

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE CAMPINAS**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS DA VIDA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM**  
**CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**LUCAS AUGUSTO DA SILVA**

**IRRADIAÇÃO INTRAVASCULAR DO SANGUE COM  
LASER, TERAPIA FOTODINÂMICA E TERAPIA DE  
FOTOBIMODULAÇÃO NA PREVENÇÃO E NO  
TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL EM PACIENTES  
ONCOLÓGICOS**

**CAMPINAS**  
**2021**

**LUCAS AUGUSTO DA SILVA**

**IRRADIAÇÃO INTRAVASCULAR DO SANGUE COM  
LASER, TERAPIA FOTODINÂMICA E TERAPIA DE  
FOTOBIMODULAÇÃO NA PREVENÇÃO E NO  
TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL EM PACIENTES  
ONCOLÓGICOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Saúde do Centro de Ciências da Vida, da Pontifícia Universidade Católica de Campinas, como exigência para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Sérgio Luiz Pinheiro.

Ficha catalográfica elaborada por Vanessa da Silveira CRB 8/8423  
Sistema de Bibliotecas e Informação - SBI - PUC-Campinas

616.994 Silva, Lucas Augusto da  
S586i

Irradiação intravascular do sangue com laser, terapia fotodinâmica e terapia de fotobiomodulação na prevenção e no tratamento da mucosite oral em pacientes oncológicos / Lucas Augusto da Silva. - Campinas: PUC-Campinas, 2021.

107 f.: il.

Orientador: Sérgio Luiz Pinheiro.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Centro de Ciências da Vida, Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Campinas, 2021.

Inclui bibliografia.

1. Câncer. 2. Estomatite. 3. Fototerapia. I. Pinheiro, Sérgio Luiz. II. Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Centro de Ciências da Vida. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

CDD 616.994

**Pontifícia Universidade Católica de Campinas**  
**Centro de Ciências da Vida**  
**Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Saúde**

**Autor:** SILVA, Lucas Augusto.

**Título:** Irradiação Intravascular do Sangue com Laser, Terapia Fotodinâmica e Terapia de Fotobiomodulação na prevenção e no tratamento da mucosite oral em pacientes oncológicos.

**Dissertação de Mestrado em Ciências da Saúde Defendida e Aprovada**

**BANCA EXAMINADORA**



---

Prof. Dr. Sérgio Luiz Pinheiro  
Orientador da Dissertação e Presidente da Comissão Examinadora  
Pontifícia Universidade Católica de Campinas



---

Prof. Dr. Fausto Medeiros Mendes  
1º Examinador  
Universidade de São Paulo



---

Prof(a). Dr(a). Karina Teixeira Villalpando  
2º Examinador  
Pontifícia Universidade Católica de Campinas

Campinas, 26 de Fevereiro de 2021

À minha família, maior incentivadora dos meus  
sonhos e suporte da minha caminhada,  
compreendendo e reiterando a existência do  
meu porto seguro.

## AGRADECIMENTOS

A Deus,

Por me mostrar o quanto Teus planos são maiores e melhores do que os nossos e por cuidar sempre de cada detalhe, evidenciando através deste trabalho que a vida é, certamente, um milagre diário.

Ao Prof. Dr. Sérgio Luiz Pinheiro,

Orientador da minha Dissertação de Mestrado em Ciências da Saúde da Pontifícia Universidade Católica de Campinas, pelo apoio, pela atenção, amizade e correção deste trabalho.

À banca examinadora,

Pelo aceite do convite, pela disponibilidade e leitura deste trabalho.

À mestranda em Ciências da Saúde e amiga Roberta Mariano de Carvalho e Silva,

Colaboradora do meu trabalho, pela caminhada, disponibilidade e ajuda na execução da parte prática desta pesquisa.

À graduanda da Faculdade de Medicina Emilly Sayuri Yamashita,

Pela disponibilidade e dedicação.

Aos colegas, professores e funcionários da Pós-Graduação em Ciências da Saúde,

Pelo estímulo, pelas orientações, informações e sugestões.

À equipe do Setor de Oncologia do Hospital da Pontifícia Universidade Católica de Campinas,

Pela atenção, pelos encaminhamentos e atendimentos multidisciplinares e pela parceria no desenvolvimento desta pesquisa.

Aos pacientes,

Pela disponibilidade, pelo carinho e por todo ensinamento ao longo deste trabalho.

À Pontifícia Universidade Católica de Campinas,

Pela formação e caminhada ao longo desses 8 anos, possibilitando-me um crescimento pessoal e profissional.

À DMC,

Pelo equipamento fornecido em parceria por comodato para realização deste estudo.

O presente trabalho foi realizado com a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

“Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas ao tocar uma alma humana seja apenas outra alma humana.”

Carl Gustav Jung  
(1875-1961)

# RESUMO

DA SILVA, Lucas Augusto. *Irradiação Intravascular do Sangue com Laser, Terapia Fotodinâmica e Terapia de Fotobiomodulação na prevenção e no tratamento da mucosite oral em pacientes oncológicos*. 2021. 107f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Campinas, 2021.

A mucosite oral (MO) é o efeito colateral mais frequente e debilitante associado ao tratamento oncológico. O objetivo deste trabalho foi avaliar a aplicação clínica preventiva e terapêutica da irradiação intravascular do sangue com laser (ILIB), terapia fotodinâmica (PDT) e terapia de fotobiomodulação (PBM-T) na MO em pacientes oncológicos submetidos a tratamentos de quimioterapia e/ou radioterapia. Trinta e seis pacientes com câncer, sem e com lesão de mucosite, foram divididos por conveniência em 3 grupos, de acordo com o protocolo terapêutico estabelecido: PP (n = 10): PDT e PBM-T; PPI (n = 10): PDT, PBM-T e ILIB e I (n = 16): exclusivamente a técnica da ILIB. A PDT foi realizada com o fotossensibilizante curcumina (bochechos com 20 mL da solução por 5 min) e irradiação da cavidade oral com LED azul (1200 mW de potência e comprimento de onda de 468 nm, durante 5 min). 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, semanalmente por 5 semanas. A técnica da ILIB foi executada com uma pulseira na artéria radial e foi aplicada utilizando o laser de baixa intensidade (100 mW de potência, comprimento de onda de 660 nm e 30 J de energia total de irradiação, durante 5 min), semanalmente, com um protocolo de 5 sessões. Nos pacientes sem mucosite, o aparecimento ou não das lesões de MO após as terapias foram mensurados. Nos pacientes com mucosite, antes e após a sua realização, o grau de MO dos pacientes foi avaliado de acordo com os critérios estabelecidos pela OMS. Os resultados foram analisados no Programa Biostat 5.3. Foi aplicado o teste não paramétrico de *Kruskal-Wallis* para avaliar os tipos de tratamentos do câncer e estadiamento do tumor e o de *Wilcoxon* para avaliar os graus de MO. Foi aplicado o teste paramétrico de ANOVA para avaliar os parâmetros da saturação de oxigênio e frequência cardíaca. O nível de significância em todos os testes foi de 5%. Não houve diferença significativa entre os tipos de tratamentos do câncer ( $p=0.9602$ ) e no estadiamento do tumor ( $p>0.05$ ) entre os grupos amostrais. Houve redução significativa dos graus de MO após o tratamento com PP ( $p=0.0117$ ), PPI ( $p=0.0277$ ) e I ( $p=0.0277$ ). Todos os grupos foram efetivos na prevenção da MO. O tempo médio de acompanhamento foi de 5 meses e meio. Não houve alteração significativa na saturação de oxigênio e frequência cardíaca na aplicação do laser nos grupos PPI e I ( $p>0.05$ ). Pode-se concluir que a ILIB, PDT e PBM-T podem ser alternativas na prevenção e no tratamento das lesões de MO.

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

## ABSTRACT

DA SILVA, Lucas Augusto. *Intravascular Laser Irradiation of Blood, Photodynamic Therapy and Photobiomodulation Therapy for prevention and treatment of oral mucositis in patients with cancer*. 2021. 107f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Campinas, 2021.

*Oral mucositis (OM) is the most frequent and debilitating side effect associated with cancer treatment. The objective of this study was to evaluate the preventive and therapeutic clinical application of intravascular laser blood irradiation (ILIB), photodynamic therapy (PDT) and photobiomodulation therapy (PBM-T) in OM in patients with cancer undergoing chemotherapy and/or radiation therapy. Thirty-six cancer patients, with and without mucositis lesion, were divided by convenience into 3 groups, according to the established therapeutic protocol: PP (n = 10): PDT and PBM-T; PPI (n = 10): PDT, PBM-T and ILIB and I (n = 16): exclusively the ILIB technique. The PDT was performed with the photosensitizer curcumin (mouthwash with 20 mL of the solution for 5 min) and irradiation of the oral cavity with blue LED (1200 mW of power and wavelength of 468 nm, for 5 min). PBM-T was performed using a low intensity laser (100 mW of power, 660 nm wavelength, in continuous mode and 1 J of energy) at 26 points of the oral cavity, weekly for 5 weeks. The ILIB technique was performed with a bracelet on the radial artery and was applied using a low intensity laser (100 mW of power, 660 nm wavelength and 30 J of total irradiation energy, for 5 min), weekly, with a 5-session protocol. In patients without mucositis, the appearance or not of OM lesions after therapies was measured. In patients with mucositis, before and after their performance, the degree of OM was assessed according to the criteria established by the WHO. The results were analyzed using Biostat 5.3 Program. The Kruskal-Wallis non-parametric test was applied to assess types of cancer treatments and tumor staging and Wilcoxon's test to assess degrees of OM. The ANOVA parametric test was applied to evaluate parameters of oxygen saturation and heart rate. The level of significance in all tests was 5%. There was no significant difference between the types of cancer treatments ( $p=0.9602$ ) and the tumor staging ( $p>0.05$ ) between the sample groups. There was a significant reduction in the degrees of OM after treatment with PP ( $p=0.0117$ ), PPI ( $p=0.0277$ ) and I ( $p=0.0277$ ). All groups were effective in preventing OM. The average follow-up time was 5 ½ months. There was no significant change in oxygen saturation and heart rate when applying the laser in the PPI and I groups ( $p>0.05$ ). It can be concluded that ILIB, PDT and PBM-T can be alternatives for prevention and treatment of OM lesions.*

*Keywords: Cancer. Stomatitis. Low-Level light therapy. Laser therapy. Photochemotherapy.*

# LISTA DE FIGURAS

	<i>Página</i>
<b>Figura 1.</b> Fluxograma de distribuição amostral .....	52
<b>Figura 2.</b> Fluxograma de distribuição amostral dos pacientes incluídos na pesquisa .....	53
<b>Figuras 3 (a, b e c).</b> Setor de Oncologia do Hospital da PUC-Campinas .....	54
<b>Figura 4.</b> Diagnóstico clínico da MO (grau 4) .....	56
<b>Figuras 5 (a, b e c).</b> Aplicação da PDT .....	57
<b>Figura 6.</b> Localização dos pontos de aplicação do LBI na mucosa oral .....	58
<b>Figuras 7 (a e b).</b> Aplicação da PBM-T .....	58
<b>Figura 8.</b> Localização do ponto de aplicação da ILIB na artéria radial .....	59
<b>Figura 9.</b> Aplicação da ILIB .....	59
<b>Figura 10.</b> Oxímetro de dedo portátil .....	60
<b>Figura 11.</b> Mensuração da Sat. O <sub>2</sub> e FC na metade do tempo de aplicação da ILIB .....	61
<b>Figuras 12 (a, b e c).</b> Graus da MO .....	68 e 69

# LISTA DE TABELAS

	<i>Página</i>
<b>Tabela 1.</b> Classificação das lesões de MO .....	55
<b>Tabela 2.</b> Distribuição amostral dos tratamentos e estadiamento do tumor (TNM) entre os grupos amostrais – Teste Estatístico de <i>Kruskal-Wallis</i> .....	67
<b>Tabela 3.</b> Médias aritméticas, desvios padrão e Teste Estatístico de <i>Wilcoxon</i> dos graus de MO antes e depois da aplicação do laser nos diferentes grupos amostrais .....	68
<b>Tabela 4.</b> Médias aritméticas, desvios padrão e Teste Estatístico de ANOVA da saturação de oxigênio e frequência cardíaca dos pacientes irradiados com PDT + PBM-T + ILIB .....	70
<b>Tabela 5.</b> Médias aritméticas, desvios padrão e Teste Estatístico de ANOVA da saturação de oxigênio e frequência cardíaca dos pacientes irradiados com ILIB .....	70

## LISTA DE QUADROS

	<i>Página</i>
<b>Quadro 1.</b> Perfil demográfico e clínico da amostra (pacientes grupo PP) .....	63 e 64
<b>Quadro 2.</b> Perfil demográfico e clínico da amostra (pacientes grupo PPI) .....	64 e 65
<b>Quadro 3.</b> Perfil demográfico e clínico da amostra (pacientes grupo I) .....	65 e 66

# LISTA DE FLUXOGRAMAS

*Página*

<b>Fluxograma 1.</b>	Fluxograma de distribuição amostral .....	52
<b>Fluxograma 2.</b>	Fluxograma de distribuição amostral dos pacientes incluídos na pesquisa .....	53

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

%	= Porcentagem
:	= Para
>	= Maior
±	= Mais ou Menos
°C	= Grau Celsius
5-ALA	= Ácido 5-Amonilevulínico
AAS	= Ácido Acetilsalicílico
ABVD	= Adriamicina, Bleomicina, Vinblastina e Dacarbazina
AT	= Antes
ATP	= <i>Adenosine Triphosphate</i>
AVC	= Acidente Vascular Cerebral
BPM	= Batimentos por Minuto
CAAE	= Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CAPES	= Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil
CDI	= Carcinoma Ductal Infiltrante
CEC	= Carcinoma Espinocelular
CLX	= Clorexidina
cm <sup>2</sup>	= Centímetro Quadrado
CMI	= Concentração Mínima Inibitória
CO <sub>2</sub>	= Dióxido de Carbono
COVID-19	= <i>Coronavirus Disease 2019</i>
COX	= Ciclooxygenase
COX-2	= Ciclooxygenase-2
D	= Direita
DEP	= Depois

DN = Neuropatia Diabética

DNA = *Deoxyribonucleic Acid*

DTM = Disfunção Temporomandibular

DUR = Durante

E = Esquerda

eUFCs = Unidades Formadoras de Colônias

FC = Frequência Cardíaca

g = Gramas

g/L = Gramas por Litro

GaAIAs = Laser Arseneto de Gálio-Alumínio

GaAS = Gálio-Arsênio

h = Hora

HDL = *High Density Lipoproteins*

He-Ne = Hélio-Neon

HSCT = Células-tronco Hematopoéticas

I = Grupo de Irradiação Intravascular do Sangue com Laser

IFL = Irinotecano, 5-Fluorouracil e Leucovorin

IL-10 = Interleucina-10

IL-1 $\beta$  = Interleucina-1beta

IL-6 = Interleucina-6

ILIB = Irradiação Intravascular do Sangue com Laser

InGaAIP = Laser de Diodo de Fosfato de Arsênio-Índio-Gálio

J = Joules

J/cm<sup>2</sup> = Joule por Centímetro Quadrado

J/cm<sup>3</sup> = Joule por Centímetro Cúbico

LANSS = Escala de Avaliação de Sintomas e Sinais Neuropáticos de Leeds

LASER = *Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*

LBI = Laser de Baixa Intensidade

LDL = *Low Density Lipoproteins*

LED = *Light Emitting Diode*

LILACS = Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

LM = Lesão Medular

MEDLINE = Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica

MeSH = *Medical Subject Headings*

mg = Miligramas

mg/L = Miligramas por Litro

mg/mL = Miligramas por Mililitro

min = Minuto

mL = Mililitro

mm = Milímetro

mm<sup>2</sup> = Milímetro Quadrado

MO = Mucosite Oral

mW = *Miliwatt*

mW/cm<sup>2</sup> = *Miliwatt* por Centímetro Quadrado

Nd: YAG = *Neodymium-Doped Yttrium Aluminium Garnet Laser*

NF-kB = Fator de Transcrição Nuclear Kappa B

nm = Nanômetro

NRS = Escala de Classificação Numérica

OAG = Guia de Avaliação Oral

OMAS = Escala de Avaliação da Mucosite Oral

OMS = Organização Mundial da Saúde

OS = Sobrevida Global

PBM-S = Fotobiomodulação Sistêmica

PBM-T = Terapia de Fotobiomodulação

PDT = Terapia Fotodinâmica

POCP = Protocolo Preventivo de Cuidados Bucais

PP = Grupo de Terapia Fotodinâmica e Terapia de Fotobiomodulação

PPI = Grupo de Terapia Fotodinâmica, Terapia de Fotobiomodulação e Irradiação Intravascular do Sangue com Laser

PSR = Triagem e Registro Periodontal

PUC = Pontifícia Universidade Católica

QoL = Avaliação da Qualidade de vida

ReBEC = Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos

redox = Redução/Oxidação

RFS = Sobrevida Livre de Recorrência

RT = Radioterapia

s = Segundo

SARS-CoV-2 = Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2

Sat. O<sub>2</sub> = Saturação de Oxigênio

SF-36 = *Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey*

SILIB = Sem Irradiação Intravascular do Sangue com Laser

SNA = Sistema Nervoso Autônomo

SNE = Sonda Nasoenteral

SOD ZnCu = Superóxido Desmutase

SPECT = Tomografia Computadorizada por Emissão de Fótons Único

TAM = Tamoxifeno

TBI = Irradiação Total do Corpo

TCE = Trauma Crânio Encefálico

TGF- $\beta$  = Fator de Transformação do Crescimento beta  
TGF- $\beta$ 1 = Fator de Transformação do Crescimento beta 1  
TNF-  $\alpha$  = Fator de Necrose Tumoral  $\alpha$   
TNM = Tumor, Linfonodos e Metástase  
UFC/mL = Unidades Formadoras de Colônias por Mililitro  
VAS = Escala Visual Analógica  
W = *Watt*  
W/cm<sup>2</sup> = *Watt* por Centímetro Quadrado  
 $\mu$ M = Micromolar

# SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	18
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	26
<b>3 PROPOSIÇÃO</b> .....	50
<b>4 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	51
4.1 Desenho experimental .....	51
4.2 Aspectos éticos .....	51
4.3 Seleção da amostra .....	51
4.4 Caracterização do ambiente da pesquisa .....	53
4.5 Procedimentos preliminares .....	54
4.6 Procedimentos metodológicos .....	55
4.7 Grupos amostrais e fluxo dos procedimentos .....	55
4.8 Mensuração dos biomarcadores .....	60
4.9 Follow-up .....	61
4.10 Análise Estatística .....	61
<b>5 RESULTADOS</b> .....	63
<b>6 DISCUSSÃO</b> .....	72
<b>7 CONCLUSÃO</b> .....	83
<b>8 REFERÊNCIAS</b> .....	84
<b>9 ANEXOS</b> .....	96

## 1. INTRODUÇÃO

Muitos pacientes oncológicos são submetidos a tratamentos de radioterapia e quimioterapia visando a destruição de células tumorais, com possibilidade de efeitos adversos e efeitos colaterais orais (MEDEIROS-FILHO, MAIA FILHO E FERREIRA, 2017; PINHEIRO *et al.*, 2019). Nos casos relacionados ao câncer de cabeça e pescoço, os efeitos ionizantes da radioterapia podem causar mucosite oral (MO) em até 80% dos pacientes (THOMSEN E VITETTA, 2018). Frequentemente, a MO é observada (75-99%) em pacientes submetidos a regimes de condicionamento para o transplante de células-tronco hematopoéticas (HSCT), com ou sem irradiação total do corpo (TBI) (BLIJLEVENS, DONNELLY E DE PAUW, 2000). Para Trotti *et al.* (2003) e Bjordal *et al.* (2011), a prevalência da mucosite é 40-100% dependendo do tipo de câncer e da terapia utilizada.

A MO é o efeito colateral mais frequente e debilitante associado ao tratamento oncológico (FRANÇA *et al.*, 2009; ZADIK *et al.*, 2019) de cabeça e pescoço, com surgimento na cavidade oral após o 5<sup>o</sup> e 10<sup>o</sup> dias de quimioterapia ou radioterapia (FRANÇA *et al.*, 2009) e com duração entre 7 e 98 dias (MARIA, ELIOPOULOS E MUANZA, 2017), caracterizando-se como uma inflamação aguda da mucosa resultante de lesão celular direta, seguida por intenso estresse oxidativo (GUEDES *et al.*, 2018), ou ainda, inflamação dolorosa que pode evoluir para ulcerações das membranas da mucosa oral (SONIS *et al.*, 2004), as quais, além de limitar a ingestão de alimentos, devido à dor e desconforto ao engolir ou mastigar, aumentam o risco de desnutrição e interferem diretamente na qualidade de vida dos pacientes com câncer (HE *et al.*, 2018; LACERDA-SANTOS, NETO E CATÃO, 2019; MORAIS *et al.*, 2020).

De modo geral, 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. Patógenos virais e bacterianos presentes na microbiota bucal podem aumentar a gravidade dessas lesões (PINHEIRO *et al.*, 2019). Assim, estudos propuseram uma patogênese composta por 5 fases ou estágios: iniciação, regulação e geração de mensagem, amplificação do sinal, ulcerativa e cicatrização

final (SONIS, 2011; COTOMACIO *et al.*, 2017; DAUGÉLAITÉ *et al.*, 2019; KUSIAK *et al.*, 2020).

A fase de iniciação da MO ocorre após a exposição à quimioterapia e/ou radioterapia, em que o oxigênio reativo produzido resulta em danos ao tecido e no início da cascata de eventos biológicos, promovendo injúrias ao DNA das células basais do epitélio e, conseqüentemente, a morte celular (SONIS *et al.*, 2004).

Na fase de regulação e geração de mensagem, a ativação do fator de transcrição nuclear KappaB (NFkB) promove o aumento das citocinas inflamatórias, como Interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), Interleucina-6 (IL-6) e fatores de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), determinando o aumento da vascularização subepitelial e a liberação de citocinas pró-inflamatórias pelo tecido conjuntivo, além de resultar em danos moleculares irreparáveis no ciclo celular e na morte das células epiteliais basais por apoptose (SASADA, MUNERATO E GREGIANIN, 2013).

A terceira fase, por sua vez, refere-se à amplificação do sinal e surge como resultado da produção aumentada de citocinas, bem como da regulação de outras proteínas biologicamente ativas ou mediadores pró-inflamatórios, como a ciclooxigenase-2 (COX-2), os quais iniciam uma cascata inflamatória que conduz à ativação de metaloproteinases de matriz e desenvolvem lesões teciduais adicionais (LOGAN *et al.*, 2007).

A fase ulcerativa, clinicamente, compreende a quebra do epitélio acompanhada de colonização bacteriana. Neste contexto, os produtos bacterianos podem estimular a amplificação da produção de citocinas e potencializar as lesões teciduais (SONIS *et al.*, 2004).

Por fim, a fase cicatricial se caracteriza pela restauração da aparência normal da mucosa ao nível clínico e, histologicamente, observa-se a reepitelização da mucosa devido a sinais da matriz extracelular. Além disso, na fase de cicatrização final, a inflamação é reduzida e os fibroblastos do estroma e os vasos são remodelados (BIAN *et al.*, 2015).

