Revista COOPEX (ISSN:2177-5052)

Fotobiomodulação com led no manejo da mucosite oral: uma revisão integrativa

Photobiomodulation with LED in the Management of Oral Mucositis: an integrative review

José Anderson Dutra Rodrigues*
Elvia dos Santos Leal Moreira**
Arnóbio Carvalho da Silva Neto***
Luan Éverton Galdino Barnabé ******
Gustavo Correia Basto da Silva *******
William Alves de Melo Júnior ********

RESUMO: Introdução: A mucosite oral é um efeito colateral comum no tratamento oncológico com radio/quimioterapia, podendo causar dor, dificuldade de alimentação e perda de peso. Recomenda-se a fotobiomodulação para o manejo dessas lesões, sendo o diodo emissor de luz (LED) uma terapia recente. Objetivo: Compilar os dados existentes acerca do uso da fotobiomodulação com LED para a prevenção e tratamento da mucosite oral em pacientes sob tratamento oncológico. Método: Criou-se uma chave de busca com os termos inscritos no Descritores em Ciências da Saúde e no *Medical Subject Headings*. Em seguida, uma pesquisa na Biblioteca Virtual em Saúde e no *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* via *PubMed* foi feita. Filtrou-se os artigos encontrados pelas publicações realizadas nos últimos dez anos, em inglês ou português, selecionando-se produções que avaliassem a prevenção e/ou tratamento da mucosite oral com fotobiomodulação com LED em pacientes oncológicos, excluindo-se opiniões, revisões e estudos em animais. Resultados: Após análise dos trabalhos, incluíram-se 6 artigos para compor esta revisão. Observou-se uma variedade de protocolos, com comprimento de onda entre 630 nm e 850 nm, potência entre 5 mW/cm² e 80 mW/cm², tempo de aplicação entre 3 segundos e 286 segundos, além de dosagem entre 3 J/cm² e 6,6 J/cm². Todos os estudos relataram alguma satisfação com o manejo empregado, seja em relação à segurança, custo-benefício, efetividade, entre outros. Conclusão: Depreende-se que a terapia com LED é eficaz na cicatrização das lesões oral e redução da dor, promovendo melhoria na saúde e qualidade de vida dos pacientes.
Palavras-Chave: mucosite oral, estomatite, diodo emissor de luz, fototerapia, luzes de cura dentária.

ABSTRACT: Introduction: Oral mucositis is a common side effect of oncological treatment with radio/chemotherapy, which can cause pain, feeding difficulties and weight loss. Photobiomodulation is recommended for the management of these lesions, and light-emitting diode (LED) is a recent therapy. Objective: To compile existing data on the use of photobiomodulation with LED for the prevention and treatment of oral mucositis in patients undergoing cancer treatment. Method: A search key was created with terms from *Descritores em Ciências da Saúde* and Medical Subject Headings. A search was then made in the *Biblioteca Virtual em Saúde* and in the Medical Literature Analysis and Retrieval System Online via PubMed. The articles found were filtered by publications made in the last ten years, in English or Portuguese, selecting productions that evaluated the prevention and/or treatment of oral mucositis with photobiomodulation with LED in cancer patients, excluding opinions, reviews and animal studies. Results: After analysis of the papers, 6 articles were included to compose this review. We observed a variety of protocols, with wavelength between 630 nm and 850 nm, power between 5 mW/cm² and 80 mW/cm², application time between 3 seconds and 286 seconds, and dosage between 3 J/cm² and 6.6 J/cm². All studies reported some satisfaction with the management used, in relation to safety, cost-effectiveness, effectiveness, among others. Conclusion: It appears that LED therapy is effective in healing oral lesions and reducing pain, promoting improvement in the health and quality of life of patients.
Keywords: oral mucositis, stomatitis, light-emitting diode, phototherapy, dental curing lights.
DOI: 10.61223/coopex.v15i4.2137

