UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA

SAMEH BRGLAH

USO DA FOTOBIOMODULAÇÃO NO MANEJO DE MUCOSITE ORAL: REVISÃO DE LITERATURA BASEADA EM ESTUDOS CLÍNICOS.

USE OF PHOTOBIOMODULATION IN THE MANAGEMENT OF ORAL MUCOSITIS: A CLINICAL BASED LITERATURE REVIEW.

PIRACICABA

2022

SAMEH BRGLAH

USO DA FOTOBIOMODULAÇÃO NO MANEJO DE MUCOSITE ORAL: REVISÃO DE LITERATURA BASEADA EM ESTUDOS CLÍNICOS.

USE OF PHOTOBIOMODULATION IN THE MANAGEMENT OF ORAL MUCOSITIS: A CLINICAL BASED LITERATURE REVIEW.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para obtenção do título de Cirurgião Dentista.

Orientador: Alan Roger Dos Santos Silva

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO APRESENTADO PELO ALUNO SAMEH BRGLAH E ORIENTADO PELO PROF. DR. ALAN ROGER DOS SANTOS SILVA.

PIRACICABA

2022

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Odontologia de Piracicaba
Marilene Girello - CRB 8/6159

B759u

Brglah, Sameh, 1993-
Uso da fotobiomodulação no manejo de mucosite oral : revisão de literatura baseada em estudos clínicos / Sameh Brglah. – Piracicaba, SP : [s.n.], 2022.

Orientador: Alan Roger dos Santos Silva.
Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

1. Fototerapia. 2. Estomatite. 3. Estudo clínico. I. Santos-Silva, Alan Roger,1981-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.

Informações adicionais, complementares

Título em outro idioma: Use of photobiomodulation in the management of oral mucositis: a clinical based literature review
Palavras-chave em inglês:
Phototherapy
Stomatitis
Clinical study
Área de concentração: Semiologia
Titulação: Cirurgião-Dentista
Data de entrega do trabalho definitivo: 30-11-2022

DEDICATÓRIA

Dedico este exemplar aos meus pais, Afaf Alhmar e Youssef Brglah, que sempre dedicaram suas orações pra mim ao longo da minha jornada, sempre me deram o apoio moral. Gratidão eterno pra minha mãe pela confiança de sempre na minha capacidade e por me lembrar sempre da minha força e essência para realizar os meus sonhos.

Á Dr.Aleceu Lemos e Dra. Yara Musa e a grande amiga Sylvana Zain por sempre estarem ao meu lado ao longo da minha jornada desde da minha chegada em Piracicaba, sem vocês esse a realização desse sonho podia ser bem mais difícil. Do fundo do coração agradeço pela ajuda de sempre e pelo carinho e confiaça. Vocês fizeram grande parte da minha história; Também agradeço á Sociedade Beneficente Sírio Líbanes e seu Ex Presidente Marcelo Marom pela recepção carinhosa quando cheguei em Piracicaba e pela ajuda que a Sociedade propocionou durante os primeiros anos da faculdade.

Dedico todos os professores pelos ensinamentos, pelo amor e empatia ao longo dos anos. À todos meus amigos, que fizeram parte da minha trajetório, sinceiramente agradeço todo o carinho, empatia e companhia, encontrei pessoas maravilhosas que marcaram momentos importantes na minha história. Obrigado pelos momentos lindos de convivência e pelas lembrança eternas. Espero encontrar vocês futuramente como grandes profissionais com sucesso na carreira e por fim dedico a Heloíse Magalhães, a amiga que vamos guardar pra sempre as lembranças com ela.

AGRADECIMENTOS

Á Prof Dr.Alan Roger Do Santos Silva, pela orientação, carinho, gentileza de sempre e dedicação e apesar dos tempos corridos aceitou a me orientar para a realização deste exemplar.

À Co-orientador Paulo Victor Mendes Penafort pela grande ajuda neste trabalho e pela disponibilidade em todos os momento que precisei.

À Elisa Kauark Fontes, egressa do Programa de Pós-Graduação em Estomatopatologia da FOP-UNICAMP e doutoranda da Universidade Federal da Bahia, pelo valioso trabalho cuja colaboração foi fundamental para esse trabalho de conclusão de curso de graduação

À Faculdade de Odontologia de Piracicaba, na pessoa do seu Diretor Flávio Henrique Baggio Aguiar pelo apoio e empenho de sempre.

À Ex Diretor Guilherme Elias Pessanha Henriques pela bela recepção ao meu ingresso da faculdade e também à Ex Diretor Francisco Haiter Neto

À todos os professores que confiaram na minha capacidade e me deram a oportunidade para realizar o sonho de fazer o curso de odontologia.

À Universidade Estadual De Campinas por abrir as porta para mim e proporcionar uma chance para mudar o rumo da minha vida. E por fim, à todos os funcionários exelentes da faculdade que se dedicam no trabalho todos os dias para manter o funcionamento da faculdade da melhor maneira possível.

RESUMO

A fotobiomodulação é o termo adequado para fototerapia, o primeiro estudo publicadoem 1992, usou o termo (FBM) pela primeira vez só em 2017. Um dos efeitos colateraismais significativos e frequentes do tratamento do câncer baseado é a mucosite oral (MO). Os pacientes com tal lesão sofrem uma queda da qualidade de vida como resultado dos efeitos colaterais do tratamento antineoplásico. Para tais complicações, existem poucas opções de tratamento de suporte. O presente trabalho fornece uma visão geral dos estudos clínicos e parâmetros utilizados para FBM em MO, por meio de uma revisão de literatura. A maioria dos estudos incluídos tratava de serviços públicos, ensaios randomizados com placebo e pacientes com câncer do cabeça e pescoço. A revisão de literatura revela a viabilidade da FBM quando utilizada em limites e protocolos específicos, no manejo das complicações orais relacionadas ao tratamento antineoplásico.

PALAVRAS-CHAVE: FOTOBIOMODULAÇÃO, MUCOSITE ORAL, ESTUDOS CLÍNICOS

ABSTRACT

Photobiomodulation (PBM) is the appropriate term for phototherapy, the first study published in 1992, used the term PBM for the first time only in 2017. One of the most significant and frequent side effects of based cancer treatment is oral mucositis (OM).Patients with OM have a decrease in quality of life as a result of side effects of anticancer treatment. For such complications, there are few supportive treatment options. The present work provides an overview of clinical studies and parameters used for FBM in OM, through a literature review. Most of the included studies dealt with public services, placebo-randomized trials, and patients with head and neck cancer. The literature review reveals the feasibility of FBM when used within specific limits and protocols, in the management of oral complications related to antineoplastictreatment.

KEY WORDS: PHOTOBIOMODULATION, ORAL MUCOSITIS, CLINICAL STUDIES

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 09

2 PROPOSIÇÃO 10

3 REVISÃO DA LITERATURA 11

4 DISCUSSÃO 15

5 CONCLUSÃO 18

REFERÊNCIAS 19

ANEXOS 30

Anexo 1 – Verificação de originalidade e prevenção de plágio 30

1 INTRODUÇÃO

Há mais de 50 anos, o efeito biológico do laser de baixa potência foi descrito por Endre Mester (1,2). Desde então, várias condições e doenças têm sido tratadas pelo uso terapêutico da luz (3,4). Fotobiomodulação (FBM) é o termo adequado para fototerapia, conforme definido por consenso durante conferência da World Association for Laser Therapy (WALT) e da North American Association for Light Therapy (NAALT) em 2014 (5). PBM consiste no uso formas de luz não ionizantes em um processo não térmico, absorvidas por cromóforos endógenos desencadeando eventos fotofísicos e fotoquímicos com vários resultados biológicos (5,6).