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). As ulcerações podem levar a predisposições a infecções secundárias e evoluir para infecções sistêmicas (KUSIAK *et al.*, 2020). Nos casos mais graves, as lesões podem modificar e/ou interromper o tratamento quimioterápico e radioterápico (MEDEIROS-FILHO, MAIA FILHO E FERREIRA,

2017; MARQUES *et al.*, 2020), comprometendo a sua eficácia terapêutica (MORAIS *et al.*, 2020) e interferindo no período de hospitalização (MONEIM *et al.*, 2017; HE *et al.*, 2018) aumentando os custos do tratamento (HE *et al.*, 2018; MARTINS *et al.*, 2019). Além dos distúrbios funcionais e específicos da cavidade oral, a mucosite está associada a problemas psicológicos, como isolamento social e diminuição do bem-estar (JEHN *et al.*, 2019). Considerando a sua toxicidade dose-limitante, a mucosite pode representar impacto direto nas taxas de sobrevivência dos pacientes oncológicos (LALLA *et al.*, 2014; MONEIM *et al.*, 2017). Outros fatores podem agravar as lesões de MO, como o tipo de tumor e a duração da quimioterapia (MEDEIROS-FILHO, MAIA FILHO E FERREIRA, 2017).

A manutenção dos cuidados orais é a principal medida preventiva da mucosite (MARIA, ELIOPOULOS E MUANZA, 2017). Pacientes com câncer podem usar algumas medidas profiláticas para dor, como crioterapia, gluconato de clorexidina, higiene e enxaguatório bucal (LALLA *et al.*, 2014; MARQUES *et al.*, 2020), entretanto, essas medidas não são capazes de atuar diretamente sobre os mecanismos biológicos envolvidos em cada fase da MO (MARQUES *et al.*, 2020). A redução dos sintomas e a prevenção das complicações da mucosite induzida por radiação, incluindo suporte nutricional, controle da dor, profilaxia e/ou tratamentos de infecções secundárias, são consideradas as principais bases do tratamento (MARIA, ELIOPOULOS E MUANZA, 2017). Neste sentido, a terapia de fotobiomodulação (PBM-T) é capaz de penetrar nos tecidos moles e exercer efeitos analgésicos e cicatrizantes para o paciente, sendo uma alternativa para a prevenção e o tratamento da MO (MARQUES *et al.*, 2020).

Na atualidade, a fotobiomodulação está bem consolidada e se mostra eficaz na prevenção e no tratamento da MO em pacientes submetidos ao tratamento oncológico (MARTINS *et al.*, 2019). A fotobiomodulação é uma forma de terapia de luz não térmica que utiliza fontes não ionizantes, incluindo lasers, LEDs e luz de amplo espectro, nos espectros visível e infravermelho (PINHEIRO *et al.*, 2019), e os efeitos incluem aumento na síntese de endorfinas, redução da atividade de fibras C e bradicinina, modulação do limiar da dor, aumento na produção de fibroblastos e aumento da atividade de síntese de colágeno (MEDEIROS-FILHO, MAIA FILHO E FERREIRA, 2017; PACHECO *et al.*, 2019). A sensibilização de cromóforos endógenos desencadeia reações biológicas por meio de eventos fotofísicos e fotoquímicos, promovendo alterações fisiológicas (EL

MOBADDER *et al.*, 2018; ZADIK *et al.*, 2019; MERIGO *et al.*, 2019). A absorção de energia e a transferência para células e tecidos são mediadas pelo citocromo c oxidase e uma via extracelular independente de oxigênio, envolvendo a ativação de fatores de crescimento, como o TGF- $\beta$ 1, capaz de direcionar a diferenciação de células-tronco dentárias e mesenquimais (KHAN E ARANY, 2016; PINHEIRO *et al.*, 2019). Outros cromóforos, como receptores dos canais iônicos, foram recentemente observados para aumentar a produção de ATP e sua biodisponibilidade, e induzir mudanças nos níveis de mitocôndrias e cálcio (TSAI E HAMBLIN, 2017; PINHEIRO *et al.*, 2019). A maioria dos cromóforos celulares está localizada nas mitocôndrias; desse modo, as interações luz/célula são essencialmente interações luz/mitocôndria (PASSARELLA E KARU, 2014; PINHEIRO *et al.*, 2019). Além de aumentar a síntese de ATP, a fotobiomodulação reduz a produção de espécies reativas de oxigênio e citocinas pró-inflamatórias (GUEDES *et al.*, 2018; TOMÉ *et al.*, 2020). Essas interações resultam em efeitos anti-inflamatórios, analgésicos, imunomodulatórios e bioestimulantes, acelerando a cicatrização das lesões de mucosite, devido à monocromaticidade, uma vez que atuam em diferentes fases da cicatrização, como as fases de inflamação, proliferação e remodelação (ZECHA *et al.*, 2016a; EL MOBADDER *et al.*, 2018; MERIGO *et al.*, 2019; TOMÉ *et al.*, 2020). 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).

Lopes *et al.* (2010) relataram que o laser de baixa intensidade possui efeito anti-inflamatório, com uma redução na infiltração de neutrófilos e a diminuição da expressão da COX-2, que é um importante mediador inflamatório. Alvariño-Martín e Sarrión-Pérez (2014) observaram que a PBM-T e a crioterapia foram eficazes na prevenção da mucosite, no entanto, apenas a PBM-T se mostrou eficaz também no tratamento desta lesão. Oberoi *et al.* (2014) concluíram que a PBM-T de forma profilática reduziu o número de episódios graves da MO em pacientes com câncer e a dor associada a ele, além da diminuição do uso de opioides e da interrupção do tratamento oncológico.

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 (MALOTH *et al.*, 2016; MEDEIROS-

FILHO, MAIA FILHO E FERREIRA, 2017; PINHEIRO *et al.*, 2019; MARQUES *et al.*, 2020). A PDT é uma modalidade de tratamento eficaz do líquen plano, das leucoplasias orais e em estágios iniciais do câncer de cabeça e pescoço (MALOTH *et al.*, 2016), além de apresentar vantagens como eliminação de microrganismos resistentes a antibióticos, modalidade terapêutica com ausência de resistência bacteriana, seletividade redobrada e início imediato de ação (CANTELLI *et al.*, 2020). Como sinônimos de PDT são relatados os termos fototerapia ou fotoquimioterapia. A PDT utiliza um fotossensibilizante (corante fotoativo) ativado por luz com comprimento de onda específico na presença de oxigênio (ANDRADE *et al.*, 2013; YIN *et al.*, 2013; MALOTH *et al.*, 2016; MEDEIROS-FILHO, MAIA FILHO E FERREIRA, 2017; HU *et al.*, 2018). Desse modo, a PDT é uma interação entre um composto fotossensibilizante e oxigênio, resultando na produção de espécies reativas de oxigênio conhecidas como oxigênio singleto e radicais livres (RIBEIRO *et al.*, 2018; SUN *et al.*, 2018). Esses produtos são capazes de danificar irreversivelmente os componentes celulares dos microrganismos, modificando suas atividades metabólicas (PINHEIRO *et al.*, 2019). Os fotossensibilizantes caracterizam-se pela solubilidade em água, pelo baixo potencial mutagênico, ser quimicamente estável (BALTAZAR *et al.*, 2015), apresentar alto grau de seletividade em matar microrganismos e pouca toxicidade para as células hospedeiras (MARQUES *et al.*, 2020). Atualmente, azul de metileno, azul de toluidina, porfirinas, eritrosina, rosa bengala e curcumina estão entre os fotossensibilizadores mais utilizados (PINHEIRO *et al.*, 2019). A PDT possui propriedades antimicrobianas, antifúngicas e antivirais, sendo uma alternativa aos organismos resistentes a drogas (YIN *et al.*, 2013; MALOTH *et al.*, 2016).

Khan e Arany (2016) relataram que inúmeras formas de tratamentos biofotônicos são usadas na oncoterapia. A PDT antitumoral utiliza um cromóforo exógeno (geralmente um corante ou uma nanopartícula conjugada com um anticorpo). A célula tumoral associada com cromóforos ou a vascularização do estroma é seletivamente destruída pela iluminação biofotônica (PINHEIRO *et al.*, 2019). A PDT viabiliza a destruição do tumor por três mecanismos possíveis *in vivo*: mecanismos celulares, vasculares e imunológicos (MALOTH *et al.*, 2016), oferecendo uma alternativa para preservar a função em pacientes em que a ressecção cirúrgica tumoral possa ser estética e funcionalmente debilitante (AHN *et al.*, 2016). Entretanto, a PDT também possui aplicações não oncológicas, como

no tratamento de ceratose actínica, artrite reumatoide, psoríase e degeneração macular relacionada à idade (MALOTH *et al.*, 2016).

A curcumina é o principal constituinte do açafrão em pó, extraído dos rizomas da cúrcuma, uma planta usada na tradicional medicina indiana (MARQUES *et al.*, 2020) e demonstra ser ativa contra várias doenças crônicas, incluindo vários tipos de câncer, diabetes, obesidade, doenças cardiovasculares, pulmonares, neurológicas e autoimunes (KUNNUMAKKARA *et al.*, 2017). Apresenta propriedades antimicrobianas significativas contra bactérias gram-positivas e gram-negativas (PINHEIRO *et al.*, 2019), propriedades farmacológicas com efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios e anticarcinogênicos (LEITE *et al.*, 2014; LOGANES *et al.*, 2017; SAKIMA *et al.*, 2018), e tem aplicação direta na odontologia na desinfecção do meio bucal. Baixas concentrações de curcumina não causam danos aos tecidos orais; pelo contrário, é um fotossensibilizador indicado no tratamento de infecções orais (PINHEIRO *et al.*, 2019). Quando a curcumina é irradiada por fontes de luz a um comprimento de onda de aproximadamente 450 nm (408-434 nm), promove efeito fotodinâmico que pode levar patógenos microbianos à apoptose, pelos altos níveis de espécies reativas de oxigênio (BALTAZAR *et al.*, 2015; PINHEIRO *et al.*, 2019). Além disso, a PDT é uma forma de terapia de luz que utiliza como fontes de luz lasers, LEDs e lâmpadas, contudo a fonte de luz na sua aplicação deve ser escolhida de acordo com o tecido alvo, visto que a dose é dependente da espessura do tecido, assim, a luz vermelha penetra aproximadamente 3,0 nm, enquanto a luz azul penetra em torno de 1,5 nm (BALTAZAR *et al.*, 2015). Em somatória, a luz azul (405-470 nm) sem a adição de fotossensibilizantes exógenos também apresenta efeito antimicrobiano intrínseco e menos efeitos deletérios para as células, quando comparada à irradiação ultravioleta (LEITE *et al.*, 2014).

A irradiação sanguínea a laser por via intravenosa foi introduzida pela primeira vez por Meschalkin e Sergiewski, na década de 1980 (MOMENZADEH *et al.*, 2015; TOMÉ *et al.*, 2020). Originalmente, essa terapia de baixa potência foi desenvolvida para o tratamento de doenças cardiovasculares, representando melhora nas propriedades reológicas do sangue, bem como na melhora da microcirculação (MOMENZADEH *et al.*, 2015; YANG, LIN E CHANG, 2017). Todavia, 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 (MOMENZADEH *et al.*, 2015; DA SILVA LEAL *et al.*, 2020; TOMÉ *et al.*, 2020). A ativação do sistema antioxidante composto por enzimas, como melatonina e superóxido dismutase (SOD ZnCu), resulta na inibição da produção de prostaglandinas pela ciclooxigenase (COX) do ácido araquidônico, favorecendo o bloqueio do processo inflamatório sistêmico (DA SILVA LEAL *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 (MOMENZADEH *et al.*, 2015; TOMÉ *et al.*, 2020). Sob a influência da ILIB há mudanças favoráveis no sangue periférico: aumento na contagem e redução na taxa de sedimentação de eritrócitos e aumento das funções das células linfáticas, dos macrófagos e dos linfócitos B na indução da resposta imune (MIKHAYLOV, 2015). Em adição, com a irradiação sanguínea a laser transcutânea ou transmucosa, não há qualquer risco de sangramento e/ou infecção (WIRZ-RIDOLFI, 2013).

Dessa maneira, a ILIB parece resultar efeitos generalizados em quase todos os sistemas de órgãos, de modo que esta terapia possa ser empregada no tratamento de várias doenças causais ou aditivas (MOMENZADEH *et al.*, 2015; TOMÉ *et al.*, 2020). Neste sentido, a irradiação na faixa vermelha é eficaz devido ao espectro de absorção do citocromo c oxidase na cadeia respiratória, com estimulação da síntese de ATP (MOMENZADEH *et al.*, 2015).

Estudos recentes evidenciaram os efeitos clínicos da laserterapia na diásguise cerebelar cruzada pós acidente vascular cerebral (AVC) (YANG, LIN E CHANG, 2017) e o seu papel no processo de reabilitação neuropsicológica de pacientes pós trauma crânio encefálico (TCE) (PACHECO E BEZINELLI, 2018), com aumento da perfusão no hemisfério cerebelar afetado e restabelecimento das cisternas encefálicas, respectivamente; bem como a resposta da ILIB frente à restauração biológica, com melhora dos biomarcadores, e ao retorno social de pacientes oncológicos (PACHECO *et al.*, 2019), à melhora na qualidade de vida de pacientes com neuropatia diabética (DN) (DA SILVA LEAL *et al.*, 2020) e à eficácia na disfunção temporomandibular (DTM) (PACHECO E SCHAPOCHNIK, 2018),

disgeusia (PACHECO, SCHAPOCHNIK E DE SA, 2019) e parestesia lingual (PACHECO, SILVEIRA E PRETEL, 2020).

Sendo assim, existem várias formas de prevenção e tratamento da MO em pacientes com câncer e, dentro deste contexto, o presente estudo objetivou a avaliação da aplicação clínica preventiva e terapêutica da ILIB, PDT e PBM-T, visto que não existem evidências científicas quanto ao uso da ILIB para essa finalidade. A hipótese nula foi que a ILIB, PDT e PBM-T não fossem efetivas para prevenção e tratamento da MO em pacientes oncológicos.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

A presente revisão de literatura foi disposta em ordem cronológica.

Moshkovska e Mayberry (2005) citaram que a terapia de fotobiomodulação (PBM-T) altera a respiração mitocondrial e leva a um aumento da produção de ATP, o que produz espécies reativas de oxigênio intracelulares. Assim, estas alterações resultam na proliferação de fibroblastos, síntese de colágeno, equilíbrio da resposta inflamatória, bem como indução da angiogênese e reparação tecidual.

Khouri *et al.* (2009) realizaram um estudo comparativo da frequência e evolução da mucosite oral (MO) entre pacientes submetidos à PBM-T terapêutica e à terapia convencional com uso de enxaguatório bucal, composto de benzidamina como anti-inflamatório, nistatina como antifúngico, neutrocaína como anestésico e água destilada como veículo. Vinte e dois pacientes foram selecionados e divididos em 2 grupos: no grupo 1 foi utilizada a PBM-T associada ao enxaguatório bucal e no grupo 2 foi utilizado apenas o enxaguatório. Os parâmetros da PBM-T foram: InGaAlP (660 nm) e GaAlAs (780 nm), potência de 25 mW e fluência de 6,3 J/cm<sup>2</sup>, com um tempo de 10 s de irradiação. Os resultados evidenciaram que o grupo 1 apresentou menor frequência de MO e menores escores, permitindo concluir que a PBM-T reduziu a frequência e a severidade da mucosite.

Carvalho *et al.* (2011) avaliaram a PBM-T na prevenção da MO induzida por radiação. Os pacientes foram divididos em 2 grupos. O grupo 1 foi submetido à PBM-T utilizando os seguintes parâmetros: comprimento de onda de 660 nm, potência de 15 mW e fluência de 3,8 J/cm<sup>2</sup>. Para o grupo 2, os parâmetros foram: 660 nm, 5 mW e 1,3 J/cm<sup>2</sup>. Os resultados indicaram que o grupo 1 obteve um tempo médio de 13,5 dias (intervalo de 6-26 dias) para desenvolver a mucosite grau 2 e apresentou menores níveis de dor, enquanto os pacientes do grupo 2 desenvolveram MO de maior severidade em um tempo médio de 9,8 dias (intervalo de 4-14 dias). Assim, a PBM-T preventiva foi considerada eficaz no controle da intensidade da mucosite e da dor.

De Lima *et al.* (2012) investigaram a eficácia da prevenção da MO com a PBM-T em pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à quimioterapia. Os pacientes foram divididos em 2 grupos: um grupo recebeu a PBM-T (teste) e o outro grupo recebeu a terapia como placebo. Os pacientes

tratados com o placebo apresentaram interrupções do tratamento oncológico devido à mucosite, já no grupo teste, os pacientes com câncer de cabeça e pescoço tiveram menor interrupção do tratamento oncológico.

Figueiredo *et al.* (2013) realizaram uma revisão sistemática nas bases de dados *LILACS*, *MEDLINE* e *Cochrane*. Foram incluídos no estudo artigos em que pacientes apresentavam lesões de MO durante e/ou após o tratamento oncológico e estudos em que a abordagem da mucosite foi feita com a PBM-T com comprimentos de onda de 632-1064 nm. A amostra final consistiu em 12 estudos randomizados com um total de 527 pacientes, sendo que 276 foram submetidos à PBM-T (grupo teste) e 251 fizeram parte do grupo controle. Com a revisão dos artigos, concluiu-se que a PBM-T, de forma profilática, previne o surgimento de lesões de mucosite de grau maior ou igual a 3, e que nos indivíduos submetidos à terapia o resultado é 9 vezes melhor quando comparado à ausência da PBM-T.

Fekrazad e Chiniforush (2014) avaliaram o efeito da PBM-T na prevenção e no manejo da MO em pacientes com câncer, através de uma revisão de literatura. Os resultados da maioria dos estudos revelaram que a PBM-T reduziu a severidade da mucosite, bem como retardou o surgimento de MO grave. A PBM-T, realizada por lasers de diodo, inclui comprimentos de onda vermelhos e infravermelhos. Comprimentos de onda menores (632,8-660 nm) podem afetar a camada superficial do epitélio, enquanto comprimentos de onda maiores penetram mais profundamente e afetam os tecidos subepiteliais. Todavia, quando comparados, comprimentos de onda menores se mostram mais efetivos no tratamento da MO e, por ser absorvido na camada superficial da mucosa oral, o laser vermelho favorece a cicatrização de feridas. De acordo com os estudos, a PBM-T no manejo da MO em pacientes com câncer de cabeça e pescoço pode ser usada com doses de 1-6 J por ponto, sugerindo, ainda, um comprimento de onda de 632 nm. Concluindo, a PBM-T além de ser uma abordagem não invasiva e segura para o manejo e a prevenção da mucosite, apresenta, como vantagens adicionais, efeito analgésico, redução da inflamação e uso repetido atraumático.

Oton-Leite *et al.* (2015) realizaram uma pesquisa randomizada em que 30 pacientes foram divididos em 2 grupos: grupo teste (PBM-T) e grupo controle (placebo). Todos os pacientes receberam o mesmo protocolo de quimioterapia e radioterapia, e à medida que as complicações do tratamento apareciam eram receitados antifúngicos e/ou analgésicos. Os parâmetros utilizados para a PBM-T

foram: 660 nm, 25 mW, 6,2 J/cm<sup>2</sup> e 0,24 J, por um tempo de 10 s por ponto. Ambos os grupos foram irradiados 3 vezes por semana, em dias alternados durante 7 semanas, totalizando 35 aplicações. As lesões de mucosite foram avaliadas de acordo com a escala da Organização Mundial da Saúde (OMS), sendo 0 nenhum sinal ou sintoma, 1 áreas eritematosas, 2 áreas eritematosas e ulceradas, 3 ulcerações e ingestão de apenas dieta líquida e 4 lesões que impossibilitam a alimentação por via oral. O estudo concluiu que os escores das lesões de mucosite foram mais baixos em pacientes que receberam a PBM-T quando comparados com grupos placebo. Em adição, no grupo placebo os pacientes apresentaram aproximadamente 50% mais lesões do que no grupo teste.

Silva *et al.* (2015) estudaram o efeito da PBM-T sobre a gravidade da MO e de mediadores inflamatórios (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-10, TGF- $\beta$ , metaloproteinases e fatores de crescimento) na saliva e no sangue de pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas. Trinta pacientes foram divididos aleatoriamente em 2 grupos: grupo teste (n = 15) e grupo controle (n = 15). A PBM-T foi aplicada desde o primeiro dia do protocolo de condicionamento até o dia 7 pós transplante. A saliva e o sangue dos pacientes foram coletados na admissão, 1 dia antes do transplante, no dia do procedimento e nos dias 3 e 7 pós transplante de medula. Os resultados clínicos mostraram que a severidade da MO foi menor no grupo da PBM-T. Ainda neste grupo, foi observado níveis aumentados de metaloproteinase de matriz 2 na saliva no dia 7 pós transplante, bem como diferenças significativas para IL-10 no mesmo período quando comparada ao grupo controle, evidenciando que a PBM-T pode melhorar os níveis de IL-10, uma citocina anti-inflamatória que reduz os danos causados por neutrófilos e macrófagos. Não foram observadas diferenças significativas na saliva ou no sangue para os outros mediadores inflamatórios investigados. Dessa forma, a PBM-T foi clinicamente eficaz na redução da gravidade da mucosite induzida pela quimioterapia em pacientes com transplante de células-tronco hematopoiéticas.

Zecha *et al.* (2016a) descreveram os mecanismos de ação, a dosimetria e os aspectos de segurança da PBM-T, através de uma revisão não sistemática da literatura. Os estudos sugeriram que a PBM-T promove reações fotobiológicas em vários tecidos, melhorando a cicatrização de feridas, prevenindo a fibrose e reduzindo dor e inflamação e, assim, revela-se eficaz no manejo da MO em pacientes com câncer de cabeça e pescoço e receptores de transplante de células-

tronco hematopoiéticas. Em somatória, a revisão indica que a PBM-T, além de ser aplicada intra-oralmente nos tecidos da mucosa oral, também pode ser administrada extra-oralmente, com efeito resultante nas estruturas em risco para o desenvolvimento da mucosite. Quando usada com parâmetros apropriados, a luz é capaz de penetrar nos tecidos e ativar processos celulares, o que sugere que a administração extra-oral da PBM-T, com ou sem o uso concomitante por via intra-oral, permite que a luz atinja outras estruturas anatômicas da cabeça e do pescoço em risco de complicações induzidas pela radioterapia e quimiorradioterapia, ampliando a gama de indicações para a PBM-T. Os parâmetros da terapia foram relatados principalmente dentro da faixa de comprimento de onda vermelha e com uma densidade de potência entre 5 e 150 mW/cm<sup>2</sup>, sendo o efeito terapêutico ditado pela densidade de energia. As evidências levantadas pela revisão sugeriram que a PBM-T no espectro vermelho e com uma fluência de 1–6 J/cm<sup>2</sup> se mostra segura e eficaz.