*Acadêmico em Odontologia. Faculdades Integradas de Patos Campina Grande -FIPCG. Email: joserodrigues@odontocg.fiponline.edu.br
**Acadêmica em Odontologia . Faculdades Integrada de Patos -FIPCG. Email: elviamoreira@odontocg.fiponline.edu.br
***Acadêmico em Odontologia . Faculdades Integradas de Patos Campina Grande-FIPCG. Email: arnobio311@gmail.com
****Cirurgião-Dentista. Doutor em Clínicas Odontológica UEPB. Docente FIPCG. Email Email: luanbarnabe@fipcg.fiponline.edu.br
*****Cirurgião-Dentista. Doutor em Clínicas Odontológica UEPB. Docente FIPCG. Email: gustavosilva@fipcg.fiponline.edu.br
******Cirurgião-Dentista. Mestre em Odontologia UNICSUL. Docente FIPCG. Email: williamjunior@fipcg.fiponline.edu.br

INTRODUÇÃO

A mucosite oral (MO) consiste em um efeito colateral da citotoxicidade do tratamento de câncer, sendo mais comum em pacientes sob radioterapia (RT) e/ou quimioterapia (QT) para neoplasias malignas de cabeça e pescoço, transplante de células hematopoiéticas e leucemia linfoblástica aguda, resultando em disfagia, dor, perda de peso e, em alguns casos, necessidade de alimentação enteral, que não consegue repor completamente os valores nutricionais de uma dieta oral saudável.[1-6]

Clinicamente, a MO se manifesta como lesões eritematosas atróficas, em sua forma leve, chegando a formar lesões ulceradas que penetram a submucosa, em tipos mais agressivos.[7] Observa-se que a incidência e a severidade da MO dependem de características do paciente, além dos fatores de risco associados ao tratamento oncológico, podendo causar sua interrupção, atrasando o tratamento, redução da dosagem, aumento dos custos e frequência de hospitalização dos pacientes.[8-11]

Segundo evidências científicas da *Multinational Association of Supportive Care in Cancer* (MASCC) e a *International Society of Oral Oncology* (ISOO), é recomendado o uso da fotobiomodulação (FBM) como uma intervenção adjuvante para prevenção da MO em pacientes com risco para essas lesões.[12] Refere-se que o mecanismo da FBM envolve a absorção de luz, vermelha ou infravermelha, pelo cromóforos mitocondriais, que leva ao aumento da taxa de transferência de elétrons da cadeia respiratória, elevando a produção de adenosina trifosfato, espécies reativas de oxigênio e óxido nítrico, estimulando, assim, os genes envolvidos na reparação tecidual, além de recrutar fatores envolvidos na inflamação e imunidade, para agirem a nível tecidual.[13-15]

Admite-se que as células respondem à radiação monocromática, tanto da amplificação da luz por emissão estimulada de radiação (laser) quanto do diodo emissor de luz (LED), em razão de suas capacidades de modular os processos metabólicos.[16, 17] Sabe-se que os lasers são fontes de luz que utilizam fenômenos físicos de emissão estimulada para criar um feixe monocromático e coerente de luz de baixa divergência, enquanto os LEDs são fontes de luz não-coerente baseadas no fenômeno da eletroluminescência de materiais semicondutores.[18]

Vislumbra-se que os aparelhos LEDs se mostraram seguros, eficazes, leves e alternativas mais baratas para a FBM, em comparação com o laser, em razão de diversos fatores, tais como o preço dos aparelhos e a desnecessidade de um profissional para aplicação.[18, 19]

Assim, o presente trabalho tem como objetivo apresentar, através de revisão integrativa, informações atuais pertinentes, compilando os dados existentes acerca do uso da fotobiomodulação com LED para a prevenção e tratamento da mucosite oral em pacientes sob tratamento oncológico.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa, que consiste na reunião e síntese de conhecimento científico já gerado acerca do tema analisado, isto é, proporciona a busca, a avaliação e a compilação de evidências disponíveis, com a finalidade de integração na prática.[20]

Este estudo foi conduzido seguindo as fases: (1) desenvolvimento da pergunta norteadora; (2) pesquisa nas bases de dados; (3) seleção dos artigos; (4) extração dos dados; (5) avaliação da qualidade metodológica; (6) síntese dos dados; e (7) redação e publicação dos resultados.

Na primeira fase, seguindo a estratégia PICO, definiu-se como pergunta norteadora: "Qual a eficácia da fotobiomodulação com LED (I) na prevenção e no tratamento (O) de mucosite oral em pacientes com risco para essa condição (P) comparado a nenhum ou ao tratamento com laser de baixa potência (C)?"

