



EFEITOS GÉNICOS DO LASER DE BAIXA POTÊNCIA NA MUCOSA ORAL

Dissertação de Revisão Bibliográfica do Programa de Mestrado Integrado em
Medicina Dentária apresentado à Faculdade de Medicina Dentária da Universidade
do Porto

ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

Christelle Pereira Carvalho

Orientadora: Prof. Doutora Paula Cristina dos Santos Vaz Fernandes

Professora Auxiliar com Agregação da Faculdade de Medicina Dentária da
Universidade do Porto

Coorientadora: Prof. Doutora Maria Margarida Cunha Damasceno

Assistente Graduada Sénior e Diretora do Serviço de Oncologia Médica do Centro
Hospitalar de São João do Porto

Porto, 2018

*Excellence is an art won by training and habituation.
We do not act rightly because we have virtue or excellence, but we rather have
those because we have acted rightly. We are what we repeatedly do.*

Excellence, then, is not an act but a habit.

Aristotle

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Professora Doutora Paula Cristina dos Santos Vaz Fernandes, agradeço-lhe por me ter dado esta oportunidade, de trabalhar e aprender com ela, enriquecendo o meu conhecimento.

Por toda a paciência, dedicação e inspiração, um obrigada!

À minha coorientadora, Professora Doutora Maria Margarida Damasceno, agradeço-lhe a oportunidade de trabalhar com ela, e a sua disponibilidade para a realização deste trabalho.

Um especial agradecimento, ao Dr. Nuno Teixeira Tavares, por toda a disponibilidade e ajuda para a concretização deste trabalho.

Aos meus pais, as pessoas que me proporcionaram esta etapa e tantas outras da minha vida.

O que sou hoje a vocês o devo. São um exemplo para mim!

Pelo vosso amor, um enorme obrigada!

RESUMO

Segundo dados da Direção-Geral de Saúde, o número de pacientes oncológicos, em 2015, em Portugal, superava os 50.000 doentes, esperando-se um acréscimo da taxa de incidência de 3% a cada ano.

A *Low-Level Light Therapy* é uma das terapêuticas mais eficazes na prevenção e tratamento de mucosite oral, decorrente de tratamentos antineoplásicos.

Este estudo objetivou clarificar os mecanismos de ação e os efeitos celulares que os *Light Amplification Stimulated Emission Radiation* de baixa potência e os *Light Emitting Diode* podem induzir na mucosa oral com lesões de mucosite, decorrentes de quimioterapia. Para a realização desta revisão bibliográfica recorreu-se às bases de dados PubMed®, *ClinicalTrials.gov*, ao Google® Académico e ao Google® Books,

A mucosite oral é uma das complicações mais graves e prevalentes da quimioterapia, pondo em causa a qualidade de vida do doente e, por vezes, mesmo o prognóstico da doença oncológica. A aplicação da *Low-Level Light Therapy* tem sido descrita como uma terapia inovadora com bons resultados na mucosite oral, constituindo uma alternativa clinicamente promissora. Os seus efeitos anti-inflamatório, analgésico e reparador tecidual advém, sobretudo, da promoção da transcrição dos genes *nuclear factor kappa-β* e *activator protein 1* e constituem a base do sucesso do tratamento da mucosite oral.

Apesar de existirem alguns estudos que recomendam a aplicação de *Low-Level Light Therapy* na prevenção e tratamento de lesões orais de mucosite oral, numa franja específica de doentes oncológicos (sobretudo nos irradiados de cabeça e pescoço e transplantados de medula óssea), existe uma escassez de estudos na globalidade de todos os outros doentes oncológicos, sob quimioterapia, com agentes, que à partida, já é previsível que promovam lesões de mucosite oral.

Considera-se emergente o desenvolvimento de protocolos específicos e transversais aos pacientes oncológicos com risco de desenvolvimento de mucosite oral, de forma a padronizar a aplicabilidade da *Low-Level Light Therapy* em Centros Hospitalares de Referência ou em Faculdades de Medicina Dentária que possuam unidades especializadas nesta área.

Palavras chave: mucosite oral, *LASER*, *LLLT*, bioestimulação.

ABSTRACT

According to *Direção-Geral de Saúde* data from 2015, in Portugal, more than 50,000 patients were under cancer treatments, with an annual increasing rate of 3% per year.

Low-Level Light Therapy is one of the most effective techniques on oral mucositis prevention and treatment, due to oncological chemotherapy.

This study aimed to turn clear the action mechanisms and cell effects, underlying the low power Light Amplification Stimulated Emission Radiation and Light Emitting Diode application on the oral mucosa lesions affected by chemotherapy mucositis. In order to perform this review was used PubMed® database, ClinicalTrials.gov, Google® Academics and Google® Books.

Oral mucositis is one of the most serious and prevalent side effects of chemotherapy, raising questions about the quality of life and even patients survival under this cancer treatment option. The application of Low Level Light Therapy has been reported as innovative and effective therapy for oral mucositis, with promising clinical results. Anti-inflammatory effects, analgesia and tissue repair, mainly due to transcription promotion of the *nuclear factor kappa-β* and *activator protein 1* genes are the basis of oral mucositis treatment success with Low Level Light Therapy.

Although there are some studies recommending the use of Low Level Light Therapy in prevention and treatment of oral mucositis lesions, in a specific range of cancer patients (mainly irradiated head and neck cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation patients), there is little evidence about the Low Level Light Therapy application for oral mucositis in all the other oncological patients, who undergo with chemotherapeutic agents.

The development of specific protocols for cancer patients with oral mucositis high risk is considered emerging, in order to standardize the Low Level Light Therapy applicability of in Reference Hospital Centers or in Dental Medicine Faculties, with specialized teams for this area.

Key words: oral mucositis, *LASER*, *LLLT*, biostimulation.

ABREVIATURAS

| | |
|----------------|---|
| 5-FU | 5-Fluorouracilo |
| AP-1 | <i>Activator Protein 1</i> |
| ATP | <i>Adenosine Triphosphate</i> |
| CCO | Citocromo C Oxidase |
| COX | Ciclo Oxigenase |
| CPT-11 | Irinotecano |
| DGS | Direção-Geral de Saúde |
| DNA | <i>Deoxyribonucleic Acid</i> |
| EGF | <i>Epidermal Growth Factor</i> |
| ELISA | <i>Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay</i> |
| FGF | <i>Fibroblast Growth Factor</i> |
| He-Ne | Hélio-Nêonio |
| HSCT | <i>Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i> |
| IL | Interleucina |
| ISOO | <i>International Society of Oral Oncology</i> |
| LASER | <i>Light Amplification Stimulated Emission Radiation</i> |
| LED | <i>Light Emitting Diode</i> |
| LLLT | <i>Low-Level Light Therapy</i> |
| MAPK | <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i> |
| MASCC | <i>Multinational Association of Supportive Care in Cancer</i> |
| MMP | Metaloproteinase |
| MO | Mucosite Oral |
| NF- κ B | <i>Nuclear Factor Kappa-β</i> |
| NO | Óxido Nítrico |
| O ₂ | Oxigénio |
| OMS | Organização Mundial de Saúde |
| PG | Prostaglandina |
| RNA | <i>Ribonucleic Acid</i> |
| ROS | <i>Reactive Oxygen Species</i> |
| RT-PCR | <i>Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction</i> |
| TIMP | <i>Tissue Inhibitor of Metalloproteinases</i> |
| TNF- α | <i>Tumor Necrosis Factor-α</i> |
| VEGF | <i>Vascular Endothelial Growth Factor A</i> |

\u00cdNDICE

| | |
|--|-----|
| \u00cdNDICE DE FIGURAS | XII |
| 1. INTRODU\u00c7\u00c3O | 14 |
| 2. MATERIAL E M\u00c9TODOS | 17 |
| 3. DESENVOLVIMENTO | 19 |
| 3.1. Evolu\u00e7\u00e3o dos LASER | 20 |
| 3.2. Mucosite Oral e Quimioterapia | 25 |
| 3.3. Preven\u00e7\u00e3o e Tratamento da Mucosite Oral | 31 |
| 3.4. Low-Level Light Therapy | 32 |
| 3.4.1 A\u00e7\u00e3o anti-inflamat\u00f3ria | 35 |
| 3.4.2 Analgesia | 37 |
| 3.4.3 Cicatriza\u00e7\u00e3o | 38 |
| 4. CONCLUS\u00d5ES | 41 |
| 5. REFER\u00caNCIAS BIBLIOGR\u00c1FICAS | 44 |
| 6. ANEXO 1 | 52 |
| 7. ANEXO 2 | 55 |

\u00cdNDICE DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1 - Les\u00e3o de mucosite oral, no bordo lateral da l\u00edngua, em paciente oncol\u00f3gico em tratamento quimioter\u00e1pico. _____ | 16 |
| Figura 2 - Esquemaliza\u00e7\u00e3o da pesquisa e da sele\u00e7\u00e3o das refer\u00eancias bibliogr\u00e1ficas. __ | 18 |
| Figura 3 - Efeito “bioestimulador” em ratinhos, ap\u00f3s aplica\u00e7\u00e3o de LASER. _____ | 20 |
| Figura 4 - LASER de alta pot\u00eancia utilizado em cirurgia oral (Doctor Smile\u2122 Pluser). _ | 21 |
| Figura 5 - LASER de baixa pot\u00eancia utilizado em medicina dent\u00e1ria (Doctor Smile\u2122 Wiser LA3D0 001.3). _____ | 21 |
| Figura 6 - LASER de baixa pot\u00eancia utilizado em medicina dent\u00e1ria, do grupo vermelho (VACUM LASER) _____ | 23 |
| Figura 7 - LASER de baixa pot\u00eancia utilizado em medicina dent\u00e1ria, do grupo infravermelho (Doctor Smile\u2122 Simpler LA7D0 001.3). _____ | 23 |
| Figura 8 - Modelo tridimensional da lei de Arndt-Schultz. _____ | 25 |
| Figura 9 - Amplifica\u00e7\u00e3o dos sinais na mucosite oral. _____ | 29 |
| Figura 10 - Fisiopatologia da mucosite oral. _____ | 30 |
| Figura 11 – Esquema exemplificativo da a\u00e7\u00e3o molecular tecidular da LLLT. _____ | 34 |
| Figura 12 - Efeitos celulares ap\u00f3s aplica\u00e7\u00e3o da LLLT. _____ | 35 |
| Figura 13 - Mucosite oral na mucosa jugal, num paciente oncol\u00f3gico em tratamento quimioter\u00e1pico: a) mucosite oral, antes da aplica\u00e7\u00e3o da LLLT; b) mucosite oral, imediatamente ap\u00f3s a aplica\u00e7\u00e3o da LLLT. _____ | 37 |

1. INTRODU\u00c7\u00c3O



1. INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2012, de acordo com informação fornecida pela *Global Cancer Observatory (GLOBOCAN)*, relativa a um estudo realizado em 184 países, divulgou que seriam diagnosticados 14,1 milhões novos casos de cancro, ocorreriam 8.2 milhões de mortes por cancro, e calculava-se que até 2025 haveria uma incidência de 20 milhões de casos de cancro em todo o mundo ⁽¹⁾. Em Portugal, segundo os dados da Direção-Geral de Saúde (DGS), o número de pacientes oncológicos, em 2015, superava os 50.000 doentes, esperando-se um acréscimo da taxa de incidência de 3% a cada ano ⁽²⁾.

