



ANA CAROLINA SANTOS MENEZES BARROS

**EFEITO DA FOTOBIMODULAÇÃO VASCULAR
COMPARADA À FOTOBIMODULAÇÃO LOCAL NO
FLUXO SALIVAR EM INDIVÍDUOS COM XEROSTOMIA
MEDICAMENTOSA: ENSAIO CLÍNICO CONTROLADO
CROSS-OVER**

Dissertação apresentada à Universidade Nove de Julho, para obtenção do título de Mestre em Medicina Biofotônica.

Orientadora: Profa. Dra. Lara Jansiski Motta

São Paulo

2023



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA BIOFOTÔNICA

ANA CAROLINA SANTOS MENEZES BARROS

**EFEITO DA FOTOBIMODULAÇÃO VASCULAR
COMPARADA À FOTOBIMODULAÇÃO LOCAL NO
FLUXO SALIVAR EM INDIVÍDUOS COM XEROSTOMIA
MEDICAMENTOSA: ENSAIO CLÍNICO CONTROLADO
CROSS-OVER**

Dissertação apresentada à Universidade Nove de Julho, para obtenção do título de Mestre em Medicina Biofotônica.

Orientadora: Profa. Dra. Lara Jansiski Motta

São Paulo

2023

Barros, Ana Carolina Santos Menezes.

Efeito da fotobiomodulação vascular comparada à fotobiomodulação local no fluxo salivar em indivíduos com xerostomia medicamentosa: ensaio clínico controlado cross-over. / Ana Carolina Santos Menezes Barros. 2023. 65 f.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Nove de Julho - UNINOVE, São Paulo, 2023.

Orientador (a): Prof^a. Dr^a. Lara Jansiski Motta.

1. Fotobiomodulação. 2. Lasers. 3. Saliva. 4. Glândulas salivares. 5. Xerostomia.

São Paulo, 19 de dezembro de 2023.

TERMO DE APROVAÇÃO


Aluno (a): Ana Carolina Santos Menezes Barros

Título da Dissertação: "Efeito da fotobiomodulação comparada à fotobiomodulação local no fluxo salivar em indivíduos com xerostomia medicamentosa: ensaio clínico controlado cross-over".

Presidente: PROF^a. DR^a. LARA JANSISKI MOTTA



Membro: PROF^a. DR^a. SANDRA KALIL BUSSADORI



Membro: PROF^a. DR^a. MARCELA LETICIA LEAL GONÇALVES



DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao meu marido Fernando pelo apoio em todos os projetos, pelo seu amor e parceria, a minha mãe Ana Paula e a minha avó Marina que me ensinaram o valor do estudo.

AGRADECIMENTOS

À professora Dra. Lara Jansiski Motta por toda sua paciência e carinho nesse processo de aprendizado. Tenho uma admiração enorme pela grande profissional que é, sempre humilde em seus grandes feitos e admiração ainda maior por seu lado pessoal e humano. Eterna gratidão à sua generosidade e cuidado. Sou sua fã!

Aos amigos que me apoiaram nesse processo, em especial, a Rafaela Merguizo que foi minha revisora oficial de todas as apresentações, obrigada!

Às colaboradoras da clínica que permitiram minha dedicação a esse projeto e tiveram compreensão nos dias em que não pude estar presente com elas.

Às minhas parceiras de UNINOVE, Mayra, Ana Julia e Tamiris. Dividir as experiências com vocês tornou o processo divertido mesmo quando tínhamos dificuldades.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES)– financiadora deste trabalho pelo Programa de Pós-Graduação em Desenvolvimento: Impactos da Pandemia – Código de Finanças CAPES N° 88887.818206/2023-00

À Universidade Nove de Julho – UNINOVE pela concessão da bolsa de estudos, confiança em meu empenho estudantil e por disponibilizar uma estrutura incrível, seja ela online ou presencial.

RESUMO

A saliva está diretamente relacionada à saúde e homeostase bucal, e portanto, a ocorrência de cárie, periodontite, infecções fúngicas e bacterianas, podem acometer e comprometer a qualidade de vida da população. Alterações nos parâmetros salivares, como diminuição do fluxo, mudança de pH e composição podem acarretar alterações na saúde bucal, e estratégias de prevenção e tratamento precisam ser estudadas e desenvolvidas. Estudos usando a fotobiomodulação tem se mostrado promissores na melhoria de alguns parâmetros salivares. O objetivo deste estudo é comparar o efeito da fotobiomodulação com protocolos de aplicação local (FBML) e fotobiomodulação vascular (FBMV) nos parâmetros salivares de adultos acometidos por xerostomia medicamentosa. A amostra foi composta por 12 adultos, com dentição hígida, entre 29 e 58 anos de idade, os quais tiveram saliva coletada, o volume medido e o fluxo salivar determinado (ml/min). A saliva total em repouso foi coletada antes, imediatamente após a fotobiomodulação, 30 minutos após e 7 dias após as intervenções. Para FBML (infravermelho) as aplicações ocorreram nas regiões das glândulas parótidas bilateralmente, bem como na região das glândulas submandibulares e sublinguais de maneira intra e extrabucal e em punho para irradiação da artéria radial para o grupo FBMV (vermelho). Após análises, observou-se diferença entre o fluxo salivar em todos os tempos, dentro dos grupos e estatisticamente significativa. O nível de significância foi estabelecido $<0,005$. Concluiu-se que a FBM é eficaz para aumento do fluxo salivar em pacientes com xerostomia medicamentosa tanto nos protocolos de aplicação local quanto aplicação vascular.

Palavras-chave: fotobiomodulação, lasers, saliva, glândulas salivares, xerostomia.

ABSTRACT

Saliva is directly related to oral health and homeostasis, and therefore, the occurrence of cavities, periodontitis, fungal and bacterial infections can affect and compromise the population's quality of life. Changes in salivary parameters, such as decreased flow, changes in pH and composition, can lead to changes in oral health, and prevention and treatment strategies need to be studied and developed. Studies using photobiomodulation have shown promise in improving some salivary parameters. The aim of this study is to compare the effect of photobiomodulation with infrared laser (FBML) and red laser (FBMV) protocols on the salivary parameters of adults affected by drug-induced xerostomia. The sample consisted of 12 adults, with healthy teeth, between 29 and 58 years of age, who had saliva collected, the volume measured and the salivary flow determined (ml/min). Resting total saliva was collected before, immediately after photobiomodulation, 30 minutes after and 7 days after the interventions. For FBML (infrared), applications occurred in the regions of the parotid glands bilaterally, as well as in the region of the submandibular and sublingual glands intra- and extraorally and in the wrist for irradiation of the radial artery for the FBMV group (red). After analysis, a statistically significant difference between salivary flow at all times, within groups, was observed. The significance level was set at <0.005 . It was concluded that FBM is effective in increasing salivary flow in patients with medical xerostomia in local application or vascular application protocols.

Keywords: photobiomodulation, lasers, saliva, salivary glands, xerostomia.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Questionário de Xerostomia	27
Tabela 2. Parâmetros dosimétricos de aplicação da fotobiomodulação.....	31
Tabela 3. Descrição da Amostra (pacientes)	34
Tabela 4. Estatística Descritiva do Fluxo Salivar (ml/min)	36
Tabela 5. Análise de Desvio Padrão das coletas para todos os tempos e para os dois tipos de irradiação (FBMV e FBML)	37
Tabela 6. Análise multivariada dos fluxos nos 4 tempos de coleta.....	39

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama do Desenho do Estudo	24
Figura 2. Ilustração do posicionamento do aparelho para aplicação transcutânea sistêmica do laser (FBMV)	30
Figura 3. Ilustração do posicionamento do aparelho para aplicação local do laser (FBML) em região extraoral da glândula parótida	30
Figura 4. Ilustração do posicionamento do aparelho para aplicação local do laser (FBML) em região intraoral sublingual.....	31
Figura 5. Fluxograma do processo de seleção e inclusão dos participantes.....	35
Figura 6. Fluxo salivar nos 4 tempos de avaliação para o grupo FBMV e FBML	39

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS, ACRÔNIMOS E SÍMBOLOS

ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
LLLT	<i>Low Level Laser Therapy</i>
ILIB	<i>Intravenous Laser Irradiation Blood</i>
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
FBM	<i>Fotobiomodulação</i>
FBMV	<i>Fotobiomodulação Vascular</i>
FBML	<i>Fotobiomodulação Local</i>
LASER	<i>Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation</i>
LED	<i>Light emitting diode/Diodo emissor de luz</i>
mL	<i>Mililitros</i>
NAALT	<i>North American Association of Laser Therapy</i>
nm	<i>Nanometros</i>
J	<i>Joules</i>
W	<i>Watts</i>
mW	<i>miliWatts</i>
IgA	<i>Imunoglobulina A</i>
ATP	<i>Adenosina Tri Fosfato</i>
NO	<i>Óxido Nítrico</i>

Sumário

RESUMO	VII
1. CONTEXTUALIZAÇÃO	14
1.1 A importância da saliva na saúde bucal.....	14
1.2. Alterações no fluxo salivar.....	16
1.3. Desordens psiquiátricas.....	17
1.4. A fotobiomodulação.....	19
1.5. A Fotobiomodulação Vascular	21
2. OBJETIVOS	24
3. METODOLOGIA	25
3.1. Método	25
3.2. Desenho do estudo.....	25
3.3. Local do estudo	25
3.4. Seleção dos participantes.....	26
3.5. Cálculo do tamanho de amostra	27
3.6. Procedimentos iniciais e recrutamento de participantes.....	27
3.7. Cross-Over	28
3.8. Condução e protocolo de pesquisa.....	29
Coleta e análise da saliva	29
Protocolo de aplicação dos lasers.....	29
3.9. Análise estatística.....	33
Análise, gestão dos dados e disseminação	33
4. RESULTADOS	35
5. DISCUSSÃO	42
6. CONCLUSÃO	47
7. REFERÊNCIAS	48
ANEXO I – Termo de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)	54
ANEXO II – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	55
ANEXO III – Ficha de avaliação e Questionário de Xerostomia	61
ANEXO IV- CONSORT	62

1. CONTEXTUALIZAÇÃO

1.1 A importância da saliva na saúde bucal

A saliva total é um complexo de secreções multiglandulares composto de fluido gengival, células epiteliais descamadas, microrganismos, produtos do metabolismo bacteriano, resíduos alimentares, leucócitos, muco da cavidade nasal e da faringe. A saliva possui diversas funções, incluindo reparação tecidual, tamponamento, proteção, digestão, gustação, ação antimicrobiana, manutenção da integridade do dente e sistema de defesa antioxidante. A redução do fluxo salivar (hipossalivação) é um distúrbio comum, e estima-se que cerca de 20% da população geral tenham esta alteração. (Falcão, 2013)

A saliva permite a lubrificação e umidificação da cavidade oral e de estruturas associadas, devido a sua viscosidade e propriedades elásticas. Dentre algumas de suas funções, podemos citar : a sua importância na deglutição, através da formação de um bolo alimentar coeso e da passagem desimpedida do bolo alimentar para o trato digestivo; a sua atuação na fonação, devido a sua propriedade lubrificante , e devido a sua capacidade tampão atua de maneira importante na modulação da remineralização e desmineralização da estrutura dentária. (Hicks, 2003)

De acordo com Gao *et al.* (2016) existe uma elevada prevalência e / ou incidência de cárie em pessoas com fluxo salivar patologicamente baixo, capacidade tampão comprometida e colonização ou alto título de *Streptococos mutans* na saliva. Pyati *et al* (2018) verificou que a alteração significativa nos níveis de taxa de fluxo salivar, pH e proteínas totais, em crianças ativas com cárie, sugerem que os níveis dessas propriedades físico-químicas da saliva podem atuar como fortes indicadores de estado de cárie.

