



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Adriana Regina Cruz

**EFICÁCIA DA FOTOBIMODULAÇÃO NO
TRATAMENTO DAS MUCOSITES ORAIS EM
PACIENTES SUBMETIDOS À TERAPIA
ANTINEOPLÁSICA: REVISÃO SISTEMÁTICA E
METANÁLISE**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora no Programa de Cirurgia e Medicina Translacional

Orientador: Prof. Titular Dr. Antônio José Maria Cataneo
Coorientadora: Prof^a Dr^a Eliana Maria Minicucci

Adriana Regina Cruz

**Eficácia da Fotobiomodulação no Tratamento das
Mucosites Orais em Pacientes Submetidos à
Terapia Antineoplásica: Revisão Sistemática e
Metanálise**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Campus de
Botucatu, para obtenção do título de
Doutora no Programa de Cirurgia e
Medicina Translacional.

Orientador: Prof. Titular Dr. Antônio José Maria Cataneo

Coorientadora: Prof^a Dr^a Eliana Maria Minicucci

Botucatu-SP
2022

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Cruz, Adriana Regina.

Eficácia da fotobiomodulação no tratamento das mucosites orais em pacientes submetidos à terapia antineoplásica: revisão sistemática e metanálise / Adriana Regina Cruz. - Botucatu, 2022

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Antonio José Maria Cataneo

Coorientador: Eliana Maria Minicucci

Capes: 40200000

1. Terapia com luz de baixa intensidade. 2. Oncologia.
3. Mucosite. 4. Agentes antineoplásicos.

Palavras-chave: Agente antineoplásico; Fotobiomodulação; Laser de baixa intensidade; Mucosite oral; Oncologia.

Dedicatória

Dedicatória

Dedico esta tese ao grande AMOR da minha vida,
à minha doce e amável filha, Ana Luísa Grando de
Góes, fonte de AMOR, TERNURA e
APRENDIZADO diário.

Agradecimientos

Agradecimentos

Agradeço à Deus

Pela saúde da minha filha, pela minha saúde, pela saúde da minha família e pela saúde da nossa Kikinha.

Pela vida, pela oportunidade de trilhar este caminho com pessoas do bem, afetuosas, compreensivas e com tamanha grandeza em compartilhar conhecimento.

Pelas Bênçãos, pela Fé, pela Força e por sempre me carregar no colo nos momentos mais difíceis da minha vida.

Agradeço à minha RAINHA Nossa Senhora Aparecida

Pelos milagres concedidos, por cobrir minha filha, a mim e a minha família com seu manto azul de proteção.

Pela graça de compartilhar com muita alegria esta Defesa de Tese de Doutorado.

Agradeço à Nossa Senhora de Fátima e Maria, “Passa na Frente”

Por me conceder a benção materna.

Por todos os aprendizados, pelos momentos de angústia, de dificuldades e por todos os momentos felizes e de paz.

Por todas as graças recebidas, pelo seu infinito amor e por me ensinar a cada adversidade encontrada o quão somos fortes e corajosos para superá-las e sermos infinitamente gratos.

Agradeço à Santa Apolônia, padroeira dos Cirurgiões-Dentistas

Por essa linda profissão.

Pela união e carinho dos meus amigos e colegas.

Por me presentear com a oportunidade de aprender com aqueles que me concedem o privilégio de fazer de suas queixas ou injúrias a concretização da cura e do bem estar com amor e dedicação.

Agradeço, em especial, meus pais Valdir e Nilsa

Por me darem a vida.

Por me ensinarem com atitudes, palavras, amor e carinho o verdadeiro valor que enaltece e faz do ser humano uma pessoa íntegra, honesta e fidedigna.

Pela oportunidade de aprender com a vida.

Por toda ajuda e por saberem da importância desse meu sonho que se realiza hoje com a Defesa desta Tese de Doutorado, de grande aprendizado pessoal e profissional.

Pai, Mãe muito obrigada por serem espelhos de fortaleza e de coragem e por me apresentarem com tamanha devoção o caminho da Fé. Muito obrigada por serem os melhores pais do mundo. Gratidão eterna por tudo! Amo vocês!

Agradeço à minha filha Ana Luísa

Pela graça divina de ser sua mãe.

Por ser encantadora e mudar minha história tão intensamente.

Pela delicadeza, formosura e pelo doce sorriso que ilumina os meus dias.

Pela paciência, entendimento, aprendizado, por todo amor e carinho incondicionais e, pelos caminhos que percorremos sempre juntas. Te Amo Muito, filha.

Agradeço à minha irmã Érica e meus sobrinhos Henrique e Júlia e, à minha irmã Amanda

Por acreditarem no meu trabalho.

Por estarem sempre ao meu lado e por toda ajuda dispensada para que eu chegasse até aqui.

Pela lealdade, pelas palavras de Fé e Esperança para vencer cada momento.

Pela torcida e pensamento positivo. Amo vocês!

Agradeço à kikinha, nossa cachorrinha

Por ser fiel e companheira nas noites de intenso trabalho.

Pela formosura e fofura que alegra nossos dias.

Por estar sempre presente na caminhada da vida.

Pelo carinho e amor infinito.

Agradeço ao Gilberto, pai da minha filha

Por toda ajuda dispensada para a realização deste trabalho e por todos os ensinamentos. Gratidão eterna por tudo!

Agradeço à Dona Maria

Que sempre nos acolhe, reza e torce por nós.

Agradeço meu orientador Prof. Titular Dr. Antônio José Maria Cataneo

Pela ajuda incessante, pela paciência, pela compreensão, disponibilidade e confiança no meu trabalho.

Pela polidez e por compartilhar seu conhecimento com tanta maestria e complacência.

Pela oportunidade de ser sua aluna. Para mim é uma honra, professor.

Por todo aprendizado e pelos valiosos ensinamentos.

Por ser um professor dedicado, competente e empenhado em ensinar proporcionando uma pós-graduação com valores morais e éticos acompanhados do rico conhecimento que certamente contribuíram para meu crescimento profissional e evolução pessoal. Gratidão eterna por tudo!

Agradeço à minha co-orientadora Prof^a Dr^a Eliana Maria Minicucci

Pelo privilégio da sua amizade sincera, pela atenção, pelos ensinamentos e por todas as ponderações necessárias para o meu crescimento profissional e pessoal.

Por toda ajuda, dedicação e contribuição para a realização desta tese.

Pela oportunidade de trabalharmos juntas e pela confiança no meu trabalho.

Por sua generosidade, carinho e empenho na vida profissional e pessoal. Gratidão eterna por tudo!

Agradeço à coordenadora do programa de pós graduação em Cirurgia e Medicina Translacional, Profª Drª Patrícia Pintor dos Reis

Pela oportunidade, pela competência e por toda ajuda dispensada para a realização desta tese de Doutorado.

Agradeço à Profª Drª Marluci Betini, bibliotecária

Pelos ensinamentos, pela disponibilidade e por toda ajuda dispensada para a realização deste trabalho, sempre com muita delicadeza e polidez.

Agradeço à Profª Drª Eliane Chaves Jorge

Pelo aceite em participar da minha Banca de Defesa de Tese de Doutorado.

Pela atenção, disponibilidade, gentileza e polidez.

Por acompanhar o meu trabalho, com tanto primor, desde o início, com as bancas de acompanhamento.

Por sua excelente contribuição com sugestões, comentários e conhecimento para aprimorar o meu trabalho.

Agradeço ao Prof. Dr. Norimar Hernandes Dias

Por toda ajuda dispensada para a elaboração e engrandecimento do meu trabalho.

Por acompanhar com excelência o meu trabalho, desde o início, com as bancas de acompanhamento.

Pela atenção, gentileza, disponibilidade, polidez e pelo aceite em participar da minha Banca de Defesa de Tese de Doutorado.

Agradeço ao Prof. Dr. Ricardo Augusto M. de Barros Almeida

Pela disponibilidade, atenção e gentileza para acompanhar a minha tese nas bancas de acompanhamento.

Pela valiosa contribuição na melhoria do meu trabalho.

Agradeço à Profª Drª Luciana Almeida-Lopes

Por sua disponibilidade e aceite em colaborar ricamente com o aprimoramento deste meu trabalho.

Por sua gentileza, atenção, polidez e por compartilhar seus conhecimentos com tanto aprumo.

Agradeço ao Prof. Dr. Paulo Sérgio da Silva Santos

Pelo aceite em compor a minha Banca de Defesa do Doutorado.

Por sua disponibilidade, gentileza e por sua valiosa contribuição para a melhoria do meu trabalho e para minha evolução na prática clínica.

Agradeço à Profª Drª Regina Helena Garcia Martins

Pelo aceite em participar da minha Banca de Defesa de Tese do Doutorado.

Pela valiosa contribuição para o aprimoramento deste trabalho.

Por sua gentileza, disponibilidade, atenção e polidez.

Agradeço ao Prof. Dr. Victor Tieghi Neto

Pelo aceite em participar da minha Banca de Defesa de Tese de Doutorado.

Por sua prontidão em colaborar com este trabalho.

Por sua atenção, gentileza, polidez e disponibilidade.

Agradeço ao Prof. Dr. Gilmar Felisberto Junior

Pelo aceite em participar da minha Banca de Defesa de Tese de Doutorado.

Pela atenção, disponibilidade e ajuda.

Agradeço ao Prof. Dr. Sérgio Kiyoshi Ishikirama

Por me apresentar o laser, seu funcionamento e suas aplicações.

Por me orientar no Mestrado com um trabalho extenso e desafiador.

Por acreditar e confiar no meu trabalho.

Por toda ajuda, generosidade e pela oportunidade. Gratidão!

Agradeço à Profª Drª Rosane de Fátima Zanirato Lizarelli

Pelo vasto e grandioso conhecimento sobre a Biofotônica.

Por compartilhar seus conhecimentos sobre o laser com amor, competência e prontidão.

Pelos ensinamentos teóricos e práticos.

Por ser sempre muito prestativa, atenciosa e generosa.

Agradeço a todos os pacientes e funcionários do Hospital Estadual Botucatu

Pelo meu assentimento no Programa de Aprendizado e Treinamento – PRAT.

Pelo acolhimento, carinho, atenção e respeito.

Pela oportunidade de contribuir com meu trabalho e pela confiança.

Por toda ajuda e pelos ensinamentos práticos e teóricos que colaboraram de forma ímpar e única para a minha evolução pessoal e profissional. Gratidão!

Agradeço ao Prof. Dr. José Vicente Tagliarini, à Profª Drª Regina Helena Garcia Martins, ao Prof. Dr. Carlos Segundo Paiva Soares, à Profª Drª Silke Anna Theresa Weber, aos residentes, aos alunos do internato do 6º ano de Medicina de 2021 do estágio “Urgências e Emergências Cirúrgicas, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço” e à toda equipe do Ambulatório de Cirurgia de Cabeça e Pescoço

Pela oportunidade de realizar o Estágio de Docência neste ambulatório.

Por toda ajuda, acolhimento e aprendizado pessoal e profissional.

Agradeço ao Prof. Dr. Wagner Lavezzo e sua esposa Profª Drª Otávia Lavezzo

Por serem tão gentis e alegres.

Por confiarem no meu trabalho, pelo respeito e pela oportunidade de participar do processo de recuperação pelo qual passam neste momento.

Pelas palavras de incentivo, por todos os conselhos e pela torcida.

Agradeço ao Dr. João Antônio Godoy

Pela generosidade, confiança, pela ajuda e por todos os ensinamentos.

Agradeço à secretária Silvana Maria Hilario

Por toda atenção, ajuda, paciência, esforço e apoio.

Agradeço à querida Márcia Fonseca Piagentini Cruz

Por sempre me ajudar com tanta competência, delicadeza, polidez, paciência e atenção.

Pelas palavras de apoio, Fé e compaixão.

Por sua dedicação, por ser tão prestativa, bondosa e por toda torcida para a realização deste trabalho. Gratidão eterna por tudo!

Agradeço à secretária Roberta Magro Morato e ao Sr. Carlos Luiz Miguel

Por sempre estarem prontos a me ajudar.

Agradeço à assessora administrativa, do Departamento de Urologia, Gabriela Manoel de Melo

Pela incessante ajuda com os assuntos referentes ao PAADES, pela paciência, polidez e gentileza.

Agradeço ao supervisor técnico de seção da graduação, senhor Fernando Alberto Lecciolle

Pela atenção, ajuda, comprometimento, polidez e por fazer dar certo os assuntos referentes ao PAADES.

Agradeço à Jordana Revoredo Chaves

Pela atenção, ajuda e disponibilidade aos assuntos referentes ao PAADES.

Agradeço à secretária do Departamento de Anestesiologia, Sr^a Joana Jacirene Costa Teixeira

Pela colaboração, ajuda, auxílio e disponibilidade aos assuntos referentes ao PAADES.

Agradeço à bibliotecária Rosemary Cristina da Silva

Pela atenção, disponibilidade, eficiência e ajuda com as referências bibliográficas da minha tese.

Agradeço à bibliotecária Rosemeire Aparecida Vicente

Pela atenção, disponibilidade e ajuda com a ficha catalográfica da minha tese.

Agradeço à Faculdade de Medicina de Botucatu - Unesp e aos seus funcionários

Pela oportunidade ímpar de ser aluna da pós graduação desta instituição tão nobre e renomada.

Pelo acolhimento e aprendizado pessoal e profissional. Gratidão por tudo!

Agradeço à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 40200000.

Epígrafe

Pegadas na Areia

Uma noite eu tive um sonho...

Sonhei que estava andando na praia com o Senhor, e, através do céu, passavam cenas da minha vida. Para cada cena que se passava, percebi que eram deixados dois pares de pegadas na areia.

Um era meu, e o outro, do Senhor.

Quando a última cena da minha vida passou diante de nós, olhei para trás, para as pegadas na areia, e notei que, muitas vezes, no caminho da minha vida, havia apenas um par de pegadas na areia. Notei também, que isto aconteceu nos momentos mais difíceis e angustiosos do meu viver. Isso me aborreceu deveras e perguntei então, ao Senhor:

Senhor, tu me disseste que, uma vez que eu resolvi te seguir, tu andarias sempre comigo, todo o caminho, mas notei que, durante as maiores tribulações do meu viver, havia na areia dos caminhos da minha vida apenas um par de pegadas. Não compreendo porque nas horas que eu mais necessitava de ti, tu me deixastes. Ó Senhor, responde-me!

“Meu precioso filho, eu te amo muito e jamais te deixaria nas horas da tua prova e do teu sofrimento. Quando viste na areia apenas um par de pegadas, foi exatamente aí que te carreguei nos braços.”

“Porque Deus amou o mundo de tal maneira que deu o seu Filho unigênito, para que todo aquele que nele crê não pereça, mas tenha a vida eterna”. João 3:16

Resumo

RESUMO

Adriana Regina Cruz - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP-FMB

Introdução: A mucosite oral (MO) é uma inflamação da mucosa oral decorrente da citotoxicidade causada pela terapia antineoplásica e, é caracterizada por ulcerações que causam dor, disfagia e desconforto ao paciente. A fotobiomodulação (FBM) tem sido aplicada no tratamento da MO por promover a biomodulação celular, a aceleração do processo de cicatrização, a modulação da inflamação e diminuição da dor.

Objetivo: Avaliar a eficácia da FBM no tratamento da MO. **Métodos:** foi realizada revisão sistemática e metanálise de estudos que avaliaram o tratamento da MO com o uso da FBM. Estes estudos foram encontrados nas bases de dados eletrônicas: LILACS, MEDLINE, EMBASE, COCHRANE, SCOPUS, WEB OF SCIENCE, CINAHL e no *clinical trials*. A busca foi iniciada em 2019 e atualizada até setembro de 2021. Os critérios de elegibilidade foram: ensaios clínicos randomizados, não randomizados e observacionais que utilizaram a FBM para o tratamento da MO. Os desfechos foram redução da severidade da MO, duração das lesões de MO e redução da dor na mucosa oral. Para análise dos dados, utilizou-se o programa *Review Manager 5.4* e para avaliação da qualidade da evidência no desfecho primário foi empregado o sistema GRADE. **Resultados:** dos 316 artigos encontrados, 260 foram selecionados para leitura de título e resumo, dos quais 223 foram excluídos. Foram eleitos para leitura na íntegra 37 artigos, sendo que 6 foram incluídos na revisão, totalizando 299 pacientes. O tratamento foi a FBM. Os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo FBM isolada ou associada a outras terapias e grupo controle que não usou a FBM. Para o desfecho redução da severidade da MO a chance de redução da MO foi maior no grupo da FBM comparado ao grupo controle. Para os desfechos duração das lesões de MO e redução da dor na mucosa oral foi realizada a diferença ponderada das médias para cada estudo mas, não foi possível realizar a metanálise devido a alta heterogeneidade entre os estudos. **Conclusão:** A FBM mostrou-se efetiva no tratamento da MO reduzindo a sua severidade e resultando em melhoria clínica e bem estar do paciente submetido ao tratamento antineoplásico.

Palavras-chaves: fotobiomodulação, laser de baixa intensidade, mucosite oral, oncologia.

Abstract

ABSTRACT

Adriana Regina Cruz - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP-FMB

Introduction: Oral mucositis (OM) is an inflammation of the oral mucosa resulting from cytotoxicity caused by antineoplastic therapy and characterized by ulcerations that cause pain, dysphagia and discomfort to the patient. Photobiomodulation (PBM) applied in the treatment of oral mucositis by promoting cell biomodulation, accelerating the healing process, modulating inflammation and decreasing pain. **Objective:** To evaluate the effectiveness of PBM in the treatment of OM. **Methods:** a systematic review and meta-analysis of studies that evaluated the treatment of OM using PBM. These studies founded in the electronic databases: LILACS, MEDLINE, EMBASE, COCHRANE, SCOPUS, WEB OF SCIENCE, CINAHL and clinical trials. The search started in 2019 and updated until September 2021. **Eligibility criteria:** randomized, non-randomized, observational clinical trials that used PBM for the treatment of OM. **Outcomes** were reduction of OM severity, duration of OM lesions and reduction of pain in the oral mucosa. For data analysis, the Review Manager 5.4 program. The used GRADE system was using to evaluate the quality of evidence in the primary outcome. **Results:** of the 316 articles founded, 260 selected for reading the title and abstract, of which 223 excluded. These, 37 articles elected for full reading, six of which were included in the review, totaling 299 patients. The treatment was PBM. Patients divided into two groups: the PBM group used PBM only or associated with other therapies and the control group not used PBM. For the outcome reduction of OM severity, the chance of reducing OM was higher in the PBM group compared to the control group. For the outcomes duration of OM lesions and reduction of pain in the oral mucosa, the weighted difference of the means for each study, however, it was not possible to perform the meta-analysis due to the high heterogeneity between the studies. **Conclusion:** PBM proved to be effective in the treatment of OM, reducing the severity, resulting in clinical improvement and quality of life of the patient undergoing antineoplastic treatment.

Keywords: photobiomodulation, low-level laser, oral mucositis, oncology.

