



FACULDADE DE ENFERMAGEM E MEDICINA NOVA ESPERANÇA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

**IMPACTO DA FOTOBIMODULAÇÃO NA HIPOSSALIVAÇÃO INDUZIDA POR
RADIOTERAPIA: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA**

MARIA ALANA DE SOUZA

JOÃO PESSOA-PB
2022

MARIA ALANA DE SOUZA

**IMPACTO DA FOTOBIMODULAÇÃO NA HIPOSSALIVAÇÃO INDUZIDA POR
RADIOTERAPIA: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a Faculdade Nova Esperança como parte dos requisitos exigidos para conclusão do curso de Bacharel em Odontologia.

Orientador: Profa. Dra. Hellen Bandeira de Pontes Santos

JOÃO PESSOA-PB

2022

MARIA ALANA DE SOUZA

**IMPACTO DA FOTOBIMODULAÇÃO NA HIPOSSALIVAÇÃO INDUZIDA POR
RADIOTERAPIA: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Faculdade Nova Esperança, como parte das
exigências para obtenção do título de Cirurgiã-
dentista.

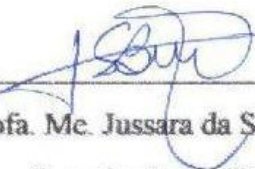
João Pessoa, 01 de junho de 2022.

BANCA EXAMINADORA



Profa. Dra. Hellen Bandeira de Pontes Santos

Orientadora – FACENE



Profa. Me. Jussara da Silva Barbosa

Examinadora - FACENE



Profa. Dra. Isabella Jardelino Dias

Examinadora- FACENE

S716i

Souza, Maria Alana de

Impacto da fotobiomodulação na hipossalivação induzida por radioterapia: revisão integrativa da literatura / Maria Alana de Souza. – João Pessoa, 2022.

21f.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Hellen Bandeira de Pontes Santos.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Faculdade Nova Esperança - FACENE

AGRADECIMENTOS

A Deus cuja presença me dá forças para enfrentar os desafios e adversidades da vida. Por me capacitar, dar-me sabedoria e ser minha fortaleza e alicerce em todos os momentos. Por sua infinita graça e misericórdia derramada sobre mim. Por seu cuidado constante e se fazer sempre presente em minha vida.

Aos meus pais José Félix e Maria de Lourdes que sempre se fizeram presente em todas as etapas mais importantes da minha vida, eles me ensinaram, desde cedo, o valor do conhecimento e que nunca devo desistir dos meus sonhos. Além disso, mesmo com toda dificuldade financeira, não mediram esforços para me proporcionar sempre o melhor. Os melhores estudos, as melhores escolas e a melhor faculdade. Sempre com muito amor, carinho e apoio, instruíram-me com princípios a buscar sempre o melhor de mim.

Aos meus irmãos Miguel Alan e Raissa Regina, os quais cativo um grande amor e zelo.

Aos meus avós Severina Rodriguês, Luiz Rodriguês, Inês Maria e José Félix que são minha maior inspiração. Alegro-me em ser motivo de orgulho para vocês.

À minha orientadora Profa. Dra. Hellen Bandeira de Pontes Santos por quem tenho grande admiração e me identifico muito. Por todo apoio, conhecimento, orientação, dedicação, paciência, conversas, conselhos, incentivos e amizade sincera, que foram imprescindíveis para a construção deste trabalho. A qual não me deixou desistir nos momentos em que me senti incapaz. Foi uma honra poder partilhar de momentos de aprendizado ao seu lado durante minha jornada como estudante. A senhora é minha inspiração.

Aos meus amigos Gabrielle Veloso, Pedro Henrique e Schirghlander Araújo que sempre estiveram ao meu lado, pelo apoio, conversas, conselhos e incentivos nos momentos difíceis e amizade sincera demonstrada durante todo curso.

Aos colegas de curso, pacientes e professores, que contribuíram para minha evolução pessoal e profissional.

À professora Amanda Lira, a qual demonstrou uma amizade verdadeira e sempre esteve disposta a me ajudar, mostrando que eu sou capaz e só precisava confiar mais em mim.

À professora Mara Ilka a quem sou eternamente grata por muitas vezes me ouvir desabafar e por sua indicação ter me feito conseguir o primeiro emprego como cirurgiã-dentista.

Aos professores integrantes da banca examinadora, por contribuírem de forma tão significativa com este trabalho.

A todos que, de alguma forma, contribuíram nesta jornada. Meu imenso carinho e gratidão.

