

IRRADIAÇÃO INTRAVASCULAR DO SANGUE COM LASER, FOTOBIMODULAÇÃO E TERAPIA FOTODINÂMICA EM PACIENTES ONCOLÓGICOS COM MUCOSITE

Lucas Augusto da Silva¹, Sérgio Luiz Pinheiro²

¹Pontifícia Universidade Católica de Campinas, (lucas_d_silva@hotmail.com)

²Pontifícia Universidade Católica de Campinas, (slpinho@puc-campinas.edu.br)

Resumo

Objetivo: O objetivo deste trabalho foi avaliar a aplicação clínica da irradiação intravascular do sangue com laser (ILIB), terapia fotodinâmica (PDT) e terapia de fotobiomodulação (PBM-T) na mucosite em pacientes oncológicos. **Método:** Trinta e seis pacientes foram divididos por conveniência em 3 grupos de acordo com a terapia estabelecida: PDT + PBM-T (n=10); PDT + PBM-T + ILIB (n=10) e ILIB (n=16). A PDT foi realizada com o fotossensibilizante curcumina e irradiação da cavidade oral com LED azul (1200 mW de potência e comprimento de onda de 468 nm). A PBM-T foi realizada utilizando o laser de baixa intensidade (100 mW de potência, comprimento de onda de 660 nm, em modo contínuo e 1 J de energia) em 26 pontos da cavidade oral. A ILIB foi executada com uma pulseira na artéria radial utilizando o laser de baixa intensidade (100 mW de potência, comprimento de onda de 660 nm e 30 J de energia total). Todas as terapias foram realizadas semanalmente por 5 semanas. Os resultados dos graus da MO foram analisados pelo teste de *Wilcoxon*. **Resultados:** Houve redução significativa dos graus de MO após tratamento com PDT + PBM-T (p=0.0117), PDT + PBM-T + ILIB (p=0.0277) e ILIB (p=0.0277). **Conclusão:** Dentro das limitações deste estudo, concluiu-se que a ILIB, PBM-T e PDT reduziram a severidade da mucosite e preveniram seu aparecimento nos pacientes sem lesão.

Palavras-chave: Câncer; Estomatite; Terapia com luz de baixa intensidade; Terapia a laser.

Área Temática: Inovações e Tecnologias na Área Clínica e Cirúrgica.

Modalidade: Trabalho completo.

1 INTRODUÇÃO

A mucosite oral (MO) é o efeito colateral mais frequente e debilitante associado ao tratamento oncológico (Zadik *et al.*, 2019). A patogênese da mucosite é multifatorial (Moneim *et al.*, 2017) e os radicais livres gerados pelos protocolos terapêuticos oncológicos são responsáveis pela ativação de receptores celulares que estimulam a expressão de citocinas pró-inflamatórias, mediadores quimiotáticos e fatores de crescimento (Maria, Eliopoulos e Muanza, 2017), causando lesão tecidual e morte celular.

O quadro inflamatório causado pela MO pode levar à dor, uso de opioides, dificuldades de fala, alimentação, deglutição e perda de peso (Marques *et al.*, 2020; Kusiak *et al.*, 2020). Pacientes com câncer podem usar algumas medidas profiláticas para dor, como crioterapia, gluconato de clorexidina, higiene e enxaguatório bucal, entretanto, essas medidas não são capazes de atuar diretamente sobre os mecanismos biológicos envolvidos em cada fase da MO (Marques *et al.*, 2020).

Na atualidade, a PBM-T está bem consolidada e se mostra segura e eficaz na prevenção e no tratamento da MO em pacientes submetidos ao tratamento oncológico (Martins *et al.*, 2019). Os parâmetros da PBM-T recomendados para a abordagem da MO envolvem comprimentos de onda de 633-685 ou 780-830 nm e potência de 10-150 mW (Fekrazad e Chiniforush, 2014; Zecha *et al.*, 2016b; Marques *et al.*, 2020).

A combinação da PBM-T com uma terapia antimicrobiana, como a terapia fotodinâmica (PDT), pode acelerar o processo de cicatrização da mucosite, promovendo a desinfecção da cavidade oral (Medeiros-Filho, Maia Filho e Ferreira, 2017; Pinheiro *et al.*, 2019; Marques *et al.*, 2020). A PDT apresenta vantagens como a eliminação de microrganismos resistentes a antibióticos, além de ser uma modalidade terapêutica com ausência de resistência bacteriana, seletividade redobrada e início imediato de ação (Cantelli *et al.*, 2020).

