

UNILEÃO - CENTRO UNIVERSITÁRIO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

HEITOR GUEDES RIBEIRO
MARIA VITORIA DE MORAES MIRANDA

FOTOBIMODULAÇÃO E SEUS EFEITOS SOBRE A MUCOSITE ORAL:

Revisão Integrativa

Juazeiro do Norte - CE

2024

HEITOR GUEDES RIBEIRO
MARIA VITORIA DE MORAES MIRANDA

FOTOBIMODULAÇÃO E SEUS EFEITOS SOBRE A MUCOSITE ORAL:

Revisão Integrativa

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Odontologia do Centro Universitário Doutor Leão Sampaio, como pré-requisito para obtenção do grau de Bacharel.

Orientador(a): Profa. Dra. Simone Scandiuzzi Francisco

JUAZEIRO DO NORTE-CE
2024

MARIA VITÓRIA DE MORAES MIRANDA / HEITOR GUEDES RIBEIRO

**FOTOBIMODULAÇÃO E SEUS EFEITOS SOBRE A MUCOSITE ORAL:
REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Coordenação do Curso de Graduação em
Odontologia do Centro Universitário Doutor Leão
Sampaio, como pré-requisito para obtenção do grau
de Bacharel.

Aprovado em 01/07/2024.

BANCA EXAMINADORA

**PROFESSOR(A) DOUTOR (A) SIMONE SCANDIUZZI FRANCISCO
ORIENTADOR (A)**

**PROFESSOR(A) DOUTOR (A) ANA LUIZA DE AGUIAR R MARTINS
MEMBRO EFETIVO**

**PROFESSOR (A) MESTRE ISAAC DE SOUSA ARAÚJO
MEMBRO EFETIVO**

FOTOBIMODULAÇÃO E SEUS EFEITOS SOBRE A MUCOSITE ORAL:

Revisão Integrativa

RESUMO

A mucosite oral representa uma das complicações mais graves devido ao tratamento antineoplásico e que ainda não possui um tratamento definitivo. Resultante da radioterapia em áreas como cabeça e pescoço e da quimioterapia, essa condição provoca uma resposta inflamatória na mucosa oral, podendo levar a sintomas como sangramento, eritema localizado, ulcerações, e formação de exsudato, bem como propiciar superinfecções locais. Atualmente, a abordagem terapêutica recomendada para essa patologia é a fotobiomodulação por meio da laserterapia de baixa intensidade. Diante do exposto esse trabalho teve como objetivo avaliar o efeito da terapia laser de baixa intensidade na prevenção e tratamento da mucosite oral em pacientes oncológicos através de uma revisão integrativa. Realizou-se uma busca bibliográfica utilizando as principais bases de dados eletrônica Public Medline (PubMed), BVS, MEDLINE no idioma inglês. Foram selecionados 3790 artigos publicados entre os anos de 2010 a 2023, após aplicados os critérios de inclusão foram excluídos 3296, ficando 494 artigos. Destes, 234 foram excluídos por distanciamento do tema, obtendo 260 artigos. Dos 260 artigos, 223 foram excluídos por serem duplicados, totalizando 37 artigos. Conclui-se que a mucosite oral exerce um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes. A terapia com laser de baixa intensidade surge como uma abordagem promissora para a prevenção e redução dessa inflamação. Protocolos preventivos utilizando laser foram sugeridos na literatura para pacientes sob radioterapia de cabeça e pescoço, bem como para aqueles submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). No entanto, para pacientes em quimioterapia, apesar dos resultados promissores, ainda não há um protocolo totalmente estabelecido, indicando a necessidade de mais estudos para sua padronização.

Palavras-chave: Fotobiomodulação; Câncer; Laser Terapia de Baixa Intensidade; Mucosite Oral.

ABSTRACT

Heitor Guedes Ribeiro¹
Maria Vitoria De Moraes Miran²
Simone Scanduzzi Francisco³

Oral mucositis represents one of the most severe complications due to antineoplastic treatment and still lacks a definitive treatment. Resulting from radiotherapy in areas such as the head and neck and chemotherapy, this condition triggers an inflammatory response in the oral mucosa, leading to symptoms such as bleeding, localized erythema, ulcerations, and exudate formation, as well as promoting local superinfections. Currently, the recommended therapeutic approach for this pathology is photobiomodulation through low-level laser therapy. In light of this, this study aimed to evaluate the effect of low-level laser therapy in the prevention and treatment of oral mucositis in oncology patients through an integrative review. A literature search was conducted using the main electronic databases PubMed, BVS, and MEDLINE in the English language. A total of 3790 articles published between 2010 and 2023 were selected, and after applying inclusion criteria, 3296 were excluded, leaving 494 articles. Of these, 234 were excluded due to topic distance, resulting in 260 articles. Out of the 260 articles, 223 were excluded as duplicates, totaling 37 articles. It is concluded that oral mucositis significantly impacts the quality of life of patients. Low-level laser therapy emerges as a promising approach for prevention and reduction of this inflammation. Preventive protocols using laser have been suggested in the literature for patients undergoing head and neck radiotherapy, as well as for those undergoing hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). However, for patients undergoing chemotherapy, despite promising results, there is still no fully established protocol, indicating the need for further studies for standardization.

Keyword: Photobiomodulation; Cancer; Low Intensity Laser Therapy; Oral Mucositis.

¹ Graduando do curso de Odontologia do Centro Universitário Dr. Leão Sampaio – e-mail: heitor13gr@gmail.com

² Graduando do curso de Odontologia do Centro Universitário Dr. Leão Sampaio – e-mail: mariavmmiranda@hotmail.com

³ Docente do curso de Odontologia do Centro Universitário Dr. Leão Sampaio

INTRODUÇÃO

O câncer (CA) é uma das principais causas de morte em todo o mundo. O crescimento do tumor pode ser benigno ou maligno. O tumor maligno se dá por uma proliferação anormal de células com risco de se espalhar para outros órgãos adjacentes, já o benigno não se espalha para outras partes do corpo. Então há necessidade de ser detectado precocemente, para que seja estabelecido um tratamento adequado e assim aumentar a expectativa de vida (Wang; Lei; Han, 2018).

Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), no Brasil, foram estimados 704 mil novos casos para cada ano do triênio 2023-2025. Estima-se também que no ano de 2023, surjam 39.550 novos casos de CA de cabeça e pescoço, incluindo de cavidade oral, tireoide e laringe. Os principais tratamentos contra essa doença são: a quimioterapia isolada (QM), radioterapia (RT), quimioterapia e radioterapia combinadas e o transplante de células hematopoiéticas (TCTH). A quimioterapia é caracterizada como um tratamento agressivo com muitos efeitos colaterais, no qual medicamentos são administrados de forma oral e endovenosa. Já a radioterapia se dá pela exposição do paciente à radiação ionizante que pode ser bastante nociva a ele (Araújo *et al.*, 2021).

O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) é um procedimento médico que visa substituir células danificadas por células saudáveis. Estas células-tronco desempenham um papel fundamental na produção de todas as células sanguíneas. O TCTH é utilizado no tratamento de uma variedade de doenças, incluindo leucemia, linfoma e certas anemias graves (Antunes *et al.*, 2013).

