Efeitos génicos da aplicação de laserterapia em lesões orais nos pacientes submetidos a quimioterapia

Bárbara Inês Sousa Barbosa

Porto, 2019

FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA DA UNIVERSIDADE DO PORTO

Ano Letivo 2018/2019

Artigo de Revisão Médico-Dentário
Área científica: Genética Médica

Efeitos génicos da aplicação de laserterapia em lesões orais nos pacientes submetidos a quimioterapia

Estudante:

Nome Completo: Bárbara Inês Sousa Barbosa

Número de Estudante: 201602916

Orientadora

Nome Completo: Paula Cristina dos Santos Vaz Fernandes

Grau Académico: Agregada em Medicina Dentária pela Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto

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

Instituições a que está vinculado profissionalmente: FMDUP

Coorientador

Nome Completo: Nuno Teixeira Tavares

Grau Académico: Mestre em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Título Profissional: Interno de Formação Específica em Oncologia Médica

“In the middle of difficulty lies opportunity.” Albert Einstein

Resumo

A patobiologia da mucosite oral é complexa existindo, ainda, pouca informação sobre os eventos que levam ao dano da mucosa oral durante o tratamento oncológico. O tratamento deste tecido lesionado continua a ser um desafio para os vários profissionais de saúde. No entanto, novas opções de terapia conseguiram reduzir a taxa de morbilidade e mortalidade, sendo o laser um dos métodos cada vez mais utilizados para acelerar e otimizar o processo de reparação tecidual.

A elaboração desta tese objetivou clarificar os mecanismos de ação e os efeitos génicos da aplicação de laserterapia de baixa potência nas lesões orais decorrentes da quimioterapia. Para a realização desta revisão bibliográfica recorreu-se às bases de PubMed® e OMIM® empregando palavras-chave específicas associadas a esta temática.

É reconhecido que a radiação com certos comprimentos de onda pode ser benéfico para os tecidos e células, porém, existem incertezas sobre o seu mecanismo de acção. A fotobiomodulação, incluindo a *Light Level Laser Therapy* (LLLT), é baseada na interação da luz de baixa potência com tecidos e células sem um efeito térmico associado. Estudos sobre os efeitos da LLLT, isoladamente ou em combinação com outras terapias, mostraram que esta terapia promove uma redução da intensidade da dor, diminuição da gravidade de mucosite, aceleração da cicatrização de feridas, efeito de analgesia e um aumento da taxa de fluxo salivar, sem efeitos colaterais.

Os lasers mais utilizados para o efeito de cicatrização incluem os lasers de hélio-néon, os lasers de díodo incluindo o gálio-alumínio-arsênico (Ga-Al-As), os lasers de arsénio-gálio (As-Ga) e o de índio-gálio-alumínio-fosforeto (In-Ga-Al-P).

Apesar de existir alguns estudos já realizados, que recomendam a aplicação desta laserterapia no tratamento de lesões orais em pacientes submetidos a quimioterapia, existe uma escassez de informação sobre os seus efeitos génicos na mucosa, nomeadamente na expressão génica, tornando emergente o desenvolvimento de estudos adicionais.

Palavras-chave: Laserterapia de baixa potência; LLLT; mucosite oral; quimioterapia; gene

Abstract

The pathobiology of oral mucositis is complex and there is still slight information about the events that lead to oral mucosal damage during cancer treatment. The treatment of this injured tissue continues to be a challenge for the various health professionals. Therapy options were able to reduce the morbidity and mortality rate, with laser being one of the increasingly used methods to accelerate and optimize the tissue repair process.

The elaboration of this thesis aimed to clarify the mechanisms of action and the gene effects of the application of low power laser therapy in oral lesions due to chemotherapy. In order to perform this bibliographic review were used the bases of PubMed® and OMIM® using specific keywords associated to this themeIt is recognized that radiation with certain wavelengths may be beneficial to tissues and cells, but there are uncertainties about its mechanism of action. Photobiomodulation, including Light Level Laser Therapy (LLLT), is based on the interaction of low-power light with tissues and cells without an associated thermal effect. Studies on the effects of LLLT, alone or in combination with other therapies, have shown that this therapy promotes a reduction in pain intensity, decreased mucositis severity, accelerated wound healing, analgesic effect and increased salivary flow rate , without side effects.

The most used lasers for the healing effect include helium-neon lasers, diode lasers such as gallium-aluminum-arsenic (Ga-Al-As), arsenic-gallium lasers (As-Ga), and indium-gallium-aluminum-phosphide (In-Ga-Al-P).

Although some studies have already been carried out recommending the application of this laser therapy in the treatment of oral lesions in patients undergoing chemotherapy, there is a lack of information about its gene effects on the mucosa, particularly gene expression, making the development of additional studies.

Keywords: Low level light therapy, LLLT, oral mucositis, chemotherapy, gene

Abreviaturas

Laser	Light amplification by stimulated emission of radiation
LLLT	Laser de baixa potência
HILT	Laser de alta potência
PKC	Proteína quinase C
ROS	Espécies reativas de oxigénio
NF-kB	Fator nuclear Kappa B
AP1	Proteína 1
MMP	Matriz metalloproteinase
COX-2	Cicloxigenase-2
miRNA	microRNA
MSC	Célula tronco mesenquimal
CDK2	Cinase 2 dependente de ciclina
siRNA	RNA interferente
Rb	Proteína retinoblastoma
MSC's	Células estaminais mesenquimatosas
B-PDGFR	Fator de crecimento das células endoteliais
ATX-1	Proteína antioxidante
HSP7O	Gene da proteína de choque térmico

Agradecimentos

À minha Orientadora, Professora Doutora Paula Vaz, pela orientação prestada, pelo incentivo, disponibilidade e apoio durante toda a elaboração desta tese. Saliento a forma interessada, extraordinária e persistente como acompanhou passo a passo a elaboração deste trabalho. É difícil expressar por palavras a admiração que tenho por si. Haveria muito mais a dizer, mas prefiro guardar no meu coração todos os sentimentos que nutro pela pessoa que é.

Ao meu coorientador, Dr. Nuno Tavares, por toda a disponibilidade e ajuda na concretização deste trabalho

Um especial agradecimento à Professora Doutora Inês Côrte-Real pelo rigor com que acompanhou todos os passos desta tese. A entrega na interação foi determinante no desenvolvimento do meu trabalho, por isso, terá também um espaço no meu coração.

À minha binómia de faculdade, Fernanda, que me aturou em todos os momentos e um muito obrigada pela força e tranquilidade que transmite durante as consultas e fora delas. Foi um prazer trabalhar contigo! Fica aqui uma amiga que espera acompanhar-te para a vida toda.

À minha Adriana, que por vezes me coloca em situações de stress, mas sem o qual eu não podia deixar de agradecer todas as conversas e desabafos em todos os momentos.

À minha Filipa por toda a sua amizade, a inteira paciência e o companheirismo.

Aos meus amigos, Andreia, André, Bruna, Izabela, Laura e Zita por me animarem em todos os momentos. Obrigada por terem sempre uma palavra amiga.