As etapas dois e três foram realizadas entre os meses de fevereiro a outubro de 2022. Utilizou-se, para a seleção dos artigos, as bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) via *PubMed*, valendo-se dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e do *Medical Subject Headings* (MeSH) em conjunto com os operadores booleanos "OR" e "AND".

Salienta-se que não há um descritor específico no DeCS/MeSH para o LED, encontrando-se apenas termos semelhantes, tais como "luzes de cura dentária" ou "fototerapia". Assim, optou-se por utilizar esses sinônimos e acrescentar as expressões "diodo emissor de luz", "*light-emitting diode*" e "LED".

Portanto, a chave de busca para uso nas bases de dados ficou definida como: ((Estomatite) OR (Mucosite Oral) OR (Stomatitis) OR (Stomatitides) OR (Oral Mucositis) OR (Mucositides, Oral) OR (Oral Mucositides) OR (Oromucositis) OR (Oromucositides) OR (Mucositis, Oral)) AND ((Luzes de Cura Dentária) OR (Lâmpada Halógena de Cura Dentária) OR (Luzes de Cura Dental) OR (Luzes Endurecedoras Odontológicas) OR (Curing Lights, Dental) OR (Curing Light, Dental) OR (Dental Curing Light) OR (Light, Dental Curing) OR (Lights, Dental Curing) OR (Dental Curing Lights) OR (Plasma Arc Dental Curing Lights) OR (Halogen Dental Curing Lights) OR (LED Dental Curing Lights) OR (Fototerapia) OR (Terapia por Fotorradiação) OR (Terapia por Luz) OR (Phototherapy) OR (Phototherapies) OR (Therapy, Photoradiation) OR (Photoradiation Therapies) OR (Therapies, Photoradiation) OR (Light Therapy) OR (Light Therapies) OR (Therapies, Light) OR (Therapy, Light) OR (Photoradiation Therapy) OR (Diodo Emissor de Luz) OR (Light-Emitting Diode) OR (LED)).

Utilizou-se como filtros os estudos publicados entre os anos de 2012 e 2022, além de publicações nos idiomas português e inglês. Adotou-se como critérios de inclusão as produções que tratassem de ensaios/estudos clínicos ou que avaliassem a prevenção e/ou tratamento da MO com aplicação de fotobiomodulação com LED, independentemente ou simultaneamente com outra terapia, em pacientes com risco de desenvolver essa lesão. Excluiu-se opiniões, revisões e estudos em animais.

O processo de busca, identificação, seleção e inclusão dos artigos foi efetivado por dois pesquisadores, além de um terceiro revisor ter sido consultado em caso de dúvidas, ocorrendo, consoante ilustrados na figura 1, em sete etapas: (1) pesquisa nas bases de dados com a chave de busca e operadores booleanos; (2) aplicação dos filtros estabelecidos; (3) leitura dos títulos; (4) exclusão dos estudos duplicados; (5) leitura dos resumos; (6) leitura integral dos artigos; e (7) definição dos estudos selecionados.

