



UNISUL

UNIVERSIDADE DO SUL DE SANTA CATARINA

EUGÊNIA BENICE HOFFMANN GALARZ

**EFEITOS DO LASER DE BAIXA INTENSIDADE EM PACIENTES COM CÂNCER
DE CABEÇA E PESCOÇO**

Tubarão

2020

EUGÊNIA BENICE HOFFMANN GALARZ

**EFEITOS DO LASER DE BAIXA INTENSIDADE EM PACIENTES COM CÂNCER
DE CABEÇA E PESCOÇO**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Odontologia, da
Universidade do Sul de Santa Catarina,
como requisito parcial à obtenção do título
de Bacharel em Odontologia.

Orientadora: Prof. Janaina Salomon Ghizoni, Dra.

Tubarão

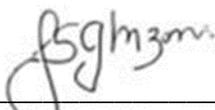
2020

EUGÊNIA BENICE HOFFMANN GALARZ

**EFEITOS DO LASER DE BAIXA INTENSIDADE EM PACIENTES COM CÂNCER
DE CABEÇA E PESCOÇO**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado à obtenção do título de Bacharel em Odontologia e aprovado em sua forma final pelo Curso de Odontologia, da Universidade do Sul de Santa Catarina.

Tubarão, 01 de dezembro de 2020.



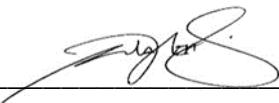
Professora e Orientadora Janaina Salomon Ghizoni, Dra.

Universidade do Sul de Santa Catarina



Prof. Prof. Gustavo Otoboni Molina, Dr

Universidade do Sul de Santa Catarina



Prof. Prof. Wladimir Vinicius Pimenta, MSc

Universidade do Sul de Santa Catarina

Dedico este trabalho a Deus, meu esposo
Alexandre e minha filha Sofia.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço a Deus, por ter guiado cada passo da minha vida. Tenho absoluta certeza que tudo tem um propósito para os que colocam sua vida nas mãos d'Ele. Desde o momento de decidir voltar a estudar, mudar de área, senti a mão poderosa de Deus me acompanhando, me ajudando a desviar dos obstáculos no meio do caminho e me dando força para superá-los.

Em segundo lugar, agradeço ao meu esposo, que foi o meu maior incentivador e meu exemplo de profissional, e minha amada filha. Muito obrigada pelo apoio, por entenderem essa nova fase, que além de mãe, esposa, agora estudante novamente. Vocês sabem mais do que ninguém como foi difícil ter que deixá-los de lado, dando prioridade para os estudos. Vocês são merecedores desta conquista também, amo vocês.

Não poderia de deixar de agradecer aos meus sogros, Luiz Carlos e Lael, por tantas vezes me ajudarem, ficando com a Sofia, permitindo que eu não faltasse às aulas, assim como minhas cunhadas Keila e Denise e minhas amigas Patricia e Fernanda. Vocês cuidaram do meu bem mais precioso, me deixando tranquila para seguir com os estudos.

Também quero agradecer aos meus pais, que mesmo longe sempre me deram apoio, em especial à minha mãe que sempre se preocupou com minha saúde, se estava dormindo o suficiente ou se tomei água. Mãe te amo.

Agradeço ao meu amigo e professor Peter, que por muitas vezes me escutou e aliviou nos treinos para eu poder desabafar. Participou desde o início desse sonho, quando corríamos em frente à Unisul.

De uma maneira muito especial à minha professora, orientadora e amiga Janaina Salomon Ghizoni. Quem diria que há alguns anos atrás que hoje estaríamos aqui!? Muito obrigada por aceitar ser minha orientadora, por tua paciência, compartilhando teus conhecimentos, por também acreditares no meu potencial. Tenho uma imensa admiração por você, pela pessoa e profissional que és.

Gratidão pela professora Isabela Casagrande Jeremias, uma das primeiras professoras do curso, que com muita praticidade e calma, conseguiu traduzir de forma fácil, algo tão difícil para mim, que estava a muito tempo afastada de uma sala de aula.

Aos demais professores do curso de Odontologia, obrigada pela dedicação e todo esforço em passar o conhecimento por mim adquirido durante a graduação.

À minha dupla, Júlia. Você foi o presente de Deus para eu ter os últimos dois semestres mais leves, obrigada amiga por teu companheirismo, parceria, cumplicidade, só os verdadeiros amigos podem desfrutar disso. Você sempre estará em meu coração, espero que nossa amizade perdure, és muito especial para mim e tenha certeza que pode contar comigo sempre que precisares. Amo você!

Agradeço à Renata, que foi também minha dupla, e compartilhamos muitos momentos juntas. Também foi uma surpresa quando a vi na sala de aula, antes vizinhas e agora colegas de sala. Nós três, você, a Júlia e eu, somos as três mosqueteiras, sempre juntas em trabalhos em equipe, em estudos, em conversas e cafés. Vários momentos hilários e inesquecíveis passamos juntas. O companheirismo e apoio de vocês fizeram a diferença.

A todas as meninas da sala de aula, obrigada por me aceitarem e me tratarem como igual, da mesma idade, sempre me senti muito bem com todas vocês. De uma maneira especial, à Brenda que sempre me ajudou nas questões de informática, com muita paciência. Gratidão!

Agradeço às minhas amigas, Luana, Poliana, Sheila, pela parceria, me sentia muitas vezes como parte da turma de vocês, compartilhamos muito conhecimento e tiramos muitas dúvidas umas das outras.

Aos funcionários da Universidade, de uma maneira especial à Silvia e Denise, vocês são fantásticas. A todos os profissionais envolvidos, tanto, na ilha, esterilização, organização da pré-clínica e clínica, e o pessoal da limpeza. Tudo foi possível graças a vocês.

Aos pacientes, por toda confiança depositada em mim durante a caminhada. Vocês têm minha gratidão e respeito.

Por fim, meu agradecimento à Universidade do Sul de Santa Catarina, campus Tubarão, por proporcionar um ensino de boa qualidade ao curso de Odontologia.

“Por maior que seja seus sonhos, o sonho de Deus é maior... Você hoje não pode entender, pois só pede o que cabe em suas mãos, infinitos são os sonhos de Deus pra você!” (FONSECA, Robson).

RESUMO

Contexto: A laserterapia é um tratamento indicado para o manejo e prevenção da Mucosite Oral (MO) e outras debilidades advindas dos tratamentos oncológicos para pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Suas propriedades analgésicas, de modulação da inflamação e cicatrização acelerada de feridas, reduzem a duração e a gravidade da MO. **Objetivo:** Este estudo tem como objetivo descrever os parâmetros mais utilizados para o uso da laserterapia de baixa intensidade na prevenção e tratamento dos efeitos colaterais dos tratamentos oncológicos. **Metodologia:** Trata-se de um estudo de revisão literária de caráter descritivo e qualitativo, fundamentado na análise bibliográfica. **Conclusão:** O laser de baixa potência vermelho, no comprimento de onda de 632 – 660 nm, com dose de energia em torno de 1-2J/cm² e potência média de 100mW, é o mais indicado para a reparação tecidual, enquanto o laser infravermelho, faixa de 780 – 830 nm com dose de de 4 - 8J/cm² tem indicação para analgesia em pacientes com MO grave.

Palavras-chave: Laserterapia. Terapia fotodinâmica. Câncer. Lesão na mucosa oral. Quimioterapia. Oncologia.

ABSTRACT

Context: Laser therapy is a treatment indicated for the management and prevention of Oral Mucositis (OM) and other weaknesses from cancer treatments for patients with head and neck cancer. Its analgesic properties, modulation of inflammation and accelerated wound healing, reduce the duration and severity of OM. **Objective:** This study will aim to describe the most used parameters for the use of low intensity laser therapy in the prevention and treatment of side effects of cancer treatments. **Methodology:** This is a descriptive and qualitative literary review study, based on bibliographic analysis. **Conclusion:** The low-power Red laser at the wavelength of 632 – 660 nm, with an energy dose around 1-2J/cm² and average power of 100mW, the most indicated for tissue repair, while the infra-red laser, range of 780 – 830 nm with a dose of 4 - 8J/cm² has indication for analgesia in patients with severe OM.

Keywords: Laser therapy. Photodynamic therapy. Cancer. Oral mucosal injury. Chemotherapy. Oncology.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Espectro electromagnético	28
Figura 2 – Como surge o câncer	38

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Agentes Estomatotóxicos X Grau De MO.....	40
Quadro 2 – Protocolos para Prevenção e Tratamento da MO	63
Quadro 3 – Protocolos de aPDT.....	65

LISTA DE ABREVIACOES

ARDS – Síndrome de Angústia Respiratória Aguda
ATP – Trifosfato de Adenosina
BCRL – Linfedema relacionado ao câncer de mama
CCO – Citocromo C Oxidase
ERO – Espécies Reativas de Oxignio
HNC – Câncer de cabeça e pescoço
HNRT – Radioterapia de cabeça e pescoço
HSCT– Transplante de células tronco hematopoiéticas
HT – Tireoide de Hashimoto
IL-1 β - Beta Interleucina 1
IV - Infravermelho
LBI – Laser de Baixa Intensidade
MO – Mucosite Oral
ON – xido Ntrico
PS – Fotossensibilizador
TC - Quimioterapia
TCTH – Receptores de Transplante de células tronco hematopoiéticas
TNF – Fator de necrose tumoral
TNF- α –Fator de Necrose Tumoral alfa
PBM – Fotobiomodulao
TRC – Rádio e quimioterapia
TR – Radioterapia

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
1.1 JUSTIFICATIVA	17
1.2 OBJETIVOS.....	17
1.2.1 Objetivo geral	17
1.2.2 Objetivos específicos	17
1.3 METODOLOGIA.....	17
2 LASER	19
2.1 ASPECTOS HISTÓRICOS DO LASER	19
2.2 DEFINIÇÃO	21
2.2.1 Partes constituintes do laser	22
2.2.2 Características do Laser	24
2.2.3 Definição dos fatores de Interação do laser com o tecido	25
2.2.3.1 Irradiância.....	25
2.2.3.2 Fluência	26
2.2.3.3 Comprimento de Onda.....	27
2.2.4 Tipos de Lasers: vermelho e infravermelho	27
2.3 MECANISMO DE AÇÃO.....	29
3 CÂNCER	37
4 TRATAMENTOS ONCOLÓGICOS	39
4.1 QUIMIOTERAPIA	39
4.2 RADIOTERAPIA.....	42
5 EFEITOS ADVERSOS	43
5.1 HIPOSSALIVAÇÃO E XEROSTOMIA.....	44
5.2 INFECÇÃO ORAL POR HERPES VÍRUS.....	45
5.3 OSTEORRADIONECROSE.....	45
5.4 DISFAGIA E ALTERAÇÃO DE VOZ E FALA.....	46
5.5 DISGEUSIA	46
5.6 TRISMO	47
5.7 CANDIDÍASE ORAL.....	47
6 MUCOSITE	48
6.1 MORBIDADES DA MUCOSITE ORAL.....	50
6.2 INFECÇÃO	50

6.3 ESCALA DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS) PARA MUCOSITE ORAL	52
6.4 PATOBIOLOGIA DA MUCOSITE	53
6.5 IMPACTO ECONÔMICO	55
6.6 TRATAMENTOS	56
6.6.1 Laser	57
6.6.2 aPDT	60
7 PROTOCOLOS	63
8 DISCUSSÃO	66
9 CONCLUSÃO.....	73
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	75

1 INTRODUÇÃO

Laser é uma palavra composta pela junção das iniciais de *Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation* (ampliação de luz por emissão estimulada de radiação). Essa luz é composta por fótons, que se propagam seguindo uma trajetória de onda, girando ao redor de um campo eletromagnético. Ela se difere das demais, por ter paralelismo, coerência e monocromaticidade, ou seja, seguem na mesma direção, sincronizadas e com mesmo comprimento de onda (ALMEIDA-LOPES, 2010).

As propriedades terapêuticas do laser vêm sendo analisadas desde as proposições da teoria de emissão espontânea e estimulada de radiação por Einstein, em 1917, que teve como base a teoria quântica proposta por Planck (1900) e Bohr (1913). Endre Mester introduziu a laserterapia pela primeira vez em irradiação a laser, e tem estado na mira de pesquisas científicas por mais de 30 anos (SOLMAZ; ULGEN; GULSOY, 2017).

Existem dois tipos de laser, os de baixa e os de alta intensidade. O laser de alta intensidade é classificado como laser cirúrgico, agindo com aumento de temperatura e maior poder de penetração no tecido. No de baixa intensidade, terapêutico, com menor poder de penetração, o tecido não ultrapassa 36,67°C (MIGLIORATI et al., 2013).

O laser de baixa intensidade, atua na modulação da inflamação, na analgesia, acelera o reparo tecidual e na terapia fotodinâmica (PDT), que com auxílio de fotossensibilizador, tem ação antimicrobiana. No entanto, o sucesso do laser que opera em baixa intensidade depende de um conjunto de fatores, tais como: densidade, fluxo e dosimetria da luz, características individuais do paciente como condição clínica e características do tecido a ser tratado (RIBEIRO et al., 2011).

Sem dúvida, um dos grandes avanços na área médica e odontológica neste século, foi o desenvolvimento dos aparelhos de laser. A radiação, em certos comprimentos de onda, é benéfica para células e tecidos (apesar de haver muita divergência na literatura como isso realmente acontece). A laserterapia de baixa intensidade, segundo Carvalho, Medeiros-Filho e Ferreira (2018), é indicada para pacientes oncológicos, devido aos seus efeitos preventivos e terapêuticos, tais como: analgésicos, anti-inflamatório e efeitos de biomodulação. Promove, ainda, um

aumento da microcirculação local e da velocidade da cicatrização (BRUGNERA JUNIOR et al., 2019; HENRIQUES; CAZAL; CASTRO, 2010).

Aproximadamente 70% dos pacientes que sofrem de câncer recebem quimioterapia antineoplásica e/ou radioterapia como principal recurso de tratamento. A quimioterapia e radioterapia, principalmente de cabeça e pescoço, são considerados tóxicos para região oral, atuando na morte das células com alta atividade mitótica, como as que compõem a mucosa oral (DAMASCENA et al., 2018).

O tratamento oncológico afeta a mucosa oral tornando-a fina e atrofiada, levando à mucosite oral, que é um dos três mais importantes efeitos adversos observados em pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à quimioterapia e/ou radioterapia, bem como, pacientes com transplantes de células tronco hematopoiéticas. Esta doença se manifesta com lesões erosivas ou ulcerativas que podem causar dor de grau leve a grave. Diminui a qualidade de vida do paciente, podendo prolongar o tempo de internação hospitalar, fazendo-se necessário, muitas vezes, a redução da dose ou quebra do tratamento, aumentando o risco de infecção e prescrição de opioides (CURRA et al., 2018).

Além de sintomas como dor, sangramento, disfagia, infecções e incapacidade funcional oral, o paciente com mucosite oral, pode ter complicações secundárias, como infecção oral, diminuição do apetite e perda de peso. Em virtude desses fatores, é de extrema importância o tratamento, para devolver a qualidade de vida, diminuir a dor e acelerar o reparo tecidual, tratar a disfagia e controlar eventuais infecções de origem bucal (KANAGALINGAM et al., 2018).

Por estimular e promover processos teciduais positivos, como cicatrização de feridas, regeneração e respostas imunes, mediar processos teciduais negativos como dor, inflamação, e junto com o fotossensibilizador, ação antimicrobiana, o laser de baixa intensidade é uma modalidade terapêutica de escolha para tratamento e prevenção não só da mucosite oral, mas como outras morbidades advindas dos tratamentos oncológicos. Com base nessas informações, este projeto de pesquisa fará uma revisão na literatura sobre os parâmetros ideais para o uso da laserterapia de baixa intensidade na prevenção e tratamento dos efeitos adversos dos tratamentos oncológicos (ZADIK et al., 2019; CARVALHO; MEDEIROS; FERREIRA, 2018; ZECHA et al., 2016a; MIGLIORATI et al., 2013).

1.1 JUSTIFICATIVA

O uso da quimioterapia e radioterapia nos tratamentos oncológicos são necessários, mas provocam muitos efeitos colaterais, sendo a MO uma das principais toxicidades e efeitos colaterais desses tratamentos.

Dentre vários agentes terapêuticos estudados, a laserterapia vem sendo apontada como de grande eficácia no tratamento e prevenção da MO e outros efeitos adversos, proporcionando melhora na qualidade de vida do paciente.

Justifica-se a realização deste trabalho para descrever os protocolos mais utilizados no tratamento aos pacientes oncológicos com manifestações bucais e proporcionar um atendimento precoce a esses pacientes.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo geral

Descrever os parâmetros mais utilizados para o uso da laserterapia de baixa intensidade na prevenção e tratamento dos efeitos colaterais dos tratamentos oncológicos em pacientes com câncer de cabeça e pescoço.

1.2.2 Objetivos específicos

- Apresentar os benefícios do laser de baixa intensidade.
- Citar os principais agentes estomatotóxicos.
- Descrever as morbidades do tratamento oncológico.
- Protocolo de laser de baixa intensidade sobre as lesões bucais.
- Estabelecer a melhor conduta na aplicação do laser no tratamento das mucosites orais.

1.3 METODOLOGIA

Este trabalho tem como característica realizar uma pesquisa de abordagem qualitativa a partir de uma revisão de literatura, referente aos efeitos do laser de baixa intensidade sobre os efeitos adversos dos tratamentos oncológicos, principalmente

em pacientes com câncer de cabeça e pescoço, baseado nas descrições de vários autores de artigos científicos, encontrados a partir de base de dados como: Pubmed, Google Acadêmico, Scielo, MedLine, Livro e Monografias.

As palavras chaves utilizadas para busca foram: câncer, laser de baixa potência, terapia fotodinâmica, Mucosite Oral, história do laser, reparação tecidual com laser de baixa potência, nos idiomas, inglês, português e espanhol.

2 LASER

2.1 ASPECTOS HISTÓRICOS DO LASER

O primeiro laser da história foi construído em 1960, nos Estados Unidos, por um cientista chamado Theodore Maiman. Foi desenvolvido a partir de uma barra de rubi sintético, que produzia uma luz curta e de alta densidade de energia, operando em 694,3 nm (ALMEIDA-LOPES, 2010; BAGNATO, 2001).

Mesmo que tenha sido criado somente em 1960, a física do seu princípio de funcionamento data das duas primeiras décadas do século XX, por meio do desenvolvimento da teoria chamada Mecânica Quântica (ou teoria Quântica). Niels Bohr, físico dinamarquês e reconhecido como o pai da teoria, recrutou outros físicos para o seu desenvolvimento final. Um elétron pode mudar de órbita se ele absorver ou liberar energia. Esses saltos energéticos são chamados de salto quântico (SILVA NETO; FREIRE JÚNIOR, 2017).

Em 1900, Max Planck sugere uma fórmula matemática que descreve o espectro da radiação emitida por um corpo aquecido, a famosa *constante de Planck*. Nela, o pico da curva de radiação de um corpo negro se desloca para maiores comprimentos e menores intensidades de onda, conforme a temperatura abaixa. Radiação com comprimento de onda pequeno, tem energia muito alta. Tendo como base a fórmula de Planck, Einstein, em 1909, publica dois artigos importantes mostrando que a introdução do processo de emissão induzida é necessária para o equilíbrio termodinâmico (DAVIDOVICH, 2015)

Dada por Albert Einstein, 1917, a explicação da emissão estimulada diz que, quando os elétrons de um átomo estão no estado de maior energia (estado excitado), podem se modificar para o estado de menor energia, por meio espontâneo ou estimulado por radiação. Então, em 1951, Charles Townes teve uma ideia de como obter inversão de população, para realizar um gerador de micro-ondas, por meio da emissão espontânea (SILVA NETO; FREIRE JÚNIOR, 2017).

Em 1952, os soviéticos Basov e Prokhorov tiveram praticamente a mesma ideia, com a diferença que eles optaram por utilizar um campo elétrico não uniforme, em vez do magnético, para separar as moléculas. Com essa mudança, obtiveram amplificação de radiação pela primeira vez e, em 1954, foi desenvolvido o primeiro dispositivo batizado com a elegante sigla MASER (*Microwave Amplification by*

Stimulated Emission of Radiation), pelos americanos Townes, Gordon e Zeiger. Em 1960, Endre Mester, foi o pioneiro em mostrar o efeito de bioestimulação do LBI em um experimento, onde verificou um aumento na síntese de colágeno em feridas na pele. E no ano de 1962, Robert Hall cria o primeiro laser semiconductor. Nesse mesmo ano, Nicolas Bloembergen iniciou o uso de lasers para estudar fenômenos de ótica não-linear. Já em 1964, Kumar Patel desenvolve um laser de CO₂ (BRUGNERA JUNIOR et al., 2019; DAVIDOVICH, 2015).