Além das suas funções fisiológicas, a saliva é um fluido biológico útil no

diagnóstico de doenças. Sua composição inclui enzimas, anticorpos, bactérias, vírus, eletrólitos, proteínas e outros componentes, razão pela qual a saliva tem se mostrado uma excelente alternativa para análises clínicas (Lima *et al.*, 2010; Yoshizawa *et al.*, 2013).

A secreção salivar é complexa e ocorre devido a estímulo de neurotransmissores dos sistemas parassimpático e simpático. A estimulação do sistema parassimpático gera o aumento do volume salivar, enquanto a estimulação simpática afetará a composição salivar, fazendo com que a função glandular dependa da integridade ambos sistemas, o que torna as glândulas salivares importantes parâmetros para determinação de efeitos periféricos de diferentes antidepressivos nos sistemas colinérgicos e adrenérgicos. (Ameida *et al.*, 2012)

A saliva desempenha papel importante na proteção das mucosas. O mediador humoral mais importante para a imunidade da mucosa é a IgA secretora (Vetvik *et al.*, 1998), que colabora com uma variedade de mecanismos de proteção, por apresentar maior resistência à degradação proteolítica que outras imunoglobulinas (Brandtzaeg, 1995) e por localizar-se especialmente nos tratos digestório e respiratório que estão em íntimo contato com o meio ambiente, impedindo a absorção de uma vasta quantidade de antígenos e prevenindo uma sobrecarga ao sistema imune (Slavkin, 1998). As imunoglobulinas A secretoras da saliva mostram-se como um excelente indicador do status imune da mucosa bucal (Externest, 2000).

Devido as propriedades físicas e químicas da saliva, como por exemplo: diluição de substâncias ácidas erosivas da cavidade oral, através do fluxo salivar, neutralização e tamponamento de ácidos por pH e fornecimento de íons cálcio e fosfato; ela atua como uma importante aliada na proteção dos dentes. (Buzalaf *et al.*, 2012; Hara *et al.*, 2014).

1.2. Alterações no fluxo salivar

Diversos fatores são capazes de alterar o fluxo salivar. Tais alterações podem variar de indivíduo para indivíduo, e também no mesmo indivíduo em diferentes circunstâncias. A hidratação do corpo, o uso de tabaco, a postura corporal, o uso de medicamentos, a estimulação da saliva, algumas enfermidades, dentre outros fatores, são capazes de gerar alterações na produção de saliva. (Almeida *et al.*, 2008). A queixa de boca seca acontece quando há produção insuficiente de saliva ou alterações em sua composição. A boca seca é denominada xerostomia, e uma das causas mais comuns da mesma é devido ao efeito colateral de medicamentos. (Scully, 2003)

Inúmeras alterações sistêmicas, assim como uso de medicamentos, poderão levar a um quadro de hipossalivação. O fluxo salivar reduzido gera desconforto e aumenta a susceptibilidade a processos infecciosos, além de afetar a saúde geral e bucal, portanto, a xerostomia por si só não é uma doença, mas o não tratamento traz sérias consequências (Catão, 2021).

A xerostomia é uma alteração salivar em que o paciente relata sintomas de boca seca. A xerostomia não é necessariamente associada à hipossalivação, pois ambas as condições podem se manifestar de forma independente. Porém, quanto maior o grau hipossalivação, maior a tendência de o paciente apresentar xerostomia (Pedersen, 2018).

Todo dentista tem como prioridade a saúde bucal, e a identificação e tratamento precoce da xerostomia pode prevenir o desenvolvimento de várias doenças bucais. Portanto, identificar medicamentos associados ao desenvolvimento de xerostomia e disfunção das glândulas salivares através de uma anamnese é de suma importância. (Izairi & Pandilova, 2017).

1.3. Desordens psiquiátricas

As desordens psiquiátricas tornaram-se um problema de saúde pública que vem crescendo em grandes proporções. (Dangore-Khasbage *et al.*, 2012)

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (2017) os transtornos mentais são comuns e contribuem para a morbidade, incapacidade, lesões e mortalidade prematura e aumentando o risco e acometimento de outras condições de saúde. Em todo o mundo, estima-se que mais de 300 milhões de pessoas, de todas as idades, sofram com depressão, o equivalente a 4.4% da população mundial, sendo mais prevalente entre mulheres.

Os medicamentos psiquiátricos podem causar efeitos colaterais com repercussão no sistema estomatognático, como a hipossalivação (Kossioni *et al.*, 2013). Pacientes que fazem uso de medicamentos prolongadamente, apresentam efeitos colaterais com repercussões na cavidade bucal, por exemplo, nas glândulas salivares, alterando o fluxo e a composição de saliva. (Ameida *et al.*, 2012).

Zaclikevis *et al.* (2009) observaram que drogas psicoativas causaram hipossalivação e hipertrofia da glândula parótida em ratos. De Almeida *et al.* (2009) notaram que usuários de psicotrópicos apresentaram significativa diminuição de fluxo salivar estimulado quando comparados com o grupo controle. Em sua pesquisa Boharan *et al.* (2012) notaram que medicamentos e fatores psicológicos podem apresentar influência recíproca na formação de boca seca subjetiva e na diminuição do fluxo salivar.

Em estudo clínico Cho *et al.* (2010) associaram a sensação de queimação na boca e alteração de paladar como percepções comuns entre pacientes que sofrem com xerostomia medicamentosa, confirmando que a xerostomia causada por drogas

psicotrópicas, como os hipnóticos e antidepressivos, é comum e sua severidade é relativamente grave. Odilon *et al* (2017) observaram que a depressão foi o transtorno observado na maior parte dos pacientes avaliados, e que os medicamentos mais utilizados pertenciam à classe dos ansiolíticos e dos antipsicóticos e que, dentre todos os efeitos colaterais citados, a xerostomia apresentou-se como efeito colateral mais frequente. Na amostra coletada, a maioria dos pacientes apresentou redução do fluxo salivar, contudo, não houve alteração na capacidade tampão. Catão (2021) definiu xerostomia medicamentosa como comum, pois 80% dos medicamentos mais prescritos provocam redução da excreção de saliva.

Fleming, Craigs & Bennett (2020) afirmam que 21% a 27% da população em geral seja acometida por boca seca em geral, e em seu trabalho afirmaram que dos, dentre os pacientes do estudo 64,6% relataram buscar diversas maneiras para gerar umidade bucal. Sendo as mais comuns, uma combinação de auxiliares não farmacológicos, como bebidas, doces, colutórios e farmacológicos como sprays e géis substitutos salivares. Grande parte (93,4%) dos pacientes relataram usar apenas ingestão de líquidos. O tratamento da xerostomia pela administração de gomas de mascar sem açúcar, hidratação frequente, substitutos salivares e sialogogos são comumente indicados.

(Almeida E Kowalski, 2010) A pilocarpina é um agente parassimpatomimético com propriedades β -adrenérgicas que estimula os receptores colinérgicos na superfície das glândulas exócrinas, causando uma redução nos sintomas de xerostomia, porém em estudo feito, os autores notaram que efeitos colaterais como sudorese, fadiga, aumento da frequência urinária e dores de cabeça desestimulam a escolha desse tratamento.

1.4. A fotobiomodulação

A teoria de emissão estimulada foi descrita pela primeira vez por Einstein em 1917. A palavra LASER é a sigla para “Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation”, em tradução livre: “Amplificação da Luz por Emissão Estimulada de Radiação” (Genovese, 2007).

A fototerapia é um tratamento com diferentes modalidades de fontes de luz, como laser, luz de diodo emissor de luz (LED), luz de halogênio, ou outros (Coíazza, 2007).

Em 2014, foi definido, em um consenso com a North American Association of Laser Therapy (NAALT) e a World Association of Laser Therapy (WALT) que fotobiomodulação (FBM), é a nomenclatura dada ao uso terapêutico da luz (el Mobadder, 2019).

A luz de baixa potência, através da fotobiomodulação tem demonstrado ser eficiente nos efeitos analgésicos e antiinflamatórios promovendo uma resposta fisiológica do tecido irradiado, sem acarretar efeito térmico ou citotóxico. (Brugnera, 1998; Huang, 2009; Simões, 2010)

Para entender melhor os efeitos da fotobiomodulação nas células, cita-se a teoria que a fotobiomodulação reage fotoquimicamente com as células alvo. (Caruso-Davis *et al.*, 2011). Essa teoria diz que as mitocôndrias contêm cromóforos que absorvem fótons da FBM. O cromóforo primário a absorver a luz vermelha é a enzima citocromo c oxidase, que está localizada na unidade IV da cadeia respiratória mitocondrial, resultando na atividade de várias moléculas, como óxido nítrico (NO), ATP, íons de cálcio, espécies reativas de oxigênio (ROS), e várias outras moléculas de sinalização (Hamblin, 2018). Acredita-se que a glicólise e a produção de ATP são promovidas devido a estimulação que a FBM causa nos elétrons dos cromóforos para

se mover das órbitas de maior energia e, imediatamente, os portadores de elétrons (como o cromóforo citocromo c oxidase) entregam esses elétrons aos seus aceitadores de elétrons finais, enquanto um gradiente de prótons é feito, além de criar um gradiente de prótons que aumenta a produção de ATP. Além disso, vários fatores de transcrição são ativados pela FBM (De Freitas *et al.*, 2016; Komarova *et al.*, 2000; Kim *et al.*, 2017)

Na odontologia a fotobiomodulação foi considerada eficiente contra efeitos colaterais do tratamento do câncer (aliviando dores), aliviando os sintomas da Síndrome de Sjogren, reduzindo a quantidade de bactérias patogênicas periodontais, estimulando as glândulas salivares, aumentando a regeneração do tecido glandular não danificado após a irradiação do câncer, melhorando as propriedades da saliva e atuando na taxa salivar na hipossalivação (Carrol, 2014; Zecha, 2016).

Loncar (2011), demonstrou que os efeitos da terapia a laser de baixa potência nas glândulas salivares não são apenas estimulantes, mas também regenerativos em certo grau, uma vez que a resposta glandular à mesma quantidade de energia do laser aplicada aumentou linearmente com o tempo.

No estudo de Nemeth (2019), onde o objetivo do estudo prospectivo randomizado foi verificar como a fotobiomodulação nas glândulas salivares maiores afetaria o risco de cárie, com luz policromática ou luz LED, em pacientes adultos com alto risco de cárie. Os fatores de risco de cárie foram determinados a partir de amostras de saliva antes da terapia, duas semanas após o início, no final da terapia e quatro semanas após o final da terapia; concluiu-se que a fotobiomodulação das glândulas salivares maiores pode reduzir as bactérias cariogênicas na saliva e melhorar alguns parâmetrossalivares, reduzindo assim o risco de cárie.

Estudos mostram que houve aumento do fluxo salivar após o uso do laser de

baixa intensidade (El Mobadder, 2019; Brzak, 2018), e aumento do PH salivar com o uso do LED (Nemeth, 2019), mas em estudos como o de Louzeiro (2020), onde avaliou-se os efeitos da fotobiomodulação nas glândulas salivares de pacientes sob tratamento de radioterapia de cabeça e pescoço, e o de Fidelix (2018), que avaliou a ação do laser de baixa intensidade em portadores da Síndrome de Sjogren, não houve melhoras nos parâmetros salivares. Porém, nesses dois estudos as glândulas salivares estavam comprometidas e os autores consideraram que tal fato, tenha influenciado os resultados.