Originalmente, a irradiação sanguínea a laser por via intravenosa foi desenvolvida para o tratamento de doenças cardiovasculares, representando melhora nas propriedades reológicas do sangue, bem como na melhora da microcirculação (Yang, Lin e Chang, 2017). A irradiação intravascular do sangue com laser (ILIB) contribui com efeitos adicionais: antibacteriano, vasodilatadores, estabilização dos níveis hormonais, anti-inflamatórios com melhora da atividade imunológica, efeitos analgésicos, espasmolíticos e sedativos específicos do laser (Da Silva Leal *et al.*, 2020; Tomé *et al.*, 2020). A terapia sistêmica é particularmente relevante à cicatrização de feridas, justificada pela decrescente agregação dos trombócitos, o que permite melhor suprimento de oxigênio e consequente diminuição da pressão parcial de dióxido de carbono. Para eliminação da hipóxia e normalização do metabolismo dos tecidos, a ILIB

viabiliza o aumento da síntese de ATP com regularização do potencial da membrana celular (Tomé *et al.*, 2020).

Sendo assim, existem formas bem estabelecidas pela literatura científica de prevenção e tratamento da MO em pacientes com câncer, como a PDT e PBM-T. O objetivo do estudo foi avaliar a aplicação clínica preventiva e terapêutica da ILIB, isolada ou associada à PDT e PBM-T, visto que não existem evidências científicas quanto ao uso da ILIB para essa finalidade.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

O desenho do estudo foi um ensaio clínico experimental não randomizado com amostra de conveniência em 36 pacientes oncológicos que iniciaram o tratamento de quimioterapia e/ou radioterapia no Setor de Oncologia do Hospital da PUC-Campinas no período de Setembro/2019 a Dezembro/2020. Os desfechos analisados se basearam nas lesões de mucosite após aplicação de terapias com luz de baixa intensidade: 1) a presença ou ausência das lesões de MO após o tratamento com laser nos pacientes sem MO; 2) a diminuição da severidade do grau de MO após a laserterapia nos pacientes com MO.

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica de Campinas – PUC-Campinas, sob número CAAE 15012219.8.0000.5481 (protocolo: 3.586.590), e registrado na plataforma virtual de acesso livre para registro de estudos experimentais e não-experimentais realizados em seres humanos e conduzidos em território brasileiro, Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) (RBR-54XS25).

Foram triados 96 pacientes para estabelecimento do primeiro contato e orientações acerca da pesquisa. O número mínimo de pacientes por grupo para avaliação dos graus de MO foi obtido por meio do cálculo amostral utilizando o teste estatístico de ANOVA com diferenças mínimas entre as médias dos graus de MO de 0.33, desvio padrão do erro de 0.22, número de tratamentos 3, poder do teste de 0.80 e alfa de 0.05. O número mínimo de pacientes calculados por grupo foi de 10.

Os critérios de inclusão envolveram pacientes diagnosticados com câncer (câncer de cabeça e pescoço, câncer de mama, linfoma, entre outros) que iniciaram o tratamento de quimioterapia, exclusiva ou combinada, e/ou radioterapia conformada 3D no Setor de Oncologia do Hospital da PUC-Campinas, pacientes sem e com lesões de MO e pacientes que concordaram em participar da pesquisa assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Foram excluídos os pacientes que faziam uso de outras medidas profiláticas para mucosite – como glutamina por via oral, esteroides, imunoglobulinas, vitaminas e clorexidina, entre outros.

Os 36 pacientes incluídos na pesquisa foram avaliados clinicamente para o diagnóstico da MO (Pinheiro *et al.*, 2019). Foi feita anamnese e o histórico médico foi registrado. Os dados relacionados ao câncer, tipo, estágio e tratamento oncológico foram coletados durante todo o estudo (Simões *et al.*, 2009). Os pacientes foram cegados em relação ao grupo que foram alocados.

Grupo PDT + PBM-T (PP):

Os pacientes foram avaliados de acordo com o grau da MO presente na cavidade oral segundo à OMS (Tabela 1), para que, posteriormente, fosse iniciado a prevenção ou o tratamento.

Tabela 1. Classificação das lesões de MO.

0	1	2	3	4
Nenhuma alteração	Presença de eritema	Presença de eritema, úlceras e alimentação sólida	Presença de úlceras e alimentação líquida	Não consegue se alimentar via oral

Fonte: OMS (Oton-Leite *et al.*, 2015; Rezk-Allah *et al.*, 2019; Legouté *et al.*, 2019).