As primeiras aplicações clínicas com laser operando em baixa potência foram relatadas por Endre Mester, em 1966, que apresentou os relatos pioneiros sobre “Bioestimulação com Laser” usando lasers de rubi e de argônio. Também em 1966, são desenvolvidos lasers de corante sintonizáveis, isto é, com frequência variável. (ALMEIDA-LOPES, 2010; DAVIDOVICH, 2015).

Os lasers terapêuticos mais utilizados na década de 70 e 80 foram os de He-Ne com emissão na região do vermelho (cerca de 632,8 nm). O primeiro diodo operando na faixa do infravermelho (904nm) aconteceu no final da década de 70, com o desenvolvimento de diodos semicondutores, constituído de um cristal de arseneto de gálio (As-Ga). As vantagens sobre o He-Ne é que além de menor dimensão apresenta maior penetração no tecido biológico. Outro benefício é que ele pode operar de maneira contínua ou pulsada, já que o He-Ne só opera de modo contínuo (BRUGNERA JUNIOR et al., 2019; ALMEIDA-LOPES, 2010).

Em 1987, um oftalmologista de New York, Steven Strokkel, realiza a primeira cirurgia de córnea com laser, usando um laser de excímero no ultravioleta, e o efeito terapêutico do laser teve sua confirmação *in vivo* em 1997 (DAVIDOVICH, 2015; BRUGNERA JUNIOR et al., 2019).

Por meio dos CDs, os lasers levaram música para os lares, com suas diversas aplicações na medicina, têm melhorado a qualidade de vida de milhões de indivíduos; com as comunicações por fibra óptica, conectam parte do mundo em altíssima velocidade. Hoje, pode-se dispor de aparelhos pequenos, de fácil transporte e manuseio, com alta durabilidade e baixa frequência de manutenção, além de baixo custo. Em suma, lasers transformaram nossa sociedade. (SILVA NETO; FREIRE JÚNIOR, 2017, ALMEIDA-LOPES, 2010).

2.2 DEFINIÇÃO

A palavra laser tem sua origem na língua inglesa, trata-se de um acrônimo que significa: *Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*, cuja tradução seria: Amplificação de Luz por Emissão Estimulada de Radiação. Ou seja, informa que a ação mais básica do laser é amplificar a luz, por meio do efeito de emissão estimulada de radiação (BRUGNERA JUNIOR et al., 2019; ALMEIDA-LOPES, 2010).

Para compreender o que é a emissão estimulada, necessita-se explicar acerca de física. Mesmo que o laser só tenha sido criado em 1960, o seu princípio de funcionamento físico foi desenvolvido no início do século XX, por meio da Mecânica Quântica (Teoria Quântica) (SILVA NETO; FREIRE JÚNIOR, 2017).

Um dos fundadores da teoria quântica, foi o físico Niels Bohr, que utilizou as ideias básicas de outro físico, Planck. O princípio básico da teoria quântica, fundada por Bohr, descreve que sistemas atômicos e moleculares têm níveis de energia quantizados e bem definidos, daí o nome de teoria quântica. Einstein apresenta uma nova dedução da lei de Planck, levando em conta 3 processos de interação da matéria com a radiação: absorção, emissão espontânea e emissão induzida (BAGNATO, 2001; SILVA NETO; FREIRE JÚNIOR, 2017; DAVIDOVICH, 2015).

Os elétrons giram ao redor do núcleo em trajetórias circulares bem definidas e nesse movimento de rotação não há emissão de energia pelos elétrons. Quando, um átomo absorve um quantum de luz, passa de uma órbita para outra, ocorrendo emissão ou absorção de certa quantidade de energia. Isso quer dizer que para mudar para uma órbita maior, o elétron absorve energia e para voltar para órbita menor, ele emite energia. (BAGNATO, 2001; SILVA NETO; FREIRE JÚNIOR, 2017).

Albert Einstein postula que a luz, ao se propagar, pode ser considerada como um conjunto de quanta, ou seja, a quantidade de energia absorvida ou emitida pelo elétron nas suas transições de órbitas que é denominada “fóton”. Em 1917, ele postulou as duas teorias de emissão espontânea e estimulada de radiação. Essas teorias preconizam que, depois de um tempo, o elétron decai espontaneamente, liberando um fóton de radiação. Quando o tempo é muito longo, é necessário estimular o elétron a decair, sendo a forma mais simples, a irradiação do elétron com radiação de frequência equivalente (DAVIDOVICH, 2015; SILVA NETO; FREIRE JÚNIOR, 2017).

Dessa forma, um átomo absorve um quantum de luz, inicialmente, indo de um nível de energia para outro, mais excitado. Em um segundo momento, um átomo

excitado emite de forma espontânea um fóton, simultaneamente à sua transição para o estado de menor energia. Na emissão estimulada, um átomo excitado sofre estímulo para emitir um quantum de luz por um fóton incidente sobre ele. Assim, o fóton emitido tem a mesma energia e momentum do fóton incidente. Então, ao final desse processo, tem-se dois fótons com a mesma energia e direção de propagação (DAVIDOVICH, 2015).

Então, o causador do efeito sai ileso e o fóton gerado é seu irmão gêmeo. Portanto, os dois fótons elevam-se do sistema juntos, com a mesma energia, reproduzindo-se na mesma direção. Diz-se que, nessa fase, são fótons praticamente sem distinção. Em sua dedução da fórmula de Planck, Einstein mostra que a inserção do processo de emissão induzida é imprescindível para o equilíbrio termodinâmico (BAGNATO, 2001; DAVIDOVICH, 2015).

Quando se consegue obter um meio pelo qual a maior parte dos átomos fiquem no estado excitado, emissão espontânea e estimulada, eles serão usados para criar um feixe de luz poderoso, no qual todos os fótons têm a mesma frequência e oscilam em fase uns com os outros, o que os físicos chamam de feixe de luz monocromático e coerente (SILVA NETO; FREIRE JÚNIOR, 2017).

2.2.1 Partes constituintes do laser

Um laser consiste principalmente de 3 partes: meio ativo, sistema de bombeamento e ressonador. A primeira parte é o chamado meio ativo, que pode ser gasoso, sólido ou líquido. Essa parte do laser é a que contém os átomos ou moléculas, as quais contêm os elétrons que, através dos saltos de níveis de energia emitem luz (fótons), frequentemente denominado de “*raio laser*”. O meio ativo do laser pode ser de dióxido de carbono, de argônio, de hélio-neônio, de YAG, de exímeros, de corantes, de rubi e de diodos semicondutores, como o de arseneto de gálio e alumínio (AsGaAl), entre outros (BAGNATO, 2001; LINS et al., 2010, CAVALCANTI et al., 2011).

De modo que os elétrons possam saltar para seus níveis mais energéticos, necessita-se do fornecimento de energia. Assim, essa é a função de uma fonte externa de energia, a segunda parte principal do laser. Essa terá como dever fornecer estados excitados, com o intuito de que nos decaimentos exista a produção de luz. Dessa maneira, um arco elétrico ou até mesmo uma lâmpada de flash podem ser essa fonte de energia (BAGNATO, 2001; CAVALCANTI et al., 2011).

Bombeamento é o nome dado ao processo de excitação dos elétrons. Sua função é modificar o meio ativo para meio amplificador de radiação. Esse processo promove ao meio ativo o fenômeno denominado Inversão de população, ou seja, os elétrons da camada de valência do meio absorvem a energia bombeada e saltam para um nível atômico mais externo (ALMEIDA-LOPES, 2010).

Dessa maneira, para criar um laser é indispensável o desenvolvimento de uma forma eficiente de criar inversão de população artificial. Além disso, necessita-se de uma forma capaz de confinar a radiação no sistema de forma a fazer com ela percorra o meio várias vezes, estimulando quase todos os átomos excitados a emitir radiação. Esse aparato chama-se de ressonador, sendo um par de espelhos paralelos (SILVA NETO; FREIRE JÚNIOR, 2017).

A cavidade ótica ou ressonador, que constitui a terceira parte do laser, tem como função fazer com que os fótons que emergem do sistema, voltem para ele, produzindo mais e mais emissão estimulada. Isso é feito por meio de espelhos inseridos nas extremidades dessa cavidade. Em uma extremidade da cavidade ressonante existe um espelho totalmente refletor (refletivo), e na outra, um parcialmente refletor. Isso assegurará que esse sistema composto por reação óptica e meio ativo seja a sede de uma oscilação laser (BAGNATO, 2001).

Devido as extremidades do laser serem compostas por espelhos, a radiação é amplificada, ou seja, os fótons emitidos por estimulação seguem na mesma direção, permitindo que ocorra um incremento a cada “viagem” completada dentro da cavidade. Uma abertura em uma das extremidades de um espelho, permitirá que uma fração dessa luz deixe o sistema continuamente (ALMEIDA-LOPES, 2010).

Há diversos tipos de laser, porém todos possuem o mesmo princípio básico para produzir um feixe de laser. O funcionamento dos três elementos gera uma emissão de luz que, incidindo sobre outras moléculas ou átomos do meio, acaba elevando ao estado de excitação de novos elétrons que estavam em órbitas menores. Esses, por sua vez, ao retornarem ao estado de repouso, liberam novos fótons, ou seja, novas ondas de luz, que incidirão sobre outros átomos em repouso, formando uma reação em cadeia (ALMEIDA-LOPES, 2010; CAVALCANTI et al., 2011).

2.2.2 Características do Laser

O laser possui características especiais como paralelismo, coerência e monocromaticidade. É um tipo de luz onde os fótons se propagam sobre trajetórias paralelas, diferentemente da luz comum, em que os fótons de comprimentos de onda diversos são emitidos e se propagam de forma caótica, em todas as direções. Portanto, verificando-se o espectro da luz laser, vê-se apenas uma linha, mostrando que ela é composta de apenas um comprimento de onda, enquanto a luz incandescente é formada por vários comprimentos de onda (ALMEIDA-LOPES, 2010; BAGNATO, 2001).

O laser é coerente, onde os picos e vales de todas as trajetórias em forma de onda dos fótons que a compõem, coincidem em direção, amplitude, comprimento e fase. Todos os fótons emitidos se propagam segundo trajetórias idênticas, sendo assim, capazes de emitir luz com comprimento de onda único e definido. As ondas, caminhando na mesma direção, formam o feixe bastante estreito, ou seja, havendo um mínimo de dispersão. A essa característica do laser, chamamos de monocromaticidade, a qual possui a capacidade de produzir efeitos fotobiológicos atérmicos não destrutivo, capaz de penetrar em estruturas profundas dos tecidos (ALMEIDA-LOPES, 2010; BAGNATO, 2001; BRUGNERA JUNIOR et al., 2019).

A extensão da interação entre os lasers e o tecido é, comumente, determinada por fatores relacionados ao laser e pelas características ópticas de cada tecido. Em relação ao laser, deve-se considerar o comprimento de onda que reage de forma diferente em cada tecido, assim como a densidade de energia, que conforme já foi dito, é a quantidade de energia por unidade de área entregue aos tecidos (CAVALCANTI et al., 2011).

Esse comprimento de onda, capaz de estimular fotorreceptores que têm capacidade de absorver fótons e provocar alterações celulares, é relatado por Brugnera Junior et al. (2019) como sendo de 300 a 1300 nm. Quanto aos tecidos, existem características peculiares, principalmente as que controlam as reações moleculares e bioquímicas, como coeficiente de absorção do tecido, coeficiente de espalhamento, índice de refração, tipos de célula, condução térmica, perfusão sanguínea, oxigenação do tecido, inflamação, infecção ou necrose (CAVALCANTI et al., 2011).

Como o laser é luz, se comporta como tal, sendo assim, ele pode ser refletido, absorvido, ou sofrer espalhamento. Tanto as propriedades ópticas, quanto às térmicas, comprimento de onda, energia aplicada, potência de pico, a área focalizada (densidade de energia e de potência) e o tempo de exposição da luz laser, estão relacionados com os fatores de interação entre o laser e o tecido. Ao incidir no tecido biológico, parte da luz não penetra, sendo refletida. A porção de luz que penetra no tecido será dividida em uma parte que será absorvida, outra parte que será espalhada (que não tem efeito algum) e ainda outra que será transmitida (ALMEIDA-LOPES, 2010; CAVALCANTI et al., 2011).

Resumidamente, as importantes características do LBI são: coerência, onde todos os fótons são sincronizados; densidade de energia, que é a energia, em joules, entregue ao tecido por cm^2 ; dose ou fluência de energia, que é depositada por ponto de aplicação (J/cm^2); e potência, que é o número de fótons (mW) que é relacionado com a penetração e estão sendo emitidos pela fonte de luz (BRUGNERA JUNIOR et al., 2019).

2.2.3 Definição dos fatores de Interação do laser com o tecido

Os parâmetros específicos da laserterapia que podem afetar as respostas biológicas incluem: comprimento de onda (nm), potência laser (mW), quantidade de energia a ser entregue aos tecidos por área de superfície (fluência J/cm^2) e a taxa de entrega de energia em tecidos (intensidade) (SCHUBERT et al., 2007).

2.2.3.1 Irradiância

Irradiância é o nome usado para densidade de potência (DP), que é definida como sendo a potência óptica útil do laser, medido em Watts dividido pela área irradiada em cm^2 , ou seja, é a potência de saída da luz por unidade de área (W/cm^2). É a grandeza física que avalia a possibilidade do dano microtérmico. É através do controle da irradiância que o cirurgião pode cortar, vaporizar, coagular o tecido, quando usado o laser de alta potência. Quando usado o laser de baixa intensidade, com a potência apropriada, pode gerar foto-ativação. Ao multiplicar-se a irradiância pelo tempo de exposição (dado em segundos), pode-se obter a fluência ou densidade

de energia, ou dose de energia (DE) em Joules por cm^2 (RIBEIRO et al., 2011; ALMEIDA-LOPES, 2010).

2.2.3.2 Fluência

A *fluência* ou densidade de energia, é a grandeza física que estuda a possibilidade de estimulação, inibição ou não manifestação dos efeitos terapêuticos. Dessa maneira, é a quantidade de energia por unidade de área transferida à matéria (tecido ou células em cultura) (RIBEIRO et al., 2011).

A fotoativação do LBI ocorre, aproximadamente, 1 cm em torno do ponto de penetração do feixe de incidência, em todas as direções. A energia absorvida, ou fluência ou ainda conhecida como densidade de energia, é medida em $\text{Joules}/\text{cm}^2$. A absorção da luz do laser acontece conforme a quantidade de cromóforo presente no tecido e da correspondência entre o comprimento de onda utilizado e as características de absorção daquele cromóforo (BRUGNERA JUNIOR et al., 2019; CAVALCANTI et al., 2011).

Uma vez absorvida, a luz pode causar três efeitos básicos: o fototérmico, o fotoquímico e o fotomecânico. Eventos primários fotoquímicos e fotofísicos ocorrem nas mitocôndrias, após a luz ser absorvida pelos componentes da cadeia respiratória (BRUGNERA JUNIOR et al., 2019).

Quando o cromóforo absorve a energia com o comprimento de onda correspondente, a energia se transforma em calor, sendo capaz de destruir o alvo atingido. Esse é o chamado efeito fototérmico. Já quando acontece uma reação química depois de absorver luz por agentes fotossensibilizantes (endógenos ou exógenos), ocorre o efeito fotoquímico, princípio básico da terapia fotodinâmica. Onde, pode acontecer de forma extremamente rápida, a expansão térmica, sendo capaz de produzir ondas acústicas e destruição fotomecânica do tecido que a absorveu (CAVALCANTI et al., 2011).

Da mesma forma que ocorre com o efeito medicamentoso, a prescrição da laserterapia em baixa intensidade precisa ser na dose certa. Doses muito baixas não causam efeitos satisfatórios nos tecidos, enquanto que doses muito altas em tecido mole, podem levar a uma inibição do processo cicatricial (ALMEIDA-LOPES, 2010).

Quando se quer administrar certa quantidade de energia, a uma área específica a ser tratada, precisa-se calcular o tempo dessa exposição (t) em segundos; ER é a

exposição radiante ou dose de energia a ser transferida em J/cm². A é a área tratada em cm² e P é a potência média em W. ($t = DE \times A/P$) (DAVIDOVICH, 2015).

2.2.3.3 Comprimento de Onda

O comprimento de onda é extremamente importante, pois é ele quem vai definir qual a profundidade de penetração da luz no tecido-alvo. A absorção do tecido depende do comprimento de onda (ALMEIDA-LOPES, 2010; BRUGNERA JUNIOR et al., 2019).

A profundidade de penetração da energia do laser nos tecidos, depende da absorção e dispersão da energia do laser, sendo que essa é inversamente proporcional ao comprimento de onda. Então, quanto maior o comprimento de onda, mais profunda é a penetração da energia do laser. Comprimentos de onda entre 300 e 400 nm dissipam-se mais e adentram menos, e de 1.000 e 1.200 nm dispersam menos e penetram mais. Entretanto, energias com comprimento de onda na faixa de infravermelho médio e superior do espectro eletromagnético são absorvidas superficialmente, já que o principal cromóforo desse comprimento de onda é a água presente no tecido (CAVALCANTI et al., 2011).

A localização do alvo (superficial ou profundo), e qual o estágio clínico da condição (aguda ou crônica), indicará qual a escolha do comprimento de onda específico a ser usado. Comprimentos de onda no IV apresentam maior penetração e os comprimentos de onda vermelhos, maior absorção (BRUGNERA JUNIOR et al., 2019).

2.2.4 Tipos de Lasers: vermelho e infravermelho

A luz do sol ou a luz branca é composta de todas as cores do arco-íris e pode ser separada com ajuda de um prisma, mas a luz laser possui uma única cor. O que determina a cor é a frequência da radiação (quantas vezes a onda oscila por segundo. (SILVA NETO; FREIRE JÚNIOR, 2017).

O laser pode ser classificado em duas categorias: de alta potência ou cirúrgico, com efeitos térmicos, com propriedades de corte, vaporização e hemostasia; e de baixa potência ou terapêutico, com característica analgésicas, anti-inflamatórias e de

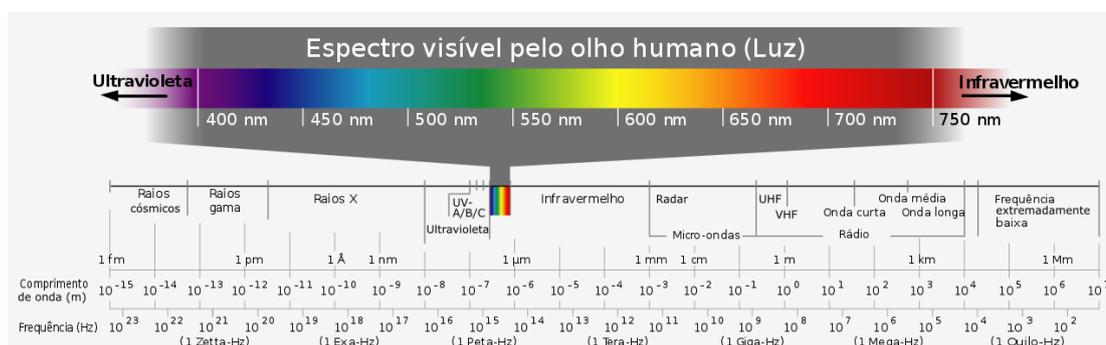
bioestimulação (CAVALCANTI et al., 2011; LINS et al., 2010; ALMEIDA-LOPES, 2010).

Os diferentes tipos de lasers trazem uma importante ajuda à prática profissional em associação com quase todas as especialidades odontológicas, devido ao significativo número de resultados satisfatórios com o tratamento (CAVALCANTI et al., 2011).

A luz visível induz uma reação fotoquímica, ou seja, há uma ativação direta induzindo a síntese de enzimas, e essa luz tem como primeiro alvo os lisossomos e as mitocôndrias das células. A absorção, que acontece da radiação visível por um sistema biológico, causa reação fotoquímica, o que não ocorre com o infravermelho, que resulta em rotações e vibrações moleculares, não tendo mudanças químicas nas moléculas (RIBEIRO et al., 2011).