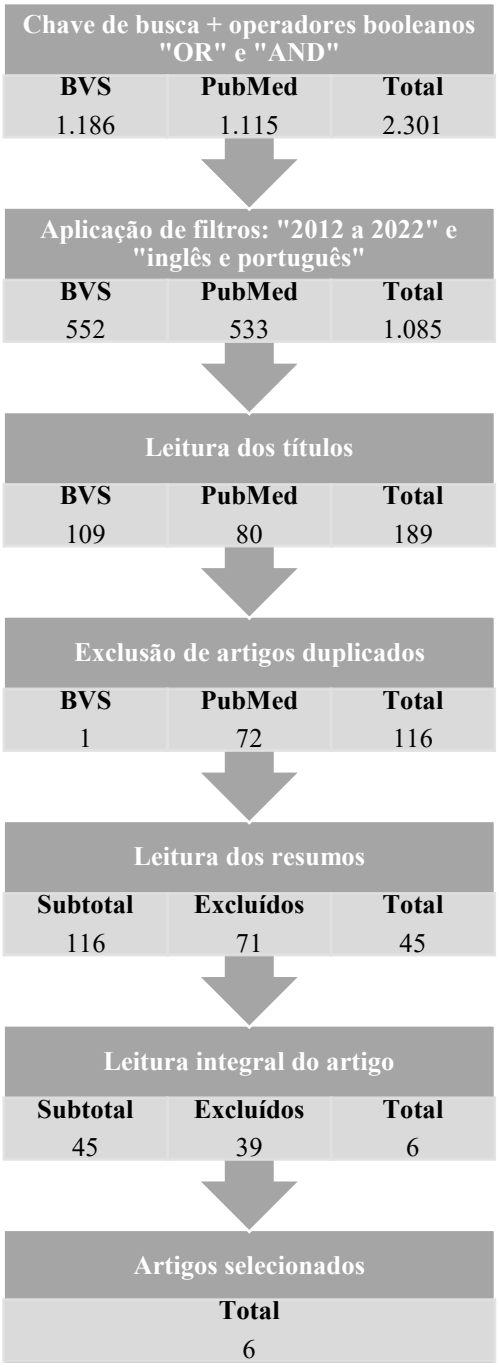

Figura 1. Fluxograma da busca e seleção de artigos.

A fase 4 do estudo, que consistiu no processo de extração de dados, levou em consideração aspectos objetivos dos artigos, como autor e ano, tipo de estudo, objetivo, aparelho utilizado, amostra populacional e

conclusões. A análise metodológica, que se trata da fase 5, realizou-se de acordo com os critérios estabelecidos pelo *Oxford Centre for Evidence-based medicine*.[21] A sintetização dos dados, correspondente à fase 6, resultou na seção de resultados.

Por fim, a redação, fase 7, dos achados executou-se por dois pesquisadores.

RESULTADOS

De acordo com as etapas demonstradas na figura 1, foram obtidos 2.301 artigos, que após filtragem, leitura e avaliação de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, selecionaram-se 6 estudos. Os trabalhos foram publicados entre os anos de 2012 e 2022. A maioria das pesquisas se desenvolveram no Brasil (3), enquanto o restante se passou nos Estados Unidos da América (2) e na França (1), conforme informações estabelecidas no quadro 1.

Quadro 1. Análise dos dados gerais e qualidade de evidências. (continua)

AUTOR / ANO / LOCAL / TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO	APARELHO	AMOSTRA	CONCLUSÕES	NÍVEL DE EVIDÊNCIA
Hodgson et al. / 2012 / EUA / Ensaio clínico controlado randomizado	Investigar o uso da aplicação extraoral de fototerapia próxima ao infravermelho para redução da dor oral secundária à quimioterapia e radioterapia induzida pela mucosite em pacientes adultos e pediátricos de transplante de células-tronco hematopoiéticas.	LED λ: 670±10 nm P: ~50 mW/cm² t: 80 s D: 4 J/cm²	n = 80 ER (LED): n = 20 PR (placebo): n = 20 EL (LED): n = 20 PL (placebo): n = 20	A fototerapia demonstrou uma significativa redução na dor relatada pelo paciente, de acordo com os critérios da OMS, na população de pacientes incluídos nesse estudo.	2b
Freitas et al. / 2014 / Brasil / Estudo comparativo	Avaliar o efeito das fototerapias com laser e LED sobre o grau de MO e a intensidade de dor oral em pacientes	Laser λ: 660 nm P: 1.100 mW/cm² t: 6 s D: 6,6 J/cm² LED	n = 40 G1 (laser): n = 23 G2 (LED): n = 17	O LED se mostrou mais eficaz que o laser para a reparação das lesões de MO grau 3 e para analgesia de lesões graus 1 e 2.	2b