A mucosite oral (MO) é uma das toxicidades mais significativas e prevalentes associadas à terapia do câncer, na qual a FBM tem sido amplamente utilizada. A Multinational Association of Supportive Care in Cancer e a International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) recomendaa o uso de FBM para a prevenção de MO em quimiorradioterapia de cabeça e pescoço e transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) com protocolos de citorredução de alta dose (7). Atualmente, foram publicados avanços para determinar a segurança, eficácia e custo-efetividade da FBM para MO em muitas modalidades de tratamento do câncer (4,8,9). Nesse cenário, o tratamento e o manejo dos efeitos colaterais da terapia do câncer com FBM são abordagens não farmacológicas, seguras, eficazes e promissoras (3).

O número de estudos em oncologia usando FBM continua a crescer sem sinais de desaceleração (10). No entanto, para avançar neste campo e aumentar o valor do trabalho e conhecimento para aplicações clínicas de FBM, estudos com validade, confiabilidade e avaliações consistentes, além de metodologias comparáveis e reprodutíveis, são necessárias (4,11).

2 PROPOSIÇÃO

O objetivo desta revisão foi identificar estudos clínicos usando FBM para o manejo de MO, fornecendo uma visão geral das evidências disponíveis, principais características, desfechos e protocolos de FBM usados, para permitir uma boa base para percepções futuras.

3 REVISÃO DA LITERATURA

Linha do tempo de vinte anos de análise de estudos clínicos da FBM para MO

O primeiro estudo clínico utilizando FBM para MO foi realizado na França, datado de 1992 (14) e foi uma análise retrospectiva de pacientes submetidos a diferentes esquemas quimioterápicos. Posteriormente, foram identificados 74 estudos clínicos adicionais ao longo de um período de 20 anos (1992-2021). Observamos um aumento variável no número de estudos ao longo do tempo, sem um padrão homogêneo. Um gráfico da linha do tempo dos números de estudos por ano, termos principais e pontos notáveis do uso da FBM para MO são mostrados na figura 1.

O primeiro estudo, em 1992, referia-se ao uso terapêutico da luz como terapia de laser suave (14). Em 1997, o termo laser de baixa energia (LBE) foi originalmente referido em um estudo clínico (16). A partir de 2006, uma mudança na nomenclatura padrão foi observado e terapia de luz de baixa intensidade (TLBI) tornou-se um termo comum, amplamente utilizado (19). Em 2017, o termo FBM apareceu nos estudos incluídos (62,64), mas a TLBI ainda foi encontrada com frequência diminuída.

Análise bibliométrica e características da fonte de evidência

A análise da distribuição mundial dos 75 estudos incluídos destacou o Brasil como o país mais produtivo, representando 64% (n=48) de todos os estudos selecionados (20-22, 24, 27-32, 34; 36-38, 42, 44-47, 49, 51, 53-59, 61, 62, 64-70, 73-75,78,79,81,83,84-88). Seguido da Índia (8,0%; n=6) (19, 25, 35, 40, 43, 52), Itália (6,7%; n=5) (18, 48, 63, 66, 80) e França (5,3%; n=4) (14, 16, 17, 71). Além disso, os Estados Unidos da América, Bélgica, Argélia, Irã, Israel, México, Eslovênia, Espanha e Áustria contribuíram com estudos clínicos em relação ao uso de FBM para MO. A maioria dos estudos incluídos foi realizada em serviços públicos de saúde (60%; n=45) ou público-privados (20,0%; n=15). Mais da metade dos estudos incluídos foi delineada como um ensaio clínico randomizado (66,7%; n=50) (15-17, 19-21, 23, 24, 26-28, 32-35, 37-41, 43-45, 52-55, 57-59, 61-63, 65-72, 74,75,78,79, 84-88) seguidos por ensaios clínicos não randomizados (14,7%; n=11) (14, 18, 29-31, 42, 47, 73, 81-83), estudos caso-controle (13,3%; n=10) (46, 48, 49, 51, 56, 60, 64, 76, 77, 80) e estudos de coorte (5,3%; n=4) (22, 25, 36, 50).

A amostra incluiu um total de 4807 pacientes submetidos a diferentes protocolos de tratamento oncológico (média: 64,1/estudo; ±57,8). Pacientes adultos

submetidos à quimiorradioterapia para câncer de cabeça e pescoço compuseram onúmero mais significativo da população estudada (42,7%; 32) (17, 19, 25, 29-32, 35, 37, 38, 40, 43-45, 48, 50, 52, 54, 57, 59, 65, 67, 70-72, 74, 75, 77-79, 85, 86). Além disso, observou-se alta prevalência de pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas (25,3%; n=19) (15,16,18, 20, 22, 23, 28, 33, 34, 39, 46, 49, 53, 55, 58, 62, 64, 80, 87).

Estudos incluindo placebo (42,7%; n=32) (16, 17, 20, 23, 24, 26, 27, 33, 37-41, 43-45, 52, 54, 55, 58, 59, 63, 65, 66, 71-72, 74, 78, 79, 85) e pacientes sem FBM (26,7%; n=20) (14,18, 19, 21, 22, 25, 30, 34, 36, 46, 48-50, 53, 56, 60, 62, 76, 77, 80) foram os grupos de controle mais prevalentes. Além disso, diferentes protocolos de PBM, controle interno, idade da população e intervenções, incluindo bochechos, óleo de andiroba e terapia fotodinâmica, foram usados como um grupo comparativo.

Uma infinidade de resultados foi observada entre avaliações clínicas, moleculares e subjetivas. A gravidade da MO foi o desfecho mais avaliado (97,3%; n=73). A dor relacionada à MO foi o segundo desfecho mais descrito nos ensaios (53,3%; n=40), seguido pela prescrição de analgésicos (18,7%; n=14). Uma gama de diferentes escalas de MO foi usada, e alguns estudos usaram mais de uma escala. As escalas da Organização Mundial de Saúde e do National Cancer Institute (NCI) foramas mais utilizadas.

Análise dos dispositivos de FBM

A FBM foi utilizada com finalidade profilática em 69,3% dos estudos (n=52), para efeito terapêutico em 25,3% (n=19) e o uso de ambas as indicações em 5,3% (n=4). O laser foi a fonte de luz da FBM em 93,3% dos estudos (n=70). Outra fonte deluz, diferente do laser, foi o Diodo Emissor de Luz (LED), relatado pela primeira vez em 2006 (18) como uma intervenção terapêutica para MO em pacientes hematológicos. Desde então, tanto a luz laser quanto a luz LED foram utilizadas em 2,7% (n=2) dos estudos (47, 84), e 4% (n=3) utilizavam apenas LED (18, 39, 85).