1.5. A Fotobiomodulação Vascular

A despeito de diferentes métodos de fotobiomodulação, sabe-se que a ILIB (Intravascular Laser Irradiation Blod) terapia modificada vem sendo estudada desde 1981 por cientistas soviéticos (Karu, 1998). O comprimento de onda escolhido para irradiação intravenosa terá influência quanto aos benefícios colhidos. Irradiações do espectro infravermelho (acima de 800 nm) aceleraram a liberação de oxigênio, enquanto comprimentos de onda entre 630-670 nm promoveram melhora no transporte de oxigênio do sangue. (Xu, 2014). Os resultados descritos para o método de irradiação a laser intravascular prometem para o futuro uma abundância de fatos adicionais desconhecidos até o momento. A ativação imunológica se mostrou promissora e positiva (Weber, 2009).

Um estudo de Burdulli e Tadtava de 2012 demonstrou melhora no pH esofágico, na microcirculação e níveis de prostaglandinas pró-inflamatórias de pacientes com refluxo gastro-esofágico após estes serem submetidos a fotobiomodulação vascular com comprimento de onda vermelho (de 0,405 mcm) , no modo contínuo com potência de radiação de 1-11,5 mW por 10 dias.

A terapia de fotobiomodulação vascular promove a absorção da luz no

comprimento de onda vermelha pelo sangue, fazendo com que haja um aumento no metabolismo e na síntese da enzima superóxido dismutase, principal proteína fisiológica reguladora do sistema oxidativo corpóreo. A superóxido dismutase inibe a ação das espécies reativas de oxigênio (ROS), leva à proteção das células para mutações combatendo radicais livres. Portanto, a terapia visa a recuperação funcional do sistema enzimático antioxidante, mantendo o equilíbrio do organismo como um todo, proporcionando uma otimização funcional de cada sistema (Chamusca, 2012).

O uso de FBM para estimular a produção salivar pelas glândulas ainda não é um consenso na literatura (Sousa, 2019), porém já há estudos que relatam aumento significativo (Gonelli 2016; Saleh, 2014, Loncar, 2011), além de a FBM nas glândulas salivares ser segura, bem consentida e não haver relatos de incidentes ou efeitos deletérios da terapia (Sousa, 2019).

Além disso, fotobiomodulação vascular afeta direta ou indiretamente as células do sistema imunológico, os hormônios e os processos metabólicos de um organismo, melhorando assim não apenas a função do sistema vascular, mas também os outros sistemas do organismo (Mikhaylov, 2015).

Considerando que a saliva tem importância na proteção dos dentes e influência direta na saúde bucal, geral e bem estar do paciente, o presente trabalho tem como objetivo principal comparar o efeito da fotobiomodulação com laser vermelho em FBMV e infravermelho FBML, no Ph e fluxo salivar de pacientes com xerostomia como efeito colateral de ingestão de medicamentos ansiolíticos e antidepressivos.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

O objetivo principal deste estudo foi comparar a eficácia da fotobiomodulação vascular com a fotobiomodulação local em glândulas salivares em pacientes que façam uso de medicações ansiolíticas ou antidepressivas que tenham como efeito colateral a xerostomia, bem como o efeito dessas terapias em marcadores salivares. Para melhorar a compreensão do efeito clínico do laser de baixa potência no controle da xerostomia oral, o presente estudo comparou duas técnicas de aplicação de laserterapia.

3. METODOLOGIA

3.1. Método

O delineamento segue as recomendações internacionais para ensaios clínicos randomizados que estão dispostas na declaração CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*).

O estudo seguiu as normas regulamentadoras de pesquisa em seres humanos do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Nove de Julho e os participantes assinaram o termo de consentimento livre após esclarecimentos, de acordo com a resolução 466/12 do Conselho Nacional Saúde. Aprovação Comitê de Ética: 5.305.375 e registro no *Clinical Trial Registration*: NCT05413993.

Os procedimentos de recrutamento, avaliação da elegibilidade e o tratamento foram realizados na Clínica Odontológica da UNINOVE e em Consultório Odontológico particular.

3.2. Desenho do estudo

Ensaio clínico controlado cross-over.

3.3. Local do estudo

Os atendimentos foram realizados na Clínica Odontológica da Universidade Nove de Julho – Campus Vergueiro, localizada na Rua Vergueiro 235/249 - Bairro Liberdade, São Paulo - SP, CEP 01525-000 e em clínica odontológica particular, localizada na Avenida Antonino Dias Bastos 886 - Bairro Centro, São Roque - SP, CEP

18130-351. O estudo foi conduzido no período de 30 de setembro de 2022 a 30 de setembro de 2023.

3.4. Seleção dos participantes

3.4.1. Critérios de inclusão

- Participantes entre 18-60 anos;
- Participantes que relatem xerostomia/boca seca e estejam em tratamento medicamentoso com ansiolíticos ou antidepressivos;
- Participantes que atinjam pontuação maior ou igual a 12 no questionário de Xerostomia;
- Participantes com a cavidade bucal hígida;
- Participantes com disponibilidade para comparecimento na Uninove nos dias propostos;
- Participantes que respondam o TCLE.

3.4.2. Critérios de exclusão

Foram excluídos os indivíduos que apresentaram ou relataram:

- Participantes com a saúde comprometida;
- Participantes que possuam dentes com lesão cárie ativa, com gengivite ou outra alteração na cavidade bucal;
- Participantes que fizeram uso de antibiótico ou anti-inflamatório há menos de 30 dias;
- Participantes com alterações sistêmicas (diabetes, hipertensão, reumatismo, tuberculose, problemas renais).

3.4.3. Critérios de descontinuação

- Participantes que relatarem qualquer desconforto durante a realização dos protocolos;
- Sensibilidade térmica à aplicação do laser;

3.5. Cálculo do tamanho de amostra

Este estudo faz parte do projeto intitulado “EFEITO DA FOTOBIMODULAÇÃO NO FLUXO, PH E NÍVEL DE IMUNOGLOBULINA SALIVAR EM INDIVÍDUOS COM XEROSTOMIA: ENSAIO CLÍNICO CONTROLADO E RANDOMIZADO”. Nesta etapa, realizou-se a avaliação inicial para adequação dos parâmetros dosimétricos e da coleta de dados. Para tanto foi selecionada uma amostra de conveniência de pacientes que buscaram tratamento odontológico e apresentavam xerostomia medicamentosa. Foram recrutados 12 participantes que receberam os dois tratamentos no intervalo de 30 dias entre eles. Como parte inicial, nesta fase foi analisado somente o fluxo salivar. Nas etapas posteriores do serão realizadas as coletas e análise da imunoglobulina A.

3.6. Procedimentos iniciais e recrutamento de participantes

Foram selecionados adultos entre 18 e 60 anos com dentição hígida que relataram estar em tratamento médico com uso de medicação antidepressiva/ansiolítica e que relatem a sensação de boca seca/xerostomia inscritos na Clínica de Odontologia da UNINOVE.

O estudo foi conduzido em conformidade com as normas regulamentadoras que regem a pesquisa envolvendo seres humanos. Os participantes assinaram o termo

de consentimento livre e esclarecido, após os esclarecimentos relativos ao tratamento proposto neste estudo. Os participantes foram convidados a participar do critério de seleção que seguiu a rotina de anamnese, onde foram coletadas informações clínicas como: história de doenças sistêmicas e antecedentes pessoais e familiares de problemas de saúde, tratamentos realizados anteriormente e no momento da pesquisa, medicamentos utilizados. Também foi aplicado o questionário de Xerostomia.

Tabela 1 – Questionário de Xerostomia

XEROSTOMIA				
Perguntas:		nunca	as vezes	sempre
1	Bebe um pouco de líquido para ajudar a deglutição dos alimentos?			
2	Sente a boca seca durante as refeições?			
3	Levanta a noite para tomar líquidos?			
4	Sente a boca seca?			
5	Tem dificuldade em comer alimentos secos?			
6	Chupa balas ou guloseimas para aliviar a boca seca?			
7	Tem dificuldade para deglutir certos alimentos?			
8	Sente a pele da face seca?			
9	Sente os olhos secos?			
10	Sente os lábios secos?			
11	Sente o interior do nariz seco?			
PONTUAÇÃO:				
OPÇÕES DE RESPOSTA: NUNCA = 1; AS VEZES = 2; SEMPRE = 3.				

3.7. Cross-Over

Foram selecionados 12 participantes que receberam os dois tratamentos (FBMV e FBML) no intervalo de 30 dias entre eles. Como parte inicial, nesta fase foi analisado somente o fluxo salivar. Nas etapas posteriores serão realizadas as coletas e análise da imunoglobulina A.

3.8. Condução e protocolo de pesquisa

Avaliação da saúde bucal do participante

Foi realizada com o participante sentado no equipamento odontológico, por profissional habilitado, e com equipamento de proteção individual. Na avaliação da boca do participante, foi utilizado: refletor odontológico, espelho plano e sonda odontológica.

Coleta e análise da saliva

A saliva foi coletada com o participante sentado no equipo odontológico. A saliva total em repouso foi coletada pelo método de drenagem, antes, imediatamente após intervenção, 30 minutos e 7 dias após, sendo que os participantes não ingeriram alimentos ou bebidas (exceto água) 1 hora antes do procedimento e não realizaram higiene oral nas 2 horas anteriores ao procedimento. O participante foi orientado a engolir a saliva antes da coleta e a seguir orientado a não engolir, fazendo uso de um sialogogo para estímulo de saliva, mastigando o sialogogo e permitindo que a saliva escorresse entre os lábios (que estavam separados) em um tubo de posicionado próximo à boca a cada 1 minuto durante cinco minutos de coleta. (Navazesh, Christensen, 1982). O volume de saliva foi medido em mL e a taxa de fluxo salivar determinada (mL / min) (Vieira, 2018).

Protocolo de aplicação dos lasers

O laser de baixa potência foi administrado com o aparelho Ecco Reability (Eccofibras, São Paulo, Brasil) com o comprimento de onda infravermelho de 808 nm e potência 100 mW . O laser foi administrado por 60 segundos, em 4 pontos intraorais

e 4 pontos extraorais na região das glândulas parótidas bilateralmente, bem como 1 ponto intraoral e 1 ponto extraoral nas regiões das glândulas submandibulares e sublinguais (totalizando 16 pontos). O laser foi ajustado de acordo com os seguintes parâmetros: Comprimento de onda central (nm)= 808nm; largura de banda espectral (FWHM)(nm)= 2; modo operacional = contínuo; potência radiante média(mW)= 100; polarização = randomizado, diâmetro de abertura (cm)=0,354 (com espaçador); irradiação na abertura(mW/cm²)= 2500; perfil do feixe= multimodal, ponto do feixe no alvo(cm²)= 0,0984 (com espaçador); irradiação no alvo (mW/cm²) = 2500; tempo de exposição(s) =60 segundos por ponto; exposição radiante (J/cm²)=100; energia radiante(J)= 6; número de pontos irradiados=16; área irradiada(cm²)=0,094; método de aplicação = contato.

A FBMV foi administrada com o aparelho O Ecco Reability (Eccofibras, São Paulo, Brasil), 100 mW de potência, que foi aplicado continuamente por 30 minutos sob artéria radial (um único ponto de irradiação) com auxílio de pulseira (método de aplicação = contato), comprimento de onda central = 660nm e modo operacional = contínuo.

Figura 1. ILIB em posição para aplicação da fotobiomodulação vascular.



Fonte: Dados da Pesquisa.

Figura 2. Posição para aplicação FBML em parótida extraoral.



Fonte: Dados da Pesquisa

Figura 3. Posição para aplicação FBML em Sublingual intraoral.

Fonte: <https://mmo.com.br/protocolos/#87-113-laser-duo>

Tabela 2. Parâmetros dosimétricos de aplicação da fotobiomodulação.