No grupo PP foi utilizada a PDT e a PBM-T. A PDT foi feita utilizando o fotossensibilizante curcumina (concentração de 1,5 g/L diluída em 980 mL de água destilada) (adaptado de Leite *et al.*, 2014) (Fórmula & Ação, São Paulo, SP, Brasil). O paciente foi orientado a bochechar 20 mL da solução por 5 min, desprezando o conteúdo logo após. Em seguida, a cavidade oral foi irradiada com LED azul (UltraLumen SL, Sander do Brasil Ltda., Minas Gerais, MG, Brasil) com 1200 mW de potência e comprimento de onda de 468 nm, por 5 min (Marques *et al.*, 2020), totalizando 10 min de terapia com PDT.

Após a PDT, foi realizada a PBM-T utilizando o laser de baixa intensidade (DMC, São Carlos, São Paulo, Brasil) com potência de 100 mW, comprimento de onda de 660 nm, em modo contínuo, *spot* de 0,028 cm², 1 J de energia e fluência de 35,7 J/cm². A energia utilizada de 1 J foi baseada nos trabalhos de Antunes *et al.* (2017) e Guedes *et al.* (2018), além das informações contidas no estudo de Fekrazad e Chiniforush (2014). Foram irradiados 26 pontos por 10 s em cada ponto, com um tempo total de irradiação de 4 min e 20 s: um ponto em cada comissura labial (2 pontos), três pontos na mucosa labial superior, três pontos em mucosa labial inferior, três pontos em cada lado da mucosa jugal (6 pontos), três pontos em cada bordo lateral da língua (6 pontos), dois pontos em assoalho de língua, dois pontos no ventre da língua e dois pontos em palato mole (Brandão *et al.*, 2018; Guedes *et al.*, 2018) (Figura 1). Este protocolo de PDT + PBM-T foi realizado semanalmente (Simões *et al.*, 2009; Marques *et al.*, 2020) por 5 semanas (El Mobadder *et al.*, 2019).

Figura 1. Localização dos pontos de aplicação do LBI na mucosa oral.



Fonte: (Brandão *et al.*, 2018; Guedes *et al.*, 2018).

Nos pacientes sem MO, a PDT + PBM-T teve início na primeira sessão dos tratamentos com quimioterapia e/ou radioterapia (Zecha *et al.*, 2016b; Martins *et al.*, 2019), antes das sessões (Brandão *et al.*, 2018; Martins *et al.*, 2019). Foi avaliado o aparecimento ou não das lesões de MO após as aplicações da PDT e da PBM-T.

Grupo PDT + PBM-T + ILIB (PPI):

Em adição aos protocolos estabelecidos anteriormente com a realização de PDT + PBM-T (grupo PP), no grupo PPI, a técnica não invasiva da ILIB foi executada com uma pulseira na artéria radial (Pacheco e Schapochnik, 2018). A ponta da fibra óptica foi inserida no orifício localizado na pulseira e a ILIB foi aplicada utilizando o laser de baixa intensidade Therapy EC (DMC, São Carlos, São Paulo, Brasil) com potência de 100 mW, comprimento de onda de 660 nm (Pacheco e Schapochnik, 2018; Pacheco *et al.*, 2019; Pacheco, Silveira e Pretel, 2020), *spot* de 0,098 cm² (Wirz-Ridolfi, 2013; Pacheco, Silveira e Pretel, 2020) e 30 J de energia total de irradiação (Wirz-Ridolfi, 2013) durante 5 min (Pacheco e Bezinelli, 2018). A terapia foi realizada semanalmente (Pacheco *et al.*, 2019) por 5 semanas (Pacheco e Bezinelli, 2018). O tempo total para realização da PPI foi de 19 min e 20 s.

Grupo ILIB (I):

Foi realizada, única e exclusivamente, a técnica da ILIB, executada utilizando os mesmos parâmetros estabelecidos no grupo PPI. O tempo total para realização da I foi de 5 min.

Nos pacientes sem MO foi avaliado o aparecimento ou não das lesões de MO após as aplicações da PDT, da PBM-T e/ou da ILIB. Nos pacientes com MO, após a sua realização, o grau das lesões foi novamente avaliado de acordo com a OMS.

