do trabalho de  
pesquisa e a divulgação dos dados obtidos neste estudo no meio científico.

\* Não assine este termo se ainda tiver alguma dúvida a respeito.

São Paulo, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2018.

Nome do responsável (por extenso): \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

1ª via: Instituição

2ª via: Voluntário

**ANEXO 2 Questionário Qualidade de Vida****Questionário de qualidade de vida, score****Respostas**

0 - Nunca

1 - Dificilmente

2 - Às vezes

3 - Quase sempre

4 - Sempre

A escala de respostas (0 = nunca, 1 = dificilmente, 2 = às vezes, 3 = quase sempre, 4 = sempre) foi multiplicada pelo peso correspondente, sendo o impacto negativo das condições de saúde bucal sobre a qualidade de vida considerado fraco com índice entre 0 e 9, médio entre 10 e 18, forte entre 19 e 28.