A luz vermelha possui menor frequência, que vai expandindo até chegar à violeta, que possui a maior frequência do espectro visível. A frequência também está associada à energia da radiação, sendo que, quanto maior a frequência, menor a energia. Assim, pode-se dizer que lasers vermelhos têm energia menor do que os verdes, duas cores comumente encontradas em lojas de eletrônicos. O laser violeta é o que possui a maior energia dentre os lasers visíveis (SILVA NETO; FREIRE JÚNIOR, 2017).

Figura 1 – Espectro electromagnético



Fonte: Wikipédia (2020).

Os lasers utilizados na fototerapia estão situados na porção visível do espectro das radiações eletromagnéticas, assim como no infravermelho próximo. Os comprimentos de onda mais utilizados estão na faixa dos 600 a 1000 nm, são comprimentos de onda que apresentam uma boa transmissão na pele e nas mucosas devido à pouca absorção (ALMEIDA-LOPES, 2010).

Devido, principalmente, à presença de melanina, a epiderme propaga e absorve luz, sendo que a maior absorção ocorre em comprimento de ondas mais curtos. A hipoderme apresenta uma insignificante absorção no espectro visível. Em comprimento de ondas mais longos (IV), é menos absorvida e mais transmitida, por isso possui maior poder de penetração nos tecidos. Existe uma janela ótica entre 600 e 1.300 nm (BRUGNERA JUNIOR et al., 2019).

Cavalcanti et al., 2011 afirma que a janela ótica, no comprimento de onda de 632 a 780 nm, não é capaz de produzir danos aos tecidos como mutações e carcinogênese, podendo ser aplicados nos tecidos moles da cavidade oral.

Na faixa do vermelho visível, há maior elétron-voltagem e coerência dos fótons do que no infravermelho. Em contrapartida, a penetração dos fótons na faixa do vermelho é menor que a do infravermelho, mas suficiente para alcançar os nociceptores da epiderme, além de produzir maior quantidade de espécies reativas de oxigênio intracelular (BRUGNERA JUNIOR et al., 2019).

2.3 MECANISMO DE AÇÃO

A fototerapia com laser de baixa intensidade LBI (Laser de Baixa Intensidade), entrou no arsenal da medicina moderna como ajudante em grande número de enfermidades, mas, ainda, tem muito campo a ser explorado, até que todos os mecanismos de ação sejam completamente esclarecidos (RIBEIRO et al., 2011)

A fotobiomodulação (PBM) é a utilização de irradiação de laser de baixa potência em tecidos biológicos para fins terapêuticos com efeitos térmicos mínimos. Acredita-se que esse tipo de terapia promova efeitos fotoquímicos, fotofísicos e fotobiológicos nas células e tecidos, sem causar aumento de temperatura acima de 36,67° C e que seu efeito de biomodulação nas células e tecidos ocorra devido à absorção da energia da luz pelos fotorreceptores endógenos (SOLMAZ; ULGEN; GULSOY, 2017; MIGLIORATI et al., 2013).

A energia absorvida pelo LBI não é transformada em calor. Dependendo da dose administrada, em vez de estimular positivamente a célula, pode inibir certas funções. (RIBEIRO et al., 2011) Conforme resultados dos estudos de Takemoto, Garcez e Sperandio (2019), as respostas das células são tanto densidade energética quanto o tempo dependente, onde densidades de baixa energia tendem a estimular as células, enquanto as altas densidades de energia as inibem.

Pesquisas para o efeito da bioestimulação do LBI apoiam ideias de que a irradiação a laser em dose apropriada pode estimular o crescimento celular, a proliferação e a diferenciação. Foi relatado na literatura que o LBI não só estimula a cicatrização *in vivo* da ferida, em termos de resposta celular, mas também o comprimento de onda apropriado da irradiação da luz pode desencadear a atividade celular *in vitro*. Além de acelerar a cicatrização de feridas, o laser de baixa intensidade proporciona o aumento da síntese de DNA, modulação da produção dos fatores de crescimento e promove a redução na produção de prostaglandinas (SOLMAZ; ULGEN; GULSOY, 2017; DAMANTE; MARQUES; MICHELI et al., 2008).

Devido ao grande número de resultados satisfatórios, vê-se o aumento substancial no interesse da laserterapia, tendo um potencial de uso em todas as especialidades odontológicas. Alguns desses usos é devido à sua ação analgésica, observada, particularmente, sobre as formas da dor crônica de diversas etiopatogenias, desde os receptores periféricos até o estímulo no sistema nervoso central (HENRIQUES; CAZAL; CASTRO, 2010; SILVA NETO; FREIRE JÚNIOR, 2017).

Brugnera Junior et al. (2019) menciona um estudo feito em 1997, no qual a laserterapia apresentou liberação de substâncias opiáceas endógenas (alfa e beta endorfinas), induziu a síntese de serotonina e, em alguns casos, foi capaz de aumentar o potencial de condução de estímulos, como analgésicos através de fibras aferentes, que estão diretamente relacionadas com a dor, comprovando o seu efeito terapêutico no controle da dor e edema.

O princípio da bioestimulação promovida pelo LBI foi introduzido há mais de 20 anos, sendo aplicado primariamente, na dermatologia, sobretudo no processo de reparo de feridas cutâneas. Logo em seguida, sugeriu-se que a bioestimulação também poderia ser útil para acelerar a cicatrização de feridas produzidas dentro da boca, além do aumento da circulação local, proliferação celular e síntese de colágeno. É indicado para aplicação em diversos casos como: herpes, estomatite aftosa recorrente (afta), ulcerações traumáticas, síndrome da ardência bucal, prevenção e tratamento da mucosite (LINS et al., 2010; CAVALCANTI et al., 2011).

Conforme Henriques, Cazal e Castro (2010), os lasers terapêuticos, aceleram os processos reparativos do tecido duro e mole, devido aos efeitos biomoduladores nas células e tecidos. Eles inibem ou ativam processos fisiológicos, bioquímicos e metabólicos através de efeitos fotofísicos ou fotoquímicos. A resposta à ação da baixa

potência e longo tempo de exposição da mitocôndria à luz visível, que resulta em aumento de ATP, é chamada de efeito fotoquímico. O efeito fotofísico induz mudanças no potencial elétrico da membrana celular, também aumentando a síntese de ATP (BRUGNERA JUNIOR et al., 2019).

Esses efeitos biomodulatórios promovem efeitos terapêuticos de morfodiferenciação e proliferação celular, neoformação tecidual, revascularização, diminuição do edema, maior regeneração celular, ampliação da microcirculação local e permeabilidade vascular. Ou seja, seus efeitos terapêuticos são: anti-inflamatório, analgésico e indutor da reparação tecidual (HENRIQUES; CAZAL; CASTRO, 2010).

O LBI baseia-se na interação da luz com densidade de baixa energia, alguns joules por centímetro quadrado, em células e tecidos sem a geração de efeitos térmicos. Os efeitos fotofísicos e fotoquímicos causados pela luz nos tecidos ocorrem com menos de 0,5° C de aumento de temperatura. Então, pode-se dizer que a fotobiomodulação (PBM) é o uso de irradiação de laser de baixa potência em tecidos biológicos para fins terapêuticos, com efeitos térmicos mínimos (MIGLIORATI et al., 2013; DAMANTE; MARQUES; MICHELI, 2008; SOLMAZ; ULGEN; GULSOY, 2017).

Para entender como o LBI atua na cicatrização de uma ferida, precisa-se conhecer a estrutura normal dos estágios envolvidos no reparo tecidual. A camada mais externa dos organismos vivos, a pele, é responsável por proteger o corpo interno do ambiente externo, sendo uma barreira protetora e mantendo a homeostase. Na lesão cutânea, perde-se a continuidade anatômica e a função da pele. O corpo precisa manter o processo de cura (RIBEIRO et al., 2011; SOLMAZ; ULGEN; GULSOY, 2017).

O processo de reparo constitui uma reação tecidual dinâmica, compreendendo diferentes fenômenos, como: inflamação, proliferação celular e síntese de elementos constituintes da matriz extracelular, incluindo as fibras colágenas, elásticas e reticulares (LINS et al., 2010). Conforme Solmaz, Ulgen e Gulsoy (2017), o processo de cura é, geralmente, considerado como tendo de 3 a 4 fases, que geralmente não correspondem a períodos de tempo precisamente definidos: hemostasia e inflamação, proliferação e remodelação (maturação).

Esse processo de cura pode ser alcançado pela reposição do tecido idêntico ao original, que caracteriza a regeneração, ou por neoformação do tecido conjuntivo que substitui o tecido perdido ou destruído com alteração da arquitetura tecidual, obtendo a característica da cicatrização (LINS et al., 2010).

A proliferação celular é um sinal fisiológico muito importante para o efeito de bioestimulação da fotobiomodulação, e é um dos aspectos mais importantes da cicatrização de feridas. Fibroblastos são muito importantes, devido à sua migração no local da ferida durante a cicatrização com muitas funções. São o tipo mais comum de células encontradas no tecido conjuntivo, responsáveis por sintetizar a matriz extracelular e o colágeno durante a fase de proliferação da cura (SOLMAZ; ULGEN; GULSOY, 2017).

Os neutrófilos são as primeiras células que surgem no tecido em cicatrização, e podem ser vistos por microscopia eletrônica, nas bordas das feridas, 3 horas após o aparecimento da lesão. Sendo que sua principal função no processo cicatricial não é fagocitose e, sim, destruição enzimática da fibrina. Após eles, aparecem os monócitos que, aproximadamente, no 5º dia, se transformam em macrófagos, que são grandes produtoras de enzimas proteolíticas e são fagocitárias por excelência, além de formar e promover a migração de fibroblastos e estímulo para neoformação vascular. Os fibroblastos são estimulados pelos macrófagos, com relação à formação e maturação do colágeno (LINS et al., 2010).

Toda essa cascata de efeitos provoca, entre outras coisas, a aceleração da fase aguda de inflamação, entrando mais rápido no estágio proliferativo de reparo, onde ocorre formação de tecido de granulação, migração e proliferação de fibroblastos, angiogênese, ou seja, acelera a cicatrização de feridas. A síntese de fibras colágenas é um evento contínuo que se desdobra até o final do processo de reparo, enquanto acontece a remodelação tecidual. Ela permite que o tecido se estenda durante a cicatrização sem que ocorra a sua destruição (RIBEIRO et al., 2011; LINS et al., 2010).

A fototerapia age em 3 níveis: molecular, celular e orgânico, ou seja, a absorção da luz pela célula (fotoabsorvedor) conduz às mudanças físicas ou químicas nas moléculas presentes, resultando em respostas biológicas (RIBEIRO et al., 2011).

Quando a luz laser interage com as células e o tecido na dose adequada, certas funções celulares poderão ser estimuladas, como: a estimulação de linfócitos, a ativação de mastócitos, o aumento da produção de ATP mitocondrial e a proliferação de vários tipos de células, ou seja, os fotorreceptores celulares absorvem a luz LBI e podem transferi-la para as mitocôndrias para produzir ATP. Por isso a importância de se utilizar o *Comprimento de Onda* do laser adequado em cada tratamento (SILVA NETO; FREIRE JÚNIOR, 2017; KARA, et al., 2017, RIBEIRO et al., 2011).

Mitocôndrias são organelas filamentosas e tubulares, envoltas por uma dupla membrana e agrupadas nas áreas mais ativas das células. A matriz mitocondrial está contida no espaço citoplasmático, onde encontram-se o DNA e RNA e grânulos ricos em cátions (íons de carga positiva), além de enzimas complexas necessárias para o metabolismo de ácidos graxos e ciclo de Krebs. A mitocôndria tem como função a produção de ATP (BRUGNERA JUNIOR et al., 2019).

A luz visível induz a síntese de enzimas e essa luz tem como primeiro alvo os lisossomos e as mitocôndrias das células. As organelas não absorvem luz infravermelha, apenas as membranas exibem resposta a esse estímulo. Quando a irradiação é no espectro infravermelho, há estímulo dos canais da membrana plasmática, originando mudanças na permeabilidade da membrana, temperatura e gradiente de pressão. Essas mudanças ocasionam excitação de elétrons, vibração e rotação de moléculas, ou de partes delas, como um todo, que se traduzem intracelularmente com um incremento de síntese de ATP (HENRIQUES; CAZAL; CASTRO, 2010; ALMEIDA-LOPES, 2010).

A PBM impulsiona a produção do ATP, que é a fonte de energia universal nas células vivas, essencial para todas as reações biológicas, e mesmo um pequeno aumento nos níveis de ATP pode aumentar a biodisponibilidade para alimentar as funções do metabolismo celular. O ATP mitocondrial gerado após a irradiação aumenta a síntese de DNA e RNA nos eucariotas e procaríotas; também promove o aumento de colágeno e de liberação de beta-endorfina; induz mudanças qualitativas e quantitativas nos níveis de prostaglandina; aumenta a imunossupressão e adesão dos macrófagos e linfócitos (ZECHA et al., 2016a; BRUGNERA JUNIOR et al., 2019).

Quando a laserterapia é usada no espectro eletromagnético visível, acontece uma fotobioestimulação inicial na mitocôndria, ativando uma cadeia de eventos biológicos. Com o aumento da vasodilatação via síntese de ATP, o uso de oxigênio é aumentado, e a atividade das enzimas citoplasmáticas com os ácidos nucleicos estimula a mitose celular, portanto à proliferação celular, além de estimular vasos linfáticos, provocando aumento de fluídos na circulação local (HENRIQUES; CAZAL; CASTRO, 2010; KARA et al., 2017; BAXTER et al., 2017).

A mitocôndria tem um importante papel em muitas condições fisiopatológicas, desde a homeostase do cálcio, geração de oxigênio e controle da apoptose. A avaliação da atividade mitocondrial em células submetidas à irradiação é um tópico de muito interesse, já que pesquisas realizadas com laser de baixa intensidade

revelaram maior capacidade de regeneração e cicatrização dos tecidos, além de não provocar ação degenerativa nos espécimes irradiados (HENRIQUES; CAZAL; CASTRO, 2010).

O mecanismo teórico por trás da bioestimulação sugere ser através da absorção de luz vermelha e infravermelha no tecido por cromóforos mitocondriais, especificamente citocromo c oxidase (CCO) e fotorreceptores na membrana plasmática das células, a qual resulta na produção de espécies reativas de oxigênio (ERO), indica que a atividade do CCO é também regulada pelo óxido nítrico (ON). Sugere-se que o laser ative o fluxo de elétrons no CCO, revertendo a inibição da respiração mitocondrial pelo ON (óxido nítrico) (BAXTER et al., 2017; SOLMAZ; ULGEN; GULSOY, 2017; CAVALCANTI et al., 2011; HENRIQUES; CAZAL; CASTRO, 2010).

O CCO ou complexo quatro (encontrada também em bactérias) é uma enzima produtora de ATP que se encontra no fim da cadeia respiratória mitocondrial e é a última proteína da cadeia transportadora de elétrons, o qual converte o oxigênio molecular em duas moléculas de água (BRUGNERA JUNIOR et al., 2019).

O ON é um importante mensageiro inter e intracelular envolvido em uma variedade de condições fisiológicas. É um potente vasodilatador e pode aumentar o suprimento sanguíneo para o tecido iluminado pela luz. A regulação vascular mediada por PBM aumenta a oxigenação do tecido e também permite maior tráfego de células imunes, o que pode contribuir para a promoção do reparo e regeneração de feridas (KARU; PYATIBRAT; AFANASYEVA, 2005; ZECHA et al., 2016a).

Os efeitos biológicos que o laser de baixa potência implica nos tecidos, consistem em energia luminosa, que se deposita sobre eles, transforma-se em energia vital, produzindo, dessa forma, efeitos primários (diretos), secundários (indiretos) e terapêuticos gerais. As reações primárias resultam em uma cascata de reações secundárias envolvendo sinalização intracelular, levando à estimulação de reações de citocinas e produção de ON (LINS et al., 2010; BAXTER et al., 2017).

As reações primárias que ocorrem na mitocôndria, após absorção também pelo CCO, estão conectadas com a síntese de RNA e DNA no núcleo, provocando mudanças no status de reação de redução-oxidação (REDOX) do citoplasma e mitocôndria, levando ao aumento da ATP. Já nas reações secundárias, através de enzimas transmembranas que regulam o pH intracelular, volume da célula, transporte de íons e proliferação celular. O cálcio é considerado mensageiro secundário,

controlando transcrição de genes e proliferação celular (HENRIQUES; CAZAL; CASTRO, 2010).

Após a fotoexcitação do fotoabsorvedor CCO, Ribeiro et al. (2011) apontam 5 mecanismos primários como resultado: mudanças nas propriedades redox dos componentes da cadeia respiratória após excitação, liberação de ON do centro catalítico do CCO, formação de oxigênio singleto, aquecimento local transitório de cromóforos absorvedores e aumento na produção de ânion e superóxido com efeitos que envolvem a geração de ERO.

A absorção da luz vermelha pode causar uma pequena e transitória explosão de ERO, seguida de redução adaptativa do estresse oxidativo. O comprometimento da produção de ERO, mitiga favoravelmente as lesões induzidas por radiação e imita a atividade de agentes moleculares que atenuam os danos nos tecidos (ZECHA et al., 2016a).

Possíveis variações obtidas nos efeitos com o LBI, deve-se ao pH reduzido, abaixo do normal, serem mais sensíveis à ação estimuladora da luz, em como o estado redox da célula recebe a ação da luz, via cadeia respiratória. O estado redox ajuda a entender resultados positivos alcançados com radiação em feridas crônicas com acidose (PH diminuído) e hipóxia (pressão de oxigênio pO_2) diminuída (RIBEIRO et al., 2011).

Brugnera Junior et al. (2019) afirmam que as luzes no comprimento de onda, no espectro vermelho e infravermelho, aumentam a produção de ATP em diferentes tipos de células, e que o limiar de ativação pode corresponder ao mínimo de energia necessária para produzir efeitos significativos nos níveis de ATP. Já a saturação corresponde ao ponto em que todas as moléculas de ATP se integram com a luz e nenhuma energia adicional terá mais efeito. Doses de baixa energia podem regular a produção de espécies reativas de oxigênio, sendo que elas têm um papel fundamental na ampliação da proliferação de queratinócitos (MIGLIORATI et al., 2013; HENRIQUES; CAZAL; CASTRO, 2010).

Nas células hipóxicas ou sob estresse, as mitocôndrias produzem ON, que se liga à CCO e desloca oxigênio. Essa ligação resulta em inibição da respiração celular, diminuição da produção de ATP e aumento do estresse oxidativo (quando os níveis de ERO excedem os mecanismos de defesa), levando à ativação de vias de sinalização intracelular, incluindo vários fatores de transcrição, que induzem a produção de mediadores inflamatórios, como de necrose tumoral alfa (TNF- α),

interleucina (IL-1 e IL-6), ciclo-oxigenase (COX-2) e prostaglandina E2 (PGE-2), e mediadores anti-inflamatórios (ZECHA et al., 2016a).

Reações secundárias acontecem, após absorção da luz, quando se inicia uma cascata de sinalização celular ou tradução do fotossinal e amplificação da cadeia, como aumento de síntese de DNA devido ao controle do fotorreceptor sobre o nível de ATP intracelular. Em seguida, ocorrem outras reações que são mediadas através do estado redox celular, como transcrição de fatores redox sensitivos ou cascata de eventos com sinalização homeostática celulares, oriundas do citoplasma, via membrana para o núcleo (BRUGNERA JUNIOR et al., 2019). Essas cascatas de reações conectadas com alterações nos parâmetros da homeostase celular, podem ocorrer na ausência de luz. Sendo que, não há argumentos na literatura para acreditar que somente um desses processos ocorra. É preciso determinar quais dessas reações é responsável por determinado efeito relativo à LBI (RIBEIRO et al., 2011).

Em nível vascular, o laser de baixa intensidade excita a proliferação das células endoteliais, resultando na formação de numerosos vasos sanguíneos, na produção aumentada do tecido de granulação, estimulando o relaxamento da musculatura vascular lisa, contribuindo, dessa forma, para os efeitos analgésicos da terapia a laser (LINS et al., 2010).