PARÂMETROS [mensuração]	FBML	FBMV
<i>Comprimento de onda [nm]</i>	808	660
<i>Modo de funcionamento</i>	contínuo	contínuo
<i>Potência [mW]</i>	100	100
<i>Área do feixe [cm²]</i>	0,0984	0,0984
<i>Tempo de exposição [s] (por ponto)</i>	60	1800
<i>Energia [J] (por ponto)</i>	6	180
<i>Número de pontos irradiados</i>	16	1
<i>Técnica de aplicação</i>	contato	contato
<i>Número de sessões</i>	1	1
<i>Aplicação por sessão</i>	única	única
<i>Energia total [J]</i>	96	180

3.9. Análise estatística

Os dados foram analisados por meio de Análise de Variância (ANOVA) e teste decorrelação de Pearson ($\alpha = 0,05$). O Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) (IBM Corp. lançado em 2012. IBM SPSS Statistics para Windows, versão 21.0. Armonk, NY: IBM Corp) versão 15.0 será usado para todas as análises.

Análise, gestão dos dados e disseminação

Os dados coletados durante a pesquisa serão armazenados e organizados no repositório Harvard Dataverse (<https://dataverse.harvard.edu>). Os metadados serão publicados no site no repositório por meio do endereço eletrônico fornecido pela plataforma (DOI).

Os dados referentes aos participantes e aos desfechos da pesquisa permanecerão em sigilo. Somente os pesquisadores terão acesso a essas informações. Após a conclusão da pesquisa, os dados serão publicados e divulgados em eventos e periódicos científicos nacionais e internacionais. Os dados brutos permanecerão na plataforma e após a publicação poderão ser disponibilizados a outros pesquisadores mediante contato com a pesquisadora responsável e mediante acordo de confidencialidade e propriedade intelectual.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

Após coleta de dados em anamnese foi observado o que a maior parte dos pacientes (83,3%) fazia uso de mais de um medicamento diariamente. Todos os participantes se queixaram da sensação de boca seca e a média calculada para o grau de xerostomia apresentada entre os participantes foi de 24,8 pontos. Dos 12 participantes, 3 eram do sexo masculino e 9 do sexo feminino.

Tabela 3. Tabela de Dados Demográficos da Amostragem.

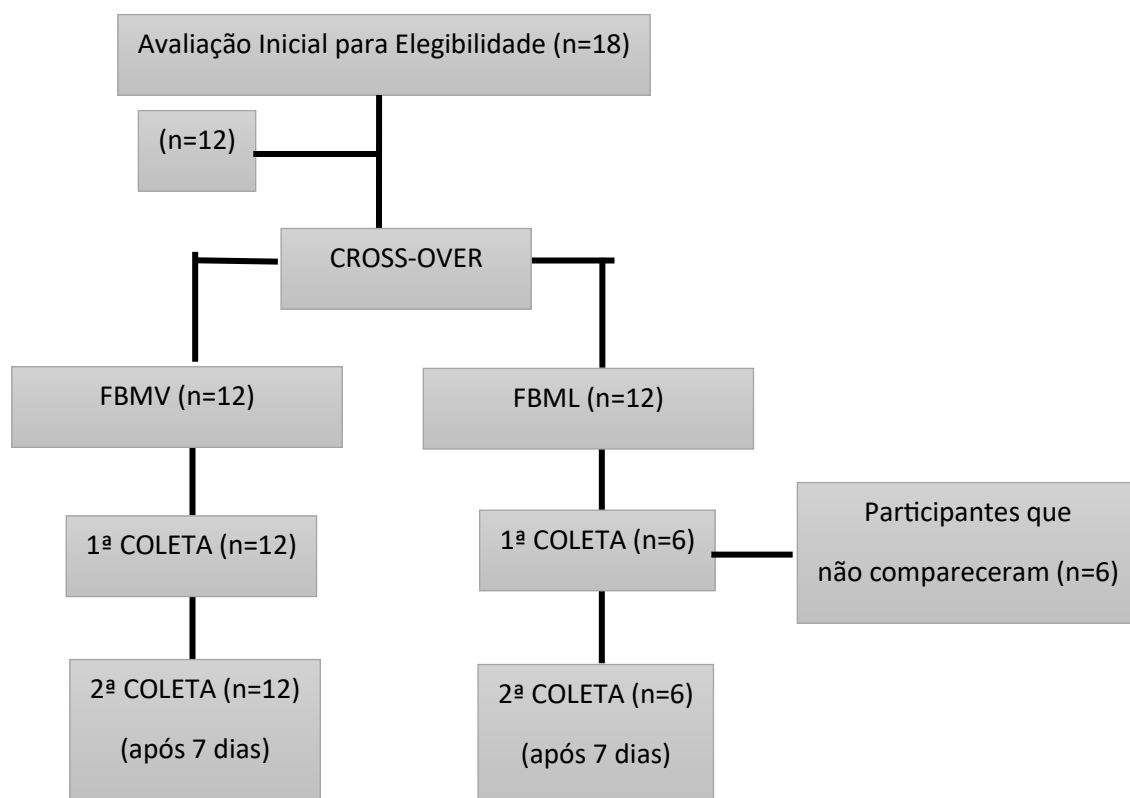
PARTICIPANTE	SEXO	IDADE	GRAU DE XEROSTOMIA	MEDICAÇÕES	FUMANTE	SENTE A BOCA SECA
1	F	32	24	Cloridrato de Duloxetina;	SIM	SIM
				Trazodona;		
				Topiramato		
2	F	55	28	Fluoxetina;	NÃO	SIM
				Fenofibrato;		
				Sinvastatina;		
3	F	33	26	Fluoxetina;	NÃO	SIM
				Bupirona;		
				Venvanse;		
				Metformina;		
4	M	29	21	Sertralina;	NÃO	SIM
				Enalapril		
5	M	40	29	Fluoxetina;	NÃO	SIM
				Lorazepan;		
				Cloridrato de Amitripila		
6	F	58	20	Sertralina;	NÃO	SIM
				Gabapentina;		
7	F	51	22	Fluoxetina;	NÃO	SIM
				Imipramina;		
8	F	41	25	Sertralina;	SIM	SIM

				Clonazepan;		
				Zolpiden;		
9	F	48	33	Fluoxetina;	NÃO	SIM
				Levotixoina;		
10	M	30	23	Escitalopran;	NÃO	SIM
				Quetiapina;		
11	F	41	25	Isotretinoína	NÃO	SIM
12	F	32	22	Sertralina	NÃO	SIM

Fonte: Dados da Pesquisa

A figura 5 ilustra o fluxograma da pesquisa e o número de participantes em cada grupo, durante o protocolo e seguimento.

Figura 5. Fluxograma do processo de seleção e inclusão dos participantes



Após o teste de homogeneidade de Levene, constatou-se que as variáveis apresentaram homogeneidade de variância. Diante disso, utilizou-se o teste

ANOVA de medidas repetidas para analisar a diferença entre os tempos e os dois grupos. A tabela 4 apresenta a estatística descritiva em relação ao fluxo salivar (em ml) nos dois grupos nos 4 tempos diferentes em que foi realizada a mensuração.

Tabela 4. Fluxo Salivar durante as 4 coletas de amostras salivares.

					Intervalo de confiança de 95% para média	
		N	Média	Desvio Padrão	Limite inferior	Limite superior
Antes do Tratamento	FBMV	12	2,5250	3,03918	,5940	4,4560
	FBML	6	3,4833	3,80968	-,5147	7,4813
	Total	18	2,8444	3,23441	1,2360	4,4529
Pós-imediato	FBMV	12	2,7250	2,91177	,8749	4,5751
	FBML	6	3,4667	3,91237	-,6391	7,5725
	Total	18	2,9722	3,18079	1,3905	4,5540
Após 30 minutos	FBMV	12	3,3333	3,23513	1,2778	5,3888
	FBML	6	3,2500	2,98245	,1201	6,3799
	Total	18	3,3056	3,06431	1,7817	4,8294
Após 7 dias	FBMV	12	3,0417	2,33295	1,5594	4,5240
	FBML	6	3,8000	4,42900	-,8479	8,4479
	Total	18	3,2944	3,07025	1,7676	4,8212

Fonte: Dados da Pesquisa

A tabela 5 mostra que houve diferença entre o fluxo salivar dentro dos grupos nos diferentes tempos estatisticamente significativa (em todos os tempos). O nível de significância foi estabelecido $<0,005$.

Tabela 5. Análise das coletas para todos os tempos e para os dois tipos de irradiação (FBMV e FBML).

GRUPO	ANÁLISE	PRÉ IRRADIAÇÃO	PÓS IRRADIAÇÃO	PÓS 30' IRRADIAÇÃO	PÓS 7 DIAS IRRADIAÇÃO
1 FBMV	MÉDIA	2,5250	2,7250	3,3333	3,0417
	N	12	12	12	12
	DESVIO PADRÃO	3,03918	2,91177	3,23513	2,33295
2 FBML	MÉDIA	3,4833	3,4667	3,2500	3,8000
	N	6	6	6	6
	DESVIO PADRÃO	3,80968	3,91237	2,98245	4,42900
Valor de p		p< 0,001*		p<0,001*	p=0,002*
TOTAL	MÉDIA	2,8444	2,9722	3,3056	3,2944
	N	18	18	18	18
	DESVIO PADRÃO	3,23441	3,18079	3,06431	3,07025

Fonte: Dados da pesquisa; *estatisticamente significativa p<0,05

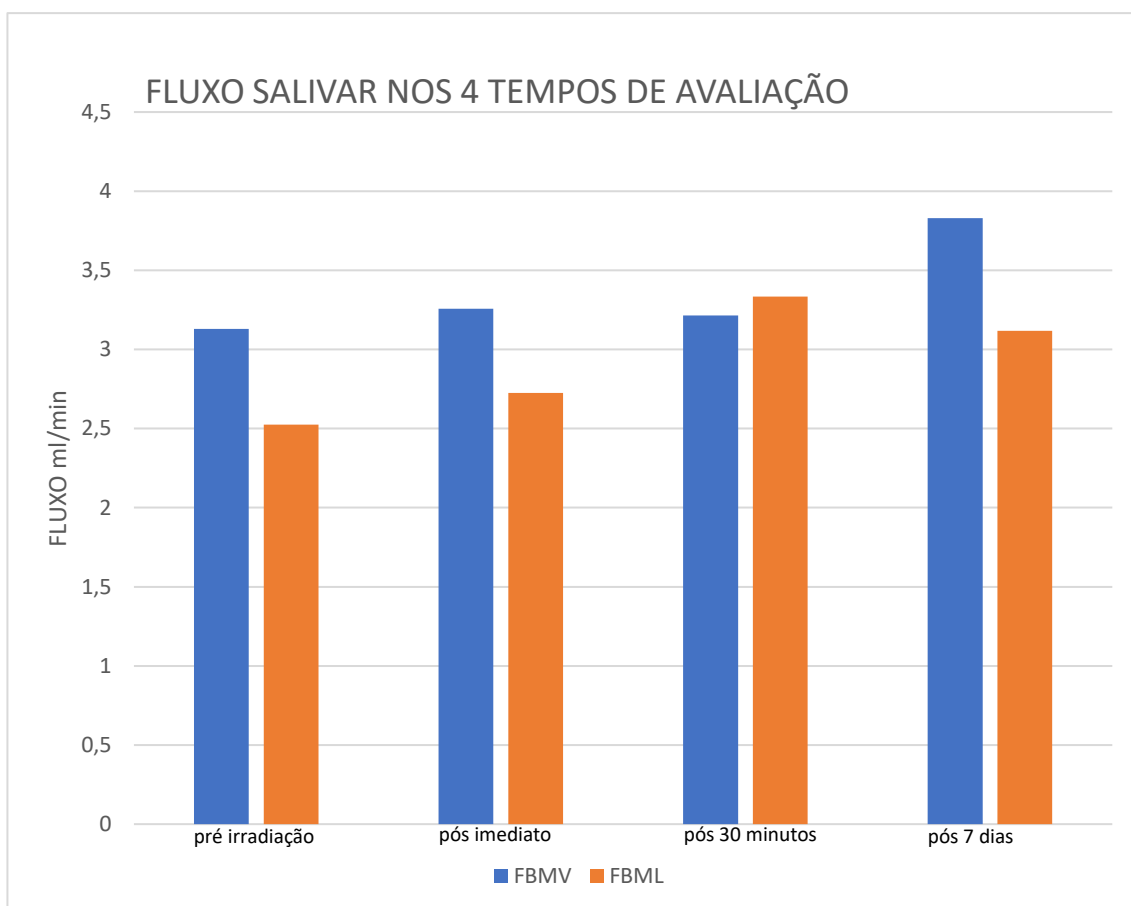
A tabela 6 mostra que tanto a FMBV quanto a FBML aumentaram o fluxo de maneira significativa, porém sem diferença entre os grupos.