Zecha *et al.* (2016b) discutiram os efeitos colaterais do tratamento do câncer de cabeça e pescoço e a PBM-T, sugerindo parâmetros da PBM-T para cada uma dessas complicações. A PBM-T pode ter aplicações potenciais no gerenciamento de diversos efeitos colaterais da quimioterapia, desse modo, para o gerenciamento da MO, os parâmetros ótimos identificados da terapia foram: comprimentos de onda entre 633 e 685 nm ou 780-830 nm, potência entre 10 e 150 mW, fluência de 2–3 J/cm<sup>2</sup> (não superior a 6 J/cm<sup>2</sup> na superfície do tecido tratado). O protocolo de tratamento profilático indica o início da PBM-T no dia 1 dos tratamentos com quimioterapia e radioterapia ou anterior a eles, com continuidade durante todos os dias do tratamento oncológico. Quanto ao protocolo de tratamento terapêutico, a PBM-T deve ser continuada por pelo menos 3 vezes por semana, sendo, inclusive, recomendado o tratamento diário. A aplicação da PBM-T pode ser realizada pelas vias intra-oral e/ou extra-oral. Por fim, também existem parâmetros potencialmente eficazes da PBM-T para uso profilático e terapêutico no tratamento de suporte para dermatite, disfagia, xerostomia, disgeusia, trismo, necrose, linfedema e alterações de voz/fala.

Para Sonis *et al.* (2016), a PBM-T tem sido eficaz na redução do desenvolvimento da MO em pacientes submetidos à quimiorradioterapia para câncer de cabeça e pescoço. Entre as indicações clínicas da PBM-T, destacam-se: o alívio da dor, sendo útil no tratamento de doenças orais ou peribucais, incluindo

sensibilidade dentinária; osteíte alveolar, osteonecrose, extração dentária (cicatrização de feridas), estomatite aftosa, líquen plano, herpes labial, xerostomia, trismo e pênfigo.

Khan e Arany (2016) examinaram os efeitos da PBM-T em unidades formadoras de colônias (eUFCs) em células epiteliais da pele e da mucosa, para avaliar a sua contribuição para com a regeneração tecidual. Tratamentos de PBM-T com vários dispositivos, comprimentos de onda e doses foram usados em duas linhas de células epiteliais e os ensaios de formação de colônias foram realizados. Duas linhas celulares epiteliais, queratinócitos dérmicos humanos e queratinócitos orais normais humanos, foram cultivadas em meio específico e as células foram mantidas a 37°C em câmara umidificada com 5% de CO<sub>2</sub>. Os tratamentos de PBM-T foram realizados usando 3 fontes diferentes: laser, LED e luz de amplo espectro, com diferentes comprimentos de onda (600-850 nm). As células foram tratadas com fluência correspondente 1 e 3 J/cm<sup>2</sup>, por 300 s. Após a PBM-T, as células foram incubadas durante 24 h e 500 ou 1000 células foram plaqueadas em placas contendo seis poços. Após 2 semanas, as colônias foram fixadas por 10 min, coradas por 5 min e lavadas. Como resultados, a PBM-T com dose mais baixa formou mais colônias epiteliais, em número ou tamanho, em comparação com a dose mais alta. Quanto aos diferentes comprimentos de onda (660, 700, 810 e 850 nm), observou-se que o comprimento de 810 nm foi o mais eficiente, seguido pelos comprimentos de onda de 660 e 850 nm para UFC. Sendo assim, a PBM-T promove a expansão de UFC de células que representam progenitores e células-tronco capazes de contribuir para a reparação e regeneração tecidual.

Antunes *et al.* (2017) avaliaram se o impacto da PBM-T na prevenção da MO, reduzindo a morbidade, interferiu na resposta ao tratamento e sobrevida dos pacientes submetidos à quimiorradioterapia. Foi um estudo prospectivo, randomizado e duplo-cego, envolvendo 98 pacientes com câncer de nasofaringe, orofaringe e hipofaringe. Os pacientes foram randomizados em 2 grupos: grupo teste (PBM-T) e grupo controle (placebo). No grupo teste, os pacientes foram submetidos à PBM-T diariamente, de segunda à sexta-feira, antes da aplicação da radioterapia. Os parâmetros utilizados para o laser foram: 660 nm, 100 mW, 1 J e 4 J/cm<sup>2</sup>, em uma área de irradiação de 0,24 cm<sup>2</sup>, e o mesmo foi aplicado em contato com a mucosa em 9 pontos por região, por um tempo de 10 s por ponto, o que totalizou 12 min por paciente. Com um acompanhamento médio de 41,3 meses, os

pacientes que receberam a PBM-T tiveram uma tendência à maior sobrevida e apresentaram uma resposta ao tratamento estatisticamente superior àqueles do grupo placebo. Dessa maneira, a PBM-T pode melhorar a sobrevida de pacientes com câncer de cabeça e pescoço tratados com quimiorradioterapia.

Elad *et al.* (2018) realizaram uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de esclarecer a configuração da PBM-T no tratamento da MO e o intervalo de dosagem sugerido. Na revisão foram incluídos 15 artigos publicados entre 2004 e 2017. A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados *PubMed* e *Scielo* e as palavras-chave utilizadas foram: “câncer”, “mucosite oral”, “fotobiomodulação”, “terapia a laser”, “luz”, “nível baixo” e “tratamento”. De acordo com os artigos selecionados, os principais efeitos clínicos da PBM-T incluem analgesia, ação anti-inflamatória e cicatrização acelerada das lesões; mediados por duas fases específicas, a interação primária da luz nas células dos tecidos e a resposta secundária efetiva após à exposição da luz da PBM-T. Apesar dos tratamentos apresentarem resultados satisfatórios, há questões sobre o risco potencial de transformação de células pré-malignas ou estimulação destas a partir da ausência de padrões dos tratamentos. Contudo, a revisão sistemática da literatura revela que a PBM-T no espectro vermelho ou infravermelho se mostra segura e eficaz no manejo da mucosite em pacientes com câncer de cabeça e pescoço, submetidos à quimiorradioterapia. Por sua vez, as fluências sugeridas nos artigos selecionados variam de 1 a 6 J/cm<sup>2</sup>, não excluindo outras configurações. Recomenda-se, apenas, evitar o local do tumor e seguir as boas práticas clínicas.

El Mobadder *et al.* (2018) avaliaram a PBM-T, em 5 sessões, no manejo da MO, disgeusia e xerostomia, através de um relato de caso. Quanto à mucosite, a sua gravidade foi medida de acordo com a escala da OMS. Parâmetros de PBM-T, aplicações e protocolo de tratamento utilizados foram sugeridos por clínicos e pesquisadores multidisciplinares com experiência na área de terapia de suporte em oncologia e aplicação clínica da PBM-T e dosimetria. Apresentando uma mucosite grau 2 (presença de áreas eritematosas e ulceradas), o paciente foi submetido à aplicação intra-oral do laser de diodo com um comprimento de onda de 980 nm, energia de 4 J por ponto e com um tempo de 12 s por ponto, em modo contínuo e com aplicação em 4 pontos na língua e 2 pontos na orofaringe. Por sua vez, a aplicação extra-oral do laser de diodo foi realizada utilizando um comprimento de onda de 980 nm, energia de 4 J por ponto e um tempo de 12 s por ponto, nas áreas

de lábios, superfícies cutâneas correspondentes às mucosas bucais e cadeia linfática cervical bilateral. Os resultados revelaram que a PBM-T pode reduzir de forma segura a severidade da mucosite, bem como da disgeusia e xerostomia, tornando o seu uso terapêutico, com protocolos específicos, uma abordagem eficaz em tratamentos pós radioterapia de cabeça e pescoço.

Guedes *et al.* (2018) compararam duas energias utilizadas na PBM-T aplicada na mucosa oral de pacientes com câncer de cabeça e pescoço, submetidos à radioterapia, buscando diferenças no controle da MO, bem como na frequência de recorrências tumorais. Para tanto, 58 pacientes foram randomizados em 2 grupos, diferenciados pelas energias de 0,25 e 1,0 J. O laser foi aplicado pelo mesmo operador, por pelo menos 4 dias por semana, do primeiro ao último dia de radioterapia ou até a resolatividade das lesões persistentes. Os locais anatômicos irradiados pela PBM-T, exceto quando relacionados à área inicialmente acometida pelo tumor primário, foram: mucosa labial (4 pontos em cada lábio), mucosa oral (4 pontos de cada lado), língua (3 pontos em cada borda e 1 ponto na porção ventral), assoalho da boca (1 ponto de cada lado) e orofaringe (3 pontos horizontais), e cada sessão da terapia durou aproximadamente 10/15 min. Os grupos foram comparados de acordo com a frequência, gravidade ou duração da mucosite, e também de acordo com as recorrências tumorais. Os resultados apontaram que a MO foi significativamente menos frequente nos pacientes que receberam 1,0 J de energia, não havendo diferenças entre os grupos quanto à gravidade ou duração da lesão. A recidiva tumoral também não variou significativamente entre os grupos. Assim, concluiu-se que a PBM-T com maior energia (1,0 J) está associada a um melhor controle da mucosite induzida pela radioterapia, e não aumenta significativamente o risco de recorrência neoplásica.

Brandão *et al.* (2018) realizaram um estudo clínico, retrospectivo, com 152 casos avançados de carcinoma oral de células escamosas tratados com aplicação profilática de PBM-T para prevenção de MO. Os parâmetros do laser foram: 660 nm, 40 mW, 0,4 J e 10 J/cm<sup>3</sup>, por um tempo de 10 s, em 26 pontos na cavidade oral. As aplicações da PBM-T aconteceram por 5 dias consecutivos, antes das sessões de radioterapia. Como resultados, foram observados a diminuição e o retardo no aparecimento de lesões de mucosite nestes pacientes.

Martins *et al.* (2019) avaliaram a relação custo-efetividade da PBM-T para a prevenção e o controle da MO grave e sua influência sobre os mediadores

inflamatórios salivares. Foi um ensaio clínico, randomizado e duplo-cego, envolvendo 50 pacientes com câncer de cabeça e pescoço, submetidos à radioterapia ou quimiorradioterapia. Os pacientes foram randomizados em 2 grupos: grupo teste (PBM-T) e grupo controle (protocolo preventivo de higiene bucal). No grupo teste, os pacientes foram submetidos à PBM-T 5 vezes por semana, durante a radioterapia. O protocolo teve início na primeira sessão do tratamento oncológico e foi conduzido antes de cada sessão de radioterapia, continuando até o final do tratamento. Os parâmetros utilizados para o laser foram: 660 nm, 25 mW – em modo contínuo, com aplicação pontual e em contato perpendicular com a mucosa –, 6,2 J/cm<sup>2</sup>, por um tempo de 10 s em uma área de 0,04 cm<sup>2</sup> e 0,25 J de energia em cada ponto. Os locais anatômicos irradiados pela PBM-T foram: mucosa oral direita e esquerda (10 pontos de cada lado), mucosa labial superior e inferior (4 pontos em cada lábio), palato duro (3 pontos), bordo lateral da língua (10 pontos em cada lado), palato mole (3 pontos), dorso da língua (3 pontos), assoalho bucal (2 pontos) e comissura labial (1 ponto de cada lado). A MO, a saliva e a qualidade de vida foram avaliadas na 1<sup>a</sup>, 7<sup>a</sup>, 14<sup>a</sup>, 21<sup>a</sup> e 30<sup>a</sup> sessão de radioterapia. O estresse oxidativo e os níveis de citocinas inflamatórias foram medidos nas amostras salivares de todos os participantes, e os custos identificados, medidos e avaliados considerando o intervalo de tempo da radioterapia. Por fim, a eficácia da PBM-T está bem estabelecida na literatura e a presente pesquisa permanece em desenvolvimento para se estabelecer um protocolo de segurança baseado em evidências na prevenção e no tratamento da MO grave, principalmente no sistema público de saúde.

El Mobadder *et al.* (2019) avaliaram a PBM-T, em 5 sessões, no tratamento da MO, disfagia, xerostomia, alteração do paladar e sensação da boca ardente devido ao tratamento oncológico, através de uma série de casos. Quanto à mucosite, a sua gravidade foi medida de acordo com a escala do Instituto Nacional de Câncer e as avaliações foram realizadas em 3 momentos: antes do tratamento proposto, durante e no final do tratamento. Os parâmetros da PBM-T intra-oral para o tratamento da mucosite foram: laser de diodo com um comprimento de onda de 635 nm, fluência de 3 J/cm<sup>2</sup>, potência de 100 mW e com um tempo de 30 s por ponto, em modo contínuo e com aplicação em 4 pontos na língua e 2 pontos na orofaringe. Para a aplicação extra-oral, o laser de diodo foi realizado utilizando um comprimento de onda de 635 nm, fluência de 3 J/cm<sup>2</sup>, potência de

100 mW e com um tempo de 30 s por ponto, nas áreas de lábios, superfícies cutâneas correspondentes às mucosas orais e cadeia linfática cervical bilateral. Independentemente das limitações desta série de casos, os resultados revelaram que a PBM-T pode ser considerada segura e eficaz no manejo da MO, disfagia, xerostomia, alteração do paladar e sensação da boca ardente, tornando o seu uso terapêutico uma abordagem promissora para o gerenciamento das complicações bucais advindas com as terapias oncológicas e à qualidade de vida dos pacientes com câncer.

Rezk-Allah *et al.* (2019) exploraram a eficácia do laser de gálio-arsênio (GaAs) no tratamento da MO induzida pela quimioterapia e seu impacto nos níveis de citocina inflamatória em pacientes submetidos à quimioterapia para diversos tumores malignos. Oitenta pacientes adultos, diagnosticados com câncer de mama, cabeça e pescoço ou linfoma não Hodgkin, apresentando mucosite induzida pela quimioterapia, receberam protocolo de laserterapia de baixa intensidade 6 dias por semana, do início da mucosite ao final do tratamento oncológico com quimioterapia. As lesões de MO foram classificadas de acordo com a escala da OMS e os níveis de TNF- $\alpha$  e da IL-6 foram mensurados em 3 momentos: previamente à laserterapia, durante e após a sua aplicação. Os parâmetros do laser de baixa intensidade utilizado no tratamento da mucosite foram: laser infravermelho (904 nm), potência de 25 mW, por um tempo de 1 min em cada ponto de aplicação e fluência de 3 J/cm<sup>2</sup>. Durante o estudo, todos os pacientes receberam instruções de higiene oral, antifúngico local, analgésico e suporte nutricional. Os resultados evidenciaram uma redução significativa nos valores médios da taxa de mucosite após a laserterapia de baixa intensidade (de  $2,35 \pm 0,695$  para  $1,13 \pm 0,333$ ), bem como no nível de TNF- $\alpha$  entre os pacientes com câncer de mama. O mesmo não foi evidenciado nos pacientes com câncer de cabeça e pescoço e linfoma não Hodgkin. Quanto à IL-6, houve uma redução significativa no seu nível sérico após o tratamento entre os pacientes com câncer de cabeça e pescoço e de mama. Dessa maneira, o uso da laserterapia de baixa intensidade no manejo da MO induzida pela quimioterapia em pacientes oncológicos é bem tolerado e resulta na melhora das lesões, viabilizando a redução das citocinas pró-inflamatórias TNF- $\alpha$  e IL-6 em pacientes com câncer de cabeça e pescoço e de mama.

Legouté *et al.* (2019) avaliaram a laserterapia de baixa intensidade no tratamento da MO induzida pela quimiorradioterapia em pacientes com câncer de

cabeça e pescoço. Trata-se de um estudo fase III, randomizado, multicêntrico, triplo cego, envolvendo pacientes com câncer de cavidade oral ou oro/hipofaríngeo (estágios III ou IV), submetidos à quimiorradioterapia e com MO grau  $\geq 2$ . Oitenta e três pacientes foram randomizados em 2 grupos: grupo tratamento (laserterapia;  $n = 42$ ) e grupo controle ( $n = 41$ ). O protocolo de tratamento das lesões teve início durante a quimiorradioterapia e foi conduzido até o período de cicatrização. Em relação à laserterapia, os parâmetros utilizados foram: laser He-Ne, 658 nm de comprimento de onda, 100 mW de potência e 4 J/cm<sup>2</sup> de fluência. Os locais anatômicos com lesões de MO moderada ou grave (escala OMS) foram tratados diariamente após a sessão de radioterapia, conforme a recomendação: 40 s por área de 1cm<sup>2</sup>, até atingir 4 J/cm<sup>2</sup>. O desfecho primário do estudo se concentrou na avaliação da eficácia da laserterapia de baixa intensidade na incidência e duração das lesões de mucosite. Os desfechos secundários, por sua vez, incluíram: avaliação da dor e consequente consumo de analgésicos, estado nutricional, adesão ao tratamento oncológico, observância da quimiorradioterapia (cronograma e interrupções, causa e duração), tolerância do laser – mensurada a partir das escalas de avaliação da qualidade de vida (QoL), sobrevida livre de recorrência (RFS) e sobrevida global (OS). Durante o estudo, todos os pacientes receberam instruções de higiene oral, abstenção de fumo e álcool. Os resultados revelaram que a MO grau  $\geq 3$  foi observada em 41 pacientes: 23 do grupo laserterapia e 18 do grupo controle, sem diferença estatisticamente significativa. Quanto ao tempo médio de ocorrência de mucosite grau  $\geq 3$ , no grupo laserterapia encontrou-se o tempo de 8 semanas, sem diferença estatisticamente significativa para com o grupo controle, onde o tempo correspondeu a 9 semanas. No entanto, 95% dos pacientes exibiram tolerância satisfatória e significativa à aplicação da laserterapia. Sendo assim, a laserterapia de baixa intensidade se revelou segura e eficaz, reiterando o seu uso na prática clínica de tratamento das lesões severas de MO.

Merigo *et al.* (2019) depreveram por meio de uma revisão da literatura as possíveis aplicações da PBM-T na medicina bucal, viabilizando um guia para a prática terapêutica. Na literatura, inúmeros trabalhos são relatados pontuando as vantagens do uso da PBM-T nas doenças orais, como estomatite aftosa recorrente, infecções por herpes, MO e síndrome da boca ardente. Diferentes fatores podem justificar o uso da PBM-T na medicina bucal: ausência de efeitos colaterais, tratamento seguro de pacientes sistemicamente comprometidos – como pacientes

oncológicos –, abordagem não invasiva e indolor e possibilidade de realização da terapia em sessões curtas. Segundo a revisão sistemática *Cochrane*, a abordagem da PBM-T na mucosite foi introduzida com o intuito de melhorar a sua sintomatologia e reduzir o tempo de catrização das lesões orais, restaurando a ingestão da dieta alimentar normal e limitando a descontinuação do protocolo terapêutico da doença primária. Para tal finalidade, os parâmetros da terapia para o tratamento da MO são definidos por uma faixa de comprimento de onda de 600-1000 nm, no espectro de luz vermelho e infravermelho (laser He-Ne, diferentes lasers de diodo, laser Nd: YAG) e com uma densidade de potência entre 5 e 150 mW/cm<sup>2</sup>. Por fim, os estudos descrevem efeitos promissores da PBM-T na redução da sintomatologia da dor, avaliada através da escala visual analógica (VAS), bem como o fato de ser uma técnica segura, viável e eficaz.

Morais *et al.* (2020) realizaram um estudo prospectivo para avaliar a ocorrência e a gravidade das complicações bucais, o número de interrupções da radioterapia e a qualidade de vida de pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos a um protocolo preventivo de cuidados bucais (POCP) e PBM-T. A coorte prospectiva de 61 pacientes com câncer de cabeça e pescoço em tratamento de radioquimioterapia foi monitorada e submetida a um POCP, o qual incluía higiene bucal e controle de placa, remoção de focos de infecção, restaurações dentárias, terapia periodontal, fluoroterapia, hidratação oral e remoção de prótese total no período noturno, associada à PBM-T. Os exames bucais foram realizados em 3 momentos: quando os pacientes consentiram a participação no estudo (1ª avaliação), na primeira sessão de radioterapia (2ª avaliação) e na décima quinta sessão (3ª avaliação). A saúde bucal foi mensurada usando o guia de avaliação oral (OAG), triagem e registro periodontal (PSR) e registro de controle de placa de *O'Leary*. A PBM-T, por sua vez, foi realizada diariamente, 5 dias por semana, utilizando os seguintes parâmetros: laser de diodo (InGaAlP), 25 mW de potência, 660 nm de comprimento de onda (laser vermelho), contínuo, pontual, 6,2 J/cm<sup>2</sup> de fluência por ponto e 0,24 J de energia por 10 s para uma área de 0,04 mm<sup>2</sup>. As aplicações do laser foram realizadas em toda a cavidade oral, em 62 pontos. Os desfechos abrangeram ocorrência de efeitos adversos, como gravidade da MO e outros sintomas (dor, disfagia sólida e fluida, odiofagia, disgeusia), impactos na qualidade de vida e interrupções da radioterapia. Os resultados evidenciaram uma melhora significativa nas condições de saúde bucal, indicando a eficácia do POCP

no controle da placa e na redução da inflamação gengival. Os pacientes não apresentavam a MO no início do regime de radioterapia e apenas 45,9% após a sétima sessão, sendo poucos os pacientes com maior pontuação de mucosite. Para todos os sintomas relacionados às lesões, houve um aumento progressivo da gravidade até a décima quarta sessão, mantendo-se estável até a sua conclusão. O mesmo resultado foi obtido para as medidas de qualidade de vida. A interrupção do tratamento oncológico devido à MO ocorreu em 3 pacientes (5%) e a duração máxima foi de 10 dias. Concluindo, os resultados deste estudo sugerem um efeito positivo do POCP para câncer de cabeça e pescoço em pacientes submetidos à radioterapia. A PBM-T associada ao POCP favoreceu o controle dos efeitos adversos bucais, com redução dos impactos na qualidade de vida e interrupção do regime radioterápico em decorrência da mucosite grave.

Em relação à terapia fotodinâmica (PDT), Andrade *et al.* (2013) avaliaram os efeitos do tempo de pré-irradiação na PDT mediada por curcumina frente a culturas planctônicas e de biofilme de cepas de *C. albicans*, *C. glabrata* e *C. dubliniensis*. Suspensões e biofilmes das espécies de *Candida* foram mantidos em contato com diferentes concentrações de curcumina (5, 10, 20, 30 e 40  $\mu\text{M}$ ) pelos intervalos de tempo de 1, 5, 10 e 20 min antes da irradiação e ativação do LED (22,0  $\text{mW}/\text{cm}^2$  de intensidade e 455 nm de comprimento de onda). Amostras adicionais foram tratadas apenas com a curcumina, sem iluminação, ou apenas com o LED, sem a curcumina. As amostras constituintes do controle não receberam a curcumina ou o LED. Diferentes tempos de pré-irradiação não mostraram diferenças estatísticas na PDT mediada por curcumina frente às espécies de *Candida*. Contudo, ainda como resultado, houve a inativação completa das 3 espécies de *Candida*, com a associação de 20  $\mu\text{M}$  de curcumina após 5, 10 e 20 min de tempo de pré-irradiação. As culturas de biofilme mostraram redução significativa na viabilidade celular após a PDT. De maneira geral, as espécies de *Candida* avaliadas neste estudo sofreram maiores reduções na viabilidade celular com a associação de 40  $\mu\text{M}$  de curcumina e 20 min de tempo de pré-irradiação. Concluindo, a fotoinativação de culturas planctônicas não foi dependente do tempo de pré-irradiação.