O cancro é caracterizado por uma proliferação celular anormal, com uma redução da taxa de apoptose e com alterações genómicas ⁽³⁾. Realça-se que as mutações somáticas, as alterações da expressão de genes e das cadeias de *deoxyribonucleic acid* (DNA), por vezes detetadas por mecanismos de epigenética, contribuem para o aparecimento e crescimento de células tumorais. Tomando como exemplo os oncogenes e genes supressores tumorais, estes, quando sofrem mutações, favorecem a proliferação celular anómala e o desenvolvimento da neoplasia, uma vez que se perdem os efeitos inibitórios e protetores, a nível de controlo de proliferação celular, respetivamente ^(1, 4). Constituindo, aliás, a base de defesa de alguns autores, que nestes casos específicos, advogam que seja imprescindível o tratamento antineoplásico a estes indivíduos, de forma a oferecer uma maior taxa de sobrevivência. Contudo, estes tratamentos ao terem como alvo as células com taxas de replicação mais elevadas, acarretam consequências negativas para certos tecidos, tais como a medula óssea e as mucosas, aumentando a morbilidade e, por sua vez, diminuindo a qualidade de vida dos pacientes ⁽⁴⁻⁶⁾. Assim, e a título de exemplo, num estudo, realizado nos Estados Unidos da América, os autores reportaram que numa população de 522 166 indivíduos em tratamento antineoplásico, existiam mais de 234 000 novos casos, por ano, de indivíduos em tratamento oncológico que desenvolveram mucosite oral ⁽⁷⁾. De facto, a mucosite oral (Figura 1) está descrita como uma das complicações mais prevalentes e debilitantes em tratamentos associados ao cancro da cabeça e pescoço, em indivíduos sujeitos a radioterapia e a *Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT)* ^(7, 8). Dada a elevada prevalência desta complicação e à redução da qualidade de vida do indivíduo oncológico, que a mesma

condiciona, torna-se emergente o desenvolvimento de terapias que aliviem este efeito secundário inevitável. Destas terapias destacam-se a crioterapia, a aplicação tópica de fármacos e mais recentemente a laserterapia ⁽⁹⁾.



Figura 1 - Lesão de mucosite oral, no bordo lateral da língua, em paciente oncológico em tratamento quimioterápico.

Na realidade, já em 1967, Mester, numa tentativa de avaliar os efeitos nefastos do *Light Amplification Stimulated Emission Radiation (LASER)*, concluiu que, contrariamente ao expectável, este possuía o poder de reparar os tecidos, denominando este efeito de “bioestimulador”. Foi a partir desta descoberta que se impulsionou a criação de *LASER* de baixa potência e *Light Emitting Diode (LED)* na reparação tecidular ^(10, 11). E, de facto, a *Low-Level Light Therapy (LLLT)* tem vindo a ser uma das terapêuticas mais referenciadas para combater a mucosite oral (MO), contribuindo para a melhoria da qualidade de vida dos indivíduos, dado que promove a ação anti-inflamatória, a analgesia e a cicatrização tecidular ^(5, 12).

É crucial que os doentes oncológicos obtenham os melhores tratamentos antineoplásicos, mas, sempre que possível, mantendo a qualidade de vida. Como a *LLLT* tem sido apontada, recentemente, como uma terapia de mucosite oral, decorrente de quimioterapia e radioterapia, com ótimos resultados, neste trabalho objetivou-se explicar os mecanismos de ação do *LASER* de baixa potência e *LED*, e adicionalmente os efeitos celulares que estes podem induzir na mucosa oral.

2. MATERIAL E M\u00c9TODOS



2. MATERIAL E MÉTODOS

Para a realização desta revisão bibliográfica procedeu-se a uma pesquisa na base de dados PubMed®, com os termos MeSH: *oral mucositis*, *LASER*, *LLLT*, *biostimulation*, *analgesia* e *cytokines*, sem qualquer limitação temporal. Adicionalmente recorreu-se ao Google® Académico, ao Google® Books e à base de dados *ClinicalTrials.gov* com as seguintes palavras-chave: *mucosite*, *LASER*; *mucosite*, *LASER* e *mucosite oral*; *mucosite* e *LLLT*. Foram também utilizadas algumas referências de artigos específicos e de teses pela relevância da temática abordada nas mesmas.

Um dos critérios de inclusão, de artigos e teses, foi a presença de informação relevante para o conhecimento sobre os mecanismos de ação do *LASER* e sobre os efeitos génicos quando aplicado à MO. Foi ainda contemplado, como critério de seleção, o fator de impacto das revistas científicas, utilizando o *Scimago Journal & Country Rank* e o *Journal Citation Report*. Como critérios de exclusão utilizou-se: rejeição de artigos ou teses com idioma diferente do inglês, espanhol, francês ou português, e de revistas com baixo fator de impacto. Nas várias pesquisas efetuadas foram utilizados os marcadores booleanos *AND* e *OR*. Apresentando-se em esquema, uma sùmula dos resultados obtidos (Figura 2).

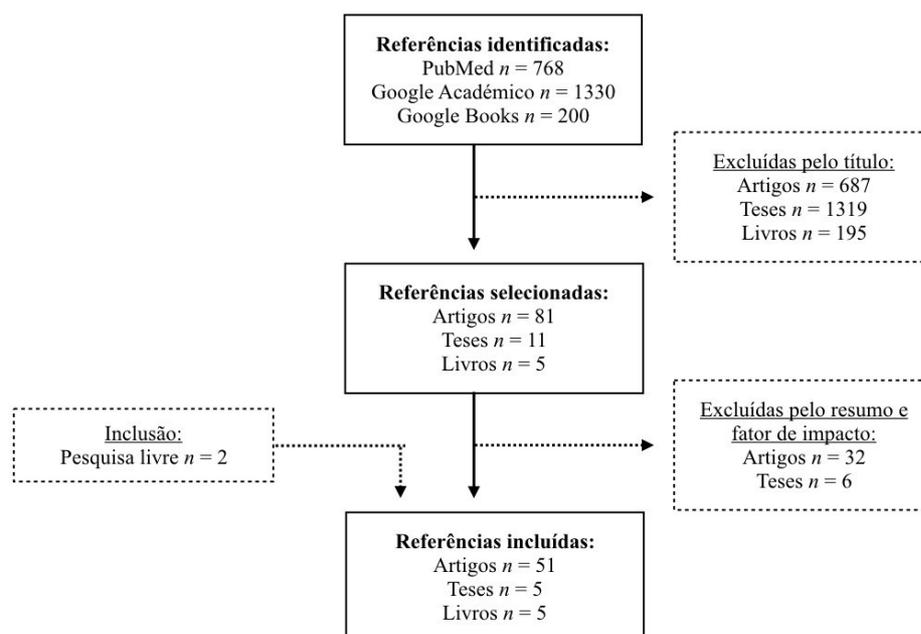


Figura 2 - Esquematização da pesquisa e da seleção das referências bibliográficas.

3. DESENVOLVIMENTO



3. DESENVOLVIMENTO

3.1. Evolução dos *LASER*

Albert Einstein foi o grande mentor, do ponto de vista teórico, por trás do desenvolvimento dos *LASER*, contudo foi o físico Theodore Maiman, na década de 60, quem criou o primeiro *LASER* a partir de átomos de rubi. Endre Mester na década de 60, numa tentativa de perceber se os *LASER* provocavam tumores malignos, realizou uma experiência em ratinhos onde aplicou *LASER* de rubi de baixa potência, e demonstrou que não houve efeitos prejudiciais mas sim um crescimento mais rápido dos pêlos, intitulando este efeito de “bioestimulador” (Figura 3) (11, 13).

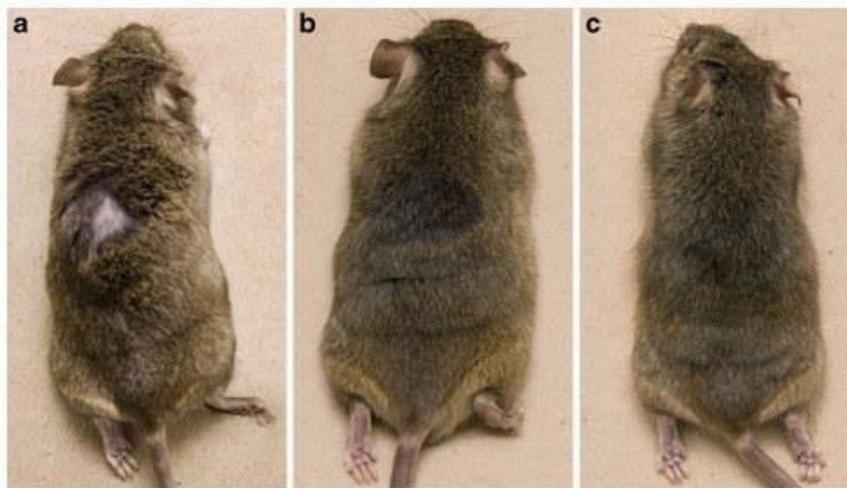


Figura 3 - Efeito “bioestimulador” em ratinhos, após aplicação de *LASER*.

Fonte: Mester and Mester, 2017
(Adaptado e sem autorização do autor).

Atualmente, os *LASER* são classificados em dois grandes grupos, os de alta e os de baixa potência. Os de alta potência, ou cirúrgicos (Figura 4) produzem efeitos químicos, elétricos, físicos e térmicos, com capacidade de ablação, coagulação, vaporização, carbonização e fusão, recomendados, pelo exposto, para atos cirúrgicos. Os de baixa potência (Figura 5) possuem efeitos químicos, físicos e biológicos, contribuindo para a redução da inflamação, analgesia e reparação tecidual, embora com um efeito fototérmico reduzido (13-16).



Figura 4 - *LASER* de alta potência utilizado em cirurgia oral (Doctor Smile® Pluser).

Fonte: Doctor Smile® em URL: <http://www.doctor-smile.com/en/p-116.pluser.html>

(Adaptado e sem autorização do autor).



Figura 5 - *LASER* de baixa potência utilizado em medicina dentária (Doctor Smile® Wiser LA3D0 001.3).

Fonte: Doctor Smile® em URL: <http://www.doctor-smile.com/en/p-56.wiser.html>

(Adaptado e sem autorização do autor).

De facto, no decurso dos anos 80, a laserterapia começou a ser aplicada, mas eram os *LASER* de alta potência que dominavam no mundo da medicina ⁽¹⁴⁾. Mais tarde, sobretudo com as definições dos efeitos terapêuticos da luz de baixa potência, é que os *LASER* de baixa potência começaram a assumir um papel importante em determinados procedimentos na área médica ⁽¹⁷⁾.