Para o laser ter seu efeito terapêutico, o tecido não pode estar completamente funcional, pois assim não terá nenhuma estimulação. No entanto, o tecido estando danificado, a irradiação laser tentará normalizar a função celular, restaurar a homeostase e estimular a cicatrização e reparo. Ou seja, a magnitude da resposta celular à irradiação depende do estado fisiológico da célula. Geralmente, células em fase exponencial de crescimento são mais fotossensíveis que aquelas na fase estacionária de crescimento (HENRIQUES; CAZAL; CASTRO, 2010).

Embora haja vários trabalhos na literatura, não se tem uma conclusão homogênea sobre os efeitos não térmicos do laser em tecido biológico. Mas a cada dia, pesquisas estão sendo feitas, não mais para comprovar os efeitos biológicos do LBI, que já estão comprovados e, sim, como estes efeitos ocorrem em nível celular e qual o parâmetro ideal de luz deverá ser utilizado em diferentes situações de aplicações (RIBEIRO et al., 2011; BRUGNERA JUNIOR et al., 2019).

3 CÂNCER

O câncer é uma condição crônica que representa a segunda causa de morte no mundo, apontando como a primeira causa de mortalidade no Brasil. Segundo a Organização Mundial da Saúde, o número de casos de câncer vistos em 2008 foi de 12,7 milhões, e esse número chegará a 21 milhões até 2030, sendo que, o câncer de cabeça e pescoço (cavidade oral, faringe e laringe) é responsável por 3,6% de todos os tumores malignos em humanos e geralmente é diagnosticado nos estágios avançados. A sua letalidade é justificada em população de baixo poder econômico, que possuem hábitos de vida que provocam exposição prolongada à fatores de risco, diagnóstico tardio e dificuldade no acesso ao tratamento (PEDROSA et al., 2019; KARA et al., 2017; GONZÁLEZ-ARRIAGADA et al., 2018).

O Carcinoma Epidermoide Oral (OSCC) é o sexto tipo de câncer mais comum em todo o mundo, com aproximadamente 600.000 novos casos diagnosticados por ano, causando 120.000 mortes. Acredita-se que a maioria dos carcinomas epidermóides orais sejam precedidos de alterações assintomáticas na mucosa oral, conhecidas como desordens orais potencialmente malignas, sendo a leucoplasia oral (LO) a mais comum das encontradas na cavidade oral (TAKEMOTO; GARCEZ; SPERANDIO et al., 2019).

Conforme De Paula et al. (2017), mudanças importantes na vida podem estar relacionadas ao surgimento do câncer. A perda de um ente querido, emoções intensas, acompanhadas de estresse crônico e depressão, têm sido associados a patologias. Em especial, os tumores de cabeça e pescoço, podem estar associados a fatores de risco como tabagismo, etilismo e exposições ocupacionais (PEDROSA et al., 2019).

De acordo com Kara et al. (2017), o câncer é caracterizado pela proliferação descontrolada de um grupo de células dentro do corpo, muito mais rápido do que a das células normais circundantes. Essas células se dividem rapidamente e tendem a ser muito agressivas e incontroláveis, determinando a formação de tumores, que podem se espalhar para diversas regiões do corpo (DE PAULA et al., 2017).

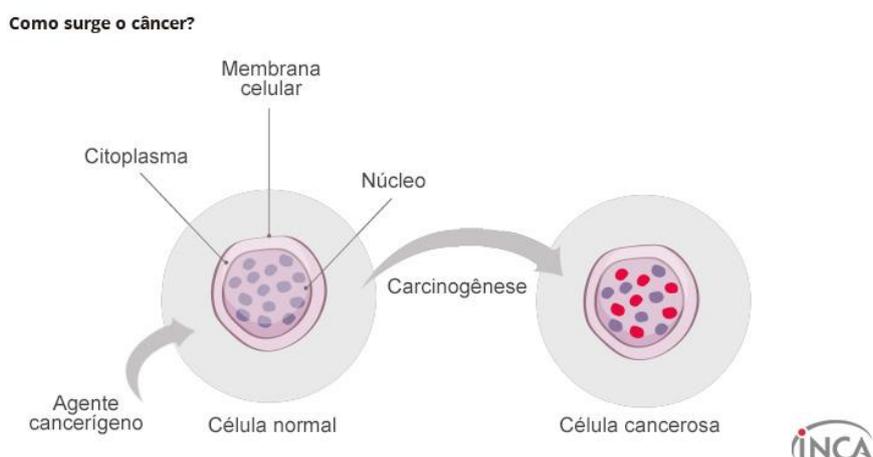
Os nomes dos diferentes tipos de câncer, dão-se devido aos vários tipos de células existentes no corpo. Os chamados carcinomas, têm seu início em tecidos epiteliais, como pele ou mucosas. Os sarcomas, têm seu ponto de partida em tecidos conjuntivos, como osso, músculo ou cartilagem. A velocidade que as células se multiplicam e a capacidade de invadir os tecidos e órgãos vizinhos ou distantes, é

outra característica que os diferenciam. Essa característica é conhecida como metástase (INCA, 2019a).

Para formação de célula cancerosa, duas regras básicas devem ser violadas. A primeira, é quando a célula é estimulada por um agente como hormônio ou fator de crescimento, superando o processo normal, tornando a divisão permanente. A segunda, devem ser eliminados os principais genes chamados “freios de segurança” que são: RB1 e TP53. Quando esses genes são mutados, eles previnem apoptose, permitindo a formação da massa tumorada (KARA et al., 2017).

A formação do câncer passa por um processo chamado carcinogênese ou oncogênese, que no geral pode levar anos até que se torne um tumor visível. Tanto efeitos cancerígenos como cumulativos são responsáveis pelo início, promoção, progressão e inibição do tumor (INCA, 2019b).

Figura 2 – Como surge o câncer



Fonte: INCA (2019a).

4 TRATAMENTOS ONCOLÓGICOS

O câncer de cabeça e pescoço refere-se a todos os carcinomas originários do epitélio mucoescamoso, como o lábio, cavidades oral e nasal, faringe, laringe até ouvido médio. Como tratamento, é utilizado cirurgia, quimioterapia e radioterapia, que podem ser administradas de forma exclusiva ou concomitante (SANTOS et al., 2011).

Os tratamentos oncológicos podem ser danosos ao corpo, tanto quanto à própria doença, causando debilidades importantes ao paciente (PEDROSA et al., 2019).

Segundo Zecha, et al. (2016a), radioterapia de cabeça e pescoço, com ou sem quimioterapia, danifica os tecidos adjacentes no campo de radiação e podem gerar sintomas adicionais. Lembrando que a gravidade das complicações varia dependendo do tipo e local do tumor, modo e intensidade das terapias envolvidas e características individuais do paciente.

4.1 QUIMIOTERAPIA

Agentes antineoplásicos, como a quimioterapia, têm como objetivo principal destruir as células cancerígenas, mas não atua de forma seletiva, danificando tanto as células malignas quanto as normais, particularmente as de crescimento rápido, como as gastrointestinais, as capilares e as imunológicas. Sabe-se que a toxicidade do agente quimioterápico está adjunta ao modo de ação, à dose e às interações entre estes agentes em um determinado protocolo. Seus efeitos citotóxicos, ocorrem em células-tronco epiteliais basais da mucosa oral e estão associados à toxicidade endotelial. O tecido conjuntivo também é um alvo do TR e da TC (CURRA et al., 2018; ANTUNES et al., 2014).

Sabe-se que, agentes alquilantes possuem a capacidade de formar ligações interfilamentosas com o DNA, sendo estas consideradas as mais citotóxicas, devido a alquilação do DNA exigir mecanismos mais complexos de reparação, podendo até inibir sua replicação. Este grupo é frequentemente associado ao desenvolvimento de MO (CURRA et al., 2018).

Entre os agentes de quimioterapia, que são conhecidos por estarem associados ao aparecimento de MO, temos o Metotrexato (MTX). Administrado em doses de 1 g/m² ou mais, é um agente antimetóxico celular específico de fase, com

potencial citotóxico significativo para as mucosas orais e gástricas. Em seu estudo, Silva et al. (2018), verificaram que todos os pacientes que usaram MTX, mesmo em doses baixas, desenvolveram mucosite grau II.

Além do MTX, *cytarabine*, doxorubicina, etoposide e 5-Fluorouracil, também estão relacionados à MO. Ratificando essa informação, Sonis (2004), inclui além de 5-FU, a Cisplatina e Melfalan como estando entre as principais drogas estomatotóxicas. Em estudo onde foi administrado melfalan, 54,54% apresentaram algum grau de MO. Essas drogas produzem toxicidade direta de alguns agentes sintéticos e agentes antimetabólicos, que levam à degeneração glandular, alterações no colágeno e à displasia epitelial (CURRA et al., 2018; SILVA et al., 2018; SANTOS et al., 2009).

Quadro 1 – Agentes Estomatotóxicos X Grau De MO

(Continua)

AUTOR	DROGA	GRAU DE MO
Chibaudel et al. (42 pacientes) carcinoma de orofaringe	Docetaxel Cisplatina D1, 8 e 15 5-FU 750mg/m ² D1-5	G 1 – 12,2% G 2 – 9,8% G 3 – 12,2%
Bano et al. (38 pacientes) carcinoma colateral I protocolo 1	Oxiplatina 86mg/m² (IV) D1 5-FU 400mg/m ² IV bólus + 600mg/cont. D1 e 2	G 1 e 2 - 65% G 3 e 4 – 11%
Wang et al. (65 pacientes) carcinoma oro e hipofaringe	Cisplatina 50 mg/m ² (IV) D1 Tegafur 800 mg (VO) D1-14 Leucovorin 60 mg (VO) D1-14	G1 – 1,5% G2 – 15,4% G3 – 73,8% G4 – 6,2%
Aapro et al. (204 pacientes) Tumores neuroendócrinos	Everolimus	G1-G4 – 64%
Tao et al. (34 pacientes) Carcinoma Nasofaríngeo	Cisplatina 5-FU Radioterapia	G1 – 29,4% G2 – 41,2% G3 – 26,5%

Quadro 1 – Agentes Estomatotóxicos X Grau De MO

(Conclusão)

AUTOR	DROGA	GRAU DE MO
Lin et al. (124 pacientes) Carcinoma nasofaríngeo	3 ciclos 5-FU 750mg/m ² D 1-5 Radioterapia	1.G1 e G2= 42 G3 e G4= 0 2.G1 e G2= 43 G3 e G4= 14 3.G1 e G2= 64 G3 e G4= 60
Fadda et al. (231 pacientes pré-TCTH)	Agentes Alquilantes 1. Melfalan 2. Bussalfano 3. Outros	1.G1-G4= 24 2.G1-G4=153 3.G1-G4=64
Castagna et al. (29 pacientes – 1, e 24 pacientes – 2) TCTH Linfoma Hodgkin	1.Melfalan 2.BEAM (Carmustina 300mg/m ² D1, Etoposide 800mg/m ² D1-4, Citarabina 1.600mg/m ² D1-4, Melfalan 140mg/m ² D1	1.G3-G4= 60% 2.G3-G4=50%
Clavel et al. (93 pacientes – 1 e 92 pacientes – 2) Carcinoma de cabeça e pescoço	1.CABO (Cisplatina 50mg/m ² D4, Metotrexato 40mg/m ² D1 e D15, Vincristina 2mg/m ² D1,8 e 15, Bleomicina 10mg/m ² D1, 8 e 15. 2.ABO Metotrexato 40mg/m ² D1, 8 e 15, Vincristina 2mg/m ² D1, 8 e 15, Bleomicina 10mg/m ² D1, 8 e 15.	1. G3 e G4=24% 2. G3 e G4=31%
Antunes et al. 2014 (5)	1.Antraciclina, Docetaxel, 5-FU 2.Docetaxel, 5-FU 3.Paclitaxel, 5-FU com TR 4.Paclitaxel, Platina com TR 5.Docetaxel, Platina, 5-FU 6.Paclitaxel, Platina, 5-FU	1. G3-G4=66% 2. G3-G4=46% 3. G3-G4=75% 4. G3-G4=60% 5. G3-G4=43% 6. G3-G4=27%

Fonte: Curra et al. (2018) – adaptação.

4.2 RADIOTERAPIA

Pacientes com câncer de cabeça e pescoço, utilizam principalmente a radioterapia como principal tratamento, estando muitas vezes em associação com a quimioterapia e/ou cirurgia, que envolve geralmente altas doses de radiação, em doses fracionadas de acordo com o diagnóstico e o estágio clínico (GONZÁLEZ-ARRIAGADA et al., 2018).

Com objetivo de destruir células tumorais, a radioterapia é uma modalidade de tratamento que utiliza energia ionizante eletromagnética ou corpuscular, não agindo de forma seletiva. A unidade que mede a dose de radiação é denominada Gray (Gy). As doses frequentemente dadas aos pacientes de câncer de cabeça e pescoço estão em torno de 50 e 70 Gy, divididas em um período de 5 a 7 semanas, uma vez ao dia, durante 5 dias por semana, sendo que 2 Gy é em média a dose diária (OLIVEIRA, 2017).

A terapia modulada por intensidade (IMRT) e, mais recentemente, a terapia com arco volumétrico modulado (VMAT), surgiram como uma técnica eficaz, fornecendo a dose total da radiação ao tumor e às regiões de risco, reduzindo a exposição dos tecidos saudáveis circundantes (ZECHA et al., 2016b).

5 EFEITOS ADVERSOS

Embora os avanços na terapia oncológica tenham melhorado as taxas de sobrevivência de pacientes, para muitos tipos de tumores, esses tratamentos também causam vários efeitos colaterais, incluindo alguns na cavidade oral (LALLA; SAUNDERS; PETERSON, 2014).

A perda na qualidade de vida dos pacientes com câncer, principalmente o de cabeça e pescoço, é um dos problemas potenciais, principalmente quando os sintomas relacionados aos tratamentos oncológicos são identificados e tratados tardiamente (PEDROSA et al., 2019)

Quase todos os pacientes com câncer avançado de cabeça e pescoço (HNC) sofrem de complicações orofaciais, orofaríngeas e cervicais devido ao tratamento com TR ou Quimioterapia TC. A TC e a TR atuam diretamente nas células da mucosa oral, bem como indiretamente através da mielossupressão (quimioterapia) e a produção de radicais livres, resultando em morte celular (radioterapia) (ZECHA et al., 2016b; CARVALHO; MEDEIROS-FILHO; FERREIRA, 2018).

Efeitos colaterais agudos e crônicos ocorrem devido ao envolvimento de diversos tecidos no campo da radiação, e a gravidade dessas complicações depende de múltiplos fatores, como o volume de tecido irradiado, dose de radiação e características individuais do paciente, incluindo má higiene bucal, tabagismo e bebida, assistência odontológica e saúde imunológica. Clinicamente, pode-se observar o início da MO após a 2ª. Semana do início da radioterapia (GONZÁLEZ-ARRIAGADA et al., 2018; SANTOS et al., 2011).

As complicações agudas incluem mucosite oral, dor, disfagia, infecções, alterações salivares, disgeusia e dermatite. As complicações crônicas comuns incluem hipossalivação e xerostomia, infecções e atrofia das mucosas, neuropatias, incluindo dor nas mucosas, disgeusia, desmineralização dentária e cárie desenfreada, progressão da periodontite, necrose dos tecidos moles e /ou ossos, fibrose mucocutânea e muscular, disfagia, trismo, linfedema, dermatite e alterações da voz e fala (ZECHA et al., 2016a).

A aparência, assim como a evolução clínica da MO, depende da resposta individual do protocolo de tratamento do paciente, estando intimamente relacionada à toxicidade oral da TC, dose acumulada de radiação, local irradiado e associação de TR com TC. A mucosa oral afetada pelo tratamento oncológico, torna-se fina e

atrofiada, levando à MO, que é o efeito colateral mais comum do tratamento. (ANTUNES et al., 2014; CARVALHO; MEDEIROS-FILHO; FERREIRA, 2018).

As complicações agudas da MO, estão associadas à morbimortalidade, aumento do uso de recursos e custos de assistência médica, e podem comprometer a adesão do paciente aos protocolos de terapia do câncer, ocasionando resultados abaixo do ideal (ZECHA et al., 2016a).

Segundo Sonis (2004), a MO induzida por radiação foi tipicamente reconhecida como um processo "fora de entrada", no qual as quebras de fios de DNA ocorreram em células basais-epiteliais orais. Os principais sintomas relacionados à MO induzida pela TC, têm sido atribuídos principalmente a danos nas células basais, que resultam, quando as drogas permeiam essas células a partir do suprimento sanguíneo da submucosa. Estudos sugerem que, o dano endotelial pode ser o evento de início da MO induzida por radiação. A MO induzida pela quimioterapia pode ser ainda mais agravada pela mielossupressão concomitante.

Quando a quimioterapia é associada com regimes de radioterapia fracionados ou hiperfracionados, observa-se um aumento na frequência e severidade dos efeitos colaterais. Hoje é reconhecido que a preservação de órgãos no tratamento do câncer de cabeça e pescoço não é sinônimo de preservação da função, e os efeitos da qualidade de vida devem ser considerados no planejamento do tratamento (ZECHA et al., 2016a).

Em estudo realizado, foi verificado que a radioterapia com fracionamento acelerado ou hiperfracionado podem influenciar na gravidade da MO, sendo que 53% dos pacientes que apresentaram grau 3 e 4, foram submetidos à radioterapia com alteração no fracionamento (SANTOS et al., 2011).

Estudos enfatizaram a instabilidade sistêmica e a vulnerabilidade dos pacientes mesmo após o tratamento do câncer, uma vez que, os vestígios de drogas e radiações ainda circulam no organismo, e a gestão da saúde bucal deve ser feita e alterada, quando necessário (CARVALHO; MEDEIROS-FILHO; FERREIRA, 2018).

5.1 HIPOSSALIVAÇÃO E XEROSTOMIA

A hipossalivação é uma complicação significativa da TR na região da cabeça e pescoço, e pode persistir ao longo da vida do paciente. As queixas relacionadas à xerostomia (secura oral subjetiva), dão-se quanto à afetação da fala, do senso de

gosto, da mastigação e da deglutição, aumentando o risco de cárie e outras infecções bucais (ZECHA et al., 2016b; CARVALHO; MEDEIROS-FILHO; FERREIRA, 2018).

A irradiação das glândulas salivares resulta na perda da função da glândula, já no início da radioterapia e demonstrou induzir apoptose nas glândulas parótidas de maneira dependente da dose. A saliva desempenha um papel importante na manutenção da integridade da mucosa. Uma redução substancial na função salivar tem um impacto significativo na qualidade de vida e resulta em um aumento da carga de cuidados dentários e nutrição a longo prazo (ZECHA et al., 2016b).

Em caso de xerostomia, a saliva artificial e uma ingestão de água altamente frequente são recomendadas. Goma de mascar é contraindicado para pacientes em tratamento oncológico, uma vez que a mucosa oral é fina e atrófica durante esse período, o que aumenta as chances de efeitos adversos, como irritação ou trauma (CARVALHO; MEDEIROS-FILHO; FERREIRA, 2018).

5.2 INFECÇÃO ORAL POR HERPES VÍRUS

Em pacientes com câncer, as lesões de herpes são encontradas no palato duro, tecido gengival inserido e no dorso da língua. No tratamento da infecção pelo vírus herpes simples, uma revisão sistemática analisou três estudos que relataram o tratamento com antivirais ser o mais eficaz no manejo da infecção, sendo o aciclovir recomendado para pacientes com câncer. Além disso, a higiene bucal é de extrema importância para prevenção do agravamento das complicações, pois favorece o equilíbrio da microbiota oral (CARVALHO; MEDEIROS-FILHO; FERREIRA, 2018).

5.3 OSTEORRADIONECROSE

A osteorradionecrose é um processo de oclusão vascular induzida por radiação, levando à perda de osteócitos e necrose óssea após a TR na região da cabeça e pescoço. Foi proposto que a osteorradionecrose ocorre após um processo fibroatrófico induzido por radiação, incluindo formação de radicais livres, disfunção endotelial, inflamação, trombose microvascular, fibrose e remodelação, e finalmente, necrose óssea e tecidual (ZECHA et al., 2016b).

Embora a osteorradionecrose ocorra tipicamente nos primeiros 3 anos após a radioterapia, os pacientes permanecem em risco para o resto de suas vidas. Então

como tratamento, no campo de radiação, é preferível tratar o canal radicular ao invés da extração de um dente. Mesmo em dentes considerados não restauradores, é preferível ter suas raízes preenchidas e seladas para controlar sintomas e infecções, bem como minimizar o risco de osteorradionecrose (CARVALHO; MEDEIROS-FILHO; FERREIRA, 2018).