Lista de Figuras

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fases de desenvolvimento da mucosite oral. Adaptado de Sonis ST. A biological approach to mucositis.....	36
Figura 2: Fluxograma dos estudos encontrados, avaliados e incluídos	56
Figura 3: Metanálise do desfecho redução da severidade da mucosite oral	62
Figura 4: Desfecho duração das lesões da mucosite oral	63
Figura 5: Desfecho redução da dor na mucosa oral	63
Figura 6: Metanálise do desfecho severidade da mucosite oral com laser de baixa potência.....	64

Lista de Tabelas

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Estudos excluídos e razões da exclusão.....	57
Tabela 2: Características dos estudos incluídos	58

Lista de Quadros

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Classificação da mucosite segundo a WHO e a OMAS	38
Quadro 2: Risco de viés dos estudos incluídos.....	62
Quadro 3: Sumário do desfecho primário no Sistema Grade	64

Lista de Abreviaturas e Siglas

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

INCA	– Instituto Nacional de Câncer
UICC	– União Internacional contra o Câncer
TNM	– Classificação dos tumores malignos (T= extensão do tumor; N= ausência ou presença e extensão de metástase em linfonodos regionais e M= ausência ou presença de metástase à distância)
MA	– Mucosite alimentar
MO	– Mucosite oral
MGI	– Mucosite gastrointestinal
QT	– Quimioterapia
RT	– Radioterapia
IMRT	– Intensidade modulada de radiação
OMAS	– Escala de avaliação da mucosite oral
MASCC	– Associação Multinacional de Cuidados de Suporte em Câncer
LLLT	– Terapia com laser de baixa intensidade
HILT	– Terapia com laser de alta intensidade
W	– Watt
mW	– miliWatt
FBM(PBM)	– Fotobiomodulação
V	– Comprimento de onda vermelho
IV	– Comprimento de onda infra-vermelho
EVA	– Escala Visual Analógica
AJMC	– Antônio José Maria Cataneo
EMM	– Eliana Maria Minicucci
ARC	– Adriana Regina Cruz
TCTH	– Transplante de células troncos hematopoiéticas
I	– Incerto
A	– Alto
B	– Baixo
TNF α	– Fator de necrose tumoral alfa

Sumário

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

LISTA DE QUADROS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

1. INTRODUÇÃO	31
1.1 - Mucosite.....	34
1.1.1 Conceito	34
1.1.2 Patogênese	35
1.2- Fotobiomodulação.....	39
2. OBJETIVO	46
3 – MÉTODOS	48
3.1 - Considerações éticas	48
3.2 - Critérios utilizados para a inclusão dos estudos	48
3.2.1 Tipos de estudos	48
3.2.2 Tipos de participantes	48
3.2.3 Tipos de intervenções	48
3.2.4 Controle.....	48
3.2.5 Tipos de desfechos avaliados	49
3.2.5.1 Desfecho primário	49
3.2.5.2 Desfechos secundários	49
3.3 - Identificação dos estudos.....	49
3.3.1 Buscas eletrônicas	49
3.3.2 Buscas com outros recursos	49
3.4 - Seleção dos estudos.....	50
3.5 - Extração e gerenciamento de dados.....	51
3.6 - Avaliação dos riscos de vieses	51
3.7 Medidas dos efeitos do tratamento	51

3.8 - Quantificação da heterogeneidade dos estudos	52
3.9 - Síntese dos resultados.....	52
4.0 - Análise de subgrupo com laser de baixa potência	53
4.1 - Avaliação da qualidade da evidência e força da recomendação.....	53
4. RESULTADOS.....	55
4.1 - Resultados das buscas	55
4.2 - Estudos incluídos	58
4.3 - Estudos excluídos	61
4.4 - Risco de viés nos estudos incluídos	61
4.5 - Efeito da intervenção.....	62
4.5.1 Desfecho redução da severidade da mucosite oral.....	62
4.5.2 Desfecho duração das lesões de mucosite oral	62
4.5.3 Desfecho redução da dor na mucosa oral.....	63
4.5.4 Análise de subgrupo com laser de baixa potência	63
4.6 - Qualidade da evidência.....	64
4.7 - Força da recomendação	65
5. DISCUSSÃO	68
5.1 - Resumo dos principais resultados	68
5.2 - Completude e aplicabilidade da evidência	68
5.3 - Qualidade da evidência e força da recomendação	70
5.4 - Potenciais vieses no processo de revisão.....	70
5.5 - Acordos e desacordos com outros estudos ou revisões	71
6. CONCLUSÃO	75
6.1 - Implicações para a prática	75
6.2 - Implicações para a pesquisa.....	75
7. REFERÊNCIAS.....	77
ANEXO	100
APÊNDICE.....	103

Introdução

1. INTRODUÇÃO

Câncer é o nome dado a um conjunto de mais de cem doenças que têm em comum a divisão e o crescimento desordenado de células que invadem tecidos e órgãos. Essas células tendem a ser muito agressivas e incontroláveis, determinando a formação de tumores que podem espalhar-se para outras regiões do corpo ⁹⁶. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o câncer é responsável por mais de 12% de todas as causas de morte, portanto, é considerado o principal problema de saúde pública no mundo, principalmente, nos países em desenvolvimento. Em 2018, ocorreram 18 milhões de casos novos de câncer no mundo, incluindo o câncer de pele não melanoma (1 milhão de casos) e 9,6 milhões de mortes ³⁸. O câncer de pulmão é o mais incidente no mundo (2,1 milhões), seguido pelo câncer de mama (2,1 milhões), cólon e reto (1,8 milhão) e próstata (1,3 milhão) ⁹⁶. Estima-se mais de 20 milhões de novos casos de câncer para 2025 e 21,4 milhões para 2030, atingindo cerca de 13,2 milhões de mortes ³⁶. Este crescimento está relacionado ao envelhecimento, ao crescimento populacional, à distribuição sócio-econômica e aos fatores ambientais relacionados ao processo de industrialização, como agentes físicos (radiação ultravioleta ionizante), químicos (amianto, aflatoxina, arsênio, componentes do fumo do tabaco) e biológicos (infecções por vírus, bactérias e parasitas). Verifica-se uma transição dos principais tipos de câncer observados nos países em desenvolvimento, com um declínio nos tipos de câncer associados a infecções e um aumento daqueles associados à melhoria das condições sócio-econômicas com a incorporação de hábitos e atitudes associados à urbanização (sedentarismo, alimentação inadequada e inatividade física) ^{38,152}.

No Brasil para o triênio 2020-2022 estima-se 625 mil casos novos de câncer com 450 mil casos excluindo os cânceres de pele não melanoma, sendo a maior prevalência para o câncer de próstata (29,2%), cólon e reto (9,1%), pulmão (7,9%), estômago (5,9%) e cavidade oral (5,0%), nos homens; mama (29,7%), cólon e reto (9,2%), colo do útero (7,4%), pulmão (5,6%) e tireoide (5,4%), nas mulheres. O câncer de pele não melanoma representará 27,1% de todos os casos de câncer em homens e 29,5% em mulheres ³⁶.

O tratamento do câncer é determinado de acordo com o estadiamento clínico no momento do diagnóstico, o qual reflete não apenas a taxa de crescimento

e extensão da doença, mas também o tipo do tumor e sua relação com o hospedeiro. O sistema de estadiamento mais utilizado é o preconizado pela União Internacional Contra o Câncer ¹⁹⁰, denominado sistema TNM de Classificação dos Tumores Malignos. Este sistema baseia-se na extensão anatômica da doença, levando em conta as características do tumor primário (T), comprometimento ou não dos linfonodos das cadeias de drenagem linfática do órgão em que o tumor se localiza (N) e a presença ou ausência de metástases à distância (M) ⁹⁶.

As principais formas de tratamento do câncer são a cirurgia e/ou quimioterapia e/ou radioterapia, mais recentemente a hormonioterapia, terapia alvo e imunoterapia ^{33,34}. A quimioterapia é uma das terapêuticas mais utilizadas que pode ser na forma de monoterapia ou com associação de agentes quimioterápicos (poliquimioterapia), atuando diretamente nas células, interferindo no processo de crescimento e divisão celular ^{35,47,200}. De forma geral, a quimioterapia é administrada por via venosa, embora alguns quimioterápicos possam ser administrados por via oral. De acordo com o planejamento terapêutico pode ser curativa (quando usada com o objetivo de obter o controle completo do tumor), adjuvante (quando realizada após a cirurgia, com objetivo de eliminar as células cancerígenas remanescentes, diminuindo a incidência de recidiva e metástases à distância), neoadjuvante (quando realizada para reduzir o tamanho do tumor, antes do tratamento definitivo, que pode ser cirúrgico ou radioterápico) e paliativa (sem finalidade curativa, porém com o intuito de melhorar a qualidade da sobrevida do paciente) ³².

O tratamento quimioterápico causa toxicidade que leva à morte da célula tumoral por meio do bloqueio da replicação celular em diversas fases do ciclo celular, mas sem especificidade celular. Entretanto, os agentes antineoplásicos não atingem somente as células tumorais, sua toxicidade é capaz de atingir as células normais que apresentam alta taxa de proliferação celular sendo as células da mucosa bucal um dos principais alvos dessa terapia ^{90,192,193}.

De acordo com o tipo, dose, duração e frequência dos quimioterápicos, muitos efeitos adversos são observados no organismo e, podem ser classificados em agudos e tardios. Os efeitos agudos ocorrem durante a quimioterapia e acometem tecidos com alta taxa de renovação celular, como a mucosa bucal. Já os efeitos adversos tardios podem apresentar-se meses ou anos após o tratamento, sendo observados em tecidos e órgãos de maior especificidade celular ^{90,91,142,197}.

Os principais efeitos colaterais orais causados pelos agentes antineoplásicos são mucosite, xerostomia temporária, hemorragias gengivais em função da plaquetopenia, disgeusia, disfagia, osteonecrose, agudização de focos infecciosos orais, trismo, neurotoxicidade e distúrbios na formação dos germes dentários quando administrada no período da odontogênese ^{9,57,58,68, 94,97,128,143,150,154}.

A mucosite é o principal efeito colateral oral causado pelos quimioterápicos e, ocorre através de dois mecanismos: a estomatotoxicidade direta e a indireta. A estomatotoxicidade direta consiste na ação da droga diretamente nas células da mucosa oral, bloqueando o ciclo celular, consequência de um efeito inespecífico da droga sobre a mitose celular. Com isso, há uma diminuição no processo de renovação celular o que acarreta um quadro inflamatório e ulcerações podendo resultar em infecções secundárias. A área mais afetada é a mucosa oral não queratinizada, como: os lábios, palato mole, superfície ventral da língua e assoalho da boca ^{112,162,175,195,198,200}.

A estomatotoxicidade indireta é o efeito dos agentes antineoplásicos na mucosa oral pela ação da droga nas células da medula óssea; onde se encontram as células precursoras dos leucócitos, eritrócitos e plaquetas. Cada agente antineoplásico tem seu potencial de toxicidade à essas células, com exceção dos cânceres do sistema hematopoiético, no qual a toxicidade medular é considerada como efeito primário. Logo após a infusão da quimioterapia, essas células entram em um processo de parada de divisão, porém algumas células, já divididas, continuam desempenhando sua função mantendo a estabilidade do sangue por alguns dias. Entretanto, por volta do 10º ao 14º dia, após o início da quimioterapia, nota-se a queda na contagem das células de forma mais intensa. Este período é conhecido como Nadir. O termo “Nadir”, vem da astronomia, que significa o ponto mais baixo no horizonte ¹⁴⁴ e, portanto, o período Nadir de quimioterapia representa o ponto mais baixo da curva de contagem de células sanguíneas ^{17,144}. A queda da contagem de leucócitos é sem dúvida, a mais preocupante, pois são essas células que fazem a defesa do organismo contra microorganismos patogênicos. Quando essa contagem é inferior a 1.000 células por mm³ de sangue, o paciente fica vulnerável ao ataque desses microorganismos, num estado chamado de neutropenia, que poderá estar associado a febre, denominando-se de neutropenia febril, levando a um quadro de mielossupressão, podendo evoluir para infecções secundárias, mucosite e, em casos mais graves, septicemia e óbito ^{28, 102, 132,}

134, 147, 206 .

As manifestações orais ocorrem aproximadamente de cinco a quatorze dias após a administração da droga, sendo as formas mais frequentes as infecções e hemorragias. As áreas mais afetadas são a gengiva marginal, papila dentária e mucosa jugal ^{28,102,132,134,147,206} .

1.1 Mucosite

1.1.1 Conceito

O termo mucosite consiste em uma inflamação de quaisquer membranas mucosas decorrentes do tratamento oncológico com quimioterapia e/ou radioterapia ¹⁵⁸. Esse termo foi reconhecido para as lesões especificamente associadas à terapia do câncer citotóxico e lhe foi atribuído um código no CID-10 K12.3 ¹⁸⁰. Devido à alta taxa de renovação celular e à baixa radio resistência, as células da mucosa da cavidade oral, faringe e laringe respondem precocemente aos efeitos tóxicos da radiação a que estão expostas. Durante a radioterapia, os primeiros sintomas são observados na Terceira ou quarta semana, quando as doses atingem 200cGy ⁶⁶. Atualmente, mucosite alimentar (MA) é o termo recomendado para descrever as injúrias no trato alimentar (da boca ao ânus), respeitando suas diferenças anatomo-teciduals ¹⁰⁴. Portanto, a mucosite alimentar engloba as mucosites oral (MO) e gastrointestinal (MGI) ¹⁰⁶ que podem definir limites tanto para terapia do câncer quanto para o prognóstico ¹²⁷.

A MA é decorrente de uma citotoxicidade, caracterizada por ulcerações nas mucosas oro-esofágica e gastrointestinal que resulta em dor, disfagia e diarreia, dependendo da disfunção do tecido afetado. Na mucosa oral resulta em um grave desconforto e prejudica a capacidade de alimentação, deglutição e fonação. Concomitante associada a mielossupressão pode levar os pacientes a um risco significativo de bacteremia e sepse, a partir de microrganismos orais, com possibilidade de interrupção do tratamento antineoplásico, impactando, de maneira negativa, no prognóstico da doença, na qualidade de vida do paciente, aumentando os custos do tratamento e o tempo de internação ^{7,74,113,158,160} .

1.1.2 Patogênese

A patogênese da mucosite oral (MO) é complexa^{155,166,175,176} e, dividida em 5 fases sequenciais de desenvolvimento, interdependentes, influenciadas diretamente pela microbiota bucal e pela condição de mielossupressão do paciente, são elas:

Fase 1) Iniciação (Fase Inflamatória/Vascular): em que a quimioterapia e a radioterapia danificam tanto o DNA como outras estruturas, resultando em um dano tecidual que induz liberação de radicais livres, proteínas modificadas, citocinas pro-inflamatórias incluindo a interleucina B, prostaglandinas e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) pelas células do tecido epitelial, endotelial e conectivo. A iniciação é a fase assintomática em que ocorre lesão direta no DNA das células basais do epitélio e o aparecimento de radicais oxidativos.

Fase 2) Regularização e geração de mensageiros de sinalização (Fase Epitelial): na qual a injúria inicial ativa o fator de transcrição nuclear (NFKB), levando a produção de uma variedade de proteínas biologicamente ativas, incluindo citocinas pro-inflamatórias e, diminuindo o número de mitoses do epitélio bucal. Ocorre de quatro a cinco dias após o tratamento com os agentes citotóxicos e, é caracterizada pelos efeitos pro-apoptótico e citotóxico do tratamento antineoplásico nas células basais em divisão. Na sinalização, enzimas podem ser ativadas diretamente pela quimioterapia e radioterapia ou indiretamente pelos radicais oxidativos formados na fase anterior, induzindo a apoptose.

Fase 3) Amplificação (Fase Pseudomembranosa): nesta fase ocorre uma série de ciclos retroalimentados, aumentando a injúria celular em virtude da produção exacerbada de citocinas inflamatórias que danificam os tecidos adjacentes. Esta fase precede o desenvolvimento clínico da MO e, caracteriza-se pela ruptura do epitélio, liberação de exsudato fibrinoso e formação de pseudomembrana.

Fase 4) Ulceração (Fase Ulcerativa/Bacteriológica): caracteriza-se pela perda da integridade da mucosa favorecendo a entrada de bactérias, fungos e vírus e, é

acompanhada de sintomatologia dolorosa. A colonização por bactérias gram-negativas na superfície da mucosa ulcerada pode ser exacerbada com a presença de leucopenia associada e com a liberação de metabólitos bacterianos, incluindo endotoxina, o que, futuramente, aumenta a liberação de mediadores inflamatórios, como a interleucina-1, óxido nítrico e TNF-alfa.

Fase 5) Cicatrização ou Cicatricial: observa-se a proliferação, diferenciação, migração das células epiteliais e a restauração da integridade da mucosa, geralmente autolimitante, que varia de paciente para paciente, ocorrendo até duas semanas após o término do tratamento. A cicatrização inicia com o desaparecimento dos agentes agressores. Ocorre entre doze e dezesseis dias após a retirada do agente agressor e, irá depender da taxa de proliferação epitelial, do reparo hematopoiético, do restabelecimento da flora microbiológica local e da ausência de fatores que interferem na cicatrização como: infecções e trauma mecânico local ^{75,114,181} (Figura 1).

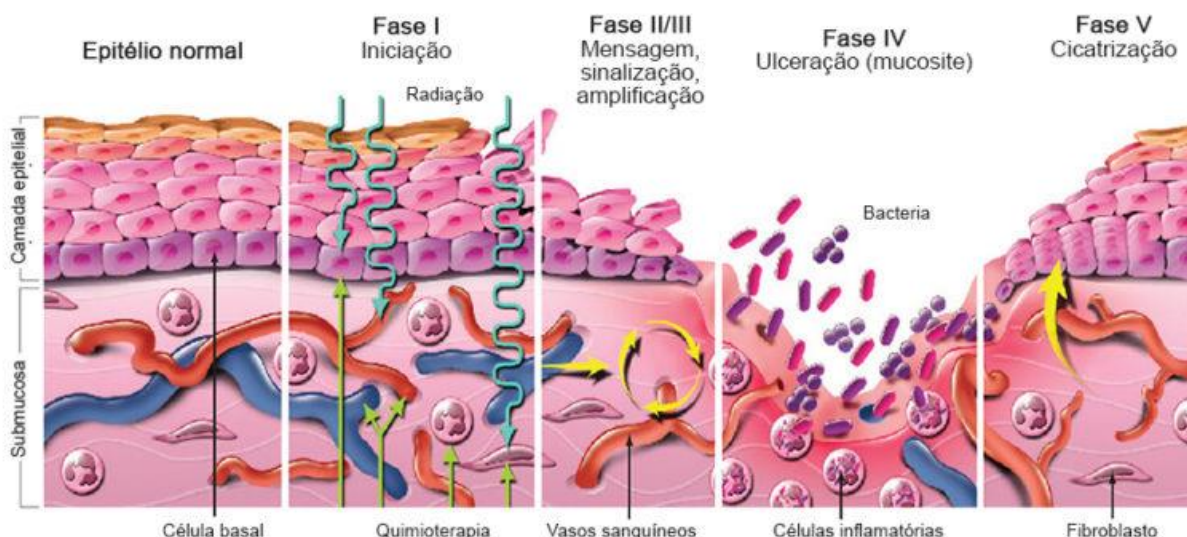


Figura1. Fases de desenvolvimento da mucosite oral. Adaptado de Sonis ST. A biological approach to mucositis. ¹⁸²

A MO apresenta predileção pela mucosa não queratinizada, como as mucosas labial e jugal, faces ventral e lateral de língua, assoalho bucal e palato mole ^{41,139,193}. Ocorrem em 40% a 70% dos pacientes submetidos à quimioterapia (QT); em 100% dos pacientes submetidos à radioterapia (RT) de cabeça e pescoço embora, a

intensidade modulada de radiação (IMRT) e radioterapia 3D tem mostrado uma redução no risco de mucosite quando comparado com a radioterapia convencional¹⁶⁶; e, em 60 a 85% dos pacientes que estão em condicionamento para transplante de medula óssea^{133,179}. Crianças e adolescentes são mais propensos a desenvolver MO, com uma incidência entre 50 e 54%, devido a alta rotatividade celular¹¹³.

Os fatores que determinam a susceptibilidade para a mucosite estão associados ao paciente e ao tratamento oncológico^{61,131}. Em relação ao paciente, os fatores são: a idade, o gênero, a condição de saúde sistêmica, o baixo índice de massa corpórea, o consumo de bebidas alcoólicas, o tabagismo, bem como, as condições de saúde bucal: higiene oral insatisfatória, desequilíbrio da microbiota oral causada por acúmulo de biofilme, problemas periodontais, presença de infecções bucais prévias ao tratamento^{40,159,178} e fatores genéticos. Os fatores relacionados à terapia oncológica irão depender do tipo, dose e frequência do agente antineoplásico^{19,68,117,166,201}.