	com MO induzida por quimioterapia.	λ: 630 nm P: 80 mW/cm² t: 3 s D: 6,6 J/cm²			
Treister et al. / 2016 / EUA / Estudo piloto de centro único de viabilidade e segurança	Determinar a viabilidade, segurança e tolerabilidade de fornecer fotobiomodulação extraoral para prevenção de MO em pacientes pediátricos de transplante de células hematopoiéticas.	LED λ: 660 nm P: 50 mW/cm² t: 60 s D: 3 J/cm²	n = 13	O estudo demonstrou a viabilidade de fornecer fotobiomodulação externa diária para prevenção de MO em pacientes pediátricos submetidos à transplante de células hematopoiéticas.	2c
Guimaraes et al. / 2021 / Brasil / Estudo controlado randomizado	Comparar a eficácia do LED e do laser para prevenção e tratamento de MO em pacientes pediátricos com leucemia linfoblástica aguda, submetidos a quimioterapia com altas doses de metotrexato.	Laser λ: 660 nm P: 100 mW/cm² t: 36 s D: 3,6 J/cm² LED λ: 660 nm P: 5 mW/cm² t: 120 s D: 3,6 J/cm²	n = 80 LED: n = 40 Laser: n = 40	O estudo sugere que a terapia com LED é uma ferramenta alternativa segura e de baixo custo em comparação com o laser, sendo que ambas as fontes de luzes apresentam efeitos equivalentes na prevenção de MO induzidas por altas doses de metotrexato.	2b
Bensadoun et al. / 2022 / França / Estudo multicêntrico prospectivo não-comparativo	Mostrar a viabilidade, segurança e tolerabilidade do CareMin650, além de providenciar dados preliminares de sua eficácia.	LED *Oral pads* λ: 650 nm P: 28 mW/cm² t: 107~286 s D: 3~6 J/cm² *Derma pads* λ: 650 nm P: 21 mW/cm² t: 107~286 s D: 3~6 J/cm²	n = 72 A1 (profilaxia): n = 22 A2 (cura): n = 9 B1 (profilaxia): n = 23 B2 (cura): n = 18	O aparelho CareMin650 se mostrou muito bom em relação à segurança e tolerância, além de mostrar resultados promissores quanto à eficácia que requerem confirmação, por meio de um ensaio prospectivo, para permitir sua ampla utilização na prática diária.	1b

Kauark-Fontes et al. / 2022 / Brasil / Estudo clínico randomizado duplo cego	Avaliar os efeitos da profilaxia extraoral com fotobiomodulação no surgimento de mucosite oral, dor relacionada à mucosite oral, qualidade de vida e resultados seguros em termos de câncer em pacientes com carcinoma espinocelular oral e orofaríngeo durante a radioterapia.	LED λ: 660~850 nm P: 44,6 mW/cm² t: 60 s D: 3 J/cm²	n = 55 PBM: n = 29 Placebo: n = 26	Fotobiomodulação extraoral foi bem tolerada e não causou nenhum efeito adverso significante. O estudo sugere a indicação de fotobiomodulação profilática para prevenir o aparecimento precoce de mucosite oral, para reduzir os níveis de dor e a necessidade de medicamentos analgésicos e anti-inflamatórios em pacientes com carcinoma espinocelular oral e orofaríngeo submetidos à radioterapia. Ademais, não foram observados impactos sobre o comportamento do tumor ou seu controle e os resultados de sobrevivência, dentro dos limites dos resultados preliminares do estudo.	1b

Fonte: elaborado pelos autores.

A partir dos estudos analisados, encontrou-se como predominante o nível de evidência 2b (ensaio clínico randomizado com < 80% de acompanhamento) com três estudos, seguido pelo 1b (ensaio clínico randomizado com > 80% de acompanhamento) com duas pesquisas e, por fim, o grau 2c (pesquisa de desfecho) com apenas um trabalho.

A quantidade de pacientes avaliados nos 6 estudos incluídos na presente revisão integrativa de literatura totalizou 342 pacientes. Observou-se um número de 187 indivíduos do sexo masculino, contra 153 pessoas do sexo feminino, com grupos etários variando desde crianças a idosos.

Utilizou-se como escalas para gradação da mucosite oral as definidas pela *World Health Organization* (WHO)[22], *National Cancer Institute Commom Terminology Criteria for Adverse Events* v3.0 (NCI CTCAE)[23], *National Cancer Institute Commom Terminology Criteria for Adverse Events* v4.0 (NCI CTCAE)[24], *Oral Mucositis Assessment Scale* (OMAS)[25] e *Children's International Mucositis Evaluation Scale* (ChIMES)[26].

Empregou-se, para graduar a sintomatologia dolorosa, a *Visual Analogue Scale* (VAS)[27] e *Wong-Baker FACES® Pain Rating Scale*[28], sendo esta última utilizada em pacientes pediátricos.