A FBM exclusivamente intraoral foi a abordagem mais frequente observada emnossos resultados (92,0%; n=69). Extraoral (2,7%; n=2) (39, 85) e extraoral e intraoral (5,3%; n=4) também foram descritos (25, 56, 76, 87). O método extraoral associado ao laser intraoral foi utilizado pela primeira vez no estudo de Arora et al. 2008 (25), em modo de scanner adaptado da sonda intraoral para MO induzida por radioterapia de cabeça e pescoço. Somente em 2012, o primeiro estudo com abordagem extraoral

exclusiva com sonda extraoral específica foi publicado por Hodgson et al., 2012 (39); neste caso, para TCTH. Na análise geral, o comprimento de onda vermelho foi utilizado em 70,7% das tentativas (n=53) (14-20, 22, 24, 25, 27, 29, 30, 32-35, 37, 38,
40, 41, 43-47, 49, 51-55, 57-59, 61, 62, 65, 67-69, 71, 73-76, 78, 79, 81, 83, 84, 86,
88) o infravermelho foi descrito em 14,7% dos estudos (n=11) (21, 31, 39, 48, 50, 60, 63, 64, 72, 80, 82) sendo que a associação ou comparação de vermelho e infravermelho no mesmo ensaio foi observada em 14,7% dos estudos (n=11) (23, 26,28, 36, 42, 56, 66, 70, 77, 85, 87).

Protocolo profilático da FBM

Dos 64 protocolos profiláticos, a abordagem intraoral, a aplicação pontual e o comprimento de onda de 660 nm foram as principais características descritas. Predominantemente, para estudos de radioterapia de cabeça e pescoço, o protocolo profilático de FBM iniciou no primeiro dia de radiação e continuou até o final do tratamento, cinco dias/semana, antes das sessões de radioterapia. Os demais parâmetros variaram entre os estudos, não sendo possível resumir os dados mais frequentes.

A saída média variou de 10-500mW para tecidos orais para FBM profilática intraoral. O tempo de tratamento foi descrito principalmente em segundos por ponto evariou de 2,4s a 145s/ponto, mas medidas em segundos por área ou por sessão também foram usadas. Um estudo multicêntrico publicado em 1999 usou resultados médios diferentes e tempo de tratamento de acordo com o local do centro de estudo (17). A dose de energia entre os testes variou de 0,5 a 72J/cm^2, 0,03 a 1cm^2 de tamanho do ponto, 0,024 a 13880 mW/cm^2 de densidade de energia, e 7 – 216J de energia acumulada por sessão. A frequência e a duração das sessões de terapia comFBM foram variáveis para pacientes em quimioterapia e TCTH. O número de pontos FBM e suas distribuições diferiram entre os estudos, e em alguns estudos não foram descritos ou descritos por áreas tratadas.

Para aplicação extraoral, a saída média foi de 10 – 2000mW, 20 – 180s/ponto ou área. A dose de energia variou de 2 -4,07J/cm^2, tamanho do ponto de 0,036 – 75cm2, densidade de potência de 44,6 – 407 mW/cm2, 12 – 120J de energia acumulada por sessão. A distribuição dos pontos foi menor que a via intraoral, variando entre 3 a 6 pontos/áreas.

Protocolo terapêutico da fbm

Trinta protocolos terapêuticos PBM foram recuperados. Comprimento de onda intraoral, pontual e vermelho foram as características mais comuns nos protocolos incluídos. Quando aplicado o modo scan, foi associado ao laser classe IV (laserterapia de alta potência – potência média acima de 500mW) (25, 26, 29, 48, 63). Um único estudo registrou uma FBM autoaplicada com um dispositivo intraoral (18). O tempo de tratamento variou de 3 a 120s/ponto.

A dose de energia variou entre 0,99-142J/cm^2, o tamanho do spot 0,028-1cm^2, a densidade de potência foi registrada em 6 protocolos e variou de 80 - 1100mW/cm^2.O número de pontos e a energia acumulada foram variáveis de acordo com o grau e padrão de MO, mas encontrou-se um intervalo de 0,2 – 17,5J/ponto. Embora a FBM terapêutica tenha começado no primeiro sinal de MO ou assim que o grau 2 de MO foi diagnosticado, o número e a frequência do tratamento foram fornecidos de várias maneiras.

Um único protocolo terapêutico extraoral foi encontrado (76), mas foi utilizado em associação com um protocolo intraoral.

4 DISCUSSÃO

Em 1967, Endre Mester relatou o tratamento eficaz da pele humana e úlceras mucosas e feridas com PBM (1, 2). Em 1992, Pourreau-Schneider et al. relataram a primeira aplicação de FBM para MO (14). Nos 20 anos desde (1992-2021), 75 ensaios clínicos controlados foram relatados nos bancos de dados pesquisados.

Uma infinidade de termos e siglas foram usados para se referir ao uso terapêutico da luz. Acredita-se que mais de 60 nomes possam ser encontrados na literatura científica (89). A "terapia com laser de baixa intensidade (TLBI)" tem sido comumente utilizada. FBM é atualmente o termo de escolha com base no consenso de nomenclatura em 2014 (5). O termo em inglês "photobiomodulation" foi adicionado ao vocabulário MeSH na versão de 2016 como termo de entrada para "low-level laser therapy", o que pode justificar a primeira aparição nos ensaios incluídos em 2017, mas ainda não utilizado como o termo exclusivo (6). O uso universal da FBM pode potencialmente reduzir a confusão na literatura científica e leiga.

Em todo o mundo, a FBM tem sido usado em diferentes condições. Pelo levantamento dos países de origem dos estudos incluídos, o Brasil possui um número substancial de ensaios clínicos relacionados a FBM aplicado a MO (90). Em relação à natureza do estudo, sugere-se que os ensaios clínicos randomizados controlados por placebo são os estudos mais adequados para avaliar a eficácia clínica da FBM (91). Mais de 66% dos estudos coletados foram ensaios randomizados.

Estudos sobre o uso preventivo de FBM foi a estratégia mais consistente para o manejo da MO (7,92). Embora evidências suficientes apoiem o uso de FBM para prevenir e tratar MO em pacientes com câncer (93), uma recomendação formal baseada em evidência de nível um foi feita apenas para a prevenção de MO devido à radioterapia de cabeça e pescoço e TCTH (7). Isso reflete a maior prevalência dessas populações nos estudos incluídos. Quanto aos desfechos da MO, a incidência, a gravidade e a dor relacionada são os parâmetros mais analisados e estão associados aos principais efeitos clínicos da FBM (92, 94). Com relação à análise dos ensaios clínicos, observou-se falta de dados sobre outros resultados, incluindo segurança, microrganismos associados à MO, mediadores inflamatórios e análise econômica. Os

mecanismos biológicos subjacentes à gama de efeitos da FBM não foram totalmente elucidados e requerem mais estudos (94).

A FBM tem um histórico centrado no laser que pode comprometer a aceitação e aplicação de diferentes fontes de luz, como o LED. Pode haver uma má interpretação dos efeitos fisiológicos benéficos da FBM dependendo das propriedadesespecíficas do laser (89). O uso de LED para aplicações gerais foi publicado pela primeira vez em 2001, e seu uso para gerenciamento de MO foi visto pela primeira vez em 2006 (18). Alguns desafios também são observados para a abordagem extraoral. Nenhum protocolo de FBM extraoral justificado foi relatado e nenhum estudo dosimétrico e a preocupação com a atenuação da dose devido a aplicação externa podem refletir a menor prevalência de estudos clínicos observada em nossa revisão (85, 91).