À minha família por todo o apoio, força e carinho que sempre me dispensaram ao longo de toda esta etapa

À minha afilhada, por me colocar sempre um sorriso na cara e espero um dia ser um exemplo de que te orgulhas.

À minha irmã, Margarida, pela sua GRANDE paciência em dias difíceis deste caminho. Por muitas vezes querer desistir mas nunca deixaste. Espero poder contribuir também num futuro próximo do teu caminho académico.

À minha avó, que, me encorajou a entrar nesta nova fase da minha vida e a lutar por ela, e que agora, apenas no coração, me vê a terminar esta etapa.

Por último, tendo consciência que sozinha nada disto era possível, dirijo um especial agradecimento especial aos meus pais, por não serem só modelos de coragem

mas pelo apoio incondicional, incentivo e a grande paciência demostrada durante todo este caminho por vezes difícil.

Índice

1. Introdução 1
2. Material e Métodos 4
3. Desenvolvimento 5
   3.1. Propriedades do laser de baixa potência 5
   3.2. Patogenia da mucosite oral 6
   3.3. Interação entre a laserterapia de baixa potência e as moléculas de miRNA 10
4. Conclusão 15
5. Referências Bibliográficas 16
6. Anexos 18
ÍNDICE DE FIGURAS 19
ÍNDICE DE TABELAS 20

1. Introdução

Nos últimos anos têm-se assistido a um aumento do número de casos de cancro em Portugal muito semelhante ao que acontece no resto da Europa. Esta taxa de incidência ronda os 3%. Como consequência deste aumento na incidência de cancro existiu proporcionalmente uma crescente complexidade da intensidade dos tratamentos por radioterapia e quimioterapia o que levou a um aumento de efeitos adversos, em particular na cavidade oral.(1)

Geralmente, a abordagem terapêutica oncológica pode incluir a cirurgia, a radioterapia e/ou a quimioterapia. A quimioterapia representa uma opção em que é reconhecido a não especificação tecidular. Embora possua uma ação rápida sobre os mecanismos de divisão celular, como não existe diferenciação entre as células cancerígenas e as células normais, apresenta efeitos colaterais muitas vezes graves.(1)

As células da mucosa oral possuem uma taxa mitótica elevada, bem como, uma equivalente taxa de renovação e maturação epitelial. Esta mucosa é, assim, vulnerável aos efeitos nocivos da quimioterapia. Os efeitos não específicos de medicamentos citotóxicos têm como consequência a redução da taxa de renovação celular epitelial resultando, por isso, em atrofia muscular, aparecimento de úlceras dolorosas (localizadas ou difusas) e em sinais de inflamação da mucosa.(1) A quimioterapia não só altera a integridade da mucosa, mas também altera a população microbiana, o que terá como efeito a alteração da qualidade e quantidade salivar. Este efeito representa um aumento do risco de infeção devido ao desequilíbrio do sistema imunitário. Assim, a função da mucosa oral como mecanismo de barreira é comprometida constituindo consequentemente, um fator de risco para a morbilidade e mortalidade destes pacientes imunossuprimidos pelo tratamento instituído.(1)

A frequência de lesões orais em pacientes sujeitos a quimioterapia é muito variável, podendo estar relacionadas com o paciente ou com o tratamento. Como fatores relacionados com o paciente destacam-se a idade, o diagnóstico e o estado de saúde oral antes e durante o tratamento. Relativamente aos fatores associados ao tratamento, o tipo de medicamento usado, a dose e a frequência terapêutica são os mais evidenciados.(1) As complicações orais pós-quimioterapia, tais como o desenvolvimento de mucosite oral, de hemorragias orais, de infeções ou a xerostomia, podem ser graves para o paciente por condicionarem a interrupção da quimioterapia e, por isso, resultarem num adiamento da possibilidade de cura.(2)

Existe uma vasta série de procedimentos e produtos para aliviar os efeitos das lesões orais, como protetores de mucosa, crioterapia, analgésicos tópicos e, mais recentemente, uma nova terapia com laser de baixa potência (LLLT). O mecanismo de interações do

próprio laser com os tecidos biológicos é compreendido apenas parcialmente, no entanto, é descrito como um fenómeno fotobiológico no qual os fotorecetores primários (como o citocromo c oxidase) absorvem certos comprimentos de onda, causando efeitos na cadeia respiratória. Para que o laser seja efetivo é necessário que seja absorvido pelos tecidos sendo que no caso dos lasers de baixa potência (LLLT) este deve ser absorvido e estimular um efeito biomodulador. Já os lasers de alta potência (HILT), usados no campo cirúrgico, agem através da produção de calor. Embora os tecidos biológicos sejam heterogéneos, do ponto de vista ótico, a escolha do tipo de laser deve ser feita em função de sua interação com o tecido alvo, seja esse tecido mole ou duro.(3)

O uso de lasers de baixa potência (*Low-Level Light Therapy)* tem aumentado na área da medicina com aplicações específicas na aceleração do processo de cicatrização, no tratamento de distúrbios musculares e no controlo da dor. Esta terapêutica inovadora tem demonstrado bons resultados, constituindo uma alternativa clinicamente promissora.(4) Os lasers são dispositivos médicos de produção de calor, que convertem a energia eletromagnética em energia térmica. Em termos práticos, o laser consiste numa aplicação local de uma fonte de luz monocromática sendo, por isso, atraumático, simples e não invasivo.(5) Os lasers usados na prática clínica médico-dentária podem ser classificados de acordo com várias categorias, entre as quais o comprimento de onda, o meio físico do laser (laser de gás ou laser sólido), a sua penetração no tecido (tecido mole ou tecido duro), o risco relacionado com a sua aplicação e os seus potenciais perigos. A sua característica mais significante é o seu comprimento de onda, cuja variação permite uma classificação de acordo com a constante no espetro eletromagnético. O comprimento de onda usado, tanto em medicina como em medicina dentária, ronda os 193 aos 10.600 nm, representando no espetro eletromagnético da zona correspondente ao ultravioleta até ao infravermelho.(6) De acordo com esta característica, os lasers de baixa potência podem ser divididos em dois grupos: em vermelho, com comprimentos de onda de 600 a 700nm e, em infravermelho de 750 a 1000nm. Para cada um destes tipos os fotorrecetores tecidulares podem apresentar uma maior ou menor afinidade de absorção da luz emitida, gerando por isso cascatas de alterações tecidulares diferentes.(7)