Segundo a *North American Association for LASER Therapy* e a *World Association for LASER Therapy*, a terapia de luz de baixa potência define-se como “uso terapêutico da luz absorvida por cromóforos endógenos, desencadeando reações biológicas não térmicas, não citotóxicas, através de eventos fotoquímicos ou fotofísicos, conduzindo a alterações fisiológicas” (17). Esta terapia é obtida através de *LASER* de baixa potência ou de *LED* (18).

A luz pode ter várias interações com a superfície que contacta, nomeadamente a reflexão, transmissão, disseminação e absorção, sendo que esta última é a mais relevante porque é a que potencia a estimulação celular (13, 14). Os efeitos bioestimuladores são alcançados com potências no intervalo de 1 a 500 mW e comprimento de onda entre 600 a 1000 nm, os quais podem ser alcançados com *LASER* ou com *LED*. Mas, o que muitos autores defendem, é que o parâmetro mais importante, e que poderá fazer a diferença na seleção entre *LASER* e *LED*, é sobretudo a densidade de energia (10, 19, 20). O *LASER* mais utilizado nestas circunstâncias é o de hélio-néon (He-Ne) e os *LED* poderão ser de arsenieto de gálio (As-Ga), de arsenieto de gálio e alumínio (GaAlAs) ou de arsenieto de gálio, índio e fósforo (AlGaInP) (19).

Os *LASER* de baixa potência podem ser divididos em dois grupos: vermelhos e infravermelhos, com comprimentos de onda de 600 a 700 nm (Figura 6) e de 750 a 1000 nm (Figura 7) respetivamente, sendo que para cada tipo os fotorreceptores tecidulares podem apresentar uma maior ou menor afinidade de absorção da luz emitida, gerando uma cascata de alterações celulares diferentes (16). A luz vermelha estimula fotorreceptores mitocondriais, por efeito fotoquímico, alcançando camadas mais superficiais e obtendo melhores efeitos na revascularização (19), já a luz infravermelha impulsiona cromóforos, que por efeitos fotofísicos e fotoelétricos, estimulam indiretamente as mitocôndrias, atingindo camadas mais profundas e promovendo melhores resultados a favor da analgesia (13, 15, 16, 21, 22).



Figura 6 - *LASER* de baixa potência utilizado em medicina dentária, do grupo vermelho (VACUM LASER)

Fonte: MMOptics em URL: <https://mmo.com.br/pt-br/produtos/estetica/vacum-laser>
(Adaptado e sem autorização do autor).



Figura 7 - *LASER* de baixa potência utilizado em medicina dentária, do grupo infravermelho (Doctor Smile® Simplifier LA7D0 001.3).

Fonte: Doctor Smile® em URL: <http://www.doctor-smile.com/en/p-55.simplifier.html>
(Adaptado e sem autorização do autor).

A *LLLT* para além de depender das características do *LASER* e do *LED*, também depende do tipo de sonda utilizada e do tecido alvo. Nos tecidos adiposos a absorção da luz é mais eficiente comparado aos tecidos músculo-esqueléticos; já os tecidos mais vascularizados ou pigmentados precisam de uma maior potência, isto porque a hemoglobina e a melanina possuem uma elevada afinidade para este tipo de energia. Nos tecidos com uma maior presença de hemoglobina ou de melanina, pode-se aproximar a ponta do tecido alvo, de maneira a minimizar este obstáculo ⁽¹⁴⁾.

Os *LASER* aplicados na *LLLT* atuam geralmente de forma contínua e possuem um elevado nível de organização da fibra, aspetos que foram otimizados para se atingirem os tecidos mais profundos. Já nos *LED*, usados na *LLLT*, o feixe de luz pode ser contínuo ou pulsado, e não coerente ⁽¹⁸⁾, permitindo que se atinja maiores áreas de tecido, pois o diâmetro do feixe é superior. Com isto, conclui-se que para a aplicação de *LLLT*, os equipamentos *LASER* precisam de uma potência mais baixa e de mais tempo de atuação sobre os tecidos, comparativamente com os *LED* ^(19, 23).

A fotobiomodulação é um efeito cumulativo ⁽¹⁶⁾, decorrente da ação repetida de *LLLT*, para a qual se verificou que era mais vantajosa a administração de doses mais baixas mas com maior frequência, de 1 a 7 dias de intervalo, do que uma só aplicação com uma potência mais elevada. Apesar da *LLLT* atingir apenas alguns milímetros de profundidade, pode ter efeitos mais dissipados, pois a bioestimulação gera metabolitos que migram para zonas vizinhas ou até mesmo a nível sistémico, através da comunicação parácrina e circulação sanguínea, respetivamente ^(10, 14).

Os efeitos fotobiológicos da *LLLT* correspondem a efeitos que se encontram dentro de uma janela terapêutica, segundo a lei de Arndt-Schultz. Isto é, a aplicação de baixas doses terapêuticas não consegue produzir efeito algum, e, em contrapartida, as doses elevadas inibem os processos celulares (Figura 8) ^(24, 25). Mas em nenhuma circunstância, quando a *LLLT* é utilizada corretamente, causa alterações desvantajosas nos tecidos ⁽¹³⁾.

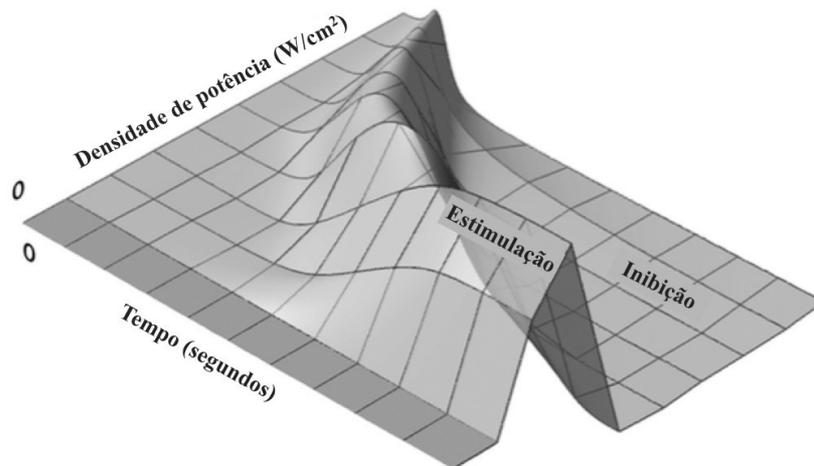


Figura 8 - Modelo tridimensional da lei de Arndt-Schultz.

Fonte: Huang, Sharma et al., 2011
(Adaptado e sem autorização do autor).

3.2. Mucosite Oral e Quimioterapia

As células neoplasias caracterizam-se por apresentarem um *turnover* superior, comparativamente com o das células normais. O seu crescimento varia com o seu tamanho, sendo tanto maior quanto menor o volume celular, maior a taxa de proliferação celular uma vez que não há suprimento sanguíneo, mas quando a própria vascularização não satisfaz as necessidades a taxa de morte celular aumenta. A quimioterapia têm como objetivo combater as células neoplásicas, inibindo a sua proliferação e conseqüentemente favorecendo a sua morte (4, 16).

Os quimioterápicos podem ser agrupados de acordo com a sua ação celular: os alquilantes (ciclofosfamida, ifosfamida), que se destacam pela capacidade de interferir com as proteínas responsáveis pela replicação de DNA, comprometendo a fase S do ciclo celular; os agentes de platina (cisplatino, carboplatino, oxaliplatino), que através da ligação ao DNA impedem a transcrição e replicação; os inibidores da topoisomerase I [irinotecano (CPT-11)] e os inibidores da topoisomerase II, como o exemplo das antraciclinas (doxorubicina, epirrubicina), que interferem na replicação de DNA; os agentes ativos de tubulina, os alcalóides de vinca (vincristina, vinorelbina, vinblastina) e os taxanos (docetaxel, paclitaxel,

cabazitaxel), que são agentes que atuam nos microtúbulos, bloqueando a formação do fuso mitótico e a divisão celular; os antifolatos (metotrexato, pemetrexed) e os análogos da pirimidina [5-fluorouracilo (5-FU), capecitabina], que pertencem ao grupo dos antimetabolitos capazes de inibir a síntese de DNA e *ribonucleic acid* (RNA), bloqueando o ciclo celular na fase S. O grupo de citostáticos mais frequentemente utilizados são os antimetabolitos, especialmente o 5-FU, sendo claro que altera o sistema hematológico e gastrointestinal dos indivíduos ^(4, 16).

Os citotóxicos criam níveis elevados de toxicidade no organismo, afetando principalmente tecidos com elevado *turnover*, como é o caso dos tumores e da mucosa oral, resultando num aumento de morbidade do paciente ^(16, 23). As reações adversas mais frequentes são alopecia, astenia, náuseas, vômitos, supressão da medula óssea e mucosite oral ^(4, 7).

A estomatite é uma patologia oral inflamatória, em que os fatores de predisposição são nomeadamente fatores genéticos, patologias do sistema imunitário, défice vitamínico, stress, traumas e efeitos medicamentosos associados às terapias de doenças oncológicas ^(26, 27). Quando na mucosa oral são perceptíveis zonas de inflamação, com ou sem ulceração, aspeto sangrante, edema e em casos mais graves, dor, associadas a tratamentos anti-neoplásicos, designando-se de MO ⁽⁹⁾. Uma incorreta higiene oral, peças dentárias traumáticas, xerostomia ou hipossalivação, presença de focos infecciosos na cavidade oral, jovens e fenótipos de elevada produção de citocinas pró-inflamatórias, aliados ao tratamento oncológico tendem a aumentar as probabilidades de aparecimento da MO ^(22, 28, 29).

Segundo a OMS, a MO pode ser classificada de acordo com o seu aspeto clínico e sintomatologia do paciente, consistindo numa escala de 5 graus: 0 - sem sinais nem sintomas; 1 - há eritema e dor; 2 - presença de úlceras; 3 - presença de úlceras e necessidade de uma dieta líquida; 4 - presença de úlceras que incapacitam a alimentação ⁽²⁶⁾.

Cerca de 20 a 40% dos doentes submetidos a quimioterapia desenvolvem MO no decurso dos tratamentos. A incidência de MO pode ser ainda mais elevada (60-85%) nos doentes hematológicos, submetidos a elevadas doses de quimioterapia com intuito mieloablativo

prévio a *HSCT*. Estes números dependem da suscetibilidade individual, do tipo de cancro e droga, da dose, da via de administração, com associação ou não a radioterapia, havendo uma maior predisposição em situações de uma administração prolongada ou ciclos repetitivos de baixas doses de quimioterápicos (3, 6, 12, 30, 31).

A MO é mais frequentemente encontrada em tratamentos com 5-FU e CPT-11 (5) mas também se manifesta com a ciclofosfamida, ifosfamida, doxorubicina, vincristina, vinorelbina, docetaxel, paclitaxel, etoposide, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, metotrexano e leucovorina (23, 26, 30).