Os principais agentes antineoplásicos que causam citotoxicidade direta na mucosa oral são: Metotrexato, 5-fluorouracil (5-FU), Bleomicina, Doxorrubicina, Cisplatina, Vinblastina, Vincristina, Ciclofosfamida, Melfalan, Carboplatina e Taxol. Essas drogas levam à degeneração glandular, alterações no colágeno, displasia epitelial e aumento na gravidade das lesões^{65, 70, 189, 199}.

As classificações mais usadas para graduar a mucosite com o intuito de avaliar sua incidência e auxiliar na escolha do tratamento adequado são: a OMAS (*Mucositis Assessement Scale*) introduzida por Sonis *et al.*, 1999, que avalia a extensão (cm²) da ulceração/formação de pseudomembrana e eritema na mucosa oral e a da *World Health Organization*^{175, 203}, a qual associa a condição clínica da lesão com a capacidade de alimentação do paciente por via oral. (Quadro 1).

Quadro1. Classificação da mucosite segundo a *World Health Organization* (WHO) ²⁰³ e a *Mucositis Assessement Scale* (OMAS) ¹⁷⁴

Grau	0	1	2	3	4
World Health Organization (WHO)	- sem mucosite	- eritema - lesões assintomáticas - irritação - dor leve	- eritema - úlceras isoladas - paciente com dieta sólida	- eritema - úlceras maiores - somente dieta líquida	- úlceras confluentes - alimentação oral não é possível - presença de áreas hemorrágicas
Mucositis Assessement Scale (úlceras e eritema)	- ausente	- lesão com menos de 1 cm ² - eritema discreto a moderado	- lesões de 1 a 3 cm ² - eritema intenso	- lesão com mais de 3 cm ²	

O tratamento da mucosite é sintomático e dependerá do seu grau de severidade. A maioria das Instituições Brasileiras, Americanas e Europeias seguem o tratamento recomendado pela *World Health Organization* (WHO) e pelo *guideline* da *Multinational Association of Supportive Care in Cancer* (MASCC), que sugerem, desde cuidados com a higiene oral, bochechos com soluções antissépticas e agentes antimicrobianos, agentes de proteção e revestimento da mucosa (sucralfato), vitamina E (Bepantol®), corticóides (dexametasona ou betametasona), uso de anti-inflamatórios (benzidamina), anestésicos, analgésicos tópicos e sistêmicos, crioterapia ^{60, 204, 159, 186} até o uso de opióides (morfina), de acordo com a dor e severidade da mucosite ^{59, 63, 72, 109, 113}.

Os anestésicos tópicos podem minimizar a dor temporariamente, em casos de mucosite graus 1 e 2 ⁵⁹. É uma ação paliativa com mínimas consequências sistêmicas. Com relação aos analgésicos, os de uso sistêmico são quase sempre administrados e, a associação com opióides dependerá da escala de dor e, têm sido utilizado na mucosite graus 3 e 4 ²⁰.

A crioterapia tem sido utilizada para diminuir a severidade, aliviar e reduzir a MO em pacientes utilizando drogas como 5-FU, Edatrexate, Ciclofosfamida e, em alguns estudos com o uso de altas doses de Melfalan, principalmente durante a infusão. Aplica-se na mucosa oral pequenos cubos, pastilhas de gelo ou bochechos com água gelada por cinco minutos antes do início da infusão do quimioterápico mantendo-os por trinta minutos, com o intuito de prevenir e proporcionar alívio da dor,

bem como, reduzir o desenvolvimento e a gravidade de novas lesões devido à vasoconstrição local proporcionada pelo frio. A utilização deste mecanismo é simples e isento de efeitos adversos apresentando bons resultados ^{127, 146, 159, 191}.

A literatura tem reportado o uso do fator de crescimento de queratinócitos (Palifermin) para controle da MO ¹⁸⁴. O mecanismo de ação desta droga inclui a indução de proliferação celular, aumentando a espessura do epitélio e reduzindo o dano no DNA causado pelas terapias antineoplásicas. Além disso, promove o aumento das enzimas desintoxicantes que protegem o tecido da ação dos compostos oxidantes, diminuindo os níveis de citocinas inflamatórias e a apoptose ¹⁸⁴.

A maioria desses estudos não apresenta resultados consistentes e as terapias testadas não trazem grandes benefícios para a prevenção e/ou tratamento da MO ^{8, 23, 25, 66, 157, 181, 204}. Consequentemente, a pesquisa por novas terapias, como a terapia por fotobiomodulação, que atuem não somente no alívio dos sintomas, mas também na prevenção e na redução efetiva da MO é de extrema importância.

1.2 Fotobiomodulação

A luz, desde os primórdios da civilização, vem sendo utilizada com finalidades terapêuticas. O laser é um tipo de fonte luminosa com características específicas, como: monocromaticidade, coerência e colimação, as quais lhe conferem propriedades terapêuticas. Laser é uma palavra de origem inglesa (*Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*) que significa: “amplificação da luz por emissão estimulada de radiação”. É uma forma de irradiação do tipo eletromagnética não ionizante, altamente concentrada, que em contato com os diferentes tecidos resulta, de acordo com o tipo de laser, em efeitos térmicos e fotoquímicos ⁹⁹. A tecnologia do laser tem sido largamente utilizada em todo o mundo nas últimas décadas, inclusive na área médica e odontológica ^{51, 67, 148 138}.

O laser odontológico é um dispositivo constituído de um meio ativo sólido, líquido ou gasoso que geram luz quando excitados por uma fonte de energia e, podem ser divididos em dois grandes grupos: os lasers clínicos, de baixa potência ou baixa intensidade, não cirúrgicos ou não ablativos, sem efeitos térmicos e com efeitos fotobiomodulatórios - LLLT (*Low Level laser Therapy*) e os lasers cirúrgicos, de alta potência ou alta intensidade – HILT (*High Intensity laser Therapy*) chamados também

de lasers ablativos, ou seja, capazes de remover tecidos com efeitos fototérmicos (calor) e com potências acima de 1W ou 1000mW ^{2, 42, 46, 49, 76, 79, 148}.

Stern e Sogannaes (1964), foram os pioneiros com a utilização do laser de rubi, aplicando-o sobre o esmalte e a dentina e, puderam constatar que ele reduzia a permeabilidade da dentina, como também, promovia a ablação desses tecidos. Os autores observaram, também, aumento de temperatura, que promoveu o aparecimento de microfraturas no esmalte e na dentina. Com base nesse trabalho pioneiro, inúmeros pesquisadores dedicaram-se a estudar a ação de diversos tipos de aparelhos laser. Entre os lasers de alta potência em uso na Odontologia, destacam-se: o laser de CO₂, primeiro laser na Odontologia, na realização de procedimentos cirúrgicos e no tratamento de lesões benignas de tecidos moles (papilomas, fibromas, pólipos fibroepiteliais e cistos mucosos) proporcionando excelente hemostasia, redução do edema e da dor no pós-operatório e, pouca formação de cicatrizes; o laser de Nd:YAG empregado no tratamento de patologias de origem vascular por ser um coagulador de excelência e, o laser de Er:YAG usado no tratamento da cárie dental e na terapêutica endodôntica (tratamento de canal) ^{26, 83, 89, 187}.

As pesquisas com o laser de baixa potência ou de baixa intensidade tiveram início na década de 1960 na Europa Oriental. Sua aplicação experimental foi desenvolvida inicialmente em 1968 por Endre Mester na Hungria, que revelou que um tratamento realizado com um laser de rubi acelerou a cura de feridas cutâneas em ratos. Desde então, o volume de pesquisas com o uso da fototerapia a laser cresceu substancialmente. Foi sugerido o termo “fototerapia” para descrever intervenções não invasivas que envolvem o uso de luz terapêutica, como por exemplo, irradiação de tecido cutâneo e subcutâneo na reparação tecidual e na transcutânea para alívio da dor. “Fotobiomodulação” seria o termo mais apropriado para descrever estas intervenções ^{3, 6, 50, 136}.

A interação da luz laser com os tecidos, a natureza, extensão da resposta e sua distribuição no tecido biológico é determinada por fatores relacionados às propriedades da irradiação laser e pelas características ópticas do tecido a ser irradiado. Assim, essa interação do laser de baixa intensidade com os tecidos, foi denominada a partir de 2014, de “Terapia por Fotobiomodulação (FBM)” (do inglês, *Photobiomodulation Therapy* (PBM)), que é o efeito da luz laser sobre processos moleculares e bioquímicos que ocorrem nos tecidos. É a irradiação de células, com

um determinado comprimento de onda, que pode levar a ativação de componentes celulares e promover reações químicas específicas, responsáveis por alterar o metabolismo celular. Para que isto ocorra é necessário que a luz seja absorvida pelas células e, os responsáveis por esta absorção são os cromóforos ou fotorreceptores, que consistem num grupo de moléculas inter-relacionadas que podem ser enzimas, membranas celulares ou quaisquer outras substâncias extracelulares que apresentem a capacidade de absorver luz num determinado comprimento de onda. Os lasers de baixa intensidade utilizados na FBM, no Brasil, são diodos semicondutores com comprimento de onda: vermelho visível (V) 400 a 700nm e infra vermelho próximo do vermelho (IV) 780nm, 808 nm, 810nm a 1500nm ^{5, 10, 18, 49, 50, 55, 156}.

A interação da luz laser com o tecido promove a biomodulação celular resultando na aceleração do processo de cicatrização (λ vermelho) ²⁰³, na modulação da inflamação (λ vermelho) e na diminuição da dor (λ vermelho e/ou infravermelho) ^{4, 22, 137}. Os lasers de baixa intensidade aumentam o metabolismo celular estimulando a atividade mitocondrial ¹⁶⁹, promovendo analgesia por meio da ação nos receptores periféricos e centrais da dor e, atuam como anti-inflamatórios aumentando a microcirculação da área afetada por meio de alterações na pressão hidrostática capilar. Eles promovem a proliferação epitelial e de fibroblastos, bem como, a maturação, locomoção e transformação dos mesmos em miofibroblastos, acelerando o processo de reparo celular ^{29,124}. Além disso, ocorre a produção de colágeno, elastina e proteoglicanos, aumento da fagocitose pelos macrófagos, da proliferação e da ativação dos linfócitos acelerando o processo cicatricial ^{71, 107, 115}.

Vários estudos mostraram que a luz, em vários comprimentos de onda, pode estimular ou inibir as funções celulares. O comprimento de onda de um laser é determinado pelo meio no qual a luz é gerada. Para uso clínico, os comprimentos de onda (λ) utilizados são os de 630nm e 904nm. Outros comprimentos de onda, geralmente, são mais usados em procedimentos cirúrgicos. O laser de baixa intensidade com comprimento de onda, frequência e dose adequada pode acelerar o processo de reparação dos tecidos em diversas condições clínicas ⁷⁷. Outros estudos analisaram a influência da irradiação laser no fechamento de feridas e concluíram que a cicatrização das feridas irradiadas era mais rápida. A avaliação histológica mostrou uma finalização mais rápida da reepitelização e aceleração da fase de maturação.

Esses estudos mostraram um efeito positivo da bioestimulação em todas as fases de reparação da ferida ^{44, 118, 193}.

Pugliese *et al.*, 2003, mostraram que o laser terapêutico ou terapia por laser de baixa potência é uma forma de fototerapia que envolve a aplicação de luz monocromática e coerente de baixa energia em vários tipos de lesões e, favorece maior formação de fibras colágenas e elásticas durante a fase inicial do processo de reparação do tecido. Pereira *et al.*, 2002, descreveram que a FBM estimula a proliferação de fibroblastos sem competir com a síntese de pró-colágeno. Segundo Hawkins e Abrahamse, 2006, a irradiação estimula a atividade mitocondrial, normaliza a função da célula e estimula a proliferação e a migração celular dos fibroblastos lesados para finalizar a reparação do tecido, mantendo a viabilidade celular sem causar estresse adicional nem danos. Em 2007, os mesmos autores concluíram que a densidade de energia ou fluência corretas (J/cm^2) e o número de irradiações podem estimular a resposta celular dos fibroblastos lesados e promover uma migração e proliferação da célula devido à estimulação da atividade mitocondrial. O resultado indica que o efeito acumulativo de baixas doses determina um efeito estimulatório, enquanto as estimulações múltiplas em altas doses resultam em um efeito inibitório com maior dano.

A fototerapia com laser de baixa intensidade segue a lei de Arndt-Schulz ^{99, 101}: acredita-se que exista uma “janela terapêutica” para uma fotoestimulação efetiva acima de um valor limiar, porém abaixo de um valor que ocasione uma fotoinibição (efeito dose-dependente). O aumento da estimulação incrementa o efeito até um nível ideal da dose. Aumentar a dosagem ainda mais significa que a estimulação está sendo gradualmente reduzida e, em doses muito altas, a estimulação será inibida. A questão da “dosagem ideal” ainda não foi resolvida, mas muito se conhece sobre a “janela terapêutica”. Em alguns pacientes o objetivo é a inibição em vez da estimulação, especialmente para o controle da dor. Altas doses de luz laser inibirão os sinais de dor, em parte por meio da criação de varicosidades transitórias ao longo dos neurônios, impedindo a transmissão do impulso nervoso ⁴⁸, outra parte, proporcionando uma redução no potencial de ação dos opióides ^{98, 130}. As doses de energia próximas ou dentro da “janela terapêutica” não provocam efeitos negativos, tampouco o pior resultado com a FBM é não influenciar em nenhum mecanismo celular. Há algumas limitações para a FBM: como a FBM afeta o fluxo sanguíneo de

forma indefinida, deve-se evitar a irradiação de pacientes com distúrbios de coagulação; pacientes pediátricos, na região de fontanelas e epífises de crescimento; região abdominal ou pélvica de mulheres grávidas; pacientes que fazem uso de drogas fotossensíveis; região ocular e regiões de tumores ^{108, 171, 185}.

A maioria dos artigos relata resultados positivos sobre a LLLT; relatos sobre a ausência de efeitos da LLLT podem ser frequentemente atribuídos a doses muito baixas, a cálculos errôneos da suposta dosagem e a aplicações terapêuticas ineficazes ¹⁸⁹. Não obstante, alguns estudos realçam que a LLLT é uma terapia que depende do conhecimento de todos os parâmetros envolvidos. O diagnóstico correto e as doses adequadas são a chave para o sucesso. Aimbire *et al.*, 2006 relataram níveis reduzidos de TNF- α na inflamação aguda após a LLLT. Os esteroides parecem reduzir o efeito da LLLT ¹¹⁹, o que provavelmente explica os desfechos desfavoráveis em estudos prévios. Devido aos efeitos a curto e longo prazo mais graves das drogas anti-inflamatórias não esteroidais ²⁷, a LLLT parece ser uma boa alternativa, com resultados similares mas sem os efeitos colaterais dos medicamentos.

A FBM tem sido aplicada como alternativa para a prevenção e tratamento da MO, principalmente, a induzida por quimioterápicos ^{25, 30, 64, 205}. Bensadoun e Nair (2015), Nair e Bensadoun (2016) e Bensadoun (2018) mostraram em seus estudos que o laser de baixa intensidade foi eficaz no tratamento da MO e na dermatite de radiação reduzindo a inflamação e a dor, promovendo a reparação tecidual, a redução da fibrose e a proteção e regeneração dos tecidos. Antunes *et al.* (2017), demonstraram que pacientes quimiorradiados, com MO, tratados com laser de baixa intensidade, tiveram uma resposta positiva significativa na morbidade e qualidade de vida quando comparados ao grupo controle (sem laser) e, evidenciaram ser o LLLT um tratamento simples, seguro e de baixo custo. Concluíram ainda que, os pacientes submetidos à laserterapia também apresentaram aumento na sobrevida livre de progressão da doença em relação ao grupo não tratado. Assim, os autores sugerem que a laserterapia, ou seja, a aplicação de uma fonte de luz com comprimento de onda específico, pode melhorar a sobrevida dos pacientes com câncer. Sonis *et al.*, 2016, Paglioni *et al.*, 2019 e Marques *et al.*, 2020 sugeriram efeitos promissores da FBM na prevenção e tratamento da MO relacionada aos pacientes tratados com quimiorradiação, porém ressaltaram a necessidade de mais estudos clínicos consistentes que indiquem com clareza os parâmetros da FBM utilizados.

Hamblin, Nelson e Strahan (2018) e Zadik (2019) evidenciaram em seus estudos que a FBM é uma abordagem terapêutica capaz de ativar cromóforos endógenos, provocando reações foto-físicas e químicas que estimulam a reparação tecidual, promovem a cicatrização de feridas, reduzem a dor, a inflamação e melhoram o bem estar geral do paciente oncológico e, demonstraram ainda que, essa terapia atenua a severidade dos efeitos colaterais advindos do tratamento do câncer, especialmente da MO. Além disso, encontraram alguns artigos com modelos animais sugerindo que a terapia com FBM pode ser prejudicial quando aplicada em tumores, porém muitos outros artigos encontrados pelos autores concluíram que a FBM pode danificar diretamente o tumor, potencializar outras terapias contra o câncer, estimular o sistema imunológico e aumentar a sobrevida dos pacientes com câncer. Com isso, concluíram que a terapia com FBM pode beneficiar esses pacientes na prevenção e no tratamento de várias complicações advindas do tratamento oncológico, especialmente aqueles pacientes que não são capazes de aderir a outras modalidades terapêuticas.

Apesar de estudos apontarem um papel significativo da FBM na abordagem da MO, os protocolos de tratamento para a MO não são padronizados e, os diagnósticos não estão totalmente elucidados, o que dificulta a confiabilidade dos resultados apresentados e a escolha da melhor conduta ^{24, 105, 120, 127}.

Por isso, necessita-se de um estudo abrangente, detalhado e reflexivo sobre os diversos mecanismos e condutas do tratamento da MO com FBM associada ou não com outras terapias, em pacientes submetidos ao tratamento antineoplásico, para que se obtenha um protocolo clínico confiável, preciso e aplicável ao tratamento desta doença, através de uma revisão sistemática da literatura e metanálise.

Objetivo

2. OBJETIVO

Avaliar a eficácia da fotobiomodulação utilizada isoladamente ou em associação com outras terapias no tratamento da mucosite oral.

Métodos

3. MÉTODOS

3.1 - Considerações éticas

Este projeto, processo nº 071/2018 – CEP-FMB/UNESP, foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu, dispensado do parecer ético por não envolver seres humanos e, iniciado após emissão do parecer. Foi registrado no PROSPERO em 17/09/2020, nº: CRD42020204816. *"This applies to your systematic review "The effectiveness of photobiomodulation for the prevention and treatment of oral mucositis in patients undergoing antineoplastic therapy: Systematic Review." which was published on our website on Sep 17, 2020. Your registration number is: CRD42020204816."*

3.2 - Critérios utilizados para a inclusão dos estudos

3.2.1 Tipos de estudos

Ensaio clínicos randomizados, não randomizados e observacionais que usaram a fotobiomodulação para o tratamento da mucosite oral.

3.2.2 Tipos de participantes

Adultos e crianças com mucosite oral submetidos ao tratamento antineoplásico (radioterapia e/ou quimioterapia).

3.2.3 Tipos de intervenções

Tratamento da mucosite oral com fotobiomodulação associada ou não a outras intervenções preventivas e paliativas.

3.2.4 Controle

Tratamento da mucosite oral com intervenções preventivas e paliativas sem uso da fotobiomodulação.

3.2.5 Tipos de desfechos avaliados

3.2.5.1 Desfecho primário

- Redução da severidade da mucosite oral avaliada de acordo com a classificação da *World Health Organization* ²⁰² e da *Mucositis Assessement Scale* ¹⁷⁴.