O desenvolvimento do primeiro laser, um laser de rubi, baseado na teoria espontânea e emissão estimulada de Albert Einstein, foi introduzido pelo físico Theodore Maiman em 1960. Rapidamente, a aplicação deste tipo de dispositivo em várias áreas do científicas, em especial na medicina, ganhou interese, principalmente após a criação de um segundo tipo de laser à base de Hélio-Néon (He-Ne), por Javan, Bennet e Herriot, em 1961. No entanto, a primeira aplicação do laser na Medicina Dentária só foi relatada anos mais tarde por Goldman.(6) Em 1961, Snitzer publicou um protótipo do laser de Nd: YAG, no entanto, só em 1985, Myers descreveu a remoção *in vivo* de uma lesão cariogénica com a aplicação de um laser modificado de ND:YAG de uso em oftalmologia.(6) Posteriormente, foram usados lasers de díodos semicondutores como o arsenieto de gálio-alumínio (Ga-Al-As). O laser de díodo, que apresenta um

comprimento de onda entre os 800nm e os 980nm, é um laser ativado em meio sólido que inclui cristais semi-condutores com combinação de alumínio ou índio, arsénio e gálio. Estes lasers funcionam em modo pulsado, sendo este modo alcançado eletronicamente ligando e desligando o dispositivo. O laser de baixa intensidade com fonte de luz vermelha mais usada é o de He-Ne, que emite luz no comprimento de onda de 632,8 nm. O laser é frequentemente substituído por laser de díodo. Estudos anteriores (Karu, 1987; Young *et al*, 1989), em culturas celulares mostraram que não existem diferenças significativas na resposta biológica à irradiação com os diferentes lasers.(8-10).

A maioria dos trabalhos iniciais na LLLT usou o laser He-Ne, que emite luz de comprimento de onda de 632,8 nm. Enquanto atualmente os lasers de díodo semicondutores, como os lasers de gálio-arsenieto (GaAs), aumentaram a sua popularidade. Acreditava-se originalmente que a coerência da luz laser era crucial para alcançar os efeitos terapêuticos da LLLT, mas recentemente essa noção tem sido contrariada pelo uso de LEDs, que emitem luz não-coerente numa faixa mais ampla de comprimentos de onda do que os lasers. Contudo, ainda não foi determinado se existe uma diferença real entre o laser e o LED, e se de facto existe se a diferença resulta da coerência ou da monocromacidade, em oposição à não-coerência e largura de banda mais ampla da luz LED. (11)

A introdução dos lasers especificamente na área da cirurgia oral substituiu muitas técnicas cirúrgicas de rotina tendo como resultado o desenvolvimento de produtos sofisticados para a melhoria da qualidade de tratamentos. Atualmente, o laser, para muitos procedimentos cirúrgicos de tecidos intraorais, é a alternativa mais viável em substituição do uso de bisturi. Os lasers que têm demonstrado mais eficácia neste tipo de procedimento são os lasers de CO_2, Nd: YAG e díodo.(6)

Os tipos de laser mais utilizados, em estudos *in vivo* e *in vitro*, para cicatrização de feridas e tecidos na medicina regenerativa são os lasers de hélio-néon (He-Ne) e lasers de díodo, incluindo o gálio-alumínio-arsênico (Ga-Al-As), lasers de arsênico-gálio (As-Ga) e de índio-gálio-alumínio-fosfeto (In-Ga-Al-P).(12)

Neste âmbito, a presente revisão bibliográfica pretende clarificar os mecanismos de ação e os efeitos génicos da aplicação de laserterapia de baixa potência nas lesões orais decorrentes da quimioterapia.

2. Material e Métodos

Para a realização desta revisão bibliográfica procedeu-se a uma pesquisa inicial na base de dados PubMed® (Arquivo digital de literatura biomédicas e de ciências da vida do Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos), tendo a mesma sido complementada com uma pesquisa mais direcionada através da base de dados OMIM® (Online Mendelian Inheritance in Man).

Os termos MeSH pesquisados na PubMed® incluíram: "Low level light therapy"; "oral mucositis"; "chemotherapy" e "gene". Na pesquisa efetuada na OMIM® foi utilizada a palavra-chave "LLLT" e "gene".

Os critérios de inclusão considerados para esta monografia compreenderam a seleção de documentos do tipo ensaio clínico e de revisão, realizados em humanos, com disponibilidade do texto integral, e, com o idioma português, inglês, francês e espanhol. Não foi feito qualquer limite temporal à pesquisa referida devido à informação de extrema pertinência contida em alguns artigos. Devido à escassez de artigos obtidos foi, adicionalmente, realizada uma pesquisa na bibliografia selecionada como forma de artigo citado com o objetivo de obter outros artigos de interesse para o estudo.

Como critérios de exclusão foram considerados documentos com resumo incompleto, documentos cujo texto integral tivesse restrições de acessibilidade e artigos repetidos.

Após classificação, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, selecionaram-se 28 artigos com interesse para o estudo do tema e elaboração da tese.

3. Desenvolvimento

No sentido de abordar a temática em questão de forma mais clara procedeu-se a uma subdivisão da mesma em propriedades relativas aos lasers de baixa potência, nos aspetos associados à patogenia da mucosite oral e, por último, no tipo de interação entre a laserterapia de baixa potência e os miRNA.

3.1. Propriedades do laser de baixa potência

O laser é um dispositivo que permite a amplificação de luz por emissão estimulada de radiação eletromagnética, sendo o feixe de luz relativamente uniforme quer em comprimento de onda, quer em polarização. Esta tecnologia foi originalmente descrita por Maiman, em 1960, na forma de um laser de rubi. As propriedades inerentes aos lasers permitiram numerosas aplicações médicas, incluindo a sua utilização em cirurgia, ativação de agentes fotodinâmicos e várias terapias ablativas em cosméticos, todas baseadas no calor gerado pelo raio laser, em alguns casos, levando à destruição tecidual. Estas aplicações de lasers são consideradas de alta energia, devido às suas intensidades, que variam de cerca de 1 a 100 watts (W) / cm^2. (12)

Os lasers de baixa intensidade (LLLT) exercem os seus efeitos através de meios não térmicos. Este novo campo foi iniciado através do trabalho de Mester *et al.* que em 1967 relataram efeitos não térmicos do laser no crescimento de pelo de rato. Num estudo seguinte, o mesmo grupo relatou a capacidade de aceleração na cicatrização de feridas e melhoria na regeneração pós-operatória. Os estudos *in vivo* e *in vitro* desta terapia, no contexto de medicina regenerativa, demonstraram uma ampla variedade de efeitos terapêuticos, tais como, a redução da dor, efeitos anti-inflamatórios e na cicatrização de feridas. Os lasers mais utilizados para o efeito de cicatrização incluem os lasers de hélio-néon e os lasers de díodo, tais como o de gálio-alumínio-arsênico (Ga-Al-As), o de arsénio-gálio (As-Ga) e o de índio-gálio-alumínio-fosforeto (In-Ga-Al-P).(12)

A característica mais distintiva da LLLT em relação às outras terapias é a mediação dos seus efeitos através de um processo ainda pouco definido chamado fotobioestimulação e não através da indução de efeitos térmicos. Até à data, vários mecanismos biológicos foram propostos, embora nenhum tenha sido claramente estabelecido. Estes incluem o aumento de níveis celulares de ATP; a manipulação da atividade indutível da síntase do óxido nítrico (iNOS); a supressão de citoquinas inflamatórias, como o TNF-alfa, a IL-1beta, a IL-6 e a IL-8; o aumento de fatores de crescimento, como o PDGF, o IGF-1, o NGF e o FGF-2; e, a alteração do potencial de membrana mitocondrial devido a cromóforos encontrados na cadeia respiratória mitocondrial. Para além destes, também é mencionado a estimulação da ativação da cínase da proteína C (PKC); a manipulação da ativação do NF-kappa B, a indução de

espécies reativas de oxigénio (ROS), a modificação de componentes da matriz extracelular, a inibição da apoptose, a estimulação da desgranulação celular e a regulação positiva de proteínas de choque térmico. (12)