Tem vindo a ser observado, que 5-FU provoca MO em 40% dos doentes, sendo que em 10 a 15% essas lesões de MO são de grau superior ou igual a 3, segundo a escala da OMS (5). De facto, estes quimioterápicos possuem capacidade de suprimir a vascularização da submucosa, afetando as células basais e posteriormente o epitélio (32), assim como ampliam as cascatas de sinalização celular da submucosa e do epitélio, aumentando o risco de inflamação e o tempo de reparação (12, 22, 23). Acreditou-se, durante vários anos, que apenas as células estaminais dos tecidos eram afetadas pelos quimioterápicos mas entretanto comprovou-se que todas as camadas são atingidas pela quimioterapia. Aliás, é a presença de c-FOS e de c-JUN, fatores de transcrição da família *activator protein 1 (AP-1)*, na camada espinhosa e em todo o epitélio, exceto na camada basal, assim como nos fibroblastos, macrófagos e células endoteliais que refuta esse antigo pressuposto (32).

Segundo Sonis, a MO passa por 5 estágios: iniciação, resposta primária aos danos, sinalização e amplificação do sinal, ulceração e cicatrização, respetivamente (8, 32). Na fase inicial, a quimioterapia induz alterações a nível genético nas células basais e submucosas, promove *stress* oxidativo através da produção de *reactive oxygen species (ROS)*, e desencadeia danos tecidulares, mas sem qualquer manifestação clínica (8, 32). Na segunda fase, as ROS provocam danos celulares diretamente ao material génico; e indiretamente ocorre a apoptose pela via da p53, do *nuclear factor kappa-β (NF-kβ)* e AP-1, que são responsáveis pela regulação de genes que posteriormente ativam citocinas pró-inflamatórias, *cell adhesion molecules (ICAM-1)* e a inibição da via do *nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf-2)* (8, 23, 32-34).

A via do *NF- κ B* regula cerca de 200 genes, os quais potenciam moléculas de adesão, vias pró-inflamatórias, e pró e anti-apoptóticas através da expressão dos genes *BAX*, *Bcl-2* e *Bcl-XL*, respetivamente, sendo que a via deste dois últimos, em situações de citotoxicidade fica comprometida ^(32, 35, 36). As células do tecido conjuntivo são diretamente afetadas pelos tratamentos anti-cancerígenos, pela diminuição da expressão génica do colagénio tipo I ⁽³⁷⁾ e indução da via de AP-1, em que os macrófagos são estimulados para segregarem metaloproteinases (MMP), desencadeando a deterioração da matriz extracelular ⁽³⁸⁾ e produção do *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) ⁽⁸⁾. Acredita-se que as citocinas pró-inflamatórias desempenham um papel essencial na fase de sinalização e amplificação de sinais, exercendo um *feedback* positivo pela transcrição de genes que contribuem para o dano tecidular. Constitui exemplo deste, a ação da molécula TNF- α , que ao induzir a via do *NF- κ B* ativa mais moléculas TNF- α , interleucina-1 β (interleucina) e IL-6, amplificando os danos ou estimulando outras células, tendo como alvo a submucosa ^(5, 8, 13). Pressupõem-se que o TNF- α seja um ponto chave para a progressão das ulcerações. De facto, num estudo de Vale *et al.* esta citocina apresentava-se com valores 2 a 5 vezes superiores na saliva dos paciente com lesões de MO ⁽³⁹⁾. Note-se também, que o TNF- α induz a transcrição de genes responsáveis pela codificação de *mitogen-activated protein kinase* (MAPK), ciclo oxigenase 2 (COX-2), *protein-tyrosine kinases* (PTK), MMPs e esfingomielinase (Figura 9). Esta última aumenta as concentrações de uma ceramida, que é responsável pela apoptose das células endoteliais e fibroblastos ⁽³⁶⁾. Já a MAPK ativa a c-JUN *amino-terminal kinase* (JNK), que regula a transcrição do gene *AP-1*, que posteriormente impulsiona a caspase 3. Nesta fase, ainda não há sintomatologia, contudo pode ser visível, em alguns casos, um ligeiro eritema ^(5, 8, 13, 32).

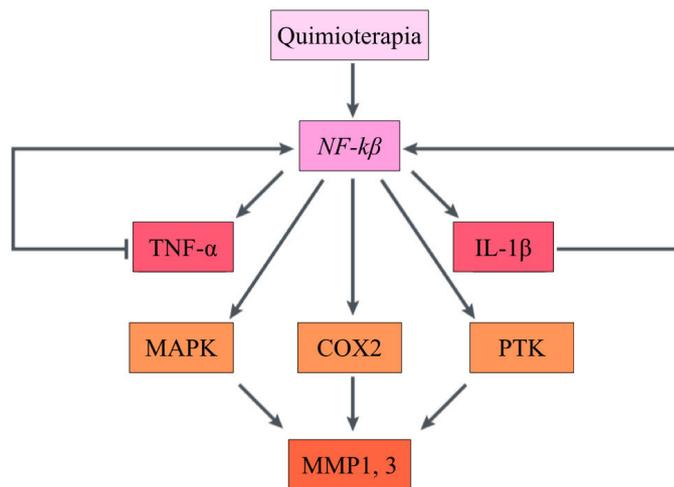


Figura 9 - Amplificação dos sinais na mucosite oral.

Fonte: Sonis, 2004.

(Adaptado e sem autorização do autor).

Na fase ulcerativa, há perda da integridade da mucosa, resultando em lesões dolorosas, e numa maior probabilidade de infeção, especialmente em pacientes imunocomprometidos (7, 32). Uma vez que não há propriamente uma barreira epitelial, as bactérias oportunistas da microflora oral são capazes de invadir as camadas mais profundas, como a submucosa, amplificando, através das endotoxinas e outros produtos (29), ainda mais, a formação de citocinas e NF-k β , por estimulação das células mononucleares. Com o dano tecidular, as células inflamatórias migram, por quimiotaxia, para a lesão, originando um infiltrado inflamatório, composto, na grande maioria, por macrófagos e neutrófilos, produzindo-se mais enzimas nocivas (8, 13, 34). Neuroquímicos, como as bradicininas, as citocinas e as protoglandinas (PG) possuem o poder de induzir diretamente algesia, especialmente na MO, em que a causa principal da dor é o processo inflamatório, tanto pela chamada de mediadores inflamatórios, como pela pressão que o edema cria sobre a terminações nervosas periféricas, acabando por se transmitir o estímulo pelas fibras A δ e C (34, 40). Por último, os estímulos nocivos cessam e graças às MMPs, ao *epidermal growth factor* (EGF), ao *fibroblast growth factor* (FGF) e ao *vascular endothelial growth factor A* (VEGF) ocorre a produção de matriz extracelular, surgem novas células no tecido conjuntivo, há promoção da migração e consequentemente há cicatrização centrípeta dos tecidos (Figura 10) (5, 32, 37, 41).

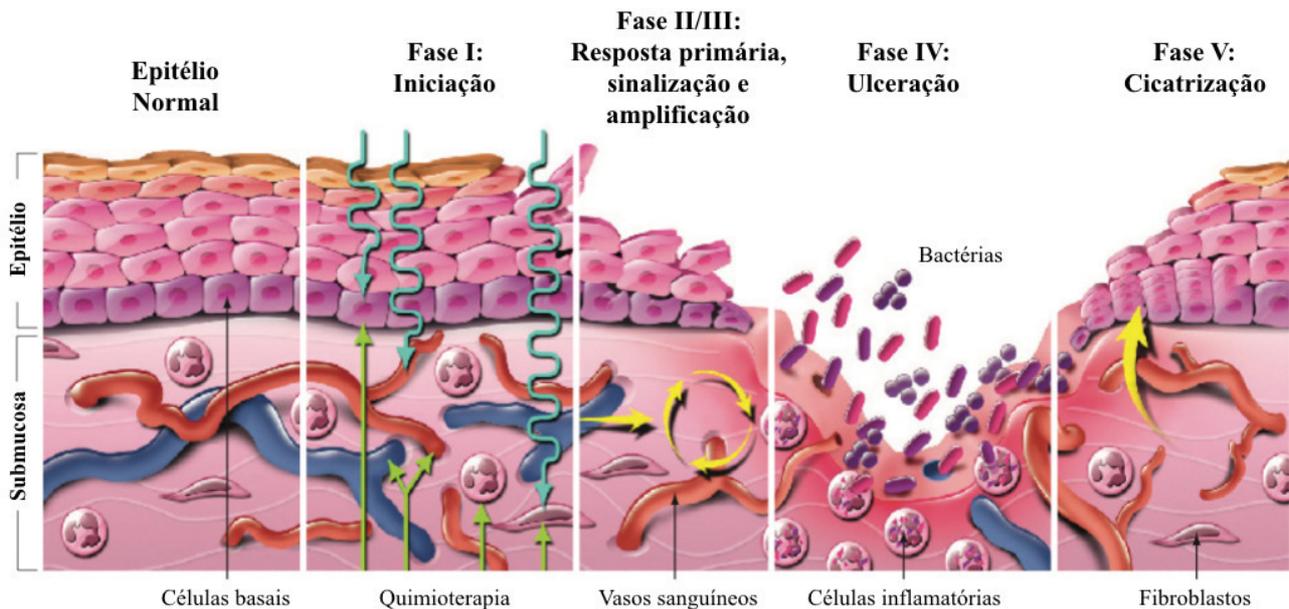


Figura 10 - Fisiopatologia da mucosite oral.

Fonte: Sonis, 2004.

(Adaptado e sem autorização do autor).

Apesar da mucosa, após a cicatrização, clinicamente, poder assemelhar-se a uma mucosa totalmente similar a uma íntegra, tal não é verdade, pois genética e histologicamente existem diferenças. Investigações em animais concluíram que existiam polimorfismos nucleotídicos que alteravam o fenótipo enzimático e modificavam a capacidade metabólica dos quimioterápicos, contribuindo para que zonas no passado afetadas pela MO, induzidas por quimioterapia, apresentassem uma maior probabilidade de recidivarem. Estas dependiam também do tipo de alterações gênicas e do número de ciclos de quimioterapia (8, 36).

A quimioterapia origina lesões de MO, geralmente entre a primeira e segunda semana, após a administração do fármaco, podendo persistir durante duas semanas (29). Quando estas ulcerações se manifestam, geram dor, possíveis infecções secundárias e hemorragias - originadas por uma neutropenia e trombocitopenia, respetivamente (30). Realça-se nestas lesões, o elevado desconforto que promovem ao paciente, sobretudo, durante as refeições e a higienização oral, comprometendo uma adequada alimentação e qualidade de vida, sendo por vezes, mesmo necessário, em casos extremos, requerer uma nutrição por via enteral ou parental (6, 22, 26, 30, 42). Sonis e colaboradores afirmaram que cerca de 70% dos pacientes, que

manifestavam lesões de MO mais graves, necessitavam de tubos de alimentação e 62% acabavam por ser hospitalizados ⁽⁸⁾.