RESUMO

A hipossalivação é muito comum nos pacientes que são submetidos ao tratamento de radioterapia contra o câncer de cabeça e pescoço, pois, na grande maioria das vezes, as glândulas salivares estão dentro do campo de radiação, com isso sofrem danos que, dependendo da dose e da intensidade, são considerados reversíveis. A fotobiomodulação tem sido muito utilizada para o tratamento das disfunções das glândulas salivares, por ter uma ação eficaz na estimulação do fluxo salivar, aumentando a taxa de proteína na glândula parótida, modulando os sistemas antioxidantes, estabelecendo o manejo glicêmico nas glândulas salivares. Isso reduz a concentração de lipídios nestes tecidos e aumentando a reprodução de células mioepiteliais. Diante do exposto, o presente estudo tem o objetivo de realizar uma revisão integrativa da literatura sobre os efeitos da fotobiomodulação em pacientes com hipossalivação induzida por radioterapia. Foi realizada uma busca eletrônica nas bases de dados *PubMed* e *Lilacs*. Foram adotados como critérios de inclusão: a) estudos que envolvessem indivíduos que estavam sob tratamento oncológico com radioterapia que apresentassem hipossalivação e tivessem realizado a fotobiomodulação e, b) artigos nos idiomas português, inglês e espanhol. Como critérios de exclusão: a) trabalhos que envolviam indivíduos não submetidos à tratamento radioterápico e que apresentaram hipossalivação relacionada a qualquer outro fator não oncológico, e b) estudos *in vitro*. De acordo com a literatura consultada, podemos concluir que o uso da fotobiomodulação consegue reduzir o índice de hipossalivação e xerostomia induzida pela radiação emitida durante o tratamento de câncer de cabeça e pescoço.

Palavras-chave: Terapia com Luz de Baixa Intensidade. Hipossalivação. Radioterapia.

ABSTRACT

Hyposalivation is very common in patients undergoing radiotherapy treatment for head and neck cancer, because, in most cases, the salivary glands are within the radiation field, thus suffering damage that, depending on the dose and intensity, are considered reversible. Photobiomodulation has been widely used for the treatment of salivary gland disorders, as it has an effective action in stimulating salivary flow, increasing the rate of protein in the parotid gland, modulating antioxidant systems, establishing glycemic management in the salivary glands. This reduces the concentration of lipids in these tissues and increases the reproduction of myoepithelial cells. Given the above, the present study aims to carry out an integrative review of the literature on the effects of photobiomodulation in patients with radiotherapy-induced hyposalivation. An electronic search was performed in the PubMed and Lilacs databases. The following inclusion criteria were adopted: a) studies involving individuals undergoing cancer treatment with radiotherapy who presented hyposalivation and had undergone photobiomodulation, and b) articles in Portuguese, English and Spanish. As exclusion criteria: a) studies involving individuals not submitted to radiotherapy treatment and who presented hyposalivation related to any other non-oncological factor, and b) in vitro studies. According to the literature consulted, we can conclude that the use of photobiomodulation can reduce the rate of hyposalivation and xerostomia induced by radiation emitted during the treatment of head and neck cancer.

Keywords: Low Intensity Light Therapy. Hyposalivation. Radiotherapy.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	09
2 MATERIAIS E MÉTODOS	10
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	11
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	17
REFERÊNCIAS.....	18

1 INTRODUÇÃO

A radioterapia (RT) é um tipo de terapia que emite radiação ionizante, muito utilizada no tratamento de pacientes com neoplasias malignas de cabeça e pescoço, sexto tipo de câncer que mais acomete a população em todo o mundo¹. A fotobiomodulação tem sido utilizada como uma maneira de contribuir na terapêutica contra as sequelas da radioterapia no tratamento de câncer de cabeça e pescoço². Na maioria das vezes, o tratamento radioterápico é debilitante para o paciente, podendo causar repercussões sistêmicas e na região orofacial, como a mucosite e a hipossalivação²⁻⁶.

A saliva desempenha um papel muito importante e essencial para a manutenção e preservação da saúde bucal⁷. A diminuição na produção de saliva pode resultar em problemas na mastigação, digestão, fonação, deglutição, bem como no aumento do risco de cáries e infecções orais oportunistas^{3,8}.

A hipossalivação é um dos resultados de danos causados pelo tratamento radioterápico, que se manifesta como uma diminuição da secreção salivar, gerando impacto negativo sobre a qualidade de vida desse paciente. A radiação emitida durante o tratamento, além de causar a morte celular das células tumorais, danifica os ácinos das glândulas salivares, causa sua degeneração. Os efeitos citados acima podem ocorrer durante o tratamento, sendo denominado de efeitos agudos e reversíveis, que após o tratamento, são denominados de efeito tardio que geralmente são irreversíveis e progressivos³⁻⁶.

Ainda não existe um tratamento completamente eficiente para tratar a hipossalivação induzida por radioterapia⁹. Porém, existem algumas alternativas disponíveis que ajudam, impedindo o avanço da doença ou auxiliando em terapias convencionais. A fotobiomodulação é uma das opções disponíveis que possui um ótimo aceite pelos pacientes, além disso, possui um valor acessível, é de simples aplicação, não provoca dor e não apresenta toxicidade^{10,11}.

A fotobiomodulação ou *Low level laser therapy* (LLLT) utiliza o comprimento de onda vermelho e/ou infravermelho para recondicionar e/ou excitar vários processos metabólicos a fim de restaurar tecidos patológicos ou metabolicamente alterados¹². É classificada como uma terapia não invasiva¹³ que gera resultados, trazendo vários benefícios para os pacientes tratados com radioterapia, isso tem sido apontado como uma provável terapêutica nos casos de disfunções das glândulas salivares¹⁴. Há demonstrações

de que a fotobiomodulação é eficaz e apresenta resultados positivos na melhora da qualidade de vida dos pacientes submetidos a tratamentos de radioterapia⁵.