As inconsistências encontradas no uso de FBM podem ser atribuídas a vários fatores, incluindo baixo número de estudos com alto nível de evidência, variações naspopulações de pacientes e condições entre os estudos e, principalmente, a falta de uniformidade nos protocolos de tratamento (10, 94, 95). Um punhado de ensaios clínicos descreveu detalhes da FBM aplicado em seus protocolos. De acordo com ospadrões consolidados das diretrizes de relatórios de estudos (96), os protocolos de relatórios em pesquisa clínica devem ser explicados em detalhes, incluindo informações do dispositivo, parâmetros de irradiação e parâmetros de tratamento, para que a pesquisa clínica possa ser reproduzível e os resultados sejam consistentes (11, 95, 96, 97). Estima-se que mais de 3.000 artigos foram publicados sobre FBM e, muitas vezes, esses artigos não descreveram adequadamente os parâmetros da FBM. Além disso, não é apresentada a descrição dos parâmetros necessários do feixe e informações sobre a dose (3, 11). Também não há consenso entre os fabricantes, sobre como eles medem e apresentam as especificações de seus dispositivos, complicando ainda mais a questão.

A maior parte da administração da dose é pontual e as técnicas de varredura tornaram-se mais comuns à medida que os lasers de classe IV são adaptados para FBM. Embora os lasers classe IV (potência acima de 500mW) sejam considerados terapia laser de alta potência, quando aplicados com feixe difuso em uma grande áreamantida em movimento constante, os efeitos térmicos são suaves, podendo ser

alcançado o efeito da FBM (6, 48). No entanto, foram levantadas questões sobre a perda de impactos positivos da overdose (93).

Os parâmetros da FBM mais relatados foram comprimento de onda, energia acumulada (J) e densidade de energia (J/cm^2). É um equívoco comum acreditar que isso é tudo o que é necessário relatar como parâmetros da FBM (11, 95). Os parâmetros do protocolo de FBM devem incluir, além disso, saída média (mW), duração da exposição (segundos), tamanho do ponto do feixe (cm^2), densidade de potência (mW/cm2) e descrição do tratamento como número de pontos e frequência de sessões, como também informações do dispositivo usado para FBM. O uso do vermelho e do infravermelho próximo para prevenir e tratar a MO foi observado nos estudos incluídos. A escolha da faixa de comprimento de onda para obter um efeito positivo é de 632,8 a 970 nm e demonstrou penetrar nos tecidos humanos e afetar o metabolismo celular (89, 92).

Em relação à eficácia, a densidade de energia (J/cm^2) pode ser facilmente manipulada para proporcionar uma duração viável do tratamento, e isso é considerado mais significativo do que a irradiância (mW/cm^2) 91. Os protocolos de FBM intraoral para prevenção de MO recomendam um limite superior de dose alvo de 6,2 J/ cm^2 e uma baixa taxa de irradiância entre 10-150mW/cm^2, embora a verdadeira faixa terapêutica possa ser mais ampla (7, 10, 94, 97). Múltiplos ensaios usaram densidade de energia acima de 6 J/cm^2, também observado em revisão anterior (98). Níveis de dosimetria mais altos podem levar a ganho clínico, mas essa possibilidade não foi explorada adequadamente (92, 94). Além da falta de consistência na dosagem, existem outros fatores de confusão na interpretação abrangente da atividade fotobiomoduladora. A aplicação no local anatômico preciso, o tempo de tratamento apropriado e a repetição precisam ser considerados. Essas variantes estão associadas principalmente ao operador do paciente e à adesão ao tratamento (95, 99)

5 CONCLUSÃO

Desde que o primeiro estudo clínico foi relatado em 1992, foram observados 75estudos clínicos comparativos de FBM para MO. FBM é considerado o termo de escolha desde 2014, entretanto, ainda não é universalmente aplicado mesmo em estudos mais recentes. A história dos primeiros 20 anos de estudos clínicos de FBM para manejo de MO é marcada por um foco em pacientes com quimiorradiação de cabeça e pescoço tratados por via intraoral por dispositivos de laser vermelho dentro de uma miríade de protocolos. A variação nos parâmetros de FBM, dados de dosimetria não relatados e indisponíveis limitaram uma interpretação abrangente dosresultados.

A revisão atual apoia a utilidade da FBM em MO e originalmente apresenta umalista de verificação para relatar os parâmetros da FBM em futuros estudos clínicos. Ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos controlados adicionais em diferentes cenários de câncer e configurações de dosimetria, com protocolos completos relatados, serão necessários para definir protocolos clínicos ideais e benefícios a longo prazo para as populações de câncer.

REFERÊNCIAS

1. Mester, E. Szende, B. and Tota, J.G. Effect of laser on hair Growth of mice (in Hungarian). Kiserl Orvostud. 1967; 19:628-631.
2. Mester A, Mester A. The History of Photobiomodulation: Endre Mester (1903-1984). Photomed Laser Surg. 2017;35(8):393-394. DOI: 10.1089/pho.2017.4332.
3. Hamblin MR. Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery: A New Leap Forward Into the Light for the 21st Century. Photomed Laser Surg. 2018; 36(8):395- 396. DOI: 10.1089/pho.2018.29011.mrh.
4. Bensadoun RJ, Epstein JB, Nair RG, et al. Safety and efficacy of photobiomodulation therapy in oncology: A systematic review. Cancer Med. 2020; 9(22):8279-8300. DOI:10.1002/cam4.3582.
5. WALT/NAALT. Photobiomodulation: mainstream medicine and beyond. September 9– 12 2014; WALT Biennial Congress and NAALT Annual Conference; Arlington Virginia USA.
6. Anders, J. J., R. J. Lanzafame and P. R. Arany. "Low-level light/laser therapy versus photobiomodulation therapy." Photomed Laser Surg. 2015; 33(4): 183-184. DOI: 10.1089/pho.2015.9848.
7. Zadik Y., Arany P.R., Fregnani E.R., et al. Systematic review of photobiomodulation for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. Support Care Cancer. 2019; 27:3969–3983. DOI: 10.1007/s00520-019- 04890-2
8. de Pauli Paglioni M, Araújo ALD, Arboleda LPA, Palmier 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; 93:21-28. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2019.04.004.
9. Kauark-Fontes E, Rodrigues-Oliveira L, Epstein JB, Faria KM, Araújo ALD, Gueiros LAM, et al. Cost-effectiveness of photobiomodulation therapy for the prevention and management of cancer treatment toxicities: a systematic review. Support Care Cancer. 2021; 29(6):2875-2884. DOI: 10.1007/s00520-020-05949-1.
10. Courtois E, Bouleftour W, Guy JB, Louati S, Bensadoun RJ, Lafrasse-Rodriguez C, et al. Mechanisms of PhotoBioModulation (PBM) focused on oral mucositis prevention and treatment: a scoping review. BMC Oral Health. 2021; 21(1):220. DOI:10.1186/s12903-021-01574-4