Leite *et al.* (2014) avaliaram os efeitos da PDT antimicrobiana com luz azul e curcumina na desinfecção oral durante 2 h após o tratamento. Trata-se de um ensaio clínico, randomizado, em que 27 pacientes foram divididos

aleatoriamente em 3 grupos: grupo PDT, tratado com curcumina e luz azul ( $n = 9$ ); grupo da luz azul, tratado apenas com a luz e sem a curcumina ( $n = 9$ ); e grupo da curcumina, tratado apenas com a curcumina e sem a luz azul ( $n = 9$ ). Os parâmetros de irradiação da terapia foram: iluminação com LED ( $455 \pm 30$  nm), potência média de 400 mW, por um tempo de aplicação de 5 min, área de iluminação de  $0,6 \text{ cm}^2$ , intensidade de  $600 \text{ mW/cm}^2$  e fluência de  $200 \text{ J/cm}^2$ . Utilizou-se uma concentração de curcumina de 30 mg/L. As amostras de saliva foram coletadas para contagem bacteriana no início e após as fases experimentais (imediatamente após o tratamento e 1 e 2 h após). Diluições seriadas foram realizadas e as amostras resultantes foram cultivadas em placas de ágar sangue em condições de microaerofilia. Determinou-se o número de UFC. Como resultados, o grupo PDT evidenciou uma redução significativa de UFC imediatamente após o tratamento e com 1 h e 2 h após, em comparação com o pré-tratamento. Não houve diferenças significativas para o grupo da luz azul. Já o grupo da curcumina mostrou um aumento significativo de UFC 1 h após o tratamento, em comparação com o pré-tratamento, diminuindo para valores basais às 2 h após o tratamento. O grupo PDT revelou, então, uma diferença significativa na redução microbiana em comparação com os grupos da luz azul e da curcumina. Portanto, o LED azul para a PDT, com curcumina, pode ser usado na redução de microrganismos salivares, favorecendo a desinfecção geral da cavidade oral, como mucosas e língua.

Patil *et al.* (2015) estudaram a eficácia e a segurança do enxaguante bucal de curcumina no manejo da MO em pacientes submetidos à radioterapia. Desse modo, 20 pacientes foram divididos aleatoriamente em 2 grupos: grupo de estudo e grupo controle. No grupo de estudo, 10 pacientes receberam um enxaguatório bucal com curcumina recém-preparado a 0,004%, para ser usado na diluição de 1:5, por 1 min, 3 vezes ao dia, durante 20 dias. Já no grupo controle, 10 pacientes receberam um enxaguatório bucal com clorexidina (CLX) a 0,2%, para ser usado na diluição 1:1, por 1 min, 3 vezes ao dia, durante 20 dias. Todos os pacientes foram avaliados nos dias 0, 10 e 20. Para análise, os escores da escala da OMS, escala de avaliação da mucosite oral (OMAS) e escala de classificação numérica (NRS) foram registrados a cada visita de acompanhamento. Como resultados, observou-se diferença estatisticamente significativa entre os 2 grupos nos escores NRS, eritema, ulceração e escores da OMS. Assim, o enxaguatório bucal com curcumina se mostrou mais eficaz no controle dos sinais e sintomas da

mucosite induzida pela radioterapia do que o enxaguatório bucal com CLX, inclusive em relação ao menor período de cicatrização das lesões.

Saini *et al.* (2016) descreveram que a PDT tem sido usada com sucesso no tratamento de vários tipos de câncer que surgem nas regiões de cabeça e pescoço. Lesões pré-malignas ou displásicas que afetam a mucosa oral são alvos ideais para a PDT, uma vez que grandes áreas alteradas podem ser tratadas superficialmente com mínima morbidade. Os efeitos da PDT, para tais casos, são encontrados limitados às camadas epiteliais superficiais, enquanto o tecido conjuntivo subjacente e o tecido muscular permanecem inatingíveis. O colágeno e a elastina subepiteliais intactos, necessários para a regeneração, promovem a cicatrização com excelentes resultados funcionais e estéticos. A PDT como terapia tópica se revela como sendo uma técnica minimamente invasiva e minimamente tóxica e, dessa forma, pode fornecer uma nova modalidade para o tratamento precoce de lesões orais. Já no tratamento primário do câncer de cabeça e pescoço, a PDT se mostra como uma modalidade adequada ou alternativa para o câncer precoce em cavidade oral, sem metástase nodal (isto é, tumores T1 e T2), e está associada a significativamente menos morbidade em comparação com a terapia convencional. Neste sentido, as vantagens da PDT em relação às terapias convencionais, como cirurgia, radioterapia e quimioterapia incluem: mínima invasividade, potencial preservação de órgãos, resultados funcionais e estéticos a longo prazo com melhor qualidade de vida, viabilidade de repetição do tratamento no mesmo local (em casos de recidivas), relação custo-eficácia e simplicidade da técnica. Em casos de recorrência tumoral ou desenvolvimento de um novo tumor primário na área previamente tratada pela PDT, o tratamento pode ser repetido sem toxicidade cumulativa. Por fim, a PDT pode ser usada como terapia adjuvante ou em combinação com as terapias convencionais estabelecidas, além das modalidades de tratamento paliativo e vigilância em casos de remissão tumoral (desenvolvimento de imunidade adaptativa).

Maloth *et al.* (2016) estudaram a eficácia da PDT em lesões orais pré-cancerígenas. Tal estudo consistiu em 13 pacientes com 24 lesões orais leucoplásicas e 8 com 20 lesões de líquen plano, divididos em 2 grupos: grupo teste (PDT) e grupo controle (terapia convencional). As lesões se encontravam em vários locais intra-orais, sendo a mucosa oral o local de maior acometimento, seguido pela língua e gengiva. O protocolo de tratamento da PDT incluiu como

fotossensibilizante o ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) a 98%, aplicado de forma tópica e irradiado com LED de 420 nm de comprimento de onda (luz azul), em várias sessões. Para tanto, 50 mg de 5-ALA em pó foram misturados em 1 mL de água, originando uma solução límpida e incolor. Esta solução, por sua vez, foi aplicada topicamente nas lesões, exceto por uma margem de 5-6 mm ao seu redor, por um tempo de 30 min antes da exposição com o LED. Os pacientes foram instruídos a permanecer por 30 min durante o período de incubação do 5-ALA e, em seguida, as lesões e a área circundante de 5-6 mm foram irradiadas com uma área de iluminação de 1 cm<sup>2</sup> durante 10 min (com 3 minutos de fracionamento). Frente às respostas aos tratamentos propostos, as diferenças entre os grupos teste e controle foram estatisticamente significantes e, por este motivo, concluí-se que a PDT parece ser uma alternativa viável à terapia convencional para lesões orais pré-cancerígenas.

Najafi *et al.* (2016) compararam, em um estudo *in vitro*, os efeitos antimicrobianos do digluconato de clorexidina 2%, com a curcumina (5 mg/mL) e o LED, na bactéria *A. actinomycetemcomitans*. Os parâmetros do LED de luz azul foram: intensidade de 400 mW/cm<sup>2</sup>, comprimento de onda de 420-480 nm, aplicado por um tempo de 5 min, e fluência de 120 J/cm<sup>2</sup>. Para determinar o efeito antimicrobiano dos tratamentos, as amostras foram distribuídas em 5 grupos: grupo curcumina e LED (tratados com a concentração mínima inibitória, CMI, da curcumina e do LED); grupo curcumina e LED (tratado apenas com a CMI da curcumina); grupo clorexidina e LED (tratado apenas com a CMI da clorexidina); Grupo curcumina, clorexidina e LED (tratado apenas com o LED) e grupo curcumina, clorexidina e LED (controle negativo, sem exposição à curcumina, à clorexidina ou ao LED). Para cada grupo, o experimento foi repetido 12 vezes. Os resultados revelaram que em relação à CMI, a clorexidina apresentou um valor significativamente menor do que a curcumina. Já em relação ao crescimento bacteriano, do menor para o maior, tem-se os grupos: clorexidina, curcumina + LED, curcumina e LED, com todas as diferenças consideradas estatisticamente significantes, exceto para o grupo do LED. Dessa maneira, pode-se concluir que a curcumina é uma substância eficaz na prevenção do crescimento da bactéria *A. actinomycetemcomitans* e seu impacto é reforçado quando usada simultaneamente no procedimento com a PDT.

Panhóca *et al.* (2016) investigaram os efeitos da PDT antimicrobiana utilizando a associação da curcumina (1 g/L) com o surfactante dodecil sulfato de sódio (0,1%) na descontaminação oral em pacientes ortodônticos. Vinte e quatro pacientes foram aleatoriamente distribuídos em 4 grupos: grupo LED (tratado apenas com a luz azul, sem a curcumina), grupo PDT (tratado com curcumina e luz azul), grupo PDT + surfactante (tratado com curcumina e surfactante e irradiado com luz azul) e grupo clorexidina (tratado com clorexidina). Dois dispositivos LED distintos emitindo luz azul ( $450 \pm 10$  nm) foram utilizados: irradiação extra-oral (parâmetros: 200 mW, 80 mW/cm<sup>2</sup>, 36 J e 14 J/cm<sup>2</sup>) e irradiação intra-oral (parâmetros: 1200 mW, 472 mW/cm<sup>2</sup>, 216 J e 85 J/cm<sup>2</sup>). Uma coleta de saliva não estimulada (n = 3; 3 mL/coleta) foi realizada e as UFC foram contadas visualmente e os valores ajustados para UFC/mL. Os resultados revelaram redução significativa de UFC nos grupos PDT, PDT + surfactante e clorexidina, e a taxa de viabilidade celular foi significativamente reduzida em ambos os grupos (PDT + surfactante e clorexidina), em comparação a todas as situações. Entretanto, não houve diferença significativa entre os grupos PDT + surfactante e clorexidina. Assim, os resultados indicam que, quando associada ao surfactante, a PDT antimicrobiana pode ser utilizada como adjuvante e como uma medida satisfatória para promover a descontaminação oral na prática clínica.

Para Sun *et al.* (2018) a PDT trata-se de um método para o tratamento de uma ampla gama de doenças, inclusive o tratamento do câncer. A PDT envolve a ação conjunta de fatores quimioterápicos e físicos (radiação laser, radiação de LEDs e outras fontes) na presença de oxigênio. O método se baseia no acúmulo seletivo de fotossensibilizador no tecido tumoral, que é capaz de gerar agentes citotóxicos que causam a morte de células tumorais sob exposição local à luz com comprimento de onda correspondente à sua absorção máxima. O mecanismo de ação da PDT é quando a molécula fotossensibilizante absorve um quantum de luz e avança para um estado tripleto excitado, iniciando reações fotoquímicas de 2 tipos: no primeiro tipo há uma interação direta com as moléculas do substrato biológico, o que acaba levando à formação de radicais livres; Já no segundo tipo, ocorre a interação entre o fotossensibilizante excitado e a molécula de oxigênio, dando origem ao oxigênio singleto, o qual é citotóxico para células vivas devido à sua forte propriedade oxidante.

Lavaee *et al.* (2020) investigaram o efeito da PDT mediada pelo fotossensibilizante azul de metileno na MO induzida pela quimioterapia e na redução da dor. Trata-se de um estudo clínico piloto, cego, único e randomizado, envolvendo 15 pacientes submetidos à quimioterapia com MO bilateral (n = 30). Os pacientes foram randomizados em 2 grupos, com 15 lesões de mucosite em cada grupo: grupo lado de intervenção e grupo lado controle. Inicialmente, todos os pacientes receberam um protocolo preventivo, incluindo técnica de higiene oral, uso de enxaguante bucal, clorexidina e nistatina, realizado 3 vezes ao dia. O protocolo teve início na primeira sessão do tratamento oncológico com quimioterapia e foi conduzido até o final da internação hospitalar. O corante azul de metileno (0,05 mg/mL) foi aplicado nas lesões de ambos os lados e, após 10 min para absorção do fotossensibilizante, no grupo lado de intervenção, o laser de diodo (InGaAlP) em modo contínuo e pontual foi irradiado. Os parâmetros utilizados para o laser foram: 660 nm (Azor-2 K) de comprimento de onda, 25 mW de potência, 19,23 J/cm<sup>2</sup> de fluência, por um tempo de 10 min, em um diâmetro de área de 0,78 cm<sup>2</sup>. A intervenção foi iniciada a partir da primeira manifestação de mucosite induzida pela quimioterapia e correspondeu a 3 sessões intercalares (dias 1, 3 e 5 ou sessões 0, 1 e 2). Os pacientes foram acompanhados 1 semana após o término da PDT (dia 12 ou sessão 3) e a redução no número e tamanho das lesões de MO, cor, sangramento e nível de dor dos pacientes foram mensurados. Como resultados, comparando a diferença dos índices de redução do tamanho das lesões de mucosite e do número de lesões, cor e sangramento, em diferentes sessões entre os grupos lado de intervenção e lado controle, observou-se uma melhora significativa da MO no grupo com aplicação da PDT (lado intervenção) para as sessões 1-0, 2-0 e 3-0. Assim, a PDT pode promover efeitos benéficos no manejo terapêutico da mucosite induzida pela quimioterapia.

Wu, Lv e Wang (2020) avaliaram, por meio de um estudo de caso, a PDT na *Tinea capitis* em criança com disfunção hepática causada por drogas antifúngicas orais. Paciente, gênero masculino, 2 anos de idade, apresentava histórico de cicatrizes brancas na cabeça e manchas avermelhadas na região occipital por um período de 3 meses. O surgimento de manchas escamosas e nódulos avermelhados na cabeça foi seguido por lesões de pele gradualmente aumentadas com múltiplos abscessos. Ao exame microscópico, constatou-se uma cultura de fungos (*Trichophyton mentagrophytes*) e a criança foi diagnosticada com

kerion, iniciando o tratamento com terbinafina oral (62,5 mg). Após 4 semanas, a função hepática da criança evidenciou que a transaminase glutâmico-oxalacética excedeu o nível basal e os pais da criança optaram por descontinuar o uso das drogas orais. Com recidiva dos sintomas após 2 meses, a criança foi diagnosticada com *Tinea capitis* e função hepática anormal, sendo escolhido um novo protocolo de tratamento: a PDT. Para tanto, a solução de ALA a 20% foi preparada pela adição de 0,1 g de ALA em 0,5 mL de solução salina normal a 0,9% e, em seguida, aplicada nas lesões por 3 h. Para a irradiação, utilizou-se um laser de diodo com os seguintes parâmetros: comprimento de onda de 635 nm, fluência de 100 J/cm<sup>2</sup> e área de iluminação de 4 cm<sup>2</sup>, por um tempo de 20 min. Executou-se o protocolo por 2 sessões, com melhora substancial dos sinais e sintomas observados inicialmente. Após 1 mês, a microscopia fúngica negativou o resultado e nenhuma anormalidade foi encontrada nos exames laboratoriais de sangue, exames de urina, função hepática, função renal e eletrólitos. O paciente recebeu acompanhamento, sem recidiva. Estudos recentes constataram, portanto, o efeito antifúngico da PDT.

Quanto à irradiação intravascular do sangue com laser (ILIB), Huang *et al.* (2012) investigaram os efeitos clínicos da terapia de ILIB no estresse oxidativo e na disfunção mitocondrial em pacientes com lesão medular crônica (LM) resultante de trauma. Vinte e quatro pacientes com LM (divididos em grupo teste e grupo controle) e 12 pacientes normais foram incluídos na amostra. O grupo teste foi, então, submetido, diariamente, a 1 h de ILIB, durante 15 dias, por um período de 3 semanas, e o grupo controle foi submetido à ILIB sem ativação do laser. Os resultados estabeleceram maior estresse oxidativo e disfunção mitocondrial nos pacientes com LM, quando comparados aos pacientes normais. No dia 15 da terapia, em relação ao grupo controle, o grupo teste revelou um número significativamente maior de cópias de DNA mitocondrial, síntese de adenosina trifosfato de glóbulos brancos e capacidade antioxidante total, com malondialdeído reduzido. Em somatória, a comparação intragrupo do grupo teste revelou um aumento nos números de cópias de DNA mitocondrial, síntese de adenosina trifosfato de glóbulos brancos e capacidade antioxidante total, com malondialdeído significativamente reduzido, em comparação às medidas iniciais. Já as comparações intragrupo do grupo controle não demonstraram diferenças estatísticas. A lipoproteína LDL no grupo teste foi significativamente menor nos dias 10 e 15, com a lipoproteína HDL significativamente maior no dia 45. Portanto, a ILIB

se mostrou eficaz no alívio do estresse oxidativo e na disfunção mitocondrial em pacientes com LM.

Wirz-Ridolfi (2013) estudou e comparou diferentes formas de ILIB para evidenciar se um método não invasivo é possivelmente equivalente ou superior à ILIB. Os métodos investigados foram: ILIB, irradiação transcutânea e irradiação transmucosa do sangue com laser. Em princípio, qualquer parte do corpo com grandes vasos sanguíneos encontrados sob a pele ou mucosa, torna-se adequada para a terapia. Contextualizando, como a absorção mitocondrial ocorre principalmente no espectro de luz visível (400-700 nm), o uso da radiação infravermelha exige maiores tempos de radiação. Os sistemas transcutâneos irradiam maior volume de sangue do que a técnica intravenosa e devem aplicar mais energia luminosa devido aos efeitos de absorção e dispersão no tecido. No estudo, 25 pacientes receberam a irradiação intravenosa do sangue com laser (laser vermelho, 632 nm, 3 mW, por um tempo de 20 min), 15 pacientes receberam a irradiação transcutânea do sangue com laser (laser infravermelho, 904 nm, 150 W, por um tempo de 20 min) e 15 pacientes os mesmos parâmetros que os anteriores em um período de 30 min. Além disso, 15 pacientes receberam a irradiação transmucosa nos parâmetros de 632 nm, 5 x 30 mW, por um tempo de 20 min, 20 pacientes nos parâmetros azul 405 nm e vermelho 658 nm, 40 mW, por um tempo de 20 min e 10 pacientes nos mesmos parâmetros por um período de 30 min. Sendo assim, a energia total irradiada foi de 3,6 J, em 20 min do laser intravenoso; 180 J, em 20 min do laser transcutâneo; 180 J, em 20 min do laser monocromático transmucoso; e 170 J, em 20 min do laser bicromático transmucoso. Conseqüentemente, os diferentes métodos transcutâneos aplicados revelam energias totais comparáveis. Com 30 min de tratamento, a energia total de irradiação aumenta para 270 J (laser transcutâneo) ou 258 J (laser bicromático transmucoso). Comparada à irradiação intravenosa do sangue com laser, a irradiação transcutânea por um tempo de 20 min apresentou o pior resultado (80%) quanto ao campo de energia (campo eletromagnético). Mas se aumentada para 30 min, 98% foram atingidos. A irradiação monocromática transmucosa, por sua vez, atingiu a porcentagem de 83% e o melhor resultado foi obtido no tratamento com a irradiação bicromática transmucosa do sangue com laser, superando os resultados da aplicação intravenosa: 103% aos 20 min e 102% aos 30 min. Concluindo, as

irradiações transcutânea e transmucosa do sangue com laser podem ser aplicadas como alternativas à irradiação intravenosa.

Mikhaylov (2015) escreveu que o uso da ILIB, nos últimos 30 anos, demonstrou eficácia no tratamento de doenças vasculares, cardíacas e outras doenças sistêmicas. Desse modo, a energia do laser a 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. A faixa de onda de 630-640 nm influencia diretamente os parâmetros de todas as células do sangue, do plasma sanguíneo, do processo de coagulação e de todos os componentes estruturais do sistema vascular. Neste contexto, frente ao sistema imunológico, a ILIB resulta aumento da atividade funcional dos linfócitos B na indução da resposta imune e a irradiação com o laser semiconductor transdermal demonstra forte imunoestimulação, estase tumoral e diminuição de complicações pós-operatórias. Por fim, a ILIB pode conduzir à diminuição da incidência e do número de doenças vasculares e, indiretamente, à redução do número de doenças em outros órgãos ou de doenças sistêmicas.

Momenzadeh *et al.* (2015) relataram que inicialmente apenas o laser He-Ne (632,8 nm) era utilizado na ILIB. Para tanto, aplicava-se uma potência de 1-3 mW e um período de irradiação de 20-60 min, com a terapia sendo realizada 1 ou 2 vezes ao dia, por uma série de até 10 tratamentos. A ILIB, entre outros efeitos, estimula a atividade funcional do hipotálamo e do sistema límbico, levando à ativação de processos hormonais, metabólicos, imunológicos e vegetativos, com a mobilização de reservas adaptativas. Assim, a irradiação na faixa vermelha (632,8 nm) era considerada particularmente eficaz na terapia devido ao espectro de absorção do citocromo c oxidase na cadeia respiratória, com estimulação da síntese de ATP.

Yang, Lin e Chang (2017) investigaram os efeitos clínicos da terapia na diátese cerebelar cruzada e avaliaram o efeito terapêutico no estágio subagudo pós acidente vascular cerebral (AVC), através de um relato de caso. Paciente, gênero masculino, 77 anos de idade, apresentando AVC, foi submetido apenas a tratamento conservador, incluindo hidratação e ácido acetilsalicílico (AAS) no estágio agudo pós-AVC. Uma vez que o paciente encontrava-se estável, o mesmo recebeu, diariamente, a ILIB (laser He-Ne) por um tempo de 1 h, por 10 dias

consecutivos, durante o estágio subagudo pós-AVC. Os parâmetros do laser foram: 632,8 nm, 3,5 a 4,0 W/cm<sup>2</sup> de potência, 1,79 a 2,04 W/cm<sup>2</sup> de intensidade, 12,6 a 14,4 J de energia, 6428,57 J/cm<sup>2</sup> de fluência, tempo de irradiação de 3600 s por sessão e com potência aumentada gradualmente de acordo com a resposta clínica do paciente. Para análise do resultado, utilizou-se a tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) antes e após a ILIB para detectar alterações na perfusão cerebral e cerebelar e, comparando as 2 imagens, a diáskise cerebelar cruzada foi evidenciada no primeiro SPECT. Após a intervenção da ILIB, o segundo SPECT constatou maior perfusão no hemisfério cerebelar afetado. Sendo assim, a ILIB contribuiu para com a eliminação da diáskise, anteriormente demonstrada como sendo uma condição sem tratamento durante o estágio subagudo pós-AVC.

Pacheco, Schapochnik e De Sa (2019) relataram, através de um estudo de caso, o uso do laser de baixa intensidade no tratamento da disgeusia. Paciente, gênero feminino, 63 anos de idade, em tratamento quimioterápico para câncer de mama, apresentando perda do paladar das percepções do sal e doce. Os parâmetros do laser de baixa potência adotado na PBM-T na cavidade oral foram: laser vermelho (660 nm), potência de 100 mW, por um tempo de 10 s em cada ponto de aplicação (9 pontos), fluência de 1 J/cm<sup>2</sup> e 15 min de ILIB. A técnica complementar da ILIB foi executada com uma pulseira na artéria radial. As alterações sensoriais foram medidas em escala personalizada pelo Hospital do Câncer de Ribeirão Preto, com escores de 1 a 3: 1 – paladar reduzido; 2 – paladar agudo; 3 – sabor normal. A paciente foi acompanhada 2 vezes por semana, durante 2 meses. Após a aplicação das terapias, observou-se que o efeito desejado foi crescente até a normalização das funções sensoriais gustativas. Assim, a PBM-T associada à ILIB se mostrou eficaz no tratamento da disgeusia, decorrente dos efeitos da quimioterapia e radioterapia.