5.4 DISFAGIA E ALTERAÇÃO DE VOZ E FALA

A disfagia pode ser causada por alterações anatômicas, mecânicas ou neurológicas que afetam qualquer estrutura, desde os lábios até a cárdia gástrica. A disfagia associada à TR ou à TRC, possui uma patogênese complexa, envolvendo inflamação aguda, edema e fibrose, com conseqüente lesão neurológica e muscular, que pode resultar em fraqueza generalizada e falta de coordenação muscular durante a deglutição, assemelhando-se à etiologia dos problemas de voz e fala, que possui ênfase na fraqueza neuromuscular, podendo resultar em mucosite do palato mole (ZECHA et al., 2016b).

Verificou-se desenvolvimento da disfagia em pacientes com HNC, tratados com TRC, e sua continuidade, mesmo três meses após encerrar o tratamento. Pacientes com menor grau de disfagia podem demonstrar umidade oral preservada. À medida que a quantidade de umidade aumenta na boca e faringe, a frequência de engolir, supostamente aumenta (IHARA et al., 2018).

5.5 DISGEUSIA

O sabor perturbado (disgeusia) é complexo e inclui dificuldades com o olfato e o tato, resultando em menor interesse alimentar e afetando o apetite e a qualidade de vida. Sua prevalência é estimada em 66,5% somente após a radioterapia e 76% após a TRC; aproximadamente 15% dos pacientes continuaram com disgeusia após o tratamento. Acredita-se que a TC e TR causem disgeusia, destruindo rapidamente as células do paladar e as células receptoras olfativas. O paladar alterado afeta significativamente a qualidade de vida do paciente (ZECHA et al., 2016b).

5.6 TRISMO

O trismo ocorre devido às alterações na estrutura do colágeno, causadas pela TR. Refere-se à abertura reduzida da mandíbula, que pode ser causada por espasmo dos músculos da mastigação, fibrose nos músculos mastigatórios e distúrbios da articulação temporomandibular, sendo que, nestes casos, a abertura da boca, geralmente é inferior a 40 ou a 20 mm (CARVALHO; MEDEIROS-FILHO; FERREIRA, 2018; ZECHA et al., 2016a).

5.7 CANDIDÍASE ORAL

Micoses superficiais, assim como a candidíase oral, podem progredir para micoses profundas, como fungemia, podendo ser fatais, sendo o controle do seu início, vital para não afetar o sucesso do tratamento do câncer (KATAGIRI et al., 2018).

A candidíase oral é a lesão oral mais prevalente em pessoas vivendo com HIV/Aids, especialmente aquelas que ainda não iniciaram a terapia antirretroviral (TARV), na qual, a variante pseudomembrana desta doença é mais comumente diagnosticada (IZOTON; ISRAEL, 2020).

A MO derivada da radiação é supostamente agravada pela candidíase. Os resultados do estudo feito por Katagiri et al. (2018), sugerem que os fungos, primeiro invadem o subepitélio e, em seguida, os vasos sanguíneos, disseminando-se por todo o corpo, sendo que a MO é um importante fator de risco para a fungemia. Estudos anteriores relataram que fungos patogênicos e fungos detectados a partir da cavidade oral, corresponderam a 60% dos casos clínicos de fungemia.

6 MUCOSITE

A mucosite oral (MO) tem como característica inicial, a morte das células epiteliais, sendo que não são substituídas por novas. Devido à hipermeabilidade dos vasos sanguíneos capilares, ocorre edema da mucosa e, o suprimento sanguíneo é reduzido (SANTOS et al., 2011).

A MO não representa apenas danos diretos às células epiteliais, mas está associada a uma ampla gama de reações teciduais locais, incluindo danos de espécies reativas de oxigênio, citocinas inflamatórias e danos a tecidos conjuntivos submucosais e vasculares (SCHUBERT et al., 2007).

Os sinais e sintomas iniciais da MO abrangem eritema, edema, sensação de ardência e sensibilidade aumentada a alimentos quentes ou ácidos. Podem ocorrer ulcerações dolorosas recobertas por exsudato fibrinoso (pseudomembrana) de coloração esbranquiçada ou opalescente (SANTOS et al., 2009).

A MO acontece durante a quimioterapia e/ou radioterapia com diferentes frequências, dependendo da toxicidade do regime de tratamento, ou seja, pode variar significativamente em relação às especificidades do regime de condicionamento utilizado (quimioterapia com ou sem radiação), às doses dos agentes e o tempo da terapia (BERGER et al., 2018; SCHUBERT et al., 2007).

Em pacientes com câncer de cabeça e pescoço, a incidência de MO para todas as séries é relatada como de 59,4% a 100%, quando o acompanhamento de radioterapia ou quimioterapia é incluído. Em pacientes que recebem doses muito altas de quimioterapia antes de um transplante hematopoiético de células-tronco (HSCT), MO é vista em cerca de 80% dos casos. Quase todos os pacientes que recebem radiação terapêutica para câncer de cabeça e pescoço desenvolverão MO (BERGER et al., 2018; LALLA; SAUNDERS; PETERSON, 2014).

Em outro estudo, Schubert et al. (2007) afirmam que, enquanto a adição da irradiação corporal total (TCE) está associada a uma incidência de mucosite grave (grau 3 – 4 da OMS) superior a 60%, em regimes apenas de quimioterapia têm sido associadas às taxas de incidência de mucosite grave de 50%. Embora seja reconhecido que os eventos celulares maiores associados à MO começam imediatamente com o início do condicionamento, as evidências clínicas da MO geralmente não se tornam evidentes até o início do HSCT.

O HSCT representa um dos maiores avanços médicos contra o câncer, mas os pacientes submetidos a este procedimento, possuem mielossupressão, seja em decorrência do próprio câncer hematológico ou da quimioterapia que precede o transplante. Portanto, a toxicidade significativa acompanha os benefícios potenciais do tratamento oncológico, mais precisamente, danos ao epitélio da mucosa oral, exacerbando os processos inflamatórios e produzindo um dos seus efeitos colaterais mais comuns e debilitantes que é a MO (FERREIRA; SILVEIRA; ORANGE, 2015).

Então, pode-se dizer que, os pacientes do grupo de alto risco de desenvolver MO, estão na população de câncer de cabeça e pescoço e, aqueles indivíduos sendo tratados com quimioterapia mieloablativa em altas doses. Outros fatores que demonstraram contribuir para a incidência e gravidade das complicações da MO, incluem o uso de antibióticos de amplo espectro, que podem predispor os pacientes a infecções resistentes, assim como o mau estado nutricional e o uso de tabaco têm sido sugeridos, como fatores adicionais que também podem aumentar a gravidade das complicações (ANTUNES et al., 2014).

Pacientes jovens submetidos à radio e quimioterapia concomitantes, devido à alta atividade mitótica das células epiteliais, possuem maior propensão a desenvolver MO. O contrário acontece com as pessoas idosas, mas a função renal é comprometida, podendo desenvolver MO, pois diminui o tempo de excreção da droga, ficando mais tempo no organismo (SANTOS et al., 2011).

A condição de replicação celular, que é maior em pacientes jovens, pode promover a remissão da MO, uma vez que as células danificadas são rapidamente substituídas por outras saudáveis. Devido à rápida atividade mitótica, pacientes mais jovens desenvolvem MO mais grave do que pacientes mais velhos, quando submetidos ao mesmo tratamento quimioterápico, mas a mesma condição favorece a recuperação dos pacientes mais jovens em menor tempo (DAMASCENA et al., 2018).

Em estudo feito com pacientes pediátricos, Silva et al. (2018), verificaram que, aproximadamente, 20 a 40% dos pacientes submetidos à quimioterapia convencional adquirem MO, e esse número aumenta de 90 a 100%, quando esses pacientes são submetidos a regimes agressivos de quimioterapia mieloablativa.

6.1 MORBIDADES DA MUCOSITE ORAL

O diagnóstico de mucosite, baseia-se em grande parte em suas manifestações clínicas, onde a avaliação e acompanhamento frequentes dos pacientes estão associados a maior precisão na estimativa da incidência e gravidade da MO (KANAGALINGAM et al., 2018).

A mucosite oral é caracterizada por inflamação e aparecimento de úlceras na mucosa oral, que parece inchada, eritematosa e friável. Esses sintomas causam dor, desconforto, disfagia, declínio na condição geral e podem comprometer todo o trato digestivo, possivelmente causando odinofagia, desnutrição, desidratação e alteração de humor e sono. Todos esses sintomas impactam profundamente vários aspectos do cotidiano de um paciente (DAMASCENA et al., 2018; KANAGALINGAM et al., 2018).

6.2 INFECÇÃO

A mucosite oral ulcerativa é colonizada por microflora oral e às vezes é complicada por infecção local, como infecção pelo vírus herpes simplex (HSV) e candidíase. Em pacientes imunossupressores, principalmente durante a neutropenia devido à quimioterapia, essas lesões ulcerativas podem fornecer uma rota para a sepse sistêmica, que é potencialmente ameaçadora de vida (ANTUNES et al. 2014; LALLA; SAUNDERS; PETERSON, 2014).

A condição de neutropenia em pacientes com câncer, aumenta o risco de complicações orais. Uma contagem de neutrófilos abaixo de 1000 células/mm³, aumenta a suscetibilidade a infecções oportunistas e também aumenta a frequência e a gravidade das complicações bucais. A neutropenia absoluta observada em populações de câncer, tratadas com terapias mielossupressoras é uma questão adicional, que pode ter um papel na aparência e duração da MO (CARVALHO; MEDEIROS FILHO; FERREIRA, 2018; MIGLIORATI et al., 2013).

A mucosa não queratinizada é a mais afetada pela MO, particularmente a mucosa bucal, palato mole, chão da boca, lateral da língua e mucosa extraoral (lábios) (CARVALHO; MEDEIROS FILHO; FERREIRA, 2018).

A MO induzida pela quimioterapia tende a ser aguda, desenvolvendo-se em média de 7 a 10 dias após a administração do medicamento, sendo que a gravidade dos danos mucosos clinicamente evidentes, geralmente aumenta e atinge picos entre

6 a 12 dias pós HSCT. Em pacientes submetidos à HSCT, o risco de desenvolver MO é de 75 – 100%. Por outro lado, a mucosite induzida por radiação tem um curso mais crônico, tipicamente começando na segunda semana de radioterapia, através de doses cumulativas de cerca de 15 Gy e atingindo o máximo de 30 Gy (ANTUNES et al., 2014; SCHUBERT et. al., 2007; FERREIRA; SILVEIRA; ORANGE, 2015).

Lalla, Saunders e Peterson (2014), também confirmam o início da MO induzida por quimioterapia, de 7 a 14 dias após o início da quimioterapia e, normalmente se cura dentro de algumas semanas após o término da quimioterapia. Em pacientes que recebem o regime típico de 6 a 7 semanas de TR para câncer de cabeça e pescoço, o início da mucosite oral ocorre pela segunda ou terceira semana de TR, e a gravidade piora com o aumento da dose de TR. As áreas afetadas são definidas pelo campo de radiação. A duração normalmente se estende por várias semanas após o término da TR, dependendo do tamanho das lesões.

Em estudo realizado por Katagiri et al. (2018), observou-se invasão fúngica no subepitélio da língua e migração para o sangue de forma viável, aumentos significativos na taxa de início da fungemia e descoberta de fungos viáveis em certos órgãos, sugerindo que a MO pode ser um caminho para os fungos entrarem na corrente sanguínea. Fungos são micro-organismos patogênicos e podem ser observados em 15% dos casos de septicemia, sendo que um diagnóstico tardio pode ser letal, com taxa de fatalidade de 40%.

As infecções secundárias clinicamente mais relevantes das lesões da MO envolvem fungos das espécies Cándidas e HSV. Estes são mais propensos a serem vistos em pacientes imunossupressores, devido à quimioterapia ou em pacientes com hipossalivação devido à TR (LALLA; SAUNDERS; PETERSON, 2014).

Pacientes com MO e neutropenia estão em maior risco de septicemia em comparação com pacientes neutropênicos sem MO (CARVALHO; MEDEIROS FILHO; FERREIRA, 2018).

O primeiro critério que precisa ser estabelecido é a graduação da MO, seguida pelos sintomas relacionados dos pacientes, a partir dos quais podemos avaliar objetivamente a gravidade de cada paciente. Mesmo com a tendência atual de considerar a mucosite mais genérica como "mucosite do gastrointestinal", o local onde podemos fazer a graduação clínica mais precisa é a boca (ANTUNES et. al., 2014)

O tempo médio de início dos sintomas da MO variou de 8,8 a 12,7 dias após o início da terapia contra o câncer, e a maioria dos pacientes apresentou sintomas recorrentes (KANAGALINGAM et al., 2018).

A TC, TR ou o tratamento mieloablativo vai influenciar na gravidade e incidência das lesões, sendo levado em conta a toxicidade do quimioterápico, a quantidade de tecido irradiado, dose e esquema de fracionamento, a quantidade e o tipo da droga utilizada no tratamento mieloablativo, vão estar diretamente relacionados com o surgimento e gravidade dos sinais e dos sintomas da MO (SANTOS et al., 2009).

O paciente com MO deve ser avaliado minuciosamente quanto à definição do nível de toxicidade e da terapia correta (ANTUNES et al., 2014). Várias escalas de medição estão disponíveis para MO, sendo que uma das escalas mais utilizadas para a prática clínica conforme Lalla, Saunders e Peterson (2014), é a escala da Organização Mundial da Saúde (OMS).

6.3 ESCALA DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS) PARA MUCOSITE ORAL

Grau 0: Sem MO

Grau 1: Eritema e dor

Grau 2: Úlceras; capaz de comer sólidos

Grau 3: Úlceras; requer dieta líquida (devido à MO)

Grau 4: Úlceras; alimentação não possível (devido à MO)

Em estudo realizado em pacientes de 18 a 69 anos com tumores hematológicos ou sólidos, o resultado da duração da MO leve, moderada, e grave/muito grave foi de 16,19 e 22 dias respectivamente. Em contrapartida, os oncologistas estimaram que a duração dos sintomas da MO era em média, de 9 dias para a MO leve, 16 dias para MO moderada e 29 dias para a MO grave/muito grave (KANAGALINGAM et. al., 2018).

Nos estágios iniciais da doença, o paciente afetado permanece capaz de comer alimentos sólidos. Por outro lado, a mucosite oral grave tem um efeito nocivo em todo o organismo, causando alterações na dieta, contribuindo para a ingestão de alimentos parenteral, dependência e perda de peso entre outros efeitos (DAMASCENA et. al., 2018).

Quando questionados sobre os maiores desafios da MO, 72% dos pacientes afirmaram estar relacionados ao funcionamento diário como comer, trabalhar e falar e apenas 29% relataram que a dor era o maior desafio, sendo que a dor aumentou conforme a gravidade da MO. Além de custos, pacientes com MO, de moderada à grave, consideram a preocupação maior no apetite e na capacidade de saborear alimentos. 51% dos pacientes perceberam que a MO moderada à grave, teve efeito negativo nas interações sociais e na saída com família e amigos (KANALINGAM, et. al. 2018).

Na sua forma mais branda, a MO apresenta uma lesão atrófica eritematosa, na qual a mucosa permanece intacta. Os pacientes têm uma sensibilidade semelhante a uma queimadura alimentar e podem ser gerenciados com relativa facilidade. Em contrapartida, pacientes com mucosite mais grave desenvolvem ulcerações que penetram totalmente na submucosa e causam dor severa, o que rotineiramente necessita de analgesia narcótica, sendo que os opioides sistêmicos têm vários efeitos colaterais, incluindo risco de dependência, estado mental alterado e constipação. (SONIS, 2004; LALLA; SAUNDERS; PETERSON, 2014).

Pacientes com metástases e mais jovens têm menor duração de MO grave. No estudo feito por Damascena et al. (2018), foi reportado que a terapêutica MXT (agente citotóxico) está mais associada a pacientes não metastáticos e idosos. O regime terapêutico para metástase, requer o uso de drogas de espectro mais amplo e/ou maior dosagem. Esses fatores afetam o início da mucosite oral e sua progressão para um estágio mais grave. Quanto à idade, o aumento de índice mitótico das células mucosas na boca neste grupo (de 0 a 10 anos) é provavelmente um fator adjuvante. A condição de replicação celular que é maior na infância, pode promover a remissão da mucosite, uma vez que as células danificadas são rapidamente substituídas por outras saudáveis.

6.4 PATOBIOLOGIA DA MUCOSITE

A fisiopatologia da Mucosite oral passou do que se entendia ser um processo simples, para uma série de eventos inter-relacionados e sobrepostos, desencadeados pela terapia do câncer. O entendimento atual da fisiologia da MO compreende cinco estágios: Início do dano oral por quimioterapia ou Radioterapia, dano primário da geração da espécie de oxigênio reativo; amplificação de danos devido à resposta de

inflamação do hospedeiro; ulceração mucosa como resultado de apoptose e necrose epitelial e, finalmente, seguida por cicatrização (HONG et al., 2019).

A Iniciação é a fase sem sintomas em que ocorre a ferida direta no DNA das células da camada basal no epitélio e o aparecimento de espécies reativas de oxigênio (ERO). As quebras da cadeia de DNA resultam em lesões celulares diretas que atingem células no epitélio basal, e células dentro da submucosa. Simultaneamente, espécies reativas de oxigênio que são cruciais mediadoras de eventos biológicos e jusantes são gerados. Uma cascata de eventos acontece na submucosa que resulta em destruição da mucosa (ANTUNES et al., 2014; SONIS, 2004).

Na sinalização, resposta primária dos danos, as enzimas podem ser ativadas diretamente por rádio e quimioterapia ou indiretamente pela ERO formada na fase anterior, induzindo a apoptose. As quebras dos fios de DNA, resultam na ativação de várias vias de transdução que ativam fatores de transcrição como p53 e fator nuclear-B (NF-B). NF-B é considerado um importante regulador das primeiras alterações endoteliais que estão associadas ao início da lesão da mucosa (ANTUNES et al., 2014; SONIS, 2004).

Na fase de amplificação, há uma série de ciclos de retroalimentação, aumentando ainda mais o dano à célula, devido a enorme produção de citocinas pró-inflamatórias como TNF-1, IL-1 e IL-6, que provavelmente estimulam danos precoces ao tecido conjuntivo e endotélio, iniciando a sinalização mesenquimal-epitelial, reduzindo a oxigenação epitelial e em última instância, resultando na morte e lesão epitelial de células basais (ANTUNES et al., 2014; SANTOS et al., 2009).

A radiação e alguns agentes quimioterápicos, também geram danos aos fibroblastos dentro da submucosa e são capazes de hidrólise da esfinge lipídica de membrana celular através da ativação da esfingomielinase ou ceramida sintase. O aumento dos níveis da ceramida leva à apoptose (SONIS, 2004).

A fase ulcerativa é a fase mais significativa para o paciente. É caracterizada pela perda da integridade da mucosa, levando a um portal de entrada para bactérias, fungos e vírus, seguido de sintomas dolorosos. No caso de pacientes neutropênicos, essas rupturas na mucosa servem como portais de entrada para os inúmeros microrganismos que residem na boca, e muitas vezes levam à bacteremia e sepse. As células inflamatórias, ativadas pelas bactérias, migram por quimiotaxia para a base da lesão, onde produzem enzimas prejudiciais (ANTUNES et al., 2014; SONIS, 2004).

Na fase de cicatrização, podemos observar a proliferação, diferenciação e migração de células epiteliais e a recuperação da integridade da mucosa. Na maioria dos casos, a mucosite é um fenômeno agudo que se autorresolve quando a terapia contra o câncer termina. O curso do comportamento tecidual deve ser regulado até certo ponto pelo tipo de tratamento do câncer (radiação x quimioterapia), os agentes selecionados, a dose e o tempo da terapia (ANTUNES et al., 2014; SONIS, 2004).

6.5 IMPACTO ECONÔMICO

Os efeitos prejudiciais da MO sobre a qualidade de vida e o status funcional são significativos. Dificuldades na mastigação, manutenção da higiene bucal e nutrição são alguns dos efeitos negativos na qualidade de vida de pacientes com MO. Em combinação a esses fatores, o risco de cárie dentária é aumentado, além da hipossalivação e doença periodontal (ZECHA et al., 2016b; ARIYAWARDANA et al., 2019; LALLA; SAUNDERS; PETERSON, 2014).