O acompanhamento dos pacientes foi realizado mensalmente, por um período máximo de 11 meses, no qual foram submetidos à reavaliação clínica para verificar o aparecimento/reaparecimento da MO e/ou quaisquer efeitos adversos das terapias aplicadas neste estudo. No período de acompanhamento, também foram anotadas informações sobre a sobrevida e perda dos pacientes ou perda da sua continuidade (Pinheiro *et al.*, 2019).

Os resultados foram analisados no Programa Biostat 5.3. Os resultados dos graus de mucosite foram submetidos ao teste de normalidade de *Lilliefors* e apresentaram

comportamento não normal.

Para a comparação dos graus de MO antes e depois da aplicação do laser nos diferentes grupos amostrais foi empregado o teste de *Wilcoxon* (amostras relacionadas pareadas) com nível de significância de 5%.

3 RESULTADOS

Foram incluídos 36 pacientes sem e com MO, que foram divididos por conveniência em 3 grupos, de acordo com a terapia estabelecida: PDT + PBM-T (grupo PP: n = 10), PDT + PBM-T + ILIB (grupo PPI: n = 10) e ILIB (grupo I: n = 16).

No que tange às lesões de mucosite oral (MO), houve redução significativa dos graus de MO após o tratamento com PDT + PBM-T ($p=0.0117$), PDT + PBM-T + ILIB ($p=0.0277$) e ILIB ($p=0.0277$) (Tabela 2). Após as terapias, não houve o aparecimento de lesões nos pacientes sem MO.

Tabela 2. Médias aritméticas, desvios padrão e Teste Estatístico de *Wilcoxon* dos graus de MO antes e depois da aplicação do laser nos diferentes grupos amostrais.

	PP	PPI	I
ANTES	3.12 (1.24) ^A	2.50 (1.22) ^A	1.33 (0.51) ^A
DEPOIS	0.50 (0.53) ^B	0.83 (1.16) ^B	0.00 (0.00) ^B
(p)	0.0117	0.0277	0.0277

Tabela 2: PP: PDT + PBM-T; PPI: PDT + PBM-T + ILIB; I: ILIB. Letras maiúsculas diferentes: diferenças estatisticamente significantes.

Considerando o tempo médio de acompanhamento de 5 meses e meio, não houve efeitos adversos das aplicações para qualquer terapia (ILIB e/ou PDT + PBM-T) e/ou mudança no estadiamento do câncer em todos os grupos amostrais.

4 DISCUSSÃO

Em consonância com a literatura apresentada, os resultados desta pesquisa revelaram perdas de peso corporal nos pacientes com câncer e com MO. Houve a introdução da sonda nasoenteral (SNE) em 12 pacientes constituintes dos nossos grupos amostrais, reiterando uma possível associação da severidade das lesões de MO e o tratamento quimioterápico e radioterápico, com a limitação ou incapacidade de alimentação via oral.

Dentro das limitações metodológicas da nossa pesquisa, destacou-se a distribuição não randomizada dos pacientes entre os grupos experimentais, justificada pelo fato de que os pacientes com incapacidade de bochechar o fotossensibilizante (devido ao reflexo de vômito ou a limitações funcionais causadas pelo tumor) e com perda parcial ou total da maxila ou

mandíbula foram automaticamente alocados para o grupo I. Neste sentido, a não randomização da amostra pode ter resultado na alocação de pacientes mais debilitados e/ou com tumores mais agressivos em um mesmo grupo experimental.

Em detrimento das limitações metodológicas, os resultados deste trabalho indicam melhora na sobrevida dos pacientes oncológicos, uma vez que as terapias propostas preveniram o aparecimento de lesões nos pacientes sem MO e foram eficazes no seu tratamento, com redução significativa dos graus das lesões de mucosite após a aplicação da PDT + PBM-T, PDT + PBM-T + ILIB e ILIB.

Segundo Oton-Leite *et al.* (2015), Brandão *et al.* (2018) e Rezk-Allah *et al.* (2019), a PBM-T está relacionada à melhora da MO, com redução da sua severidade, e ao retardo do aparecimento das lesões graves. Em somatória, a PBM-T representa menores impactos da mucosite na qualidade de vida dos pacientes oncológicos (El Mobadder *et al.*, 2019; Morais *et al.*, 2020), menor interrupção dos regimes quimioterápicos e/ou radioterápicos (Morais *et al.*, 2020) e maior sobrevida frente ao câncer (Antunes *et al.*, 2017), justificando a aplicação da terapia como um dos protocolos terapêuticos propostos no presente trabalho.