Diante do exposto, o presente estudo tem o objetivo de realizar uma revisão integrativa da literatura sobre os efeitos da fotobiomodulação em pacientes com hipossalivação induzida por radioterapia.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

A presente pesquisa tratou de uma revisão integrativa da literatura, a qual foi realizada por meio da busca eletrônica de publicações na base de dados *PubMed* e *Lilacs*, utilizando a seguinte chave de busca: (((("low-level light therapy") OR (photobiomodulation)) OR ("laser therapy")) AND (radiotherapy)) AND ((hyposalivation) OR (xerostomia)). Não houve restrição na busca em relação ao ano de publicação. Foram adotados como critérios de inclusão dos estudos: a) estudos que envolvessem indivíduos que estavam sob tratamento oncológico com radioterapia que apresentassem hipossalivação e tivessem realizado a fotobiomodulação e b) artigos nos idiomas português, inglês e espanhol. Quanto aos critérios de exclusão, foram excluídos os trabalhos que: a) envolviam indivíduos não submetidos a tratamento radioterápico e que apresentaram hipossalivação relacionada a qualquer outro fator não oncológico, e b) estudos *in vitro*. Através da busca nas bases de dados, encontrou-se 77 trabalhos (acesso em 27/04/2022).

Após o emprego dos critérios de elegibilidade, 62 artigos foram excluídos, restando 5 artigos selecionados para análise. Adicionalmente, também foram selecionados artigos a partir da revisão de referências dos trabalhos encontrados (Figura 1).