A principal função das terapias antineoplásicas é a destruição das células malignas, preferencialmente quando estão na fase de mitose, porém outras células no organismo (mucosa bucal e gastrointestinal, medula e pele) também possuem grau de atividade mitótica semelhantes as células neoplásicas, e estão propensas a desenvolver efeitos secundários frente aos agentes antineoplásicos. Essa terapia antineoplásica pode gerar manifestações orais na mucosa do paciente como xerostomia, osteoradionecrose, candidíase e mucosite (Araújo *et al.*, 2021).

A mucosite oral (OM) é uma complicação debilitante da quimioterapia de altas doses (QT), radioterapia de cabeça e pescoço (RT) e transplante de células-tronco hematopoiéticas

(TCTH), sendo considerada uma das alterações bucais mais graves do tratamento antineoplásico. Devido as altas doses de quimioterapia, a mucosa oral tem uma resposta inflamatória que pode desencadear sangramento, eritema localizado, apresentar úlceras e formação de exsudato e/ou superinfecção localizada. Sonis (2004) propôs que o desenvolvimento da mucosite oral ocorre em 5 fases biológicas que o autor denominou como: (1) fase de iniciação; (2) fase inflamatória ou de resposta inicial ao dano; (3) fase epitelial ou amplificação da sinalização; (4) fase de ulceração; e (5) cicatrização. Já a Organização Mundial da Saúde (OMS), classifica em 0 a 4, subdividindo da seguinte forma: onde o score 1 Apresenta-se como uma irritação ou eritema, sem dor; score 2- Eritema e presença de lesões ulcerativas permitindo uma dieta sólida. Essas lesões ulcerativas não são extensas e causam dor leve; a deglutição de sólidos ainda é possível; score 3- Lesões ulcerativas limitando o paciente a uma dieta líquida. As úlceras são extensas, as gengivas são marcadamente edematosas e a saliva é muito espessa; há dor moderada e apenas líquidos podem ser engolidos; score 4- Ulceração profunda onde muitas vezes a alimentação oral já não é possível (Leite *et al.*, 2015).

Além das diversas modificações negativas na qualidade de vida e nas atividades fisiológicas do paciente, como dificuldade de deglutição, mastigação e fala, a mucosite oral – dependendo de sua gravidade – também pode resultar em aumento do tempo de internação, aumento de consultas no setor de emergência, aumento da necessidade de cuidados especiais e suporte, aumento da necessidade do uso de anti-inflamatórios e nutrição parenteral. Quando associados, esses fatores podem promover um considerável aumento no custo econômico do tratamento (Brandão *et al.*, 2024). Embora a mucosite oral não possa ser completamente prevenida, muitas estratégias preventivas e de tratamento podem ajudar a diminuir a incidência, gravidade e duração da mucosite oral.

A terapia de fotobiomodulação (FBM), anteriormente conhecida como terapia a laser de baixa intensidade (LLLT), é a aplicação de lasers ou fontes de luz não coerentes, para influenciar benéficamente o metabolismo celular. A LLLT é um tratamento não térmico, em que os níveis de energia e potência associados não promovem efeitos adversos de aquecimento ou danos celulares mecânicos. O FBM ativa cromóforos endógenos, provocando eventos fotofísicas e fotoquímicas envolvendo diversas vias biológicas que fornecem resultados terapêuticos clínicos favoráveis. O FBM estimula e promove processos teciduais positivos, como cicatrização de feridas, regeneração e respostas imunológicas, e medeia

processos teciduais negativos, como inflamação, dor e respostas imunológicas intensas (Courtois *et al.*, 2021, Cronshaw *et al.*, 2020)

Diante disso, a proposta deste trabalho foi avaliar, através de uma revisão integrativa, o efeito da terapia de laser de baixa intensidade na prevenção e no tratamento da mucosite oral em pacientes oncológicos.

2 METODOLOGIA

DESCRIÇÃO DO ESTUDO

Esse estudo realizou uma revisão integrativa sobre a eficiência e os diferentes parâmetros usados na terapia fotodinâmica para o tratamento da mucosite oral.

PERGUNTA NORTEADORA DA REVISÃO INTEGRATIVA

Para abordar o objetivo deste relato de caso foi desenvolvido uma revisão de literatura integrativa através da seguinte pergunta: A fotobiomodulação é eficaz no tratamento da mucosite oral?

CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO PARA A REVISÃO DE LITERATURA

Os seguintes critérios de elegibilidade foram escolhidos: (1) artigos originais; (2) estudos clínicos randomizados; (3) estudos clínicos; (4) artigos publicados em inglês, (5) estudos que utilizaram laser de baixa potência ou LED.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO PARA A REVISÃO DE LITERATURA

Os seguintes critérios de exclusão foram escolhidos: (1) dados não publicados, cartas ao editor e revisões de literatura e sistemáticas (2) artigos publicados em outra língua que não seja o inglês, (3) casos clínicos, (4) estudos in vitro, (5) estudos com parâmetros insuficientes, (6) estudos em animais.

ESTRATÉGIA DE BUSCA

Como estratégia inicial foi realizado uma busca bibliográfica utilizando as principais bases de dados eletrônica Public Medline (PubMed), BVS, MEDLINE com artigos publicados no período entre 2010 a 2023, incluindo as seguintes palavras-chaves: Photobiomodulation, Low level, LED; Cancer; Stomatitis; e Oral mucositis, essas palavras foram combinadas utilizando os operadores booleanos “AND” e “OR”.

RESULTADOS DA BUSCA

A busca eletrônica nos bancos de dados resultou em 3790 artigos. Após aplicados os critérios de inclusão, foram excluídos 3296, ficando 494 artigos. Destes, 234 foram excluídos por distanciamento do tema, obtendo 260 artigos. Dos 260 artigos, 223 foram excluídos por serem duplicados, totalizando 37 artigos. (Figura 1).