O mecanismo de ação da PBM-T está baseado em um mecanismo fotoquímico onde a energia é transferida para cromóforos mitocondriais intracelulares (porfirinas endógenas) e componentes da cadeia respiratória (citocromo c oxidase), sendo convertida em energia metabólica (Merigo *et al.*, 2019). Os efeitos da PBM-T são reflexos não apenas da ativação dos cromóforos endógenos, mas também da absorção de luz por água intercelular e diferentes mediadores, como fatores de crescimento (TGF- β 1) e metaloproteinases de matriz (Pinheiro *et al.*, 2019; Marques *et al.*, 2020).

Para Merigo *et al.* (2019) e Tomé *et al.* (2020), os mecanismos biológicos mediados pela PBM-T acontecem por meio da sua atuação em diferentes fases da cicatrização da MO, como as fases de inflamação, proliferação e remodelação, devido à propriedade de monocromaticidade da luz laser, que controla a energia da luz e a direciona aos sítios necessários; e à modificação da condução nervosa pela liberação de neurotransmissores e endorfinas (Pinheiro *et al.*, 2019), o que explica a redução significativa dos graus de mucosite e o alívio da dor obtidos nos pacientes com MO neste trabalho. Moshkovska e Mayberry (2005), Medeiros-Filho, Maia Filho e Ferreira (2017) e Pacheco *et al.* (2019) citaram em seus trabalhos que a fotobiomodulação altera a respiração mitocondrial com maior disponibilidade de ATP, aumentando a produção de fibroblastos e síntese de colágeno e diminuindo a infiltração de neutrófilos, o que torna consistentes os resultados encontrados por Oberoi *et al.* (2014) e pela nossa pesquisa em relação ao efeito da PBM-T na redução significativa da severidade da MO.

Para o protocolo da PBM-T, este trabalho utilizou um laser de baixa intensidade com 660 nm de comprimento de onda, conforme Pinheiro *et al.* (2019), Martins *et al.* (2019) e Morais *et al.* (2020). De acordo com Fekrazad e Chiniforush (2014), comprimentos de onda menores (632,8-660 nm) são mais efetivos no tratamento da mucosite e, por ser absorvido na camada superficial da mucosa oral, o laser vermelho favorece a cicatrização das lesões. A energia pontual empregada neste trabalho, por sua vez, corrobora com os estudos de Fekrazad e Chiniforush (2014), Antunes *et al.* (2017) e Guedes *et al.* (2018), os quais sugeriram ou utilizaram doses mais baixas de energia na PBM-T, como a dose de 1 J, associada ao manejo da MO em pacientes oncológicos com desfechos clínicos de redução da dor e inflamação, maior controle da mucosite e melhora da sobrevida dos pacientes, o que explica a nossa escolha pela energia e reafirma os nossos achados frente à efetividade na prevenção e no tratamento da MO.

Para Leite *et al.* (2014) e Panhóca *et al.* (2016), por promover a desinfecção da cavidade oral, a PDT pode potencializar os benefícios no manejo terapêutico da mucosite, representando uma alternativa na prática clínica. O aumento da permeabilidade celular bacteriana à curcumina, utilizada nesta pesquisa, resulta na sua maior concentração intracelular, potencializando o efeito biomodulador da luz azul (Marques *et al.*, 2020) e a eficácia da PDT com curcumina na desinfecção do meio bucal (Pinheiro *et al.*, 2019). Leite *et al.* (2014) avaliaram a PDT com curcumina na desinfecção do meio bucal e constataram redução significativa dos microrganismos presentes na cavidade oral, após 2 h de tratamento com a terapia.

Pacientes extremamente debilitados e/ou com limitações funcionais de abertura bucal podem não ser submetidos às terapias de PBM-T e PDT, considerando, respectivamente, a necessidade de irradiação em diversos pontos de aplicação intraoral e de bochecho do fotossensibilizante.

Dentro deste contexto, a presente pesquisa também avaliou a ILIB no manejo clínico da MO em pacientes com câncer, propondo-a como uma técnica inovadora, quando comparada às terapias PDT e PBM-T, e simples, realizada na artéria radial sem a necessidade de irradiação em diversos pontos de aplicação e de bochecho com fotossensibilizantes.