Os pacientes com MO, sofrem além da dor, consequências nutricionais, e psicossociais levando ao atraso no tratamento, quebras e redução de doses, influenciando potencialmente os desfechos do tratamento. Estão associados a uma alta taxa de internação, correndo o dobro do risco de infecção, levando a uma chance quatro vezes maior de morte e três vezes mais tempo de internação hospitalar. A mucosite também adiciona custos substanciais de cuidados da saúde (BOWEN et al., 2019; YAROM et al., 2019).

A MO grave leva à necessidade de alimentação via intravenosa através da nutrição parenteral total (TPN), ou através de um tubo de gastrostomia, além do aumento do número de dias no uso de entorpecentes injetáveis, febre, risco de infecções secundárias, tempo de internação, custos hospitalares e mortalidade, no período de até 100 dias pós HSCT (LALLA; SAUNDERS; PETERSON, 2014; BEZINELLI et al., 2014).

Pacientes que têm câncer de cabeça e pescoço com MO são significativamente mais propensos a ter perda de peso de 5% ou mais. A nutrição prejudicada afeta a cicatrização e resistência à infecção e leva a uma falha geral para prosperar (LALLA; SAUNDERS; PETERSON, 2014).

Em um estudo, pacientes com HSCT, apresentaram custos incrementais médios com ocorrência de MO entre US\$ 10.558 e US\$ 42.749 por paciente. O uso

de recursos compreendeu tempo de internação hospitalar, consultas de emergência, internação hospitalar por MO, número de consultas clínicas, consultas nutricionais, nutrição parenteral total (TPN), tubo de alimentação, tubo de gastrostomia, uso de opioides e uso de antibióticos orais ou intravenosos (BERGER et al., 2018).

Outro estudo demonstra que em pacientes que receberam radioterapia, a mucosite oral foi associada a um aumento nos custos que variavam de US\$ 1.700 a US\$ 6.000 por paciente, dependendo da gravidade da mucosite. Em pacientes que recebem quimioterapia convencional para tumores sólidos, a duração média de hospitalização foi significativamente mais longa para ciclos com mucosite e maior custo do que em pacientes que receberam quimioterapia de alta dose para HSCT. O aumento da gravidade da MO, esteve associado ao aumento do tempo no hospital e ao aumento das taxas totais de internação. Um aumento de um ponto na gravidade da MO foi associado a 2,6 dias adicionais no hospital e mais de US \$ 25.000 em encargos hospitalares adicionais (LALLA; SAUNDERS; PETERSON, 2014)

Devido aos altos custos, Bezinelli et al. (2014) enfatizam que a prevenção e tratamento adequados da MO, são de extrema importância. Foi avaliado o custo-efetividade em um programa especializado de atenção oral, incluindo laserterapia em pacientes submetidos à HSCT. Observou-se que, em situação de HSCT sem a necessidade de opioides, o não uso da laserterapia, originou em custo adicional de 30% devido ao tempo de internação mais longos e maior morbidade inerente à condição de transplante.

6.6 TRATAMENTOS

A presença de uma alta incidência de MO leva vários centros oncológicos a procurar, através de pesquisas, um modelo de tratamento eficaz. No entanto, ainda não há consenso sobre a melhor abordagem terapêutica (ANTUNES et al., 2014).

O tratamento da MO é extremamente necessário, com o objetivo de aliviar os sintomas, acelerar o reparo tecidual e controlar eventuais infecções de origem bucal. Isso por sua vez, permitirá a continuação da terapia oncológica sem interrupção ou redução de dose, melhorando o prognóstico geral. Nesse sentido, a remissão da MO impede que o tratamento seja interrompido, aumenta a probabilidade de um manejo terapêutico efetivo da doença e, conseqüentemente, aumenta a probabilidade de o

paciente ser curado (CURRA et al., 2018; LALLA; SAUNDERS; PETERSON, 2014; DAMASCENA et al., 2018).

Os tratamentos disponíveis para MO incluem higiene bucal, enxaguante bucal, analgésicos, antibióticos, crioterapia, fatores de crescimento e agentes anti-inflamatórios. Nos últimos anos, vários pesquisadores concentram seus esforços no estudo do LBI, como tratamento alternativo para a MO, uma vez que possui efeitos analgésicos e anti-inflamatórios e atua na modulação tecidual, principalmente a nível mitocondrial (FERREIRA; SILVEIRA; ORANGE, 2015).

6.6.1 Laser

O LBI é considerado uma das formas mais eficazes de terapia para MO na prevenção e reparação de lesões da mucosa oral. Devido ao seu efeito biomodulador, o laser funciona protegendo a integridade da mucosa, teoricamente diminuindo o risco de infecções oportunistas na boca, mostrando que o LBI é um recurso rápido, não invasivo, opção de baixo custo e eficácia para o gerenciamento de efeitos colaterais (BEZINELLI et al., 2014; GONZÁLEZ-ARRIAGADA et al., 2018; SZEZERBATY, 2018).

Os lasers em baixa intensidade são utilizados como agentes terapêuticos com resultados positivos na prevenção e tratamento da MO em população de câncer de cabeça e pescoço em tratamento com radioterapia e quimioterapia por radiação simultânea (MIGLIORATI et al., 2013).

Embora haja várias linhas de pensamentos sobre a interação do laser sobre os tecidos, acredita-se que uma modulação de vários processos metabólicos, ocorra através da conversão da energia emitida pelo laser em energia útil para a célula, atuando durante os estágios inflamatórios e proliferativos de cura (SILVA et al., 2018; SZEZERBATY, 2018).

Evidências sugerem que os efeitos PBM são mediados por interferência com o estado redox inicial da célula no momento da exposição. Esses efeitos são primários, imediatamente após exposição, secundários, ocorrendo horas e dias depois e via intracelular envolvendo absorção direta por CCO e via extracelular envolvendo ativação do fator de crescimento TGF- β 1 (ELAD et al., 2018).

Fotorreceptores absorvem certos comprimentos de onda e causam reações em cascata na cadeia respiratória, culminando na produção de energia na célula,

aumentando a proliferação celular e a síntese proteica, promovendo assim a reparação tecidual. Além disso, o laser tem um efeito anti-inflamatório reduzindo a expressão de citocinas pró-inflamatórias e um efeito analgésico ligado à produção de opioides endógenos, além de reduzir radicais livres de oxigênio e alterar condução de impulsos nervosos (SILVA et al., 2018).

Estudos com baixo risco de viés demonstram a confiabilidade da indicação da laserterapia de baixo nível, demonstrando a ação anti-inflamatória, analgésica e efeitos biomoduladores em lesões de MO, reduzindo sua duração e gravidade. O LBI, aumenta a microcirculação sanguínea e metabolismo celular, aliviando as condições agudas e crônicas. Até o momento, relatórios publicados indicam que o LIB, regula as defesas antioxidantes e diminui a ERO em células oxidativamente estressadas, ou seja, é um regulador oxidante de defesas e diminui o estresse oxidativo (CARVALHO; MEDEIROS-FILHO; FERREIRA, 2018; MOKMELI; VETRICI, 2020).

González-Arriagada et al. (2018), mostraram que o uso da LBI em pacientes com radioterapia relacionadas a câncer de cabeça e pescoço (HNRT), melhorou a qualidade de vida desses pacientes, que mesmo com a presença de MO, sentiram menos dor, ajudando a enfrentar a TR sem interrupções e com menos custos associados. Foi observado que na maioria dos casos do grupo controle, com grau severo de MO (61,5%), a terapia teve que ser interrompida, enquanto a minoria dos casos de MO grave nos grupos laser, estavam associadas à suspensão da terapia (21,9%). Este é o maior benefício do LBI preventivo observado.

Portanto, é recomendado a terapia intraoral, utilizando laserterapia tanto para prevenção de mucosite oral em transplante de células tronco hematopoiéticas, quanto em pacientes com câncer de cabeça e pescoço tratados com quimioterapia e radioquimioterapia (ZADIK et al., 2019).

Evidências clínicas e laboratoriais se acumularam, dando suporte ao uso da Terapia fotodinâmica. O uso terapêutico do Hélio-Neon (He-Ne) e do diodo (GaArAl ou InGaAIP), por meio de uma técnica simples e não traumática, apresentou efeitos positivos na tentativa de reduzir a incidência da MO. O uso do laser de baixa intensidade reduziu a dor em pacientes com MO em 66,6% e a MO grau 4 foi reduzida em 75% após o início da laserterapia através de um estudo de Sandoval et al. (apud ANTUNES et al., 2014).

A literatura sobre o manejo da fotobiomodulação é limitada para hipossalivação e disgeusia. Um aumento gradual no fluxo salivar estimulado foi encontrado, onde o

LBI foi aplicado diariamente extraoralmente nas glândulas parótidas e submandibulares e intraoralmente nas glândulas sublinguais. Estudos em ratos, relataram que a PBM administrada concomitantemente à radioterapia poderia prevenir a hipossalivação e xerostomia, tendo um impacto na composição da saliva. Em outro estudo piloto, foi administrado PBM às papilas gustativas, melhorando os sintomas da síndrome da boca ardente. Mas ainda não foi explorado se o PBM tem alguma eficácia na disgeusia em pacientes tratados por HNC (ZECHA et al., 2016b)

Ercetin et al. (2019) realizaram estudo avaliando os efeitos da PBM sobre pacientes com uma doença autoimune denominada Tireoidite de Hashimoto (HT), obtendo como resultado geral, melhora nas funções da tireoide e redução das necessidades de substituição do LT4 (levotireosina), sugerindo uma regeneração e melhora na função da tireoide, já que, uma vez diagnosticada a HT, é necessário a utilização de LT4 por longo tempo. Cerca de 28,5% dos pacientes pararam de usar LT4 completamente no final do terceiro mês.

O possível papel da PBM no tratamento da osteonecrose mandibular induzida por radioterapia merece uma exploração adicional. Em estudos com ratos, verificou-se que a PBM tem um efeito bioestimulador no osso do rato irradiado, quando aplicado antes e durante a radioterapia. Mas o mesmo não aconteceu *in vivo*. Em outro estudo de modelos de cicatrização de roedores, foi encontrada evidências de que a PBM pode estimular a angiogênese *in vivo* (ZECHA et al., 2016b).

Em uma revisão sistemática, Baxter et al. (2017), reforçaram o valor terapêutico do LBI no tratamento de Linfedema relacionado ao câncer de mama (BCRL), com resultados favoráveis na redução do volume de membros e dureza tecidual, no alívio da dor e diminuição do inchaço de pernas e braços.

O LBI, vem sendo usado em doenças do trato respiratório desde 1978. É eficaz contra a tempestade de citocina e a Síndrome de Angústia Respiratória Grave (ARDS), que é uma das principais manifestações clínicas em pacientes infectados com o novo coronavírus (COVID-19), variando de ARDS até a morte. A literatura possui evidências apoiando o uso do LBI para o tratamento do COVID 19, pois acelera a recuperação do paciente, tirando-o do suporte do ventilador, saindo da UTI mais rapidamente, descomprimindo os sistemas de saúde que estão muito sobrecarregados (MOKMELI; VETRICI, 2020).

Muitos autores, após revisarem a literatura sobre o LBI, concluíram que há necessidade de estabelecimento de protocolos-padrão e de mais estudos controlados

para que o uso clínico dos lasers seja difundido (DAMANTE; MARQUES; MICHELI, 2008).

Entretanto, resultados desfavoráveis podem ocorrer devido a utilização de baixas ou altas doses, à erros de diagnósticos, à número insuficiente de sessões ou a falta de padronização da frequência de aplicações. De fato, a consagração do laser como terapia exige um conhecimento da energia aplicada, uma investigação dos efeitos que produz no organismo e a aplicação de uma correta metodologia (CAVALCANTI et al., 2011).

Pelas propriedades do laser como analgesia, efeito anti-inflamatório e cicatrização acelerada de feridas, foi verificada a alta eficiência do LBI na reparação de lesões de MO e a redução da sintomatologia dolorosa. Sendo o LBI sugerida tanto para prevenção, quanto para a gestão de MO (BEZINELLI et al., 2014; CARVALHO; MEDEIROS-FILHO; FERREIRA, 2018; ZADIK et al., 2019).

6.6.2 aPDT

A boca normal tem um enorme número de bactérias, resultando em alto risco de infecção. Alguns medicamentos profiláticos sistêmicos, como antibióticos, são usados, mas possuem efeitos colaterais desfavoráveis. Mesmo os antissépticos como a clorexidina, promovem a redução bacteriana intraoral temporária. Em virtude desses fatores, o uso da terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT do inglês *antimicrobial photodynamic therapy*) tem sido amplamente estudada como estratégia terapêutica antimicrobiana na última década (LEITE et al., 2014; IZOTON; ISRAEL, 2020).

A aPDT, vem sendo indicada como uma modalidade promissora no tratamento de lesões infecciosas potenciais. É a combinação de uma droga fotossensibilizadora e luz, que são relativamente inofensivas por si mesmas, mas combinadas (na presença de oxigênio) acabam por causar mais ou menos destruição de lesões seletivas (TEITELBAUM; AZEVEDO; BERNAOLA-PAREDES, 2020).

Os fotossensibilizadores derivados das fenotiazinas, tais como azul de toluidina e azul de metileno, são amplamente empregados na aPDT, destruindo a integridade das paredes celulares, do DNA e proteínas da membrana de bactérias, como *E. faecalis*, por exemplo. Sendo esses danos influenciados pelo PS (SIMÕES, 2018).

Outro PS também estudado por Leite et al. (2014) é a curcumina, sendo o principal pigmento amarelo isolado do açafrão, mostrando atividade antimicrobiana.

Por sua coloração amarela, a-PDT mediada pela curcumina, utiliza luz azul LED, tendo seu pico de absorção bem amplo (faixa de 300 a 500 nm), sendo que a banda de absorção máxima é no comprimento de onda de 430 nm.

Na utilização de PS azuis, usa-se fontes de luz laser no espectro vermelho em baixa intensidade, por serem bem absorvidos pelos tecidos biológicos. Os LEDs são fontes de luz alternativas, que podem ser fontes de ativação em aPDT, apresentando baixo componente térmico e luz monocromática, com banda estreita do comprimento de onda (SIMÕES, 2018).

Atualmente, os PS mais utilizados na odontologia são o azul de metileno e o azul de toluidina. Isso, devido à disponibilidade do laser de diodo com comprimento de onda de 660 nm, que coincide com a máxima absorção do azul de metileno (BRUGNERA JUNIOR et al., 2019).

Micro-organismos como bactérias, fungos, leveduras e vírus também podem ser inativados pela luz visível após o tratamento com um fotossensibilizador apropriado, como um tratamento alternativo de baixo custo para infecções localizadas, condições de pele virais, como acne vulgar, herpes simples e zoster, bem como lesões fúngicas (AZEVEDO et al., 2019).

Em estudo sobre pigmentação preta em esmalte dental, constatou-se que a morte microbiana induzida por aPDT, é capaz de reduzir a contagem microbiana em até 10 vezes, quando usados os fotossensibilizadores azul de toluidina e eritrosina (PESSOA et al., 2015).

A redução bacteriana é iniciada em áreas superficiais do ambiente oral, e após múltiplas sessões de aPDT, camadas mais profundas podem ser alcançadas. O aPDT é cumulativamente bactericida (LEITE et al., 2014).

A aPDT parte do princípio de que a interação de luz de comprimento de onda adequado com o PS e o oxigênio, resulta na inviabilização das células induzidas por ERO. É uma técnica que pode afetar potencialmente a viabilidade das células bacterianas, devido à produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) e oxigênio singlete, tendo uma ação seletiva direcionada somente para as áreas com acúmulo de fotossensibilizador (PS) (MACHADO, 2000; LEITE et al., 2014).

A ERO é resultado de ação que decorre primariamente da excitação eletrônica do corante pela luz, seguida por dois principais mecanismos de reação a partir do estado excitado: Mecanismo tipo I – Transferência de elétrons, gerando produtos oxidados e Mecanismo tipo II – Transferência de energia, que gera o oxigênio singlete,

que é agente altamente citotóxico, sendo que a reação tipo I e tipo II podem ocorrer simultaneamente (MACHADO, 2000).

No mecanismo tipo I, a transferência de elétrons gera um radical no substrato semioxidado e corante semirreduzido. A redução subsequente de ambos com o oxigênio, provoca formação de substrato oxidado. Quando o fotossensibilizador retorna ao estado fundamental, dá-se a produção de ERO. No mecanismo tipo II, o estado excitado (triplete) do fotossensibilizador, transfere sua energia para o oxigênio molecular voltando para estado fundamental, e a molécula resultante é o oxigênio singleto, que é o principal agente oxidante e tóxico para as células alvo (RIBEIRO et al., 2011).

É importante ressaltar que, apesar de simples execução, a técnica de aPDT, requer que todos os passos sejam executados para garantir seu sucesso. Começando com a área limpa e seca, colocar o PS sobre a área alvo, evitando que o mesmo tenha interação com outros fluídos, aguardar o tempo de pré-irradiação, podendo variar de 1 a 5 minutos, e por fim, irradiar a área com o comprimento de onda adequado por no mínimo dois minutos. É importante salientar que, a luz precisa chegar em todos os pontos da área afetada (BRUGNERA JUNIOR et al., 2019).

Em trabalho realizado por Missaglia et al. (2020), foi observado o efeito positivo da aPDT em pacientes com verrugas plantares, que são proliferações epiteliais autoinoculáveis, causadas por diversos tipos de papilomavírus humano (HPV), com eliminação total do tecido verrucoso. Foi estipulado um tempo pré-irradiação de 10 minutos para absorção do agente fotossensibilizador, para posterior irradiação com laser de comprimento de onda de 660 nm.

Estudos realizados por Leite et al. (2014), mostraram que baixas concentrações de curcumina foram eficazes para inativação de *cândida albicans* quando associadas à excitação de LED azul (450nm). Em estudos similares, Araújo et al. (2014), encontraram redução de *Streptococcus mutans* e *Lactobacillus acidophilus* em culturas planctônicas, sendo mais eficaz no biofilme em comparação com condições de dentina cariada.

Com base em estudo feito por Silva et al. (2018), foi possível concluir que aPDT pode ser utilizada no tratamento da MO, apresentando resultados semelhantes aos do grupo laser. No entanto, devido a lentidão da técnica, é recomendado aPDT para os casos em que os sinais clínicos sugerem presença de infecção.

7 PROTOCOLOS

LBI deve ser aplicado todos os dias durante a quimioterapia e/ou radioterapia, ou sempre que as lesões da MO surgirem (CARVALHO; MEDEIROS-FILHO; FERREIRA, 2018).

Quadro 2 – Protocolos para Prevenção e Tratamento da MO

(Continua)

Protocolos para Prevenção e Tratamento da MO		
AUTOR	LBI	PROTOCOLO
ZECHA et al., 2016b	Intraoralmente ou transcutânea	633 – 685 nm (V) / 780 – 830nm (IV) P= 10 – 150 mW DE= 2 – 3 J/cm ² T= ? Freq.:2 a 3x por semana ou diário
MIGLIORATI et al., 2013	Rádio s/ Químio TCTH	632 nm (V) 650 nm (V) DP= 40mW/cm ² DE= 2 J/cm ² T= 2seg. p/ponto
SOLMAZ; ULGEN; GULSOY, 2017	Estimulação celular nas primeiras 24hs. Sendo que 1J/cm ² mesmo após 72h ativaram o processo de estimulação celular significativamente	635 nm DE= 1J/cm ² a 3J/cm ²
ZADIK et al., 2019	Aplicar em 18 locais da mucosa oral, e começar após cessar o condicionamento de TCTH.	632,8 nm (Hélio-Neon) DP= 32,25 mW/cm ² DE= 1 J/cm ² Spot= 0,8 cm ² T= 40seg cada local Freq: 5 dias (após cessar TCTH)
BEZINELLI et al., 2014	Para analgesia de MO grave	P= 40 mW DE= 8J/cm ²
FERREIRA; SILVEIRA; ORANGE, 2015	27 pontos, 54J por sessão Redução de grau de MO	650nm E=2J p/ponto T=20seg p/ponto
SANTOS et al., 2009	Como profilaxia MO – toda a mucosa de forma pontual, 2 dias após fim da TC	780nm DE=5J/cm ² Freq.: 5 dias
ELAD et al., 2018	Manejo MO para pacientes com HNC	633 – 685nm ou 780-830nm DE= 2-3J/cm ² até 6J/cm ² P= 10-150mW

Quadro 2 – Protocolos para Prevenção e Tratamento da MO

(Conclusão)

Protocolos para Prevenção e Tratamento da MO		
AUTOR	LBI	PROTOCOLO
SILVA et al., 2018	Tratamento MO	660nm(V) – Spot= 0,028cm ² diâmetro E= 1J p/ponto P= 100mW
GONZÁLEZ-ARRIAGADA et al., 2018	Laser Preventivo MO TR- 5 dias p semana (total de radiação variando de 3600 – 9000 cGy) LILT- começou mesmo dia TR	660nm DE=60J/cm ² P= 100mW Freq.: 3x por semana, 30 min antes da TR – total 21 ptos.
FERREIRA; SILVEIRA; ORANGE, 2015	Prevenção MO em HSCT Aplicado no primeiro dia de condicionamento até D + 5	650nm E= 2J p/pto T= 20s p/pto DE= 70J/cm ² P= 100mW Fibra= 0,028 cm ² diâmetro
SCHUBERT et al., 2007	Tratamento MO - Diariamente estendendo até 2 dias pós transplante.	650 – 780 nm DE= 2J/cm ² P= 40-60mW

Fonte: Elaborado pelo autor (2020).