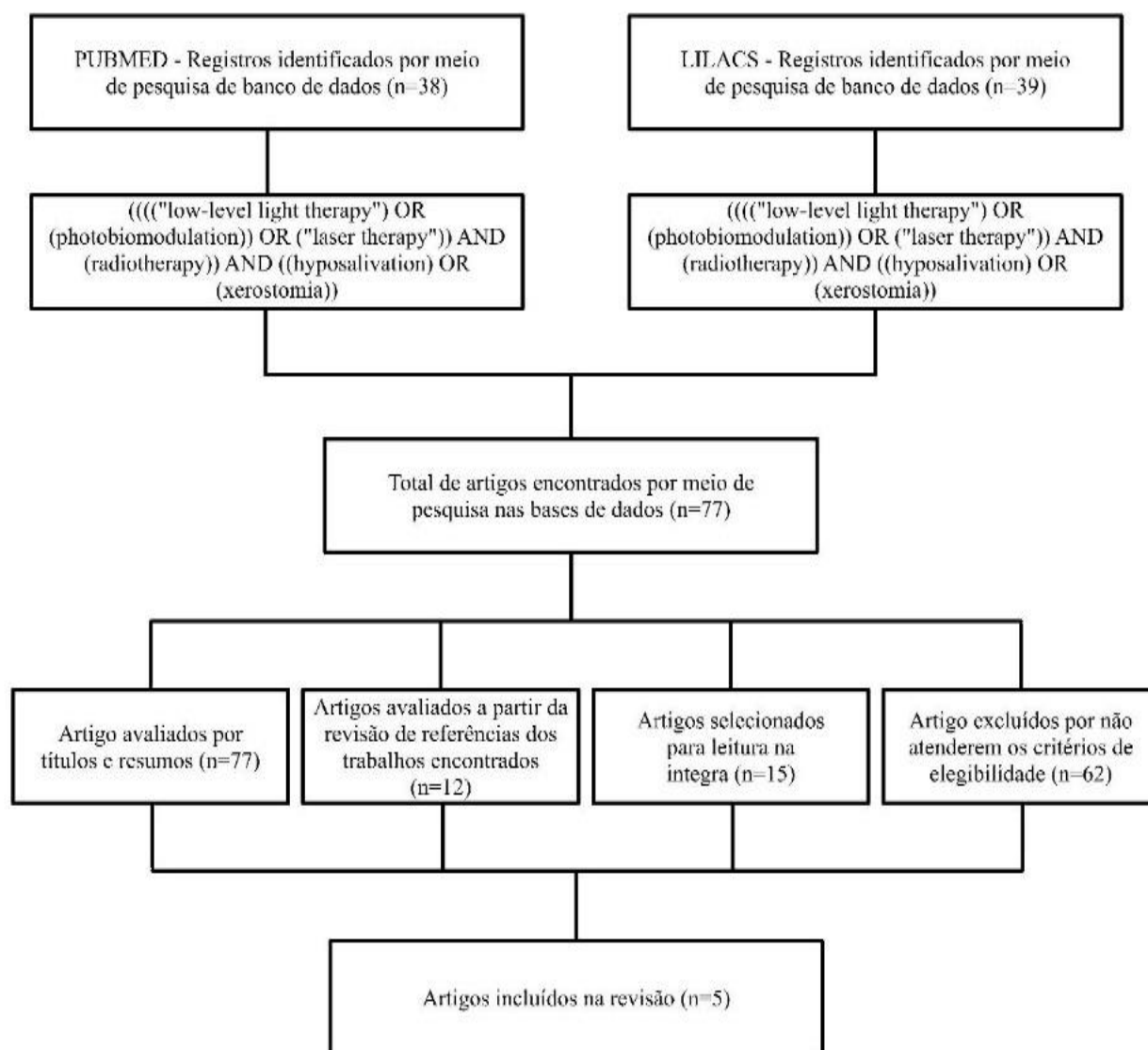


Figura 1: Fluxograma da busca de trabalhos para a revisão de literatura.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foi observado, na literatura, que o câncer de cabeça e pescoço é o sexto tipo de câncer com maior frequência no mundo, o que corresponde a 3,6% dos tumores malignos que acomete os seres humanos nessa região. A literatura relata que, normalmente, este é um tipo de câncer diagnosticado quando já está em estágios avançados. O tratamento pode ser realizado através da radioterapia isolada, também chamada de monoterapia ou associada a quimioterapia e cirurgia^{1,8,15}. O tratamento de radioterapia utiliza radiação ionizante a fim de restringir o crescimento do tumor, em geral, utilizando altas doses de radiação, sendo disposta na área do tumor em doses que variam entre 50 e 70 Gy, sendo

as doses diárias de 1,8-2 Gy, dependendo do diagnóstico e do estágio clínico da doença¹⁶. Esta terapia pode causar efeitos adversos no paciente, tais como mucosite oral, hipossalivação e xerostomia⁵.

As glândulas salivares são estruturas muito delicadas e vulneráveis à radiação^{16,17} e, geralmente, nos tratamentos dos tumores de cabeça e pescoço (CCP), essas glândulas acabam sendo afetadas, porque estão dentro da área que será irradiada. Estima-se que 80-93% dos pacientes desenvolvem algum grau de xerostomia ou hipossalivação^{16,18}, resultando em efeitos colaterais que diminuem a qualidade de vida do paciente^{19,20}. Porém, a intensidade dos efeitos e consequências depende de alguns fatores, como dose total de radiação, do volume irradiado, da dose de radiação por fração e da distribuição da dose no volume de tecido, podendo ocorrer durante o tratamento (efeito agudo) e após o término do tratamento (efeito tardio)⁵.

De acordo com a literatura, quando as glândulas salivares estão inseridas na área que será irradiada, elas sofrem um processo de degeneração que resulta em algum grau de hipossalivação e/ou xerostomia¹¹, que podem estar relacionadas a vários fatores, como a dose de radiação, o volume de tecido irradiado e a realização concomitante de quimioterapia. A fotobiomodulação converte a energia do fóton em estímulos biológicos. A energia da luz interage com o tecido irradiado, induzindo efeitos não térmicos que ajudam no processo de reparação tecidual, alívio da dor e modulação da inflamação. Esta terapia utiliza a luz no comprimento de onda vermelho ou infravermelho a fim de estimular diversos processos fisiológicos, reparar percas causadas por lesões e/ou doenças, bem como promover alívio da dor e melhora no bem-estar dos pacientes¹².

Estudos indicam a fotobiomodulação como alternativa terapêutica para as disfunções das glândulas salivares^{14,16}, aumentando o fluxo salivar¹⁴, além de aumentar a taxa de proteínas na glândula parótida^{14,16}, modulando os sistemas antioxidantes^{16,21}; estabelecendo o manejo glicêmico nas glândulas salivares^{16,22}, reduzindo a concentração de lipídios neste tecido^{16,23} e aumentando a mitose de células mioepiteliais^{16,24}.

A fotobiomodulação age produzindo a biomodulação do metabolismo celular, com propriedades analgésicas e anti-inflamatórias sem complicações fototérmicas e mutagênicas. Reações fotoquímicas e fotofísicas estimulam a formação de trifosfato de adenosina (ATP), a síntese proteica e a multiplicação celular, por meio da biomodulação da energia laser em energia útil para as células²⁵⁻²⁷. Por meio deste método, a fotobiomodulação é utilizada como um estimulante do fluxo salivar em pacientes com

baixa taxa de teor salivar e, por ser uma terapia não invasiva, de fácil aplicação, acessível, e de baixo custo está à disposição dos pacientes na rotina clínica de várias clínicas de tratamento de câncer^{2,25}.

A fotobiomodulação tem sido muito utilizada como um mecanismo para auxiliar no tratamento dos danos colaterais causados pela radioterapia no tratamento do CCP, por causa de seus resultados biológicos²⁻¹⁶. Porém, mesmo tendo sido bem aceito e seus estudos mostrarem resultados favoráveis para um possível tratamento da hipossalivação e xerostomia induzida por radioterapia, faz-se necessária a realização de mais estudos a fim de estabelecer protocolos padronizados para estes pacientes^{5,11,16}.

Gonnelli *et al.*²⁵ utilizando o laser de diodo de Al-Ga-In-P (Alumínio-Gálio-Índio-Fósforo) (tamanho da ponta de emissão do laser 0,04cm²) realizaram um estudo com 27 pacientes submetidos ao tratamento de radioquimioterapia para CCP, em que 17 pacientes com idade que variavam entre 35 a 74 anos compuseram o grupo laser (GL) e receberam tratamento com fotobiomodulação e 10 pacientes com idade que variavam entre 51 a 68 anos (média: 58,5) compuseram o grupo controle (GC) receberam apenas tratamento clínico.