Tabela 6. Análise multivariada dos fluxos nos 4 tempos de coleta.

			Quadrado Médio	Estatística F	Significância
PRÉ IRRADIAÇÃO * grupo	Entre Grupos	(Combinado)	3,674	,337	,569
	Nos grupos		10,886		
	Total				
PÓS IRRADIAÇÃO * grupo	Entre Grupos	(Combinado)	2,200	,207	,655
	Nos grupos		10,612		
	Total				
PÓS 30 MIN IRRADIAÇÃO * grupo	Entre Grupos	(Combinado)	,028	,003	,959
	Nos grupos		9,975		
	Total				
PÓS 7 DIAS IRRADIAÇÃO * grupo	Entre Grupos	(Combinado)	2,300	,233	,636
	Nos grupos		9,872		
	Total				

O gráfico mostra que, no grupo FBMV, após 30 minutos há um pequeno decréscimo no fluxo salivar em relação ao resultado imediato, enquanto no grupo FBML observou-se a queda pós 7 dias. Em ambos os grupos, após 7 dias o fluxo se manteve aumentado em referência ao fluxo inicial.

Figura 6. Fluxo salivar nos 4 tempos de avaliação para o grupo FBMV e FBML.



DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

Há uma estimativa de que cerca de 20% da população sofra com a diminuição do fluxo salivar (Falcão, 2013), sendo a xerostomia um frequente efeito colateral decorrente do uso de medicamentos (Scully, 2003), tendo sido observado neste estudo em todos os pacientes examinados. Sabe-se que os efeitos colaterais são os principais motivadores para desistência prematura dos tratamentos medicamentosos (Bull, 2002), e que resultados do trabalho de Boharan *et al* (2012) demonstraram que as disfunções psíquicas (como a depressão e a ansiedade) tendem a acarretar a diminuição da taxa de fluxo salivar e no aumento da secura oral subjetiva.

Neste trabalho foi observada grande dificuldade de adesão e motivação dos pacientes, fato este associado pelos autores à condição de saúde mental dos participantes, no entanto todos os pacientes relataram a melhora da sensação de boca seca após administração da fotobiomodulação, sendo o bem-estar do paciente um fator de alto impacto, o que levou, por exemplo, uma das participantes a buscar o tratamento continuamente por mais de 5 meses.

A FBM pode regular processos biológicos, como viabilidade celular, proliferação celular e apoptose, e esses processos são molécula-dependentes. Os efeitos da luz na proliferação celular podem ser estimulantes em baixas potências e inibitórios em doses mais altas de luz (De Freitas *et al.*, 2016), o que demonstra a necessidade de criação de protocolos muito bem definidos quanto a escolha do comprimento de onda, tempo de aplicação e potência, o que levou os autores deste trabalho a optarem pela fotobiomodulação de baixa potência. O tempo de exposição também deve ser detalhado, pois estudos como o de Timofeyev, *et al.* (2001) não encontraram evidências

significativas sobre a eficácia da FBMV, porém tiveram um tempo de exposição de 1200 segundos.

A FBMV é um recurso usado para o tratamento na modulação inflamatória, melhorando a atividade imunológica sanguínea, a oferta de oxigênio celular e normalizando o tecido com aumento na síntese de ATP (Weber, 2009). Os efeitos de normalização do metabolismo tecidual, ocorrem devido a eliminação da hipóxia e do aumento na síntese de ATP, além da vasodilatação e o aumento da liberação de NO dos monócitos. Esse fator faz com que FBMV seja usada em clínicas universitárias cirúrgicas russas no pré-operatório evitando situações tromboembólicas e melhorando a cicatrização de feridas (Momenzadeh, 2015).

Foi observado uma queda do fluxo salivar durante a coleta 3 (coleta de 30 min pós FBM). Isso pode ser atribuído ao fato de os pacientes quererem relatar sobre suas experiências durante este tempo de espera, manifestando assim, a diminuição do fluxo salivar antes da coleta número 3.

Em estudo comparativo entre pacientes com lesão medular crônica causada por trauma e pacientes saudáveis foi possível notar a diminuição do estresse oxidativo e disfunção mitocondrial. A FBMV foi realizada 5 dias por semana, por 3 semanas, resultando em 15 aplicações, em que o comprimento de onda era de 632,8nm, 4mW e a aplicação ocorria por 60 minutos, sem observação de quaisquer efeitos adversos, enquanto o grupo controle recebia o placebo (aparelho desligado). Este achado comprovou que a FBMV promove o DNA mitocondrial ou a síntese celular total de ATP, a atividade antioxidante e a redução da peroxidação lipídica e da geração de dislipidemia, contribuindo para o alívio de condições crônicas (Huang *et al.*, 2012), o que vai de acordo com os achados deste estudo em que foi observado acréscimo do fluxo salivar dos

pacientes e corrobora as observações de ausência de efeitos colaterais devido a fotobiomodulação.

Em pacientes diabéticos, a FBMV (630 nm, 1,5 mW, modo contínuo por 30 minutos, via intravenosa) foi usada a fim de diminuir a expressão da arginase e ativar a via óxido nítrico sintase/óxido nítrico, o que por sua vez causava um acréscimo a produção de óxido nítrico e a vasodilatação, promovendo um benefício para esses pacientes também em outros marcadores, que apresentaram efeitos regulatórios devido à laserterapia (Kazemikhoo *et al.*, 2016), o que é congruente com a característica sistêmica da fotobiomodulação vascular, embasando o efeito encontrado neste estudo de melhora subjetiva e também estatística do fluxo salivar e xerostomia após administração da fotobiomodulação vascular nos pacientes selecionados.

Para Brugnera (1998) a biomodulação ocorre quando a luz sem potencial fototérmico é administrado – comumente no espectro vermelho (632 a 780 nm), e para outro autor (Xu, 2015) a luz superior a 800 nm acelerará a liberação de oxigênio transportado pelo sangue, enquanto nos comprimentos de onda de 630–670 nm melhorará o transporte de oxigênio no sangue. Há uma considerável variedade nos estudos de acordo com os parâmetros de luz da fotobiomodulação utilizados, o que resulta na pouca comparabilidade dos resultados (Golez, 2022), o que motivou este trabalho a testar diferentes comprimentos de luz com a mesma finalidade (melhora do fluxo salivar).

Há pesquisas sobre o emprego da fotobiomodulação com o intuito de restaurar as glândulas salivares e aumentar a produção salivar (Plavnik, 2003; Golez, 2022). As vantagens da FBM conhecidas até o momento incluem melhora da mitose das células epiteliais, aumento dos ductos salivares e estimulação da síntese proteica nas glândulas submandibulares (Abueva, 2022). A FBM apresenta efeitos de estímulo mitocondrial,

melhorando o aporte de oxigênio, o que provavelmente impactou o acréscimo ao fluxo salivar.

De acordo com Gonelli (2016), o uso do laser de baixa potência administrado intra e extraoral sob as glândulas salivares, mostrou-se eficaz na redução da hipofunção salivar, e essas informações embasam os achados clínicos de que tanto a FBMV quanto a FBML aumentaram o fluxo de maneira significativa (porém sem diferença entre os grupos).

A FBMV é realizada com baixa potência de 1-3 mW e tempo de exposição de 20-60 minutos (Momenzadeh, 2015), em nosso estudo, foram administradas doses de 1mW, e o tempo de exposição foi de 30 minutos na FBMV e de 16 minutos na FBML. Um dos grandes benefícios para pacientes que já utilizam diversos medicamentos é a ausência de efeitos colaterais após a terapia laser (Wu, 2018; Sousa, 2019; Huang 2019), tornando essa técnica promissora e vantajosa.

Em seu trabalho Moskvina (2020) defende a alternância de diferentes técnicas de irradiação (vermelha, infravermelha, verde), desde que limitando o tempo de procedimento a 20-25 minutos, dessa maneira, em um dia, 2-3-4 opções diferentes de laser podem e deveriam ser realizadas. Seria ideal combinar FBMV com a irradiação vermelha pulsado na projeção da região da traqueia (supra-dorsal) e paravertebral em dias alternados. Além disso, se tratando de terapia profilática com laser: 3-5 procedimentos diários ou em dias alternados, pelo menos 3-4 vezes por ano (com intuito profilático) são recomendados. Isso estaria de acordo com os achados clínicos pois, após 30 dias, o fluxo salivar sofria diminuição e não se observava mais o benefício conquistado no momento do tratamento.

Com a FBMV, o sistema redox parece ser modulado resultando na produção de ATP e redução na geração de radicais livres e superoxidantes que podem estar relacionados às defesas antioxidantes (Wu, 2018), essa afirmação está de acordo com o trabalho de Xavier (2010) que concluiu que a terapia anti-inflamatória com LED de baixa potência (880 nm) melhorou a resposta tecidual, sendo capaz de reduzir os sinais de inflamação na tendinite induzida por colagenase em ratos, reduzindo o número de células inflamatórias e diminuindo a expressão de mRNA de citocina. O que também é endossado pelos resultados do trabalho de Wang *et al.*, 2016 que comparou um grupo placebo com um tratamento com laser infravermelho, e observou dados que sugerem que uma resposta hemodinâmica de oxigenação ocorre in vivo como resultado da regulação positiva da citocromo c oxidase e da hemoglobina, induzidas pelo tratamento com laser infravermelho.

O aumento do número de pacientes com hipossalivação provoca, necessariamente, o desenvolvimento de terapêuticas cuja eficácia e segurança necessitam continuamente serem pesquisadas e aprimoradas.

CONCLUSÃO

6. CONCLUSÃO

Os resultados deste ensaio clínico cross-over mostraram que a fotobiomodulação, seja ela local (sob glândulas salivares) ou vascular (sob artéria radial, promovendo efeito sistêmico) proporcionam diferença positiva no fluxo salivar de pacientes que apresentavam xerostomia medicamentosa.

Todos os pacientes relatavam boca seca, independente da presença de hipossalivação, e após a terapia relatavam melhora, sendo a fotobiomodulação uma terapia de baixo custo e sem efeitos colaterais, a conclusão deste trabalho é que essa terapia é fortemente indicada para tratamento da sintomatologia da xerostomia medicamentosa.

Estudos comparativos e longitudinais devem ser realizados para a obtenção de uma relação de causalidade.

CONFLITO DE INTERESSE:

Declaro não possuir conflito de interesse que possa interferir na imparcialidade deste trabalho científico.