Estes lasers induzem a conversão de miofibroblastos, a síntese de DNA, a produção de energia na região mitocondrial, e, finalmente um aumento da vascularização e re-epitelização dos tecidos danificados. Os efeitos anti-inflamatórios e analgésicos podem dever-se à diminuição de citoquinas pró-inflamatórias, bem como, à diminuição dos radicais livres de oxigénio e a alterações na condução do impulso nervoso.(13)

Embora a fotobioestimulação de tecidos biológicos, pela LLLT, pareça depender do uso de parâmetros apropriados, aspeto que ainda está sob investigação, desde a década de 1960 tem sido publicado evidência indicativa do potencial da LLLT para acelerar o processo de cicatrização. Este tipo de laserterapia aumenta a microcirculação, melhora a drenagem linfática, promove o alívio da dor, e, aumenta a proliferação e mobilidade das células epiteliais. Paralelamente, existe um aumento significativo na produção e atividade de fibroblastos que aceleram a síntese de colagénio. (3)

A *LLLT* consiste na aplicação de luz monocromática com um baixo nível de energia, mas a suficiente para que a elevação da temperatura do tecido seja inferior a 0.1ºC. Esta luz é emitida continuamente numa faixa de 1 a 500mW sendo o comprimento de onda utilizado na zona do infravermelho (600-1000nm). Nesta tipologia, o laser de díodo é o mais frequentemente usado. A densidade de energia aplicada na mucosa apresenta-se numa gama entre os 1.8 a 10 J/cm^2 sendo administrado uma ou várias vezes em dias consecutivos ou com intervalos de dias. Geralmente, é irradiado entre 9 a 12 pontos em diferentes locais na mucosa em contacto direto ou com uma distância de aproximadamente 1 cm. (14)

Os efeitos da laserterapia nos tecidos expostos dependem de vários parâmetros: tipo de célula, estado oxirredução da célula, parâmetros de irradiação (incluindo comprimento de onda e potência) e o tempo de exposição. (15)

3.2. Patogenia da mucosite oral

Os primeiros e mais importantes pré-requisitos para a utilização de agentes potenciadores na prevenção de complicações relacionadas com o cancro é a neutralidade relacionada com o tumor, isto é, não afetar adversamente o risco de desenvolvimento, do comportamento e da resposta do tumor ao tratamento. É conhecido que o efeito modelador do laser ativa uma vasta gama de vias e consequentemente de mediadores que estão implicados no desenvolvimento do tumor.(15)

Quase todos os pacientes oncológicos, em particular, da cabeça e pescoço sofrem complicações do tratamento com quimioterapia. Um aumento na frequência e na gravidade dos efeitos colaterais é particularmente observado quando a quimioterapia é combinada com regimes de radioterapia acelerados ou hiperfracionados.(15) Entre as complicações agudas inclui-se a mucosite oral, dor, disfagia, infeções, alterações salivares, disguesia e dermatite. As complicações crónicas incluem hipossalivação, xerostomia, infeções de mucosa, atrofia da mucosa, neuropatias que incluem dor, disguesia, desmineralização dentária e cárie, progressão da doença periodontal, necrose de tecido mole e /ou óssea, fibrose muscular e mucocutânea, trismo e alterações de voz e fala. Estas complicações estão associadas à morbilidade e mortalidade, bem como, ao aumento do uso de recursos e custos de assistência de saúde podendo comprometer a adesão do paciente ao protocolo de tratamento. (15)

Embora existem constantemente avanços na tecnologia médica de forma a melhorar a especificidade de tratamentos de células cancerígenas de modo a limitar os efeitos tóxicos nos tecidos circundantes, ambas as terapias (radioterapia e quimioterapia) levam, num elevado número de casos, a efeitos colaterais debilitantes como náuseas, vómitos e lesões orais. Entre as lesões orais, a mucosite oral destaca-se, correspondendo a uma inflamação grave na mucosa da cavidade oral e orofaríngea, condicionando o desenvolvimento de eritema extenso e ulcerações. Esta inflamação limita de forma relevante a qualidade de vida dos pacientes por causar dor, disguesia, disfagia e, comumente, incapacidade de nutrição autónoma com a consequente necessidade de alimentação parenteral e analgesia narcótica (16). Entre 80 a 100% dos pacientes, submetidos a quimioterapia, apresentam mucosite oral classificada em diferentes graus (Tabela 1).

***Tabela 1**: Escala sumária dos vários graus da mucosite oral segundo a WHO (World Health Organization) Fonte: Journal of the National Comprehensive Cancer Network 2008 (adaptado, sem autorização do autor).*

	Escala WHO	Clínica	Funcional
Grau 1	Dor, eritema	Eritema	Sintomas mínimos ou ausentes, dieta normal; sintomas respiratórios mas não interferem com a função
Grau 2	Úlceras mas alimentação sólida	Ulceração com bordos irregulares ou pseudomembranas	Sintomas mas com alguma alimentação modificada, sintomas respiratórios que interferem com a função mas não na atividade normal
Grau 3	Úlceras orais, mas somente alimentação líquida	Ulcerações confluentes ou pseudomembranas, sangramento com menor trauma	Sintomas e incapacidade de alimentação adequada, sintomas respiratórios que interferem com a atividade diária normal
Grau 4	Impossibilidade de alimentação oral	Tecido necrosado, significante sangramento espontâneo e consequências na qualidade de vida	Sintomas associados com a diminuição da qualidade de vida

A mucosite oral grave (grau 3 a 4) está associada ao aumento de morbilidade do paciente (dor, disfagia, perda de peso, redução à adesão do tratamento), má qualidade de vida e ao maior custo hospitalar devido à necessidade de medicação, alimentação intravenosa e ao agendamento de consultas mais frequentes, para acompanhamento da evolução. Além disso, a mucosite oral grave pode levar à interrupção do tratamento, o que pode comprometer o controlo local da doença e a sobrevida do paciente. (17)

A compreensão atual da patogenia da mucosite oral baseia-se principalmente em modelos animais que documentam a natureza multifactorial desta condição inflamatória e a sua implicação numa cascata de eventos biológicos inter-relacionados com tecido epitelial e tecido conjuntivo. Estas observações relataram um modelo de cinco fases baseado na sequência de eventos após o tratamento citotóxico. A inflamação induzida pela formação excessiva de espécies reativas de oxigénio e a ativação do fator nuclear kappa B (NF-kB) são os fatores chaves na patobiologia da mucosite oral. Estudos posteriores relataram implicações de lesão microvascular, formação de citoquinas pró-inflamatórias, interações hospedeiro-microbioma e alteração da matriz extracelular na patogenia da mucosite.(18)