A ILIB auxilia na degradação de trombos e favorece o aumento da síntese de ATP, resultando em efeitos generalizados em quase todos os sistemas de órgãos e na potencialização do processo de cicatrização de feridas (Tomé *et al.*, 2020), incluindo a MO, induzindo a resposta imune nos pacientes (Mikhaylov, 2015). Em adição, a ILIB auxilia na diminuição da dor (Da Silva Leal *et al.*, 2020), melhora dos biomarcadores (contagem sanguínea completa com plaquetas, Ca15-3) e retorno ao convívio social no cenário oncológico (Pacheco *et al.*, 2019) e melhora acentuada do quadro de saúde geral do paciente (Pacheco e Schapochnik, 2018), o que

reitera o seu emprego como uma das terapias propostas no presente trabalho.

Neste sentido, para a sua aplicação, utilizou-se um laser de baixa intensidade com 660 nm de comprimento de onda (Pacheco e Schapochnik, 2018; Pacheco *et al.*, 2019; Pacheco, Silveira e Pretel, 2020). De acordo com Mikhaylov (2015), a energia do laser próxima à faixa de 630-640 nm tem se mostrado a mais eficaz para a irradiação do sangue e da parede vascular, justificada por fótons que, nestes comprimentos de onda, são absorvidos pelo oxigênio, melhoram a microcirculação e podem alterar a viscosidade do sangue e afetar o endotélio vascular.

Por fim, a ILIB proporciona a ativação do sistema antioxidante composto por enzimas, como melatonina e superóxido dismutase, e resulta na inibição da ação das espécies reativas de oxigênio e da produção de prostaglandinas pela ciclooxigenase do ácido araquidônico, o que favorece o bloqueio do processo inflamatório sistêmico (Da Silva Leal *et al.*, 2020) e pode esclarecer o alívio da sintomatologia dolorosa e a potencial redução dos graus de MO obtidos em pacientes com lesões e incluídos em nossa amostra. Nesta pesquisa todos os protocolos terapêuticos com laser foram aplicados evitando o sítio do tumor (Elad *et al.*, 2018).

Por estes motivos, as evidências aqui levantadas sugerem que a ILIB é segura clinicamente e eficaz no manejo das lesões de mucosite em pacientes oncológicos, podendo representar uma alternativa frente ao arsenal terapêutico empregado para tal finalidade. Por otimizar o tempo total necessário para a aplicação das terapias no presente estudo, a ILIB pode promover benefícios adicionais em relação à PDT e PBM-T, tornando-se uma terapia mais prática e rápida.

5 CONCLUSÃO

A ILIB, PBM-T e PDT promoveram a redução da severidade dos graus da MO e preveniram o seu aparecimento nos pacientes sem MO, sugerindo uma alternativa no manejo clínico preventivo e terapêutico das lesões de MO em pacientes oncológicos.

REFERÊNCIAS

Antunes, H. S.; Herchenhorn, D.; Small, I. A.; Araújo, C. M. M.; Ramos, G. A.; Dias, F. L.; Ferreira, C. G. 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.

Brandão, T. B.; Morais-Faria, K.; Ribeiro, A. C. P.; Rivera, C.; Salvajoli, J. V.; Lopes, M. A.; Epstein, J. B.; Arany, P. R.; Castro Jr, G.; Migliorati, C. A.; Santos-Silva, A. R. Locally advanced oral squamous cell carcinoma patients treated with photobiomodulation for

prevention of oral mucositis: Retrospective outcomes and safety analyses. **Supportive Care in Cancer**, v.26, n.7, p.2417-2423, 2018.

Cantelli, A.; Piro, F.; Pecchini, P.; Di Giosia, M.; Danielli, A.; Calvaresi, M. Concanavalin A-Rose Bengal bioconjugate for targeted gram-negative antimicrobial photodynamic therapy. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v.206, 2020.

Da Silva Leal, M. V.; Lima, M. O.; Nicolau, R. A.; De Carvallho, T. M. T.; Abreu, J. A. C.; Pessoa, D. R.; Arisawa, E. A. L. S. Effect of modified laser transcutaneous irradiation on pain and quality of life in patients with diabetic neuropathy. **Photobiomodulation, Photomedicine and Laser Surgery**, v.38, n.3, p.138-144, 2020.

El Mobadder, M.; Farhat, F.; El Mobadder, W.; Nammour, S. Photobiomodulation Therapy in the treatment of oral mucositis, dysphagia, oral dryness, taste alteration, and burning mouth sensation due to cancer therapy: A case series. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v.16, n.22, p.4505, 2019.

Elad, S.; Arany, P.; Bensadoun, R.-J.; Epstein, J. B.; Barasch, A.; Raber-Durlacher, J. Photobiomodulation therapy in the management of oral mucositis: search for the optimal clinical treatment parameters. **Supportive Care in Cancer**, v.26, n.10, p.3319-3321, 2018.