3.2.5.2 Desfechos secundários

- Duração das lesões de mucosite oral.
- Redução da dor na mucosa oral mensurada pela Escala Visual Analógica (EVA) de dor.

3.3 - Identificação dos estudos

3.3.1 Buscas eletrônicas

As estratégias para busca eletrônica dos estudos foram baseadas nas recomendações da *Cochrane Collaboration*, caracterizada pela análise criteriosa dos estudos selecionados, conforme o nível de evidência e relevância na área, síntese e interpretação dos dados. Extraímos e analisamos para incluir na revisão os ensaios codificados com as palavras-chave “*Low level light therapy*”, “*Photobiomodulation*”, “*Oral mucositis*”, “*Antineoplastic agents*”, “*Oncology*”.

A estratégia de busca para a identificação dos artigos constituiu na seleção inicial de estudos disponíveis nas seguintes bases de dados:

- LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) (de 1982 até 2021)
- MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval Sistem On-line) (de 1966 até 2021)
- EMBASE (via Embase.com) (de 1947 até 2021)
- CENTRAL (Cochrane Central Register de Ensaio Controlados) (The Cochrane Library) (última edição) (de 1996 até 2021)

- SCOPUS® (Elsevier) (de 1974 até 2021)
- WEB of SCIENCE (Web of Science Group/Clarivate Analytics Company) (de 1900 até 2021)
- CINAHL (EBSCO/Cummulative Index to Nursing and Allied Health Literature) (de 1982 até 2021)

A estratégia de busca foi adaptada para cada banco de dados, a fim de alcançar mais sensibilidade. A busca foi iniciada em 2019 e atualizada até setembro de 2021.

Não houve restrição de idiomas e o *clinicaltrials.gov* foi consultado (04/04/2022) com o intuito de verificar se havia algum estudo em andamento.

3.3.2 Buscas com outros recursos

Buscamos citações adicionais nas listas de referências dos artigos identificados nas buscas eletrônicas. Caso encontrássemos estudos em andamento e não publicados, faríamos contato com os autores, especialistas e fabricantes.

3.4 - Seleção dos estudos

Os estudos foram selecionados conforme orientação do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* ⁹³ e, posteriormente:

- os resultados de busca foram agrupados utilizando-se um *software* de gerenciamento para remover registros duplicados do mesmo relatório
- os títulos e resumos foram examinados para descartar relatórios irrelevantes
- dos relatórios relevantes foram recuperados os textos integrais
- os relatórios do mesmo estudo foram agrupados
- os relatórios de textos completos foram examinados para verificação de estudos com critérios de elegibilidade
- decisões finais foram tomadas sobre a inclusão do estudo e procedeu-se à coleta dos dados

Essas etapas foram realizadas por dois revisores (ARC e EMM) e as

divergências foram discutidas com o terceiro revisor (AJMC).

3.5 - Extração e gerenciamento de dados

Dois revisores (ARC e EMM) extraíram, de forma independente, todos os dados relativos à intervenção estudada e as discordâncias foram resolvidas em reuniões de consenso com o terceiro revisor (AJMC).

Os seguintes dados foram extraídos dos relatórios: data de publicação, autores, título do estudo, país de publicação, tipo de estudo, objetivo, contexto (experimental, hospitalar e ambulatorial), população/amostra (experimental e controle), descrição do método de randomização, características da população (faixa etária, gênero, cor da pele, escolaridade, doenças e tipo de condicionamento), categoria do profissional envolvido no cuidado, critérios de inclusão dos pacientes, intervenção realizada, tanto no grupo experimental como no grupo controle, avaliação e mensuração do desfecho, testes estatísticos usados, escalas empregadas para avaliação da intervenção, achados da pesquisa e nível de evidência.

Após a extração dos dados, os mesmos foram resumidos e tabelados de acordo com o *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*⁹³ e com o *guidelines* PRISMA^{129, 167}.

3.6 - Avaliação dos riscos de vieses

Dois revisores (ARC e EMM) avaliaram, independentemente, cada estudo. As controvérsias foram resolvidas por consenso ou por consulta ao terceiro revisor (AJMC). Foi apresentada uma estimativa do efeito da intervenção com base em todos os estudos disponíveis e a avaliação da qualidade dos ensaios clínicos randomizados em relação aos riscos de vieses foi feita através de ferramentas do *Cochrane Collaboration* para avaliar risco de viés⁹².

3.7 - Medidas dos efeitos do tratamento

Quando dois ou mais estudos apresentaram o mesmo desfecho foi feita uma análise quantitativa pela combinação dos resultados desde que não houvesse

heterogeneidade substancial. Desfechos dicotômicos foram apresentados como razão de chance (*odds ratio* - OR) com o seu correspondente intervalo de confiança (IC) a 95%. Os resultados foram resumidos utilizando-se gráficos de floresta.

Os desfechos contínuos (duração das lesões de mucosite oral e redução da dor na mucosa oral) foram apresentados como diferença ponderada das médias (*mean difference* – MD) entre os dois grupos de comparação quando possuímos as medidas em uma mesma escala.

3.8 - Quantificação da heterogeneidade dos estudos

Para quantificar as inconsistências dos estudos empregados na metanálise foi utilizado o teste de heterogeneidade $I^2 = [(Q - df) / Q] \times 100\%$, sendo Q o qui-quadrado e, df (*degree of freedom*) o grau de liberdade. Considerou-se presença de heterogeneidade substancial quando $I^2 > 75\%$. Neste caso, a variabilidade nas estimativas e o efeito podem ser frutos da heterogeneidade ao invés de erro amostral⁵⁶ sendo imprópria a realização da metanálise.

3.9 - Síntese dos resultados

Para os desfechos com heterogeneidade igual a zero, foi proposto utilizar um modelo de efeito fixo de acordo com o método de Mantel-Haenszel de metanálise¹²¹. Para os desfechos com heterogeneidade maior que zero foi utilizado o modelo de efeitos aleatórios. A análise foi feita com o programa *Review Manager* 5.4. Os desfechos analisados foram considerados com intervalo de confiança (IC) de 95%. Os resultados foram sumarizados com auxílio do gráfico de floresta, no qual cada linha horizontal representa um estudo incluído. O efeito estimado foi representado por um quadrado e o tamanho do quadrado corresponde ao peso do estudo em questão. A estimativa do efeito combinado foi representada por um diamante localizado na base do gráfico.

4.0 Análise de subgrupo com laser de baixa potência

A análise de subgrupo foi realizada para o parâmetro potência do aparelho laser. Foram analisados estudos que utilizaram apenas os lasers de baixa potência.

4.1 Avaliação da qualidade da evidência e força da recomendação

Para graduar a avaliação da qualidade da evidência no desfecho primário foi empregado o sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Developing and Evaluation*) utilizado pelas seguintes instituições: Organização Mundial da Saúde (OMS), o *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) e a *Cochrane Collaboration*. No sistema GRADE a qualidade da evidência é classificada em quatro níveis ^{11, 33, 163, 164}:

- Alto: há forte confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo do estimado.
- Moderado: há confiança moderada no efeito estimado.
- Baixo: a confiança no efeito é limitada.
- Muito baixo: a confiança na estimativa de efeito é muito limitada. Há importante grau de incerteza nos achados.

Os seguintes fatores foram considerados para determinar o nível da evidência:

- Limitações metodológicas (risco de viés)
- Inconsistência
- Evidência indireta
- Imprecisão
- Viés de publicação

Resultados

4. RESULTADOS

4.1 Resultados das buscas

Um total de 297 estudos foram identificados por meio de pesquisa nos bancos de dados eletrônicos (Lilacs: n= 14, Cinhal: n= 2, Pubmed: n= 42, Embase: n= 211, Scopus: n= 24, Cochrane: n= 3 e WOS: n= 1), 19 estudos foram encontrados no *clinical trials.gov* e nenhum estudo adicional foi identificado por outras fontes (totalizando 316 estudos). Desses, 56 estudos eram duplicatas. Após remoção das duplicatas 260 foram selecionados: 161 estudos foram excluídos por título e 62 por resumo, restando 37 estudos, com textos completos, para serem lidos na íntegra e avaliados. Desses, 31 estudos foram excluídos pelas razões apresentadas na tabela 1, sendo incluídos 6 estudos (figura 2).

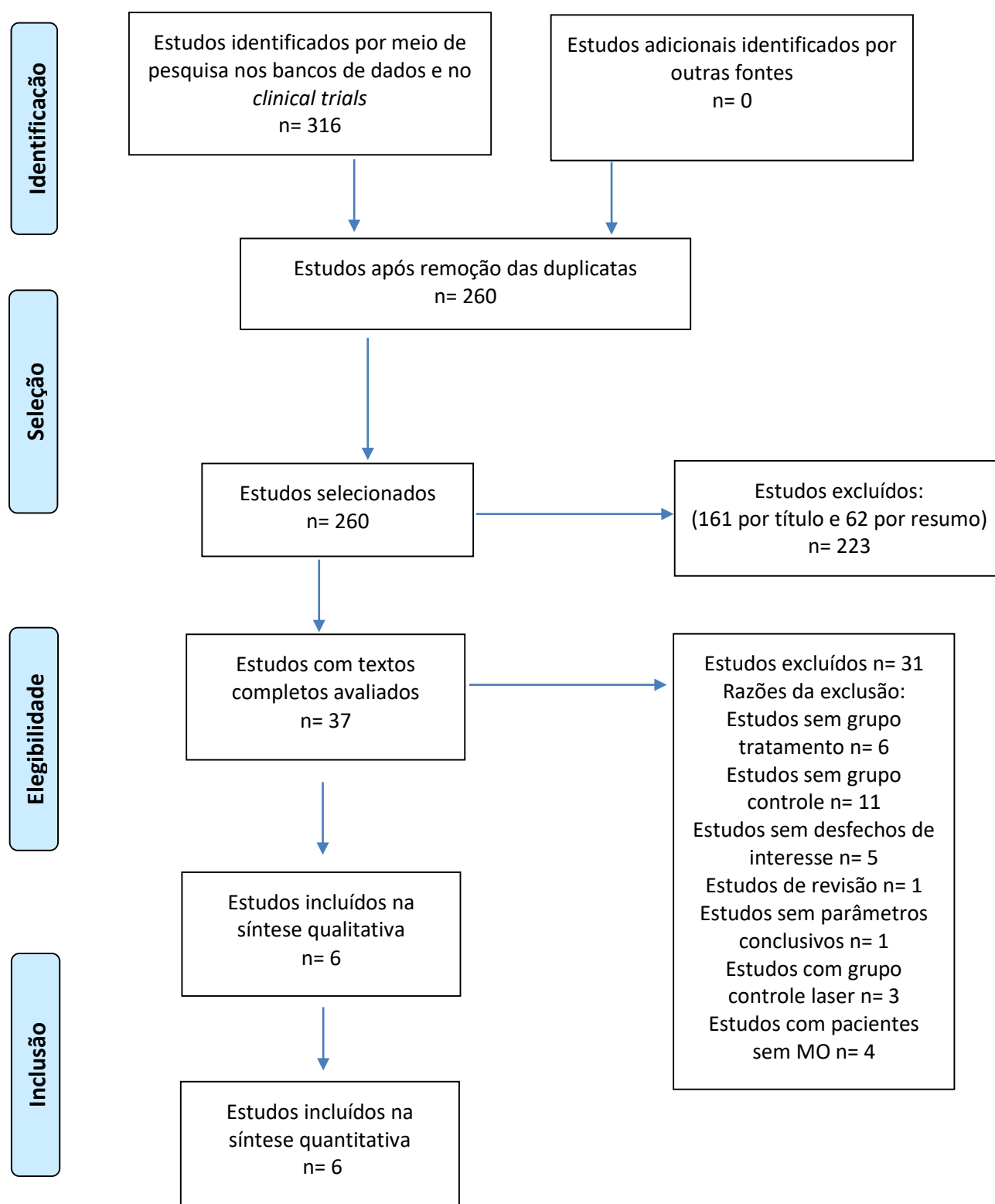


Figura 2: Fluxograma dos estudos encontrados, avaliados e incluídos da busca realizada até 04/04/2022.

Tabela 1. Estudos excluídos e razões da exclusão

Estudos excluídos	Razões da exclusão
1- Jaguar <i>et al.</i> , 2007 2- Medeiros <i>et al.</i> , 2013 3- Nunes <i>et al.</i> , 2020 4- Schubert <i>et al.</i> , 2007 5- Travassos <i>et al.</i> , 2021 6- Whelan <i>et al.</i> , 2002	Não apresentaram grupo tratamento
7- Antunes <i>et al.</i> , 2008 8- Cauwels <i>et al.</i> , 2011 9- Chermetz <i>et al.</i> , 2013 10- Gomes-Silva <i>et al.</i> , 2019 11- Guimarães <i>et al.</i> , 2021 12- Mebis <i>et al.</i> , 2015 13- Nes, Posso, 2005 14- Rodrigues <i>et al.</i> , 2017 15- Rupel <i>et al.</i> , 2018 16- Soares <i>et al.</i> , 2018 17- Wong, Smith, 2002	Não apresentaram grupo controle
18- Ávila-Sánchez <i>et al.</i> , 2017 19- Medeiros-Filho <i>et al.</i> , 2017 20- Mobadder <i>et al.</i> , 2019 21- Santos <i>et al.</i> , 2012 22- Legouté <i>et al.</i> , 2019	Não apresentaram desfechos de interesse
23- Jadaud, Bensadoun, 2012	Estudo de revisão
24- Selting <i>et al.</i> , 2014	Não apresentou parâmetros conclusivos
25- Cruz <i>et al.</i> , 2007 26- De Castro <i>et al.</i> , 2013 27- Genot-Klastersky <i>et al.</i> , 2008	Grupo controle com laser
28- Abramoff <i>et al.</i> , 2008 29- Antunes <i>et al.</i> , 2007 30- Rozza-de Menezes <i>et al.</i> , 2018 31- Silva <i>et al.</i> , 2015	Pacientes sem MO

4.2 - Estudos incluídos

As características dos 6 estudos clínicos randomizados incluídos com 299 participantes estão apresentadas na tabela 2.

Tabela 2. Características dos estudos incluídos

Autor, ano, país	Tipo de estudo e período	CrITÉRIOS de inclusão	Terapia Antineopl. e tipo de tumor	Nº de pacs sexo idade	Grupos	Tratamento (dose e frequência da intervenção)	Dose e frequência do controle	Resultados	Desfechos estudados (da intervenção e do controle)
Amadori <i>et al.</i> , 2016 (Itália)	Ensaio Clínico Randomizado Duplo-cego Janeiro 2012 a Dezembro 2013	Crianças entre 3 e 18 anos que receberam QT e com MO grau ≥ 2	QT Leucemia, Linfoma, tumores sólidos e TCTH	n= 123 56 masc. 67 femin. 3 e 18 anos (GA laser: 9.8 anos; (GB placebo: 9.27 anos)	GA laser: 62 pacs (38 com Leuc. e Linf.; 6 Tu sólidos e 18 TCTH) GB placebo: "61 pacs (34 com Leuc. e Linf.; 7 Tu sólidos e 20 TCTH)	GA: Laser de diodo, DioBeam (CMS Dental), 830nm, 150mW, spot size 1cm ² , 30s, 4.5J/cm ² Duração: 7 dias (media 4 dias) ± 3	Grupo B: Placebo Duração: 7 dias (media 4 dias) ± 3	GA laser: 43 pacs (de 62) GB placebo: 24 pacs (de 61) Nenhum benefício com a LLLT foi notado na redução do grau de MO.	Redução da severidade da MO: GA laser (n=62): 43 pacs tiveram redução GB placebo (n=61): 24 pacs tiveram redução Redução da dor nas mucosas: - GL: numa escala de 0 a 10 a media de dor foi 5 (± 1) - Gplac: de 0 a 10 a media foi 7 (± 1) Redução da dose de analgésicos: não especificado em números pelos autores, portanto não avaliado. Duração das lesões: - GL: 4d em media (total 7d ± 3) e Gplac: 4d em media (total 7d ± 3)

Cunha <i>et al.</i> , 2012 (Brasil)	Estudo piloto, cego, quase randomizado	Pacs com 18 anos ou mais tratados com 5- FU e com MO	5-FU Sistema disgestivo, carcinoma de orofaringe e carcinoma de cólon	n= 18 12H e 6M 47.5 anos (41 a 90 anos)	G Laser: n= 12 G Controle: n= 6	GL: Twin Laser (MM Optics), 660nm (InGaAlP), 30mW, 10s, 7.5J/cm ² e 780nm(GaAlAs), 15mW, 10s, 3.8 J/cm ² , área da fibra 0.04cm ² , por ponto, em contato, por 5 dias	GC: bochechos com clorexidina (M e N) por 5 dias	GL (n=12): 12 pacs tiveram redução do grau de MO GC (n=6): 3 pacs tiveram redução O LLLT parece ser promissor no tratamento da MO	Redução da severidade da MO: G laser (n=12): 12 pacs tiveram redução G Controle (n=6): 3 pacs tiveram redução Não avaliaram os outros desfechos
Gobbo <i>et al.</i> , 2018 (Itália)	Ensaio Clínico Multicêntrico Prospectivo Randomizado Duplo-Cego Controlado Setembro 2013 a Outubro 2015	Pacs de 3 a 18 anos com MO grau 3 e 4 terapia antineopl. E RT	QT (sem radiação de C e P) por 3 semanas LLA TCTH LMA (Leucemia mielóide aguda) TU sólidos	n= 99 cçs 53 masc. 46 fem. 8 hospitais italianos 3 a 18 anos 11.7 anos (GC) 11.9 anos (GL)	GFBM: n=49 pacs (23masc. e 26fem.) GC: n=50 (30masc. e 20fem.)	GFBM: Laser de diodo, device (Class W, K-laser cube series), 660nm e 970nm combinados, 3.2W, 320mw/cm ² , 36.8J/cm ² , 50% freq, irradiação com varredura, desfocado, não contato, spot size: 1cm ² , 8J, 25s, 2x consecutivas com 2 a 3 min de intervalo entre as 2 sessões por 4 dias	GC: mesma repetição de tratamento sem emissão de luz	GFBM (n= 49) 46 pacs tiveram redução GC (n=50): 36 pacs tiveram redução	Redução da severidade de MO: GFBM (n=49): 46 pacs tiveram redução GC (n=50): 36 pacs tiveram redução Redução da dor nas mucosas: - GFBM: numa escala de 0 a 10 a media de dor foi de 1.7 (±1) e GC: de 0 a 10 a media foi de 3 (±1) Redução da dose de analgésicos: não especificado em números pelos autores Não avaliaram o desfecho duração das lesões Redução da severidade da MO: G 1 laser (n=12): 12 pacs tiveram redução G2 controle (n=10): 3 pacs tiveram redução Os outros desfechos foram avaliados por meio de questionário
Khoury <i>et al.</i> , 2009 (Brasil)	Ensaio clínico randomizado não blindado Março de 2004 a Setembro de 2006	Pacs com 12 anos ou mais sujeitos à TCTH alogenico e com MO LMA LLA LMC Anemia plástica severa SMielodispl	Altas doses de QT (Ciclofosfamida, Bissulfano, Fludarabina Citarabina e Melfalan) e RT	n= 22 pacs 17 masc 5 fem 30.1 anos	G1 laser: n= 12 (10 masc e 7 fem) G2 controle (fórmula de mucosite): n= 10	Laser InGaAlP 660nm e GaAlAs 780nm (Twin Laser, MM Optics Ltda, São Carlos) 25 mW; 10s; 6.3 J/cm ² por área e contato direto Duração: 1x ao dia, do início das manifestações de MO até D+15	G 2 controle: Pasta contendo: benzidamina 0,15g; nistatina 1.13g; neututocaína 2g e 10 mL de água destilada. (antiinflam, antifúngico, anestésico)	G1 laser (n= 12) 12 pacs tiveram redução G2 controle (n=10): 3 pacs tiveram redução	

Kuhn <i>et al.</i> , 2009 (Brasil)	Ensaio Clínico Randomizado Controlado Duplo-Cego	Crianças com 3 anos ou mais que receberam Qt e com grau de MO ≥ 2	QT ou TCTH Leucemia Linfoma Tu sólidos	n= 21 pacs 17 masc. 4 fem. 8.2 anos GA: 9.0 anos GB: 7.8 anos	GA laser: n=9 pacs GB placebo: n= 12 pacs	GA laser: Photon laser II (DMC), GaAlAs, 830nm, 100mW, 4J/cm ² Duração: 5 dias (media 5.8 dias) ± 2	GB placebo: aplicação placebo Duração 5 dias (media 8.9 d) ± 2.4	GA laser (n=9): 8 pacs tiveram redução GB placebo (n=12): 3 pacs tiveram redução	Redução da severidade da MO: GA laser (n=9): 8 pacs tiveram redução GB placebo (n=12): 3 pacs tiveram redução Duração das lesões: - GL: 5.8d em media (total 5d ± 2) e Gplac: 8.9d em media (total 5d ± 2.4)
Vitale, <i>et al.</i> , 2017 (Itália)	Ensaio Clínico Randomizado Cego	Pacs com MO grau 3 e 4, induzida por Qt e TCTH	Qt e TCTH Tumores hematológ.	n= 16 3 a 18 anos	G Laser (n=8) G placebo/ controle (n=8)	GL: laser de diodo GaAlAs, 970nm (Diode laser, Cube 4, Eltech, K-laser, Italy), 3.2W, 35-6000Hz, 240s, spot size 1 cm ² , desfocado, varredura, 1x ao dia por 4 dias consecutivos Duração: 4 dias (media 2d) ± 1.25	G plac/controle: aplicação de placebo, laser desligado Duração: 4 dias (media 2.75d) ± 1	Não especificado em números no estudo	Não estudaram os outros desfechos Redução da severidade da MO: não especificado em números no estudo Redução da dor nas mucosas: - GL: numa escala de 0 a 10 a media de dor foi de 4.25 (± 1.5) e GC: de 0 a 10 a media foi de 4.53 (± 1.12) Duração das lesões: - GL: 2d em media (total 4d ± 1.25) e Gplac: 2.75d em media (total 4d ± 1)

4.3 Estudos excluídos

Foram excluídos 31 estudos pelas seguintes razões: 6 estudos não apresentavam grupo tratamento, 11 estudos não tinham grupo controle para comparação, 5 estudos não apresentavam os desfechos de interesse, 1 estudo era de revisão, 1 estudo não apresentava parâmetros conclusivos, 3 estudos apresentavam grupo controle com laser e 4 estudos apresentavam pacientes sem MO.