Os pacientes do grupo laser receberam 21 sessões de fotobiomodulação que foram administradas, três vezes por semana, em dias alternados. Foram selecionados pontos para aplicação extraoral e intraoral. Para as aplicações extraorais, foram eleitos os seguintes pontos: glândula parótida (seis pontos) e glândulas submandibulares (dois pontos). Cada ponto foi irradiado durante 10 segundos, utilizando uma energia de 0,152J por ponto, comprimento de onda de 780nm (infravermelho), potência de saída de 15nW com dose média de 3,8 J/cm² por ponto, sendo utilizado um total de energia 2,432J por sessão.

Para as aplicações na região intraoral, foram eleitos os seguintes pontos: dorso da língua e tonsila papilar (1 ponto), glândulas sublinguais, região anterior do assoalho oral e em cada lado da borda lateral da língua (2 pontos) e glândulas salivares menores, mucosa jugal, mucosa labial superior e inferior e palato (3 pontos). Cada ponto foi irradiado durante 10 segundos, utilizando uma energia de 0,4J por ponto, comprimento de onda 660 nm (vermelho), potência de saída de 40 nW com dose média de 10 J/cm² por ponto, sendo utilizado um total de energia de 9,6J por sessão. No grupo de pacientes submetidos a fotobiomodulação, foi observado um valor médio, consideravelmente, maior de fluxo salivar não estimulado, quando comparado ao grupo controle. Após a 15º

sessão de radioterapia foram encontrados resultados de taxa de fluxo salivar de 0,0159, após a última sessão de radioterapia ($p=0,0149$) e 30 dias após o término do tratamento com a radioterapia ($p=0,0239$). Assim, os autores concluíram que o uso da fotobiomodulação demonstra ser eficiente para redução da hipossalivação em pacientes submetidos ao tratamento com radioquimioterapia.

Por sua vez, Otton -Leite et al²⁷, utilizando o laser de diodo Al-Ga-In-P realizaram um estudo com 60 pacientes com CCP, com idade que variavam entre 30 a 81 anos (média: 56,1) e predominância do sexo masculino (81,6%), em que 30 pacientes receberam tratamento com fotobiomodulação (GL) e 30 receberam apenas a simulação da aplicação do laser, compondo o GC. O protocolo de radioterapia utilizado constituía-se em sessões de tratamento cinco dias por semana, com doses de 50 a 70 Gy, nas quais, pacientes com CCP avançado receberam quimioterapia simultânea com 5-fluorouracil e cisplatina.

Para o GL, evitando-se o local do tumor, foram estabelecidos os seguintes pontos de aplicação: mucosa bucal bilateralmente, dorso da língua (8 pontos), mucosa labial interna superior e inferior, palato mole (3 pontos), pregas palatinas, assoalho da boca (2 pontos), borda lateral da língua (10 pontos de cada lado) e comissura labial (1 ponto). Cada ponto foi irradiado durante 25 segundos utilizando uma energia de 0,8J por ponto, comprimento de onda de 685nm (vermelho), potência de saída de 35mW, em onda contínua e fluência de 2J/cm².

E o GC recebeu aplicações com a luz do laser desativada. Em ambos os grupos, (GL e GC) houve uma diminuição considerável na taxa de fluxo salivar estimulada e não estimulada ($p < 0,001$). Porém, essa diminuição foi mais expressiva no GC, apresentando diferença estatística para o fluxo salivar não estimulado ($p = 0,002$) e estimulado ($p = 0,004$) para o período intermediário e para o período final ($p < 0,001$). Os autores concluíram que o uso de fotobiomodulação para fins profiláticos, na terapêutica de pacientes com CCP, não apresentou resultados satisfatórios, sugerindo que uma maior densidade de energia do laser pode ser essencial para o resultado do tratamento profilático a laser.

Adicionalmente, Libik et al²⁸ realizaram um estudo com um total de 27 pacientes na faixa etária de 34 a 83 anos, em que 16 eram homens e 11 mulheres, 6 pacientes foram excluídos por diversas razões e os 21 restantes foram divididos em GL com 11 pacientes e GC com 10 pacientes que receberam tratamento farmacológico. Preventivamente, os

pacientes do GL foram tratados com laser He-Ne (Hélio – Neônio), aplicando um comprimento de onda de 630nm (vermelho), potência de saída de 30mW, com densidade de energia variando de acordo com o estágio do tratamento entre 5,16J/cm² a 16,2J/cm². As sessões de fotobiomodulação foram executadas diariamente, com uma dose média de 5,16J/cm². Foram eleitos como pontos de aplicação a mucosa jugal (direita e esquerda), lábios (superior e inferior), palato duro, palato mole, dorso da língua, borda da língua (direita e esquerda), tonsilas (direita e esquerda) e assoalho da boca.