Fekrazad, R.; Chiniforush, N. Oral mucositis prevention and management by therapeutic laser in head and neck cancers. **Journal of Lasers in Medical Sciences**, v.5, n.1, p1-7, 2014.

Guedes, C. C. F. V.; Filho, S. A. J. F.; De 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. **International Journal of Dentistry**, v.2018, p.1-6, 2018.

Kusiak, A.; Jereczek-Fossa, B. A.; Cichońska, D.; Alterio, D. Oncological-therapy related oral mucositis as an interdisciplinary problem-literature review. **International Journal of Environment Research and Public Health**, v.17, n.7, p.2464, 2020.

Leite, D. P. V.; Paolillo, F. R.; Parmesano, T. N.; Fontana, C. R.; Bagnato, V. S. Effects of photodynamic therapy with blue light and curcumin as mouth rinse for oral disinfection: A randomized controlled trial. **Journal Photomedicine and Laser Surgery**, v.32, n.11, p.627-632, 2014.

Maria, O. M.; Eliopoulos, N.; Muanza, T. Radiation-induced oral mucositis. **Frontiers in Oncology**, v.7, p.89, 2017.

Marques, E. C. P.; Lopes, F. P.; Nascimento, I. C.; Morelli, J.; Pereira, M. V.; Meiken, V. M. M.; Pinheiro, S. L. Photobiomodulation and photodynamic therapy for the treatment of oral mucositis in patients with cancer. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v.29, 2020.

Martins, A. F. L.; Nogueira, T. E.; Morais, M. O.; Oton-Leite, A. F.; Valadares, M. C.; Batista, A. C.; Freitas, N. M. A.; Leles, C. R.; Mendonça, E. F. 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, n.1, p.97, 2019.

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 and Photodynamic Therapy**, v.18, p.39-45, 2017.

Merigo, E.; Rocca, J-P.; Pinheiro, A. L. B.; Fornaini, C. Photobiomodulation therapy in oral medicine: A guide for the practitioner with focus on new possible protocols. **Photobiomodulation, Photomedicine and Laser Surgery**, v.37, n.11, p.669-680, 2019.

Mikhaylov, V. A. The use of intravenous laser blood irradiation (ILBI) at 630-640 nm to prevent vascular diseases and to increase life expectancy. **Laser Therapy**, v.24, n.1, p.15-26, 2015.

Moneim, A. E. A.; Guerra-Librero, A.; Florido, J.; Shen, Y-Q.; Fernández-Gil, B.; Acuña-Castroviejo, D.; Escames, G. Oral mucositis: Melatonin gel an effective new treatment. **International Journal of Molecular Sciences**, v.18, n.5, 2017.

Morais, M. O.; Martins, A. F. L.; De Jesus, A. P. G.; Neto, S. S. S.; Da Costa, A. W. F.; Pereira, C. H.; Oton-Leite, A. F.; De Freitas, N. M. A.; Leles, C. R.; Mendonça, E. F. A prospective study on oral adverse effects in head and neck cancer patients submitted to a preventive oral care protocol. **Supportive Care in Cancer**, v.28, p.4263-4273, 2020.

Moshkovska, T.; Mayberry, J. It is time to test low level laser therapy in Great Britain. **Postgraduate Medical Journal**, v.8, n.957, p.436-441, 2005.

Oberoi, S.; Zamperlini-Netto, G.; Beyene, J.; Treister, N. S.; Sung, L. Effect of prophylactic low laser therapy on oral mucositis: A systematic review and meta-analysis. **PLoS ONE**, v.9, n.9, p.1-10, 2014.

Oton-Leite, F.; Silva, G. B. L.; Morais, M. O.; Silva, T. A.; Leles, C. R.; Valadares, M. C.; Pinezi, J. C. D.; Batista, A. C.; Mendonça, E. F. 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.296-303, 2015.

Pacheco, J. A.; Bezinelli, L. M. A terapia fotobiomoduladora e ILIB na reparação das cisternas encefálicas e restabelecimento cognitivo progressivo em paciente com trauma crânio encefálico. **Multidisciplinary Scientific Journal Núcleo do Conhecimento**, v.7, ed.9, p.80-86, 2018.

Pacheco, J. A.; Schapochnik, A.; De Sa, C. C.; Santiago, A. C. M.; Martinez, G. L.; Yamaji, M. A. K. Applied transdermic photobiomodulator therapy about the primary carotide artery in patients under hormonal blockers and dynude disorders and pathogenic flora of orofaringeo and systemic repercussions. **American Journal of Biomedical of Science & Research**, v.4, n.4, 2019.