Pacheco *et al.* (2019) categorizaram uma localização anatômica transdérmica na artéria carótida primitiva (comum) para o uso da ILIB modificada. Para tanto, o estudo foi realizado em 12 pacientes submetidos a bloqueadores hormonais (Anastrozol: n = 6; Tamoxifeno: n = 6) e 5 pacientes sem hormonioterapia, todos em terapia de controle da doença, onde os sítios neoplásicos principais foram os ductos mamários (uni ou bilateral). A terapia sistêmica (ILIB modificada) foi executada com um colar na artéria carótida primitiva

(comum), utilizando um laser vermelho de fluxo contínuo ( $660 \pm 10$  nm), potência de  $100 \text{ mW} \pm 20\%$ , semanalmente, por um tempo de aplicação de 10 min e 60 J de energia total por sessão, de outubro de 2018 a abril de 2019. Para análise dos resultados, utilizou-se a SPECT antes e após a sessão da laserterapia de baixa intensidade. Após a intervenção da ILIB, o SPECT evidenciou um aumento do fluxo sanguíneo cerebral em toda a sua extensão, tanto no plano transversal quanto sagital. A radiação emitida pelo laser demonstrou, ainda, efeitos analgésicos, anti-inflamatórios e de reparo tecidual, bem como alívio da dor (escala de níveis cognitivos *Rancho de Los Amigos*), melhora dos biomarcadores (contagem sanguínea completa com plaquetas, Ca15-3) com redução da possibilidade de recidiva do câncer, equilíbrio do microbioma oral, redução da disgeusia (escala universal do paladar) e controle de artralguas nos primeiros meses. O grupo sem hormonioterapia apresentou maiores resultados em comparação aos grupos submetidos à terapia hormonal, mas todos com resultados relevantes para a redução das morbidades. Concluindo, a restauração biológica desses pacientes com a laserterapia e, conseqüentemente, o retorno à vida social, são mediados por funções clínicas e laboratoriais através do monitoramento contínuo de biomarcadores, efeitos primários e secundários, desencadeando um bem-estar coletivo no contexto oncológico.

Da Silva Leal *et al.* (2020) avaliaram os efeitos da ILIB no alívio da dor e na melhora da qualidade de vida de pacientes com neuropatia diabética (DN). Trinta voluntários com DN foram distribuídos aleatoriamente em 3 grupos: grupo controle (tratamento convencional com antidepressivos, anticonvulsivantes e drogas opioides), grupo ILIB (parâmetros: 100 mW, 660-10 nm, total de 30 aplicações divididas em 3 etapas de 10 aplicações, 30 min cada, diariamente, com intervalo de 20 dias entre cada etapa) e grupo SILIB (parâmetros: mesmo protocolo do grupo ILIB, com o equipamento desligado). Para a sua execução, antes e após a aplicação dos protocolos terapêuticos, todos os voluntários foram avaliados por meio dos seguintes instrumentos: *Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey* (SF-36), VAS, escala de avaliação de sintomas e sinais neuropáticos de Leeds (LANSS) e escala *Pain DETECT*. Os resultados evidenciaram que o grupo ILIB apresentou níveis de dor significativamente mais baixos e uma melhor qualidade de vida quando comparado aos grupos controle e SILIB. Dessa maneira,

o presente estudo demonstrou que a terapia com ILIB foi eficaz na redução da dor e na melhora da qualidade de vida em pacientes com DN.

Tomé *et al.* (2020) realizaram uma revisão integrativa da literatura sobre a eficácia da ILIB como uma terapia adjuvante no tratamento de doenças sistêmicas crônicas. Dessa forma, na revisão foram incluídos ensaios clínicos não randomizados e randomizados controlados, os quais avaliaram especificamente o efeito terapêutico da ILIB em doenças sistêmicas crônicas, sem restrição de tempo e no idioma inglês. A base de dados selecionada foi a *PubMed/MEDLINE*, e o *MeSH* foi utilizado para selecionar os descritores da pesquisa com os operadores booleanos “AND/OR”. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 13 artigos foram selecionados. Como resultados das buscas, as doenças coronarianas foram as mais prevalentes, seguidas pela diabetes mellitus tipo 2. Apesar dos diversos parâmetros e protocolos para o uso da ILIB, todos os estudos têm promovido resultados satisfatórios nas condições clínicas dos pacientes. Portanto, a ILIB se mostrou eficaz em todos os sistemas orgânicos, apresentando resultados favoráveis. No entanto, estudos sobre o seu efeito em várias doenças ainda são escassas na literatura, havendo a necessidade de novos ensaios clínicos para melhor compreender o papel da terapia em outras doenças sistêmicas.

Pacheco, Silveira e Pretel (2020) avaliaram, por meio de um estudo de caso, a parestesia da região lingual esquerda, tratada com PBM-T local na região oral e fotobiomodulação sistêmica (PBM-S) transdérmica na artéria carótida. Paciente, gênero feminino, 60 anos de idade, em remissão de câncer de mama, apresentando, há aproximadamente 5 anos, parestesia lingual causada pelo uso prolongado do hormônio Tamoxifeno (TAM). Os parâmetros do laser de baixa intensidade adotado no tratamento foram: laser vermelho (660 nm) e infravermelho (810 nm), potência de 100 mW e *spot* de 0,098 cm<sup>2</sup>. Para a PBM-T, a aplicação simultânea do laser *dual* (vermelho e infravermelho) foi realinhada em 3 áreas específicas de tratamento: extensão total do dorso da língua, correspondente a 9 pontos, com 3 J de energia para cada ponto de aplicação e com pontos distanciando 1,5 cm, por um tempo total de 270 s; glândulas salivares maiores (sublingual, parótida e submandibular) à esquerda, em 3 pontos (1 ponto por glândula), com 2 J de energia e por um tempo total de 60 s; região de vestíbulo inferior da área vestibular à esquerda, com 2 J de energia por ponto, por um tempo total de 20 s. Para a PBM-S, por sua vez, a técnica de tratamento foi executada

com um colar na artéria carótida primitiva (comum), utilizando um laser vermelho ininterrupto (660 nm), com 90 J de energia total e aplicação por um tempo de 15 min. Foram realizados 3 atendimentos mensais, com o uso conjunto de PBM-T na cavidade oral e PBM-S transdérmico, até a remissão completa da parestesia lingual à esquerda. Os resultados evidenciaram que a aplicação de PBM-T em associação ao PBM-S transdérmico não aumentou a resposta neurosensorial com a recuperação fisiológica em poucos meses da parestesia lingual. Assim, conclui-se que em alguns casos clínicos a laserterapia de baixa intensidade se tornou eficaz no tratamento da parestesia lingual, mas novos estudos clínicos randomizados de longo prazo são necessários para confirmar a empregabilidade dessa promissora modalidade de tratamento não invasivo, no intuito de minimizar os efeitos citotóxicos da região orofaríngea causados pelo uso de drogas hormonais oncológicas.

### **3. PROPOSIÇÃO**

O objetivo do presente trabalho foi avaliar a aplicação clínica da irradiação intravascular do sangue com laser (ILIB), terapia fotodinâmica (PDT) e terapia de fotobiomodulação (PBM-T) na prevenção e no tratamento das lesões de mucosite oral (MO).

A hipótese nula foi que a ILIB, PDT e PBM-T não fossem efetivas para prevenção e tratamento da MO em pacientes oncológicos.

## **4. MATERIAIS E MÉTODOS**

### **4.1 DESENHO EXPERIMENTAL**

O desenho do estudo foi um ensaio clínico experimental 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. As variáveis analisadas foram: 1) a presença ou ausência das lesões de mucosite oral (MO) após o tratamento com laser; 2) diminuição da severidade do grau de MO após a laserterapia.

### **4.2 ASPECTOS ÉTICOS**

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, anexo A), 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 Ensaio Clínicos (ReBEC) (RBR-54XS25, anexo B). Os pacientes foram informados sobre a proposição do estudo e suas implicações e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (anexo C) concordando em participar do estudo.

### **4.3 SELEÇÃO DA AMOSTRA**

Foram triados 96 pacientes no Setor de Oncologia do Hospital da PUC-Campinas para estabelecimento do primeiro contato e orientações acerca da pesquisa e dos seus trâmites. 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 do tratamento 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 do presente estudo envolveram pacientes diagnosticados com câncer que iniciaram o tratamento de quimioterapia e/ou radioterapia 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.

Foram incluídos 36 pacientes sem e com MO, que foram divididos por conveniência em 3 grupos, de acordo com o protocolo terapêutico estabelecido (Figuras 1 e 2): PDT + PBM-T (PP: n = 10), PDT + PBM-T + ILIB (PPI: n = 10) e ILIB (I: n = 16). Os pacientes foram cegados em relação ao grupo que foram alocados.

Figura 1. Fluxograma de distribuição amostral

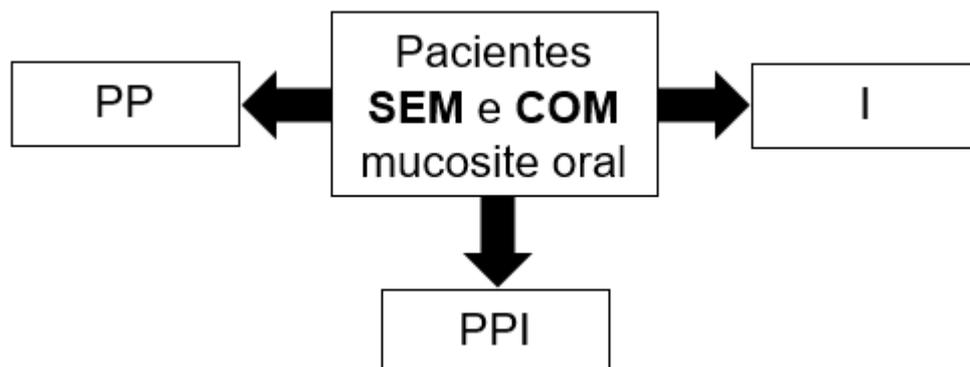


Figura 1: PP: protocolos de PDT + PBM-T, PPI: protocolos de PDT + PBM-T + ILIB e I: protocolo exclusivo de ILIB

Fonte: Autoria própria

Figura 2. Fluxograma de distribuição amostral dos pacientes incluídos na pesquisa

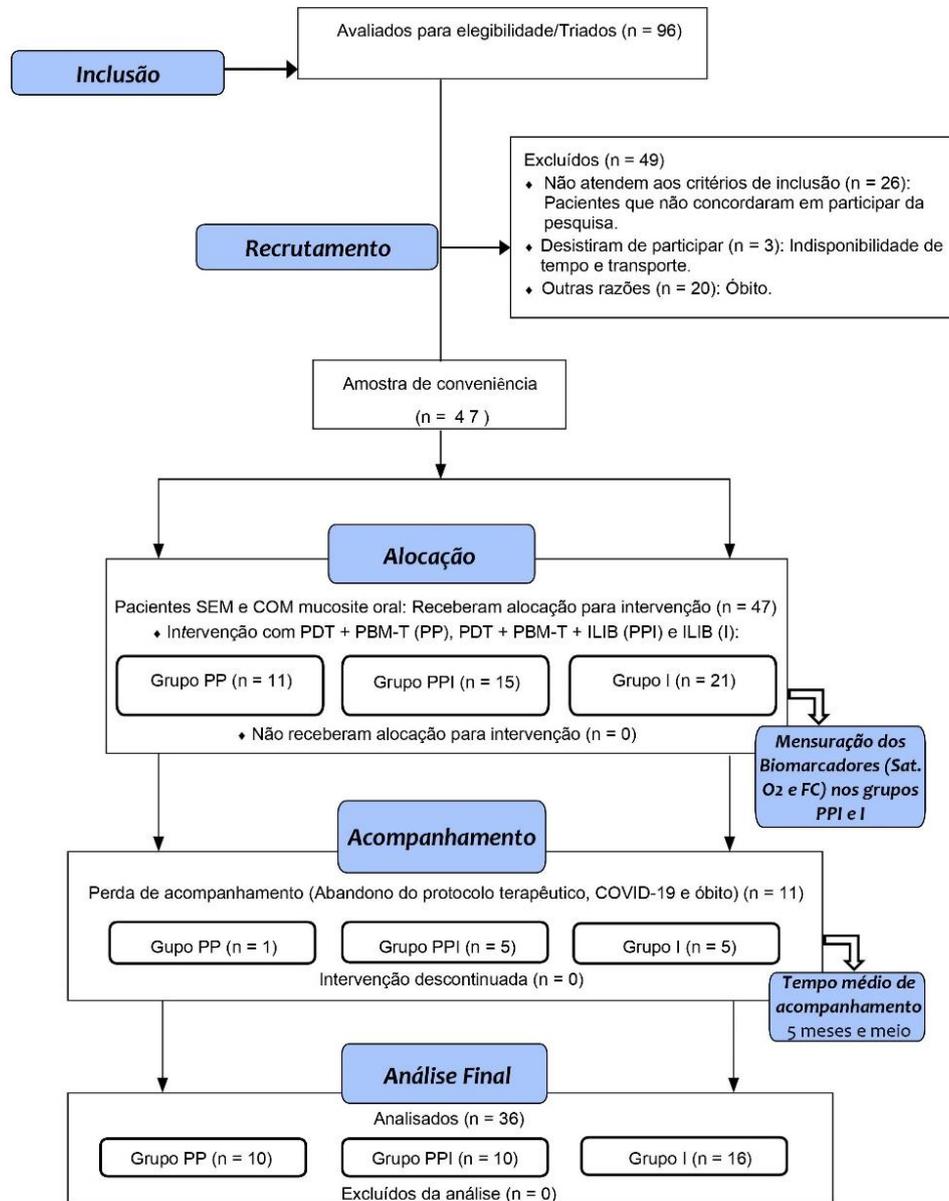


Figura 2: Fluxograma CONSORT, forma de inclusão, alocação, acompanhamento e análise dos sujeitos da pesquisa

Fonte: Fluxograma CONSORT (2010)

#### 4.4 CARACTERIZAÇÃO DO AMBIENTE DA PESQUISA

O Setor de Oncologia do Hospital da PUC-Campinas conta com atendimentos, na sua maioria, ambulatorial e no espaço destinado para a quimioterapia (Figuras 3a, 3b e 3c). A quimioterapia compreende a estruturação do

serviço, composta por médicos, residentes, profissionais da enfermagem e serviços de apoio da terapia ocupacional, psicologia, nutrição, serviço social, odontologia e outras especialidades afins, como hematologia e hemoterapia.

Figura 3. Setor de Oncologia do Hospital da PUC-Campinas

a.



b.



c.



Fonte: Autoria própria

#### 4.5 PROCEDIMENTOS PRELIMINARES

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 (anexo D). Os dados relacionados ao câncer, tipo, estágio e tratamento oncológico foram coletados durante todo o estudo (SIMÕES *et al.*,

2009), bem como informações acerca do Coronavírus 2019 (COVID-19), outros comprometimentos sistêmicos, dieta alimentar, peso corporal e hábitos/vícios. Após o exame clínico, os pacientes receberam instruções de higiene oral.

#### 4.6 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

A implementação da metodologia desenvolvida atendeu às recomendações previstas no CONSORT (LAVAEE *et al.*, 2020).

Para o manejo clínico preventivo e terapêutico da MO em pacientes com câncer, utilizou-se a terapia fotodinâmica (PDT) e terapia de fotobiomodulação (PBM-T) e/ou a técnica de irradiação intravascular do sangue com laser (ILIB).

#### 4.7 GRUPOS AMOSTRAIS E FLUXO DOS PROCEDIMENTOS

##### Grupo PP:

Os pacientes foram avaliados de acordo com o grau da MO presente na cavidade oral (Tabela 1 e Figura 4), 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; EL MOBADDER *et al.*, 2018; REZK-ALLAH *et al.*, 2019; LEGOUTÉ *et al.*, 2019)

Figura 4. Diagnóstico clínico da MO (grau 4)



Fonte: Autoria própria

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) (ANDRADE *et al.*, 2013; 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) (Figuras 5a, 5b e 5c).

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 cm<sup>2</sup>, 1 J de energia e fluência de 35,7 J/cm<sup>2</sup>. A energia utilizada de 1 J foi baseada nos trabalhos de Antunes *et al.* (2017) e Guedes *et al.* (2018), além das informações contidas nos estudos de Fekrazad e Chiniforush (2014) e Zecha *et al.* (2016a). Foram irradiados 26 pontos por 10 s em cada ponto: 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) (Figuras 6, 7a e 7b). Este protocolo foi realizado

semanalmente (SIMÕES *et al.*, 2009; MARQUES *et al.*, 2020) e consistiu em 5 sessões (EL MOBADDER *et al.*, 2019).

Figura 5. Aplicação da PDT

a.



b.



c.

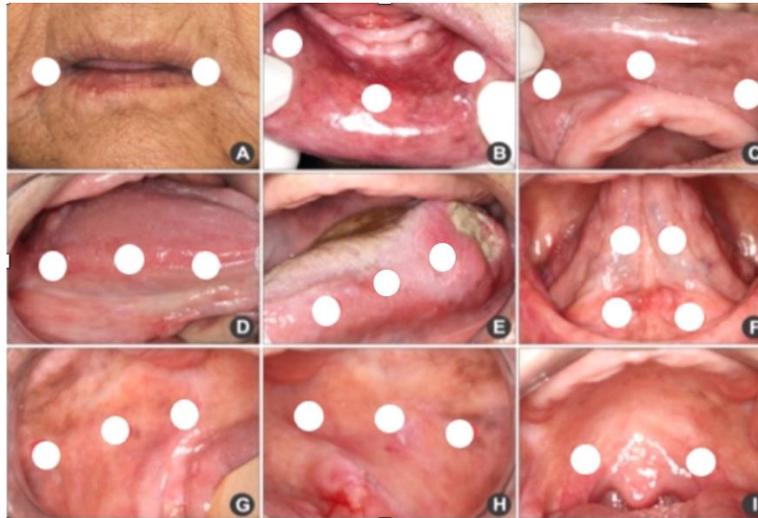


Fonte: Autoria Própria

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.

Figura 6. Localização dos pontos de aplicação do LBI na mucosa oral



Fonte: (BRANDÃO *et al.*, 2018; GUEDES *et al.*, 2018)

Figura 7. Aplicação da PBM-T

a.



b.



Fonte: Autoria Própria

### **Grupo 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 (Figura 8), a qual se localiza

anatomicamente medial ao osso rádio, próximo ao punho. Seu trajeto neste ponto é superficial e paralelo ao rádio, por isso foi facilmente palpável entre o processo estiloide e o tendão do músculo flexor radial do carpo (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) (Figura 9) 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 cm<sup>2</sup> (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) e o protocolo consistiu de 5 sessões (PACHECO E BEZINELLI, 2018).

Figura 8. Localização do ponto de aplicação da ILIB na artéria radial



Fonte: Autoria própria

Figura 9. Aplicação da ILIB



Fonte: Autoria própria

**Grupo I:**

Foi realizada, única e exclusivamente, a técnica da ILIB, executada utilizando os mesmos parâmetros estabelecidos anteriormente (grupo PPI). Não foram feitas a PDT e a PBM-T.

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.

**4.8 MENSURAÇÃO DOS BIOMARCADORES**

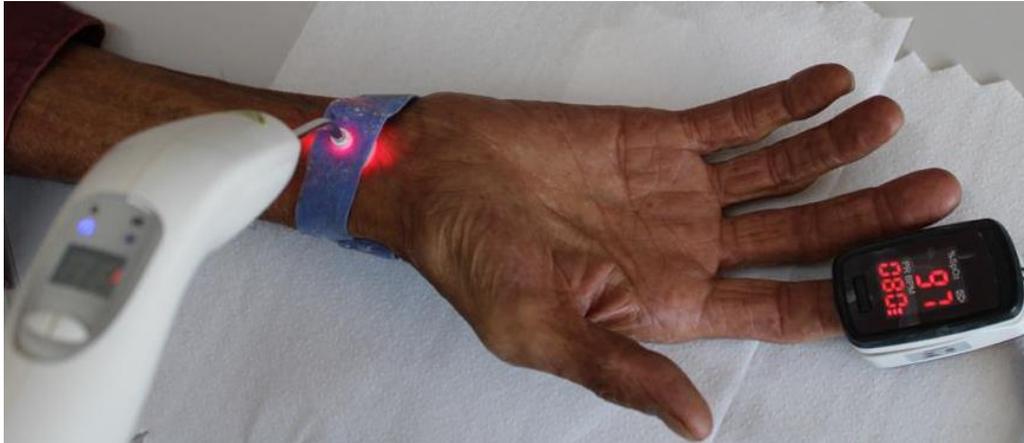
Nos grupos PPI e I, relacionados à aplicação da ILIB, para registros dos biomarcadores foi realizada a mensuração da saturação de oxigênio (Sat. O<sub>2</sub>) em % e frequência cardíaca (FC) em bpm. Para tanto, utilizou-se um oxímetro de dedo portátil modelo AS-302-L (Mediclini-Bioland, São Paulo, SP, Brasil) (Figura 10), antes da aplicação da ILIB, na metade do tempo de aplicação (2 min e 30 s) e imediatamente após o seu término (5 min). O oxímetro de dedo foi colocado no dedo indicador do paciente para leitura e registro dos valores, sem causar dor e/ou qualquer desconforto (BALASUBRAMANIYAN *et al.*, 2016) (Figura 11).

Figura 10. Oxímetro de dedo portátil



Fonte: Autoria própria

Figura 11. Mensuração da Sat. O<sub>2</sub> e FC na metade do tempo de aplicação da ILIB



Fonte: Autoria própria

#### 4.9 FOLLOW-UP

O acompanhamento dos pacientes foi realizado mensalmente, 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). Em caso de aparecimento/reaparecimento da lesão, os protocolos das terapias foram novamente aplicados (MARTINS *et al.*, 2019).

#### 4.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram analisados no Programa Biostat 5.3. Os resultados dos graus de mucosite, tipos de tratamentos do câncer e estadiamento do tumor foram submetidos ao teste de normalidade de *Lilliefors* e apresentaram comportamento não normal. Os resultados da saturação de oxigênio e frequência cardíaca apresentaram comportamento normal.

O teste de *Kruskal-Wallis* foi aplicado para comparar os tipos de tratamentos do câncer e estadiamento do tumor entre os grupos amostrais com nível de significância de 5%. 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%.

O teste de ANOVA foi aplicado para comparar a saturação de oxigênio e frequência cardíaca antes, durante e após a aplicação do laser nos grupos que receberam ILIB com nível de significância de 5%.

## 5. RESULTADOS

Trinta e seis pacientes com câncer foram incluídos na pesquisa e divididos em 3 grupos: PP, PPI e I. A maioria dos pacientes (60%) incluídos no grupo PP apresentou neoplasias de cabeça e pescoço (Quadro 1). Em relação aos pacientes do grupo PPI, a maioria apresentou neoplasias de cabeça e pescoço e neoplasias mamárias, ambas representando 30% dos tipos de câncer (Quadro 2). No grupo I, 43.75% dos pacientes apresentou neoplasias mamárias (Quadro 3).

No grupo correspondente aos pacientes que receberam como protocolos terapêuticos as terapias fotodinâmica (PDT) e fotobiomodulação (PBM-T), o gênero masculino foi o mais prevalente, representando 60% do grupo PP. Já no grupo dos pacientes que receberam a irradiação intravascular do sangue com laser (ILIB) associada às terapias PDT e PBM-T, a proporção dos pacientes incluídos do gênero masculino e feminino foi a mesma, ambos representando 50% no grupo PPI. Quanto ao grupo dos pacientes que receberam exclusivamente como protocolo terapêutico a ILIB, o gênero feminino correspondeu à maioria, compondo 68.75% do grupo I. Assim, o número de pacientes, gênero, idade e tipo de câncer dos grupos amostrais estão descritos nos Quadros 1, 2 e 3.