4.4 - Risco de viés nos estudos incluídos

Dos 6 estudos incluídos, o risco de viés para a geração de sequência aleatória foi baixo em 4 estudos ^{8, 82, 110, 196}, alto em 1 estudo ¹⁰⁷ e incerto em 1 estudo ⁵⁴. Para a ocultação da alocação foi baixo em 3 estudos ^{8, 110, 196}, alto em 2 ^{82, 107} e incerto em 1 estudo ⁵⁴. Para cegamento dos participantes e profissionais foi baixo em 4 estudos ^{8, 82, 110, 196} e alto em 2 estudos ^{54, 107} e, o cegamento dos avaliadores de desfecho foi baixo em 5 estudos ^{8, 54, 82, 110, 196} e alto em 1 estudo ¹⁰⁷. Os desfechos incompletos foram baixos em 3 estudos ^{8, 54, 82} e alto em 3 estudos ^{107, 110, 196}. O relato de desfecho seletivo foi baixo em 5 estudos ^{8, 54, 82, 107, 110} e incerto em 1 estudo ¹⁹⁶. As outras fontes de viés foram baixa em 1 estudo ⁸² e incertas nos outros 5 estudos ^{8, 54, 107, 110, 196}. (Quadro 2).

Quadro 2. Risco de viés dos estudos incluídos (alto (A), baixo (B) ou incerto (I))

Autor/ano	Geração de sequência aleatória	Ocultação da alocação	Cegamento dos participantes e profissionais	Cegamento dos avaliadores de desfecho	Desfechos incompletos	Relato de desfecho seletivo	Outras fontes de viés
1- Amadori <i>et al.</i> , 2016	B	B	B	B	B	B	I
2- Cunha <i>et al.</i> , 2012	I	I	A	B	B	B	I
3- Gobbo <i>et al.</i> , 2017	B	A	B	B	B	B	B
4- Kuhn <i>et al.</i> , 2009	B	B	B	B	A	B	I
5- Khouri <i>et al.</i> , 2009	A	A	A	A	A	B	I
6- Vitale <i>et al.</i> , 2017	B	B	B	B	A	I	I

4.5 - Efeito da intervenção

4.5.1 Desfecho redução da severidade da mucosite oral

A redução da severidade da mucosite oral foi avaliada por 5 estudos com 283 participantes. A metanálise para esse desfecho encontra-se na figura 3.

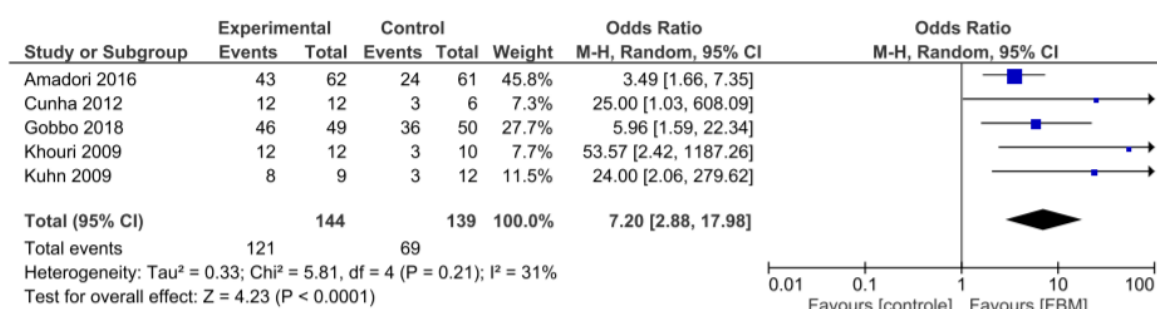


Figura 3: Metanálise do desfecho redução da severidade da mucosite oral. A chance de redução da mucosite oral foi maior no grupo laser (OR 7.20; IC 95% 2.88 a 17.98; $I^2 = 31\%$; 5 estudos, 283 participantes).

4.5.2 Desfecho duração das lesões de mucosite oral

O desfecho duração das lesões de MO foi avaliado por 3 estudos com 160 participantes. O gráfico de floresta para esse desfecho encontra-se na figura 4, mas como a heterogeneidade entre os estudos foi de 75% não é válido realizar a metanálise pela combinação desses estudos. Portanto, esse desfecho apresentou-se

como a diferença ponderada das medias em cada estudo.

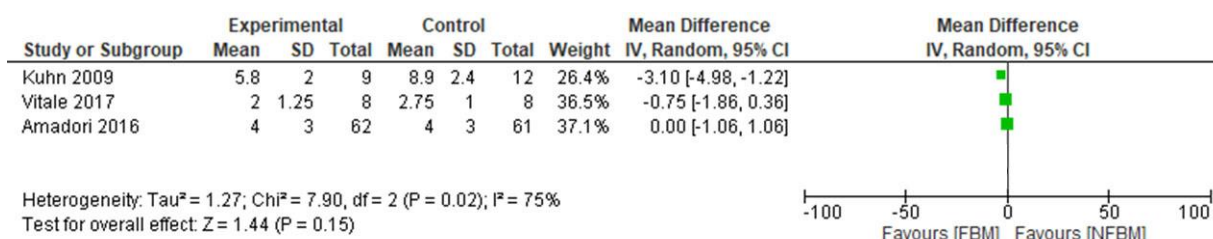


Figura 4: Desfecho duração das lesões de MO. Para este desfecho só um estudo favoreceu a FBM, mas a metanálise também não foi possível devido a alta heterogeneidade entre os estudos.

4.5.3 Desfecho redução da dor na mucosa oral

O desfecho redução da dor na mucosa oral foi avaliado por 3 estudos com 238 participantes. O gráfico de floresta para esse desfecho encontra-se na figura 5, mas como a heterogeneidade entre os estudos foi de 77% não é válido realizar a metanálise pela combinação desses estudos. Portanto, esse desfecho apresentou-se como a diferença ponderada das medias em cada estudo.

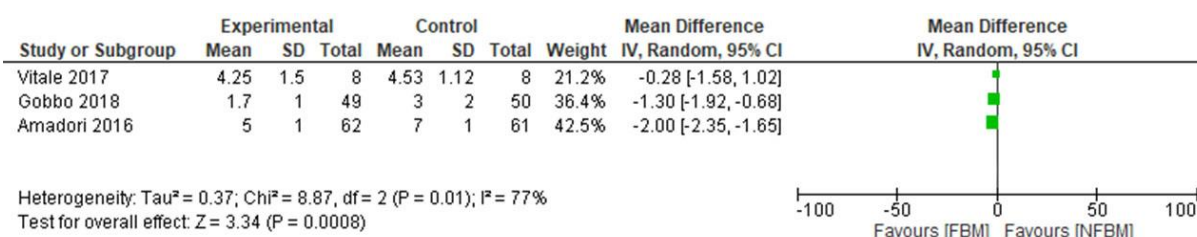


Figura 5: Desfecho redução da dor na mucosa oral. Apesar do favorecimento da FBM em dois estudos, a metanálise não foi realizada devido a alta heterogeneidade entre os estudos.

4.5.4 Análise de subgrupo com laser de baixa potência

A redução da severidade da MO com laser de baixa potência foi avaliado por 4 estudos com 184 participantes. A metanálise para esse desfecho encontra-se na figura 6.

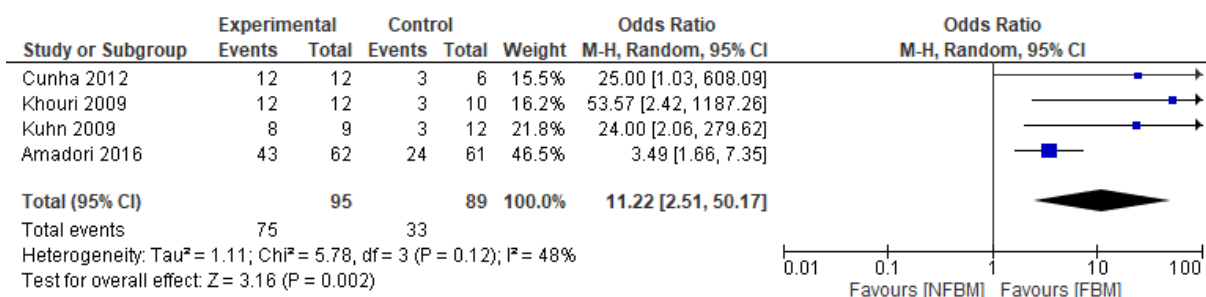


Figura 6: Metanálise do desfecho severidade da MO com laser de baixa potência. A chance de redução da severidade da MO foi maior no grupo laser (OR 11.22; IC 95% 2.51 a 50.17; $I^2 = 48\%$; 4 estudos, 184 participantes).

4.6 Qualidade da evidência

A avaliação da qualidade da evidência foi graduada, empregando o sistema GRADE, no desfecho primário crítico determinando a redução da severidade da mucosite oral com o uso da FBM.

Quadro 3. Sumário do desfecho primário no sistema GRADE

FOTOBIMODULAÇÃO NO TRATAMENTO DAS MUCOSITES ORAIS EM PACIENTES SUBMETIDOS À TERAPIA ANTINEOPLÁSICA						
População: pacientes submetidos à terapia antineoplásica com mucosite oral						
Local: Hospital						
Intervenção: Fotobiomodulação (FBM)						
Comparação: Intervenções preventivas e paliativas sem FBM						
Desfecho	Chances comparativas ilustrativas (IC 95%)		Efeito relativo (IC 95%)	Nº de participantes (estudos)	Qualidade da evidência (GRADE)	Comentários
	Chance assumida	Chance correspondente				
	[controle]	[experimental]				
Redução da severidade da mucosite	496 por 1000	876 por 1000 734 a 947	OR 7,20 (2,88 a 17,98)	283 (5)	⊕⊕⊖⊖ Baixo	Rebaixado 2 níveis devido a limitação metodológica e imprecisão

A base para a chance **assumida** (por exemplo: a chance mediana do grupo controle em todos os estudos) é fornecida em notas de rodapé. A chance **correspondente** (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseada na chance assumida no grupo de comparação e no **efeito relativo** da intervenção (e seu IC de 95%). IC: intervalo de confiança; OR: razão de chance.

GRADE: Grau (qualidade) da evidência do grupo experimental

Qualidade alta: É muito improvável que pesquisas adicionais mudem nossa confiança na estimativa do efeito.

Qualidade moderada: É provável que pesquisas adicionais tenham um impacto importante em nossa confiança na estimativa do efeito podendo alterá-la.

Qualidade baixa: É muito provável que pesquisas adicionais tenham um impacto importante em nossa confiança na estimativa do efeito e provavelmente alterem-na.

Qualidade muito baixa: Estamos muito incertos sobre a estimativa do efeito.

4.7 Força da recomendação

Análise dos fatores determinantes da força de recomendação:

- 1- A severidade da MO é determinante para o estado de saúde geral do paciente com câncer.
- 2- Foi considerado o desfecho crítico severidade da doença.
- 3- O balanço entre benefícios e custos tende para o uso da FBM no tratamento da MO, pois o laser reduz a severidade da doença.
- 4- Existe uma variação significativa na severidade da MO entre a intervenção e o controle.
- 5- A utilização de recursos favorece o uso do laser, pois é um tratamento de baixo custo quando comparado a outros tratamentos propostos.
- 6- Quanto à equidade, há favorecimento para o uso do laser nos hospitais por ser de baixo custo para esses centros e, assim favorecer ricos e pobres. De acordo com a portaria nº 526, de 24 de junho de 2020 que inclui, altera e exclui procedimentos da tabela de procedimentos, medicamentos, órteses, próteses e materiais especiais do SUS tem-se: a Laserterapia caracteriza-se como um dos tratamentos de escolha para as lesões da mucosa bucal (procedimento 03.07.03.007-5 tratamento de lesões da mucosa bucal) em modalidade de atendimento ambulatorial e atenção domiciliar (instrumento de registro 02 BPA (Individualizado) 10 e-SUS APS) (BRASIL, 2020b) <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-n-526-de-24-de-junho-de-2020-264666631>
- 7- Quanto à viabilidade, também favorece o laser, por ser uma alternativa de tratamento de baixo custo, eficaz e sem efeitos colaterais e que pertence à lista de procedimentos do SUS (10 e-SUS APS) para o tratamento das lesões da mucosa bucal, portanto, é viável a todos os pacientes que dele necessitam.

- 8- Quanto à aceitabilidade, que depende tanto do paciente como do operador, também favorece o uso do laser, porque os pacientes melhoram a qualidade de vida ao melhorar a dor, a fala e a mastigação. Já com relação ao operador, esse precisa ter habilitação em laserterapia para realizar tal procedimento.

Assim, a recomendação do uso da FBM é FORTE para o uso do laser no tratamento das mucosites orais causadas pela terapia antineoplásica.

Discussão

5. Discussão

A discussão foi estruturada em cinco subtítulos de acordo com a *Cochrane Collaboration*: Resumo dos principais resultados; Completude e aplicabilidade da evidência; Qualidade da evidência e força da recomendação; Potenciais vieses no processo de revisão; Acordos e desacordos com outros estudos ou revisões.

5.1 - Resumo dos principais resultados

Esta revisão foi baseada em seis estudos, com 299 participantes sendo um multicêntrico e cinco unicêntricos. Três estudos foram realizados no Brasil e três na Itália. Quatro deles utilizaram como controle um placebo (grupo sem laser), um deles utilizou como controle bochechos com clorexidina e, o outro, uma fórmula em pasta para mucosite. O risco de viés encontrado nos seis estudos, somando-se os sete domínios foi baixo em 25, alto em 9 e incerto em 8. A redução da severidade da MO foi maior no grupo que recebeu a FBM. Nos desfechos redução da dor na mucosa oral e duração das lesões de MO, não foi possível realizar a metanálise devido a alta heterogeneidade entre os estudos mas, constatou-se que em dois estudos houve redução da dor e somente em um estudo com 21 participantes a duração das lesões foi menor no grupo laser.

5.2 - Completude e aplicabilidade da evidência

Para que a qualidade da evidência seja mais alta, estudos de boa qualidade serão sempre sugeridos em uma revisão sistemática, ainda assim, atualmente, podemos defender que a evidência poderia ser considerada completa devido à severidade da doença e a segurança da luz laser, descrita na literatura, uma vez que no Brasil, utilizamos lasers de baixa potência sem efeito térmico e com efeitos fotoquímicos. Decerto que, a completude da evidência poderia ser melhor, com estudos que utilizam protocolos padronizados, comparando dosagens e tempo de aplicação.

Os lasers utilizados em Odontologia são seguros porque seguem o padrão internacional de segurança IEC 60825-1:2001 e, são equipamentos classificados em 3R: seguros quando manipulados com cuidado e potencialmente perigosos aos olhos

se observados por meio de instrumentos óticos. Para sua manipulação é necessário a utilização de óculos de proteção específico para cada comprimento de onda, não direcionar o feixe do laser para os olhos e para superfícies refletivas, bem como, ser habilitado e ter o conhecimento sobre o equipamento ³¹.

De acordo com a Resolução do Conselho Federal de Odontologia (CFO-82), de 25 de setembro de 2008, reconhece e regulamenta o uso pelo cirurgião-dentista de práticas integrativas e complementares à saúde bucal, entre elas, está a Laserterapia em Odontologia, que tem como objetivo “capacitar os cirurgiões-dentistas de maneira a assegurar a prática profissional de forma ampla e segura” (Resolução do CFO-82, CAP. VI, ART. 31, 25/09/2008) ³² <https://website.cfo.org.br/>

Quanto à aplicabilidade, a FBM foi administrada em crianças, adultos e idosos sendo o tratamento de escolha para a MO por ser eficaz e segura devido as suas propriedades de reparo, cicatrização e modulação da inflamação ^{73, 149}. Em vista disso, sua aplicabilidade é confiável e acessível a todas as classes sociais.

Um aspecto importante e sem consenso na literatura é “qual a dosagem que devemos utilizar?”. Observamos que entre os estudos a dosagem utilizada foi de 4 J/cm² a 36.8 J/cm² com 12.8 J/cm² em média e de acordo com a potência do aparelho utilizado. Desse modo, percebemos que cada centro hospitalar utiliza um aparelho de alta ou baixa potência e, esse parâmetro influencia diretamente na densidade de energia ou fluência que é depositada na mucosa bucal. A FBM promove uma resposta tecidual positiva devido à modulação do processo inflamatório, redução da dor e, conseqüentemente, melhora do estado de saúde geral do paciente ^{78, 88, 122} porém, não há anuência entre os autores com relação aos protocolos de FBM. Todavia, as propriedades, a eficácia, a segurança da FBM descrita na literatura e, os benefícios da luz laser são acordados na grande maioria dos estudos.

Outro fator da aplicabilidade é o custo-benefício da FBM: baixo custo dos equipamentos para os centros hospitalares e o alto custo dos medicamentos para controle da dor e infecções, bem como, tempo de internação. Portanto, a FBM no tratamento das mucosites orais, proporcionaria ao SUS redução de gastos quando comparada aos tratamentos convencionais. Esses dados podem servir de subsídio para a implementação de políticas públicas em saúde. A FBM pode ser aplicada em qualquer ambiente hospitalar seja ele ambulatorial, de enfermaria ou intensivo e, é bem tolerada pelos pacientes, uma vez que, causa alívio quase imediato da dor,

acelera o processo de cicatrização e permite assim, a melhoria da condição nutricional, da fala, da mastigação e da deglutição^{14, 16, 140}.