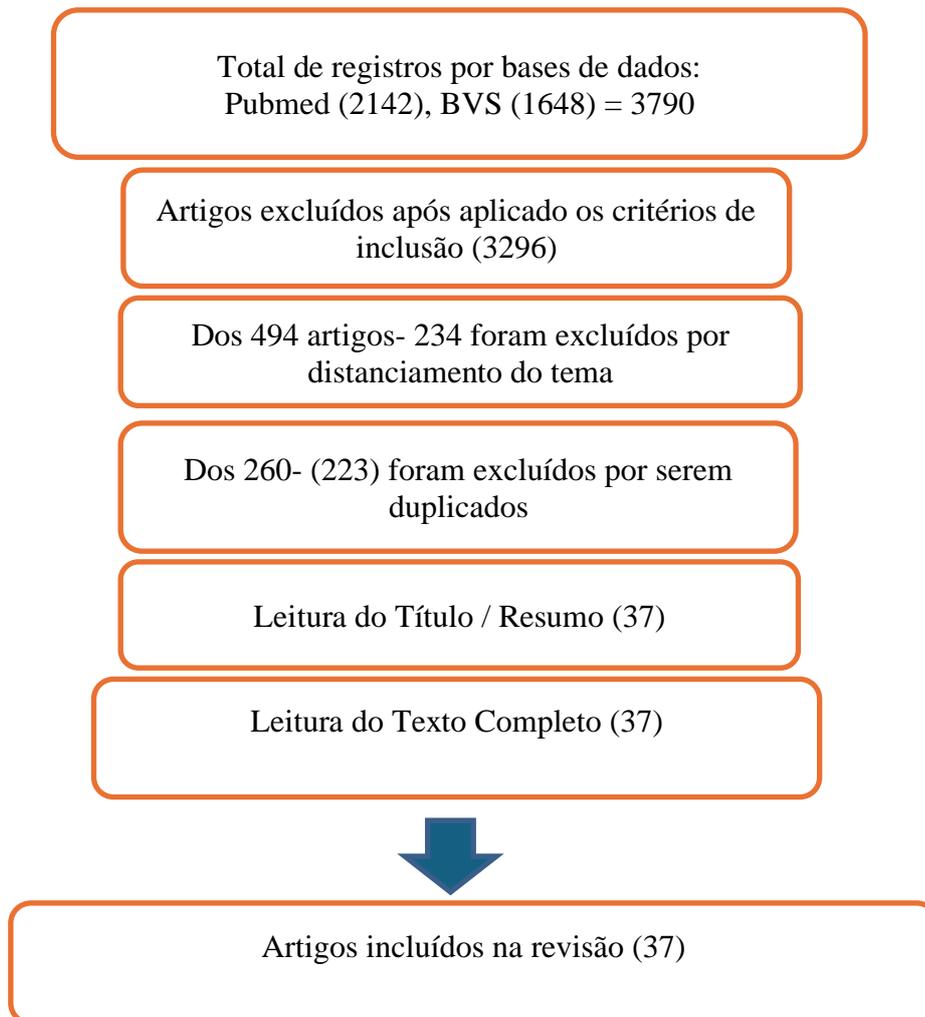


FIGURA 1 – Fluxograma descritivo do percurso metodológico para a identificação dos artigos da revisão integrativa (2010-2023).

Fonte: próprio autor

3 RESULTADOS

QUADRO 1- Estudo clínicos randomizados sobre o efeito da fotobiomodulação na prevenção/tratamento da mucosite oral.

	<i>Autores/ Ano</i>	<i>Modalidad e tratamento câncer</i>	<i>Tipo de câncer</i>	<i>Nº de pacientes</i>	<i>Grupos de tratament o</i>	<i>PBM/ fonte</i>	<i>Comprimen to de onda</i>	<i>Potência</i>	<i>Tempo</i>	<i>Resultado/ Conclusão</i>
1)	<i>Carvalho, et al., (2022)</i>	<i>RT ou QT</i>	<i>Carcino espinocelul ar de cabeça e pescoço</i>	53	2 grupos	<i>G1: Placebo G2: Terapia de laser de baixa potência (LLLT)</i>	660nm	100mW	<i>Semanalmente durante toda radioterapia ou quimioterapia</i>	<i>Conluio-se que a LLLT contribuiu para melhora na qualidade de vida dos pacientes tratados com radioterapia isolada ou associada com quimio e cirurgia</i>
2)	<i>Kunh- Dall' Magro et al., (2022)</i>	<i>RT</i>	<i>Câncer Cabeça e pescoço (CCP)</i>	80	3 grupos	<i>G1: laser vermelho G2: laser infravermelho G3: laser infravermelho e vermelho combinados</i>	<i>G1: 660nm G2:810nm G3:660nm + 810nm</i>	<i>Grupos com 100 mW e 6 J/cm².</i>	<i>Foram aplicados, diariamente, em todos os grupos por 42 dias</i>	<i>Conclui-se que no grupo que recebeu os dois lasers combinados apresentou menores escores de mucosite oral do que em relação aos grupos aplicados isoladamente.</i>
3)	<i>Guimarães et al., (2021)</i>	<i>QT com metotrexat o</i>	<i>Leucemia linfoblástica aguda</i>	80	2 grupos	<i>G1: terapia de laser de baixa potência (LLLT) G2: Terapia com diodo emissor de luz (LEDT)</i>	<i>Grupos com 660 nm</i>	<i>G1: 100 mW G2: 5 mW</i>	<i>Foram aplicados diariamente desde o primeiro dia de ciclo quimioterápico e terminou quando tiveram alta</i>	<i>Conclui-se então que o uso da LEDT é uma alternativa segura e de baixo custo que apresenta efeito equivalente ao LLLT na prevenção de mucosite oral.</i>
4)	<i>RamosyPinto et al., (2021)</i>	<i>QT</i>	<i>Pacientes com tumor maligno</i>	60	2 grupos	<i>G1: Terapia de fotobiomodulação</i>	<i>G1: 660 nm G2: 810 +</i>	<i>G1: 100 mW G2: 2000mW</i>	<i>Foram realizados diariamente por, iniciando no</i>	<i>Os dois protocolos foram igualmente eficazes na prevenção da mucosite oral,</i>

			hematológico que fizeram transplante de células tronco hematopoiéticas			intraoral (IOPBM) G2: Terapia de fotobiomodulação extraoral (EOPBM)	980 nm		primeiro dia de condicionamento e finalizado no quinto dia após o transplante.	sendo o EOPBM sendo mais vantajoso pois tem sessões mais curtas.
5)	Lai et al., (2021)	QT Crioterapia	Câncer sólido e hematológico	1.830	Grupos variados	Receberam crioterapia isoada; LLLT isolado; Tratamento habitual; LLLT + crioterapia combinados	660 nm	40mW	Foram aplicados por cinco dias consecutivos	Conclui-se que os efeitos da crioterapia, LLLT e crioterapia combinadas são todos benéficos para a redução MO grave.
6)	Soares et al., (2021)	QT	Leucemia	60	2 grupos	G1: Laser vermelho G2: tratamento com andiroba orabase	660 nm	100 mW	O grupo laser foi submetido diariamente e o grupo andiroba foram submetidos a 4 aplicações diárias.	O óleo de andiroba diminuiu a gravidade da MO e aliviou a dor reduzindo mais a gravidade dos sintomas, em comparação com o grupo laser.
7)	Martins et al., (2021)	RT	Câncer cabeça e pescoço	48	2 grupos	G1: Fotobiomodulação + cuidado bucal preventivo G2: Apenas cuidado bucal preventivo	660nm	25mW	Foram submetidos 5 vezes por semana durante o período de tratamento	Conclui-se que a fotobiomodulação é eficaz na prevenção de tratamento da MO grave
8)	Carvalho et al., (2020)	RT	Câncer em cavidade oral, orofaringe e nasofaringe	73	3 grupos	Os três grupos receberam protocolos de fotobiomodulação	Grupos com 660nm	G1 e G3: 15mW G2: 25mW	Os pacientes do grupo 1 e 2 receberam sessões diárias durante 5 dias por semana até o fim do tratamento.	Conclui-se que os grupos 2 e 3 tiveram resultados parecidos, mas o grupo 1 teve melhor capacidade de retardar a a mucosite oral grau II.