Quadro 1. Perfil demográfico e clínico da amostra (pacientes grupo PP)

<b>PACIENTES GRUPO PDT + PBM-T (PP)</b>				
<b>PACIENTES</b>	<b>GÊNERO</b>	<b>IDADE</b>	<b>TIPO CÂNCER</b>	<b>MEDICAÇÃO</b>
1	F	38	CDI MAMA E	RT
2	F	47	ADENOCARCINOMA GÁSTRICO	FLUOROURACIL
3	M	67	LINFOMA NÃO HODGKIN COM RECIDIVA	GENCITABINA OXALIPLATINA RT
4	F	68	CEC ASSOALHO DE BOCA	DOCETAXEL RT
5	M	38	CEC DE LÍNGUA	RT

6	F	50	LIPOSSARCOMA	DOXORRUBICINA
7	M	54	CEC DE LÍNGUA	RT
8	M	66	CEC DE LÍNGUA	RT
9	M	69	CEC ASSOALHO DE BOCA	RT
10	M	67	CEC CAVIDADE ORAL	RT

Fonte: Dados coletados nos prontuários do Hospital da PUC-Campinas

Quadro 2. Perfil demográfico e clínico da amostra (pacientes grupo PPI)

<b>PACIENTES GRUPO PDT + PBM-T + ILIB (PPI)</b>				
<b>PACIENTES</b>	<b>GÊNERO</b>	<b>IDADE</b>	<b>TIPO CÂNCER</b>	<b>MEDICAÇÃO</b>
1	M	75	NEOPLASIA MALIGNA DE PÂNCREAS	GENCITABINA
2	F	39	CARCINOMA MAMÁRIO INVASIVO GRAU 3	PACLITAXEL
3	F	56	ADENOCARCINOMA TUBULAR SIGMOIDE E CARCINOMA RENAL DE CÉLS. CLARAS	FLUOROURACIL
4	F	51	CDI MAMA E	CICLOFOSFAMIDA
5	M	63	CEC DE LÍNGUA TRANSGLÓTICO	CISPLATINA RT
6	F	64	ADENOCARCINOMA MODERADAMENTE DIFERENCIADO DE RETO MÉDIO	IFL SALTZ
7	F	55	CARCINOMA DE MAMA D NÃO ESPECIAL GRAU 3	DOXORRUBICINA CICLOFOSFAMIDA

8	M	53a	LINFOMA DE HODGKIN COM CELULARIDADE MISTA	BLEOMICINA ABVD
9	M	69a	CEC LÍNGUA	RT
10	M	63a	CEC ASSOALHO BUCAL	CARBOPLATINA RT

Fonte: Dados coletados nos prontuários do Hospital da PUC-Campinas

Quadro 3. Perfil demográfico e clínico da amostra (pacientes grupo I)

<b>PACIENTES GRUPO ILIB (I)</b>				
<b>PACIENTES</b>	<b>GÊNERO</b>	<b>IDADE</b>	<b>TIPO CÂNCER</b>	<b>MEDICAÇÃO</b>
1	F	40	CDI MAMA E	PACLITAXEL
2	M	45	ADENOCARCINOMA DE CÓLON	FLUOROURACIL
3	F	38	CDI MAMA E	PACLITAXEL
4	F	50	CARCINOMA LOBULAR MAMA E	PACLITAXEL
5	F	22	LINFOMA DE HODGKIN CLÁSSICO ESCLEROSE NODULAR	ABVD FILGRASTIM
6	F	41	CDI MAMA E GRAU 2	TRASTUZUMAB
7	F	44	ADENOCARCINOMA GÁSTRICO: CELS. EM ANEL DE CINETE	FLUOROURACIL
8	M	70	ADENOCARCINOMA DE CÓLON D	FLUOROURACIL
9	F	50	CDI MAMA GRAU 3	ANASTROZOL

10	F	55	CDI MAMA E	TRASTUZUMAB
11	F	67	CEC PALATO DURO	CISPLATINA RT
12	F	66	CDI MAMA D	TRASTUZUMAB
13	M	47	CARCINOMA POUCO DIFERENCIADO DE FOSSA NASAL D	CISPLATINA RT
14	M	74	ADENOCARCINOMA GÁSTRICO DO TIPO MUCINOSO	FLUOROURACIL
15	F	68	ADENOCARCINOMA DE PULMÃO	CARBOPLATINA PACLITAXEL
16	M	58	CEC LÍNGUA	PACLITAXEL

Fonte: Dados coletados nos prontuários do Hospital da PUC-Campinas

A proporção de pacientes que receberam quimioterapia e radioterapia, bem como a distribuição de estadiamento TNM (Classificação de Tumores Malignos) em todos os grupos, foram descritas na Tabela 2. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os tipos de tratamentos oncológicos entre os grupos amostrais, pacientes que receberam somente quimioterapia ou radioterapia e pacientes que receberam os tratamentos associados ( $p=0.9602$ , Tabela 2). Do mesmo modo, a avaliação do estadiamento do tumor (TNM) entre os grupos amostrais evidenciou ausência de diferenças estatisticamente significantes entre os grupos ( $p>0.05$ , Tabela 2).

Tabela 2. Distribuição amostral dos tratamentos e estadiamento do tumor (TNM) entre os grupos amostrais – Teste Estatístico de *Kruskal-Wallis*

Tratamentos	PP	PPI	I	(p)
Quimioterapia	2 (20%)	7 (70%)	14 (87.50%)	
Radioterapia	6 (60%)	1 (10%)	0 (0%)	0.9602
Quimioterapia + Radioterapia	2 (20%)	2 (20%)	2 (12.50%)	
<b>Total</b>	10	10	16	

---

Estadiamento (TNM)	T1: 25%	T1: 0%	T1: 21.43%	0.9643
	T2: 50%	T2: 28.57%	T2: 7.14%	
	T3: 25%	T3: 14.28%	T3: 28.57%	
	T4: 0%	T4: 42.86%	T4: 28.57%	
	TX: 0%	TX: 14.28%	TX: 14.28%	
	N0: 25%	N0: 28.57%	N0: 15.38%	0.9314
	N1: 25%	N1: 14.28%	N1: 15.38%	
	N2: 50%	N2: 14.28%	N2: 53.85%	
	N3: 0%	N3: 14.28%	N3: 7.69%	
	NX: 0%	NX: 28.57%	NX: 7.69%	
	M0: 75%	M0: 57.14%	M0: 53.85%	0.9565
	M1: 25%	M1: 14.28%	M1: 30.77%	
	MX: 0%	MX: 28.57%	MX: 15.38%	
<b>Total</b>	100%	100%	100%	

Fonte: Dados coletados nos prontuários do Hospital da PUC-Campinas

No que tange às lesões de mucosite oral (MO), houve redução significativa dos graus de MO após o tratamento com PP ( $p=0.0117$ ), PPI ( $p=0.0277$ ) e I ( $p=0.0277$ ) (Tabela 3 e Figuras 12a, 12b e 12c). Todos os grupos foram efetivos na prevenção da MO. O tempo médio de acompanhamento foi de 5 meses e meio.

Tabela 3. 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
<b>ANTES</b>	3.12 (1.24) <sup>A</sup>	2.50 (1.22) <sup>A</sup>	1.33 (0.51) <sup>A</sup>
<b>DEPOIS</b>	0.50 (0.53) <sup>B</sup>	0.83 (1.16) <sup>B</sup>	0.00 (0.00) <sup>B</sup>
<b>(p)</b>	0.0117	0.0277	0.0277

Tabela 3: PP: PDT + PBM-T; PPI: PDT + PBM-T + ILIB; I: ILIB. Letras maiúsculas diferentes: diferenças estatisticamente significantes

Figura 12. Graus da MO

a.



b.



c.



Figura 12: a: MO grau 4 (antes da aplicação dos protocolos terapêuticos), b: MO grau 2 (após a segunda aplicação dos protocolos terapêuticos), c: ausência de MO/nenhuma alteração (após a quinta aplicação dos protocolos terapêuticos)

Fonte: Autoria própria

Em relação aos biomarcadores, na aplicação da ILIB, os resultados revelaram que não houve alteração estatisticamente significativa na saturação de oxigênio e frequência cardíaca na aplicação do laser nos grupos PPI e I ( $p > 0.05$ , Tabelas 4 e 5).

Tabela 4. Médias aritméticas, desvios padrão e Teste Estatístico de ANOVA da saturação de oxigênio e frequência cardíaca dos pacientes irradiados com PDT + PBM-T + ILIB

PPI															
	1ª SESSÃO			2ª SESSÃO			3ª SESSÃO			4ª SESSÃO			5ª SESSÃO		
	AT	DUR	DEP	AT	DUR	DEP	AT	DUR	DEP	AT	DUR	DEP	AT	DUR	DEP
O <sub>2</sub>	94.80 ± 2.29	94.80 ± 2.34	95.40 ± 2.01	94.50 ± 1.84	93.80 ± 2.52	94.10 ± 2.60	94.80 ± 2.52	93.70 ± 2.11	94.10 ± 1.91	93.40 ± 2.75	94.30 ± 2.16	94.10 ± 2.55	94.50 ± 1.90	94.00 ± 2.21	94.60 ± 2.63
(p)	0.9293														
BPM	85.20 ± 13.30	86.10 ± 14.14	83.90 ± 15.08	93.00 ± 12.64	91.60 ± 12.94	91.60 ± 12.39	94.20 ± 10.91	92.50 ± 11.04	90.20 ± 13.31	88.70 ± 9.20	85.90 ± 11.55	83.70 ± 14.04	90.90 ± 11.40	86.10 ± 11.51	86.00 ± 11.67
(p)	0.6545														

Tabela 4: AT: antes da aplicação do laser, DUR: durante a aplicação do laser (2'30"), DEP: após a aplicação do laser, O<sub>2</sub>: saturação de oxigênio, BPM: batimentos cardíacos por minuto

Tabela 5. Médias aritméticas, desvios padrão e Teste Estatístico de ANOVA da saturação de oxigênio e frequência cardíaca dos pacientes irradiados com ILIB

I															
	1ª SESSÃO			2ª SESSÃO			3ª SESSÃO			4ª SESSÃO			5ª SESSÃO		
	AT	DUR	DEP												
O <sub>2</sub>	94.87 ± 2.15	95.56 ± 2.36	95.12 ± 1.99	95.06 ± 2.35	95.37 ± 2.47	96.00 ± 1.50	95.50 ± 1.67	95.56 ± 1.89	96.12 ± 1.70	95.00 ± 1.86	95.87 ± 1.96	95.75 ± 1.94	94.37 ± 2.50	95.18 ± 2.04	95.50 ± 3.01
(p)	0.7100														
BPM	85.25 ± 15.88	81.75 ± 15.79	79.87 ± 16.76	84.56 ± 17.69	83.93 ± 15.56	82.43 ± 15.43	86.31 ± 17.80	82.43 ± 12.57	83.68 ± 14.36	82.43 ± 16.91	81.50 ± 16.47	79.00 ± 16.53	82.87 ± 14.69	81.18 ± 13.26	80.56 ± 14.91
(p)	0.9965														

Tabela 5: AT: antes da aplicação do laser, DUR: durante a aplicação do laser (2'30"), DEP: após a aplicação do laser, O<sub>2</sub>: saturação de oxigênio, BPM: batimentos cardíacos por minuto

Até a última preservação, constatou-se: no grupo PP dois pacientes faleceram, no grupo PPI três pacientes faleceram e três perderam o acompanhamento e no grupo I dois pacientes perderam o acompanhamento. Os demais pacientes permanecem no protocolo de acompanhamento.

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.

Nenhum paciente do grupo PPI apresentou Coronavírus 2019 (COVID-19) durante o período do estudo. Nos grupos PP e I houve acometimento de COVID-19 em 10% e 14.28% dos pacientes, respectivamente.

## 6. DISCUSSÃO

Os protocolos terapêuticos propostos no manejo das neoplasias envolvem tratamentos com quimioterapia e/ou radioterapia, frequentemente associados a efeitos adversos ou colaterais orais, como as lesões de mucosite (MEDEIROS-FILHO, MAIA FILHO E FERREIRA, 2017; MARQUES *et al.*, 2020). A mucosite oral (MO) pode ser classificada de acordo com a escala da Organização Mundial da Saúde (OMS) em graus que variam de 1 a 4 de acordo com a presença de sinais ou sintomas e severidade da lesão (OTON-LEITE *et al.*, 2015; EL MOBADDER *et al.*, 2018; REZK-ALLAH *et al.*, 2019; LEGOUTÉ *et al.*, 2019), conforme evidenciada na metodologia deste trabalho.

Além do comprometimento da cavidade oral, acredita-se que a mucosite pode representar impacto direto na qualidade de vida dos pacientes oncológicos (JEHN *et al.*, 2019) e nas suas taxas de sobrevida (LALLA *et al.*, 2014; MONEIM *et al.*, 2017), uma vez que o quadro inflamatório causado pela MO pode levar à dor e perda de peso pela dificuldade de deglutição e ingestão de alimentos (MARIA, ELIOPOULOS E MUANZA, 2017; MARQUES *et al.*, 2020). 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 deste contexto de necessidade de prevenção e tratamento das lesões de MO, o presente estudo avaliou os efeitos da aplicação clínica da irradiação intravascular do sangue com laser (ILIB), terapia fotodinâmica (PDT) e terapia de fotobiomodulação (PBM-T) na MO em pacientes com câncer. A distribuição amostral dos pacientes deste estudo foi homogênea em relação aos protocolos terapêuticos oncológicos (quimioterapia, radioterapia ou quimioterapia + radioterapia) e ao estadiamento TNM entre os grupos amostrais, evidenciando uma padronização desses protocolos entre os sujeitos envolvidos na pesquisa.

Uma das limitações metodológicas da nossa pesquisa foi 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.

Em relação ao perfil demográfico e clínico dos grupos experimentais deste trabalho, no grupo PP, o gênero masculino e as neoplasias de cabeça e pescoço corresponderam à maioria dos pacientes; no grupo PPI, a proporção entre os gêneros foi a mesma, com predomínio das neoplasias de cabeça e pescoço e neoplasias mamárias; e no grupo I, o gênero feminino e as neoplasias mamárias constituíram a maior prevalência da amostra.

O câncer de cabeça e pescoço, em 2018, foi o sétimo câncer mais comum em todo o mundo (CHOW, 2020). Associando-se a fatores de risco como o tabagismo e o consumo de álcool, apresenta maior acometimento do gênero masculino quando comparado ao feminino em quase todos os sítios anatômicos contemplados pela neoplasia (RETTIG E D'SOUZA, 2015; COHEN, FEDEWA E CHEN, 2018), numa proporção de 2 a 5 vezes maior (RETTIG E D'SOUZA, 2015). Da mesma forma, em todo o mundo, o câncer de mama é o câncer mais comum nas mulheres e uma grande preocupação de saúde pública (ZAVALA *et al.*, 2019; BUDNY *et al.*, 2019). Assim, a nível mundial, considerando a ocorrência dos 2 tipos de câncer e as suas relações com os respectivos gêneros, os nossos resultados são consistentes quanto às características clínicas e demográficas da amostra e justificam as diferenças entre os grupos.

Os resultados deste trabalho rejeitam a hipótese nula e indicam melhora na sobrevida dos pacientes oncológicos, uma vez que as terapias propostas foram efetivas na prevenção e no tratamento da MO, com redução significativa dos graus das lesões de mucosite após a aplicação da PDT + PBM-T, PDT + PBM-T + ILIB e ILIB. Trinta e seis pacientes foram incluídos na pesquisa e receberam os protocolos clínicos da ILIB isolada ou em associação à PDT + PBM-T no início do tratamento oncológico (MARTINS *et al.*, 2019). Em conformidade com os trabalhos de Simões *et al.* (2009) e Marques *et al.* (2020), tais protocolos foram realizados semanalmente, com o intuito das aplicações coincidirem com as consultas de retorno e acompanhamento oncológico. Assim, as terapias com ILIB, PDT e PBM-T no manejo clínico preventivo ou terapêutico da MO foram realizados concomitantemente com a quimioterapia e/ou radioterapia.

Diante das terapias supracitadas, diversos estudos revelam efeitos benéficos adicionais envolvendo a PBM-T no manejo clínico da MO. Segundo Oton-Leite *et al.* (2015), Silva *et al.* (2015), El Mobadder *et al.* (2018), 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 (DE LIMA *et al.*, 2012; 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 com a produção de ATP (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- $\beta$ 1) e metaloproteinases de matriz (PINHEIRO *et al.*, 2019; MARQUES *et al.*, 2020). Além de aumentar a síntese de ATP, a fotobiomodulação reduz a produção de espécies reativas de oxigênio e citocinas pró-inflamatórias (GUEDES *et al.*, 2018; TOMÉ *et al.*, 2020). Assim, essas interações resultam em efeitos anti-inflamatórios, analgésicos, imunomodulatórios e bioestimulantes, viabilizando a angiogênese e ativação imunológica e acelerando a cicatrização das lesões de MO (ELAD *et al.*, 2018; EL MOBADDER *et al.*, 2018; MERIGO *et al.*, 2019; MARQUES *et al.*, 2020; TOMÉ *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. Os nossos resultados concordam com o estudo

de Oberoi *et al.* (2014) quanto à redução dos graus da MO e da incidência da dor promovidas pela PBM-T em pacientes com câncer quando a mesma foi aplicada, observadas através de uma revisão sistemática e meta-análise com ensaios controlados randomizados, comparando a PBM-T com placebo ou ausência de terapia. Moshkovska e Mayberry (2005), Lopes *et al.* (2010), Passarella e Karu (2014), 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 e 100 mW de potência, conforme Pinheiro *et al.* (2019), Martins *et al.* (2019) e Moraes *et al.* (2020); e El Mobadder *et al.* (2019), Legouté *et al.* (2019) e Marques *et al.* (2020), respectivamente. 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), Zecha *et al.* (2016a), 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.

Martins *et al.* (2019), Pinheiro *et al.* (2019) e Marques *et al.* (2020) também avaliaram o uso da PBM-T, associada ou não à PDT, em pacientes oncológicos acometidos pelas lesões de mucosite, aplicando a terapia em 61 pontos da cavidade oral, o que contrasta com a metodologia desta pesquisa, em que a irradiação da cavidade oral pela terapia foi realizada em 26 pontos por 10 s em cada ponto (BRANDÃO *et al.*, 2018).

No entanto, de acordo com os resultados do presente trabalho, sobre a atuação clínica preventiva e terapêutica da PBM-T e PDT – combinadas ou não

com a ILIB – na MO em pacientes com câncer, considerar reduzir os pontos de irradiação da terapia parece ser seguro e eficaz, além de reduzir o tempo necessário e favorecer a comodidade dos profissionais e pacientes durante a sua execução.

Neste contexto, em conjunto com a PBM-T, este estudo associou a PDT na prevenção e no tratamento da MO em pacientes oncológicos. Para Leite *et al.* (2014), Panhóca *et al.* (2016) e Lavaee *et al.* (2020), 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 mecanismo de ação da PDT é descrito quando a molécula fotossensibilizante absorve um quantum de luz e avança para um estado tripleto excitado, iniciando reações fotoquímicas de 2 tipos: no primeiro há uma interação direta com as moléculas do substrato biológico, o que acaba levando à formação de radicais livres; e no segundo, ocorre a interação entre o fotossensibilizante excitado e a molécula de oxigênio, dando origem ao oxigênio singleto, citotóxico para as células vivas devido à sua forte propriedade oxidante (SUN *et al.*, 2018). Dessa forma, trata-se de um método de interação entre um composto fotossensibilizante e oxigênio (RIBEIRO *et al.*, 2018), envolvendo a ação conjunta de fatores quimioterápicos e físicos (radiação laser, radiação de LEDs e outras fontes) (SUN *et al.*, 2018).

A utilização da curcumina e da luz LED nesta pesquisa concorda com os trabalhos de Andrade *et al.* (2013), Leite *et al.* (2014), Najafi *et al.* (2016), Pinheiro *et al.* (2019) e Marques *et al.* (2020). A escolha da curcumina, constituinte do açafrão em pó, neste estudo se vincula ao seu efeito bactericida, mediado pela redução da tensão superficial entre esse fotossensibilizante e o microrganismo (MAHDI *et al.*, 2015; PINHEIRO *et al.*, 2019). O aumento da permeabilidade celular bacteriana à curcumina 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, assim como Najafi *et al.* (2016), que evidenciaram diminuição no número de microrganismos, como *A. Actinomycescomitans*, mediada pela luz azul da PDT com o fotossensibilizante

constituente do açafrão em pó. A combinação com a curcumina aponta para a potencialização da PDT (PINHEIRO *et al.*, 2019). No presente estudo, reitera-se o uso da curcumina na terapia.

Diante dos resultados apresentados, esta pesquisa concorda com Pinheiro *et al.* (2019) e Marques *et al.* (2020) sobre a efetividade das terapias propostas na prevenção e no tratamento da MO, com redução significativa dos sinais ou sintomas e da severidade das lesões. Ambos os trabalhos citados observaram menor período de cicatrização das lesões orais quando a PDT com curcumina foi associada à PBM-T para o seu manejo terapêutico. Segundo Medeiros-Filho, Maia Filho e Ferreira (2017), a PDT com fotossensibilizante e fonte de luz combinada à PBM-T se torna eficaz na diminuição da duração da mucosite e na otimização do uso da PDT para reduzir as cepas bacterianas.

Considerando a patogênese da MO composta por 5 fases – iniciação, regulação e geração de mensagem, amplificação do sinal, ulcerativa e cicatrização final (SONIS, 2011; COTOMACIO *et al.*, 2017; DAUGÉLAITÉ *et al.*, 2019; KUSIAK *et al.*, 2020) –, a fase ulcerativa envolve a quebra do epitélio acompanhada por colonização bacteriana, assim, os produtos dos microrganismos podem estimular a amplificação da produção de citocinas e potencializar as lesões teciduais (SONIS *et al.*, 2004), resultando em lesões de mucosite com graus de maior severidade ( $\geq 2$ ) segundo à escala da OMS (OTON-LEITE *et al.*, 2015; EL MOBADDER *et al.*, 2018; REZK-ALLAH *et al.*, 2019; LEGOUTÉ *et al.*, 2019). Por este motivo, por danificar irreversivelmente os componentes celulares dos microrganismos, modificar as suas atividades metabólicas e viabilizar a apoptose dos patógenos microbianos (PINHEIRO *et al.*, 2019), a PDT com curcumina e luz LED azul favoreceu a descontaminação da cavidade oral dos pacientes constituintes dos nossos grupos amostrais e, conseqüentemente, pode prevenir a MO ou o aparecimento das suas formas mais severas, reduzir significativamente os seus graus, conforme descrito nos resultados deste trabalho, e manter ou restaurar a aparência normal da mucosa ao nível clínico, caracterizada pela fase de cicatrização da mucosite (BIAN *et al.*, 2015).