DISCUSSÃO

A dor decorrente da MO pode ser um debilitante efeito adverso, que afeta a qualidade de vida dos pacientes submetidos a terapias com risco para essa condição.[29] De acordo com os estudos analisados nesta revisão, o manejo da MO envolve, principalmente, a reparação tecidual e o controle da dor, a fim de permitir que o paciente mantenha suas funções básicas, como alimentação por via oral e fonação. Logo, a FBM, que pode ser realizada tanto com lasers quanto com LEDs, se mostra uma terapia recomendada para prevenção e tratamento da MO, em razão de seus efeitos bioestimuladores e analgésicos.[30]

Hodgson e colaboradores (2012)[29] relataram, em seu estudo, uma significante diferença entre pacientes com risco regular para desenvolvimento de MO, sendo que o grupo experimental (ER) demonstrou menos dor, em relação ao grupo placebo (PR). Conforme relato dos autores, a principal diferença para esses achados, em comparação com estudos anteriores, está no fato da aplicação ter sido extraoral, permitindo a cobertura de uma maior superfície, além de reduzir o tempo de aplicação para menos de 5 minutos por paciente por tratamento.

O mesmo pode ser observado no trabalho de Kauark-Fontes e colaboradores (2022)[1], que também se valeram de aplicação extraoral, no qual foi relatado, durante a sétima semana de tratamento, um *score* médio de 2,1 para o grupo FBM, contra um *score* médio de 4,5 para o grupo placebo, no que diz respeito à dor. Os autores relataram ainda que o grupo FBM teve o menor percentual de pacientes que necessitaram de analgésicos.

Esses achados corroboram com a relação entre o diâmetro do *spot* e a penetração da luz nos tecidos, visto que quanto maior o *spot*, maior será a área irradiada, seja em relação à superfície, seja em relação à profundidade.[31]

Ainda em relação a dor, Freitas e colaboradores (2014)[32], observaram uma redução significante em sua graduação VAS dentro de 5 dias para o grupo laser e 7 dias para o grupo LED. Esses dados se assemelham aos expostos por Guimarães e colaboradores (2021)[33], de que ambas as terapias, laser e LED, são capazes de promover o alívio da dor, com todos os pacientes alcançando o *score* 0 dentro de 4 ou 5 dias de tratamento com laser e LED, respectivamente.

Todos os pacientes incluídos na pesquisa de Treister e colaboradores (2016)[34] experenciaram a MO, que se iniciou após cerca de 11 dias do começo do tratamento oncológico. As lesões severas, com gradação maior

ou igual a 3, de acordo com a definição da WHO, se iniciaram após 14,5 dias. Nesse mesmo sentido foram os achados de Bensadoun e colaboradores (2022)[35], que vislumbraram todos os pacientes da terapia preventiva desenvolverem algum grau de MO, que se iniciaram após 20 dias do tratamento contra o câncer.

As observações de Freitas e colaboradores (2014)[32] levam a crer que o existe uma relação direta de proporcionalidade entre a severidade da MO e o tempo de duração do tratamento, até se alcançar o grau 0. Isto é, MO grau 1 levaram em média 4 dias para cura, enquanto MO grau 3 persistiram por 7 dias até sua remissão.

Ademais, Kauak-Fontes e colaboradores (2022)[1] perceberam que todos os pacientes de sua pesquisa desenvolveram MO, porém essas manifestações ocorreram primeiro no grupo placebo e só depois no grupo FBM. De acordo com os autores, durante a terceira semana de tratamento oncológico, todos os pacientes do grupo placebo apresentaram algum grau de MO. Todavia, os pacientes do grupo FBM só foram exibir sinais de MO após a sexta semana.

Por fim, são encontradas mais evidências que apoiam a segurança e eficácia da FBM para o manejo da MO, que pode ser realizada intra ou extraoralmente. Inclusive, a aplicação extraoral é aconselhada para crianças e para os casos em que as áreas afetadas não podem ser alcançadas com aparelhos intraorais. Além disso, constata-se que os aparelhos LEDs podem ser arranjados em formatos variados, permitindo desde um *spot* maior à uma flexibilidade do material, que não podem ser alcançados com os aparelhos laser.