REFERÊNCIAS

7. REFERÊNCIAS

1. Falcão DP, Mota LMH, Pires AL, Bezerra ACB. Sialometria: aspectos de interesse clínico. *Rev Brasileira Reumatologia* . 2013 ; 53 (6) : 525 – 531.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2013.03.001>
2. Hicks J, Garcia-Godoy F, Flaitz C. Biological factors in dental caries: role of saliva and dental plaque in the dynamic process of demineralization and remineralization (part 1). *J Clin Pediatr Dent*. 2003 Fall;28(1):47-52. doi: 10.17796/jcpd.28.1.yg6m443046k50u20. PMID: 14604142.
3. Gao X, Jiang S, Koh D, Hsu CY. Salivary biomarkers for dental caries. *Periodontol* 2000. 2016 Feb;70(1):128-41. doi: 10.1111/prd.12100. PMID: 26662487.
4. Pyati SA, Naveen Kumar R, Kumar V, Praveen Kumar NH, Parveen Reddy KM. Salivary Flow Rate, pH, Buffering Capacity, Total Protein, Oxidative Stress and Antioxidant Capacity in Children with and without Dental Caries. *J Clin Pediatr Dent*. 2018;42(6):445-449. doi: 10.17796/1053-4625-42.6.7. Epub 2018 Aug 7. PMID:30085875
5. Lima, D.P. et al. Saliva: reflection of the body. *Internatonal Journal of Infectious Diseases*,2010 march.<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2009.04.022>
6. Yoshizawa JM, Schafer CA, Schafer JJ, Farrell JJ, Paster BJ, Wong DT. Salivary biomarkers: toward future clinical and diagnostic utilities. *Clin Microbiol Rev*. 2013 Oct;26(4):781-91. doi: 10.1128/CMR.00021-13. PMID:24092855; PMCID: PMC3811231.
7. de Ameidá PDV, Rodrigues Johann ACB, Azevedo Alanis LR de, de Lima AAS, Trindade Grgio AM. Antidepressants: Side Effects in the Mouth [Internet]. *Oral Health Care - Pediatric, Research, Epidemiology and Clinical Practices*. InTech; 2012. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/37693>
8. Vetvik H, Grewal HMS, Haugen IL, Ahren C, Haneberg B. Mucosal antibodies can be measured in air-dried samples of saliva and feces. *J Immunol Methods* 1998;215(1):163-72.
9. Brandtzaeg P. Molecular and cellular aspects of the secretory immunoglobulin system. *APMIS - Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 1995;103(1):1-19.
10. Slavkin HC. Protecting the mouth against microbial infections. *J Am Dent Assoc* 1998;129(7):1025-30.
11. Externest D, Meckelein B, Schmidt MA, Frey A. Correlations between antibody immune responses at different mucosal effector sites are controlled by antigen type and dosage. *Elsevier Science* 2000;68(7):3830-9.
12. Buzalaf MA, Hannas AR, Kato MT. Saliva e erosão dentária. *J Appl Oral Sci*. 2012; 20 (5): 493–502. *Reveja*.
13. Hara AT, Zero DT. O potencial da saliva na proteção contra a erosão dentária. *Monogr Oral Sci*. 2014; 25 : 197–205. *Reveja*.
14. de Almeida P del V, Grégio AM, Machado MA, de Lima AA, Azevedo LR. Saliva composition and functions: a comprehensive review. *J Contemp Dent Pract*. 2008 Mar 1;9(3):72-80. PMID: 18335122.
15. Scully C. Drug effects on salivary glands: dry mouth. *Oral Dis*. 2003 Jul;9(4):165-76. doi: 10.1034/j.1601-0825.2003.03967.x. PMID: 12974516.
16. Catão, MHC. de V.; Souza, AON. de; Carvalho, ACH. de .; Oliveira, AC de .; Pinheiro, ECC. Treatment of xerostomy and hyposalivation in elderly patients. *Research, Society*

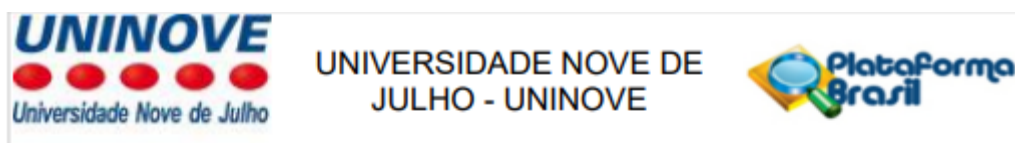
- and Development, [S. l.], v. 10, n. 8, p. e42510817427, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i8.17427.
17. Pedersen AML, Sørensen CE, Proctor GB, Carpenter GH, Ekström J. Salivary secretion in health and disease. *J Oral Rehabil.* 2018 Sep;45(9):730-746. doi: 10.1111/joor.12664. Epub 2018 Jun 25. PMID: 29878444.
 18. Izairi A, Pandilova M. The Impact of Certain Conditions And Medications on The Production And Secretion of Saliva. *IOSR Journal of Nursing and Health Science (IOSR-JNHS)* e-ISSN: 2320–1959.p- ISSN: 2320–1940 Volume 6, Issue 6 Ver. VIII. (Nov.- Dec .2017), PP 69-74
 19. Dangore-Khasbage S, Khairkar PH, Degwekar SS, Bhowate RR, Bhake AS, Singh A, Lohe VK. Prevalence of oral mucosal disorders in institutionalized and non-institutionalized psychiatric patients: a study from AVBR Hospital in central India. *J Oral Sci.* 2012 Mar;54(1):85-91. doi: 10.2334/josnurd.54.85. PMID: 22466891.
 20. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva: World Health Organization; 2017
 21. Kossioni, A., Kossionis, G. E., & Polychronopoulou, A. (2013). Variation in oral health parameters between older people with and without mental disorders. *Special Care in Dentistry*, 33(5), 232–238. doi:10.1111/scd.12004
 22. Zaclikevis MV, D'Agulham AC, Bertassoni LE, Machado MA, de Lima AA, Grégio AM, Azevedo-Alanis LR. Effects of benzodiazepine and pilocarpine on rat parotid glands: histomorphometric and sialometric study. *Med Chem.* 2009 Jan;5(1):74-8. doi: 10.2174/157340609787049262. PMID: 19149652.
 23. Borahan, M. O.; Pekiner, F. N.; Atalay, T. Evaluation of effects of the psychological factors on saliva. *Journal of Marmara University Institute of Health Sciences, Istanbul*, v. 2, supl. 1, 2012.
 24. Cho MA, Ko JY, Kim YK, Kho HS. Salivary flow rate and clinical characteristics of patients with xerostomia according to its aetiology. *J Oral Rehabil.* 2010 Mar;37(3):185-93. doi: 10.1111/j.1365-2842.2009.02037.x. Epub 2009 Dec 1. PMID: 20002531.
 25. Odilon NN, Santana TB, Lamberti PLR, Campos EJ. Avaliação do fluxo salivar e capacidade tampão da saliva de pacientes psiquiátricos em uso de agentes psicotrópicos. *Rev. Ciênc. Méd. Biol., Salvador*, v. 16, n. 3, p. 350-355, set./dez. 2017
 26. Fleming M, Craigs CL, Bennett MI. Palliative care assessment of dry mouth: what matters most to patients with advanced disease? *Support Care Cancer.* 2020 Mar;28(3):1121-1129. doi: 10.1007/s00520-019-04908-9
 27. Almeida JP, Kowalski LP. Pilocarpine used to treat xerostomia in patients submitted to radioactive iodine therapy: a pilot study. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2010 Sep-Oct;76(5):659-62. doi: 10.1590/S1808-86942010000500021. PMID: 20963353; PMCID: PMC9450753.
 28. Genovese WJ. Laser de baixa intensidade: aplicações terapêuticas em odontologia. São Paulo: Editora Santos; 2007
 29. Coíazza AV, Joíge J, Kuíachi C, Bagnato VS. Photobiomodulation on the angiogenesis of skin wounds in iats using diffeíent light souíces. *Photomed Laser Suíg.* 2007 Apí;25(2):102-6. doi: 10.1089/pho.2006.2011. PMID: 17508845.
 30. El Mobaddeí M, Faiíhat F, El Mobaddeí W, Nammouí S. Photobiomodulation l'heíapy in the íeatment of Oíal Mucositis, Dysphagia, Oíal Díyness, l'aste Alteíation, and Buíning Mouth Sensation Due to Canceí l'heíapy: A Case Séíes. *Int J Enviíon Res Public Health.*

- 2019 Nov 15;16(22):4505. doi: 10.3390/ijeiph16224505. PMID: 31731594; PMCID: PMC6888207.
31. Brugnera Júnior A, Pinheiro ALB. Lasers na odontologia moderna. São Paulo:Pancast, 1998.
 32. Huang YY, Chen AC, Carroll JD, Hamblin MR. Biphasic dose response in low level light therapy. Dose Response. 2009 Sep 1;7(4):358-83. doi: 10.2203/dose-response.09-027.Hamblin. PMID: 20011653; PMCID: PMC2790317.
 33. Simões A, de Campos L, de Souza DN, de Matos JA, Freitas PM, Nicolau J. Laser phototherapy as topical prophylaxis against radiation-induced xerostomia. Photomed Laser Surg. 2010 Jun;28(3):357-63. doi: 10.1089/pho.2009.2486. PMID: 19814701.
 34. Caruso-Davis MK, Guillot TS, Podichetty VK, Mashtalir N., Dhurandhar NV, Dubuisson O., Yu Y., Greenway FL Eficácia da terapia a laser de baixo nível para contorno corporal e redução de gordura localizada. Obes. Surg. 2011; 21 : 722– 729. doi: 10.1007 / s11695-010-0126-y
 35. Hamblin MR Fotobiomodulação para lesão cerebral traumática e acidente vascular cerebral. J. Neurosci. Res. 2018; 96 : 731–743. doi: 10.1002 / jnr.24190
 36. De Freitas LF, Hamblin MR Proposed Mechanisms of Photobiomodulation or Low-Level Light Therapy. IEEE J. Sel. Topo. Quantum Electron. 2016; 22 : 7000417. doi: 10.1109 / JSTQE.2016.2561201.
 37. Komarova SV, Ataullakhanov FI, Globus RK Bioenergética e potencial transmembrana mitocondrial durante a diferenciação de osteoblastos cultivados. Sou. J. Physiol. Cell Physiol. 2000; 279 : C1220 – C1229. doi: 10.1152 / ajpcell.2000.279.4.C1220.
 38. Kim JE, Woo YJ, Sohn KM, Jeong KH, Kang H. Wnt / β -catenina e ativação da via ERK: Um possível mecanismo de terapia de fotobiomodulação com diodos emissores de luz que regulam a proliferação decélulas da bainha externa da raiz humana. Lasers Surg. Med. 2017; 49 : 940–947. doi: 10.1002 / lsm.22736.
 39. Carroll JD, Milward MR, Cooper PR, Hadis M, Palin WM. Developments in low level light therapy (LLLT) for dentistry. Dent Mater. 2014 May;30(5):465-75. doi: 10.1016/j.dental.2014.02.006. Epub 2014 Mar 21. PMID: 24656472.
 40. Zecha JA, Raber-Durlacher JE, Nair RG, Epstein JB, Sonis ST, 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 1: mechanisms of action, dosimetric, and safety considerations. Support Care Cancer. 2016 Jun;24(6):2781-92. doi: 10.1007/s00520-016-3152-z. Epub 2016 Mar 16.
 41. Lončar B, Stipetić MM, Baričević M, Risović D. The effect of low-level laser therapy on salivary glands in patients with xerostomia. Photomed Laser Surg. 2011 Mar;29(3):171-5. doi: 10.1089/pho.2010.2792. Epub 2010 Nov 6. PMID: 21054200.
 42. Nemeth L, Groselj M, Golez A, Arhar A, Frangez I, Cankar K. The impact of photobiomodulation of major salivary glands on caries risk. Lasers Med Sci. 2020 Feb;35(1):193-203. doi: 10.1007/s10103-019-02845-x. Epub 2019 Jul 19. PMID: 31325124
 43. Brzak BL, Cigić L, Baričević M, Sabol I, Mravak-Stipetić M, Risović D. Different Protocols of Photobiomodulation Therapy of Hyposalivation. Photomed Laser Surg. 2018 Feb;36(2):78-82. doi: 10.1089/pho.2017.4325. Epub 2017 Oct 12. PMID: 29022754.