Clinicamente, a mucosite é classificada em vários estádios que vão desde sintomas mínimos de lesões eritematosas, até graves com o aparecimento de ulceração e dor, que podem exigir que o tratamento oncológico seja descontinuado, levando assim a uma redução na qualidade de vida e / ou sobrevida. Além disso, a mucosite grave pode conduzir ao internamento prolongado e, por isso, à requisição de cuidados especiais, como a infusão intravenosa de barbitúricos ou a administração de outros fármacos, e, a nutrição parenteral.(19)

Em pacientes irradiados, os primeiros sinais do aparecimento de mucosite são circunscritos à sensação de irritação da mucosa cerca de 3 a 4 dias após o tratamento que é acompanhada com o desenvolvimento de úlceras. Estas úlceras não apresentam o componente inflamatório característico, logo, não são constituídos por um anel periférico de edema. Neste caso, as úlceras podem ser focais e localizadas ou consolidadas e difusas. As suas margens não são bem delimitadas, dando um aspeto de bordos mal definidos. (20)

À medida que a intensidade da terapia aumenta, o mesmo acontece com o risco de desenvolvimento da mucosite oral. Entre os agentes citotóxicos com maior risco de desenvolvimento desta patologia é incluído a cisplatina, o 5-FU, o metotrexato e a ciclofosfamida. O risco desta patologia também varia entre os ciclos de quimioterapia, ou seja, ciclos quimioterapia com efeito mielossupressivo podem ter um efeito cumulativo e, por isso, aumentar o risco de desenvolvimento de mucosite oral.(21)

Claramente, a mucosite desenvolve-se como consequência de uma sequência de eventos biológicos relacionados e interativos, culminando numa lesão e apoptose de

células epiteliais basais, o que resulta na perda de renovação epitelial, atrofia e ulceração. Como os eventos que desencadeiam o processo ocorrem quase imediatamente após a administração da quimioterapia, a inibição dos eventos moleculares precoces pode ter um impacto profundo na intensidade da mucosite oral. Embora a perda do epitélio resulte nas manifestações clínicas da condição, os eventos que ocorrem na submucosa podem fornecer os alvos mais poderosos para a terapia medicamentosa dirigida. O modelo a seguir descreve a sequência de eventos que ocorrem à medida que a lesão da mucosa progride numa resposta primária ao dano, amplificação do sinal, ulceração e, por último, cicatrização. (22) A iniciação ocorre imediatamente após a administração da radioterapia ou quimioterapia e acontece como um evento único em pacientes que recebem esta terapia. Nos pacientes que recebem terapia de radiação em dose fracionada, os eventos de iniciação são cronicamente recorrentes, uma vez que, a cadeia de eventos que levam à mucosite oral é desencadeada cada vez que o paciente recebe irradiação subsequente. O dano direto inicial ao DNA pode levar à morte celular imediata no epitélio basal e nas células da submucosa, mas a morte clonogénica das células é responsável apenas por um pequeno número de células lesadas e não é de magnitude suficiente para resultar na lesão extensa que caracteriza a apresentação clínica da mucosite. É importante salientar que os quimioterápicos e a radiação ionizante geram espécies reativas de oxigénio (ROS) que danificam o tecido conjuntivo, o DNA e as membranas celulares; estimulam macrófagos; e, desencadeiam uma cascata de mecanismos biológicos críticos, como a inerente à proteína de controlo do retinoblastoma relacionada à SP1, ao p53, ao fator nuclear kappa-B (NF-κB) e à via da ceramida. Como resposta primária ao dano e ao ativar uma série de vias de sinalização, a quimioterapia, a radiação e as células ROS (diretamente) danificadas e seu DNA danificado (indiretamente) precipita o início do processo biológico que resulta na lesão da mucosa. A deteção, no sangue periférico, de alterações da expressão génica fornecem informações sobre os mecanismos biológicos associados à toxicidade inerente ao regime de tratamento do cancro da cabeça e pescoço, principalmente. Os fatores de transcrição intervêm tanto na expressão génica, quer como, na síntese e libertação de mediadores biologicamente ativos que influenciam a viabilidade do epitélio basal. Entre os fatores de transcrição mais importantes no desenvolvimento da mucosite, destaca-se o NF-κB. (22)

O NF-κB regula a expressão de aproximadamente 200 genes, muitos dos quais podem desempenhar papéis na patogénese da mucosite. A este respeito, pode-se salientar o papel importante do NF-κB como regulador de citoquinas pró-inflamatórias, tais como o TNF, a IL-6 e a IL -1β. Estas proteínas são mediadores eficazes da lesão, e níveis aumentados no tecido e no sangue periférico correlacionam-se com toxicidades não-hematológicas induzidas pela radiação e quimioterapia. Além disso, o NF-kB também afeta os genes da família *BCL2*, fornecendo um mecanismo pelo qual a indução de NF-kB pode promover diretamente a apoptose. Para além disso, a radiação direta ou a quimioterapia causa danos diretamente nos fibroblastos ou indiretamente pela ativação da proteína 1 (AP1) que estimula a secreção de metaloproteinases da matriz (MMP).

Este grupo de enzimas produz lesões nos tecidos da submucosa e perturba a integridade da interface entre o epitélio e a submucosa na membrana basal. (22)

Nos dois primeiros estádios (iniciação e a resposta primária ao dano), múltiplas fontes de danos levam à geração de sinais que ativam os mecanismos normais de resposta aos mesmos. Muitas das proteínas produzidas durante a resposta primária a estes danos servem para produzir e acelerar a lesão tecidular por meio de um mecanismo de feedback positivo. Este mecanismo aumenta a resposta na lesão inicial amplificando e potencializando os sinais biológicos originais, não apenas inicialmente, mas também prolongando os danos, continuando a emitir sinais vários dias após o ciclo inicial terminar. (22)

Clinicamente, a fase ulcerativa é a mais significativa. As ulcerações da mucosite são geralmente profundas, amplas e dolorosas, comummente cobertas por uma pseudomembrana composta por células mortas e fibrina, criando um ambiente desejável para a colonização bacteriana secundária. Na maioria dos casos, as úlceras de mucosite resolvem-se espontaneamente dentro de duas a três semanas após a conclusão do tratamento. De todos os estádios da mucosite, a fase de cura é provavelmente a menos compreendida. A ciclooxigenase-2 (COX-2), expressa em fibroblastos e endotélio vascular, pode desempenhar um papel na reconstrução da submucosa, por potencializar a angiogénese. A matriz extracelular também detém um papel relevante nesta fase por fornecer sinais ao epitélio que afetam na migração, proliferação e diferenciação. Um dos aspetos significativos a salientar no término desta fase é que mesmo após a completa reposição do epitélio, a estrutura da submucosa reconstituída não é idêntica ao seu estado anterior ao dano. (22)