11. Jenkins, P. A., & Carroll, J. D. How to Report Low-Level Laser Therapy (LLLT)/Photomedicine Dose and Beam Parameters in Clinical and Laboratory Studies. Photomed Laser Surg. 2011; 29(12):785–787. DOI:10.1089/pho.2011.9895.
12. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMAScR): Checklist and Explanation. Ann Intern Med. 2018; 169:467–473. DOI: 10.7326/M18-0850.
13. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan – a web and mobile app for systematic reviews. BJM. 2016; 5:210. DOI: 10.1186/s13643-016-0384-4.
14. Pourreau-Schneider N, Soudry M, Franquin JC, Zattara H, Martin P M, Ciais G, et al. Soft-laser therapy for iatrogenic mucositis in cancer patients receiving high-dose fluorouracil: a preliminary report. J Natl Cancer Inst. 1992; 84(5):358-9. DOI: 10.1093/jnci/84.5.358.
15. Barasch A, Peterson D E, Tanzer J M, D´ambrosio J A, Nuki K, Schubert MM, et al. Helium-neon laser effects on conditioning-induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients. Cancer. 1995; 76(12):2550-6. DOI: 10.1002/1097- 0142(19951215)76:12<2550::aid-cncr2820761222>3.0.co;2-x
16. Cowen D, Tardieu C, Schubert M, Peterson D, resbeut M, Faucher C et al., Low energyHelium-Neon laser in the prevention of oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplant: results of a double blind randomized trial. Int J Radiat Biol Phys. 1997. 38(4):697-703. DOI: 10.1016/s0360-3016(97)00076-x.
17. Bensadoum R J, Franquin J C, Cias G, Darcourt V, Schubert M M, Viot M, et al. Low- energy He/Ne laser in the prevention of radiation-induced mucositis. A multicenter phase III randomized study in patients with head and neck cancer. Support Care Cancer. 1999; 7(4):244-52. DOI: 10.1007/s005200050256.
18. Corti L, Chiarion-Sileni V, Aversa S, Ponzoni A, D´Arcais R, Pagnutti S, et al. Treatment of chemotherapy-induced oral mucositis with light-emitting diode. Photomed Laser Surg. 2006; 24(2):207-13. DOI: 10.1182/blood-2006-07-035022
19. Maiya G A, Sagar M S, Fernandes D. Effect of low level helium-neon (He-Ne) laser therapy in the prevention & treatment of radiation induced mucositis in head & neck cancer patients. Indian J Med Res. 2006; 124(4)399-402. PMID: 17159259.
20. Antunes H S, Azevedo A M, Bouzas L F S, Adão C A, Pinheiro C T, Mayhe R, et al. Low-power laser in the prevention of induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients: a randomized trial. Blood. 2007; 109(5):2250-5. DOI: 10.1182/blood-2006-07-035022
21. Cruz L B, Ribeiro A S, Rech A, Rosa L G N, Castro Jr C G, Brunetto A L. Influence oflow-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.

22. Jaguar G C, Prado J D, Nishimoto I N, Pinheiro M C, de Castro Jr D O, Cruz Perez D E. Low-energy laser therapy for prevention of oral mucositis in hematopoietic stem cell transplantation. Oral Dis. 2007; 13(6):538-43. DOI: 10.1111/j.1601-0825.2006.01330.x
23. Schubert M M, Eduardo F P, Guthrie K A, Franquin JC, Bensadoun RJ, Migliorati CA, et al. A phase III randomized double-blind placebo-controlled clinical trial to determinethe efficacy of low level laser therapy for the prevention of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation. Support Care Cancer. 2007; 15(10):1145-54. DOI: 10.1007/s00520-007-0238-7
24. Abramoff M M F, Lopes N N F, Lopes L A, Dip L L, Guilherme A, Caran E M, et al. Low-level laser therapy in the prevention and treatment of chemotherapy-induced oral mucositis in young patients. Photomed Laser Surg. 2008; 26(4):393-400. DOI: 10.1089/pho.2007.2144.
25. Arora H, Pai K M, Maiya A, Vidyasagar M S, Rajeev A. Efficacy of He-Ne Laser in the prevention and treatment of radiotherapy-induced oral mucositis in oral cancer patients.Oral Sirg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2008; 105(2):180-6. DOI: 10.1016/j.tripleo.2007.07.043.
26. Genot-Klastersky M T, Klastersky J, Awada F, Awada A, Crombez P, Martinez M D, etal. The use of low-energy laser (LEL) for the prevention of chemotherapy- and/or radiotherapy-induced oral mucositis in cancer patients: Results from two prospective studies. Support care Cancer. 2008; 16(12):1381-7. DOI: 10.1007/s00520-008-0439-8
27. Kuhn A, Porto F A, Miraglia P, Brunetto A L. 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. DOI: 10.1097/MPH.0b013e318192cb8e.
28. Khouri V Y, Stracieri A B P L, Rodrigues M C. Use of Therapeutic Laser for Preventionand Treatment of Oral Mucositis. Braz Dent J. 2009; 20(3):215-20. DOI: 10.1590/s0103-64402009000300008.
29. Simões A, Eduardo F P, Luiz A C. Laser Phototherapy as Topical Prophylaxis Against Head and Neck Cancer Radiotherapy-Induced Oral Mucositis: Comparison Between Low and High/Low Power Lasers. Laser Surg Med. 2009; 41(4):264-70. DOI: 10.1002/lsm.20758.
30. Zanin T, Zanin F, Carvalhosa A A, Castro P H S, Pacheco M T, Zanin I C J, et al. Useof 660-nm Diode Laser in the Prevention and Treatment of Human Oral Mucositis Induced by Radiotherapy and Chemotherapy. Photomed Laser Surg. 2010; 28(2):233- 7. DOI: 10.1089/pho.2008.2242.
31. De Lima A G, Antequera R, Peres M P S M, Snitcosky I M L, Federico M H H, Villar R C. Efficacy of Low-Level Laser Therapy and Aluminum Hydroxide in Patients with

Chemotherapy and Radiotherapy-Induced Oral Mucositis. Braz Dent J. 2010;21(3):186-192. DOI: 10.1590/S0103-64402010000300002.

32. Carvalho P A G, Jaguar G C, Pellizzon A C, Pdrado J D, Lopes R N, Alves F A. 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. Oral Oncol. 2011; 47(12):1172-81.
33. Elad S, Luboshitz-Shon N, Cohen T, Wainchwaig E, Shapira M Y, Resnick I B, et al. A randomized controlled trial of visible-light therapy for the prevention of oral mucositis. Oral Oncol. 2011; 47(2):125-30. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2010.11.013.
34. Silva G B L, Mendonça E F, Bariani C, Antunes H S, Silva M A G. The Prevention of Induced Oral Mucositis with Low-Level Laser Therapy in Bone Marrow Transplantation Patients: A Randomized Clinical Trial. Photomed Laser Surg. 2011; 29(1):27-31. DOI: 10.1089/pho.2009.2699.
35. (A)Gautam A P, Fernandes D J, Vidyasagar M S, Maiya G A. Low level helium neon laser therapy for chemoradiotherapy induced oral mucositis in oral cancer patients - A randomized controlled trial. Oral Oncol. 2012; 48(9):893-7. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2012.03.008.
36. Cunha C B, Eduardo F P, Zezell D M, Bezinelli L M, Shitara P P L, 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. DOI: 10.1007/s10103-012-1089-0.
37. Oton-Leite A F, de Castro A C C, Morais M O, Pinezi J C D, Leles C R, Mendonça E F. Effect of intraoral low-level laser therapy on quality of life of patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. Head Neck. 2012; 34(3):398-404. DOI: 10.1002/hed.21737.
38. Lima A G, Villar R C, de Castro Jr G, Antequera R, Gil E, Rosalmeida M C, et al. Oral mucositis prevention by low-level laser therapy in head-and-neck cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy: A phase III randomized study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012; 82(1):270-5. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.10.012.
39. Hodgson B D, Margolis D M, Salzman D E,Eastwood D, Tarima S, Williams L D, et al. Amelioration of oral mucositis pain by NASA near-infrared light-emitting diodes in bone marrow transplant patients. Support Care Cancer. 2012; 20(7):1405-15. DOI: 10.1007/s00520-011-1223-8.
40. (1) Gautam A P, Fernandes D J, Vidyasagar M S, Maiya A G, Vadhiraja B M. Low levellaser therapy for concurrent chemoradiotherapy induced oral mucositis in head and neck cancer patients - a triple blinded randomized controlled trial. Radiother Oncol. 2012; 104(3):349-54. DOI: 10.1016/j.radonc.2012.06.011.