Nestes pacientes, tornava-se num obstáculo à luta contra o cancro, uma vez que a dor limita uma nutrição e hidratação adequadas, tornando o doente ainda mais debilitado. Por vezes é inevitável interromper ou substituir os fármacos dos tratamentos oncológicos, em benefício do tratamento da MO, mas, claro que pode interferir com a sobrevivência do doente ^(6, 32, 43). É comum, em cerca de 60% dos doentes, reduzir-se a dose de quimioterápicos, e em 30% dos pacientes haver necessidade de suspensão do tratamento devido à gravidade das lesões de MO ⁽⁸⁾.

Mesmo sendo a MO uma ulceração auto-limitada, ou seja, quando o estímulo nocivo for eliminado a mucosa supostamente regresse ao estado normal ⁽¹³⁾, excepto se apresentar uma infeção associada ⁽⁷⁾, facto é, que nos pacientes oncológicos, o estímulo nocivo não pode ser “eliminado”, tornando-se, assim, numa patologia com cronicidade.

3.3. Prevenção e Tratamento da Mucosite Oral

Ao condicionar, e muito, a qualidade de vida dos indivíduos, é imperativo que a mucosite oral seja prevenida ou tratada, com o propósito de reduzir a sintomatologia dolorosa e o período de duração destas lesões.

Para a prevenção, as recomendações ao nível da higiene oral são similares às da população normal: escovagem eficiente (com escova de dureza macia), meios auxiliares (fio dentário e escovilhões interdentários), colutórios (sem álcool) e hidratação, de maneira a prevenir infeções oportunistas ^(12, 22, 44, 45). Além disto, é aconselhada a cessação tabágica, evitar-se uma alimentação cariogénica, ácida e temperada, ingestão de bebidas gaseificadas e alcoólicas ⁽⁴⁵⁾.

Antes do início dos ciclos de tratamento quimioterápico é recomendada a realização de tratamentos dentários e periodontais, caso necessários, com o propósito de diminuir focos infecciosos e eliminar possíveis zonas irritativas para a mucosa adjacente, tal como examinar

as próteses dentárias. Este acompanhamento com o médico dentista deve ser continuado ao longo dos tratamentos, evitando, em alguns casos, o aparecimento de lesões de MO ou recidivas ⁽⁴⁴⁾.

Encontra-se descrita uma variedade de opções terapêuticas para tentar solucionar estas lesões orais, tais como analgésicos, corticóides, crioterapia e *LLLT*, tendo similarmente como objetivo reparar, regenerar os tecidos e extinguir a sintomatologia ^(22, 23, 27). Aliás, segundo Antunes *et al.* a *LLLT* diminui significativamente o aparecimento ou sintomatologia da MO, e consequentemente a necessidade do uso de nutrição enteral e analgésicos ⁽⁴⁶⁾.

A evidência científica sobre a aplicabilidade da *LLLT* na prevenção da MO, tal como na redução da gravidade e sintomatologia das lesões orais, leva a que seja uma terapia com tendência a ser referenciada para o sucesso do tratamento e redução das ulcerações em pacientes oncológicos ^(22, 27, 47).

3.4. *Low-Level Light Therapy*

A *Multinational Association of Supportive Care in Cancer* (MASCC) e a *International Society of Oral Oncology* (ISOO) recomendam a aplicação da *LLLT* nos casos de MO apenas originadas pelo *HSCT* com ou sem irradiação, e em radioterapia da cabeça e pescoço sem quimioterapia associada ^(5, 6, 12).

No entanto, já desde 1971, após se descobrir a fotobiomodulação, se aplicava a *LLLT*. Senão recorde-se: Mester começou a tratar úlceras nas mucosas com o objetivo da cicatrização ocorrer mais rapidamente ⁽¹¹⁾. Sabe-se que clinicamente a *LLLT* apresenta bons resultados ao nível da reparação e regeneração dos tecidos, mas alguns mecanismos celulares subjacentes ainda estão por serem descodificados. A evidência científica defende que a *LLLT* proporciona efeitos anti-inflamatórios, analgésicos e regeneradores nos tecidos - sendo descritos processos de controlo de edema, proliferação de fibroblastos, formação de colagénio, estimulação de

macrófagos e reparação do fluxo sanguíneo. Certo é, também, que os efeitos desta terapia são acelerados quando a mesma é aplicada diariamente ou em ciclos curtos (15-17, 38, 48).

Pode-se optar por *LASER* ou por *LED*, mas no estudo de Freitas, A.C. *et al.*, em animais, os resultados obtidos eram melhores no grupo de *LED*, sendo mais eficazes ao nível da algesia e redução do grau de mucosite (23). Já num estudo de Schubert *et al.*, o grupo que recebeu luz com 650nm obteve resultados mais significativos, quando comparado com o grupo com luz infravermelha, com 780nm (49, 50).

Alguns investigadores concluíram que os efeitos da *LLLT* nas lesões de MO, provocadas por quimioterapia, eram claramente benéficos, especialmente em lesões subclínicas e de grau inferior a 3, segundo a escala da OMS. No entanto, para as lesões classificadas com grau 3 ou 4, os resultados não eram assim tão positivos (23, 51). A luz emitida por parte dos *LASER* ou dos *LED*, aplicados na *LLLT*, apenas consegue atingir uma fina camada dos tecidos, entre 5 a 10 mm (52), sendo, por isso, muito importante para a obtenção de bons resultados terapêuticos, que seja aplicada esta terapia logo após os primeiros sinais da mucosite (22).

Em células em *stress* e hipóxia, o óxido nítrico (NO) liga-se ao citocromo c oxidase (CCO), em vez do oxigénio (O₂), condicionado uma redução da produção de *adenosine triphosphate* (ATP) e um aumento do *stress* oxidativo (10, 17). A *LLLT* atua em fotorreceptores presentes nas mitocôndrias, tais como as porfirinas e o CCO (13, 14). Quando a luz terapêutica incide nestes fotorreceptores amplifica as funções destes, aumentando o potencial de membrana mitocondrial (53), a produção de energia celular e a diminuição do *stress* oxidativo (14). Um ponto a realçar é que esta terapia parece atuar melhor nas células com alterações fisiopatológicas, sendo que alguns investigadores afirmam mesmo que a *LLLT* afeta apenas células alteradas (13).

A alteração dos níveis celulares de ATP e de ROS estimulam fatores celulares, que por sua vez, promovem diretamente a expressão de genes responsáveis pela proliferação celular. Adicionalmente, a referida alteração promove indiretamente a expressão de genes envolvidos na migração, adesão e remodelação celular, na síntese e transcrição de DNA, na síntese de

RNA e de proteínas, no aumento do metabolismo celular, na angiogênese e no controle da inflamação. A curto prazo, estas alterações de ATP e ROS, influenciam vias de antioxidação e a função de fatores de transcrição, citocinas e enzimas inibidoras da apoptose (10, 15, 16, 53, 54).

Silveira *et al.* comprovaram, em modelo animal, que a luz da *LLLT* ao incidir no tecido leva ao aumento, por um curto período de tempo, de ROS, favorecendo as vias de antioxidação como o caso da produção da superóxido dismutase (17, 55). Elevados níveis de ROS levam à ativação de fatores de transcrição p53, *hypoxia-inducible factor 1* (HIF-1), Ap-1 e NF- κ B (17, 56). As ROS desencadeiam a via *protein kinase D* (PKD), acionando o complexo *I-kappa B kinase* (IKK), favorável à degradação do I κ B, um dos componentes do complexo I κ B/NF- κ B, que por sua vez, permite a transferência do NF- κ B para o núcleo celular, promovendo a transcrição gênica do gene *NF- κ B* e a síntese de proteínas envolvidas na cicatrização (10, 19, 54, 57).

A aplicação de luz terapêutica, a nível bioquímico, origina a quebra da ligação entre o NO e o CCO. Com esta dissociação, o O₂ substitui o NO, o que provoca o aumento da taxa de respiração e consequentemente o aumento dos níveis de ATP nas células (Figura 11) (10, 24, 54).

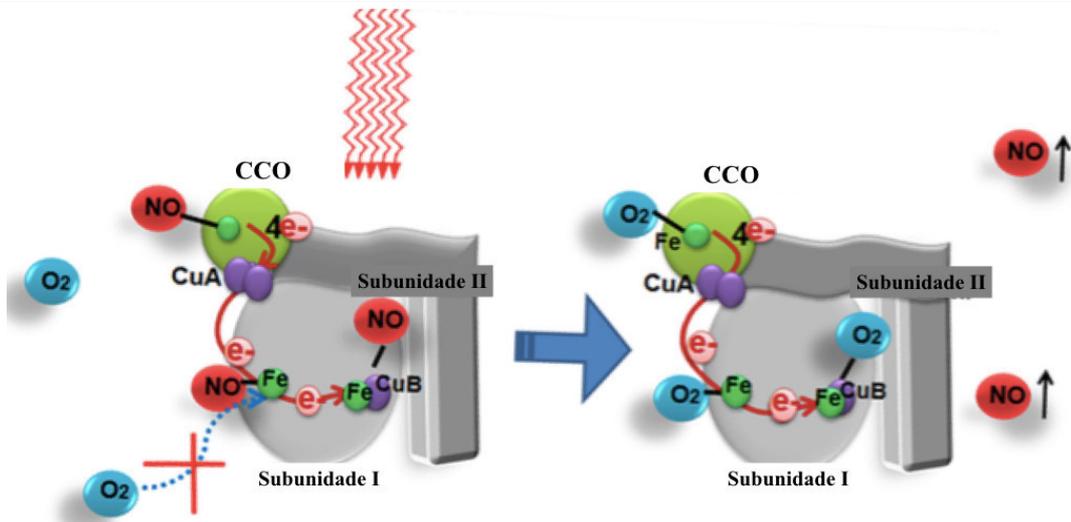


Figura 11 – Esquema exemplificativo da ação molecular tecidual da *LLLT*.

Fonte: Huang, Sharma *et. al.*, 2011
(Adaptado e sem autorização do autor).

Este aumento favorece o gradiente de eletrões e todos os mecanismos que necessitem de energia, como as bombas de protões (Na^+/H^+ , Na^+/K^+ e $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^+$), aumentando o pH intracelular, importante para a transmissão de informação do ciclo mitótico e expressão génica⁽⁵⁴⁾. O ATP é a base para a formação da *cyclic adenosine monophosphate* (AMPc), e o Ca^{2+} e o K^+ são mensageiros que desencadeiam cascatas de sinalização celular e transcrição génica, a partir do *AP-1*^(10, 54).

É a transcrição dos genes *NF-k β* e *AP-1* que leva à síntese de proteínas que irão promover a proliferação, migração, adesão e sobrevivência celular, a produção de fatores de crescimento e a deposição da matriz extracelular (Figura 12)^(10, 53).