5.3 - Qualidade da evidência e força da recomendação

A qualidade da evidência que favorece o uso da FBM no desfecho redução da severidade da MO, avaliada pelo sistema GRADE, foi considerada baixa. Dos cinco fatores que podem reduzir o nível de evidência para a redução da severidade da MO, dois deles foram encontrados: a limitação metodológica (risco de viés) e a imprecisão, por isso, foi rebaixado dois níveis. Não houve evidência indireta relacionada ao paciente tampouco a intervenção e, não foram encontrados outros fatores (inconsistência e viés de publicação) que diminuiriam ainda mais o nível de evidência. Houve grande imprecisão, pois o intervalo de confiança foi amplo (2.88 a 17.98) e, mesmo que o resultado fosse o extremo, teríamos reduzido a severidade da MO quando comparado ao grupo que não usou FBM. Assim, existe evidência de que a FBM reduz a severidade da MO nos pacientes submetidos à terapia antineoplásica.

Em relação à força da recomendação podemos assegurar que ela é forte, em razão da MO ser determinante no estado de saúde geral do paciente com câncer submetido à terapia antineoplásica e, conseqüentemente, favorável ao desfecho clínico crítico que é a severidade da doença. A FBM apresenta benefícios que superam seus riscos, se houver algum, até então, não descrito na literatura, quando devidamente utilizada. Estudos clínicos randomizados e controlados bem padronizados que envolvam dosagem e tempo de aplicação são necessários para elucidar a janela terapêutica de utilização da densidade de energia depositada nos tecidos. A luz no tratamento de feridas é utilizada há muitos anos sem demonstrar efeitos colaterais quando sabidamente aplicada. A variação da redução da severidade da MO entre o grupo que recebeu a FBM e aquele que não recebeu foi expressiva.

Quanto a aceitabilidade, quando devidamente instituído, na grande maioria das vezes é bem aceito.

5.4 - Potenciais vieses no processo de revisão

Existem algumas limitações nesta revisão. Alguns dos estudos não forneceram descrições completas dos métodos, aumentando o risco de viés. Isto nos

levou a baixar a qualidade da evidência. Outros estudos foram imprecisos no relato estatístico dos grupos analisados. A interpretação geral dos achados foi dificultada devido à variabilidade do número de participantes, tratamento instituído e variabilidade dos grupos comparadores, além da heterogeneidade entre os estudos na avaliação de alguns desfechos. A análise de subgrupo com o laser de baixa potência só foi possível devido à maioria dos estudos utilizarem aparelhos de laser com potência até 200mW. Alguns estudos relataram desfechos contínuos como medianas e intervalos interquartílicos, não sendo possível incluir esses dados na metanálise. Esses desfechos poderiam ser apresentados de forma narrativa, pois estes dados tendiam a favorecer a FBM, mas como no método não nos propusemos a fazer análise qualitativa, o favorecimento do uso da FBM pode estar subestimado.

5.5 - Acordos e desacordos com outros estudos ou revisões

A MO é um dos principais eventos adversos da terapia antineoplásica e, por ser uma condição debilitante que acarreta desnutrição e aumento do risco de toxicidades e infecções, torna-se uma preocupação na qualidade de vida deste grupo de pacientes. A redução da severidade das lesões de MO, com o uso da FBM, resulta em melhoria clínica, uma vez que a capacidade alimentar é restaurada e observada como um forte indicador de bem estar do paciente, aumentando sua resposta imunológica e permitindo o cumprimento do tratamento instituído. Apesar de ser uma condição agravante, até o momento, não há um tratamento específico para a cura da MO. Recomenda-se a utilização da FBM para redução da inflamação, da dor, promoção do reparo tecidual e diminuição do tempo de cicatrização das lesões ^{25, 82, 110, 111, 122, 153}.

Embora vários estudos tenham mostrado resultados eficazes da FBM no tratamento da MO ^{43,62, 149}, Cruz *et al.*, 2007 e Simões *et al.*, 2009 não encontraram nenhum benefício na redução da severidade da MO com o uso da FBM. Da mesma forma, Amadori *et al.*, 2016 não encontraram informações suficientes para concluir que a FBM é benéfica ao tratamento das lesões de MO.

Observamos nesta revisão que não há um consenso entre os autores com relação aos parâmetros utilizados para FBM. Cunha *et al.*, 2012 utilizou dois comprimentos de onda (660nm e 780nm) com potência de 30mW e 15mW, aplicados

isoladamente ou em associação e, encontraram resultados expressivos, eficazes e promissores na redução da severidade da MO, assim como, Khouri *et al.*, 2009 que utilizou os mesmos comprimentos de onda, alternadamente, com potência de 25mW, o que corrobora também com o estudo de Soares *et al.*, 2018. Já os estudos de Vitale *et al.*, 2017 e Gobbo *et al.*, 2018 quando utilizaram um comprimento de onda de 970nm e uma potência de 3.2W, obtiveram resultados favoráveis na redução da severidade da MO, com diminuição da dor e da dose de analgésicos e, concluíram, bem como, Guedes *et al.*, 2018 e Kate *et al.*, 2018, que a FBM com maior dose de energia está associada a um melhor controle da MO.

Ainda que os benefícios da FBM na MO sejam bem consagrados na literatura, os estudos utilizam parâmetros altamente variáveis com diferentes protocolos, metodologias e tempo de aplicação, sendo ideal que houvesse uma padronização dos parâmetros, assim como, estudos clínicos normatizados e acurados. Anschau *et al.*, 2018 realizaram uma revisão sistemática com metanálise sobre a MO em pacientes submetidos ao tratamento antineoplásico. A abordagem terapêutica se deu com laser de baixa potência, cujos comprimentos de onda estavam entre 632 e 970 nm. Houve uma redução de 62% no risco de MO nos pacientes que receberam a FBM em comparação com o grupo controle. Essa metanálise demonstrou que a estratégia de tratamento da MO com a FBM é efetiva nos pacientes em quimioterapia. He *et al.*, 2018 sintetizaram evidências clínicas sobre os efeitos da LLLT na MO induzida por quimioterapia e, concluíram que houve uma redução significativa na severidade da MO e na dor em comparação com os cuidados de rotina clínica, porém ressaltam a importância de investigar parâmetros ideais de LLLT e de estudos com maior qualidade metodológica.

A mais recente revisão sistemática, de Cronshaw *et al.*, 2020 avaliou no período de 1995 a 2019, desfechos clínicos como: tempo de intervenção, incidência, severidade da MO e redução da dor, a fim de oferecer comentários sobre a dosimetria e entrega de doses de energia aos tecidos lesados pela quimioterapia. Com uma análise estatística combinada e multivariada dos métodos empregados, os autores observaram vantagens claras no manejo clínico da MO com o uso da FBM, assim como, elucidaram a diversidade de parâmetros encontrados nos estudos e, portanto, recomendam o uso da FBM com indicação adequada e treinamento dos profissionais com o intuito de otimizar os efeitos clínicos almejados.

Este estudo é primordial e de grande importância para a literatura científica por abranger uma extensa busca de estudos clínicos randomizados, não randomizados e observacionais que analisaram os desfechos clínicos da MO, além de ser um estudo detalhado e reflexivo sobre os mecanismos e condutas do uso da FBM no tratamento da MO. Este estudo proporcionou avaliar a qualidade da evidência no desfecho clínico crítico, redução da severidade da MO, evidenciando clinicamente e criticamente o tratamento da MO com o uso da FBM, através de uma revisão sistemática e metanálise de qualidade ímpar.

Levando em consideração a extensa base de evidências científicas, a FBM para a MO é uma medida segura e eficaz. No entanto, essas bases ainda não forneceram um conjunto consistente de dados baseados em metanálise de estudos múltiplos para fornecer uma ampla gama de protocolos clínicos aprimorados e normatizados. Há a evidente necessidade de pesquisa continuada e por isso, esta revisão vem contribuir para a literatura, com uma extensa busca de estudos de diferentes abordagens metodológicas e com uma análise criteriosa dos dados, para com isto, colaborar com estudos posteriores com a finalidade de se instituir protocolos clínicos padronizados para o tratamento da MO.

Conclusão

6. Conclusão

A fotobiomodulação foi eficaz no tratamento da mucosite oral reduzindo sua severidade.

6.1 - Implicações para a prática

A recomendação do uso da fotobiomodulação no tratamento da mucosite oral para a redução da severidade da doença é forte.

6.2 - Implicações para a pesquisa

Ensaio clínico randomizado, controlado e padronizado que envolva dosagem e tempo de aplicação do laser são necessários para elucidar a janela de utilização da densidade de energia depositada nos tecidos. No momento atual, acreditamos que o uso conscientizado da fotobiomodulação, com uma janela terapêutica de segurança de 2J a 4J com comprimento de onda de 630nm a 904nm, reduz a severidade das lesões de mucosite oral resultando em melhoria clínica e bem estar do paciente submetido ao tratamento antineoplásico.

Referências

7. Referências*

- 1 Aimbire F, Albertini R, Pacheco MT, Castro-Faria-Neto HC, Leonardo PS, Iversen VV, et al. Low level laser therapy induces dose dependent reduction of TNF-alpha levels in acute inflammation. *Photomed Laser Surg.* 2006;24(1):33-7.
- 2 Almeida-Lopes L, Massini RJ. *Lasers e suas aplicações.* São Paulo: DMC; 2000.
- 3 Almeida-Lopes L, Massini RJ. *Laserterapia, conceitos e aplicações [CD-ROOM].* São Carlos: DMC; 2002.
- 4 Almeida-Lopes L, Rigau J, Zangaro RA, Guidugli-Neto J, Jaeger MM. Comparison of the low level laser therapy effects on cultured human gingival fibroblasts proliferation using different irradiance and same fluence. *Lasers Surg Med.* 2001;29:179-84.
- 5 Almeida-Lopes L. Laserterapia na odontologia. *Rev Biodonto.* 2004;1:21-22.
- 6 Almeida-Lopes L. Tecnologia e clínicas integradas odontológicas. *DMC J.* 2008;3:5-8.
- 7 Alvarinõ-Martin C, Sarrión-Perez MG. Prevention and treatment of oral mucositis in patients receiving chemotherapy. *J Clin Exp Dent.* 2014;6(1):e74-80.
- 8 Amadori F, Bardellini E, Conti G, Pedrini N, Schumacher RF, Majorana A. Low-level laser therapy for treatment of chemotherapy-induced oral mucositis in childhood: a randomized double blind controlled study. *Lasers Med Sci.* 2016;31(6):1231-6.
- 9 Amedei A, Prisco D, D'elios MM. The use of cytokines and chemokines in the cancer immunotherapy. *Recent Pat Anticancer Drug Discov.* 2013;8(2):126-42.
- 10 Anders JJ, Lanzafame RJ, Arany PR. Low-level light/laser therapy versus photobiomodulation therapy. *Photomed Laser Surg.* 2015;33(4):183-4.
- 11 Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol.* 2013;66:719-25.

* De acordo com as Normas de Vancouver

- 12 Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol*. 2013;66:726-35.
- 13 Anschau F, Webster J, Capra MEZ, Silva ALFA, Stein AT. Efetividade da terapia com laser de baixa dose para o tratamento da mucosite em pacientes oncológicos: uma revisão sistemática e metanálise. *Saberes Plurais Educ Saúde*. 2018;2 Supl 1:18.
- 14 Antunes HS, Herchenhorn D, Small IA, Araújo CM, Viégas CM, 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. *Radiother Oncol*. 2013;109(2):297-302.
- 15 Antunes HS, Herchenhorn D, Small IA, Araújo CMM, Viégas 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 Oncol*. 2017;71:11–5.
- 16 Antunes HS, Schluckebier LF, Herchenhorn D, Small IA, Araújo CMM, Viégas MP, et al. Cost-effectiveness of low-level laser therapy (LLLT) in head and neck cancer patients receiving concurrent chemoradiation. *Oral Oncol*. 2016;52:85-90. doi: 10.1016/j.oraloncology.2015.10.022.
- 17 Ávila FF, Soares MAO, Silva SR. Perfil hematológico e bioquímico sérico de pacientes submetidos à quimioterapia antineoplásica. *Rev Enferm Atenção Saúde*. 2013;2(2):32-45.
- 18 Bagnato VS. Os fundamentos da luz laser. *Fís Esc*. 2001;2(2):4-9.
- 19 Balis FM, Holcenberg JS, Balaney SM. General principles of chemotherapy. In: Pizzo PA, Poplack DG. *Principles and practice of pediatric oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams; 2002. p. 237-97.
- 20 Barasch A, Elad S, Altman A, Damato K, Epstein J. Antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, analgesics, and nutritional supplements for alimentary tract

mucositis. *Support Care Cancer*. 2006;14(6):528-32.

21 Barascha A, Petersonb DE. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. *Oral Oncol*. 2003;39(2):91-100. doi: 10.1016/s1368-8375(02)00033-7.

22 Bensadoun RJ, Ciais G. Radiation and chemotherapy-induced mucositis in oncology: results of multicenter phase III studies. *J Oral Laser Appl*. 2002;2:115-20.

23 Bensadoun RJ, Nair RG. Low-level laser therapy in the management of mucositis and dermatitis induced by cancer therapy. *Photomed Laser Surg*. 2015;33:487-91.

24 Bensadoun RJ. Low-level laser therapy (LLLT): a new paradigm in the management of cancer therapy-induced mucositis. *Indian J Med Res*. 2006;124:375-8.

25 Bensadoun RJ. Photobiomodulation or lowlevel laser therapy in the management of cancer therapy-induced mucositis, dermatites and lymphedema. *Curr Opin Oncol*. 2018;30(4):226-32.

26 Berns MW. A history of laser scissors (micro-beams). *Methods Cell Biol*. 2007;82:1-58.

27 Bjordal JM, Ljunggren AE, Klovning A, Slordal L. NSAIDs including coxibs, probably do more harm than good and paracetamol is ineffective for hip AO. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(4):655-6.

28 Blijlevens NM, Logan RM, Netea MG. The changing face of febrile neutropenia from monotherapy to moulds to mucositis. *Mucositis: from febrile neutropenia to febrile mucositis*. *J Antimicrob Chemother*. 2009;63(1):i36–40.

29 Bourguignon-Filho AM, Feitosa ACR, Beltrão GC, Pagnocelli RM. Utilização do laser de baixa intensidade no processo de cicatrização tecidual. *Port Estomatol Cir Maxilofac*. 2005;46:37-43.

30 Bowen JM, Wardill HR. Advances in the understanding and management of mucositis during stem cell transplantation. *Curr Opin Support Palliat Care*.

2017;11(4):341-34.

31 Brandalize MCB, Philips J. Padrões de classificação de equipamentos laser utilizados em levantamentos terrestres e aéreos. Laseres nos levantamentos terrestres. Rev InfoGeo. 2002;4(22):52-5.

32 Brasil. Conselho Federal de Odontologia. Resolução CFO-82, de 25 de setembro de 2008. Reconhece e regulamenta o uso pelo cirurgião-dentista de práticas integrativas e complementares à saúde bucal [Internet]. Rio de Janeiro: CFO; 2008 [citado 18 Abr 2022]. Cap. VI, Art. 31, p. 13-15. Disponível em: <https://sistemas.cfo.org.br/visualizar/atos/RESOLU%C3%87%C3%83O/SEC/2008/82>

33 Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: o sistema GRADE: manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.

34 Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Consenso Nacional de Nutrição Oncológica. INCA, 2a ed rev amp atual. Rio de Janeiro: INCA; 2015.

35 Brasil. Ministério da Saúde. Câncer: sintomas, causas, tipos e tratamentos [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2019 [citado 12 Jun 2020]. Disponível em: www.saude.gov.br

36 Brasil. Ministério da Saúde. INCA lança estimativas de casos novos de câncer para o triênio 2020-2022. Brasília: Ministério da Saúde; 2020a [citado 12 Jun 2020]. Disponível em: www.saude.gov.br

37 Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 526, de 24 de Junho de 2020. Inclui, altera e exclui procedimentos da tabela de procedimentos, medicamentos, órteses, próteses e materiais especiais do SUS. Diário Oficial da União [Internet]. 2 Jul 2020b [citado 27 Fev 2021]; Seç 1:49. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-n-526-de-24-de-junho-de-2020-264666631>

38 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36

cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.

39 Caballero R, Lagares T, Garcia R. Cancer treatment-induced oral mucositis: a critical review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2012;41(2):225-38.

40 Campos L, Simões A, Sá PHN, Eduardo CP. Improvement in quality life of on oncological patient by laser phototherapy: a case report. *Photomed Laser Surg*. 2009; 27(2):371-4.

41 Campos MIC, Campos CN, Aarestrup BJV. Oral mucositis in cancer treatment: natural history, prevention and treatment (review). *Mol Clin Oncol*. 2014;2(3):337-40.

42 Catão MHCV. Os benefícios do laser de baixa intensidade na clínica odontológica e na estomatologia. *Rev Bras Patol Oral*. 2004;3(4):214-8.

43 Cavalcanti AL, Macêdo DJ, Dantas FSB, Menezes KS, Silva DFB, Melo Junior WA, et al. Evaluation of oral mucositis occurrence in oncologic patients under antineoplastic therapy submitted to the lowlevel laser coadjuvant therapy. *J Clin Med*. 2018;7(5):90.

44 Cavalcanti TM, Almeida-Barros RQ, Catão MHCV, Feitosa APA, Lins RDAU. Knowledge of the physical properties and interaction of laser with biological tissue in dentistry. *An Bras Dermatol*. 2011;86(5):955-60.

45 Chakrabarti S, Mishra A, Agarwal JP, Garg A, Nair D, Chaturvedi P. Acute toxicities of adjuvant treatment in patients of oral squamous cell carcinoma with and without submucous fibrosis: A retrospective audit. *J Cancer Res Ther*. 2016;12(2):932-7. doi: 10.4103/0973-1482.174187.

46 Chavante MC. *Laser em bio-medicina: princípios e prática*. São Paulo: Atheneu; 2009.

47 Chiappinelli KB, Zahnow CA, Ahuja N, Baylin SB. Combining epigenetic and immunotherapy to combat cancer. *Cancer Res*. 2016;76(7):1683-9.

48 Chow RT, David MA, Armati PJ. 830nm laser irradiation induces varicosity formation, reduces mitochondrial membrane potential and blocks fast axonal flow in

small and medium diameter rat dorsal root ganglion neurons: implications for the analgesic effects of 830nm laser. *J Peripher Nerv Syst.* 2007;12(1):28-39.

49 Chung H, Dai T, Sharma SK, Huang YY, Carroll JD, Hamblin MR. The Nuts and Bolts of low level laser (light) therapy. *Ann Biomed Eng.* 2012;40(2):516-33.

50 Convissar RA. *Princípios e práticas do laser na odontologia.* São Paulo: Elsevier; 2011.

51 Cronshaw M, Parker S, Anagnostaki E, Mylona V, Lynch E, Grootveld M. Photobiomodulation and oral mucositis: a systematic review. *Dent J (Basel).* 2020;8(3):87. doi: 10.3390/dj8030087.

52 Cronshaw M, Parker S, Arany P. Feeling the heat: evolutionary and microbial basis for the analgesic mechanisms of photobiomodulation therapy. *Photobiomodul Photomed Laser Surg.* 2019;37(9):517-26.

53 Cruz LB, Ribeiro AS, Rech A, Rosa LG, Castro CG Jr, Brunetto AL. Influence of low-energy laser in the prevention of oral mucositis in children with cancer receiving chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;48(4):435-40. doi: 10.1002/pbc.20943.