CONCLUSÕES

Em resumo, este estudo demonstrou a viabilidade da eficácia da terapia de fotobiomodulação baseada em LED para a prevenção e tratamento da mucosite oral em pacientes submetidos a tratamentos radioterápicos e quimioterápicos. Sendo uma terapia eficaz na cicatrização das lesões oral e redução da dor, além da viabilidade, segurança e tolerabilidade do seu fornecimento extraoral para prevenção de MO, promovendo, assim, melhor saúde e qualidade de vida para os pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Kauark-Fontes E, Migliorati CA, Epstein JB et al. Extraoral photobiomodulation for prevention of oral and oropharyngeal mucositis in head and neck cancer patients: interim analysis of a randomized, double-blind, clinical trial. Support Care Cancer. 2022 Mar;30(3):2225-2236. doi: 10.1007/s00520-021-06625-8

2. Scully C, Sonis S, Diz PD. Oral mucositis. Oral Dis. 2006 May;12(3):229-241. doi: 10.1111/j.1601-0825.2006.01258.x

3. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB 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. Radiother Oncol. 2003 Mar;66(3):253-262. doi: 10.1016/s0167-8140(02)00404-8

4. Elting LS, Cooksley CD, Chambers MS et al. Risk, outcomes, and costs of radiation-induced oral mucositis among patients with head-and-neck malignancies. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007 Jul;68(4):1110-1120. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.01.053

5. Murphy BA, Beaumont JL, Isitt J et al. Mucositis-related morbidity and resource utilization in head and neck cancer patients receiving radiation therapy with or without chemotherapy. J Pain Symptom Manage. 2009 Oct;38(4):522-532. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2008.12.004

6. Papadopoulou A, Williams MD, Darbyshire PJ et al. Nutritional support in children undergoing bone marrow transplantation. Clin Nutr. 1998 Apr;17(2):57-63. doi: 10.1016/S0261-5614(98)80306-3

7. Al-Dasooqi N, Sonis ST, Bowen JM et al. Emerging evidence on the pathobiology of mucositis. Support Care Cancer. 2013 Jul;21(7):2070-2083. doi: 10.1007/s00520-013-1900-x

8. Maria OM, Eliopoulos N, Muanza T. Radiation-induced oral mucositis. Front Oncol. 2017;7:1-23. doi: 10.3389%2Ffonc.2017.00089

9. Lalla RV, Pilbeam CC, Walsh SJ et al. Role of the cyclooxygenase pathway in chemotherapy-induced oral mucositis: a pilot study. 2010 Jan;18(1):95-103. doi: 10.1007/s00520-009-0635-1

10. Cawley MM, Benson LM. Current trends in managing oral mucositis. Clin J Oncol Nurs. 2005 Oct;9(5):584-592. doi: 10.1188/05.CJON.584-592.

11. Vissink A, Jansma J, Spijkervet FKL et al. Oral sequelae of head and neck radiotherapy. Crit Rev Oral Biol Med. 2003;14(3):199-212. doi: 10.1177/154411130301400305.

12. Zadik Y, Arany PR, Fregnani ER et al. Systematic review of photobiomodulation for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. Support Care Cancer. 2019 Oct;27(10):3969-3983. doi: 10.1007/s00520-019-04890-2.

13. Hamblin MR, Sousa MVP, Agawal T. Handbook of low-level laser therapy. 1st ed. Singapore: Jenny Stanford Publishing. 1170 p.

14. Huang YY, Sharma SK, Carroll J et al. Biphasic dose response in low level light therapy – an update. Dose Response. 2011;9(4):602-18. doi: 10.2203/dose-response.11-009.Hamblin.

15. Courtois E, Bouleftour W. Guy JB et al. Mechanisms of PhotoBioModulation (PBM) focused on oral mucositis prevention and treatment: a scoping review. BMC Oral Health. 2021 Apr 29;21(1):220. doi: 10.1186/s12903-021-01574-4.

16. Karu T. Mitochondrial mechanisms of photobiomodulation in context of new data about multiple roles of ATP. Photomed Laser Surg. 2010 Apr;28(2):159-60. doi: 10.1089/pho.2010.2789.

17. Freitas PM, Simões A. Laser in dentistry: guide for clinical practice. 1st ed. Iowa: Wiley-Blackwell. 376 p.

18. Hesikanen V, Hamblin MR. Photobiomodulation: lasers vs. light emitting diodes? Photochem Photobiol Sci. 2018 Aug 8;17(8):1003-1017. doi: 10.1039/c8pp90049c.