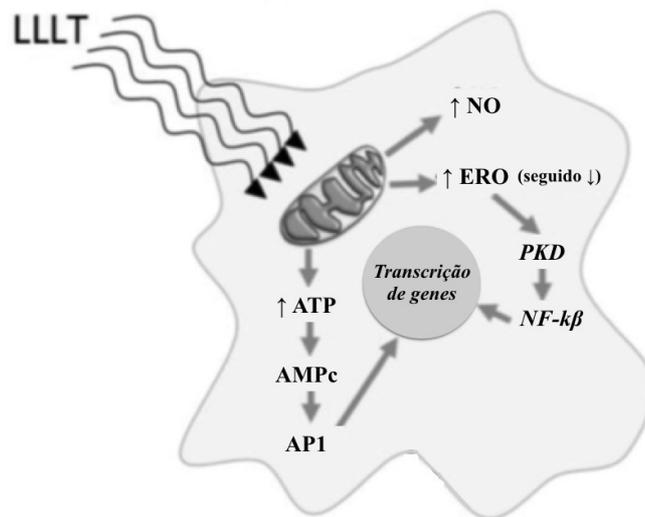


Figura 12 - Efeitos celulares após aplicação da LLLT.
 Fonte: Carroll, Millard et. al. 2014 (Adaptado e sem autorização do autor).

3.4.1 Ação anti-inflamatória

Várias investigações, quer em modelo animal (ratinhos com MO induzida pelo 5-FU), quer em humano (pacientes sob tratamento quimioterápico), revelaram efeitos positivos da laserterapia, nomeadamente a redução, por avaliação clínica, do grau de MO (Figura 13)^(38, 41). Em diversos estudos sobre a LLLT, em ratinhos ou em culturas celulares, foi observada,

através da técnica imunohistoquímica, a redução de COX-2, PG-E2, TNF- α e IL-1 β e por consequência da inflamação^(20, 23, 39, 41).

As citocinas podem ser consideradas pró-inflamatórias, anti-inflamatórias ou ambas, dependendo dos níveis presentes nos tecidos. Taxas elevadas destas moléculas inibem ou reduzem o processo de regeneração tecidular⁽³⁷⁾. A IL-6 é uma citocina pró e anti-inflamatória e como tal possui um papel crucial na manifestação da MO em humanos^(37, 41). A mesma também é segregada por células imunitárias, estimulando a proliferação de fibroblastos para a reparação da lesão. De facto, Silva *et al.* verificaram que, em pacientes submetidos a quimioterapia devido ao *HSCT*, no grupo da *LLLT* comparativamente ao grupo controlo, após a sua aplicação na mucosa oral, a IL-6 presente na saliva e no plasma atingia o seu pico na mesma altura do aparecimento da MO. Assim, a IL-6, tal como o TNF- α e IL-1 β , sofriam um aumento dos seus níveis salivares e sistémicos⁽³⁸⁾. Enquanto que a IL-10, produzida e libertada pelos linfócitos T, apresentava uma ação anti-inflamatória. Aliás, neste estudo, verificou-se que a IL-10 promovia a inibição das citocinas pró-inflamatórias, e estava associada à infiltração de neutrófilos e macrófagos no local da lesão de MO. Estes autores demonstraram ainda que, no grupo de pacientes submetidos a *LLLT*, os níveis de IL-10, presentes na saliva dos paciente, aumentaram desde o dia um até ao 7º dia após o transplante de *HSCT* e, no plasma aumentaram a partir do 7º dia, mas apenas no plasma, e que as diferenças entre grupos eram estatisticamente significativas⁽³⁸⁾.

As MMPs têm como papel principal a degradação de colagénio, contudo também exercem as funções de reparação e proteção, tal como os *tissue inhibitor of metalloproteinases* (TIMP)^(38, 51). Segundo o mesmo estudo de Silva *et al.*, a aplicação da *LLLT* em lesões de MO, contribuiu para o aumento dos níveis de MMP2/TIMP2 na saliva de doentes submetidos a quimioterapia por *HSCT*, atingindo o pico 7 dias após o *HSCT*⁽³⁸⁾. Resultados semelhantes foram apresentados por Oton-Leite *et al.*, num estudo efetuado em pacientes oncológicos, divididos num grupo de controlo e num grupo onde foi aplicada a *LLLT* com *LED*. Neste estudo verificaram através da técnica de *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay* (*ELISA*), que no grupo da *LLLT* os níveis de IL-10 e MMP2, presentes na saliva de doentes com MO, induzida por quimioterapia, eram inferiores, quando comparados com os do grupo controlo

(41). Adicionalmente, Amaral *et al.* reportaram, num estudo similar, com doentes submetidos a *HSCT* e presença de MO, que este aumento de enzimas na saliva dos doentes, ocorria ao 14º dia, coincidindo com a fase de resolução da lesão. Estes autores concluíram que, tal como a IL-6, as MMPs eram importantes nas via pró como anti-inflamatórias (38).

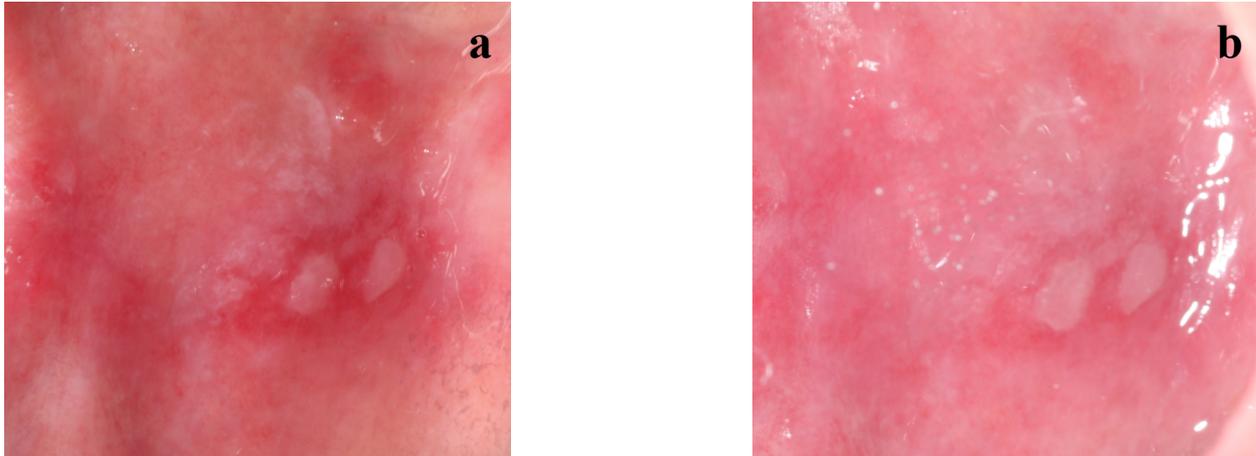


Figura 13 - Mucosite oral na mucosa jugal, num paciente oncológico em tratamento quimioterápico: **a)** mucosite oral, antes da aplicação da *LLLT*; **b)** mucosite oral, imediatamente após a aplicação da *LLLT*.

3.4.2 Analgesia

Acredita-se que a analgesia, promovida pela *LLLT*, é obtida através de efeitos de fotoinibição, ao contrário da reparação e regeneração realizada pela fotoestimulação. A *LLLT*, em alguns minutos, promove indiretamente o alívio da dor nos tecidos, pelo seu efeito anti-inflamatório, aumento do fluxo sanguíneo; e diretamente a síntese de neurotransmissores locais (serotonina, acetilcolina, histamina, beta-endorfina) (58) e inibição das bradicininas, substância P e PG (20, 21, 40, 51). Hagiwara *et al.*, utilizando o membro posterior de ratinhos para ensaio, demonstraram, a partir da técnica de *reverse transcriptase polymerase chain reaction* (RT-PCR), que a *LLLT* promovia a transcrição dos genes *corticotrophin releasing factor* (*CRF*) e *precursor molecules proopiomelanocortin* (*POMC*), contribuindo para a libertação de beta-endorfinas no tecido periférico inflamado (58). Aliás, após um estudo efetuado, também no modelo animal rato, através de imunohistoquímica, concluiu-se que as beta-endorfinas eram importantes, tal como a ligação destas aos recetores periféricos, para a diminuição da excitabilidade dos neurónios, dando lugar a analgesia (34, 58). De facto, a redução dos níveis de

TNF- α e aumento dos de IL-10⁽¹⁷⁾ conduzem à libertação de opióides endógenos periféricos, especialmente as beta-endorfinas, por parte dos leucócitos, impulsionando vias antioxidantes e miorelaxamento dos vasos sanguíneos^(34, 47, 58). No entanto, segundo Chow *et. al.*, a analgesia gerada pela *LLLT* ocorre devido à inibição da transmissão de estímulo, através das fibras nociceptivas A δ e C, cujo efeito se pode prolongar até 48 horas⁽¹⁰⁾. Na realidade a *LLLT* promove a interrupção do fluxo axoplasmático anterógrado, dos neurónios dos gânglios dorsais, que é seguido pela diminuição do potencial de ação e da velocidade do fluxo, da descontinuação da condução de estímulos dolorosos para o sistema nervoso central e da alteração do limiar de dor, podendo constituir a base da analgesia promovida^(10, 14, 15, 59).

3.4.3 Cicatrização

Segundo algumas investigações *in vitro* e *in vivo*, a *LLLT* apresenta como efeitos positivos a progressão da cicatrização das úlceras, como consequência do aumento do índice mitótico, da vasodilatação e da regeneração da microcirculação, contribuindo para a eliminação da inflamação, edema e recrutamento das células imunitárias. Estes efeitos estimulam os mastócitos a secretarem citocinas, atraindo leucócitos, que são essenciais para a reparação e vascularização do novo tecido^(11, 14, 19, 27, 47, 60). A aplicação de luz vermelha, através da *LLLT*, provoca a desgranulação dos mastócitos e por consequência a vasodilatação, devido à libertação de histamina⁽⁶¹⁾. De acordo com Furchgott, a laserterapia dissocia o NO do CCO, libertando o NO das células endoteliais, que por sua vez aumenta os níveis de *cyclic guanosine monophosphate* (GMPc), resultando na vasodilatação^(17, 55). Quando associada a uma maior oxigenação da zona estimulada, promovem a migração de mais células linfocitárias, como neutrófilos e macrófagos, que contribuem para a cicatrização tecidual^(17, 21, 61). Basso *et al.* também comprovaram que a *LLLT* promove a migração celular para a lesão, e ainda o aumento da expressão génica dos genes *VEGF* e *EGF*, através da técnica RT-PCR,⁽³⁷⁾ Aliás, Kipshidze *et al.* demonstraram, através de ensaios com cultura de células cardíacas e recorrendo à técnica de RT-PCR, que a aplicação do *LASER* He-Ne promovia o aumento do *transforming growth factor- β* (TGF- β), que proporcionava a transcrição do gene *VEGF*, favorecendo a proliferação e reestruturação do endotélio^(19, 51).