3.3. Interação entre a laserterapia de baixa potência e as moléculas de miRNA

As moléculas de microRNA (miRNA) podem potencialmente regular todos os aspetos da atividade celular.(23) Estudos recentes indicam que certos microRNAs (miRNAs) desempenham um papel fundamental na maioria dos eventos, incluindo desenvolvimento, proliferação, diferenciação, determinação do destino celular, apoptose, sinal de transdução, desenvolvimento de órgãos, diferenciação da linhagem hematopoiética, interações hospedeiro-viral e oncogénese.(24)

Os miRNA's são pequenos RNAs regulatórios não-codificantes com tamanhos de 17 a 25 nucleotídeos. Na formação dos miRNA's uma RNase processa precursores estruturados (chamados pré-miRNA) em miRNA's maduros. Os miRNAs reprimem pós-transcricionalmente a expressão génica, reconhecendo sítios-alvo complementares na região *3'ntranslated* (UTR) dos mRNA´s alvo. Desde que o primeiro miRNA foi relatado por *Ambros* e *Ruvkun,* em 1993, passaram oito anos para a identificação de 3 grupos de pequenos RNA´s. Durante os últimos sete anos, quer o número de miRNA´s

identificados, quer o número de publicações relacionadas, expandiram-se enormemente. (25)

No que respeita à biogénese de um miRNA, esta começa com a síntese de um transcrito longo chamado pri-miRNA. Em geral, os pri-miRNA´s são transcritos pela RNA polimerase II e retêm características de mRNA, como a estrutura 5 ′ cap e 3 ′ poly (A) tail. No entanto, outras vias geram um conjunto menor de miRNA´s, especialmente a partir de repetições genómicas. De seguida, estes pri-mRNA´s são desagregados, no interior do núcleo, pelo microcomplexo Drosha/DGCR8 resultando em um ou mais precursores de miRNA´s, os pré-miRNA. Estes últimos são moléculas com cerca de 70 a 90 nucleótidos que são transportados para o citoplasma, por ação da exportina e da Ran-GTP, onde será separada em microRNA´s de cadeia dupla ou "microRNA duplex". Seguidamente, uma das cadeias do microRNA duplex é incorporada num complexo proteico formando o microRNA maduro. A cadeia que sobrou e que não é incorporada no RISC designa-se por "microRNA strand" sendo degradada. (25)

Um dos papéis significativos dos microRNA´s compreende a capacidade de regular diversos mRNA´s associados que, por si só, regulam vários genes intervenientes no metabolismo celular. Estas pequenas moléculas são, portanto, consideradas como importantes reguladores envolvidos em diversos processos biológicos como a proliferação e diferenciação celular, desenvolvimento de tecidos e células específicas. Consequentemente, a sua desregulação implica uma falha em variados processos biológicos reguladores. (26)

Wang *et al.* demonstraram que a LLLT aumenta não só a migração, proliferação e viabilidade de células estaminais mesenquimatosas (MSC's), mas também ativa a expressão do miRNA's. O miRNA mais altamente regulado foi o miR-193. Vários estudos de ganho e perda de função, quer em modelo animal, quer em modelo humano, demonstram que os níveis de miR-193 regulam a proliferação de MSC´s. Em particular, constataram que um bloqueio do miR-193 reprimia a proliferação de MSC´s induzida pela LLLT. No entanto, este miRNA aparentemente não afeta a apoptose ou a diferenciação. Para além disso, *Wang et al.* constataram que o miR-193 regula a expressão da cinase 2 dependente de ciclina (CDK2). Respeitante a esta ação, análises bioinformáticas e ensaios de repórter de luciferase revelaram que um dos tipos de inibidores de cinases ciclino dependentes, o ING5, constitui o mais provável alvo do miR-193 para regular funcionalmente a proliferação e expressão de CDK2. De facto, o mRNA e os níveis de proteína do ING5 são regulados pelo miR-193. Além disso, a inibição do ING5 por RNA interferente (siRNA) aumenta a proliferação de MSC´s e a expressão de CDK2. O miRNA-193 promove a proliferação de MSC´s regulando a via ING5-CDK2. O CDK-2 desempenha um papel importante na regulação da transição de GI/S e pode fosforilar a proteína retinoblastoma (Rb) e outros alvos durante a fase S. Primeiramente, o ING5 pode interagir com CDK2 e suprimir a proliferação celular. Seguidamente, o ING5 pode interagir com o p53, podendo o p53 afetar indiretamente a

CDK2 A sobre expressão do miR-193 reduziu os níveis proteicos e o mRNA do ING5 em MSC´s. O ING5 é um membro da família ING associada a múltiplas funções, como a regulação do ciclo celular, a apoptose e a reparação de DNA. A sobre expressão do gene ING5 suprime a proliferação da célula e atrasa a progressão da fase S, com uma sob regulação da atividade da CDK2 O *ING5* também é responsável por diminuir as populações celulares na fase S. A sob expressão do gene *ING5* pode levar à promoção da proliferação de MSC´s, indicando que o ING5 é um possível alvo do miR-193 no processo de proliferação de MSCs. (23)

O modelo proposto da regulação do miRNA-193, durante um tratamento com LLLT, considera que o laser induz a ativação deste miR, sendo relacionado com as células associadas com alterações genéticas. Esta ativação promove a proliferação de MSC´s pela inibição da ING5, através da via de sinalização ING5 / CDK2, mas não afeta o nível de apoptose e diferenciação (Figura 1).(23)

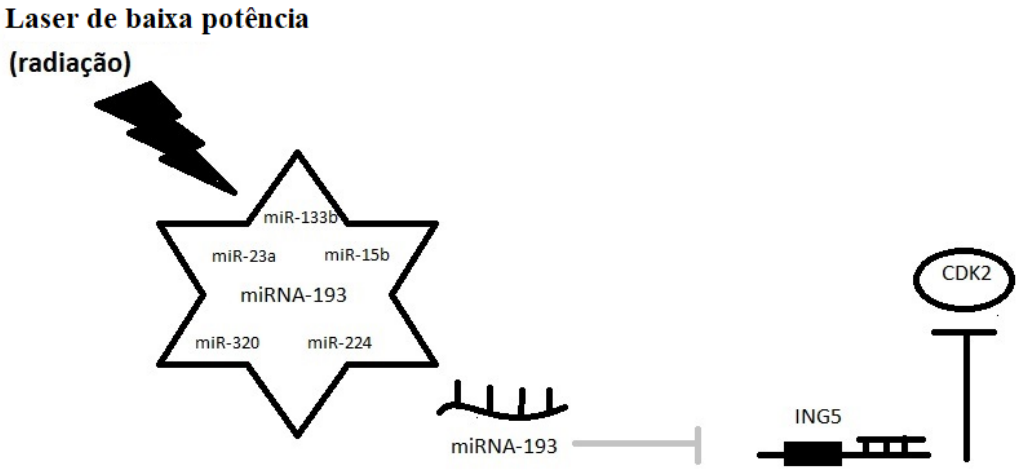

Figura 1 - Modelo proposto da regulação do miRNA-193 durante o tratamento com LLLT. Fonte: Wang Jue et al. (2011). Adaptado, sem autorização dos autores.