			<i>e</i>						<i>J á os pacientes do grupo 3 foram tratados 5 dias por semana mas só quando desenvolveram grau II de MO</i>	
9)	<i>Tomazjčević et al., (2020)</i>	<i>QT</i>	<i>Câncer hematológico e câncer sólido</i>	79	3 grupos	<i>Receberam fotobiomodulação com laser com laser em diferentes configurações</i>	810 nm	<i>G1 e G3: 250 mW G2: 500 mW</i>	<i>Receberam 4 sessões de fotobiomodulação ao longo de 6 dias.</i>	<i>Conclui-se que a fotobiomodulação é um meio aceitável para o tratamento da OM induzida por quimioterapia em pacientes pediátricos.</i>
10)	<i>Lavaea et al., (2020)</i>	<i>QT</i>	<i>Não informado</i>	15	2 grupos	<i>G1: PDT G2: controle</i>	660 nm	25 mW	<i>A intervenção começa a partir da primeira manifestação de MO</i>	<i>De acordo com os resultados, conclui-se que a terapia fotodinâmica pode melhorar as lesões de MO.</i>
11)	<i>Legouté et al., (2019)</i>	<i>QT e RT</i>	<i>Câncer cabeça e pescoço</i>	83	2 grupos	<i>G1: Laser vermelho G2: Controle</i>	658 nm	100 mW	<i>Foram irradiados 1 vez por dia, 5 dias da semana durante o tratamento RT.</i>	<i>Conclui-se que o laser foi eficaz no manejo da dor dos pacientes.</i>
12)	<i>Martins et al., (2019)</i>	<i>QT e RT</i>	<i>Câncer cabeça e pescoço</i>	50	2 grupos	<i>G1: Laser vermelho G2: Controle</i>	660 nm	25 mW	<i>Foram irradiados 3 vezes por semana até o final do tratamento.</i>	<i>Conclui-se então que a utilização da laser terapia auxilia durante o tratamento e na prevenção da MO, principalmente na mais grave.</i>
13)	<i>Marín-Conde et al., (2018)</i>	<i>QT e RT</i>	<i>Câncer cabeça e pescoço</i>	26	2 grupos	<i>G1: Laser vermelho G2: Controle</i>	940 nm	0,5 W	<i>Um total de 12 consultas onde o laser foi aplicado em doze pontos da mucosa bucal</i>	<i>Conclui-se que a fotobiomodulação com LLLT reduz a incidência e a gravidade da mucosite em pacientes tratados com radio/quimioterapia.</i>
14)	<i>Soares et al., (2018)</i>	<i>RT</i>	<i>Carcinoma espinocelul</i>	42	2 grupos	<i>GG1:</i>	<i>G1: 660nm +</i>	<i>Grupos com 100 mW</i>	<i>Os pacientes de ambos os grupos</i>	<i>Conclui-se então que o grupo que recebeu a</i>

			ar oral (CEC)			Laser vermelho e infravermelho G2: Laser vermelho	808nm G2: 660 nm		receberam o laser 2 vezes por semana.	combinação de raios vermelhos e infravermelhos reduziu o grau de MO.
15)	Gobbo et al., (2018)	QT	Câncer hematológico	101	2 grupos	G1: Terapia com laser G2: Grupo placebo	660 e 970 nm combinado s	Com potência de 3,2W	O grupo laser foram tratados por quatro dias consecutivos	Conclui-se então que o tratamento de laser é seguro e viável para crianças afetadas por MO pois acelera a recuperação da mucosa e reduz a dor
16)	Silva et al., (2017)	QT	Pacientes oncológicos pediátricos	29	2 grupos	G1: Terapia fotodinâmica com laser vermelho G2: Foi submetido a laser terapia de baixa potência	Grupos com 660 nm	100 mW	O tratamento durou 7 dias	Conclui-se que os dois tratamentos apresentaram resultados satisfatórios na redução da dor
17)	Antunes et al., (2017)	QT e RT	Câncer cabeça e pescoço	94	2 grupos	G1: Laser com diodo InGaAIP G2: Grupo placebo	660 nm	100 mW	O LLLT consistiu em uma sessão por dia que durou em média 45,7 dias.	Esse estudo mostra que a LLLT pode melhorar a sobrevivência desses pacientes.
18)	Salvador et al., (2017)	QT	Câncer hematológico	51	2 grupos	G1: Laser diodo InGaAIP G2: Grupo controle	660nm	40mW	O tratamento de ambos os grupos teve duração de 20 dias	Conclui-se então que a fotobiomodulação na mucosa oral em pacientes submetidos a TCTH contribuiu para redução da gravidade da MO.
19)	Medeiros et al., (2016)	QT	Leucemia /Osteosarc oma	15	1 Grupo	1: Luz infra vermelho	660nm	100mW	Diariamente por 8 dias	LLLT+PCT teve maior efeito terapeutico para redução do grau de mucosite
20)	Amadori et al., (2016)	QT	Leucemia/ Tumores	123	2 Grupos	GA: LLLT GB: Placebbo	830nm	150mW	Diariamente por 7 dias	LLLT mostrou eficácia na redução da dor mas não no

			<i>sólidos</i>							<i>grau de MO</i>
21)	<i>Ferreira et al., (2016)</i>	<i>TCTH</i>	<i>Câncer hematológico</i>	35	2 grupos	<i>G1: LLLT G2: Laser simulado</i>	650nm	100mW	<i>Diariamente por 14 dias</i>	<i>O LLLT mostrou-se eficaz na prevenção de MO grave em pacientes submetidos a TCTH</i>
22)	<i>Soto et al., (2015)</i>	<i>TCTH</i>	<i>Neuroblastoma</i>	24	2 grupos	<i>G1: LLLT G2: Não recebeu</i>	<i>G1: 685nm G2: 830nm</i>	<i>1: 35mW 2: 80mW</i>	<i>Quatro vezes por semana por 22 dias</i>	<i>O protocolo combinado de aplicação intra e extraoral de LLLT pode reduzir a gravidade da MO em pacientes pediátricos submetidos a TCTH</i>
23)	<i>Oton-Leite et al., (2015)</i>	<i>QT e RT</i>	<i>Cabeça e pescoço</i>	30	2 grupos	<i>G1: LLLT G2: Laser simulado</i>	660nm	25mW	<i>3 vezes por semana durante 7 semanas</i>	<i>A LLLT mostrou eficácia na redução da gravidade da MO induzida por quimiorradioterapia</i>
24)	<i>Gautam et al., (2015)</i>	<i>RT</i>	<i>Cabeça e pescoço</i>	46	2 grupos	<i>G1: Laser G2: Placebo</i>	632,8nm	24mW	<i>5 vezes por semana por 6,5 semanas</i>	<i>A LLLT diminuiu a gravidade da MO e da dor oral em pacientes idosos com CCP</i>
25)	<i>Silva et al., (2014)</i>	<i>TCTH e QT</i>	<i>Câncer hematológico</i>	30	2 grupos	<i>G1: Laser G2: Placebo</i>	660nm	40mW	<i>Durante 7 dias</i>	<i>A LLLT foi eficaz na redução da gravidade da MO induzida por quimioterapia</i>
26)	<i>Oton-Leite et al., (2013)</i>	<i>RT</i>	<i>Cabeça e pescoço</i>	60	2 grupos	<i>G1: LLLT G2: laser simulado</i>	685nm	35mW	<i>Durante 5 dias</i>	<i>Apoiam o uso da LLLT como tratamento adjuvante no controle das complicações bucais</i>
27)	<i>Antunes et al., (2013)</i>	<i>QT e RT</i>	<i>Cabeça e pescoço</i>	94	2 grupos	<i>G1: Laser G2: Placebo</i>	660nm	100mW	<i>Durante 5 dias</i>	<i>A LLLT preventiva é uma ferramenta eficaz para reduzir a incidência de MO grau 3-4</i>
28)	<i>Arbabi-Kalat et al., (2013)</i>	<i>QT</i>	<i>Não especificado</i>	48	2 grupos	<i>G1: Laser G2: laser simulado</i>	630nm	30mW	<i>Durante todo o tratamento quimioterápico</i>	<i>Conclui-se que o laser pode diminuir o grau da MO</i>
29)	<i>Gautam et al., (2013)</i>	<i>QT e RT</i>	<i>Cabeça e pescoço</i>	220	2 grupos	<i>G1: Laser G2: Placebo</i>	632,8nm	24mW	<i>5 vezes por semana por 6,5 semanas</i>	<i>A LLLT foi eficaz na melhoria da experiência de</i>