41. Arbabi-Kalati F, Arbabi-Kalati F, Moridi T. Evaluation of the Effect of Low Level Laser on Prevention of Chemotherapy-Induced Mucositis. Acta Med Iran. 2013; 51(3):157- 62. PMID: 23605599.
42. De Castro J F L, Abreu E G F, Correia A V L, Brasil C M V, Perez D E C, Pedrosa F P R. Low-Level Laser in Prevention and Treatment of Oral Mucositis in Pediatric Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia. Photomed Lser Surg. 2013; 31(12):613-8. DOI: 10.1089/pho.2012.3327.
43. (2) Gautam A P, Fernandes D J, Vidyasagar M S, Maiya A G, Nigudgi S. Effect of low-level laser therapy on patient reported measures of oral mucositis and quality of life inhead and neck cancer patients receiving. Support Care Cancer. 2013; 21(5):1421-8. DOI: 10.1007/s00520-012-1684-4.
44. Oton-Leite A F, Elias L S A, Morais M O, Pinezi J C D, Leles C R, Silva M A G S, 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. Spec Care Dentist. 2013; 33(6):294-300. DOI: 10.1111/j.1754-4505.2012.00303.x.
45. Antunes H S, Herchenhorn D, Small I A, Araújo C M M, Viégas C M P, cabral E, et al. Phase III trial of low-level laser therapy to prevent induced oral mucositis in head and neck cancer patients submitted to concurrent chemoradiation. Radiother Oncol. 2013; 109(2):297-302. DOI: 10.1016/j.radonc.2013.08.010.
46. Bezinelli L M, Eduardo F P, Lopes R M G, Biazevic M G H, Eduardo C P, Correa L, et al. Cost-effectiveness of the introduction of specialized oral care with laser therapy in hematopoietic stem cell transplantation. Hematol Oncol. 2014; 32(1):31-9. DOI: 10.1002/hon.2050.
47. Freitas A C C, Campos L, Brandão T B, Cristófaro M, Eduardo F P, Luiz A C, et al. Chemotherapy-Induced Oral Mucositis: Effect of LED and Laser Phototherapy Treatment Protocols. Photomed Laser Surg. 2014; 32(2):81-7. DOI: 10.1089/pho.2013.3576.
48. 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. DOI: 10.1007/s00520-014-2155-x.
49. Eduardo F P, Bezinelli L M, Lopes R M G, Sobrinho J J N, Hamerschlak N, Correa L. Efficacy of cryotherapy associated with laser therapy for decreasing severity of melphalan-induced oral mucositis during hematological stem-cell transplantation: a prospective clinical study. Hematol Oncol. 2015; 33(3):152-8. DOI: 10.1002/hon.2133.
50. Debache S, Aidoud S, Djemaâ A, Bali S, Mesbah H. Évaluation de l'efficacité d'un laser de basse énergie dans le traitement des mucites radio-induites, versus traitement

conventionnel, chez des patients traités pour um carcinome indifférencié du nasopharynx. J Afr Cancer. 2015; 7:101-107. DOI : 10.1007/s12558-015-0368-7.

51. De Paula Eduardo F, Bezinelli L M, Carvalho D L C, Lopes R M G, Fernandes J F, Brumatti M, et al. Oral mucositis in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: Clinical outcomes in a context of specialized oral care using low- level. Pediatr Transplant. 2015; 19(3):316-25. DOI: 10.1111/petr.12440.
52. Gautam A P, Fernandes D J, Vidyasagar M S, Maiya A G, Guddattu V. Low level lasertherapy 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. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2015.01.011.
53. Silva G B L, Sacono N T, Othon-Leite A F, Mendonça E F, Arantes A M, Bariani C, ,et al. Effect of low-level laser therapy on inflammatorymediator release during chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized preliminary study. Lasers Med Sci. 2015; 30(1):117-26. DOI: 10.1007/s10103-014-1624-2.
54. Oton-Leite A F, Silva G B L, Morais M O, Silva T A, Leles C R, Valadares M C, et al. Effect of Low-Level Laser Therapy on Chemoradiotherapy-Induced Oral Mucositis and Salivary Inflammatory Mediators in Head and Neck Cancer Patients. Lasers Surg Med.2015; 47(4):296-305. DOI: 10.1002/lsm.22349.
55. Silva L C, Sacono N T, Freire M C M, Costa L R, Batista A C, Silva G B L. The Impactof Low-Level Laser Therapy on Oral Mucositis and Quality of Life in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation Using the Oral Health Impact Profile and the Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplantation Questionnaires. Photomed Laser Surg. 2015; 33(7):357-63. DOI:10.1089/pho.2015.3911.
56. Soto M, Lalla R V, Gouveia R V, Zecchin V G, Seber A, Lopes N N F. 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. Photomed Laser Surg. 2015; 22(11):540-6. DOI: 10.1089/pho.2015.3954.
57. Antunes H S, Schluckebier L F, Herchenhorn D, Small I A, Araújo C M M, Viégas C 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.
58. 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. Support Care Cancer. 2016; 24(3):1035-42. DOI: 10.1007/s00520-015-2881-8.

59. Antunes H S, Herchnhorn D, Small I A,Araújo C M M, Viégas C M P, Ramos G A, 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. Oral Oncol. 2017; 71:11-15. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2017.05.018.
60. Avila Sanchez C, Purizaca-Bazan J P, Felix-Bermudez G, Ellis-Irigoyen M A, Vega- Vega M L, Escamilla-Asiain G. Impact of a protocol for the prevention and care of oral mucositis in pediatric patients diagnosed with cancer. Gaceta Mexicana de Oncologia. 2017. DOI: 10.24875/GAMO.17000049.
61. Medeiros-Filho J B, Maia Filho E M, Ferreira M C. Laser and photochemotherapy for the treatment of oral mucositis in young patients: randomized clinical trial. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2017; 18:39-45. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2017.01.004.
62. Salvador D R N, Soave D F, Sacono N T, de Castro E F, Silva G B L, Silva L P E, 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 Med Sci. 2017; 32(8):1801-1810. DOI: 10.1007/s10103-017-2263-1.
63. Vitale M C, Modaffari C, Decembrino N, Zhou F X, Zecca M, Defabianis P. Preliminarystudy 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):1423-28. DOI: 10.1007/s10103-017-2266-y.
64. 21 Weissheimer C, Curra M, Gregianin L J, Daudt L E, Wagner V P, Martins M A T, et al. New photobiomodulation protocol prevents oral mucositis in hematopoietic stem cell transplantation recipients—a retrospective study. Lasers Med Sci. 2017; 32(9):2013- 21. DOI: 10.1007/s10103-017-2314-7.
65. Antunes H S, Wajnberg G, Pinho M B, Jorge N A N, Moraes J L M, Stefanoff C G, et al. cDNA microarray analysis of human keratinocytes cells of patients submitted to chemoradiotherapy and oral photobiomodulation therapy: pilot study. Lasers Med Sci. 2018; 33(1):11-18. DOI: 10.1007/s10103-017-2313-8.
66. 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: laMPO RCT. Pediatr Blood Cancer. 2018; 65(8):e27098. DOI: 10.1002/pbc.27098.
67. Guedes C C F V, Freitas Filho S A J, Faria P R, Loyola A M, Sabino-Silva R, Cardoso S V. 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; e4579279. DOI: 10.1155/2018/4579279.