O miR-335 foi apontado por outros estudos pela capacidade de regulação da proliferação e migração de MSC´s, por isso, é provável que desempenhe, também, um papel importante na proliferação das MSC´s após a LLLT. Além disso, vários estudos (Kushibiki, 2009; Bouvet- Gerbettaz, 2009) demonstraram que a LLLT também estimula a diferenciação celular de MSC´s. (12, 27, 28)

Vários estudos em culturas celulares de MSC´s, com recurso a microscopia confocal, referem que após a radiação com um laser de baixa potência existe um aumento do potencial da membrana mitocondrial no fibroblasto, alcalinização celular, bem como, produção de ROS. Relativamente à avaliação da expressão génica após laserterapia, a única referência científica existente obtida em culturas de fibroblastos humanos pela técnica de cDNA descreve a afetação em 111 genes. Os genes referidos identificados podem-se agrupar em dez categorias de acordo com as suas funções.

Destas categorias, cinco estão diretamente ou indiretamente envolvidas na proliferação dos fibroblastos(8):

1. **Genes relacionados com a proliferação celular**. A radiação com laser de baixa potência, estimula o crescimento celular diretamente através da regulação de genes relacionados com a proliferação celular, como o *p38,* o *MAPK* e o *PDGF,* e, indiretamente através da regulação de genes responsáveis pela migração e remodelação celular, síntese e reparo de DNA, canais de iões, potencial de membrana e metabolismo celular. A estimulação do *PDGF* também pode aumentar a secreção do ß-PDGFR (fator de crescimento das células endoteliais) o que pode ser considerado a base para o início do aumento da microcirculação no local da irradiação.
2. **Genes relacionados com a atividade antioxidante.** Estes genes são ativados após a aplicação do laser, tais como, o gene da *selenoproteína W* e o gene da *proteína antioxidante 1 (ATX 1)*.
3. **Genes relacionados com a apoptose ou a resposta ao stress**. Após a radiação com o laser de baixa potência foi observada uma supressão de determinados genes, incluindo o gene *da proteína de choque térmico* (HSP70), o gene *da fosfoproteína 1 induzida pelo* stress, o gene da *caspase 6* e da proteína *JAK*.
1. **Genes relacionados com o metabolismo**. Após a irradiação com laser de baixa potência são exemplos de genes ativados os seguintes: *Desidrogenase do NADH (ubiquinona), subcomplexo 1 beta*; *Flavoproteína transportadora de eletrões (polipeptídeo beta),* Síntase do *ATP (subunidade d, complexo mitocondrial F0).*
4. **Genes relacionados com a síntese e reparo de DNA.** Após a difusão com laser de baixa potência são ativados os genes da *Glicosilase da N-metilpurina-DNA*, *Fosforibosiltrasferase de Adenina, Nudix (nucleosídeo difosfato associado ao cromossoma X-tipo 1) (Figura 2)*.

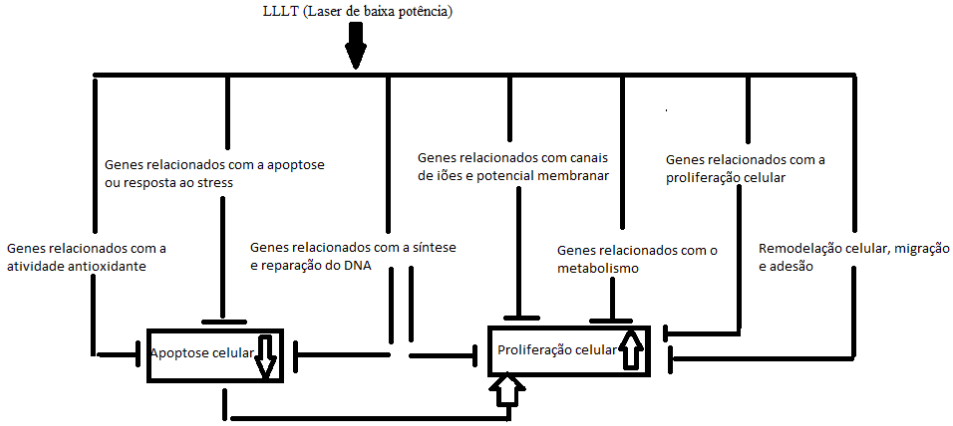

Figura 2 - Esquema ilustrativo do envolvimento dos diferentes genes expressos durante o tratamento com laserterapia. *Fonte: Yaou Zhang et al. (2002).* Adaptado, sem autorização dos autores.

4. Conclusão

A mucosite oral é uma complicação comum e dolorosa que surge durante o tratamento oncológico sendo resultante da quimioterapia. O aparecimento desta condição pode limitar a tolerabilidade à terapia levando a limitações no tratamento e, portanto, afetando potencialmente a eficácia do tratamento

Os pacientes submetidos a terapia oncológica, em especial, da cabeça e pescoço apresentam efeitos colaterais significativos podendo estes afetar negativamente a qualidade de vida. Um adequado planeamento de cuidados paliativos devem ser considerados e decididos por uma equipa multidisciplinar.

A LLLT é uma terapia simples e não invasiva em que é aplicada luz monocromática. A aplicação local atraumática de uma faixa estreita de luz nos tecidos provoca um efeito curativo pelo princípio da biomodulação tecidual. O mecanismo de ação ao nível molecular e enzimático consiste na fotobiologia dos tecidos lesionados. Os benefícios desta laserterapia de baixa potência são múltiplos, destacando-se a redução de inflamação, alívio da dor, aumento da proliferação e diferenciação por fotobiomodulação.

Com o aumento da incidência do cancro na população, torna-se cada vez mais importante para os profissionais de saúde compreender e gerenciar as complicações orais. A crescente aplicação do LLLT incentiva a aplicação de cuidados de saúde profissionais para estratégias profiláticas e cuidados médicos apropriados. Efetivamente, todos os profissionais envolvidos nesta área, respetivamente, clínicos, investigadores e médicos, devem integrar equipas multidisciplinares com vista a uma melhor compreensão e desenvolvimento de estratégias de tratamento eficazes de condições inflamatórias como a mucosite oral em oncologia, reduzindo a sua incidência e recorrência.

Embora a necessidade de tratamento médico dentário seja discutível e a criação de diretrizes clínicas empíricas varie, de protocolo para protocolo, a avaliação, o tratamento e a prevenção de uma condição patológica pré-existente constituem um aspeto muito importante no tratamento global do paciente. De momento, a prioridade considerada é, na maioria dos casos, o tratamento do cancro, negligenciando-se o estado de saúde oral.

Existe uma variedade de tratamentos possíveis para a mucosite oral. Contudo, vários estudos indicam a eficácia da LLLT no seu tratamento. Apesar disso é notória a escassez de evidência científica sobre os possíveis efeitos génicos da laserterapia nestes pacientes. Como tal, torna-se imperativo o desenvolvimento de estudos adicionais para compreender o efeito do laser na expressão génica.