										<i>MO do paciente com CCP</i>
30)	<i>Gautam et al., (2012)</i>	<i>QT e RT</i>	<i>Cabeça e pescoço</i>	<i>221</i>	<i>2 grupos</i>	<i>G1: Laser G2: Placebo</i>	<i>632,8nm</i>	<i>24mW</i>	<i>33 sessões durante 45 dias</i>	<i>A LLLT diminuiu a incidência de MO grave e sua dor</i>
31)	<i>Lima et al., (2012)</i>	<i>QT e RT</i>	<i>Carcinoma espinocelular</i>	<i>75</i>	<i>2 grupos</i>	<i>G1: LLLT G2: laser simulado</i>	<i>660nm</i>	<i>10mW</i>	<i>Durante 5 dias</i>	<i>A LLLT não foi eficaz na redução da MO grave, mas reduziu as interrupções da RT</i>
32)	<i>Carvalho et al., (2011)</i>	<i>QT e RT</i>	<i>Neoplasia maligna</i>	<i>70</i>	<i>2 grupos</i>	<i>G1 e G2: Laser teraia</i>	<i>G1 e G2: 660nm</i>	<i>G1: 15mW G2: 5mW</i>	<i>Durante 5 dias</i>	<i>A LLLT mostrou-se eficaz para o controle da intensidade e dor da MO</i>
33)	<i>Silva et al., (2011)</i>	<i>QT e TCTH</i>	<i>Não especificado</i>	<i>42</i>	<i>2 grupos</i>	<i>G1: Laser G2: Higiene oral</i>	<i>660nm</i>	<i>40mW</i>	<i>Durante 9 dias</i>	<i>O uso preventivo da LLLT é um instrumento poderoso na redução da MO</i>
34)	<i>Lima et al., (2010)</i>	<i>RT</i>	<i>Cabeça e pescoço</i>	<i>25</i>	<i>2 grupos</i>	<i>G1: LLLT G2: Suspensão de AH</i>	<i>830nm</i>	<i>15mW</i>	<i>Durante 5 dias</i>	<i>O LLLT foi mais eficaz em retardar a aparição de MO grave</i>
35)	<i>Andrade et al., (2022)</i>	<i>QT e RT</i>	<i>Não informado</i>	<i>30</i>	<i>3 grupos</i>	<i>G1: Controle G2: LLLT G3: APDT (Led azul+curcumina)</i>	<i>G2: 660nm</i>	<i>100mW</i>	<i>3 vezes por semana durante 30 dias</i>	<i>Foi observada redução no grau de mucosite e no escore de dor nos grupos LLLT e aPDT</i>
36)	<i>Pinheiro et al., (2019)</i>	<i>QT e RT</i>	<i>Não informado</i>	<i>31</i>	<i>2 grupos</i>	<i>G1: LLLT G2: LLLT+Curcumina</i>	<i>G1: 660nm G2: 468nm</i>	<i>G1: 100mW G2: 1200mW</i>	<i>Uma vez por semana durante 4 semanas</i>	<i>Concluiu-se que LLLT+Curcumina foi um método eficaz para acelerar a cicatrização da MO</i>
37)	<i>Vitale et al., (2017)</i>	<i>QT e TCTH</i>	<i>Câncer hematológico</i>	<i>16</i>	<i>2 grupos</i>	<i>G1: Laser G2: Placebo</i>	<i>970nm</i>	<i>3500 mW</i>	<i>Durante 11 dias</i>	<i>A LLLT mostrou eficácia na diminuição da dor e duração da MO</i>

4 DISCUSSÃO

A mucosite oral (MO) é considerada uma das complicações mais debilitantes associadas à terapia antineoplásica (Marín-Conde *et al.*, 2019). De acordo com a maioria dos estudos, esta complicação ocorre em até 80% dos pacientes submetidos a quimioterapia em altas doses, 80% dos pacientes que recebem radioterapia para câncer de cabeça e pescoço, dos quais aproximadamente 50% evoluem para graus 3 e 4. Cerca de 20-40% dos pacientes submetidos a quimioterapia convencional, 80% dos que recebem a combinação de radioterapia e quimioterapia, e entre 75-99% dos pacientes submetidos a altas doses de quimioterapia com condicionamento para transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) também apresentam essa complicação (Sonis *et al.*, 2001; Lalla *et al.*, 2014; Elad *et al.*, 2020)

Estas complicações orais têm um impacto significativo na função oral do paciente, incluindo a necessidade básica de comer, beber ou falar. A dor também está frequentemente associada a estas complicações orais e pode levar ao aumento da necessidade de medicamentos sistêmicos, ao aumento do tempo de internamento hospitalar e ao aumento do risco de infecções sistêmicas potencialmente fatais, e diminuição indireta da taxa de sobrevivência devido a possíveis atrasos ou reduções de dose durante o tratamento. Em pacientes com TCTH, a MO está associada a um maior risco de mortalidade pós-TCTH em 100 dias (Elting *et al.*, 2003).

A mucosite pode aparecer durante as duas semanas seguintes ao início do tratamento oncológico ocorre a perda da integridade e estrutura do epitélio com o desenvolvimento de lesões ulcerativas, sangramento e membrana fibrino-purulenta, acometendo áreas não ceratinizadas, como a cavidade oral e labial, língua, regiões sublinguais e palato mole. Na maioria das vezes, do ponto de vista clínico, a detecção de alterações na mucosa oral pode ser observada em 3 a 5 dias após o início do tratamento. Logo após a fase de iniciação ocorre a resposta tecidual primária nas células da camada submucosa. Essa resposta é caracterizada por uma série de eventos biológicos que incluem a ativação de fatores de transcrição, como o fator nuclear kappa-B (NF-κB), Wnt, p53 e suas respectivas rotas de sinalização. Esses fatores controlam a expressão de genes associados à produção de citocinas pró-inflamatórias [interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral (TNF)], metaloproteinasas e moléculas de adesão celular. Essa cascata de eventos caracteriza o segundo estágio de

desenvolvimento da mucosite oral, a fase inflamatória. Essa fase pode comprometer de modo importante a saúde e a qualidade de vida do paciente em virtude do desconforto e dor que limitam as funções oral e orofaríngea, comprometendo, se não controladas, por consequência, hidratação, dieta, fala e deglutição (Brandão *et al.*, 2021, Scully *et al.*, 2004).