Campos *et al.* num estudo da mucosa jugal de ratinhos, submetidos a injeções de 5-FU, concluíram que tanto os *LASER* como os *LED* alteravam a resposta do sistema imunitário, reduzindo os níveis de citocinas e consequentemente diminuindo o grau da MO. Nesta investigação, na amostra dividida em 5 grupos (de controlo, com MO sem terapia, com MO com aplicação de *LED*, com MO com aplicação de *LASER* de baixa potência ou com MO com aplicação de *LASER* de alta potência), verificaram que o grupo de *LASER* de baixa potência foi o que obteve melhores resultados quanto à re-epitelização celular. De facto, neste grupo observaram uma diminuição tanto do infiltrado inflamatório, como dos níveis de TNF- α , e, ao 10º dia, ocorria uma completa cicatrização tecidular, com a presença de fibras colagénicas densas e vascularização, confirmadas por microscopia ótica ⁽⁵⁹⁾.

Mester *et al.* visualizaram, que, após a aplicação de *LASER* em feridas da pele de ratinhos, através de microscópio eletrónico, se formavam fibrilas de colagénio pelos fibroblastos; da mesma maneira que, a marcação por *3H-thymidine* demonstrou a regeneração celular e níveis de PG aumentados ⁽¹⁴⁾. Tal como, Abergel *et al.* e Yu *et al.*, após estudos *in vitro* e *in vivo* sobre laserterapia, verificaram a existência de um aumento de FGF e colagénio, após a aplicação terapêutica de *LASER* ⁽⁵¹⁾. Assim, acredita-se que é pela proliferação de fibroblastos, estimulação do infiltrado inflamatório linfocitário e revascularização local que a re-epitelização ocorre mais rapidamente, quando o tecido é estimulado pela *LLLT* ⁽¹⁹⁾. Investigações *in vitro*, com fibroblastos humanos, permitiram constatar que o pico dos efeitos da *LLLT* é obtido após 4 dias, havendo transformação dos fibroblastos em miofibroblastos, acelerando-se a cicatrização, o que segundo Pourreau-Schneider *et al.* oferece ao tecido mais resistência e estabilidade ^(13, 40).

Segundo a evidência científica, ainda não foram relatados, em casos ou ensaios clínicos, no âmbito geral, desvantagens ou efeitos secundários adversos após a aplicação da *LLLT* ^(10, 11). Contudo, há medidas de segurança e contra-indicações. Assim, a *North American Association for Laser Therapy* recomenda não aplicar sobre carcinomas ou metástases de pacientes que não estejam em tratamento quimioterápico; nem sobre fetos; uma vez que não se sabem as consequências, e também não, em pacientes com epilepsia, principalmente feixes pulsados e de baixa frequência ⁽¹⁰⁾.

A MASCC e ISOO apontam como desvantagens da *LLLT* o investimento monetário do equipamento de *LLLT*, a necessidade de formar especialistas, e o facto dos diversos estudos não serem comparáveis. Um dos obstáculos é o facto da *LLLT* ser uma terapia que exige contacto ou proximidade com os tecidos, não sendo possível aparentemente aplicar a todas as lesões de mucosite ⁽¹²⁾. Neste momento, segundo a *Clinical Trials*, estão a decorrer quatro ensaios clínicos sobre a aplicação de *LLLT* na MO, dois realizados em França e dois nos Estados Unidos. Outros 7 estudos encontram-se terminados, sendo o mais recente de fevereiro de 2018 realizado nos Estados Unidos. Contudo, nem todos os ensaios incluíram exclusivamente casos de pacientes só em quimioterapia ⁽⁶²⁾. Apesar da falta de reprodutibilidade ⁽⁴⁴⁾, devido às diferenças entre protocolos e das disparidades dos parâmetros da quimioterapia, a *LLLT* poderá, com facilidade e de acordo com a literatura, ser uma técnica indicada para estes doentes especiais, beneficiando de uma melhor qualidade de vida.

4. CONCLUS\u00d5ES



Avaliando o incremento do número de casos de pacientes oncológicos e do aumento da própria esperança média de vida destes pacientes, o cancro é uma realidade irrefutável presente e num futuro próximo, levando-nos, enquanto profissionais de saúde, com foco em particular na saúde oral, a ponderarmos alternativas de opções de tratamento, que possam oferecer melhoria da qualidade de vida e *quicá* mesmo da taxa de sobrevivência a estes indivíduos.

Os doentes oncológicos, apesar de necessitarem de um oncologista, de uma equipa de enfermeiros e de psicólogos, entre outros profissionais de saúde geral, carecem também de uma equipa da área da medicina dentária, especializada na identificação precoce e planificação de protocolos de intervenção e tratamento da mucosite oral, e, mesmo dos próprios fatores de risco traumáticos orais, que possam conduzir a lesões de mucosite oral.

A mucosite oral é uma das principais complicações associada à quimioterapia, podendo mesmo comprometer o curso dos tratamentos. A interrupção destes é prejudicial, porque o objetivo é o desaparecimento ou remissão das células tumorais. A possibilidade do médico dentista poder atuar nesta fase difícil para os pacientes, constitui desde já um desafio para uma medicina dentária, que se quer integradora e multidisciplinar. Ter o poder de impedir a incapacidade, a dor, tanto a nível físico como emocional, num doente, é indubitavelmente contribuir para uma melhoria do prognóstico, inerente a uma das missões mais nobres da medicina, melhorar a qualidade de vida, devendo ser transversal a todas as áreas médicas, onde a medicina dentária não se deve demitir das suas responsabilidades. Deverá, *quicá*, constituir objeto num futuro próximo da educação, em medicina dentária pré-graduada, de uma área específica do conhecimento a ser administrada curricularmente.

Há uma variedade de tratamentos possíveis para a mucosite oral, contudo, os estudos indicam que a *LLLT* é dos que alcança uma maior eficácia, promovendo alterações a nível génico e conduzindo a resultados favoráveis ao nível da anti-inflamação, analgesia e cicatrização tecidular. Várias investigações concluíram que a *LLLT* possui benefícios, a longo prazo, para os pacientes que recebem quimioterápicos e desenvolvem lesões de mucosite oral, diminuindo

a sintomatologia dolorosa, a probabilidade de interrupção dos tratamentos e a morbilidade, aumentando a taxa de sobrevivência.

Embora seja necessária a formação de profissionais para a aplicação da *LLLT*, e esta possa aparentemente ser considerada relativamente dispendiosa (aquisição de equipamentos para aplicação da *LLLT*), a possibilidade de o paciente oncológico receber, em simultâneo, a terapia quimioterápica e a *LLLT* poderá trazer um grande aporte na continuidade dos tratamentos. Se conseguirmos com a *LLLT* que os doentes se não desenvolvam lesões de mucosite oral ou que as mesmas, quando presentes, sejam assintomáticas, o curso dos tratamento quimioterápico prosseguirá na normalidade, sem necessidade de ocorrerem interrupções, por lesões orais incapacitantes.

Apesar de existirem alguns estudos que recomendam a aplicação da *LLLT* na prevenção e tratamento de lesões orais de mucosite oral, numa franja específica de doentes oncológicos (sobretudo no irradiados de cabeça e pescoço e transplantados de medula óssea), existe uma escassez de estudos na globalidade de todos os outros doentes oncológicos, que realizam quimioterapia, com agentes, que á partida, já é previsível que promovam lesões de mucosite oral.

Pelo exposto, julga-se emergente o desenvolvimento de protocolos específicos e transversais aos pacientes oncológicos com risco de desenvolvimento de mucosite oral, de forma a padronizar a aplicabilidade da *LLLT* em Centros Hospitalares de Referência ou em Faculdades de Medicina Dentária que possuam unidades especializadas nesta área.

5. REFER\u00caNCIAS BIBLIOGR\u00c1FICAS



1. Stewart BW, Wild CP. World Cancer Report 2014. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014. 953 p.
2. DGS. Portugal Doenças Oncológicas em Números - 2015. www.dgs.pt: DGS; 2016.
3. Ruiz-Esquide G, Nervi B, Vargas A, Maiz A. Tratamiento y prevención de la mucositis oral asociada al tratamiento del cáncer. Rev Med Chile. 2011;139:373-81.
4. Gleeson MJ, Clarke RC. Scott-Brown's Otorhinolaryngology: Head and Neck Surgery 7Ed: 3 volume set: CRC Press; 2008.
5. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. Cancer. 2004 May 1;100(9 Suppl):2026-46.
6. Oberoi S, Zamperlini-Netto G, Beyene J, Treister NS, Sung L. Effect of prophylactic low level laser therapy on oral mucositis: a systematic review and meta-analysis. PloS one. 2014;9(9):e107418.
7. McCullough RW. US oncology-wide incidence, duration, costs and deaths from chemoradiation mucositis and antimucositis therapy benefits. Future Oncology. 2017;13(30):2823-52.
8. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. Cancer. 2004 May 1;100(9 Suppl):1995-2025.
9. Jaguar GC, Prado JD, Nishimoto IN, Pinheiro MC, de Castro DO, Jr., da Cruz Perez DE, et al. Low-energy laser therapy for prevention of oral mucositis in hematopoietic stem cell transplantation. Oral diseases. 2007 Nov;13(6):538-43.
10. Carroll JD, Milward MR, Cooper PR, Hadis M, Palin WM. Developments in low level light therapy (LLLT) for dentistry. Dental materials : official publication of the Academy of Dental Materials. 2014 May;30(5):465-75.
11. Mester A, Mester A. The History of Photobiomodulation: Endre Mester (1903-1984). Photomedicine and laser surgery. 2017 Aug;35(8):393-4.
12. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. Cancer. 2014 May 15;120(10):1453-61.

13. Zanin Ts. Laser diodo 660nm na prevenção e trataemnto da mucosite oral em humanos induzida por radioterapia e /ou quimioterapia. São José dos Campos: Universidade do Vale do Paraíba Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento; 2006.
14. Sun G, Tuner J. Low-level laser therapy in dentistry. *Dental clinics of North America*. 2004 Oct;48(4):1061-76, viii.
15. Paula PCd. Laser de baixa potência na terapêutica da mucosite oral em pacientes após tratamento de neoplasias de cabeça e pescoço: estudo retrospectivo. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2011.
16. Cotomacio CC. Estudo dosimétrico do efeito do laser de baixa potência na mucosite oral induzida por 5-fluorouracil em hamsters. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2016.
17. Zecha JA, Raber-Durlacher JE, Nair RG, Epstein JB, Sonis ST, Elad S, 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 : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2016 Jun;24(6):2781-92.
18. Chaves MEdA, Araújo ARd, Piancastelli ACC, Pinotti M. Effects of low-power light therapy on wound healing: LASER x LED. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2014;89(4): 616-23.
19. Corazza AV. Fotobiomodulação comparativa entre o Laser e LED de baixa intensidade na angiogênese de feridas cutâneas de ratos. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2005.
20. Freitas PM, Simões A. *Lasers in Dentistry: Guide for Clinical Practice*: John Wiley & Sons; 2015. 1847 p.
21. Pozza DH, Fregapani PcW, Weber JoBB, Oliveira MIGd, Oliveira MAMd, Neto NR, et al. Analgesic action of laser therapy (LLLT) in an animal model. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008 Oct;13(10):E648-52.
22. Figueiredo ALP, Lins L, Cattony AC, Falcão AnFP. Laser therapy in oral mucositis control: a meta-analysis. *Rev Assoc Med Bras*. 2013;59(5):467-74.
23. Freitas AC, Campos L, Brandao TB, Cristofaro M, Eduardo Fde P, Luiz AC, et al. Chemotherapy-induced oral mucositis: effect of LED and laser phototherapy treatment protocols. *Photomedicine and laser surgery*. 2014 Feb;32(2):81-7.