54 Cunha CB, Eduardo FP, Zezell DM, Bezinelli LM, Shitara PPL, Correa L. Effect of irradiation with red and infrared laser in the treatment of oral mucositis. A pilot study with patients undergoing chemotherapy with 5-FU. *Lasers Med Sci.* 2012; 27(6):1233–40.

55 De Freitas LF, Hamblin MR. Proposed mechanisms of photobiomodulation or low level light therapy. *IEEE J Sel Top Quantum Electron.* 2016;22(3):348-64. doi: 10.1109/JSTQE.2016.2561201.

56 Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 [Internet].* Bethesda: The Cochrane Collaboration; 2011 [citado 27 Fev 2019]. Disponível em: <https://handbook-5-1.cochrane.org/>

57 Demaria S, Formenti SC. Radiation as immunological adjuvant: current evidence

on dose and fractionation. *Front Oncol.* 2012;2:153. doi: 10.3389/fonc.2012.00153.

58 Dib LL, Curi MM. Complicações orais na oncologia: atuação odontológica na Oncologia. In: Kowalski. Manual de condutas diagnósticas e terapêuticas em oncologia. 2a ed. São Paulo: Âmbito; 2002. p. 199-205.

59 Donnelly JP, Bellm LA, Epstein JB, Sonis ST, Symonds RP. Antimicrobial therapy to prevent or treat oral mucositis. *Lancet Infect Dis.* 2003;3(7):405-12.

60 Duncan M, Grant G. Oral and intestinal mucositis - causes and possible treatments. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18(9):853-74. doi: 10.1046/j.1365-2036.2003.01784.x.

61 Eduardo FP, Bezinelli L, Luiz AC, Correa L, Vogel C, Eduardo CP. Severity of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation and an oral laser phototherapy protocol: a survey of 30 patients. *Photomed Laser Surg.* 2009;27(1):137-44. doi: 10.1089/pho.2007.2225.

62 Elad S, Arany P, Bensadoun RJ, Epstein JB, Barasch A, Raber-Durlacher, J. Photobiomodulation therapy in the management of oral mucositis: search for the optimal clinical treatment parameters. *Support Care Cancer.* 2018;26(10):3319-21.

63 Elad S, Cheng KKF, Lalla RV, Yarom N, Hong C, Logan R, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer.* 2020;126(19):4423-31. doi: 10.1002/cncr.33100.

64 Elad S. The MASCC/ISOO mucositis guidelines 2019 update introduction to the first set of articles. *Support Care Cancer.* 2019;27(10):3929-31. doi: 10.1007/s00520-019-04895-x.

65 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;98(7):1531-9.

- 66 Elting LS, Keefe DM, Sonis ST, Garden AS, Spijkervet FK, Barash A, et al. Patient reported measurement of oral mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy with or without chemotherapy: demonstration of increased frequency, severity, resistance to palliation, and impact quality of life. *Cancer*. 2008;113(10):2704-13.
- 67 Enwemeka CM. Evidence based photomedicine. *Photomed Laser Surg*. 2005;23(4):353.
- 68 Epstein JB, Schubert MM. Oropharyngeal mucositis in cancer therapy. Review of pathogenesis, diagnosis and management oncology. *Oncology (Williston Park)*. 2003;17(12):1767-79.
- 69 Epstein JB, Tsang AH, Warkentin D, Ship JA. The role of salivary function in modulating chemotherapy-induced oropharyngeal mucositis: a review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2002;94(1):39-44.
- 70 Fadda G, Campus G, Lugliè P. Risk factors for oral mucositis in paediatric oncology patients receiving alkylant chemotherapy. *BMC Oral Health*. 2006;6:13.
- 71 Fekrazad R, Chiniforush N. Oral mucositis prevention and management by therapeutic laser in head and necks cancers. *J Lasers Med Sci*. 2014;5(1):1-7.
- 72 Figueiredo ALP, Lins L, Cattanya AC, Falcão AFP. Laserterapia no controle da mucosite oral: um estudo de metanálise. *Rev Assoc Med Bras*. 2013;9(5):467–74.
- 73 Finfter O, Avni B, Grisariu S, Haviv Y, Nadler C, Rimon O, et al. Photobiomodulation (low-level laser) therapy for immediate pain relief of persistent oral ulcers in chronic graft-versus-host disease. *Support Care Cancer*. 2021;29(8):4529-34. doi: 10.1007/s00520-021-05997-1.
- 74 Franco JB, Rocha AC. Dor na mucosa oral. In: Siqueira JTT, Teixeira MJ, organizadores. *Dores orofaciais. Diagnóstico e tratamento*. Porto Alegre: Artmed; 2012. p. 505-15.

- 75 Franco JB, Vaccarezza GF. Importância do tratamento odontológico no paciente de cirurgia de cabeça e pescoço. In: Lenine GB, Marília D'EGB, organizadores. Cirurgia de cabeça e pescoço: fundamentos para a graduação médica. São Paulo: Sarvier; 2011. p. 537-45.
- 76 Freitas PM, Simões A. Lasers in dentistry: guide for clinical practice. dosimetry. Hoboken: Wiley Blackwell; 2015.
- 77 Gauglitz GG, Pötschke J, Clementoni MT. Laser and Narben: therapy of scars with lasers. Hautarzt. 2018;69(1):17-26.
- 78 Gautam AP, Fernandes DJ, Vidyasagar MS, Maiya AG, Guddattu V. Low level laser therapy against radiation induced oral mucositis in elderly head and neck cancer patients-a randomized placebo controlled trial. J Photochem Photobiol B. 2015;144:51-6.
- 79 Genovese JW. Laser de baixa intensidade: aplicações terapêuticas em odontologia. São Paulo: Lovise; 2000.
- 80 Gift AG. Visual analogue scales: measurement of subjective phenomena. Nurs Res. 1989;38(5):286-8.
- 81 Gobbo M, Ottaviani G, Perinetti G, Ciriello F, Beorchia A, Giacca M, et al. Evaluation of nutritional status in head and neck radio-treated patients affected by oral mucositis: efficacy of class IV laser therapy. Support Care Cancer. 2014;22(7):1851-6.
- 82 Gobbo M, Verzegnassi F, Ronfani L, Zanon D, Melchionda F, Bagattoni S, et al. Multicenter randomized, double-blind controlled trial to evaluate the efficacy of laser therapy for the treatment of severe oral mucositis induced by chemotherapy in children: IAMPO RCT. Pediatr Blood Cancer. 2018;65(8):e27098.
- 83 Gross AJ, Hermann TR. History of lasers. World J Urol. 2007;25(3):217-20.

- 84 Guedes CCFV, Freitas Filho SAJ, Faria PR, Loyola AM, Sabino-Silva R, Cardoso SV. Variation of energy in photobiomodulation for the control of radiotherapy-induced oral mucositis: a clinical study in head and neck cancer patients. *Int J Dent*. 2018;6. doi: 10.1155/2018/4579279.
- 85 Hamblin MR, Nelson ST, Strahan JR. Photobiomodulation and cancer: what is the truth? *Photomed Laser Surg*. 2018;36(5):241-5.
- 86 Hawkins DH, Abrahamse H. The role of laser fluence in cell viability, proliferation, and membrane integrity of wounded human skin fibroblasts following helium-neon laser irradiation. *Lasers Surg Med*. 2006;38(1):74-83.
- 87 He M, Zhang B, Shen N, Wu N, Sun J. A systematic review and meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) on chemotherapy-induced oral mucositis in pediatric and young patients. *Eur J Pediatr*. 2018;177(1):7-17.
- 88 Henriques ACG, Cazal C, De Castro JFL. Low intensity laser therapy effects on cell proliferation and differentiation. Review of the literature. *Rev Col Bras Cir*. 2010;37(4):295-302.
- 89 Henriques ACG, Maia AMA, Cimões R, Castro JFL. A laserterapia na odontologia: propriedades, indicações e aspectos atuais. *Odontol Clín Científ*. 2008;7(3):197-200.
- 90 Hespanhol FL, Tinoco BEM, Teixeira HGC, Falabella MEV, Assis NMSP. Manifestações bucais em pacientes submetidos à quimioterapia. *Ciênc Saúde Colet*. 2010;15(1):1085-94.
- 91 Hespanhol FL. Manifestações bucais em pacientes submetidos à quimioterapia. *Cien Saude Colet*. 2008;15 Supl 1:1085-94.
- 92 Higgins J, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.

- 93 Higgins JPT, Green S, editors. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0. [Internet]. Londres: The Cochrane Collaboration; 2011 [updated Mar 2011] [citado 13 Abr 2022]. Disponível em: www.cochrane-handbook.org
- 94 Hong CHL, Hu S, Haverman T, Stokman M, Napeñas JJ, Braber JB, et al. A systematic review of dental disease management in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2018;26(1):155-74.
- 95 Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva (INCA). Perfil da assistência oncológica no Brasil de 2007 a 2011. *Inf Vigil Câncer*. 2015;6:1-12.
- 96 Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. *Inf Vigil Câncer*. 2019;8:1-43.
- 97 Jensen SB, Pedersen AM, Reibel J, Nauntofte B. Xerostomia and hypofunction of the salivary glands in cancer therapy. *Support Care Cancer*. 2003;11(4):207-25.
- 98 Jimbo K, Noda K, Suzuki K, Yoda K. Suppressive effects of low power laser irradiation on bradykinin evoked action potentials in cultured murine dorsal root ganglion cells. *Neurosci Lett*. 1998;240(2):93-6.
- 99 Karu TI. Mechanisms of low-power laser light action on cellular level. In: Karu TI, Lubart R. *Effects of low power light on biological systems V. Proceedings of SPIE*; Amsterdam; 2000; v. 4159, p.1-7.
- 100 Karu TI. Photobiology of low power laser effects. *Health Phys*. 1989;56(5):691-704.
- 101 Karu TI. *The science of low-power laser therapy*. Philadelphia: Gordon and Breach Science Publishers; 1998.
- 102 Kashiwazaki H, Matsushita T, Sugita J, Shigematsu A, Kasashi K, Yamazaki Y, et al. Professional oral health care reduces oral mucositis and febrile neutropenia in patients treated with allogeneic bone marrow transplantation. *Support Care Cancer*.

2012; 20(2):367-73.

103 Kate R, Rubatt S, Enwemeka C, Huddleston W. Optimal laser phototherapy parameters for pain relief. *Photomed Laser Surg.* 2018;36(7):354–62.

104 Keefe DM, Peterson DE, Schubert MM. Developing evidence-based guidelines for management of alimentary mucositis: process and pitfalls. *Support Care Cancer.* 2006;14(6):492-8.

105 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;109(5):820-31.

106 Keefe DM. Gastrointestinal mucositis: a new biological model. *Support Care Cancer.* 2004;12(1):6-9.

107 Khouri VY, Stracieri ABPL, Rodrigues MC, Moraes DA, Pieroni F, Simões BP, et al. Use of therapeutic laser for prevention and treatment of oral mucositis. *Braz Dent J.* 2009;20(3):215-20.

108 Knappe V, Frank F, Rohde E. Principles of lasers and biophotonic effects. *Photomed Laser Surg.* 2004;22(5):411-7.

109 Köstler WJ, Hejna M, Wenzel C, Zielinski CC. Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. *CA Cancer J Clin.* 2001;51(5):290-315.

110 Kuhn A, Porto FA, Miraglia P, Brunetto AL. Low-level infrared laser therapy in chemotherapy-induced oral mucositis a randomized placebo-controlled trial in children. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2009;31(1):33-7.

111 Lacerda-Santos JT, Fernandes Neto JA, Catão HCV. Fototerapia no tratamento da mucosite oral: uma revisão de literatura. *Arq Odontol.* 2019;55:e11.

112 Lacouture M, Sibaud V. Toxic side effects of targeted therapies and immunotherapies affecting the skin, oral mucosa, hair and nails. *Am J Clinical*

Dermatol. 2018; 19 Suppl 1:S31–9.

113 Lalla RV, Saunders DP, Peterson DE. Chemotherapy or radiation induced oral mucositis. Dent Clin North Am. 2014;58(2):314-49.

114 Lalla RV, Sonis ST, Peterson DE. Management of oral mucositis in patients with cancer. Dent Clin North Am. 2008;52(1):61-77.

115 Lara RN, de Guerra EM, Melo NS. Macroscopic and microscopic effects of GaAIAS diode laser and dexamethasone therapies on oral mucositis induced by fluorouracil in rats. Oral Health Prev Dent. 2007;5(1):63-71.

116 Lei de Arndt-Schultz. Dicionário infopédia de Termos Médicos [Internet]. Porto: Editora Porto; 2003-2020 [citado 29 Ago 2020]. Disponível na Internet: [https://www.infopedia.pt/dicionarios/termos-medicos/lei de Arndt-Schultz](https://www.infopedia.pt/dicionarios/termos-medicos/lei-de-arndt-schultz).

117 Levedag PC, Tegud DN, Voet P, Est HVD, Noever I, Kruijf WJM, et al. Dysphagia disorder in patients with cancer of the oropharynx are significantly affect by the radiation therapy dose to the superior and middle constrictor muscle: a dose effect relationship. Radiother Oncol. 2007;85(1):64-73.

118 Lins RDAU, Dantas EM, Lucena KCR, Vasconcelos MHC, Granville-Garcia AF, Carvalho Neto LG. Biostimulation effects of low-power laser in the repair process. An Bras Dermatol. 2010;85(6):849-55.

119 Lopes-Martins RAB, Albertini R, Lopes-Martins PSL, de Carvalho FAS, Faria Neto HCC, Iversen VV, et al. Steroids receptor antagonist Mifepristone inhibits the anti-inflammatory effects of photoradiation. Photomed Laser Surg. 2006;24(2):197-201.

120 Loss JF, Santos PP, Leone LD, Brunetto ALL. Outcome of pediatric recurrent and refractory malignant solid tumors following ifosfamide/carboplatin/etoposide (ICE): A phase II study in a pediatric oncology centre in Brazil. Pediatr Blood Cancer. 2004;42(2):139-44.

121 Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. J Nat Cancer Inst. 1959;22(4):719-48.

- 122 Marín-Conde F, Castellanos-Cosano L, Pachón-Ibañez J, Serrera-Figallo MA, Gutiérrez-Pérez JL, Torres-Lagares D. Photobiomodulation with low-level laser therapy reduces oral mucositis caused by head and neck radio-chemotherapy: prospective randomized controlled trial. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2019;48(7):917-23.
- 123 Marques ECP, Lopes FP, Nascimento IC, Morelli J, Pereira MV, Meiken VMM, et al. Photobiomodulation and photodynamic therapy for the treatment of oral mucositis in patients with cancer. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2020r;29:101621. doi: 10.1016/j.pdpdt.2019.101621.
- 124 Medrado ARAP, Pugliese LS, Reis SRA, Andrade ZA. Influence of low-level laser therapy on wound healing and its biological action upon myofibroblasts. *Lasers Surg Med*. 2003;32(3):239–44.
- 125 Menezes AC, Rosmaninho E, Raposo B, Alencar MJS. Clinical and therapeutic approach of radiotherapy and chemotherapy induced oral mucositis in cancer patients. *Rev Bras Odontol*. 2014;71(1):35-8.
- 126 Mester E, Szende B, Gartner P. The effect of laser beams on the growth of hair in mice. *Radiobiol Radiother*. 1968;9(5):621-6.
- 127 Migliorati CA, Oberle-Edwards L, Schubert MM. The role of alternative and natural agents, cryotherapy, and/or laser for management of alimentary mucositis. *Support Care Cancer*. 2006;14(6):533-40.
- 128 Minicucci EM, Lopes LF, Crocci AJ. Dental abnormalities in children after chemotherapy treatment for acute lymphoid leukemia. *Leuk Res*. 2003;27(1):45-50.
- 129 Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097.
- 130 Montesinos M. Experimental effects of low power laser in enkephalin and endorphin synthesis. *J Eur Med Laser Assoc*. 1988;1(3):2-6.

- 131 Montsserat VLMD, Collen MBS, Sonis DMD. Oral Mucositis and outcomes of autologous hematopoietic stem-cells transplantation following high dose Melphalan conditioning for multiple myeloma. *J Support Oncol*. 2007;5(5):231-5.
- 132 Moriyama Y, Horita N, Kudo M, Shinkai M, Fujita H, Yamanaka T, et al. Monocyte nadir is a possible indicator for neutrophil nadir during lung cancer chemotherapy. *Clin Respir J*. 2017;11(4):453-8.
- 133 Muhammad Maria O, Eliopoulos N, Muanza T. Radiation-induced oral mucositis. *Front Oncol*. 2017;22(7):89.
- 134 Muhvić-Urek M, Tomac-Stojmenović M, Mijandrušić-Sinčić B. Oral pathology in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22(25):5655-67.
- 135 Nair R, Bensadoun RJ. Mitigation of cancer therapy side effects with light. (IOP Concise Physics). Section 1: Photobiomodulation and low level laser therapy. San Rafael: Morgan & Claypool Publishers, 2016.
- 136 Nascimento PM, Pinheiro ALB, Salgado MAC, Ramalho LMP. Preliminary report on the effect of laser therapy on the healing of cutaneous surgical wounds as a consequence of an inversely proportional relationship between wavelength and intensity: histological study in rats. *J Clin Laser Med Surg*. 2004;22(6):513-8.
- 137 Nes AG, Posso MBS. Patients with moderate chemotherapy-induced mucositis: pain therapy using low intensity lasers. *Int Nurs Rev*. 2005;52(1):68-72.
- 138 Neto AEM, Westphalen FH. Prophylactic and therapeutic effectiveness of low level laser on oral mucositis in patients undergoing cancer treatment. *RFO UFP*. 2013;18(2):246-53.
- 139 Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. *Patologia oral e maxilofacial*. 3a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009.
- 140 Nonzee NJ, Dandade NA, Patel U, Markossian T, Agulnik M, Argiris A, et al. Evaluating the supportive care costs of severe radiochemotherapy-induced mucositis and pharyngitis. *Cancer*. 2008;113(6):1446-52.

- 141 Paglioni MP, Araújo ALD, Arboleda LPA, Plamier NR, Fonsêca JM, Gomes-Silva W, et al. Tumor safety and side effects of photobiomodulation therapy used for prevention and management of cancer treatment toxicities. A systematic review. *Oral Oncol.* 2019;93:21-8.
- 142 Paiva CI, Zanatta FB, Flores DM, Pithan AS, Dotto GN, Chagas AM. Efeitos da quimioterapia na cavidade bucal. *Discip Sci.* 2004;4(1):109-19.
- 143 Paiva MDEB, De Biase RCCG, Moraes JJC, Ângelo AR, Honorato MCTM. Complicações orais decorrentes da terapia antineoplásica. *Arq Odontol.* 2010;46(1):48-55.
- 144 Patussi C, Sassi LM, Munhoz EC, Zanicotti RT, Schussel JL. Clinical Assessment of oral mucositis and candidiasis compare to chemotherapeutic nadir in transplanted patients. *Braz Oral Res.* 2014;28(1):1-7.
- 145 Pereira NA, Eduardo CP, Matson E, Marques MM. Effect of low power laser irradiation on cell blasts. *Lasers Surg Med.* 2002;31(4):263-7.
- 146 Peterson DE, Ohrn K, Bowen J, Fliedner M, Lees J, Loprinzi C, et al. Systematic review of oral cryotherapy for management of oral mucositis caused by cancer therapy. *Support Care Cancer.* 2013;21(1):327-32.
- 147 Picardo SL, Coburn B, Hansen AR. The microbiome and cancer for clinicians. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;141:1-12.
- 148 Pinheiro ALB, Brugnera Junior A, Zanin FAA. Aplicação do laser na Odontologia. São Paulo: Editora Santos; 2010.
- 149 Pinheiro SL, Bonadiman AC, Lemos ALAB, Annicchino BM, Segatti B, Pucca DS, et al. Photobiomodulation therapy in cancer patients with mucositis: a clinical evaluation. *Photobiomodul Photomed Laser Surg.* 2019;37(3):142-50.
- 150 Porter SR, Scully C, Hegarty AM. An update of the etiology and management of xerostomia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004;97(1):28-46.