Apesar das dificuldades em se prevenir completamente o desenvolvimento da mucosite oral, várias medidas preventivas e de tratamento podem ajudar a diminuir a incidência, gravidade e duração da mucosite oral. Inúmeros ensaios clínicos randomizados controlados mostraram diversas intervenções com resultados eficazes no manejo da mucosite, no entanto, são poucas as evidências de alto nível sobre as intervenções propostas, além de não serem necessariamente aplicáveis a todos os tipos de MO, com efeitos não completamente esclarecidos, dificultando uma padronização de protocolos (ELAD *et al.*, 2022).

A terapia com LLLT consiste na exposição de fontes de luz de potência e comprimento onda entre 650nm e 950nm, em que a célula absorve a energia do fóton, gerando o efeito fotoquímico, acelerando o processo natural de regeneração e cicatrização natural, reduzindo diretamente a dor e a inflamação, auxiliando no diretamente no tratamento da mucosite oral. A absorção de luz emitida estimula a taxa de transferência dos elétrons da cadeia respiratória, consequentemente aumentando a produção de ATP, esse acréscimo pode aumentar a biodisponibilidade alimentar, acelerando o metabolismo; ele também contribuiu para o alinhamento das fibras de colágeno, melhorando a formação de tecido e acelerando a cicatrização (Cronshaw, *et al.*, 2020).

É importante reconhecer que ainda não há um consenso do protocolo a ser utilizado para que esses benefícios ocorram; as variáveis que podem ser controlada são o comprimento de onda, a potência e o tempo de exposição do laser. Os estudos mostram que os protocolos do LLLT variaram de acordo com os tratamentos aplicados ao câncer (QT, RT e TCTH). Ferreira *et al.*, (2015) utilizaram, para pacientes tratado com TCTH, um protocolo de comprimento de onda a 650 nm e 100 mW de potência diariamente por 14 dias; e obtiveram resultados favoráveis com menores riscos de desenvolvimento de MO grave e dor intensa (Soto *et al.*, 2015; Silva *et al.*, 2011).

O tratamento de câncer pode ser feito também pela combinação de modalidades, como a associação de quimioterapia e radioterapia, sendo que os protocolos também variaram em relação ao comprimento de onda e potência. Gautam *et al.*, (2012)

utilizaram um protocolo com comprimento de onda de 632,8nm e 24mW de potência, se (Gautam *et al.*, 2013, Gautam *et al.*, 2015), evidenciando resultados bastante favoráveis na diminuição da gravidade da MO e até mesmo para sua prevenção. Antunes *et al.*, (2013) e Andrade *et al.*, (2022) utilizaram um comprimento de onda de 660nm e potência de 100mW, demonstrando redução na severidade da MO, e melhora significativa na sua qualidade de vida dos pacientes. Já Salvador *et al.* (2017) utilizaram um comprimento de onda de 660nm e potência de 40mW, e apresentaram seus resultados similares aos anteriores, com redução na gravidade de MO.

Em um estudo de Martins *et al.*, (2019) avaliaram o efeito da fotobiomodulação na prevenção e tratamento da mucosite oral grave em 50 pacientes que receberam quimioterapia e radioterapia combinados, um estudo duplo cego onde o primeiro grupo recebeu o protocolo de laser mais um atendimento odontológico específico já o outro grupo realizou uma simulação de aplicação de laser mais o protocolo odontológico, que consiste na eliminação do foco de infecção, um enxágue com flúor, enxágue com clorexidina 0,12% três vezes ao dia diluído em água na proporção de 1:1, recomendação de beber pelo menos 1,5l de água por dia e a manutenção do boa higiene bucal. Os resultados mostraram que os pacientes submetidos ao protocolo do laser apresentaram uma melhora significativa em relação ao outro grupo, que posteriormente tiveram que fazer o protocolo do laser para controlar a mucosite grave. Resultados semelhantes foram obtidos no estudo de Oton-Leite *et al.* (2015). Marín-Conde *et al.*, (2018) e Gautam *et al.*, (2012) obtiveram resultados parecidos, onde fizeram um estudo duplo cego em pacientes tratados com quimiorradioterapia, sendo o primeiro grupo recebendo o laser e outro a simulação dele, mostrando que o grupo laser obteve uma melhora significativa e concluíram que a fotobiomodulação com LLLT reduz a incidência e a gravidade da MO.

Um estudo de Tomazjčević *et al.*, (2020) avaliaram a aplicação de laser em variações diferentes em 79 pacientes que realizaram quimioterapia, para averiguar se a diferença de potência poderia reduzir o grau da MO (do grau 4 para o 1). Notaram que as diferenças entre os lasers não foram estatisticamente significativas, sendo a fotobiomodulação um meio aceitável para o tratamento da mucosite oral. Lavaeaa *et al.*, (2020) avaliaram em 15 pacientes o efeito fotobiomodulação para diminuição da dor e do grau da MO, onde um grupo recebeu o laser e o outro só a simulação, verificaram uma melhora significativa no grupo laser, concluindo que ele pode auxiliar na melhora da MO induzida por QT. Resultados semelhantes foram obtidos nos estudos de Gobbo

et al., (2018), Arbabi-Kalati *et al.*, (2013), Carvalho *et al.*, (2011), Andrade *et al.*, (2022) e Pinheiro *et al.*, (2019).

Os estudos de Salvador *et al.*, (2017) avaliaram em 51 pacientes quimioterápicos o efeito da terapia com laser em baixa potência na mucosite oral, o primeiro grupo recebeu o laser (660 nm) e o segundo só a simulação por 20 dias, onde concluiu-se que a terapia de fotobiomodulação contribuiu na redução da dor e da gravidade da MO. Diferente do estudo de Amadori *et al.*, (2017) que seguiu um protocolo parecido, mudando o comprimento de onda do laser (830 nm) e a quantidade de dias de tratamento (7 dias) onde mostrou que o laser ajudou na redução da dor dos pacientes, mas não reduziu o grau da MO.

Já Soares *et al.*, (2021) que avaliaram em 60 pacientes a eficácia do tratamento com laser terapia em pacientes pediátricos que realizaram quimioterapia, comparando a eficácia do laser e da andiroba, uma planta tipicamente amazônica que possui efeitos anti-inflamatórios e analgésicos capazes de aliviar os sintomas da MO, além de ser baixo custo. Notou-se que o grupo andiroba apresentou menores escores de dor demonstrando maior potencial analgésico em comparação com grupo laser. Os autores concluíram que o uso de andiroba foi mais eficaz na redução da gravidade da mucosite e além de ter a vantagem de ser mais acessível e não precisar de um profissional capacitado para manusear, mas são necessários mais estudos sobre os mecanismos de ação dessa planta medicinal no corpo humano.

Antunes *et al.*, (2013) e Lima *et al.*, (2012) realizaram um estudo duplo cego, utilizando protocolos semelhantes, mas com potência do laser diferentes, 100 mW e 10mW, respectivamente. Os resultados do primeiro estudo mostraram que apenas 4,3% dos pacientes apresentaram MO grau 3 e 2,1% apresentaram grau 4 onde concluíram que a terapia com laser é uma ferramenta eficaz para reduzir grau 3-4 da mucosite, já no segundo estudo mostraram que no grupo laser 22% dos pacientes apresentaram MO grau 3 e nenhum paciente evoluiu para grau 4 concluindo que a terapia com LLLT auxiliou na dor, mas não foi eficaz na redução de MO grave.

O Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and the International Society of Oral Oncology (MASCC/ ISOO) publicou diretrizes que orientam a prática clínica para prevenção/tratamento da MO. Desta foram realizadas uma revisão sistemática da literatura, visando atualizar as diretrizes de prática clínica baseadas em evidências para o uso de fotobiomodulação, como laser e outras terapias de luz, para a prevenção e/ou tratamento da mucosite oral (MO). Em

2019, a MASCC/ISOO recomendou para a prevenção da mucosite oral no transplante de células-tronco hematopoiéticas, o uso de LLLT em comprimento de onda de 630 a 660 nm (vermelho), sendo que :a) 632 de comprimento de onda (nm), Densidade de potência de 32,5 (irradiância; mW/cm²), 40s por local (seg), 1,0-Densidade de energia (fluência; J/cm²), 0,8- Tamanho do ponto (cm²), 18- Número de sites, Duração - A partir do dia seguinte à cessação do condicionamento por 5 dias); b) 650 de comprimento de onda (nm), Densidade de potência de 1000 (irradiância; mW/cm²), 2s por local (seg), 2,0-Densidade de energia (fluência; J/cm²), 0,04- Tamanho do ponto (cm²) ,54-70- Número de sites, Duração - do 1º dia de condicionamento até o dia + 2 pós-TCTH (por 7 a 13 dias) (Zadik *et al.*, 2019).

Para a prevenção da mucosite oral em pacientes com câncer de cabeça e pescoço tratados com radioterapia, o protocolo recomendado foi: a) 632 comprimento de onda (nm), Densidade de potência de 24 (irradiância; mW/cm²), 125 por local (seg) 3,0-Densidade de energia (fluência; J/cm²), 1,0- Tamanho do ponto (cm²), 12- Número de sites Duração – durante todas as sessões de radioterapia (Zadik *et al.*, 2019).

Para a prevenção da mucosite oral em pacientes com câncer de cabeça e pescoço tratados com radioterapia e quimioterapia o protocolo recomendado foi: a) 660 de comprimento de onda (nm), Densidade de potência de 625 (irradiância; mW/cm²), 10 por local (seg), 6,2-Densidade de energia (fluência; J/cm²), 0,04- Tamanho do ponto (cm²), 69- Número de sites Duração – durante todas as sessões de tratamento radioterápico (Zadik *et al.*, 2019).

Para a prevenção da mucosite oral em pacientes oncológicos tratados com quimioterapia não foi possível apresentar recomendações específicas, devido as inadequadas evidências. Atualmente, nenhuma diretriz é possível para o tratamento da MO estabelecida ou para o manejo da MO relacionada à quimioterapia. As configurações clínicas relatadas eram extremamente variáveis, limitando a integração dos dados para o estabelecimento de um protocolo específico (Zadik *et al.*, 2019). No entanto, mesmo com as variações de protocolos, a LLLT é principalmente aplicada para prevenção e manejo da mucosite oral. A LLLT tem potencial para retardar o surgimento da mucosite oral, bem como minimizar a gravidade clínica das lesões francamente ulceradas de mucosite oral e, por consequência natural, diminuir o tempo total de duração das lesões e a dor associada. Essas vantagens podem ser atribuídas aos efeitos anti-inflamatório e analgésico da fotobiomodulação, que ocorreriam devido ao aumento da vascularização local e renovação do epitélio nos pontos de aplicação do laser em

mucosa oral (Brandão *et al.*, 2024).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo analisou 37 artigos que empregaram uma variedade de protocolos de laser, evidenciando não apenas sua eficácia no tratamento da mucosite oral, mas também seu potencial na prevenção e redução da inflamação associada a essa condição. Protocolos preventivos utilizando laser já foram propostos na literatura para pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço, bem como ao transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). No entanto, para pacientes em quimioterapia, embora os resultados sejam promissores a ausência de um protocolo bem estabelecido, destacando a necessidade de pesquisas adicionais visando à sua padronização.

REFERÊNCIAS

AMADORI, F. et al. Low-level laser therapy for treatment of chemotherapy-induced oral mucositis in childhood: a randomized double-blind controlled study. **Lasers in medical science**, v. 31, p. 1231-1236, 2016.

ANTUNES, H, S. et al. Long-term survival of a randomized phase III trial of head and neck cancer patients receiving concurrent chemoradiation therapy with or without low-level laser therapy (LLLT) to prevent oral mucositis. **Oral oncology**, v. 71, p. 11-15, 2017.

ANTUNES, H, S. et al. Phase III trial of low-level laser therapy to prevent oral mucositis in head and neck cancer patients treated with concurrent chemoradiation. **Radiotherapy and Oncology**, v. 109, n. 2, p. 297-302, 2013.

ARAÚJO, W. A. et al. Manifestações bucais em pacientes oncológicos. **Revista Odontológica do Brasil Central**, v. 30, n. 89, p. 85-96, 2021.

ARBABI-KALATI, F., ARBABI-KALATI, F., MORIDI, T. Evaluation of the effect of low level laser on prevention of chemotherapy-induced mucositis. **Acta Medica Iranica**, p. 157-162, 2013.

BRANDÃO, T, B. et al. Diagnóstico e Tratamento Odontológico para Pacientes Oncológicos. [Digite o Local da Editora]: **Grupo GEN, 2021. E-book. ISBN 9788595157088.** Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595157088/>. Acesso em: 08 abr. 2024.

CARVALHO, P. A. G. D. et al. Evaluation of low-level laser therapy in the prevention and treatment of radiation-induced mucositis: a double-blind randomized study in head and neck cancer patients. **Oral oncology**, v. 47, n. 12, p. 1176-1181, 2011.

CARVALHO, P, A, G. et al. Three photobiomodulation protocols in the prevention/treatment of radiotherapy-induced oral mucositis. **Photodiagnosis and photodynamic therapy**, v. 31, p. 101906, 2020.

COURTOIS, E. et al. Mechanisms of PhotobioModulation (PBM) focused on oral mucositis prevention and treatment: a scoping review. **BMC Oral Health**, v. 21, n. 1, p. 220, 2021.

CRONSHAW, M. et al. Photobiomodulation and oral mucositis: a systematic review. **Dentistry journal**, v. 8, n. 3, p. 87, 2020.

DE ANDRADE D, V, R. et al. Comparative randomized trial study about the efficacy of photobiomodulation and curcumin antimicrobial photodynamic therapy as a coadjuvant treatment of oral mucositis in oncologic patients: antimicrobial, analgesic, and degree alteration effect. **Supportive Care in Cancer**, v. 30, n. 9, p. 7365-7371, 2022.

DE LIMA, A, G. et al. Oral mucositis prevention by low-level laser therapy in head-and-neck cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy: a phase III

randomized study. **International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics**, v. 82, n. 1, p. 270-275, 2012

ELAD, S. et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. **Cancer**, v. 126, n. 19, p. 4423-4431, 2020.

ELTING, L, S. et al. The burdens of cancer therapy: clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. **Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society**, v. 98, n. 7, p. 1531-1539, 2003.