O protocolo de realização da PDT deste trabalho está de acordo com Leite *et al.* (2014), Najafi *et al.* (2016) e Marques *et al.* (2020). Segundo Leite *et al.* (2014) e Marques *et al.* (2020), respectivamente, a luz azul (405-470 nm) apresenta efeito antimicrobiano intrínseco e menos efeitos deletérios para as células, bem

como a capacidade de modular a fisiologia celular através de interações com o seu sistema redox endógeno, assim, quando a curcumina é irradiada por fontes de luz a um comprimento de onda de aproximadamente 450 nm (408-434 nm), promove efeito fotodinâmico que pode levar patógenos microbianos à apoptose, pelos altos níveis de espécies reativas de oxigênio (BALTAZAR *et al.*, 2015; PINHEIRO *et al.*, 2019).

Dessa forma, a associação das terapias PBM-T e PDT parece indispensável na gama terapêutica proposta no manejo clínico dos pacientes com câncer, prevenindo o aparecimento da MO ou beneficiando os pacientes sintomáticos, com alívio da dor, redução da dificuldade de deglutição e, conseqüentemente, menor interrupção dos protocolos terapêuticos oncológicos de quimioterapia e/ou radioterapia (PINHEIRO *et al.*, 2019).

Contudo, 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 intra-oral e de bochecho do fotossensibilizante.

Dentro deste contexto, associando-se aos protocolos terapêuticos descritos anteriormente, a presente pesquisa também avaliou a ILIB no manejo clínico preventivo e terapêutico 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. Considerando a ativação do sistema antioxidante e a conseqüente viabilidade do bloqueio do processo inflamatório sistêmico pelo seu mecanismo de ação (DA SILVA LEAL *et al.*, 2020), a ILIB pode oferecer benefícios adicionais na prevenção e no tratamento da MO, compondo mais uma alternativa dentro do atual arsenal clínico existente e difundido pela literatura científica para tal finalidade.

A ILIB, por sua vez, 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 (MOMENZADEH *et al.*, 2015; 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, Ca<sup>15-3</sup>) 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 e 100 mW de potência (PACHECO E SCHAPOCHNIK, 2018; PACHECO *et al.*, 2019; PACHECO, SILVEIRA E PRETEL, 2020), 0,098 cm<sup>2</sup> de *spot* (WIRZ-RIDOLFI, 2013; PACHECO, SILVEIRA E PRETEL, 2020) e 30 J de energia total de irradiação (WIRZ-RIDOLFI, 2013), através de uma técnica não invasiva executada com uma pulseira na artéria radial (PACHECO E SCHAPOCHNIK, 2018), sem risco de sangramento e/ou infecção (WIRZ-RIDOLFI, 2013). 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.

Como no presente estudo, Pacheco *et al.* (2019) e Pacheco, Silveira e Pretel (2020) avaliaram a ILIB no contexto oncológico. O primeiro trabalho categorizou, em pacientes em terapia de controle do câncer, uma localização anatômica transdérmica na artéria carótida primitiva (comum) para o uso da ILIB e a radiação emitida pelo laser através da ILIB revelou efeitos analgésicos, anti-inflamatórios e de reparo tecidual, bem como melhora dos biomarcadores com redução da possibilidade de recidiva do câncer, equilíbrio do microbioma oral e redução da disgeusia, podendo tornar consistentes os resultados encontrados em nossa pesquisa quanto aos efeitos da ILIB na redução significativa da MO. Do mesmo modo, Pacheco, Silveira e Pretel (2020) avaliaram, por meio de um estudo de caso, a parestesia da região lingual – causada pelo uso prolongado do hormônio Tamoxifeno em paciente em remissão de câncer de mama –, tratada com PBM-T local na região oral e terapia sistêmica transdérmica na artéria carótida e com resultados satisfatórios no manejo clínico da parestesia.

Todavia, Pacheco *et al.* (2019) e Pacheco, Silveira e Pretel (2020) aplicaram a ILIB por um período de 10 e 15 min, respectivamente, contrapondo-se à metodologia de Pacheco e Bezinelli (2018) e do nosso estudo, em que a ILIB foi realizada durante 5 min.

Diante dos resultados do presente trabalho, sobre a eficácia da ILIB – exclusiva ou em associação à PDT e PBM-T – na prevenção e no tratamento da MO, considerar diminuir o tempo de tratamento da terapia parece ser viável, otimizando o protocolo terapêutico envolvendo os pacientes oncológicos e simplificando ainda mais a técnica não invasiva.

Por fim, além de proporcionar a ativação do sistema antioxidante composto por enzimas, como melatonina e superóxido dismutase, e resultar na inibição da produção de prostaglandinas pela ciclooxigenase do ácido araquidônico (DA SILVA LEAL et al., 2020), a ILIB promove efeitos vasodilatadores, antibacterianos, analgésicos, espasmolíticos, de estabilização dos níveis hormonais e sedativos específicos do laser (MOMENZADEH et al., 2015; DA SILVA LEAL et al., 2020; TOMÉ et al., 2020), o que esclarece o alívio da sintomatologia dolorosa e a potencial redução dos graus de MO obtidos em pacientes com lesões e incluídos em nossa amostra. Segundo Mikhaylov (2015), a irradiação com o laser semiconductor transdermal demonstra, ainda, forte imunoestimulação, estase tumoral e diminuição de complicações pós-operatórias, podendo conduzir à diminuição da incidência e do número de doenças vasculares e, indiretamente, à redução do número de doenças em outros órgãos ou de doenças sistêmicas.

Concordando com Ghadimi *et al.* (2018) e Tshiswaka e Pinheiro (2020) no que corresponde aos biomarcadores, o presente trabalho realizou a mensuração da saturação de oxigênio e da frequência cardíaca em pacientes que receberam ILIB, alicerçada pelo fato de ser a técnica inovadora proposta por esta pesquisa no âmbito da MO em pacientes com câncer. A oximetria e os batimentos cardíacos são métodos não invasivos de mensuração da hemoglobina arterial e da pulsação cardíaca, o que motivou a inclusão desses biomarcadores neste estudo. Para tanto, utilizou-se um oxímetro de dedo (OZKALAYCI *et al.*, 2016; TSHISWAKA E PINHEIRO, 2020).

A variabilidade da frequência cardíaca compreende as oscilações entre os intervalos R-R dos batimentos cardíacos consecutivos, resultados da forma atuante do Sistema Nervoso Autônomo (SNA) sobre o desempenho do coração. Desse modo, a frequência cardíaca está ligada, junto às atividades barorreceptoras, ao controle neuronal; e os batimentos, à influência do SNA sobre o controle do nódulo sinusal (PINHEIRO *et al.*, 2019).

Os resultados aqui descritos revelaram que não houve alteração significativa na saturação de oxigênio e na frequência cardíaca para a aplicação do laser nos grupos PPI e I, assemelhando-se aos resultados encontrados por Marwah, Prabhakar e Raju (2005) e Tshiswaka e Pinheiro (2020), e Pinheiro *et al.* (2019), respectivamente. Neste raciocínio, a ILIB não alterou os biomarcadores de saturação de oxigênio e frequência cardíaca dos pacientes oncológicos constituintes dos seus grupos amostrais.

Adicionalmente, nesta pesquisa não houve efeitos adversos e/ou mudanças no estadiamento do câncer emergentes das aplicações para qualquer terapia em um tempo médio de 5 meses e meio de acompanhamento.

Por estes motivos, as evidências aqui levantadas sugerem que a técnica não invasiva da 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, como acontece com as terapias PDT e PBM-T.

Baseando-se no cenário atual do Coronavírus 2019 (COVID-19), o presente trabalho coletou dados correspondentes acerca do seu diagnóstico ou não nos pacientes com câncer constituintes dos grupos amostrais. Corroborando com a nossa população-alvo, Liang *et al.* (2020), Ma *et al.* (2020) e Moujaess, Kourie e Ghosn (2020) estudaram a relação entre a COVID-19 e os pacientes oncológicos e propuseram uma associação positiva entre o câncer, o risco aumentado para a doença infecciosa causada pela Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2 (SARS-CoV-2) e os desfechos graves ou críticos da COVID-19. Acredita-se que pacientes com comorbidades, como o câncer, sejam mais suscetíveis às infecções ou complicações por infecções virais (LIANG *et al.*, 2020; MOUJAESS, KOURIE E GHOSN, 2020), em virtude do seu estado de imunossupressão sistêmica (LIANG *et al.*, 2020). Entretanto, as evidências atuais permanecem insuficientes para explicar uma relação conclusiva entre o câncer e a COVID-19 (XIA *et al.*, 2020) e as malignidades hematológicas, por exemplo, podem estar associadas a riscos diferentes de infecção e complicações secundárias à COVID-19 (MALEK, RAAD E JABBOUR, 2020).

Neste sentido de resultados contraditórios ou inconclusivos, expostos nos trabalhos acima, a incidência da COVID-19 nos pacientes incluídos neste trabalho foi evidenciada nos grupos PP e I, em que 10% e 14.28% dos pacientes,

respectivamente, foram acometidos pela doença infecciosa. Embora houve o diagnóstico da COVID-19, em todos os casos os pacientes se encontravam em acompanhamento pós terapias (ILIB isolada ou associada à PBM-T + PDT), sem prejuízos à análise dos sujeitos da pesquisa ou interrupções dos protocolos clínicos, e permaneceram assintomáticos ou manifestaram desfechos leves ou não críticos da COVID-19.

Novos estudos se fazem necessários para elucidar os mecanismos de atuação clínica, microbiológica e imunohistológica da ILIB na prevenção e no tratamento da MO e/ou de outras comorbidades associadas aos protocolos terapêuticos instituídos no manejo dos pacientes com câncer, criando evidências para difundir a sua prática e compor as opções disponíveis para os profissionais da saúde habilitados e capacitados, para a utilização do laser em hospitais e centros de atendimento ao paciente oncológico.

## **7. CONCLUSÃO**

Foi possível concluir que a irradiação intravascular do sangue com laser (ILIB), terapia fotodinâmica (PDT) e terapia de fotobiomodulação (PBM-T) podem ser alternativas na prevenção e no tratamento das lesões de mucosite oral (MO) e, assim, compor o arsenal preventivo/terapêutico para o manejo clínico de pacientes oncológicos.

## 8. REFERÊNCIAS

AHN, P. H. *et al.* Toxicities and early outcomes in a phase 1 trial of photodynamic therapy for premalignant and early stage head and neck tumors. **Oral Oncology**, v.55, p.37-42, Apr.2016.

ALVARIÑO-MARTÍN, C.; SARRION-PÉREZ, M. G. Prevention and treatment of oral mucositis in patients receiving chemotherapy. **Journal section: Oral Medicine and Pathology**, v.6, p.e74-e80, Feb.2014.

ANDRADE, M. C. *et al.* Effect of different pre-irradiation times on curcumin-mediated photodynamic therapy against planktonic cultures and biofilms of *Candida* spp. **Archives of Oral Biology**, v.58, n.2, p.200-210, Feb.2013.

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, Aug.2017.

BALASUBRAMANIYAN, N. *et al.* Evaluation of anxiety induced cardiovascular response in known hypertensive patients undergoing exodontia - A prospective study. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v.10, n.8, p.ZC123–ZC127, Aug.2016.

BALTAZAR, L. M. *et al.* Antimicrobial photodynamic therapy: an effective alternative approach to control fungal infections. **Frontiers in Microbiology**, v.6, p.202, Mar.2015.

BIAN, L. *et al.* The role of Smad7 in oral mucositis. **Protein & Cell**, v.6, n.3, p.160-169, Mar.2015.

BJORDAL, J. M. *et al.* A systematic review with meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLL) in cancer therapy-induced oral mucositis. **Supportive Care in Cancer**, v.19, n.8, p.1069-1077, Aug.2011.

BLIJLEVENS, N.; DONNELLY, J.; DE PAUW, B. Mucosal barrier injury: biology, pathology, clinical counterparts and consequences of intensive treatment for haematological malignancy: An overview. **Bone Marrow Transplantation**, v.25, n.12, p.1269-1278, Jun.2000.

BRANDÃO, T. B. *et al.* 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, Jul.2018.

BUDNY, A. *et al.* Epidemiology and diagnosis of breast cancer. **Polski Merkuriosz Lekarski**, v.46, n.275, p.195-204, May.2019.

CANTELLI, A. *et al.* Concanavalin A-Rose Bengal bioconjugate for targeted gram-negative antimicrobial photodynamic therapy. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v.206, May.2020.

CARVALHO, P. A. G. *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, Dec.2011.

CHOW, L. Q. M. Head and neck cancer. **The New England Journal of Medicine**, v.382, n.1, p.60-72, Jan.2020.

COHEN, N.; FEDEWA, S.; CHEN, A. Y. Epidemiology and demographics of the head and neck cancer population. **Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America**, v.30, n.4, p.381-395, Nov.2018.

COTOMACIO, C. C. *et al.* Dosimetric study of photobiomodulation therapy in 5-FU-induced oral mucositis in hamsters. **Journal of Biomedical Optics**, v.22, n.1, p.018003-1-018003-7, Jan.2017.

DA SILVA LEAL, M. V. *et al.* 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, Mar.2020.

DAUGÉLAITÉ, G. *et al.* Prevention and treatment of chemotherapy and radiotherapy induced oral mucositis. **Medicina (Kaunas)**, v.55, n.2, p.25, Jan.2019.

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

EL MOBADDER, M. *et al.* Photobiomodulation therapy in the treatment of oral mucositis, dysgeusia and oral dryness as side-effects of head and neck radiotherapy in a cancer patient: A case report. **Dentistry Journal**, v.6, n.4, p.64, Nov.2018.

EL MOBADDER, M. *et al.* 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, Nov.2019.

ELAD, S. *et al.* 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, Oct.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, p.1-7, 2014.

FIGUEIREDO, A. L. P. *et al.* Laser terapia no controle da mucosite oral: Um estudo de metanálise. **Revista Da Associação Médica Brasileira**, v.59, n.5, p.467-474, Oct.2013.

FRANÇA, C. M. *et al.* Low-intensity red laser on the prevention and treatment of induced-oral mucositis in hamsters. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v.94, n.1, p.25-31, Jan.2009.

GHADIMI, S. *et al.* Effect of visual distraction on children's anxiety during dental treatment: A crossover randomized clinical trial. **European Archives of Paediatric Dentistry**, v.19, n.4, p.239-244, Aug.2018.

GUEDES, C. C. F. V. *et al.* 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, Feb.2018.

HE, M. *et al.* A systematic review and meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) on chemotherapy-induced oral mucositis in pediatric and young patients. **European Journal of Pediatrics**, v.177, n.1, p.7-17, Jan.2018.

HU, X. *et al.* Antimicrobial photodynamic therapy to control clinically relevant biofilm infections. **Frontiers in Microbiology**, v.9, p.1299, Jun.2018.

HUANG, S. F. *et al.* Effects of intravascular laser irradiation of blood in mitochondria dysfunction and oxidative stress in adults with chronic spinal cord injury. **Photomedicine and Laser Surgery**, v.30, n.10, p.579-586, Oct.2012.

JEHN, P. *et al.* Physical and psychological impairments associated with mucositis after oral cancer treatment and their impact on quality of life. **Oncology Research and Treatment**, v.42, n.6, p.342-349, 2019.

KHAN, I.; ARANY, P. R. Photobiomodulation therapy promotes expansion of epithelial colony forming units. **Photomedicine and Laser Surgery**, v.34, n.11, p.550-555, Nov.2016.

KHOURI, V. Y. *et al.* Use of therapeutic laser for prevention and treatment of oral mucositis. **Brazilian Dental Journal**, v.20, n.3, p.215-220, 2009.

KUNNUMAKKARA, A. B. *et al.* Curcumin, the golden nutraceutical: multitargeting for multiple chronic diseases. **British Journal of Pharmacology**, v.174, n.11, p.1325-1348, Jun.2017.

KUSIAK, A. *et al.* Oncological-therapy related oral mucositis as an interdisciplinary problem-literature review. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v.17, n.7, p.2464, Apr.2020.

LACERDA-SANTOS, J. T.; NETO, J. A. F.; CATÃO, M. H. C. V. Fototerapia no tratamento da mucosite oral: Uma revisão de literatura. **Arquivos em Odontologia**, v.55, p.e11, 2019.

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, May.2014.

LAVAE, F. *et al.* Evaluation of the effect of photodynamic therapy on chemotherapy induced oral mucositis. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v.30, p.101653, Jun.2020.

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.83, May.2019.

LEITE, D. P. V. *et al.* Effects of photodynamic therapy with blue light and curcumin as mouth rinse for oral disinfection: A randomized controlled trial. **Photomedicine and Laser Surgery**, v.32, n.11, p.627-632, Nov.2014.

LIANG, W. *et al.* Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: A nationwide analysis in China. **The Lancet Oncology**, v.21, n.3, p.335-337, Mar.2020.

LOGAN, R. M. *et al.* The role of pro-inflammatory cytokines in cancer treatment-induced alimentary tract mucositis: Pathobiology, animal models and cytotoxic drugs. **Cancer Treatment Reviews**, v.33, n.5, p.448-460, Aug.2007.

LOGANES, C. *et al.* Curcumin anti-apoptotic action in a model of intestinal epithelial inflammatory damage. **Nutrients**, v.9, n.6, p.578, Jun.2017.

LOPES, N. N. F. *et al.* Effects of low-level laser therapy on collagen expression and neutrophil infiltrate in 5-fluorouracil-induced oral mucositis in hamsters. **Lasers in Surgery and Medicine**, v.42, n.6, p.546-552, Aug.2010.

MA, J. *et al.* Clinical characteristics and prognosis in cancer patients with COVID-19: A single center's retrospective study. **The Journal of Infection**, v.81, n.2, p.318-356, Aug.2020.

MAHDI, Z. *et al.* Lethal effect of blue light-activated hydrogen peroxide, curcumin and erythrosine as potential oral photosensitizers on the viability of *Porphyromonas gingivalis* and *Fusobacterium nucleatum*. **Laser Therapy**, v.24, n.2, p.103-111, Mar.2015.

MALEK, A. E.; RAAD, I. I.; JABBOUR, E. Cancer and COVID-19. **Lancet**, v.396, n.10257, p.1066-1067, Oct.2020.

MALOTH, K. N. *et al.* Photodynamic therapy - A non-invasive treatment modality for precancerous lesions. **Journal of Lasers in Medical Sciences**, v.7, n.1, p.30-36, 2016.

MARIA, O. M.; ELIOPOULOS, N.; MUANZA, T. Radiation-induced oral mucositis. **Frontiers in Oncology**, v.7, p.89, May.2017.

MARQUES, E. C. P. *et al.* Photobiomodulation and photodynamic therapy for the treatment of oral mucositis in patients with cancer. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v.29, p.101621, Mar.2020.

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, n.1, p.97, Feb.2019.

MARWAH, N.; PRABHAKAR, A. R.; RAJU, O. S. Music distraction its efficacy in management of anxious pediatric dental patients. **Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry**, v.23, n.4, p.168-170, Oct.-Dec.2005.

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, Jun.2017.

MERIGO, E. *et al.* 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, Nov.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, Mar.2015.

MOMENZADEH, S. *et al.* The intravenous laser blood irradiation in chronic pain and fibromyalgia. **Journal of Lasers in Medical Sciences**, v.6, n.1, p.6-9, 2015.

MONEIM, A. E. A. *et al.* Oral mucositis: Melatonin gel an effective new treatment. **International Journal of Molecular Sciences**, v.18, n.5, p.1003, May.2017.

MORAIS, M. O. *et al.* 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, n.9, p.4263-4273, Sep.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, Jul.2005.

MOUJAESS, E.; KOURIE, H. R.; GHOSN, M. Cancer patients and research during COVID-19 pandemic: A systematic review of current evidence. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v.150, p.102972, Jun.2020.

NAJAFI, S. *et al.* An in vitro comparison of antimicrobial effects of curcumin-based photodynamic therapy and chlorhexidine, on *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. **Journal of Lasers in Medical Sciences**, v.7, n.1, p.21-25, 2016.

OBEROI, S. *et al.* Effect of prophylactic low laser therapy on oral mucositis: A systematic review and meta-analysis. **PLoS ONE**, v.9, n.9, p.e107418, Sep.2014.

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, Apr.2015.

OZKALAYCI, O. *et al.* Effects of music on sedation depth and sedative use during pediatric dental procedures. **Journal of Clinical Anesthesia**, v.34, p.647-653, Nov.2016.

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. **Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento**, v.7, ed.9, p.80-86, Set.2018.

PACHECO, J. A.; SCHAPOCHNIK, A. Fotobiomodulação, com laser de baixa intensidade, fotobiomodulação, nos músculos mastigatórios masseter e temporal para tratamento de bruxismo. **Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento**, v.7, ed.9, p.114-120, Set.2018.

PACHECO, J. A.; SCHAPOCHNIK, A.; DE SA, C. C. Successful management of dysgeusia by photobiomodulation (PBM) in a cancer patient. **Medical Case Reports Journal**, v.2, n.1, p.1-6, Mar.2019.

PACHECO, J. A. *et al.* Applied transdérmic 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, Aug.2019.

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, Jul.2020.

PANHÓCA, V. H. *et al.* Oral decontamination of orthodontic patients using photodynamic therapy mediated by blue-light liradiation and curcumin associated with sodium dodecyl sulfate. **Photomedicine and Laser Surgery**, v.34, n.9, p.411-417, Sep.2016.

PASSARELLA, S.; KARU, T. Absorption of monochromatic and narrow band radiation in the visible and near IR by both mitochondrial and non-mitochondrial photoacceptors results in photobiomodulation. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v.140, p.344-358, Nov.2014.

PATIL, K. *et al.* Use of curcumin mouthrinse in radio-chemotherapy induced oral mucositis patients: A pilot study. **Journal of Clinical Diagnostic Research**, v.9, n.8, p.ZC59-ZC62, Aug.2015.

PINHEIRO, G. V. *et al.* Relation of heart rate frequency and anxiety in students in the presentation of course completion work. **Revista E-Ciência**, v.7, n.1, p.55-60, 2019.

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, Mar.2019.

RETTIG, E. M.; D'SOUZA, G. Epidemiology of head and neck cancer. **Surgical Oncology Clinics of North America**, v.24, n.3, p.379-396, Jul.2015.

REZK-ALLAH, S. S. *et al.* 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.

RIBEIRO, G. H. *et al.* Osteoradionecrosis of the jaws: Case series treated with adjuvant low-level laser therapy and antimicrobial photodynamic therapy. **Journal of Applied Oral Science: Revista FOB**, v.26, p.e20170172, 2018.

SAINI, R. *et al.* Prospects in the application of photodynamic therapy in oral cancer and premalignant lesions. **Cancers**, v.8, n.9, p.83, Sep.2016.

SAKIMA, V. T. *et al.* Antimicrobial photodynamic therapy mediated by curcumin-loaded polymeric nanoparticles in a murine model of oral candidiasis. **Molecules**, v.23, n.8, p.2075, Aug.2018.

SASADA, I. N. V.; MUNERATO, M. C.; GREGIANIN, L. J. Oral mucositis in children with cancer – literature review. **Revista da Faculdade de Odontologia (Universidade de Passo Fundo)**, v.18, n.3, p.345-350, Set.-Dez.2013.

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, n.1, p.117-126, Jan.2015.

SIMÕES, A. *et al.* Laser phototherapy as topical prophylaxis against head and neck cancer radiotherapy-induced oral mucositis: Comparison between low and high/low power lasers. **Lasers in Surgery and Medicine**, v.41, n.4, p.264-270, Apr.2009.