As glândulas parótida e submandibular também foram irradiadas extraoralmente utilizando uma dose de 2,5J/cm². Assim que os efeitos colaterais do tratamento começaram a aparecer, mais exclusivamente os sintomas de xerostomia e mucosite oral, áreas pré-determinadas de mucosa oral e glândulas salivares maiores foram irradiadas com densidade de energia crescente: intraoral 6,3J/cm² e extraoral 3,8 J/cm², transcutaneamente, em dias alternados até o final do tratamento. Já o GC, recebeu uma terapêutica baseados em agente anti-inflamatório e analgésico, uma solução de benzidamina 0,15%. Ambos os grupos (GL e GC) exibiram uma diminuição do fluxo salivar não estimulado após a 15^a sessão de radioterapia ($p < 0,05$). Contudo, o GL mostrou uma recuperação parcial da secreção salivar após a última sessão de radioterapia e uma taxa média de fluxo salivar não estimulada consideravelmente maior em relação ao GC ($p < 0,05$). Assim, os autores concluíram que a fotobiomodulação realizada extra e intraoral revelou-se eficaz no controle da xerostomia e outros efeitos colaterais da radioquimioterapia nos pacientes com CCP.

Louzeiro et al²⁹ realizaram um estudo com um total de 27 pacientes diagnosticados com CCP em que todos os pacientes foram irradiados, durante o tratamento, em ao menos uma glândula parótida e uma glândula submandibular. Foram incluídos pacientes de ambos os sexos e maiores de 18 anos que foram divididos em GL e GC, em ambos os grupos a aplicação foi realizada três vezes por semana em dias alternados. Utilizaram o laser de diodo de fosforeto de Al-Ga-In-P (tamanho da ponta de emissão do laser 0,028cm²) no GL. Para as aplicações, nas glândulas salivares maiores, foram eleitos os seguintes pontos de aplicação: glândula parótida (6 pontos extraorais), glândulas submandibulares bilateralmente (3 pontos extraorais) e região anterior do assoalho bucal conforme cada glândula sublingual (2 pontos intraoral). Cada ponto foi irradiado durante 17,5s, dispondo de uma energia de 0,7J por ponto, comprimento de onda de 810nm infravermelho (IV) em ondas contínuas, potência de saída de 40nW e fluência de 25J/cm².

Para as aplicações nas glândulas salivares menores, foram eleitos os seguintes pontos de aplicação: comissura labial (1 ponto), mucosa labial superior e inferior (8 pontos), mucosa jugal, palato duro (12 pontos), palato mole, assoalho bucal (4 pontos), borda e superfície ventral da língua (6 pontos). Cada ponto foi irradiado durante 7s, dispondo de uma energia de 0,28J por ponto, comprimento de onda de 660nm (vermelho) em ondas contínuas, potência de saída de 40nW e fluência de 10J/cm².

O GC recebeu o mesmo protocolo de fotobiomodulação, porém, a ponta do instrumento de laser foi vedada com uma borracha azul para evitar que o tecido fosse irradiado. Ambos os grupos (GL e GC) exibiram uma diminuição relevante do fluxo salivar não estimulado após a última sessão de radioterapia ($p < 0,05$) e diminuição do fluxo salivar estimulado após a 15ª sessão de radioterapia ($p < 0,05$). Não sendo observada diferença relevante entre os grupos durante e após a radioterapia ($p > 0,05$). Assim, os autores concluíram que a terapêutica com fotobiomodulação aumentou o pH da saliva não estimulada, porém não demonstrou melhora na qualidade de vida, no fluxo salivar, na xerostomia e na composição salivar desses pacientes.

Em uma recente revisão sistemática com meta-análise Louzeiro et al¹⁶, realizaram uma pesquisa com seis estudos com o objetivo de responder o seguinte questionamento: “A fotobiomodulação pôde prevenir a hipossalivação induzida pela radioterapia de cabeça e pescoço?”. Dos 6 estudos, 3 utilizaram o comprimento de onda vermelho e infravermelho para aplicações intra e extraorais, e os outros 3 aplicaram apenas o comprimento de onda vermelho. Para o tratamento do GC, cada um dos estudos incluiu tratamentos farmacológicos baseados em bochechos com cloridrato de benzidamina 0,15%, acompanhamento clínico e simulação da aplicação do laser.

Com relação à taxa de fluxo salivar não estimulado, 5 relataram associação entre a fotobiomodulação e um aumento do fluxo salivar e apenas 1 não relatou associação. Durante o estudo, puderam ser avaliados vários resultados de efeito entre os GL e GC, durante o tratamento de radioterapia. Os primeiros resultados favoráveis apareceram, após a 15ª sessão de radioterapia, em que puderam ser observados um aumento de fluxo salivar do GL quando comparado ao GC, no entanto, após 60 e 90 dias, não observou-se nenhuma diferença entre os grupos. Com relação ao fluxo salivar estimulado, apenas 4 dos 6 estudos relatam o efeito da fotobiomodulação. Um dos estudos descreveu uma taxa de fluxo salivar consideravelmente maior no GC, enquanto não foi observado nenhuma diferença entre os grupos nos outros 3 estudos.