FERREIRA, B.; SILVEIRA, F. M. M.; ORANGE, F. A. Low-level laser therapy prevents severe oral mucositis in patients submitted to hematopoietic stem cell transplantation: a randomized clinical trial. **Supportive Care in Cancer**, v. 24, p. 1035-1042, 2016.

GAUTAM, A. P. et al. Effect of low-level laser therapy on patient reported measures of oral mucositis and quality of life in head and neck cancer patients receiving chemoradiotherapy—a randomized controlled trial. **Supportive Care in Cancer**, v. 21, p. 1421-1428, 2013.

GAUTAM, A. P. et al. Low level laser therapy for concurrent chemoradiotherapy induced oral mucositis in head and neck cancer patients—a triple blinded randomized controlled trial. **Radiotherapy and Oncology**, v. 104, n. 3, p. 349-354, 2012.

GAUTAM, A. P. et al. Low level laser therapy against radiation induced oral mucositis in elderly head and neck cancer patients—a randomized placebo controlled trial. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 144, p. 51-56, 2015.

GOBBO, M. 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: laMPO RCT. **Pediatric blood & cancer**, v. 65, n. 8, p. e27098, 2018.

GUIMARAES, D. M. et al. Low-level laser or LED photobiomodulation on oral mucositis in pediatric patients under high doses of methotrexate: prospective, randomized, controlled trial. **Supportive Care in Cancer**, v. 29, n. 11, p. 6441-6447, 2021.

JONES, A. et al. MASCC/ISOO expert opinion on the management of oral problems in patients with advanced cancer. **Supportive care in cancer**, v. 30, n. 11, p. 8761-8773, 2022.

KUHN, Dall'Magro, A. et al. Low-level laser therapy in the management of oral mucositis induced by radiotherapy: a randomized double-blind clinical trial. **The Journal of Contemporary Dental Practice**, v. 23, n. 1, p. 31-36, 2022.

LAI, C. C. et al. Effectiveness of low level laser therapy versus cryotherapy in cancer patients with oral mucositis: Systematic review and network meta-analysis. **Critical reviews in oncology/hematology**, v. 160, p. 103276, 2021.

LALLA, R, V. et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. **Cancer**, v. 120, n. 10, p. 1453-1461, 2014.

LAVAE, F. et al. - Evaluation of the effect of photodynamic therapy on chemotherapy induced oral mucositis. - **Photodiagnosis Photodyn Ther**;30: 101653, 2020 Jun.

LALLA, R, V. et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. **Cancer**, v. 120, n. 10, p. 1453-1461, 2014.

LEGOUTÉ, F. et al. Low-level laser therapy in treatment of chemoradiotherapy-induced mucositis in head and neck cancer: results of a randomised, triple blind, multicentre phase III trial. **Radiation Oncology**, v. 14, n. 1, p. 1-11, 2019.

LIMA, A, G. et al. Efficacy of low-level laser therapy and aluminum hydroxide in patients with chemotherapy and radiotherapy-induced oral mucositis. **Brazilian dental journal**, v. 21, p. 186-192, 2010.

MARÍN, Conde, F. et al. Photobiomodulation with low-level laser therapy reduces oral mucositis caused by head and neck radio-chemotherapy: prospective randomized controlled trial. **International journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 48, n. 7, p. 917-923, 2019.

MARTINS, A, F,L. et al. Effect of photobiomodulation on the severity of oral mucositis and molecular changes in head and neck cancer patients undergoing radiotherapy: a study protocol for a cost-effectiveness randomized clinical trial. **Trials**, v. 20, p. 1-10, 2019.

MARTINS, A, F, L. et al. The Effect of Photobiomodulation on Nitrite and Inflammatory Activity in Radiotherapy-Induced Oral Mucositis: A Randomized Clinical Trial. **Lasers in Surgery and Medicine**, v. 53, n. 5, p. 671-683, 2021.

MEDEIROS-FILHO, J, B. et al. Laser and photochemotherapy for the treatment of oral mucositis in young patients: randomized clinical trial. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 18, p. 39-45, 2017.

OTON-LEITE, A, F. et al. Effect of low-level laser therapy on chemoradiotherapy-induced oral mucositis and salivary inflammatory mediators in head and neck cancer patients. **Lasers in surgery and medicine**, v. 47, n. 4, p. 296-305, 2015.

OTON-LEITE, A, F. et al. Effect of low level laser therapy in the reduction of oral complications in patients with cancer of the head and neck submitted to radiotherapy. **Special Care in Dentistry**, v. 33, n. 6, p. 294-300, 2013.

PINHEIRO, S, L. et al. Photobiomodulation therapy in cancer patients with mucositis: A clinical evaluation. **Photobiomodulation, photomedicine, and laser surgery**, v. 37, n. 3, p. 142-150, 2019.

RAMOS, Pinto, M. B. et al. Intraoral versus extraoral photobiomodulation therapy in the prevention of oral mucositis in HSCT patients: a randomized, single-blind, controlled clinical trial. **Supportive Care in Cancer**, v. 29, n. 11, p. 6495-6503, 2021.

SAADEH, C .E. Chemotherapy-and radiotherapy-induced oral mucositis: Review of preventive strategies and treatment. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, v. 25, n. 4, p. 540-554, 2005.

SALVADOR, D, R, N. et al. Effect of photobiomodulation therapy on reducing the chemo-induced oral mucositis severity and on salivary levels of CXCL8/interleukin 8,

nitrite, and myeloperoxidase in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a randomized clinical trial. **Lasers in Medical Science**, v. 32, p. 1801-1810, 2017.

SILVA, V, C.R. et al. Photodynamic therapy for treatment of oral mucositis: pilot study with pediatric patients undergoing chemotherapy. **Photodiagnosis and photodynamic therapy**, v. 21, p. 115-120, 2018.

SILVA, G, B, L. et al. The prevention of induced oral mucositis with low-level laser therapy in bone marrow transplantation patients: a randomized clinical trial. **Photomedicine and laser surgery**, v. 29, n. 1, p. 27-31, 2011.

SILVA, G, B, L. et al. Effect of low-level laser therapy on inflammatory mediator release during chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized preliminary study. **Lasers in medical science**, v. 30, p. 117-126, 2015.

SOARES, R, G. 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 in medical science**, v. 33, p. 1813-1819, 2018.

SOARES, A, S. et al. Therapeutic effects of andiroba (*Carapa guianensis* Aubl) oil, compared to low power laser, on oral mucositis in children underwent chemotherapy: A clinical study. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 264, p. 113365, 2021.

SOTO, M. et al. Pilot study on the efficacy of combined intraoral and extraoral low-level laser therapy for prevention of oral mucositis in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. **Photomedicine and laser surgery**, v. 33, n. 11, p. 540-546, 2015.

SONIS, S, T. et al. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. **Journal of clinical oncology**, v. 19, n. 8, p. 2201-2205, 2001.

TOMAŽEVIČ, T. et al. Optimization of photobiomodulation protocol for chemotherapy-induced mucositis in pediatric patients. **Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery**, v. 38, n. 8, p. 466-471, 2020.

VITALE, M. C. et al. 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 in medical science**, v. 32, p. 1423-1428, 2017.

WANG, J. J. et al. S. Tumor microenvironment: recent advances in various cancer treatments. **European Review for Medical & Pharmacological Sciences**, v. 22, n. 12, 2018.