SONIS, S. T. Oral mucositis. **Anti-Cancer Drugs**, v.22, n.7, p.607-612, Aug.2011.

SONIS, S. T. *et al.* Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: Pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. **Cancer**, v.100, n.9, p.1995-2025, May.2004.

SONIS, S. T. *et al.* Could the biological robustness of low level laser therapy (Photobiomodulation) impact its use in the management of mucositis in head and neck cancer patients. **Oral Oncology**, v.54, p.7-14, Mar.2016.

SUN, J. *et al.* Recent progress in metal-based nanoparticles mediated photodynamic therapy. **Molecules**, v.23, n.7, p.1704, Jul.2018.

THOMSEN, M.; VITETTA, L. Adjunctive treatments for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced mucositis. **Integrative Cancer Therapies**, v.17, n.4, p.1027-1047, Dec.2018.

TOMÉ, R. F. F. *et al.* 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 Science**, v.35, n.9, p.1899-1907, Dec.2020.

TROTTI, A. *et al.* Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: A systematic literature review. **Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology**, v.66, n.3, p.253-262, Mar.2003.

TSAI, S. R.; HAMBLIN, M. R. Biological effects and medical applications of infrared radiation. **Journal of Photochemistry and Photobiology B**, v.170, p.197-207, May.2017.

TSHISWAKA, S. K.; PINHEIRO, S. L. Effect of music on reducing anxiety in children during dental treatment. **RGO, Revista Gaúcha de Odontologia**, v.68, p.e20200033, 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.

WU, M. F.; LV, T.; WANG, H. W. Successful photodynamic therapy of tinea capitis child with liver dysfunction caused by oral antifungal drugs: A case report. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v.30, p.101745, Jun.2020.

XIA, Y. *et al.* Risk of COVID-19 for patients with cancer. **The Lancet Oncology**, v.21, n.4, p.e180, Apr.2020.

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, Jan.2017.

YIN, R. *et al.* Light based anti-infectives: Ultraviolet C irradiation, photodynamic therapy, blue light, and beyond. **Current Opinion in Pharmacology**, v.13, n.5, p.731-762, Oct.2013.

ZADIK, Y. *et al.* Systematic review of photobiomodulation for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. **Supportive Care in Cancer**, v.27, n.10, p.3969-3983, Oct.2019.

ZAVALA, V. A. *et al.* Genetic epidemiology of breast cancer in latin america. **Genes (Basel)**, v.10, n.2, p.153, Feb.2019.

ZECHA, J. A. E. M. *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. **Supportive Care in Cancer**, v.24, n.6, p.2781-2792, Jun.2016a.

ZECHA, J. A. E. M. *et al.* Low-level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 2: Proposed applications and treatment protocols. **Supportive Care in Cancer**, v.24, n.6, p.2793-2805, Jun.2016b.

## 9. ANEXOS

### ANEXO A

## PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA PUC-CAMPINAS



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** IRRADIAÇÃO INTRAVASCULAR DO SANGUE COM LASER (ILIB) NA PREVENÇÃO E NO TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL EM PACIENTES ONCOLÓGICOS

**Pesquisador:** Lucas Augusto da Silva

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 15012219.8.0000.5481

**Instituição Proponente:** Pontifícia Universidade Católica de Campinas - PUC/ CAMPINAS

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.586.590

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma pesquisa de Dissertação de Mestrado de Pós Graduação em Ciências da Saúde, que visa avaliar a prevenção e tratamento da mucosite oral em pacientes submetidos a ra-dioterapia e quimioterapia com intenção curativa por cancer de cabeça e pescoço. Assim para tentar prevenir e tratar esta complicação, teve-se a ideia de utilizar a irradiação intravascular do sangue associado ou não a terapia de fotobiomodulação e terapia fotodinâmica.

A fotobiomodulação (PBM-T) é uma terapia de luz não termica que utiliza fontes não ionizantes, incluindo lasers, LEDs e luz de amplo espectro.

A terapia fotodinâmica (PDT) utiliza um fotossensibilizante (corante fotoativo) ativado por luz com comprimento de onda específica na presença de oxigênio, que são capazes de danificar irreversivelmente os componentes celulares dos microorganismos, predispondo assim a diminuir a infecção; se destaca a curcumina, que apresenta propriedades antimicrobianas significativas contra bactérias Gram positivas e negativas.

A irradiação intravascular do sangue com laser (ILIB), tem efeitos antiinflamatórios com melhora da atividade imunológica, efeitos analgésicos e espasmolíticos. Originalmente esta terapia foi desenvolvida para tratamento das doenças cardiovasculares, favorecendo melhora da circulação. Entretanto não existe evidência científica da indicação deste procedimento para a prevenção e tratamento da mucosite oral em pacientes com cancer, o que faz com que os AA. fiquem com dúvida se este procedimento pode ser proposto para a prevenção e tratamento da mucosite oral

**Endereço:** Rua Professor Doutor Euryclides de Jesus Zerbini, 1516  
**Bairro:** Parque Rural Fazenda Santa Cândida **CEP:** 13.087-571  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3343-6777 **Fax:** (19)3343-6777 **E-mail:** comitedeetica@puc-campinas.edu.br



Continuação do Parecer: 3.586.590

em pacientes com cancer de cabeça e pescoço.

Serão selecionados 90 pacientes, que serão avaliados clinicamente para o diagnóstico de mucosite oral (descrevendo o grau desde 0-sem mucosite até 5-não consegue se alimentar) e durante o exame clínico, o histórico médico será registrado. Os dados relacionados ao câncer, tipo estadiado, e tratamento oncológico serão coletados durante todo o estudo. Após o exame clínico, os pacientes receberão instrução de higiene oral e serão divididos randomicamente em 3 grupos de 30 pacientes e cada um dos grupos em 2 subgrupos de 15:

GRUPO I-Prevenção/Com ILB- 15p-1x/semana por 5 semanas

PDT- curcumina associado a irradiação com luz LED

PBM-T- luz laser em 26 pontos da cavidade oral

ILIB- luz laser na pulseira colocada no pulso

GRUPO I-Prevenção/Sem ILB- 15p-1x/semana por 5 semanas

PDT- curcumina associado a irradiação com luz LED

PBM-T- luz laser em 26 pontos da cavidade oral

GRUPO II-Tratamento/Com ILIB- 15p-1x/semana por 5 semanas

PDT- curcumina associado irradiação com luz LED

PBM-T- luz laser em 26 pontos da cavidade oral

ILIB- luz laser na pulseira colocada no pulso

GRUPO II-Tratamento /Sem ILIB- 15p-1x/semana por 5 semanas

PDT- curcumina associado com luz LED

PBM-T- luz laser em 26 pontos da cavidade oral

GRUPO III-Prevenção- 15 pacientes somente ILIB

Tratamento- 15 pacientes somente ILIB

Em todos os pacientes será coletado a saliva imediatamente antes do "bochecho" com a curcumina, após o "bochecho" e após a execução da terapia fotodinâmica ou ILIB, na primeira e última semana de tratamento. No material da saliva será realizada avaliação microbiológica e dosagem de citocina pró inflamatória IL-6. O seguimento dos pacientes será por 6 meses, os quais

**Endereço:** Rua Professor Doutor Euryclides de Jesus Zerbini, 1516  
**Bairro:** Parque Rural Fazenda Santa Cândida **CEP:** 13.087-571  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3343-6777 **Fax:** (19)3343-6777 **E-mail:** comitedeetica@puc-campinas.edu.br



Continuação do Parecer: 3.586.590

serão submetidos a reavaliação clínica, para verificar o aparecimento/reaparecimento da mucosite oral e ou qualquer efeitos adversos das terapias aplicadas neste estudo. Havendo aparecimento /reaparecimento da lesão, os protocolos de terapia serão novamente aplicados, e portanto os pacientes receberão sessões adicionais.

Os critérios de inclusão e exclusão estão bem fundamentados.

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Geral-Avaliar a aplicação clínica da irradiação intravascular do sangue com laser, associada ou não a terapia de fotobiomodulação e terapia fotodinâmica na prevenção e no tratamento da mucosa oral em pacientes oncológicos.

Objetivos Específicos-a) Mensurar a citocina pró inflamatória IL-6 na saliva dos pacientes ;b) medir o total de bactérias viáveis (UFC/ML) da saliva dos pacientes incluídos na pesquisa.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

O laser de baixa intensidade que será utilizado nesta pesquisa, apesar de trazer vários benefícios, é salientado que pode ocasionar riscos, principalmente lesões oculares que se manifestam de acordo com o comprimento de onda da luz do laser. Assim nesta pesquisa, os pacientes e o profissional farão uso de óculos de proteção específico para laserterapia no momento de aplicação.

Em relação aos benefícios, pelo fato da mucosite oral comprometer a nutrição e qualidade de vida dos pacientes, faz com que a aplicabilidade do ILIB, associado ou não a terapia fotodinâmica e fotobiomodulação, surge como uma forma não traumática, proporcionando conforto aos pacientes pelos efeitos antiinflamatórios, analgésicos, além de estimular a cicatrização. Também os pacientes serão submetidos a exame clínico periódicos, orientados em relação a higiene oral e se necessário serão encaminhados para tratamento oncológico na clínica da Faculdade de Odontologia da PUC Campinas.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O estudo é bem relevante do ponto de vista científico e com boa interação com a prática clínica diária, pois as informações obtidas neste estudo podem beneficiar futuros pacientes.

A metodologia é adequada e interage com o objetivo proposto.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Todos os termos foram descritos e adequados, inclusive resolvendo a pendência em relação ao TCLE.

**Recomendações:**

Nenhuma

**Endereço:** Rua Professor Doutor Euryclides de Jesus Zerbini, 1516  
**Bairro:** Parque Rural Fazenda Santa Cândida **CEP:** 13.087-571  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3343-6777 **Fax:** (19)3343-6777 **E-mail:** comitedeetica@puc-campinas.edu.br



Continuação do Parecer: 3.586.590

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

1) "NECESSITA EXPLICAR MELHOR NA METODOLOGIA A TÉCNICA DA IRRADIAÇÃO INTRAVASCULAR DO SANGUE EM PULSEIRA NA PROJEÇÃO DA ARTERIA RADIAL"

Pendência atendida

2)"NO ITEM OBJETIVO GERAL DESCREVE OS METODOS TECNICOS DO FUNCIONAMENTO DAS TERAPIAS EMPREGADAS NO ESTUDO E QUE JÁ FOI COMENTADO NA INTRODUÇÃO ;ASSIM DEVE SER RETIRADO E DESCREVER COMO OBJETIVO GERAL A PRIMEIRA FRASE DO OBJETIVO ESPECIFICO E COMO OBJETIVOS ESPECIFICOS DESCREVER AS SEGUNDAS E TERCEIRAS FRASES DESSE OBJETIVO"

Pendência atendida

3)"NECESSITA EXPLICAR NO TCLE AS TÉCNICAS DA TERAPIAS COM PALAVRAS MAIS SIMPLES PARA MELHOR ENTENDIMENTO DO PACIENTE QUE É LEIGO E REFERIR QUE O ILIB, AINDA NÃO FOI EMPREGADO ANTERIORMENTE COM A FINALIDADE DE PREVENIR OU TRATAR A MUCOSITE ORAL EM PACIENTES ONCOLOGICOS E ASSIM PODER INFERIR EM ALGUNS RISCOS"

Pendência atendida

4)"ESCLARECIMENTOS DOS CUSTOS EM RELAÇÃO AS ANALISES SALIVARES , INSUMOS LABORATORIAIS E AS PULSEIRAS PARA A A REALIZAÇÃO DO ILIB"

Pendência atendida

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Dessa forma e considerando a Resolução CNS nº 466/12, Resolução CNS nº 510/16, Norma Operacional 001/13 e outras Resoluções vigentes e, ainda que a documentação apresentada atende ao solicitado, emitiu-se o parecer para o presente projeto: APROVADO

Conforme a Resolução CNS nº 466/12, Resolução CNS nº 510/16, Norma Operacional 001/13 e outras Resoluções vigentes, é atribuição do CEP "acompanhar o desenvolvimento dos projetos, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento de acordo com o risco inerente à pesquisa". Por isso o/a pesquisador/a responsável deverá encaminhar para o CEP PUC - Campinas os Relatórios Parciais a cada seis meses e o Relatório Final de seu projeto, até 30 dias após o seu término.

**Endereço:** Rua Professor Doutor Euryclides de Jesus Zerbini, 1516  
**Bairro:** Parque Rural Fazenda Santa Cândida **CEP:** 13.087-571  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3343-6777 **Fax:** (19)3343-6777 **E-mail:** comitedeetica@puc-campinas.edu.br



Continuação do Parecer: 3.586.590

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1338114.pdf	28/06/2019 18:51:13		Aceito
Outros	Respostas_Parecer_CEP.docx	28/06/2019 18:48:51	Lucas Augusto da Silva	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_ILIB_Corrigido.docx	28/06/2019 18:46:23	Lucas Augusto da Silva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_ILIB_Corrigido.docx	28/06/2019 18:44:53	Lucas Augusto da Silva	Aceito
Outros	Carta_PROPEAQ.pdf	21/05/2019 14:11:17	Lucas Augusto da Silva	Aceito
Outros	Carta_CEP.pdf	20/05/2019 01:14:48	Lucas Augusto da Silva	Aceito
Outros	Autorizacao_Superintendente.pdf	20/05/2019 01:13:34	Lucas Augusto da Silva	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Autorizacao_CCV.pdf	20/05/2019 01:09:09	Lucas Augusto da Silva	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_Instituicao_Coparticipante.pdf	20/05/2019 01:06:32	Lucas Augusto da Silva	Aceito
Outros	Autorizacao_Coordenador_Area.pdf	20/05/2019 01:04:29	Lucas Augusto da Silva	Aceito
Outros	Termo_de_Compromisso.pdf	20/05/2019 01:02:45	Lucas Augusto da Silva	Aceito
Outros	Declaracao_Custos_Recursos.pdf	20/05/2019 01:00:27	Lucas Augusto da Silva	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_de_Infraestrutura.pdf	20/05/2019 00:38:44	Lucas Augusto da Silva	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	20/05/2019 00:17:04	Lucas Augusto da Silva	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Endereço:** Rua Professor Doutor Euryclides de Jesus Zerbini, 1516  
**Bairro:** Parque Rural Fazenda Santa Cândida **CEP:** 13.087-571  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3343-6777 **Fax:** (19)3343-6777 **E-mail:** comitedeetica@puc-campinas.edu.br



Continuação do Parecer: 3.586.590

CAMPINAS, 19 de Setembro de 2019

---

**Assinado por:**  
**CARLOS ALBERTO ZANOTTI**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Rua Professor Doutor Euryclides de Jesus Zerbini, 1516  
**Bairro:** Parque Rural Fazenda Santa Cândida      **CEP:** 13.087-571  
**UF:** SP      **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3343-6777      **Fax:** (19)3343-6777      **E-mail:** comitedeetica@puc-campinas.edu.br

## ANEXO B

### REGISTRO BRASILEIRO DE ENSAIOS CLÍNICOS

#### RBR-54xs25 Light Therapy for the prevention and treatment of oral wounds in patients with Cancer

Data de registro: 09/10/2020

Última atualização: 09/10/2020

#### Tipo de estudo:

Intervenções

#### Título científico:

**en**

Intravascular Laser Irradiation of Blood (ILIB) for the prevention and treatment of Oral Mucositis in patients with Cancer

**pt-br**

Irradiação Intravascular do Sangue com Laser (ILIB) na prevenção e no tratamento da Mucosite Oral em pacientes Oncológicos

#### Identificação do ensaio

- Número do UTN: U1111-1257-3627
- Título público:

**en**

Light Therapy for the prevention and treatment of oral wounds in patients with Cancer

**pt-br**

Terapia com Luz na prevenção e no tratamento de feridas bucais em pacientes com Câncer

## ANEXO C

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado(a) .....

Gostaria de convidar o senhor/a senhora \_\_\_\_\_ para participar como voluntário(a) da pesquisa intitulada: "IRRADIAÇÃO INTRAVASCULAR DO SANGUE COM LASER (ILIB) NA PREVENÇÃO E NO TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL EM PACIENTES ONCOLÓGICOS", sob a responsabilidade do pesquisador Lucas Augusto da Silva do Curso de Mestrado em Ciências da Saúde da PUC-Campinas, com orientação do Professor Sérgio Luiz Pinheiro. O objetivo da pesquisa será prevenir e tratar feridas que aparecem na boca e recebem o nome de mucosite. A mucosite parece aftas e pode aparecer no lábio, na língua, bochecha, céu da boca, de pacientes com câncer que estão em tratamento com quimioterapia e/ou radioterapia.

Os pacientes desta pesquisa serão divididos em grupos. Em um grupo, serão aplicadas as luzes (laser e LED) na boca para prevenir o aparecimento das feridas nos pacientes que irão iniciar o tratamento do câncer. Em outro grupo, serão aplicadas as luzes (laser e LED) na boca para tratar as feridas dos pacientes que estão em tratamento do câncer. E no último grupo, será aplicada a luz (laser) no pulso para prevenir e tratar as feridas dos pacientes que estão em tratamento do câncer.

A luz LED (luz azul) será aplicada na boca dos pacientes após bochechos com corante (curcumina) e a luz laser (luz vermelha) será aplicada na boca dos pacientes em 26 pontos, envolvendo lábios, bochechas, língua e céu da boca; e no pulso, através de uma pulseira.

Os dados pessoais dos participantes da pesquisa não serão divulgados para ninguém durante o estudo e os resultados serão utilizados apenas para alcançar o objetivo da pesquisa, incluindo a sua publicação na literatura científica especializada. Os dados referentes ao trabalho serão armazenados por 5 anos.

A participação nessa pesquisa não lhe trará quaisquer prejuízos (gastos) ou benefícios (ressarcimentos ou indenizações) financeiros ou profissional e, se desejar, a sua exclusão do grupo de pesquisa poderá ser solicitada, em qualquer momento, sem penalização alguma ou sem prejuízos de qualquer natureza. Caso você não queira participar da pesquisa, o tratamento para as feridas que podem aparecer com o tratamento de quimioterapia e/ou radioterapia será feito com os medicamentos que o Hospital da PUC-Campinas utiliza rotineiramente, como a aplicação de anti-fúngicos.

Informo ainda que o termo será feito em duas vias, sendo uma para o(a) participante e outra para o pesquisador.

Considerando que toda pesquisa oferece algum tipo de risco, o risco dessa pesquisa pode ser a sensação de incômodo com a luz laser ou um possível problema de visão caso os participantes olhem para a luz laser sem óculos de proteção. Nessa pesquisa, SEMPRE será utilizado o óculos de proteção escuro e, caso algum participante relate esse desconforto, a luz será retirada imediatamente. Não será permitido que acompanhantes fiquem próximos olhando para a luz laser. Como a luz laser aplicada no pulso nunca foi utilizada para prevenir e tratar a mucosite (ferida na boca) em pacientes com câncer, sua aplicação pode oferecer alguns riscos ainda não conhecidos.

São esperados os seguintes benefícios: o não aparecimento e/ou a melhora das lesões de mucosite (feridas na boca), melhorando ainda a qualidade de vida dos pacientes durante o tratamento oncológico.

O projeto em questão foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade da PUC-Campinas, que poderá ser contatado para quaisquer esclarecimentos quanto à avaliação de caráter ético do projeto pelo telefone: (19) 3343-6777, e-mail: [comitedeetica@puc-campinas.edu.br](mailto:comitedeetica@puc-campinas.edu.br), endereço: Rua Professor Doutor Euclides de Jesus Zerbini, 1516 – Parque Rural Fazenda Santa Cândida – CEP 13087-571, Campinas/SP, horário de funcionamento de segunda à sexta-feira das 08h00 às 17h00. O contato também poderá ser feito com o pesquisador responsável Lucas Augusto da Silva pelo telefone: (11) 995684080, e-mail: [lucas\\_d\\_silva@hotmail.com](mailto:lucas_d_silva@hotmail.com), para quaisquer esclarecimentos quanto à pesquisa e aplicação clínica, atendendo a legislação brasileira (Resolução N° 466/12 do Conselho Nacional de Saúde), utilizando as informações somente para os fins acadêmicos e científicos.

Caso concordem em dar o seu consentimento livre e esclarecido para a participação no projeto de pesquisa supracitado, assine o seu nome abaixo.

Atenciosamente,

Lucas Augusto da Silva.

Estou esclarecido(a) e dou consentimento para que as informações por mim prestadas sejam usadas nessa pesquisa. Também estou ciente de que receberei uma via integral deste termo.

Campinas, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

---

Assinatura Paciente e/ou Responsável

**ANEXO D**

**MODELO DA ANAMNESE**



**FACULDADE DE ODONTOLOGIA**

FICHA DE ONCOLOGIA

INÍCIO \_\_/\_\_/\_\_

Nome do estudante .....	RA .....	Período .....
Nome do estudante .....	RA .....	Período .....

**1. IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE**

Nome .....	RG .....
CPF .....	Idade .....
Data Nasc. ....	Raça .....
Gênero .....	Est Civil.....
Naturalidade .....	Nacionalidade .....
Residência .....	Nº .....
Bairro .....	Cidade .....
CEP .....	Estado .....
Fone fixo (.....)	Fone celular (.....)
Fone recado (.....)	Profissão .....
Cargo .....	Fone trabalho (.....)
Tipo de Câncer .....	
<b>GRUPO: ( ) PREVENÇÃO ( ) TRATAMENTO</b>	
Obs: .....	

**2. QUEIXA DO PACIENTE EM RELAÇÃO À MUCOSITE ORAL**

.....
-------

**3. GRAU DA MUCOSITE ORAL**

( ) 0 = Sem evidência de mucosite
( ) 1 = Eritema; lesões assintomáticas
( ) 2 = Eritema; úlceras; ingestão de sólidos
( ) 3 = Eritema; úlceras; ingestão de líquidos
( ) 4 = Úlceras confluentes; sem possibilidade de alimentação

**4. HISTÓRIA MÉDICA**

Está usando algum medicamento? ( ) SIM ( ) NÃO Porque?.....
Ordem médica? ( ) SIM ( ) NÃO Quais?.....
Perdeu ( ) ou ganhou ( ) peso ultimamente? Quantos quilos?.....
Peso atual.....
Está sob dieta alimentar? ( ) SIM ( ) NÃO Tipo.....

**5. ALERGIAS**

.....
-------

**6. PROTEÇÃO PROFISSIONAL: TEM OU TEVE**

Alguma DST (AIDS, Sífilis, HPV, etc.).....
--

**7. HÁBITOS/ VÍCIOS**

Escova os dentes habitualmente? ( ) SIM ( ) NÃO Quantas vezes ao dia?.....
Quando? (M) (A) (J) (N)
Conhece alguma técnica de escovação? ( ) SIM ( ) NÃO Que tipo de escova usa? (MA) (ME) (D)
Tem sangramento gengival quando escova os dentes? ( ) SIM ( ) NÃO Usa fio dental? ( ) SIM ( ) NÃO
Enxaguante bucal? ( ) SIM ( ) NÃO Outro(s) método(s) de higiene oral? ( ) SIM ( ) NÃO Qual?.....
Faz uso rotineiro de sucos ou bebidas ácidas? ( ) SIM ( ) NÃO Qual?.....
Tem o hábito de apertar os dentes? ( ) SIM ( ) NÃO Sente dor na região da ATM? ( ) SIM ( ) NÃO