44. Louzeiro GC, Cherubini K, de Figueiredo MAZ, Salum FG. Effect of photobiomodulation on salivary flow and composition, xerostomia and quality of life of patients during head and neck radiotherapy: a short term follow-up: A randomized controlled clinical trial. *J Photochem Photobiol B*. 2020 Aug; 209:111933. doi:10.1016/j.jphotochem.2020.111933. Epub 2020 Jun 13. PMID: 32570059
45. Fidelix T, Czapkowski A, Azjen S, Andriolo A, Neto PH, Trevisani V. Low-Level laser therapy for xerostomia in primary Sjögren's syndrome: A randomized trial. *Clin Rheumatol*. 2018 Mar; 37(3): 729-736. doi: 10.1007/s10067-017-3898-9. Epub 2017 Nov 9. PMID: 29119483
46. Karu T. Photobiology of low-power laser effects. *Health physics*. 1989; 56(5):691-704. Epub 1989/05/01.
47. Xu Y, Lin Y, Gao S. Study on the selection of laser wavelengths in the intravascular low-level laser irradiation therapy. *Lasers Med Sci*. 2015 May; 30(4):1373-6. doi: 10.1007/s10103-015-1732-7. Epub 2015 Mar 24. PMID: 25800533.
48. M. Weber, "The intravenous laser blood irradiation. Introduction of a new therapy," in *Lasers in Medicine, Science and Praxis*, Z. Simunovic, Ed., pp. 664–706, Zrinski Printery Publishing House, Čakovec, Croatia, 2009
49. Burduli NM, Tadtava DIa. [The influence of intravenous laser therapy on prostaglandin E2 and F2-alpha dynamics and the state of microcirculation in the patients presenting with gastroesophageal reflux disease]. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult*. 2012 Nov-Dec; 6(6):17-20. Russian. PMID: 23373291.
50. Chamusca, FV, Reis S, Lemaire, D, Medrado A. Mediadores do efeito sistêmico do processo inflamatório e terapias fotobiomoduladoras: uma revisão de literatura. *Ver Ciências Médicas e Biológicas*. 2012; V.11(111):70–8. doi.org/10.9771/cmbio.v11i1.5705
51. Sousa, A. S., Silva, J. F., Pavesi, V. C. S., Carvalho, N. A., Ribeiro-Júnior, O., Varelis, M. L. Z., Deana, A. M. (2019). Photobiomodulation and salivary glands: a systematic review. *Lasers in Medical Science*. doi:10.1007/s10103-019-02914-1
52. Gonnelli FAS, Palma LF, Giordani AJ, Deboni ALS, Dias RS, Segreto RA, Segreto HRC. Laser de baixa potência para prevenção de hipofluxo salivar em pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço após radioterapia e quimioterapia. *Radiol Bras*. 2016 Mar/Abr; 49(2):86–91
53. Saleh J, Figueiredo MA, Cherubini K, Braga-Filho A, Salum FG. Effect of low-level laser therapy on radiotherapy-induced hyposalivation and xerostomia: a pilot study. *Photomed Laser Surg*. 2014 Oct; 32(10):546-52. doi: 10.1089/pho.2014.3741. PMID: 25302460.
54. Mikhaylov VA. The use of Intravenous Laser Blood Irradiation (ILBI) at 630-640 nm to prevent vascular diseases and to increase life expectancy. *Laser Ther*. 2015 Mar 31; 24(1):15-26. doi: 10.5978/islm.15-OR-02. PMID: 25941421; PMCID: PMC4416141.
55. Navazesh M, Christensen CM. Uma comparação de repouso de boca inteira e procedimentos de medição salivar estimulada. *J Dent Res* 1982; 61 :1158–62.
56. Vieira KA, Bastos CM, Vitor MGC, et al. Uso da terapia a laser de baixa potência em crianças de 1 a 5 anos com desnutrição energético-protéica: um ensaio clínico. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (17): e0538. doi: 10.1097 / MD.00000000000010538.
57. Garcia LB, Bulla JR, Kotaka CR, et al. Testes bacteriológicos e salivares para avaliação do risco de cárie. *Rev bras anal Clin* 2009; 41 : 69–76.

58. Golpasand Hagh L., Zakavi F, Ansarifar S, et al. Associação de cárie dentária e sIgA salivar com tabagismo . Aust Dent J 2013; 58 : 219–23.
59. Solé D, Zaha MM, Leser PG, et al. Níveis de IgA na saliva de indivíduos normais e atópicos, determinados por anticorpos anti-IgA secretores e antígeno sérico . Rev Bras Alerg Imunol 1987; 10 : 120–5
60. Bull SA, Hunkeler EM, Lee JY, Rowland CR, Williamson TE, Schwab JR, Hurt SW. Discontinuing or switching selective serotonin-reuptake inhibitors. Ann Pharmacother. 2002 Apr;36(4):578-84. doi: 10.1345/aph.1A254. PMID: 11918502
61. Timofeyev, V. T., Poryadin, G. V., & Goloviznin, M. V. (2001). Laser irradiation as a potential pathogenetic method for immunocorrection in rheumatoid arthritis. Pathophysiology, 8(1), 35–40. doi:10.1016/s0928-4680(00)00059-6
62. Momenzadeh S, Abbasi M, Ebadifar A, Aryani M, Bayrami J, Nematollahi F. The intravenous laser blood irradiation in chronic pain and fibromyalgia. J Lasers Med Sci. 2015 Winter;6(1):6-9. PMID: 25699161; PMCID: PMC4329142.
63. Huang SF, Tsai YA, Wu SB, Wei YH, Tsai PY, Chuang TY. Effects of intravascular laser irradiation of blood in mitochondria dysfunction and oxidative stress in adults with chronic spinal cord injury. Photomed Laser Surg. 2012 Oct;30(10):579-86. doi: 10.1089/pho.2012.3228.
64. Kazemikhoo, N., Sarafnejad, A.F., Ansari, F. et al. Modifying effect of intravenous laser therapy on the protein expression of arginase and epidermal growth factor receptor in type 2 diabetic patients. Lasers Med Sci 31, 1537–1545 (2016). <https://doi.org/10.1007/s10103-016-2012-x>
65. Golež A, Frangež I, Cankar K, Frangež HB, Ovsenik M, Nemeth L. Effects of low-level light therapy on xerostomia related to hyposalivation: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. Lasers Med Sci. 2022 Mar;37(2):745-758. doi: 10.1007/s10103-021-03392-0. Epub 2021 Aug 19. PMID: 34409539.
66. Plavnik LM, De Crosa ME, Malberti AI. Effect of low-power radiation (helium/neon) upon submandibular glands. J Clin Laser Med Surg. 2003 Aug;21(4):219-25. doi: 10.1089/104454703768247792. PMID: 13678459.
67. Abueva C. Photobiomodulation Therapy in the Treatment of Salivary Dysfunction. Medical Lasers 2022;11:15-20. doi.org/10.25289/ML.2022.11.1.15
68. Wu, Pin & Penn, I-Wen & Lin, Pei & Wang, Jia & Chuang, Eric & Wu, Szu & Chuang, Tien. (2018). Effects of Intravenous Laser Irradiation of Blood on Pain, Function and Depression of Fibromyalgia Patients. General Medicine: Open Access. 06. 10.4172/2327-5146.1000310.
69. Moskvina SV. Low-Level Laser Therapy in Russia: History, Science and Practice. J Lasers Med Sci. 2017 Spring;8(2):56-65. doi: 10.15171/jlms.2017.11. Epub 2017 Mar 28. PMID: 28652897; PMCID: PMC5474383.
70. Xavier M, David DR, de Souza RA, Arrieiro AN, Miranda H, Santana ET, Silva JA Jr, Salgado MA, Aimbire F, Albertini R. Anti-inflammatory effects of low-level light emitting diode therapy on Achilles tendinitis in rats. Lasers Surg Med. 2010 Aug;42(6):553-8. doi: 10.1002/lsm.20896. PMID: 20662032.
71. Wang, X., Tian, F., Soni, S. et al. Interplay between up-regulation of cytochrome-c-oxidase and hemoglobin oxygenation induced by near-infrared laser. Sci Rep 6, 30540 (2016). <https://doi.org/10.1038/srep30540>

ANEXO I – Termo de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITO DA FOTOBIMODULAÇÃO NO FLUXO, PH E NÍVEL DE IMUNOGLOBULINA SALIVAR EM INDIVÍDUOS COM XEROSTOMIA: ENSAIO CLÍNICO CONTROLADO E RANDOMIZADO

Pesquisador: ANA CAROLINA SANTOS MENEZES BARROS

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 55508922.7.0000.5511

Instituição Proponente: ASSOCIACAO EDUCACIONAL NOVE DE JULHO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.305.375

Apresentação do Projeto:

As informações contidas nos campos Apresentação do projeto, Objetivo da pesquisa, Avaliação dos riscos e benefícios foram retiradas do documento PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1890981.PDF de 15/03/2022 em que se lê no item resumo:

Medicamentos para tratamento de depressão e ansiedade frequentemente apresentam como efeito colateral a hipossalivação ou xerostomia. A saliva, que está diretamente relacionada à ocorrência de cárie, periodontite, infecções fúngicas e bacterianas, é responsável pela homeostase da cavidade bucal. Essas situações comprometem a qualidade de vida da população e estratégias de prevenção e tratamento precisam ser estudadas e desenvolvidas. Estudos usando a fotobiomodulação tem se mostrado promissores na melhoria de alguns parâmetros salivares. O objetivo deste estudo é comparar o efeito da fotobiomodulação com protocolos de laser infravermelho nas glândulas salivares e ILIB terapia nos parâmetros salivares de indivíduos com xerostomia medicamentosa. A amostra será composta de 30 adultos, com dentição hígida, entre 18 e 45 anos de idade, que serão divididos em 2 grupos, com 15 participantes em cada grupo, sendo G1 aplicação do laser nas glândulas salivares e G2 aplicação do laser na artéria radial (ILIB). A saliva será coletada, o volume será medido e o fluxo salivar determinado (ml/min). As

Endereço: VERGUEIRO nº 235/249

Bairro: LIBERDADE

CEP: 01.504-001

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3385-9010

E-mail: comitedeetica@uninove.br

ANEXO II – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para Participação em Pesquisa Clínica:

Nome do participante: _____

Endereço: _____

Telefone para contato: _____ Cidade: _____ CEP: _____

E-mail: _____

O Sr.(a) está sendo convidado a participar de uma pesquisa. As informações sobre a pesquisa e sua participação estão abaixo:

1. Título do Trabalho Experimental: Efeito Da Fotobiomodulação Com Led E Laser No Fluxo, Ph E Nível De Imunoglobulina Salivar: Ensaio Clínico Controlado E Randomizado

2. Objetivo: Comparar o efeito da aplicação da luz laser aplicada em duas maneiras (no punho ou na região das glândulas salivares) para melhora de xerostomia (boca seca) e a qualidade da saliva em pacientes que fazem uso de medicação para ansiedade/depressão.

3. Justificativa: Muitas pessoas relatam durante o uso contínuo de alguns medicamentos o efeito colateral de diminuição da saliva. Sabendo da importância da saliva para a saúde bucal, pretendemos verificar se a luz laser aplicada no pulso pode ajudar a minimizar esse sintoma, promovendo maior conforto para o paciente, pois já há estudos comprovando a eficácia dessa luz quando aplicada diretamente na região das glândulas.