Pacheco, J. A.; Schapochnik, A. Fotobiomodulação, com laser de baixa intensidade, fotobiomodulação, nos músculos mastigatórios masseter e temporal para tratamento de bruxismo. **Multidisciplinary Scientific Journal Núcleo do Conhecimento**, v.7, ed.9, p.114-120, 2018.

Pacheco, J. A.; Silveira, A. M.; Pretel, H. Topical and systemic photobiomodulator treatment

of lingual paresthesia caused by prolonged use of Tamoxifen in a patient with breast cancer. **EC Emergency Medicine and Critical Care**, v.4, n.8, p.41-51, 2020.

Panhóca, V. H.; Esteban Florez, F. L.; Corrêa, T. Q.; Paolillo, F. R.; De Souza, C. W.; Bagnato, V. S. Oral decontamination of orthodontic patients using photodynamic therapy mediated by blue-light Irradiation and curcumin associated with sodium dodecyl sulfate. **Photomedicine and Laser Surgery**, v.34, n.9, p.411-417, 2016.

Pinheiro, S. L.; Bonadiman, A. C.; Lemos, A. L. A. B.; Annicchino, B. M.; Segatti, B.; Pucca, D. S.; Dutra, P. T.; De Carvalho e Silva, R. M.; Leal, F. Photobiomodulation therapy in cancer patients with mucositis: A clinical evaluation. **Photobiomodulation, Photomedicine and Laser Surgery**, v.37, n.3, p.142-150, 2019.

Rezk-Allah, S. S.; Abd Elshaf, H. M.; Farid, R. J.; Hassan, M.; Alsirafy, S. A. Effect of low-level laser therapy in treatment of chemotherapy induced oral mucositis. **Journal of Lasers in Medical Sciences**, v.10, n.2, p.125-130, 2019.

Simões, A.; Eduardo, F. P.; Luiz, A. C.; Campos, L.; Sá, P. H.; Cristófarro, M.; Marques, M. M.; Eduardo, C. P. Laser phototherapy as topical prophylaxis against head and neck cancer radiotherapy-induced oral mucositis: Comparison between low and high/low power lasers. **Lasers in Surgery and Medicine**, v.41, n.4, p.264-270, 2009.

Tomé, R. F. F.; Silva, D. F. B.; Dos Santos, C. A. O.; De Vasconcelos Neves, G.; Rolim, A. K. A.; De Castro Gomes, D. Q. ILIB (intravascular laser irradiation of blood) as an adjuvant therapy in the treatment of patients with chronic systemic diseases-an integrative literature review. **Lasers in Medical Sciences**, v.35, n.9, p.1899-1907, 2020.

Wirz-Ridolfi, A. Comparison between intravenous and various types of transcutaneous laser blood irradiation. **The Internet Journal of Laserneedle Medicine**, v.3, n.1, p.1-6, 2013.

Yang, W-H.; Lin, S-P.; Chang, S-T. Case report: Rapid improvement of crossed cerebellar diaschisis after intravascular laser irradiation of blood in a case of stroke. **Medicine**, v.96, n.2, p.e5646, 2017.

Zadik, Y.; Arany, P. R.; Fregnani, E. R.; Bossis, P.; Antunes, H. S.; Bensadoun, R-J.; Gueiros, L. A.; Majorana, A.; Nair, R. G.; Ranna, V.; Tissing, W. J. E.; Vaddi, A.; Lubart, R.; Migliorati, C. A.; Lalla, R. V.; Cheng, K. K. F.; Elad, S. Systematic review of photobiomodulation for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. **Supportive Care in Cancer**, v.27, p.3969-3983, 2019.

Zecha, J. A. E. M.; Raber-Durlacher, J. E.; Nair, R. G.; Epstein, J. B.; Elad, S.; Hamblin, M. R.; Barasch, A.; Migliorati, C. A.; Milstein, D. M.; Genot, M. T.; Lansaat, L.; Van Der Brink, R.; Arnabat-Dominguez, J.; Van Der Molen, L.; Jacobi, I.; Van Diessen, J.; De Lange, J.; Smeele, L. E.; Schubert, M. M.; Bensadoun, R. J. Low-level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 2: Proposed applications and treatment protocols. **Supportive Care in Cancer**, v.24, n.6, p.2793-2805, 2016b.