Santos et al. (2009) verificaram uma importante redução na MO de graus 3 e 4 nos pacientes que receberam laserterapia. Foi possível sugerir laserterapia na prevenção de MO em pacientes submetidos à radioterapia sem quimioterapia concomitante, para câncer de cabeça e pescoço. Essa diretriz baseia-se em 3 estudos positivos no comprimento de onda de 632 nm (MIGLIORATI et al., 2013).

O tipo de luz pulsada de baixa frequência, pode ser superior à luz de onda contínua para cicatrização de feridas ou prevenção de lesões. O PBM administrado extraoralmente pode ser eficaz para o manejo da MO da mucosa bucal, vestíbulo e superfícies epiteliais internas dos lábios, que podem ser aplicadas em combinação com um dispositivo intraoral (ZECHA et al., 2016b).

Quadro 3 – Protocolos de aPDT

Protocolos de aPDT		
AUTOR	PDT	PROTOCOLO
PESSOA et al., 2015	Manchas pigmentadas de preto	660nm - azul de toluidina DE= 70J/cm ² T= 23s P=100mW Freq.= 5 sessões (1x p semana)
SILVA et al., 2018	Tratamento MO	660nm(V) – azul de metileno 0,01% Spot= 0,028cm ² diâmetro E= 3J p/ponto P= 100mW
MISSAGLIA et al., 2020	Tratamento Verruga Plantar	Antissepsia com clorexidina 2% 660nm P= 40mW Azul de metileno 1% com absorção 10 min. DE= 18J/cm ² Freq.= 1x por semana

Fonte: Elaborado pelo autor (2020).

8 DISCUSSÃO

Vários autores, tais como Mokmeli e Vetrici (2020), Brugnera Junior et al. (2019), Solmaz, Ulgen e Gulsoy (2017), Cavalcanti et al. (2011), Lins et al. (2010), Henriques, Cazal e Castro (2010) e Szezerbaty (2018), aprovam que a terapia com laser de baixa intensidade é segura e não invasiva e que seus efeitos benéficos são de biomodulação nos processos reparativos, redução de edema, aumento da microcirculação local, proliferação celular e síntese de colágeno. Em suma, pode-se dizer que, os efeitos terapêuticos do LBI são: analgesia, ação anti-inflamatória e reparação tecidual.

Tanto Silva Neto e Freire Júnior (2017), Kara et al. (2017), Ribeiro et al. (2011), quanto Solmaz, Ulgen e Gulsoy (2017), Damante, Marques e Micheli (2008) e Ercetin et al. (2019), concordam que, na dose adequada, a luz interage com as células, promovendo aumento da produção de ATP mitocondrial, promovendo cicatrização de feridas e aumentando a síntese de DNA, modulação na produção de fatores de crescimento e redução na produção de prostaglandinas, assim como inibe outras citocinas pró-inflamatórias como TNF- α , interleucinas e interferon C (IFN-c). Por isso, a importância de se utilizar o Comprimento de Onda do laser adequado em cada tratamento.

Takemoto, Garcez e Sperandio (2019), Solmaz, Ulgen e Gulsoy (2017), Cavalcanti et al. (2010), Henriques, Cazal e Castro (2010) e Brugnera Junior et al. (2019), também sugerem que o mecanismo por trás da bioestimulação é através da absorção da luz vermelha e da infravermelha, no tecido por cromóforos mitocondriais, mais especificamente no CCO, resultando na produção de ERO, indicando que a atividade de CCO é regulada também pelo ON.

De acordo com Lins et al. (2010), Baxter et al. (2017), Bezinelli et al. (2014), Carvalho, Medeiros-Filho e Ferreira (2018), Zadik et al. (2019), o LBI provoca efeitos primários (diretos) no tecido, após a absorção pelo CCO, reduzindo o estado redox, aumentando a ATP, que resulta em efeitos secundários (indiretos), estimulando reações de citocinas, reduzindo a sintomatologia dolorosa, tendo efeito anti-inflamatório e portanto, sendo sugerido para gestão da MO.

Ribeiro et al. (2011) apontam o modelo de Smith, no qual, acredita que ao invés de iniciar pela cascata de eventos da cascata respiratória das mitocôndrias, os efeitos da radiação infravermelha têm seu início, através de efeitos fotofísicos sobre as

membranas, provavelmente nos canais de Ca^{++} . Mokmeli e Vetrici (2020) também apontam além do CCO, as opsinas e seus canais de cálcio como as principais moléculas mediadoras de mecanismos fotoquímicos.

Henriques, Cazal e Castro (2010) sugerem a mitocôndria como sendo de suma importância nas condições fisiopatológicas desde homeostase do cálcio, geração de oxigênio e controle da apoptose. Verificaram que as células submetidas à irradiação com laser de baixa intensidade revelaram maior capacidade de cicatrização e regeneração, não provocando ação degenerativa nos espécimes irradiados.

Com base nos achados sobre a proliferação celular causada pelo LBI, é apontado por Takemoto, Garcez e Sperandio (2019), ampla especulação sobre a não exposição da PBM sobre as lesões malignas, devido ao risco de acelerar invasão, piorando o prognóstico. Não existe nada comprovado a esse respeito e sim, estudos baseados em PBM apoiando resultados pró e antineoplásicos. A literatura é vasta em baixas densidades como 1 a 6J.

Henriques, Cazal e Castro (2010) afirmam que baseando-se nos mecanismos de ação do laser, na capacidade de estimulação e proliferação de células benignas, é possível acreditar que o laser contribua com o processo de crescimento de células portadoras de anomalias genéticas neoplásicas.

De acordo com Zecha et al. (2016a), a absorção da luz vermelha pode causar uma pequena e transitória explosão de ERO, seguida de redução adaptativa do estresse oxidativo. O comprometimento da produção de ERO, mitiga favoravelmente as lesões induzidas por radiação e imita a atividade de agentes moleculares que atenuam os danos nos tecidos.

Achados de estudo realizados por Kara et al. (2017) concluíram que o LBI pode aumentar a proliferação de células cancerosas, dependendo do nível de saída de energia do laser e da quantidade de aplicações, sendo que a maior proliferação, deu-se com 2 aplicações e 1watt de potência. Em contrapartida, em carcinoma oral humano, o LBI não induziu a proliferação de células tumorais.

Takemoto, Garcez e Sperandio (2019), demonstram já estar bem estabelecido, que células malignas em rápida divisão, especialmente aquelas de origem epitelial, produzem grandes quantidades de ERO, o que pode ser prejudicial mesmo para células malignas, se as concentrações de ERO superarem a capacidade redox celular. Sabe-se que o PBM induz breves rajadas de ERO, espera-se que as células malignas

tenham perda adicional da viabilidade, devido a uma combinação de excesso de ERO e aumento de ATP, que são fatores pró-apoptóticos quando combinados.

Zecha et al. (2016a) afirmam parecer improvável células normais terem efeitos cancerígenos através do PBM, já que os comprimentos de onda não ionizantes do espectro vermelho e infravermelho usados no PBM são muito maiores que o limite de segurança de 320 nm para danos no DNA. Foram analisadas células epiteliais e fibroblastos expostos ao PBM com comprimento de onda de 660nm, 350 mW por 15 minutos durante 3 dias consecutivos, e não foram observados nenhum tipo de sinais de transformação maligna. Sugere que o PBM no espectro vermelho ou infravermelho, com uma densidade de energia de 1 a 6J/cm², é seguro e eficaz.

Mokmeli e Vetrici (2020) contraindicam trabalhar sobre o local do câncer e tumores benignos com possibilidade de conversão em tumores malignos. A mesma recomendação é dada por Elad et al. (2018), recomendando que, até que se tenha dados mais específicos sobre os efeitos tumorais, deve-se evitar a exposição direta no local do tumor durante o tratamento com PBM.

Cavalcanti et al. (2010), também defende que os lasers na faixa do vermelho, no comprimento de onda de 632 a 780 nm, não são capazes de produzir danos aos tecidos como mutações e carcinogênese, podendo ser aplicados nos tecidos moles da cavidade oral nos casos de herpes, estomatite aftosa recorrente (afta), ulcerações traumáticas, síndrome da ardência bucal, prevenção e tratamento da mucosite (Figuras 1 e 2).

Tanto Berger et al. (2018), Santos et al. (2009), Pedrosa et al. (2019), reconhecem a TC, TR ou o tratamento mieloablativo, como influenciadores na gravidade e incidência das lesões orais, sendo necessário levar em conta a toxicidade do quimioterápico, a quantidade de tecido irradiado, dose e esquema de fracionamento, a quantidade e o tipo da droga utilizada no tratamento mieloablativo, estando diretamente relacionados com o surgimento e gravidade dos sinais e dos sintomas da MO.

Berger et al. (2018) defendem que a inflamação é considerada uma importante reação tecidual na radioterapia e na MO induzida pela quimioterapia. Citocinas pró-inflamatórias, particularmente fator de necrose tumoral alfa (TNF α) e interleucina 1 beta (IL-1 β) têm sido consideradas como um papel fundamental na patogênese da MO. Estudos mostraram que os níveis de ciclooxigenase-2 (COX-2) e fator nuclear

kappa-B (NFkB) na mucosa oral foram significativamente aumentados após quimioterapia citotóxica.

Ferreira, Silveira e Orange (2015) e Szezerbaty (2018) verificaram que essas mesmas citocinas se encontravam em níveis elevados na saliva dos pacientes submetidos ao LBI (IL-6, TNF- α e IL-1 β), validando a hipótese, de que o IL-6 desempenha papel central na resposta inflamatória sistêmica, atuando tanto como citocina pró-inflamatória, quanto anti-inflamatória. Promove maturação e ativação de neutrófilos, maturação do macrófago, e diferenciação/manutenção de linfócitos T citotóxicos e células assassinas naturais. Apesar de TNF- α e IL-1 β poderem estar associados a danos da mucosa, a presença deles é essencial para que a regeneração celular comece.

De acordo com Sonis (2004), não se deve caracterizar a mucosite como uma desordem inflamatória. Durante os estágios iniciais da mucosite, não houve resposta inflamatória celular, apesar do aumento do nível do fator de necrose tumoral (TNF-6) e Interleucina-6 (IL-6) no sangue periférico e/ou mucosa de pacientes que experimentaram toxicidades não hematológicas, incluindo a mucosite. No entanto, macrófagos (principalmente os chamados RM3/1), que estão associados à cura, têm sido relatados a se acumularem na submucosa de pacientes que receberam doses terapêuticas de tratamento de radiação para câncer de cabeça e pescoço. Esses macrófagos foram encontrados após o tratamento com doses de radiação equivalentes a um limiar estomatotóxico.

De acordo com Silva et al. (2018), em estudo feito com pacientes pediátricos, aproximadamente 20 a 40% dos pacientes submetidos à quimioterapia convencional adquirem MO, e esse número aumenta de 90 a 100%, quando esses pacientes são submetidos a regimes agressivos de quimioterapia mieloablativa.

Curra et al. (2018), em análise de artigos sobre MO, verificaram que 90% dos pacientes desenvolveram MO após utilização de 5-FU. Sendo que a administração desse quimioterápico em bólus, demonstrou maior toxicidade do que de forma contínua. Os protocolos foram baseados no uso de 5-FU e derivados da platina (cisplatina e oxiplatina). Foi observado que pacientes que receberam cisplatina desenvolveram graus mais graves de MO e que a toxicidade bucal se agravou com o passar dos ciclos (no terceiro ciclo 100% dos pacientes desenvolveram MO – 48,38% em graus 3 e 4).

Corroborando com esses achados, Antunes et al. (2014), Santos et al. (2009), Silva et al. (2018) e Sonis (2004), afirmam que, o risco de desenvolver MO é variável e depende do protocolo a ser usado no tratamento do câncer. Os agentes farmacológicos geralmente associados à MO são 5-FU, Cisplatina, Melfalano, Ara-C, Bleomicina, Doxorrubicina, Vinblastina, Vincristina e Metotrexato. Essas drogas produzem toxicidade direta de alguns de seus antimetabólicos, e outros agentes sintéticos como hidroxauréia e hidrocloreto de procarbazona, que levam à degeneração glandular, alterações no colágeno e à displasia epitelial.

De acordo com Silva et al. (2018), o MTX é potencial citotóxico para as mucosas orais e gástricas, causando mesmo em doses baixas, MO grau II, e Antunes et al. (2014) enfatiza os protocolos contendo 5-FU com TR associada, terem 75% de chance de ocorrência de MO grau 3-4. Concordando com esses autores, Berger et al. (2018), afirmam que as drogas que causam MO são MTX em altas doses, 5-FU e busulfato, apontando também a TR intensiva na região da cabeça e pescoço como sendo outro fator de risco

Conforme Santos et al. (2011), estudos confirmam que com uma ou duas semanas de radioterapia, já é possível verificar eritema oral, sendo que conforme Berger et al. (2018), nenhuma MO grau 4 foi observada com radioterapia hipofracionada, terapia de arco modulada em volume (VMAT), radioterapia de feixe de prótons (PBRT) e radioterapia modulada por intensidade (IMRT).

Autores como Bezinelli et al. (2014), Carvalho, Medeiros-Filho e Ferreira (2018), Cavalcanti et al. (2011), González-Arriagada et al. (2018) apontam o LBI como uma das formas mais eficazes de terapia para MO na prevenção, protegendo a integridade da mucosa e reparação de lesões da mucosa oral. É benéfico em situações de imunossupressão e pacientes transplantados de HSCT, contribuindo para redução da gravidade da MO, mostrando que o LBI é uma opção de baixo custo e eficácia para o gerenciamento de efeitos colaterais.

Bezinelli et al. (2014) salientam que devido à sintomatologia dolorosa exarcebada, pacientes com mucosite oral grave, podem não conseguir continuar pela boca, levando a necessidade de serem alimentados via intravenosa, através da nutrição parenteral total (TPN) ou através de um tubo de gastrostomia, além do aumento do número de dias no uso de entorpecentes injetáveis, febre, risco de infecções secundárias, tempo de internação, custos hospitalares e mortalidade, no período de até 100 dias pós HSCT.

Bowen et al. (2019) e Lalla, Saunders e Peterson (2014), afirmam que, os pacientes com MO grave, estão associados a altas taxas de internação, devido à necessidade de nutrição via parenteral total (TPN), muitas vezes necessitando de redução de dose ou quebra do tratamento. Esses pacientes têm o dobro do risco de infecção, levando a uma chance quatro vezes maior de morte e três vezes mais tempo de internação hospitalar, adicionando custos substanciais. Concordando com esses autores, Bezinelli et al. (2014), fizeram estudo em pacientes com HSCT, onde o não uso da laserterapia originou um aumento de custo de 30%, devido ao tempo de internação mais longo e maior morbidade relacionada à condição de transplante.

González-Arriagada et al. (2018) mostraram que o uso do LBI melhorou muito a qualidade de vida de pacientes com MO, relacionadas a câncer de cabeça e pescoço. Houve diminuição na dor, ajudou a enfrentar a TR sem interrupções e com menos custos associados, sendo apontados como um dos melhores benefícios do LBI preventivo observado.

Conforme Zecha et al. (2016b) e Carvalho, Medeiros-Filho e Ferreira (2018) e Leite et al. (2014), a PBM tem indicação para prevenção de hipossalivação e xerostomia, utilizada concomitantemente à radioterapia, onde o LBI é aplicado sobre as glândulas parótidas e glândulas sublinguais. Em outro estudo piloto, o LBI foi aplicado às papilas gustativas, melhorando os sintomas de boca ardente. Também foi sugerido os efeitos anti-inflamatórios da PBM para disfagia, alteração de voz e fala, necrose de tecidos moles e osteorradionecrose, onde encontrou-se evidências de que a PBM era capaz de estimular angiogênese. Para candidíase e herpes simples, a aPDT, exerceu maior efeito terapêutico.

Tanto Schubert et al. (2007) quanto Migliorati et al. (2013), afirmaram a tendência clara de redução da MO grave, assim como diminuição da dor oral, em protocolos utilizando laser de 650nm. Sendo que Migliorati et al. (2013) atuou com LBI de forma preventiva, começando no primeiro dia de condicionamento, até 2 dias após o TCTH. O mesmo, fizeram González-Arriagada et al. (2018), indicando a aplicação diária do LBI para apresentar melhores resultados na redução e incidência de MO.

Solmaz, Ulgen e Gulsoy (2017) apresentaram resultados de estimulação e cicatrização de feridas com laser de 635 nm, assim como Zadik et al. (2019) e Schubert et al. (2007), que utilizaram comprimentos de onda de 630 a 660nm, tendo resultados positivos para prevenção da MO e dor relacionada a pacientes com HSCT.

Conforme Henriques, Cazal e Castro (2010) e Mokmeli e Vetrici (2020), os melhores resultados bioestimulatórios, dão-se com dose de 1J/cm². Confirmando o que Takemoto, Garcez e Sperandio (2019), Schubert et al. (2007), Brugnera Junior et al. (2019) afirmam que, comprimentos de ondas mais curtos, depositam a maior parte da sua energia nas camadas superficiais (atuam por absorção), sendo eficazes na prevenção da MO e comprimentos de onda mais longos, atuam mais em profundidade. Densidade de baixa energia tendem a estimular as células, enquanto altas densidades as inibem.

Autores como Baxter et al. (2017), Cavalcanti et al. (2011), Ribeiro et al. (2011), confirmam que mais de 90% da literatura relata efeitos positivos da laserterapia. Entretanto, a utilização de baixas ou altas doses, erro de diagnóstico, número insuficiente de sessões ou falta de padronização da frequência de aplicações, podem acarretar resultados desfavoráveis.

Para Hong et al. (2019), Katagiri et al. (2018) e Antunes et al. (2014) a educação do paciente na gestão da MO e a presença do profissional da saúde bucal é de extrema importância. O paciente precisa estar capacitado para gerenciar seus próprios cuidados bucais diários durante a terapia com câncer, colaborando também para terapia oncológica e o cirurgião-dentista, tem um papel importante na prevenção da MO, preparando a boca do paciente antes da TC e/ou TR e no tratamento da MO já instalada.

Conforme Bezinelli et al. (2014), Ferreira, Silveira e Orange (2015) e Carvalho, Medeiros-Filho e Ferreira (2018), além da laserterapia, a incorporação da assistência bucal especializada tem um alto impacto na redução da morbidade na cavidade oral de pacientes submetidos ao HSCT, sendo que, a mucosa oral fica mais protegida com a combinação de higiene bucal e tratamento laser, contribuindo também para a redução dos custos hospitalares.

9 CONCLUSÃO

O LBI tem sua indicação bem embasada na literatura, devido suas propriedades terapêuticas no alívio da dor, diminuindo edema e inchaço, controle da inflamação, manutenção da integridade da mucosa, uma melhor reparação tecidual, promove proliferação celular, diminui o risco de infecções oportunistas na cavidade oral, dando maior conforto e melhor qualidade de vida para o paciente e ainda, é considerado um tratamento de baixo custo.