24. Huang YY, Sharma SK, Carroll J, Hamblin MR. Biphasic dose response in low level light therapy - an update. *Dose-response : a publication of International Hormesis Society*. 2011;9(4):602-18.
25. Ren C, McGrath C, Jin L, Zhang C, Yang Y. The effectiveness of low-level laser therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment: a meta-analysis. *Journal of periodontal research*. 2017 Feb;52(1):8-20.
26. Peterson DE, Boers-Doets CB, Bensadoun RJ, Herrstedt J, Committee EG. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2015 Sep;26 Suppl 5:v139-51.
27. Vale FA, Moreira MS, de Almeida FC, Ramalho KM. Low-level laser therapy in the treatment of recurrent aphthous ulcers: a systematic review. *TheScientificWorldJournal*. 2015;2015:150412.
28. Sonis S, Fey E. Oral Complications of Oral Therapy. *Cancer Network*. 2002;16(5):9.
29. Peterson DE, Boers-Doets CB, Bensadoun RJ, Herrstedt J, Committee EG. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *European Society for Medical Oncology*. 2015 Sep; 26 Suppl 5:v139-51.
30. Elting LS, Cooksley C, Chambers M, Cantor SB, Manzullo E, Rubenstein EB. The burdens of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. *Cancer*. 2003 Oct 1;98(7):1531-9.
31. Peterson DE, Keefe DM, Sonis ST. *New Frontiers in Mucositis*. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2012:545-51.
32. Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nature reviews Cancer*. 2004 Apr;4(4): 277-84.
33. Ma Q. Role of nrf2 in oxidative stress and toxicity. *Annual review of pharmacology and toxicology*. 2013;53:401-26.
34. Martins DF, Turnes BL, Cidral-Filho FJ, Bobinski F, Rosas RF, Danielski LG, et al. Light-emitting diode therapy reduces persistent inflammatory pain: Role of interleukin 10 and antioxidant enzymes. *Neuroscience*. 2016;324:485-95.

35. Hsu Y-T, Wolter KG, Youle RJ. Cytosol-to-membrane redistribution of Bax and Bcl-XL during apoptosis. *Biochemistry*. 1997;94:3668-72.
36. Sonis ST. A Biological Approach to Mucositis. *The Journal of Supportive Oncology*. 2004 January/February;2(1):17.
37. Basso FG, Soares DG, Pansani TN, Cardoso LM, Scheffel DL, Costa CAdS, et al. Proliferation, Migration, and Expression of Oral-Mucosal-Healing-Related Genes by Oral Fibroblasts Receiving Low-Level Laser Therapy After Inflammatory Cytokines Challenge. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2016;48(10):1006-14.
38. Silva GB, Sacono NT, Othon-Leite AF, Mendonca EF, Arantes AM, Bariani C, et al. Effect of low-level laser therapy on inflammatory mediator release during chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized preliminary study. *Lasers in medical science*. 2015 Jan; 30(1):117-26.
39. Vale FA, Moreira MS, de Almeida FC, Ramalho KM. Low-level laser therapy in the treatment of recurrent aphthous ulcers: a systematic review. *TheScientificWorldJournal*. 2015;2015:150412.
40. Nes AAG. Laser de baixa intensidade: a\u00e7\u00e3o analg\u00e9sica em pacientes portadores de mucosite oral quimioinduzida. S\u00e3o Jos\u00e9 dos Campos, S\u00e3o Paulo: Universidade do Vale do Par\u00e1iba; 2002.
41. Oton-Leite AF, Silva GB, Morais MO, Silva TA, Leles CR, Valadares MC, et al. Effect of low-level laser therapy on chemoradiotherapy-induced oral mucositis and salivary inflammatory mediators in head and neck cancer patients. *Lasers Surg Med*. 2015 Apr;47(4): 296-305.
42. Neville B, Damm D, Allen C, Bouquot J. *Patologia Oral e Maxilofacial*. 3th, editor: Elsevier Editora; 2009.
43. Sung L, Robinson P, Treister N, Baggott T, Gibson P, Tissing W, et al. Guideline for the prevention of oral and oropharyngeal mucositis in children receiving treatment for cancer or undergoing haematopoietic stem cell transplantation. *BMJ supportive & palliative care*. 2017 Mar;7(1):7-16.
44. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, Sonis ST, Epstein JB, Raber-Durlacher JE, et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer*. 2007 Mar 1;109(5):820-31.

45. J\u00fanior OR, Borba AM, J\u00fanior JGe. Preven\u00e7\u00e3o e tratamento da mucosite oral: o papel fundamental do cirurg\u00e3o-dentista - Revis\u00e3o. *Rev Cl\u00edn Pesq Odontol.* 2010;6(1):57-62.
46. Antunes HS, Herchenhorn D, Small IA, Araujo CMM, Viegas CMP, de Assis Ramos G, et al. Long-term survival of a randomized phase III trial of head and neck cancer patients receiving concurrent chemoradiation therapy with or without low-level laser therapy (LLLT) to prevent oral mucositis. *Oral oncology.* 2017 Aug;71:11-5.
47. Ottaviani G, Gobbo M, Sturnega M, Martinelli V, Mano M, Zanconati F, et al. Effect of class IV laser therapy on chemotherapy-induced oral mucositis: a clinical and experimental study. *The American journal of pathology.* 2013 Dec;183(6):1747-57.
48. Hadis MA, Zainal SA, Holder MJ, Carroll JD, Cooper PR, Milward MR, et al. The dark art of light measurement: accurate radiometry for low-level light therapy. *Lasers in medical science.* 2016 May;31(4):789-809.
49. Schubert MM, Eduardo FP, Guthrie KA, Franquin JC, Bensadoun RJ, Migliorati CA, 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 : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer.* 2007 Oct;15(10):1145-54.
50. Migliorati C, Hewson I, Lalla RV, Antunes HS, Estilo CL, Hodgson B, et al. Systematic review of laser and other light therapy for the management of oral mucositis in cancer patients. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer.* 2013 Jan;21(1):333-41.
51. Avc\u00ed P, Gupta A, Sadasivam M, Vecchio D, Pam Z, Pam N, et al. Low-level laser (light) therapy (LLLT) in skin: stimulating, healing, restoring. *Semin Cutan Med Surg.* 2013 March;32(1):41-52.
52. Walsh LJ. The current status of low level laser therapy in dentistry. Part 1. Soft tissue applications. *Australian Dental Journal.* 1997;42(4):247-54.
53. Agrawal T, Gupta GK, Rai V, Carroll JD, Hamblin MR. Pre-conditioning with low-level laser (light) therapy: light before the storm. *Dose-response : a publication of International Hormesis Society.* 2014 Dec;12(4):619-49.

54. Gupta A, Avci P, Sadasivam M, Chandran R, Parizotto N, Vecchio D, et al. Shining Light on Nanotechnology to Help Repair and Regeneration. *Biotechnol Adv.* 2014;31(5): 607-31.
55. Huang Y-Y, Chen AC-H, Carroll JD, Hamblin MR. Biphasic dose response in low level light therapy. *Dose-response : a publication of International Hormesis Society.* 2009;7:358-83.
56. Mamalis A, Siegel D, Jagdeo J. Visible Red Light Emitting Diode Photobiomodulation for Skin Fibrosis: Key Molecular Pathways. *Current dermatology reports.* 2016;5:121-8.
57. Franco DG. Fator de transcrição Nuclear kappa B no sistema nervoso central: do fisiológico ao patológico. *Revista da Biologia.* 2010;4:5.
58. Hagiwara S, Iwasaka H, Okuda K, Noguchi T. GaAlAs (830 nm) low-level laser enhances peripheral endogenous opioid analgesia in rats. *Lasers Surg Med.* 2007 Dec;39(10): 797-802.
59. Campos L, Cruz EP, Pereira FS, Arana-Chavez VE, Simoes A. Comparative study among three different phototherapy protocols to treat chemotherapy-induced oral mucositis in hamsters. *Journal of biophotonics.* 2016 Dec;9(11-12):1236-45.
60. Lins RiDgAUa, Lucena KCR, Granville-Garcia AFv, Dantas EM, Catão MHCv, Neto LGC. Efeitos bioestimulantes do laser de baixa potência no processo de reparo. *An Bras Dermatol.* 2010;85(6):849-55.
61. Kall C, Campos V. *Manual Prático do Laser e Outras Fontes de Energia Eletromagnética na Dermatologia*: Elsevier Brasil; 2016. 208 p.
62. Medicine USNLo. *Clinical Trials.gov* <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=mucositis+lllt2018>.

6. ANEXO 1

Declaração de Autoria do Trabalho

Monografia de Investigação/Relatório de Atividade Clínica

Declaro que o presente trabalho, no âmbito da Monografia de Investigação/Relatório de atividade, integrado no MIMD, da FMDUP, é da minha autoria e todas as fontes foram devidamente referenciadas.

17 de maio de 2018

Christelle Pereira Carvalho

A investigadora

(Christelle Pereira Carvalho)

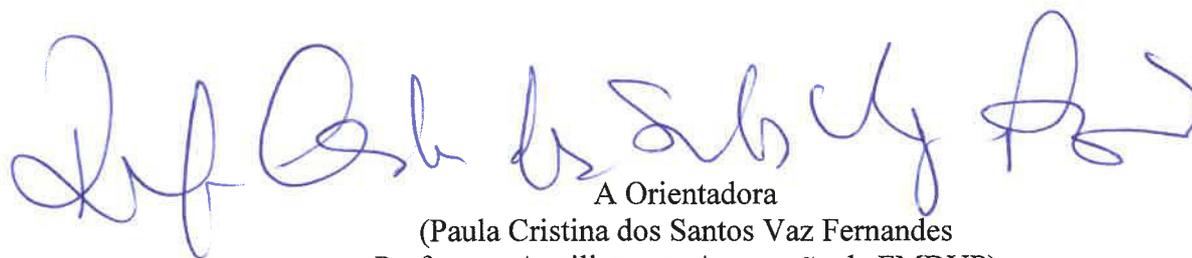
7. ANEXO 2

Parecer

Declaro que o Trabalho a Monografia desenvolvida o pela estudante Christelle Pereira Carvalho, do 5º ano do Curso de Mestrado Integrado em Medicina Dentária da FMDUP, subordinada ao tema: “*Efeitos génicos do LASER de baixa potência na mucosa oral*” se encontra de está de acordo com as regras estipuladas pela FMDUP.

Mais informo que o referido trabalho, foi por mim conferido e se encontra em condições de ser apresentado e defendido em provas públicas.

17 de maio de 2018



A Orientadora
(Paula Cristina dos Santos Vaz Fernandes
Professora Auxiliar com Agregação da FMDUP)