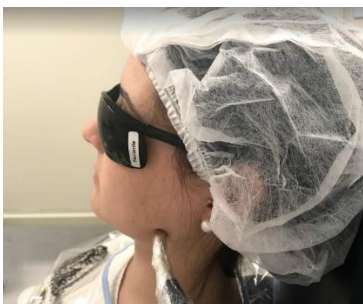
4. Procedimentos da Fase Experimental:

Nesta pesquisa você precisará responder a um questionário (de aproximadamente 5 minutos) para ver se o seu sintoma se enquadra no objeto da pesquisa. Em seguida, você precisará comparecer em data agendada na Universidade UNINOVE-Vergueiro ou em meu consultório particular em São Roque para coleta de uma amostra da sua saliva (para análise de qualidade, bem como a quantidade da sua saliva); iniciaremos o tratamento de aplicação de acordo com o grupo que você for sorteado, podendo ser A) grupo com emissão de laser na região das glândulas salivares – como na primeira foto - B) grupo com uma pulseira que emite laser

na região do punho - como na segunda foto – por 30 minutos. Em seguida faremos novas coletas da saliva sendo elas: imediatamente após o término das aplicações, 30 minutos após e depois de 7 dias. Você está sendo convidado a participar desta

pesquisa para verificarmos se os tratamentos com luzes podem ser igualmente eficazes na melhora desses marcadores salivares.

A) Grupo FBML



B) Grupo FBMV



Faremos um sorteio para saber se você irá receber a aplicação no local das glândulas ou no pulso. E não se preocupe, ela não fará mal a sua pele, não queimará, não provoca dor e nós usaremos óculos específicos para proteger os olhos durante o tratamento.

Usaremos uma película (filme plástico – tipo Magipack) descartável no equipamento bem como higienização com álcool 70% todas as vezes antes das aplicações. A aplicação da luz levará em torno de 30 minutos. Você não precisará interromper o uso de nenhuma medicação do seu costume, você seguirá as recomendações do seu médico normalmente.

Ao final da pesquisa, vamos descobrir qual foi o melhor tratamento, e caso você não tenha feito o melhor, faremos o tratamento novamente em você.

5.Desconforto ou Riscos Esperados: Nos questionários pode ter alguma pergunta que você se sinta constrangido em responder. É raro, mas você poderá ter alguma sensibilidade durante a aplicação da luz, sendo que, qualquer manifestação de desconforto, o procedimento será suspenso.

6. Medidas protetivas aos riscos: Usaremos óculos de proteção específicos para os olhos e proteção de contaminação com uma película (filme plástico transparente) descartável embaixo da mesma para evitar o contato direto com a pele. Caso você se sinta constrangido com alguma pergunta do questionário, você não precisará responder. Se você sentir alguma sensibilidade durante a aplicação da luz, nós iremos interromper imediatamente o tratamento.

7. Benefícios da Pesquisa: O uso da luz no local das glândulas ou no punho poderá melhorar a qualidade da sua saliva e conseqüentemente sua saúde bucal.

8. Métodos Alternativos Existentes: Você poderá optar pelo tratamento alternativo que é a utilização de medicamentos estimulantes de saliva ou uso de saliva artificial.

9. Retirada do Consentimento: Você pode, a qualquer momento, desistir de nos ajudar nesta pesquisa, sem ter nenhum problema para você. Você é livre para decidir se quer ou não continuar, se não gostar, se não se sentir bem e não for aquilo que você imaginou, se tiver medo ou algo assim.

10. Garantia do Sigilo: Você pode ficar tranquilo, pois os seus dados aqui fornecidos nunca serão divulgados (nome, telefone, endereço etc). As informações relacionadas a esta pesquisa poderão ser vistas somente por pessoas autorizadas como a **pesquisadora e a dentista**. Poderemos usar as fotos do seu tratamento em aulas, revistas ou livros científicos. No entanto, se qualquer informação ou imagem for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma de código para que a sua identidade seja preservada e mantida sua confidencialidade. O material ficará sob a responsabilidade da pesquisadora principal por um período de 5 anos e após esse tempo, serão destruídos.

11. Formas de Ressarcimento das Despesas decorrentes da Participação na pesquisa: Você não receberá nenhum valor em dinheiro para participar dessa pesquisa e não terá despesas com o tratamento.

Se houver algum dano decorrente da pesquisa, você terá direito a solicitar indenização através das vias judiciais (Resolução CNS nº. 510/16, Artigo 17, Inciso IX).

12. Local da Pesquisa:

1) UNINOVE da Unidade Vergueiro (Clínica Odontológica) - Rua Vergueiro 235/249 - São Paulo, Brasil. CEP: 01504-001

2) CLÍNICA INTEGRAL (Clínica de Saúde) - Avenida Antonino Dias Bastos 886 - São Roque/SP, Brasil. CEP: 18130-351

Email para contato : acarolinamenezes@uni9.edu.br (19)997486549
larajmotta@terra.com.br (11) 99882-9511

13. Se você tiver dúvidas sobre os seus direitos como participante de pesquisa, você pode contatar também o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP/UNINOVE) da Universidade Nove de Julho, pelo telefone 3385-9010. O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) é um colegiado interdisciplinar e independente, que deve existir nas instituições que realizam pesquisas envolvendo seres humanos no Brasil, criado para defender os interesses dos participantes de pesquisas em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento das pesquisas dentro dos padrões éticos (Normas e Diretrizes Regulamentadoras da Pesquisa envolvendo Seres Humanos – Res. CNS nº 466/12 e Res. CNS 510/2016). O Comitê de Ética é responsável pela avaliação

e acompanhamento dos protocolos de pesquisa no que corresponde aos aspectos éticos. Endereço do Comitê de Ética da Uninove: Rua. Vergueiro nº 235/249 – 12º andar – Liberdade – São Paulo – SP CEP. 01504-001. Telefone: 3385-9010. E-mail: comitedeetica@uninove.br

Horários de atendimento do Comitê de Ética: segunda-feira a sexta-feira – Das 11h30 às 13h00 e Das 15h30 às 19h00

14. Nome Completo e telefones dos Pesquisadores (Orientador e Aluno) para Contato:

Prof. Dr. Lara Jansiski Motta - (011) 998829511

Ana Carolina Santos Menezes Barros – (019) 997486549

Rua Vergueiro, 235/249 – 3º subsolo - Liberdade – São Paulo – SP CEP. 01504-001.

e-mail: larajmotta@uni9.pro.br acarolinamenezes@uni9.edu.br

15. Eventuais intercorrências que vierem a surgir no decorrer da pesquisa poderão ser discutidas pelos meios próprios.

São Paulo, de de

16. Consentimento Pós-Informação:

Eu, _____, após leitura e compreensão deste termo de informação e consentimento, entendo que minha participação é voluntária, e que posso sair a qualquer momento do estudo, sem prejuízo algum. Confirmo que recebi uma via deste termo de consentimento, e autorizo a realização do trabalho de pesquisa e a divulgação dos dados obtidos somente neste estudo no meio científico. Depois de conhecer e entender os objetivos, procedimentos metodológicos, riscos e benefícios da pesquisa, bem como estar ciente da necessidade do uso de imagem (fotografia) e/ou depoimento, especificados no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), **AUTORIZO**, através deste termo, a pesquisadora Professora Lara Jansiski Motta do projeto de pesquisa intitulado **Efeito Da Fotobiomodulação Com Led E Laser No Fluxo, Ph E Nível De**

Imunoglobulina Salivar: Ensaio Clínico Controlado E Randomizado

a realizar fotos e/ou vídeos minhas, que serão necessárias sem quaisquer obrigações financeiras a nenhuma das partes.

Ao mesmo tempo, **LIBERO** a utilização destas fotos e/ou vídeos (suas respectivas cópias) e/ou depoimentos somente para fins científicos e de estudos (livros, artigos e slides), em favor da pesquisa anteriormente citada, porém não deve haver identificação por nome ou qualquer outra forma.

Por ser a expressão da minha vontade assino a presente autorização, cedendo, a título gratuito, todos os direitos decorrentes dos elementos por mim fornecidos.

Assinatura do Participante

(Todas as folhas devem ser rubricadas pelo participante da pesquisa)

17. Eu, _____ (Pesquisador do responsável desta pesquisa), certifico que:

a) Esta pesquisa só terá início após a aprovação do(s) referido(s) Comitê(s) de Ética em Pesquisa o qual o projeto foi submetido.

b) Considerando que a ética em pesquisa implica o respeito pela dignidade humana e a proteção devida aos participantes das pesquisas científicas envolvendo seres humanos;

c) Este estudo tem mérito científico e a equipe de profissionais devidamente citados neste termo é treinada, capacitada e competente para executar os procedimentos descritos neste termo;

Lara Jansiski Motta

Pesquisador responsável

Ana Carolina Santos Menezes Barros

Pesquisador responsável

ANEXO III – Ficha de avaliação e Questionário de Xerostomia

ANAMNESE

Nome: _____

Data de Nascimento: _____ CPF: _____

Contato: _____

1) Quando foi o seu último tratamento odontológico?

2) Faz tratamento médico?

3) Faz uso de medicação? Qual(is)?

4) Há quanto tempo?

5) Já fez uso de outra medicação? Qual?

6) Tem alergia há algum medicamento?

7) Sua gengiva sangra com frequência?

8) Tem algum hábito?

9) Fuma? Quantos cigarros por dia em média?

10) Assinale a frente caso apresente alguma das doenças a seguir:

() Diabetes | () Hipertensão | () Problemas Cardíacos | () Tuberculose

() Problemas Respiratórios | () Problemas Circulatórios | () Problemas Renais
 () Tuberculose | () Reumatismo ou Artrite Reumatoide | () Enxaqueca

11) Teve algum desmaio, ataque nervoso, epilepsia ou convulsão?

12) Sente sua boca seca constantemente?

13) Preencha o quadro abaixo de acordo com os seus sintomas:

XEROSTOMIA				
Itens		Nunca	Ocasionalmente	Sempre
1	Bebe um pouco de líquido para ajudar na deglutição dos alimentos			
2	Sente a boca seca durante as refeições			
3	Levanta a noite para tomar líquidos			
4	Sente a boca seca			
5	Tem dificuldade em comer alimentos secos			
6	Chupa balas ou guloseimas para aliviar a boca seca			
7	Tem dificuldades para deglutir certos alimentos			
8	Sente a pele da face seca			
9	Sente os olhos secos			
10	Sente os lábios secos			
11	Sente o interior do meu nariz seco			
Pontuação				
Opções de respostas: Nunca=1, Ocasionalmente=2, Sempre=3				

ANEXO IV- CONSORT

CONSORT'2010'checklist'of'information'to'include'when'reporting'a'randomised'trial*

Section/Topic	Item Nº	Checklist	Reported on page Nº
Title and abstract	1a	Identification as a randomised trial in the title	1
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	6
Introduction			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	13-21
	2b	Specific objectives or hypotheses	23
Methods			
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	24
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	25
	4b	Settings and locations where the data were collected	24
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	26-31
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	34
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	
Sample size	7a	How sample size was determined	25,26
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	
Randomisation:			
Sequence Generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	24
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	24
Allocation			
concealment			
mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	24
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	24
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	32
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	32
Results			
Participant flow			
(a diagram is strongly recommended)			
	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	27
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	27
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	25

	14b Why the trial ended or was stopped	
Baseline data	15 A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	34
Numbers analysed assigned groups	16 For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	34
Outcomes and estimation	17a For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	35
	17b For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	
Ancillary analyses	18 Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	
Harms	19 All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	
Discussion		
Limitations	20 Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	
Generalisability	21 Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	41-43
Interpretation	22 Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	41-43
Other information		
Registration	23 Registration number and name of trial registry	52
Protocol	24 Where the full trial protocol can be accessed, if available	
Funding	25 Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	