Alguns agentes quimioterápicos são extremamente estomatotóxicos e seu uso em altas doses estão associados à gravidade da MO. Os principais são: 5-FU, Metotrexato (MTX), Cisplatina, Melfalan, Docetaxel, Tegafur, Leucovorin, Everolimus, Doxorubicina, Vincristina, Ara-C, Bleomicina, Vinblastina, Bussalfano, Etoposide, Carmustina, Paclitaxel, Citarabina e compostos derivados da platina. Deve-se ficar atento a protocolos que sigam esses padrões bem como com TR concomitante, pois a dosagem, tipo e a duração do tratamento afetam a duração e gravidade da MO.

Por não agirem de forma seletiva, tanto a TR quanto a TC danificam células saudáveis, fazendo com que quase todos os pacientes com HNC sofram complicações orofaciais, orofaríngeas e cervicais. As principais são a MO seguida pela dor, disfagia, disgeusia, dermatite, hipossalivação e xerostomia, desmineralização e cárie dentária, doença periodontal, infecções e atrofia das mucosas, podendo ocorrer fibrose mucocutânea e muscular, trismo, alteração de voz e fala, necrose dos tecidos moles e ou ossos, entre outros. Todos esses sintomas, podem ter maior incidência e maior gravidade nas lesões, principalmente em relação à MO, levando em conta a toxicidade do quimioterápico, a quantidade do tecido irradiado, bem como a dose e esquema de fracionamento.

Os lasers utilizados na fototerapia estão na porção visível do espectro das radiações eletromagnéticas, bem como no infravermelho próximo. Os comprimentos de onda mais usados estão na faixa de 600 – 900 nm, que são comprimentos de onda com pouca absorção, tendo uma melhor transmissão na pele e nas mucosas, estimulando os fotoceptores para absorver os fótons e provocar alterações celulares. Nesta revisão, ficou claro que a laserterapia de baixa intensidade no comprimento de onda vermelho na faixa de 632 – 660 nm e no Infravermelho, na faixa de 780 – 900nm, com dose de 1 a 2J/cm²m e média de 100mW de potência, obtiveram melhores resultados, promovendo efeito bioestimulatório positivo na diferenciação e no

crescimento celular, obtendo melhoras no quadro de MO e na diminuição da dor. A falta de parâmetros entre os estudos, dificulta a comparação dos protocolos do laser de baixa intensidade, tanto na sua utilização, quanto à dose, técnica de aplicação e frequência no tratamento.

Se já é sabido que o protocolo quimioterápico, inclui os agentes estomatotóxicos, é possível agir preventivamente, utilizando laser vermelho com 660nm, 1J/cm² de densidade de energia, média de 10s por ponto, (distância de 0,5 cm) técnica pontual, na potência média de 100mW, aplicando todos os dias, desde o primeiro dia do ciclo, nas regiões de maior prevalência. Em caso da MO já instalada, além do protocolo acima descrito, utilizar 4J/cm² até 8J/cm² (conforme gravidade), no comprimento de onda de 780nm, para alívio da dor, com distância de 1 cm entre os pontos. Lembrando que cada pessoa possui sua característica e cada protocolo deve ser avaliado individualmente, conforme a necessidade de cada paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA-LOPES, L. **Laserpuntura: Bases Científicas e Aplicações - Revisão Bibliográfica**. 2010. Monografia (Pós-Graduação em Medicina Tradicional Chinesa) – Escola Espaço Alternativo, São Carlos, 2010.

ANTUNES, H.S. et al. Oral mucositis: prevention and treatment. **International Journal of Clinical Dentistry**, Hauppauge, v. 7, n. 1, p. 8-15, 2014.

ARAÚJO, N.C. et al. Photodynamic antimicrobial therapy of curcumin in biofilms and carious dentine. **Journal of lasers in medical sciences**, Tehran, v. 29, n. 2, p. 629-635, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10103-013-1369-3>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23793414/>. Acesso em 20 out. 2020.

ARIYAWARDANA, A. et al. Systematic review of anti-inflammatory agents for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. **Supportive Care in Cancer**, Cham, v. 27, p. 3985-3995, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04888-w>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00520-019-04888-w>. Acesso em: 20 out. 2020.

BAGNATO, V.S. Os Fundamentos da Luz Laser. **Física na escola**, São Paulo, v. 2, n. 2, p. 4-9, 2001. Disponível em: <http://www.cepa.if.usp.br/e-fisica/apoio/textos/a02.pdf>. Acesso em: 20 out. 2020.

BAXTER, G.D. et al. Low level laser therapy (Photobiomodulation therapy) for breast cancer-related lymphedema: a systematic review. **BMC Cancer**, London, v. 17, n. 833, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3852-x>. Disponível em: <https://bmc.cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-017-3852-x>. Acesso em: 20 out. 2020.

BERGER, K. et al. Burden of oral mucositis: a systematic review and implications for future research. **Oncology research and treatment**, Basileia, v. 41, n. 6, p. 399-405, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1159/000487085>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29734184/>. Acesso em: 15 out. 2020.

BEZINELLI, L.M. et al. Cost-effectiveness of the introduction of specialized oral care with laser therapy in hematopoietic stem cell transplantation. **Hematological oncology**, Oxford, v. 32, p. 31-39, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1002/hon.2050>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/hon.2050>. Acesso em: 20 out. 2020.

BOWEN, J. et al. The pathogenesis of mucositis: updated perspectives and emerging targets. **Supportive Care in Cancer**, Cham, v. 27, p. 4023-4033, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04893-z>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00520-019-04893-z>. Acesso em: 20 out. 2020.

BRUGNERA JUNIOR, A. et al. **Laser em Odontologia**. São Paulo: VM Cultural, 2019.

CARVALHO, C.G.; MEDEIROS-FILHO, J.B.; FERREIRA, M.C. Guide for health professionals addressing oral care for individuals in oncological treatment based on scientific evidence. **Supportive Care in Cancer**, Cham, v. 26, p. 2651-2661, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4111-7>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00520-018-4111-7>. Acesso em: 20 out. 2020.

CAVALCANTI, T.M. et al. Conhecimento das propriedades físicas e da interação do laser com os tecidos biológicos na odontologia. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 86, n. 5, p. 955-960, 2011. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0365-05962011000500014>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962011000500014. Acesso em: 20 out. 2020.

CURRA, M. et al. Protocolos quimioterápicos e incidência de mucosite bucal. Revisão integrativa. **Einstein**, São Paulo, v. 16, n. 1, 1-9, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1590/s1679-45082018rw4007>. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/eins/v16n1/pt_1679-4508-eins-16-01-eRW4007.pdf. Acesso em: 20 out. 2020.

DAMANTE, C.A.; MARQUES, M.M.; MICHELI, G. Terapia com laser em baixa intensidade na cicatrização de feridas - revisão de literatura. **Revista da Faculdade de Odontologia da Universidade de Passo Fundo**, Passo Fundo, v. 13, n. 3, p. 88-93, 2008.

DAMASCENA, L.C.L. et al. Factors Contributing to the Duration of Chemotherapy-Induced Severe Oral Mucositis in Oncopediatric Patients. **International journal of environmental research and public health**, Basileia, v. 15, n. 6, p. 1153, 2018. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph15061153>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29865201/>. Acesso em: 15 out. 2020.

DAVIDOVICH, L. Os quanta de luz e a ótica quântica. **Revista Brasileira de Ensino de Física**, São Paulo, v. 37, n. 4., p. 4205-1-4205-12, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1806-11173732073>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-11172015000400205&lng=pt&tlng=pt. Acesso em: 20 out. 2020.

DE PAULA, N.C.N.M. et al. Breast cancer: Is grief a risk factor? **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 64, n. 7, p. 595-600, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.64.07.595>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30365661/>. Acesso em: 20 out. 2020.

ELAD, S. et al. Photobiomodulation therapy in the management of oral mucositis: search for the optimal clinical treatment parameters. **Supportive Care in Cancer**, Cham, n. 26, p. 3319–3321, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4262-6>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00520-018-4262-6>. Acesso em: 20. Out. 2020.

ERCETIN, C. et al. Impact of Photobiomodulation on T3/T4 Ratio and Quality of Life in Hashimoto Thyroiditis. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**,

Amsterdam, v. 38, n. 7, p. 409-412, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1089/photob.2019.4740>. Disponível em: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/photob.2019.4740>. Acesso em: 15 out. 2020.

FERREIRA, B.; SILVEIRA, F.M. M; ORANGE, F.A. Low-level laser therapy prevents severe oral mucositis in patients submitted to hematopoietic stem cell transplantation: a randomized clinical trial. **Supportive Care in Cancer**, Cham, v. 24, p. 1035-1042, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00520-015-2881-8>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00520-015-2881-8>. Acesso em: 20 out. 2020.

GONZÁLEZ-ARRIAGADA, W.A. et al. Efficacy of low-level laser therapy as an auxiliary tool for management of acute side effects of head and neck radiotherapy. **Journal of Cosmetic and Laser Therapy**, London, v. 20, n. 2, p. 117-122, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1080/14764172.2017.1376097>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14764172.2017.1376097>. Acesso em: 20 out. 2020.

HENRIQUES, A.C.G.; CAZAL, C.; CASTRO, J.F.L. Low intensity laser therapy effects on cell proliferation and differentiation: review of the literature. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, Rio de Janeiro, v. 37, n. 4, p. 295-302, 2010. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-69912010000400011>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-69912010000400011&script=sci_abstract. Acesso em: 20 out. 2020.

HONG, C.H.L. et al. Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. **Supportive Care in Cancer**, Cham, v. 27, p. 3949-3967, 2019. DOI: Disponível em: Acesso em: 20 out. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04848-4>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00520-019-04848-4>. Acesso em: 20 out. 2020.

IHARA, Y. et al. Dysphagia and Oral Morbidities in Chemoradiation-Treated Head and Neck Cancer Patients. **Dysphagia**, New York, v. 33, p. 739–748, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00455-018-9895-6>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00455-018-9895-6>. Acesso em: 15 out. 2020.

INCA. **O que é câncer?** Brasília, DF, [2019a]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>. Acesso em: 20 out. 2020.

INCA. **Como surge o câncer?** Brasília, DF [2019b]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/como-surge-o-cancer>. Acesso em: 20 out. 2020.

IZOTON, C.F.G; ISRAEL, M.S. Eficácia antimicrobiana da terapia fotodinâmica no tratamento da candidíase oral em pessoas vivendo com HIV/Aids. **Revista online de Pesquisa: Cuidado é fundamental**, Rio de Janeiro, p. 505-509. DOI: 10.9789/2175-5361.rpcfo.v12.8598. Disponível em: http://seer.unirio.br/index.php/cuidado_fundamental/article/viewFile/8598/pdf_1. Acesso em: 20 out. 2020.

- KANAGALINGAM, J. et al. Patient and oncologist perceptions regarding symptoms and impact on quality-of-life of oral mucositis in cancer treatment: results from the Awareness Drives Oral Mucositis PercepTion (ADOPT) study. **Supportive Care in Cancer**, Cham, v. 26, p. 2191-2200, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4050-3>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00520-018-4050-3>. Acesso em: 20 out. 2020.
- KARA, C. et al. Low level laser therapy induces increased viability and proliferation in isolated cancer cells. *Cell Proliferation*, [s.l.], v. 51, n. 2, p. e12417, 2018. DOI: <https://dx.doi.org/10.1111%2Fcpr.12417>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15739174/>. Acesso em: 15 out. 2020.
- KARU, T.I.; PYATIBRAT, L.V.; AFANASYEVA, N.I. Cellular effects of low power laser therapy can be mediated by nitric oxide. **Journal of lasers in medical sciences**, Tehran, v. 36, n. 4., p. 07-314, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1002/lsm.20148>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6528928/>. Acesso em: 15 out. 2020.
- KATAGIRI, H. et al. Systemic hematogenous dissemination of mouse oral candidiasis is induced by oral mucositis. **The Journal Odontology**, Tóquio, v. 106, p. 389-397, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10266-018-0366-1>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10266-018-0366-1>. Acesso em: 20 out. 2020.
- LALLA, R.V.; SAUNDERS, D.P.; PETERSON, D.E. Chemotherapy or Radiation-Induced Oral Mucositis. **Dental Clinics of North America**, Maryland Heights, v. 58, n. 2, p. 341-349, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cden.2013.12.005>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0011853213001341?via%3Dihub>. Acesso em: 20 out. 2020.
- LEITE, D.P.V. et al. Effects of Photodynamic Therapy with Blue Light and Curcumin as Mouth Rinse for Oral Disinfection: A Randomized Controlled Trial. **Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery**, New Rochelle, v. 32, n. 11, p. 627-632, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1089/pho.2014.3805>. Disponível em: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/pho.2014.3805>. Acesso em: 20 out. 2020.
- LINS, R.D.A.U. et al. Biostimulation effects of low-power laser in the repair process. **Anais brasileiros de dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 85, n. 6, p. 849-855, 2010. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0365-05962010000600011>. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/abd/v85n6/en_v85n6a11.pdf. Acesso em: 20 out. 2020.
- MACHADO, Antonio Eduardo da Hora. Terapia fotodinâmica: princípios, potencial de aplicação e perspectivas. **Química Nova**, São Paulo, v. 23, n. 2, p. 237-243, 2000. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422000000200015>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-40422000000200015&script=sci_abstract&tlng=pt. Acesso em: 20 out. 2020.
- MIGLIORATI, C. et al. Systematic review of laser and other light therapy for the management of oral mucositis in cancer patients. **Supportive Care in Cancer**, Cham, v. 21, p. 333-341, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00520-012-1605-6>.

Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00520-012-1605-6>. Acesso em: 15 out. 2020.

MISSAGLIA, I. et al. Efeito da terapia fotodinâmica em verrugas plantares. **Revista Ibero-Americana de Podologia**, São Paulo, v. 2, n. 1, 2020. DOI: <https://doi.org/10.36271/iajp.v2i1.25>. Disponível em: <https://journal.iajp.com.br/index.php/IAJP/article/view/25>. Acesso em: 20 out. 2020.

MOKMELI, S; VETRICI, M. Low level laser therapy as a modality to attenuate cytokine storm at multiple levels, enhance recovery, and reduce the use of ventilators in COVID-19. **Canadian Society of Respiratory Therapists**, Ottawa, v. 56, p. 1-7, 2020. DOI: doi: 10.29390/cjrt-2019-015. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/343124339_Low_level_laser_therapy_as_a_modality_to_attenuate_cytokine_storm_at_multiple_levels_enhance_recovery_and_reduce_the_use_of_ventilators_in_COVID-19. Acesso em: 15 out. 2020.

OLIVEIRA, L.C. Saúde bucal e qualidade de vida no paciente pós-radioterapia de câncer de cabeça e pescoço. **Iniciação científica Cesumar**, Maringá, v. 19, n. 2, p. 163-169, 2017. DOI: <https://doi.org/10.17765/1518-1243.2017v19n2p163-169>. Disponível em: <https://periodicos.unicesumar.edu.br/index.php/iccesumar/article/view/6147>. Acesso em: 20 out. 2020.

PEDROSA, T.M. et al. Avaliação clínica dos sintomas de pacientes com câncer de cabeça e pescoço. **Avances en Enfermería**, Santafé de Bogotá, v.37, n.2, p.158-6, 2019. DOI: <https://doi.org/10.15446/av.enferm.v37n2.73149>. Disponível em: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/avenferm/article/view/73149>. Acesso em: 20 out. 2020.

PESSOA, L. et al. Removal of black stains from teeth by photodynamic therapy: clinical and microbiological analysis. **BMJ Case Reports**, London, 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2015-212276>. Disponível em: <https://casereports.bmj.com/content/2015/bcr-2015-212276>. Acesso em: 15 out. 2020.

RIBEIRO, M.S. et al. Laser em baixa intensidade. In: GUTKNECHT, N.; EDUARDO, C.P. **A odontologia e o laser**, a atuação do laser na especialidade odontológica. São Paulo: Quintessence; 2011. p. 945-952.

SANTOS, P.S.S. et al. Mucosite oral: perspectivas atuais na prevenção e tratamento. **Revista Gaúcha de Odontologia**, Porto Alegre, v. 57, n. 3, p. 339-344, 2009.

SANTOS, R.C.S. et al. Mucosite em pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioquimioterapia. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, São Paulo, v. 45, n. 6, p. 1338-44, 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/reeusp/v45n6/v45n6a09.pdf>. Acesso em: 20 out. 2020.

SCHUBERT, M.M. et al. A phase III randomized double-blind placebo-controlled clinical trial to determine the efficacy of low level laser therapy for the prevention of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation. **Supportive Care in Cancer**, Cham, v. 15, n.10, p. 1145-54, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1007/>

s00520-007-0238-7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17393191/>. Acesso em: 20 out. 2020.

SILVA, V.C.R. et al. Photodynamic therapy for treatment of oral mucositis: Pilot study with pediatric patients undergoing chemotherapy. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, Amsterdam, v. 21, p. 115-120, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.11.010>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1572100017304635?via%3Dihub>. Acesso em: 15 out. 2020.

SILVA NETO, C. P.; FREIRE JÚNIOR, O. Um Presente de Apolo: lasers, história e aplicações. **Revista Brasileira de Ensino de Física**, São Paulo, v. 39, n. 1, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1590/1806-9126-rbef-2016-0152>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-11172017000100602&lng=pt&tlng=pt. Acesso em: 20 out. 2020.

SIMÕES, T.M.S. Aplicabilidade da terapia fotodinâmica antimicrobiana na eliminação do *Enterococcus faecalis*. **Archives of health investigation**, São Paulo, v. 7, n. 11, p. 492-496, 2018. DOI: <https://doi.org/10.21270/archi.v7i11.3053>. Disponível em: <https://archhealthinvestigation.com.br/ArchHI/article/view/3053/pdf>. Acesso em: 20 out. 2020.

SOLMAZ, H., ULGEN, Y; GULSOY, M. Photobiomodulation of wound healing via visible and infrared laser irradiation. **Journal of lasers in medical sciences**, Tehran, v. 32, p. 903-910, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10103-017-2191-0>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10103-017-2191-0>. Acesso em: 20 out. 2020.

SONIS, S.T. The pathobiology of mucositis. **Nature Reviews Cancer**, Newcastle upon Tyne, v. 4, n. 4, p. 277-284, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrc1318>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15057287/>. Acesso em: 15 out. 2020.

SZEZERBATY, S.K.F. The effect of low-level laser therapy (660 nm) on the gene expression involved in tissue repair. **Journal of lasers in medical sciences**, Tehran, v. 33, p. 315-321, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10103-017-2375-7>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10103-017-2375-7>. Acesso em: 20 out. 2020.

TAKEMOTO, M.M.; GARCEZ, A.S.; SPERANDIO, M. High energy density LED-based photobiomodulation inhibits squamous cell carcinoma progression in co-cultures in vitro. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, Lausanne, v. 199, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2019.111592>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1011134419302283?via%3Dihub>. Acesso em: 20 out. 2020.

TEITELBAUM, S; AZEVEDO, L.H.; BERNAOLA-PAREDES, W.E. Antimicrobial Photodynamic Therapy Used as First Choice to Treat Herpes Zoster Virus Infection in Younger Patient: A Case Report. **Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery**, New Rochelle, v. 38, n. 4, p. 232-236, 2020. DOI: <https://doi.org/>

10.1089/photob.2019.4725. Disponível em: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/photob.2019.4725>. Acesso em: 20 out. 2020.

WIKIPEDIA. **Espectro electromagnético**. 2020. Disponível em: https://es.wikipedia.org/wiki/Espectro_electromagn%C3%A9tico. Acesso em: 20 out. 2020.

YAROM, N. et al. Systematic review of natural and miscellaneous agents for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines— part 1: vitamins, minerals, and nutritional supplements. **Supportive Care in Cancer**, Cham, v. 27, p. 3997-4010, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04887-x>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00520-019-04887-x>. Acesso em: 20 out. 2020.

ZADIK, Y. et al. Systematic review of photobiomodulation for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. **Supportive Care in Cancer**, Cham, v. 27, p. 3969-3983, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04890-2>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00520-019-04890-2>. Acesso em: 20 out. 2020.

ZECHA, J.A.E.M. et al. 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. **Supportive Care in Cancer**, Cham, v. 24, n. 6, p.2781-92, 2016a. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00520-016-3152-z>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00520-016-3152-z>. Acesso em: 20 out. 2020.

ZECHA, J.A.E.M. et al. Low-level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 2: proposed applications and treatment protocols. **Supportive Care in Cancer**, Cham, v. 24, n. 6, p. 2793-2805, 2016b. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00520-016-3153-y>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00520-016-3153-y>. Acesso em: 20 out. 2020.