- 151 Pugliese LS, Medrado AP, Reis SR, Andrade ZA. The influence of low-level laser therapy on biomodulation of collagen and elastic fibers. *Oct Pesqui Odontol Bras.* 2003;17(4):307-13.
- 152 Rangel G, Lima LD, Vargas EP. Condicionantes do diagnóstico tardio do câncer cervical na ótica das mulheres atendidas no Inca. *Rev Saúde Debate.* 2015;39(107):1065-78.
- 153 Reolon LZ, Rigo L, Conto F, CÉ LC. Impacto da laserterapia na qualidade de vida de pacientes oncológicos portadores de mucosite oral. *Rev Odontol UNESP.* 2017;46(1):19-27.
- 154 Ribas PF, Savioli C, André M, Dias RB. Avaliação da abertura bucal em pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço. *Odonto.* 2011;19(38):99-104.
- 155 Ribeiro RA, Leitão RFC, Santana RO, Moura JFB, Lima V, Pinheiro R, et al. Oral Mucositis: pathogenesis and clinical management. *Rev Bras Oncol Clín.* 2008;5(15):18-24.
- 156 Rindge D. Laser therapy in cardiovascular disease. In: Hirschberg H, Madsen SJ, Wong BJ-F, Ilgner JFR, Gregory KW, et al. *Photonic Therapeutics and Diagnostics V; Proceedings of SPIE; Bellingham; 2009; v. 7161.*
- 157 Rosenthal DI, Trotti A. Strategies for managing radiation-induced mucositis in head and neck cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2009;19(1):29-34.
- 158 Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J, et al. Mucositis Study Section of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MAASC): Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *International Society for Oral Oncology. Cancer.* 2004;100 Suppl 9:2026-46.
- 159 Santos P, Messaggi AC, Mantesso A, Magalhães MHCG. Mucosite oral: perspectivas atuais na prevenção e tratamento. *Rev Gaucha Odontol.* 2009;57(3):339-

44.

160 Santos PSS, Soares LAV Jr. Medicina bucal: a prática na odontologia hospitalar. São Paulo: Santos; 2012.

161 São Paulo. Secretaria da Saúde. Manual de odontologia hospitalar [Internet]. São Paulo: Grupo Técnico de Odontologia Hospitalar; 2012 [citado 18 Abr 2022]. Disponível em: <https://www.saude.sp.gov.br/ses/perfil/profissional-da-saude/areas-tecnicas-da-sessp/saude-bucal/manual-de-odontologia-hospitalar>.

162 Sasada INV, Munerato MC, Gregianin LJ. Oral mucositis in children with cancer: literature review. RFO. 2013;18(3):345-50.

163 Schünemann H, Guyatt G, Oxman A. Criteria for using GRADE: criteria for applying or using GRADE (Document history). Utrecht: GRADE workshop; 2016.

164 Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. BMJ. 2008;336(7653):1106-10.

165 Sciubba JJ, Goldenberg D. Oral complications of radiotherapy. Lancet Oncol. 2006;7:175-83.

166 Scully C, Sonis ST, Diz PD. Oral mucositis. Oral Dis. 2006;12(3):229-241.

167 Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghera D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. The PRISMA-P Group. BMJ. 2015;350:g7647.

168 Shaw MJ, Kumar ND, Duggal M, Fiske J, Lewis DA, Kinsella T, et al. Oral management of patients following oncology treatment: literature review. Br J Oral Maxillofac Surg. 2000;38(5):519-24.

169 Silveira PC, Streck EL, Pinho RA. Evaluation of mitochondrial respiratory chain activity in wound healing by low-level laser therapy. J Photochem Photobiol B. 2007;86(3):279-82.

- 170 Simões A, Eduardo F, Luiz A, Campos L, Henrique P, Sá R, et al. Laser phototherapy as topical prophylaxis against head and neck cancer radiotherapy induced oral mucositis: comparison between low and high/low power lasers. *Lasers Surg Med*. 2009;41(4):264-70.
- 171 Siposan D, Lukacs A. Effect of low-level laser radiation in some rheological factors in human blood: an in vitro study. *J Clin Laser Med Surg*. 2000;18(4):185-95.
- 172 Siposan D, Lukacs A. Relative variation to received dose of some erythrocytic and leukocytic indexes of human blood as a result of low level laser radiation: an in vitro study. *J Clin Laser Med Surg*. 2001;19(2):89-103.
- 173 Soares RG, Farias LC, Menezes ASS, Silva CSO, Tabosa ATL, Chagas PVF, et al. Treatment of mucositis with combined 660- and 808-nm-wavelength low-level laser therapy reduced mucositis grade, pain, and use of analgesics: a parallel, single-blind, two-arm controlled study. *Lasers Med Sci*. 2018;33(8):1813-9.
- 174 Sonis ST, Eilers JP, Epstein JB, Le Veque FG, Liggett WH Jr, Mulagha MT et al. Validation of a new scoring system for the assesement of clinical trial research of oral mucositis induced by radiation or chemotherapy. *Mucositis Study Group Cancer* 1999;85(10):2103-13.
- 175 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;100(Suppl 9):1995-2025.
- 176 Sonis ST, Fey EG. Oral complications of cancer therapy. *Oncology*. 2002;16(5):680-6.
- 177 Sonis ST, Hashemi S, Epstein JB, Nair RG, Raber-Durlacher JE. Could the biological robustness of low-level laser therapy (Photobiomodulation) affect its use in the management of mucositis in head and neck cancer patients? *Oral Oncol*. 2016;54(1):7-14.

- 178 Sonis ST, O'Donnell KE, Popat R. The relationship between mucosal cyclooxygenase-2 (COX-2) expression and experimental radiation-induced mucositis. *Oral Oncol.* 2004;40(2):170–6.
- 179 Sonis ST. Mucositis: the impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. *Oral Oncol.* 2009;45(12):1015-20.
- 180 Sonis ST. Sonis ST. Oral mucositis. *Anticancer Drugs.* 2011;22(7):607-12.
- 181 Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer.* 2004;4(4):277-84.
- 182 Sonis ST. A biological approach to mucositis. *J. Support Oncol.* 2004; 2(1):21-32.
- 183 Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, Gentile T, Weisdorf D, Kewalramani T. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *N Engl J Med.* 2004;351(25):2590-8.
- 184 Spina LA. Low-level therapy in wound healing. *Braz J Enterostomal Therapy.* 2008;6(4):
- 185 Stern RH, Sogannaes RF. Laser beam on dental hard tissues. *J Dent Res.* 1964; 43:873.
- 186 Stokman MA, Spijkerevet FKL, Boezen HM, Schouten JP, Roodenburg JLN, de Vries EGE. Preventive intervention possibilities in radiotherapy- and chemotherapy-induced oral mucositis: results of meta-analyses. *J Dent Res.* 2006;85(8):690-700.
- 187 Sulieman M. An overview of the use of lasers in general dental practice: 2. Laser wavelengths, soft and hard tissue clinical applications. *Dent Update.* 2005;32(4):286-8.
- 188 Trucci VM, Veeck EB, Morosolli AR. Current strategies for the management of oral mucositis induced by radiotherapy or chemotherapy. Review. *Rev Odonto Cienc.* 2009;24(3):309-14.
- 189 Tunér J, Hode L. It is all in the parameters: a critical analysis of some well know negative studies on low-level laser therapy. *J Clin Laser Med Surg.* 1998;16(5):245-8.

- 190 União Internacional Contra o Câncer (UICC). International Union against Cancer: Introduction Global Cancer Control. Geneve: UICC; 2005.
- 191 Vidinsky B, Gal P, Toporcer T, Balogacova M, Hutnanova Z, Kilik R, et al. Effect of laser irradiation of diode laser on healing of surgical wounds in rats. *Rozhl Chir.* 2005;84(8):417-21.
- 192 Vieira FGK, Salles RK, Mannes P, Kami AA, Búrigo T, Geraldo APG, et al. Development and acceptance of an ice cream as food alternative for cancer patients. *J Culin Sci Tech.* 2018;18(2):89-97.
- 193 Vigarios E, Epstein JB, Sibaud V. Oral mucosal changes induced by anticancer-targeted therapies and immune checkpoint inhibitors. *Support Care Cancer.* 2017;25:1713–39.
- 194 Villa A, Sonis ST. Mucositis: pathobiology and management. *Curr Opin Oncol.* 2015;27(3):159-64.
- 195 Villadolid J, Amin A. Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities. *Transl Lung Cancer Res.* 2015;4(5):560–75.
- 196 Vitale MC, Modaffari C, Decembrino N, Zhou FX, Zecca M, Deabianis P. Preliminary study in a new protocol for the treatment of oral mucositis in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and chemotherapy (CT). *Lasers Med Sci.* 2017;32(6):1423–8.
- 197 Volpato LER, Silva TC, Oliveira TM, Sakai VT, Machado MAAM. Mucosite bucal radio e quimioinduzida. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2007;73(4):562-8.
- 198 Wang C, Liu XQ, Hou JS, Wang JN, Huang HZ. Molecular mechanisms of chemoresistance in oral cancer. *Chin J Dent Res.* 2016;19(1):25-33.
- 199 Wardley AM, Jayson GC, Swindell R, Morgenstern GR, Chang J, Bloor R. Prospective evaluation of oral mucositis in patients receiving myeloablative conditioning regimens and haemopoietic progenitor rescue. *Br J Haematol.*

2000;110(2):292-9.

200 Weir GM, Liwski RS, Mansour M. Immune modulation by chemotherapy or immunotherapy to enhance cancer vaccines. *Cancers (Basel)*. 2011;3(3):3114-42.

201 Wong PC, Dodd MJ, Miaskowisc C, Paul SM, Banck KA, Shiba GH, et al. Mucositis pain induced by radiation therapy: prevalence, severity, and use of self-care behaviors. *J Pain Symptom Manage*. 2006;32(1):27-37.

202 Wong SF, Wilder-Smith P. Pilot study of laser effects on oral mucositis in patients receiving chemotherapy. *Cancer J*. 2002;8(3):247-54.

203 World Health Organization (WHO). Handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva: World Health Organization; 1979. p. 15–22.

204 Worthington HV, Clarkson JE. Prevention of oral mucositis and oral candidiasis for patients with cancer treated with chemotherapy: Cochrane Systematic Review. *J Dent Educ*. 2002;66(8):903-11.

205 Zadik Y, Arany PR, Fregnani ER, Bossi P, Antunes HS, Bensadoun RJ, et al. Systematic review and guidelines of photobiomodulation for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2019;27(10):3969-83.

206 Zecha JAEM, Raber-Durlacher JE, Laheij AMGA, Westermann AM, Epstein JB, de Lange J, et al. The impact of the oral cavity in febrile neutropenia and infectious complications in patients treated with myelosuppressive chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2019;27(10):3667–9.

Anexo

**unesp**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Botucatu

Telefone: (14) 3880.1608/3880.1609

E-mail secretaria: cep@fmb.unesp.br/graziela@fmb.unesp.br

Endereço: Chácara Buttignolli s/n – Rubião Júnior – Botucatu – SP

CEP: 18618-970



Registrado na CONEP em 30/04/1997

Ofício nº 071/2018 – CEP-FMB/UNESP

Botucatu, 11 de setembro de 2018.

Prezada Senhor,

Conforme apresentado ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu, o Projeto de Pesquisa intitulado: "Tratamento das mucosites com laser de baixa potência em pacientes oncológicos: Revisão Sistemática", a ser conduzido pela pesquisadora Adriana Regina Cruz, orientado por Vossa Senhoria, informo que não há necessidade de parecer ético pelo sistema CEP/CONEP, por trata-se de elaboração de protocolo a partir de revisão sistemática, em conformidade ao artigo 1º da Resolução nº 510, emitido pela CONEP, em 07 de abril de 2016

Atenciosamente,

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "He Wolf", is written above the printed name of the professor.

Profa. Dra. Silvana Andrea Molina Lima
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP

Ilustríssimo Senhor

Prof. Titular Antônio José Maria Cataneo

Orientador – Cirurgia e Ortopedia

Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP

Atribuições do cirurgião-dentista em ambiente hospitalar (SECRETARIA DA SAÚDE, 2012):

- Cuidado ao paciente cuja doença sistêmica possa ser fator de risco para agravamento e/ou instalação de doença bucal, ou cuja doença bucal possa ser fator de risco para agravamento e/ou instalação de doença sistêmica.
- Participação nas decisões da equipe multiprofissional, incluindo internação, diagnóstico, solicitação de exames, prescrição, intervenção odontológica, acompanhamento e alta, conforme Resolução CFO-003/99 (art. 6º) sendo responsável por tomada de decisão em intervenção na cavidade bucal em consonância com essa equipe.
- Realização de registro e acesso em prontuário do paciente, em consonância com as normativas do hospital.
- Internar, atender e dar alta aos pacientes que necessitem de resguardo hospitalar para atendimento cirúrgico-odontológico.
- Orientações das ações em saúde bucal e supervisão da equipe sob sua responsabilidade.

Apêndice

Sugestão de Protocolo da Fotobiomodulação para Mucosite Oral

- Utilização do Laser de Baixa Intensidade com comprimento de onda de 660nm (laser vermelho) e 808nm (laser infravermelho) ou em associação com modo contínuo de emissão da luz.
- Potência do aparelho laser: 100mW
- Dose de energia entregue ao tecido afetado (janela terapêutica): 2 a 4J
- Tempo: 20 a 40 segundos de exposição
- Nº de sessões: 3 a 5 sessões por semana
- Regiões irradiadas da cavidade bucal: áreas afetadas pela MO
- Local de realização do procedimento: à beira leito do paciente, em ambulatórios e à domicílio, respeitando os critérios de biossegurança.

Esquema de busca dos estudos nas bases de dados:

Mucosite Oral

Terapia Antineoplásica

Fotobiomodulação + Laser de Baixa Intensidade

Não colocamos: Prevenção + Tratamento

OBSERVAÇÃO: Filtro – Período do início e da atualização da busca dos estudos nas bases de dados: 18/06/2020 a 04/04/2022

DECS

Lilacs- 13 resultados (18/06/2020)

Biblioteca Virtual da Saúde (Lilacs) - 1 resultado (31/09/2021)

Total=14

(Stomatitis Quimioterapia OR Estomatitis OR Estomatite OR Mucosite Oral) AND (Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols OR Protocolos de Quimioterapia Combinada Antineoplásica OR Antineoplásicos Combinados OR Combinações de Antineoplásicos OR Combinações de Medicamentos Anticâncer OR Protocolos de Quimioterapia Antineoplásica OR Protocolos de contra o Câncer) AND (photobiomodulation OR Fotobiomodulação OR Low-Level Light Therapy OR Terapia

por Luz de Baja Intensidad OR Terapia com Luz de Baixa Intensidade OR Bioestimulação a Laser OR Irradiação a Laser de Baixa Intensidade OR Irradiação a Laser de Baixa Potência OR LLLT OR Terapia a Laser de Baixa Intensidade OR Terapia a Laser de Baixa Potência)

MESH

Cinhal- 2 resultados (18/06/2020)

Cinhal- nenhum resultado (31/09/2021)

Total= 2

PubMed- 33 resultados (18/06/2020)

PubMed- 9 resultados (31/09/2021)

Total= 42

Embase- 207 resultados (18/06/2020)

Embase- 4 resultados (31/09/2021)

Total= 211

Scopus- 22 resultados (18/06/2020)

Scopus- 2 resultados (31/09/2021)

Total= 24

Cochrane- 3 resultados (18/06/2020)

Cochrane- nenhum resultado (31/09/2021)

Total= 3

WOS- 1 resultado (18/06/2020)

WOS- nenhum resultado (31/09/2021)

Total= 1

(Stomatitis OR Stomatitides OR “Oral Mucositis” OR “Mucositides, Oral” OR “Oral Mucositides” OR Oromucositis OR Oromucositides OR “Mucositis, Oral”) AND (“Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols” OR “Combined Antineoplastic

Agents" OR "Antineoplastic Agents, Combined" OR "Agent, Combined Antineoplastic" OR "Agents, Combined Antineoplastic" OR "Antineoplastic Agent, Combined" OR "Combined Antineoplastic Agent" OR "Antineoplastic Combined Chemotherapy Regimens" OR "Drug Combinations, Antineoplastic" OR "Anticancer Drug Combinations" OR "Anticancer Drug Combination" OR "Drug Combination, Anticancer" OR "Drug Combinations, Anticancer" OR "Antineoplastic Drug Combinations" OR "Antineoplastic Drug Combination" OR "Combinations, Antineoplastic Drug" OR "Drug Combination, Antineoplastic" OR "Antineoplastic Chemotherapy Protocols" OR "Antineoplastic Chemotherapy Protocol" OR "Chemotherapy Protocol, Antineoplastic" OR "Protocol, Antineoplastic Chemotherapy" OR "Protocols, Antineoplastic Chemotherapy" OR "Cancer Chemotherapy Protocols" OR "Cancer Chemotherapy Protocol" OR "Chemotherapy Protocol, Cancer" OR "Chemotherapy Protocols, Cancer" OR "Protocol, Cancer Chemotherapy" OR "Protocols, Cancer Chemotherapy" OR "Chemotherapy Protocols, Antineoplastic") AND (photobiomodulation OR "Low-Level Light Therapy" OR "Light Therapies, Low-Level" OR "Light Therapy, Low-Level" OR "Low Level Light Therapy" OR "Low-Level Light Therapies" OR "Therapies, Low-Level Light" OR "Therapy, Low-Level Light" OR "Photobiomodulation Therapy" OR "Photobiomodulation Therapies" OR "Therapies, Photobiomodulation" OR "Therapy, Photobiomodulation" OR LLLT OR "Laser Therapy, Low-Level" OR "Laser Therapies, Low-Level" OR "Laser Therapy, Low Level" OR "Low-Level Laser Therapies" OR "Laser Irradiation, Low-Power" OR "Irradiation, Low-Power Laser" OR "Laser Irradiation, Low Power" OR "Low-Power Laser Therapy" OR "Low Power Laser Therapy" OR "Laser Therapy, Low-Power" OR "Laser Therapies, Low-Power" OR "Laser Therapy, Low Power" OR "Low-Power Laser Therapies" OR "Low-Level Laser Therapy" OR "Low Level Laser Therapy" OR "Low-Power Laser Irradiation" OR "Low Power Laser Irradiation" OR "Laser Biostimulation" OR "Biostimulation, Laser" OR "Laser Phototherapy" OR "Phototherapy, Laser")

Clinical Trials.gov- 19 estudos

Total com duplicatas- 281 resultados (18/06/2020)

Total com duplicatas- 16 resultados (31/09/2021)

Total com duplicatas- 19 resultados (04/04/2022)

Total= 316

Duplicatas- 55 resultados (18/06/2020)

Duplicatas- não (31/09/2021)

Duplicatas- 1 resultado (04/04/2022)

TOTAL SEM DUPLICATAS- 226 resultados (18/06/2020)

TOTAL SEM DUPLICATAS- 16 resultados (31/09/2021)

TOTAL SEM DUPLICATAS- 18 resultados (04/04/2022)

TOTAL= 260

Gerenciador de referências utilizado: EndNote Online

TOTAL SEM DUPLICATAS- 226 resultados (18/06/2020) + 16 resultados (31/09/2021) + 18 resultados (04/04/2022)

TOTAL= 260

- 138 excluídos por título (18/06/2020) + 9 (31/09/2021) + 14 (04/04/2022) = 161
- 54 excluídos por resumo (18/06/2020) + 5 (31/09/2021) + 3 (04/04/2022) = 62
- 34 para serem lidos na íntegra (18/06/2020) + 2 (31/09/2021) + 1 (04/04/2022) = 37