Apenas no estudo de Otton- Leitte et al²⁷, após a 15ª sessão de radioterapia, o GL mostrou um fluxo salivar maior quando comparado ao GC e ao final do tratamento esse aumento no fluxo pode ser observado também em outros 3 estudos. Com relação à xerostomia, foi avaliada por 2 dos 6 estudos e não demonstrou melhora e nenhuma diferença significativa em nenhum dos casos entre os grupos. Na meta-análise do estudo, foram identificados um aumento considerável no fluxo salivar (uma média de 0,20 mL/min) do GL em comparação ao GC, porém, os resultados demonstraram uma alta heterogeneidade e houve também muitas limitações em relação aos resultados obtidos. Portanto, os autores concluíram que a fotobiomodulação tem o poder de diminuir os efeitos colaterais causados pelo tratamento radioterápico, mas ficaram várias incertezas sobre a viabilidade dos resultados obtidos.

Em conjunto, estes estudos demonstram que o uso de fotobiomodulação, no tratamento de pacientes com câncer de cabeça e pescoço, melhora a salivagem não estimulada, especialmente a curto prazo. Mais estudos com padronização da amostra e maior homogeneidade dos pacientes, protocolo e tempo de acompanhamento são necessários a fim de estabelecer protocolos clínicos para esses pacientes.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com a literatura consultada, podemos concluir que o uso da fotobiomodulação consegue reduzir o índice de hipossalivação e xerostomia induzida pela radiação emitida durante o tratamento de câncer de cabeça e pescoço. Todavia, alguns estudos mostram que, em alguns casos, as diferenças de resultados nas análises geram incertezas quanto à efetividade desses resultados em decorrência da heterogeneidade das metodologias utilizadas nos estudos. Sugerimos que novos estudos sejam realizados com padronizações nos protocolos, maior casuística, bem como maior tempo de acompanhamento a fim de extrair resultados mais precisos.

REFERÊNCIAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136(5):E359-86. doi: 10.1002/ijc.29210. Epub 2014 Oct 9.
2. Campos L, Simões A, Sá PH, Eduardo Cde P. Improvement in quality of life of an oncological patient by laser phototherapy. *Photomed Laser Surg*. 2009 Apr;27(2):371-4. doi: 10.1089/pho.2008.2300.
3. Jellema AP, Slotman BJ, Doornaert P, Leemans CR, Langendijk JA. Impact of radiation-induced xerostomia on quality of life after primary radiotherapy among patients with head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Nov 1;69(3):751-60. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.04.021. Epub 2007 Jun 8.
4. Rogers SN, Ahad SA, Murphy AP. A structured review and theme analysis of papers published on 'quality of life' in head and neck cancer: 2000-2005. *Oral Oncol*. 2007 Oct;43(9):843-68. doi: 10.1016/j.oraloncology.2007.02.006. Epub 2007 Jun 27.
5. Palma LF, Gonnelli FAS, Marcucci M, Dias RS, Giordani AJ, Segreto RA, Segreto HRC. Impact of low-level laser therapy on hyposalivation, salivary pH, and quality of life in head and neck cancer patients post-radiotherapy. *Lasers Med Sci*. 2017 May;32(4):827-832. doi: 10.1007/s10103-017-2180-3. Epub 2017 Mar 3.
6. Turner MD. Hyposalivation and Xerostomia: Etiology, Complications, and Medical Management. *Dent Clin North Am*. 2016 Apr;60(2):435-43. doi: 10.1016/j.cden.2015.11.003.
7. Proctor GB. The physiology of salivary secretion. *Periodontol 2000*. 2016 Feb;70(1):11-25. doi: 10.1111/prd.12116.
8. Mercadante V, Al Hamad A, Lodi G, Porter S, Fedele S. Interventions for the management of radiotherapy-induced xerostomia and hyposalivation: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol*. 2017 Mar;66:64-74. doi: 10.1016/j.oraloncology.2016.12.031. Epub 2017 Jan 19.

9. Dirix P, Nuyts S, Vander Poorten V, Delaere P, Van den Bogaert W. The influence of xerostomia after radiotherapy on quality of life: results of a questionnaire in head and neck cancer. *Support Care Cancer*. 2008 Feb;16(2):171-9. doi: 10.1007/s00520-007-0300-5. Epub 2007 Jul 6.
10. Ribeiro LN, Lima MH, Carvalho AT, Albuquerque RF, Leão JC, Silva IH. Evaluation of the salivary function of patients in treatment with radiotherapy for head and neck cancer submitted to photobiomodulation. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2021 Jan 1;26(1):e14-e20. doi: 10.4317/medoral.23912. PMID: 33247577.
11. 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.
12. Hamblin MR, Nelson ST, Strahan JR. Photobiomodulation and Cancer: What Is the Truth? *Photomed Laser Surg*. 2018 May;36(5):241-245. doi: 10.1089/pho.2017.4401. Epub 2018 Feb 21. PMID: 29466089.
13. Chiari S. Photobiomodulation and Lasers. *Front Oral Biol*. 2016;18:118-23. doi: 10.1159/000351906. Epub 2015 Nov 24.
14. Simões A, Nicolau J, de Souza DN, Ferreira LS, de Paula Eduardo C, Apel C, Gutknecht N. Effect of defocused infrared diode laser on salivary flow rate and some salivary parameters of rats. *Clin Oral Investig*. 2008 Mar;12(1):25-30. doi: 10.1007/s00784-007-0135-y. Epub 2007 Jul 12.
15. González-Arriagada WA, Ramos LMA, Andrade MAC, Lopes MA. Efficacy of low-level laser therapy as an auxiliary tool for management of acute side effects of head and neck radiotherapy. *J Cosmet Laser Ther*. 2018 Apr;20(2):117-122. doi: 10.1080/14764172.2017.1376097. Epub 2017 Dec 4.
16. Louzeiro GC, Teixeira DDS, Cherubini K, de Figueiredo MAZ, Salum FG. Does laser photobiomodulation prevent hyposalivation in patients undergoing head and neck radiotherapy? A systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020a Dec;156:103115. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.103115. Epub 2020 Oct 1.