5. Referências Bibliográficas

1. Volpato LER, Silva TC, Oliveira TM, Sakai VT, Machado MAAM. Radiation therapy and chemotherapy-induced oral mucositis. Brazilian Journal of Otorhinolaryngology. 2007;73(4):562-8.
2. Tirgar Tabari S, Sedaghat S, Naderi H. Oral Cavity Lesions in Patients after Chemotherapy. Iranian Red Crescent Medical Journal. 2011;13(5):359-60.
3. Abramoff MMF, Lopes NNF, Lopes LA, Dib LL, Guilherme A, Caran EM, et al. Low-Level Laser Therapy in the Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Oral Mucositis in Young Patients. Photomedicine and Laser Surgery. 2008;26(4):393-400.
4. Arbabi F, arbabi-kalati F, Moridi T. Evaluation of the Effect of Low Level Laser on Prevention of Chemotherapy-Induced Mucositis2013. 157-62 p.
5. Vale FA, Moreira MS, de Almeida FCS, Ramalho KM. Low-Level Laser Therapy in the Treatment of Recurrent Aphthous Ulcers: A Systematic Review. The Scientific World Journal. 2015;2015:150412.
6. Tachmatzidis T, Dabarakis N. Technology of Lasers and Their Applications in Oral Surgery: Literature Review. 2016;20(3):131.
7. 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.
8. Song S, Zhang Y, Fong C-C, Tsang C-H, Yang Z, Yang M. cDNA Microarray Analysis of Gene Expression Profiles in Human Fibroblast Cells Irradiated with Red Light. Journal of Investigative Dermatology. 2003;120(5):849-57.
9. Young S, Bolton P, Dyson M, Harvey W, Diamantopoulos C. Macrophage responsiveness to light therapy. Lasers in Surgery and Medicine. 1989;9(5):497-505.
10. Karu T. Photobiology of Low-power Laser Effects1989. 691-704 p.
11. Chung H, Dai T, Sharma SK, Huang YY, Carroll JD, Hamblin MR. The nuts and bolts of low-level laser (light) therapy. Annals of biomedical engineering. 2012;40(2):516-33.
12. Kushibiki T, Hirasawa T, Okawa S, Ishihara M. Regulation of miRNA expression by low-level laser therapy (LLLT) and photodynamic therapy (PDT). International journal of molecular sciences. 2013;14(7):13542-58.
13. Arbabi-Kalati F, Arbabi-Kalati F, Moridi T. Evaluation of the effect of low level laser on prevention of chemotherapy-induced mucositis. Acta medica Iranica. 2013;51(3):157-62.
14. Schartinger VH, Galvan O, Riechelmann H, Dudás J. Differential responses of fibroblasts, non-neoplastic epithelial cells, and oral carcinoma cells to low-level laser therapy. Supportive Care in Cancer. 2012;20(3):523-9.
15. 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. Support Care Cancer. 2016;24(6):2781-92.
16. Rupel K, Zupin L, Colliva A, Kamada A, Poropat A, Ottaviani G, et al. Photobiomodulation at Multiple Wavelengths Differentially Modulates Oxidative Stress In Vitro and In Vivo. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2018;2018:11.
17. Antunes HS, Herchenhorn D, Small IA, Araújo CMM, Viégas CMP, Cabral E, et al. Phase III trial of low-level laser therapy to prevent oral mucositis in head and neck cancer patients treated with concurrent chemoradiation. Radiotherapy and Oncology. 2013;109(2):297-302.
18. Zecha JAEM, Raber-Durlacher JE, Nair RG, Epstein JB, Elad S, Hamblin MR, 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 : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. 2016;24(6):2793-805.

19. Lopez TCC, Martins MD, Pavesi VCS, Ferreira LS, Bussadori SK, Moreira MS, et al. Effect of laser phototherapy in the prevention and treatment of chemo-induced mucositis in hamsters. Brazilian Oral Research. 2013;27:342-8.

20. Shankar A, Roy S, Bhandari M, Rath GK, Biswas AS, Kanodia R, et al. Current Trends in Management of Oral Mucositis in Cancer Treatment. Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP.18(8):2019-26.

21. Bensinger w, Schubert M, Ang K-K, Brizel D, Brown E, G Eilers J, et al. NCCN Task Force Report. prevention and management of mucositis in cancer care2008. S1-21; quiz S2 p.

22. Sonis ST. Pathobiology of oral mucositis : novel insights and opportunities. J Support Oncol. 2007;5:3-11.

23. Wang J, Huang W, Wu Y, Hou J, Nie Y, Gu H, et al. MicroRNA-193 pro-proliferation effects for bone mesenchymal stem cells after low-level laser irradiation treatment through inhibitor of growth family, member 5. Stem cells and development. 2012;21(13):2508-19.

24. Huang Y, Shen XJ, Zou Q, Wang SP, Tang SM, Zhang GZ. Biological functions of microRNAs: a review. Journal of Physiology and Biochemistry. 2011;67(1):129-39.

25. Lee YS, Dutta A. MicroRNAs in cancer. Annual review of pathology. 2009;4:199-227.

26. Bartel DP. MicroRNAs: Genomics, Biogenesis, Mechanism, and Function. Cell. 2004;116(2):281-97.

27. Kushibiki T, Awazu K. Blue Laser Irradiation Enhances Extracellular Calcification of Primary Mesenchymal Stem Cells. Photomedicine and Laser Surgery. 2009;27(3):493-8.

28. Bouvet-Gerbettaz S, Merigo E, Rocca J-P, Carle GF, Rochet N. Effects of low-level laser therapy on proliferation and differentiation of murine bone marrow cells into osteoblasts and osteoclasts. Lasers in Surgery and Medicine. 2009;41(4):291-7.

6. Anexos

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Modelo proposto da regulação do miRNA-193 durante o tratamento com LLLT. Fonte: Wang Jue et al. (2011). Adaptado, sem autorização dos autores. 12

Figura 2 - Esquema ilustrativo do envolvimento dos diferentes genes expressos durante o tratamento com laserterapia. *Fonte: Yaou Zhang et al. (2002).* Adaptado, sem autorização dos autores. 14

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Escala sumária dos vários graus da mucosite oral segundo a WHO (World Health Organization) Fonte: Journal of the National Comprehensive Cancer Network 2008 (adaptado, sem autorização do autor)..... 7

U.PORTO

FACULDADE DE
MEDICINA DENTÁRIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Parecer

Declaro que o Trabalho da Monografia desenvolvido pela estudante Bárbara Inês Sousa Barbosa, do 5º ano do Curso de Mestrado Integrado em Medicina Dentária da FMDUP, subordinada ao tema: " Efeitos génicos da aplicação de laserterapia em lesões orais nos pacientes submetidos a quimioterapia" se encontra e 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.

Porto, 22 de maio de 2019

A Orientadora

(Paula Cristina dos Santos Vaz Fernandes)

Professora Auxiliar com Agregação da FMDUP

U.PORTO

FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA UNIVERSIDADE DO PORTO

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.

Porto, 22 de maio de 2019

Bárbara Inês Sousa Barbosa