19. Whelan HT, Smits Junior RL, Buchman EV et al. Effect of NASA light-emitting diode irradiation on wound healing. J Clin Laser Med Surg. 2001 Dec;19(6):305-14. doi: 10.1089/104454701753342758.

20. Silveira RCCP, Galvão CM. O cuidado de enfermagem e o cateter de Hickman: a busca de evidências. Acta Paul Enferm. 2005;18(3):276-284. doi: 10.1590/S0103-21002005000300008.

21. Phillips B, Ball C, Sackett D et al. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence (March 2009) [Internet]. Oxford (UK): University of Oxford, Nuffield Department of Primary Care Health Sciences; 1998 Nov [updated 2009 Mar]. Available from: https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009.

22. WHO Handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva: World Health Organization; 1979. 45 p.

23. Commom Terminology Criteria for Adverse Events v3.0. Bethesda: National Cancer Institute; 2006. 71 p.

24. Commom Terminology Criteria for Adverse Events v4.0. Bethesda: National Cancer Institute; 2010.

25. Sonis ST, Eilers JP, Epstein JB et al. Validation of a new scoring system for the assessment of clinical trial research of oral mucositis induced by radiation or chemotherapy. Mucositis Study Group. Cancer. 1999 May 15;85(10):2103-13. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19990515)85:10<2103::aid-cncr2>3.0.co;2-0.

26. Jacobs S, Baggott C, Agarwal R et al. Validation of the Children's International Mucositis Evaluation Scale (ChIMES) in paediatric cancer and SCT. Br J Cancer. 2013 Nov 12; 109(10): 2515–2522. doi: 10.1038/bjc.2013.618.

27. Delgado DA, Lambert BS, Boutris N et al. Validation of digital visual analog scale pain scoring with a traditional paper-based visual analog scale in adults. J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev. 2018 Mar; 2(3): e088. doi: 10.5435/JAAOSGlobal-D-17-00088.

28. Wong-Baker FACES® Pain Rating Scale. Oklahoma: Wong-Baker Faces Foundation; 2016.

29. Hodgson BD, Margolis DM, Salzman DE et al. Amelioration of oral mucositis pain by NASA near-infrared light-emitting diodes in bone marrow transplant patients. Support Care Cancer. 2012 Jul;20(7):1405-15. doi: 10.1007/s00520-011-1223-8.

30. Freire MRS, Freitas R, Colombo F et al. LED and laser photobiomodulation in the prevention and treatment of oral mucositis: experimental study in hamsters. Clin Oral Investig. 2014 Apr;18(3):1005-13. doi: 10.1007/s00784-013-1058-4.

31. Ash C, Dubec M, Donne K et al. Effect of wavelength and beam width on penetration in light-tissue interaction using computational methods. Lasers Med Sci. 2017 Nov;32(8):1909-1918. doi: 10.1007/s10103-017-2317-4.

32. Freitas ACC, Campos L, Brandão TB et al. Chemotherapy-induced oral mucositis: effect of led and laser phototherapy treatment protocols. Photomed Laser Surg. 2014 Feb;32(2):81-7. doi: 10.1089/pho.2013.3576.

33. Guimaraes DM, Ota TMN, Silva DAC et al. Low-level laser or LED photobiomodulation on oral mucositis in pediatric patients under high doses of methotrexate: prospective, randomized, controlled trial. Support Care Cancer. 2021 Nov;29(11):6441-6447. doi: 10.1007/s00520-021-06206-9.

34. Treister NS, London WB, Guo D et al. A feasibility study evaluating extraoral photobiomodulation therapy for prevention of mucositis in pediatric hematopoietic cell transplantation. Photomed Laser Surg. 2016 Apr;34(4):178-84. doi: 10.1089/pho.2015.4021.

35. Bensadoun RJ, Bollet MA, Liem X et al. New photobiomodulation device for prevention and cure of radiotherapy-induced oral mucositis and dermatitis: results of the prospective safe PBM study. Support Care Cancer. 2022 Feb;30(2):1569-1577. doi: 10.1007/s00520-021-06574-2.