17. Konings AW, Coppes RP, Vissink A. On the mechanism of salivary gland radiosensitivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Jul 15;62(4):1187-94. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.12.051. Erratum in: *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Jan 1;64(1):330.
18. Jensen SB, Pedersen AM, Vissink A, Andersen E, Brown CG, Davies AN, Dutilh J, Fulton JS, Jankovic L, Lopes NN, Mello AL, Muniz LV, Murdoch-Kinch CA, Nair RG, Napeñas JJ, Nogueira-Rodrigues A, Saunders D, Stirling B, von Bültzingslöwen I, Weikel DS, Elting LS, Spijkervet FK, Brennan MT; Salivary Gland Hypofunction/Xerostomia Section, Oral Care Study Group, Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/International Society of Oral Oncology (ISOO). A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: prevalence, severity and impact on quality of life. *Support Care Cancer.* 2010 Aug;18(8):1039-60. doi: 10.1007/s00520-010-0827-8. Epub 2010 Mar 17.
19. Martins AFL, Morais MO, de Sousa-Neto SS, de Jesus APG, Nogueira TE, Valadares MC, Freitas NMA, Batista AC, Leles CR, Mendonça EF. Photobiomodulation reduces the impact of radiotherapy on oral health-related quality of life due to mucositis-related symptoms in head and neck cancer patients. *Lasers Med Sci.* 2021 Jun;36(4):903-912. doi: 10.1007/s10103-020-03167-z. Epub 2020 Oct 28.
20. Tolentino Ede S, Centurion BS, Ferreira LH, Souza AP, Damante JH, Rubira-Bullen IR. Oral adverse effects of head and neck radiotherapy: literature review and suggestion of a clinical oral care guideline for irradiated patients. *J Appl Oral Sci.* 2011 Oct;19(5):448-54. doi: 10.1590/s1678-77572011000500003. PMID: 21986648.
21. Campos L, Nicolau J, Arana-Chavez VE, Simões A. Effect of laser phototherapy on enzymatic activity of salivary glands of hamsters treated with 5-Fluorouracil. *Photochem Photobiol.* 2014 May-Jun;90(3):667-72. doi: 10.1111/php.12195. Epub 2013 Nov 28.
22. Simões A, de Oliveira E, Campos L, Nicolau J. Ionic and histological studies of salivary glands in rats with diabetes and their glycemic state after laser irradiation. *Photomed Laser Surg.* 2009 Dec;27(6):877-83. doi:10.1089/pho.2008.2452.
23. de Castro JR, de Souza EMN, Park YJ, de Campos L, Cha S, Arana-Chavez VE, Nicolau J, Simões A. Low-power laser irradiation decreases lipid droplet accumulation in

the parotid glands of diabetic rats. *J Biophotonics*. 2018 Apr;11(4):e201700179. doi: 10.1002/jbio.201700179. Epub 2018 Jan 18.

24. Uzêda-E-Silva VD, Rodriguez TT, Ramalho LMP, Xavier FCA, de Castro ICV, Pinheiro ALB, Dos Santos JN. Does laser phototherapy influence the proliferation of myoepithelial cells in the salivary gland of hypothyroid rats? *J Photochem Photobiol B*. 2017 Aug;173:681-685. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2017.07.008. Epub 2017 Jul 12.

25. Gonnelli FA, Palma LF, Giordani AJ, Deboni AL, Dias RS, Segreto RA, Segreto HR. Low-level laser therapy for the prevention of low salivary flow rate after radiotherapy and chemotherapy in patients with head and neck cancer. *Radiol Bras*. 2016 Mar-Apr;49(2):86-91. doi: 10.1590/0100-3984.2014.0144. PMID: 27141130.

26. 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.

27. Oton-Leite AF, Elias LS, Morais MO, Pinezi JC, Leles CR, Silva MA, Mendonça EF. Effect of low level laser therapy in the reduction of oral complications in patients with cancer of the head and neck submitted to radiotherapy. *Spec Care Dentist*. 2013 Nov-Dec;33(6):294-300. doi: 10.1111/j.1754-4505.2012.00303.x. Epub 2012 Dec 5.

28. Libik TV, Gileva OS, Danilov KV, Grigorev SS, Pozdnyakova AA. Management of cancer therapy-induced oral mucositis pain and xerostomia with extra- and intra oral laser irradiation. *AIP Conference Proceedings*. 2017 SET; 1882(1): 0200441-7 <https://doi.org/10.1063/1.5001623>.

29. 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 in short term follow-up: A randomized controlled clinical trial. *J Photochem Photobiol B*. 2020 Aug;209:111933. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2020.111933. Epub 2020 Jun 13.