68. Ribeiro da Silva V C, Silveira F M M, Monteiro M G B, Cruz M M D, Caldas Junior A F, Godoy G P. Photodynamic therapy for treatment of oral mucositis: Pilot study with pediatric patients undergoing chemotherapy. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2018; 21:115-120. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2017.11.010.
69. Rozza-de-Menezez R, Souza P H C, Westphalen F H, Ignacio S A, Moyses S T, Sarmento V A. Behaviour and Prevention of 5'Fluorouracil and Doxorubicin-induced Oral Mucositis in Immunocompetent Patients with Solid Tumors: A Randomised Trial. Oral Health Prev Dent. 2018; 16(6):549-555. DOI: 10.3290/j.ohpd.a41659.
70. Soares R G, Farias L C, Menezes A S S, Silva C S O, Tabosa A T L, Chagas P V F, 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):1813-1819. DOI: 10.1007/s10103-018-2549-y.
71. Legouté F, Bensadoun R J, Seegers V, Pointreau Y, Caron D, Lang P, 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. Radiat Oncol. 2019;14(1):83. DOI: 10.1186/s13014-019-1292-2.
72. Marín-Conde F, Castellanos-Cosano L, Pachón-Ibañez J, Serrera-Figallo M A, Gutiérrez-Pérez J L, 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.DOI: 10.1016/j.ijom.2018.12.006.
73. Pinheiro S L, Bonadiman A C, Lemos A L A L, Annicchino B M, Segatti B, Pucca D S, et al. Photobiomodulation Therapy in Cancer Patients with Mucositis: A Clinical Evaluation. Photobiomodul Photomed Laser Surg. 2019; 37(3):142-50. DOI: 10.1089/photob.2018.4526.
74. Dantas J B L, Martins G B, Lima H R, Carrera M, Reis SRA, Medrado A R A P. Evaluation of preventive laser photobiomodulation in patients with head and neck cancer undergoing radiochemotherapy: Laser in patients with head and neck. Spec Care Dentist. 2020; 40(4):364-73. DOI: 10.1111/scd.12486.
75. De Carvalho P A G, Lessa R C, Carraro D M, Pellizzon A C A, Jaguar G C, Alves F A.Three Photobiomodulation Protocols in the Prevention/Treatment of Radiotherapy- induced Oral Mucositis. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2020; 31:101906. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2020.101906.
76. Fischlechner R, Kofler B, Schartinger V H, Dudas J, Riechlmann H. Does low-level laser therapy affect the survival of patients with head and neck cancer? Lasers Med Sci. 2020; 36(3):599-604. DOI: 10.1007/s10103-020-03073-4.

77. Genot-Klastersky M T, Paesmans M, Ameye L, Kayumba A, Beauvois S, Gragan T, et al. Retrospective evaluation of the safety of low-level laser therapy/photobiomodulation in patients with head/neck cancer. Support Care Cancer. 2020; 28:3015-22. DOI: 10.1007/s00520-019-05041-3.

78. (A)Martins A F L, Morais M O, Sousa-Neto S S, Jesus A P G, Nogueira T E, ValadaresM C, et al. Photobiomodulation reduces the impact of radiotherapy on oral health- related quality of life due to mucositis-related symptoms in head and neck cancer patients. Lasers Med Sci. 2020; 36(4):903-12. DOI: 10.1007/s10103-020-03167-z.

79. (B) Martins A F L, Morais M O, Sousa-Neto S S, Oton-Leite A F, Pereira C H, ValadaresM C, et al. The Effect of Photobiomodulation on Nitrite and Inflammatory Activity in Radiotherapy-Induced Oral Mucositis: A Randomized Clinical Trial. Lasers Surg Med.2020; 53(5):671-683. DOI: 10.1002/lsm.23328.

80. Mohsen A, tenore G, Rocchetti F, Del Vecchio A, Ricci R, Barberi W, et al. Photo-Biomodulation as a Prevention Modality of Oral Mucositis in Patients Undergoing Allogeneic. Appl Sci. 2020; 10(21):7479. DOI: 10.3390/app10217479.

81. Marques E C P, Lopes F P, Nascimento I C, Morelli J, Pereira M V, Meiken V M M, et al. Photobiomodulation and photodynamic therapy for the treatment of oral mucositis in patients with cancer. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2020; 29:101621. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2019.101621.

82. Tomazevic T, Potocnik U, Cizerl D, Jazbec J. Optimization of Photobiomodulation Protocol for Chemotherapy-Induced Mucositis in Pediatric Patients. Photobiomodul Photomed Laser Surg. 2020; 38(8):466-71. DOI: 10.1089/photob.2019.4794.

83. Da Silva L A, Pinheiro S L. Clinical Evaluation of Intravascular Blood Irradiation with Laser, Photobiomodulation, and Photodynamic Therapy in Cancer Patients with Mucositis. Photobiomodul Photomed Laser Surg. 2021; 39(11)687-95. DOI: 10.1089/photob.2021.0031.

84. Guimarães D M, Ota T M N, Da Silva D A C, Almeida F L S, Schalch T D, Deana A M,et al. Low-level laser or LED photobiomodulation on oral mucositis in pediatric patientsunder high doses of methotrexate: prospective, randomized, controlled trial. Support Care Cancer. 2021; 29(11):6441-47. DOI: 10.1007/s00520-021-06206-9.

85. Kauark-Fontes E, Migliorati C A, Epstein J B, Treister N S, Alves C G B, Faria K M, et al. Extraoral photobiomodulation for prevention of oral and oropharyngeal mucositis in head and neck cancer patients: interim analysis of a randomized, double-blind, clinicaltrial. Support care Cancer. 2021; 30(3):2225-36. DOI: 10.1007/s00520-021-06625-8.

86. Martins A F L, Nogueira T E, Morais M O, Sousa-Neto S S, Oton-Leite A F, ValadaresM C, et al. Cost-effectiveness randomized clinical trial on the effect of photobiomodulation therapy for prevention of radiotherapy-induced severe oral

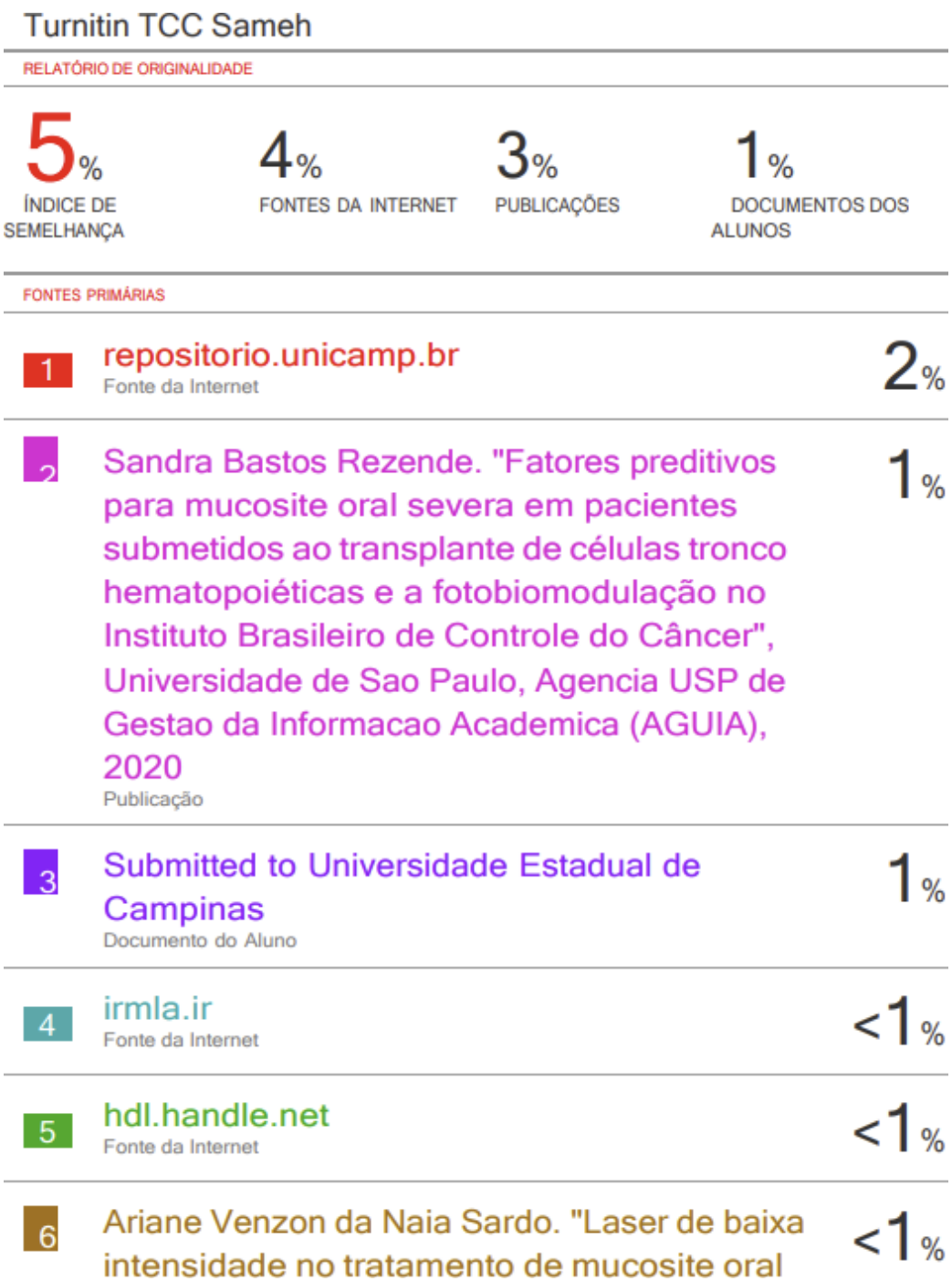
mucositis in a Brazilian cancer hospital setting. Support Care Cancer. 2021; 29(3):1245-56. DOI: 10.1007/s00520-020-05607-6.

87. Ramos-Pinto M B, Gusmão T P L, Schmidt-Filho J, Jaguar G C, Martins M D, Alves F A. Intraoral versus extraoral photobiomodulation therapy in the prevention of oral mucositis in HSCT patients: a randomized, single-blind, controlled clinical trial. Support Care Cancer. 2021; 29(11):6495-6503. DOI: 10.1007/s00520-021-06228-3.
88. Soares A S, Wanzeler A M V, Cavalcante G H S, Barros E M S, Carneiro R C, Tuji F M. Therapeutic effects of andiroba (Carapa guianensis Aubl) oil, compared to low power laser, on oral mucositis in children underwent chemotherapy: A clinical study. JEthnopharm. 2021;113365. DOI: 10.1016/j.jep.2020.113365.
89. Heiskanen V, Hamblin MR. Photobiomodulation: lasers vs. light emitting diodes? Photochem Photobiol Sci. 2018; 18(1):259-259. DOI:10.1039/c8pp90049c.
90. Hamblin MR. Photobiomodulation or low-level laser therapy. *J Biophotonics*. 2016; 9(11-12):1122-1124. DOI:10.1002/jbio.201670113.
91. Adnan A, Yaroslavsky AN, Carroll JD, Selting W, Juliano A F, London W B, et al. The Path to an Evidence-Based Treatment Protocol for Extraoral Photobiomodulation Therapy for the Prevention of Oral Mucositis. Front Oral Health. 2021; 2:689386. DOI: 10.3389/froh.2021.689386.
92. 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.
93. Bjordal JM, Bensadoun RJ, Tunèr J, Frigo L, Gjerde K, Lopes Martins RAB. A systematic review with meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) in cancer therapyinduced oral mucositis. Support Care Cancer. 2011; 19:1069–1077. DOI: 10.1007/s00520-011-1202-0.
94. Elad S, Arany P, Bensadoun R, Epstein J. Photobiomodulation therapy in the management of oral mucositis: Search for the optimal clinical treatment parameters. Support. Care Cancer. 2018; 26:3319–3321. DOI: 10.1007/s00520-018- 4262-6.
95. Zecha JAEM, Raber-Durlacher JE, Nair RG, Epstein J B, Elad S, Hamblin M R, et al. Low level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 1: mechanisms of action, dosimetric, and safety considerations. Support Care Cancer. 2016a; 24:2781-92. DOI:10.1007/s00520-016-3152-z.
96. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ. 2010; 340:c332–c332. DOI: 10.1136/bmj.c332.

97. World Association of Laser Therapy (WALT). Consensus agreement on the design andconduct of clinical studies with low-level laser therapy and light therapy for musculoskeletal pain and disorders. Photomed Laser Surg. 2006; 24(6):761-2. DOI: 10.1089/pho.2006.24.761.
98. Migliorati C, Hewson Ian, Lalla R V,Antunes H S, Estilo C L, Hodgson B, et al. Systematic review of laser and other light therapy for the management of oral mucositis in cancer patients. Support Care Cancer. 2013; 21:333–341. DOI: 10.1007/s00520- 012-1605-6.
99. da Costa JDR, de Lima Dantas JB, Martins GB, Carrera M, de Almeida Reis SR, Medrado ARAP. Adherence of head and neck cancer patients to laser photobiomodulation in a public health service: Pilot study. Complement Ther Med. 2021; 58:102687. DOI: 10.1016/j.ctim.2021.102687.

ANEXOS

Anexo 1 – Verificação de originalidade e prevenção de plágio



Turnitin TCC Sameh

RELATÓRIO DE ORIGINALIDADE

5%	4%	3%	1%
ÍNDICE DE SEMELHANÇA	FONTES DA INTERNET	PUBLICAÇÕES	DOCUMENTOS DOS ALUNOS

FONTES PRIMÁRIAS

1	repositorio.unicamp.br Fonte da Internet	2%
2	Sandra Bastos Rezende. "Fatores preditivos para mucosite oral severa em pacientes submetidos ao transplante de células tronco hematopoiéticas e a fotobiomodulação no Instituto Brasileiro de Controle do Câncer", Universidade de Sao Paulo, Agencia USP de Gestao da Informacao Academica (AGUIA), 2020 Publicação	1%
3	Submitted to Universidade Estadual de Campinas Documento do Aluno	1%
4	irmla.ir Fonte da Internet	<1%
5	hdl.handle.net Fonte da Internet	<1%
6	Ariane Venzon da Naia Sardo. "Laser de baixa intensidade no tratamento de mucosite oral	<1%