

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

PAPEL DA FOTOBIMODULAÇÃO NO TRATAMENTO DAS TOXICIDADES ORAIS EM PACIENTES TRATADOS POR CARCINOMA DA CABEÇA E PESCOÇO.

Trabalho submetido por
Clotilde Agathe Toulouse
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Julho de 2026

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

PAPEL DA FOTOBIMODULAÇÃO NO TRATAMENTO DAS TOXICIDADES ORAIS EM PACIENTES TRATADOS POR CARCINOMA DA CABEÇA E PESCOÇO.

Trabalho submetido por
Clotilde Agathe Toulouse
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Professor Doutor Tiago Ferro

e coorientado por
Professor Doutor Carlos Zagalo

Julho de 2026

À mon Tonton Jean-Guy, modèle de courage et de persévérance, qui m'a appris à ne jamais baisser les bras et toujours tendre la main. Je te dédie cette thèse avec tout mon amour, en te promettant de faire de mon mieux pour honorer ton héritage.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Professor Tiago Ferro pela orientação prestada ao longo desta tese e pela confiança que em mim depositou. Agradeço também ao Professor Carlos Zagalo pela sua ajuda e pelos convites no IPO.

Agradeço à Egas Moniz School of Health and Science, pela oportunidade de estudar em condições de qualidade e por me ter permitido realizar o sonho de exercer esta profissão de excelência.

Je tiens à remercier le Professeur René-Jean Bensadoun pour sa disponibilité et l'intérêt porté à mon travail. Je remercie la Docteure Emmanuelle Vigarios pour sa bienveillance et la transmission de son savoir.

À ma mère, pour sa douceur, son soutien, son amour et de m'avoir appris à ne jamais abandonner. À mon père, pour son amour, qui m'a transmis son caractère et le partage, j'espère aussi que nous travaillerons ensemble.

À mon tonton et ma tatie, pour votre générosité et votre amour. Je ne pourrai jamais suffisamment vous remercier. À ma sœur, avec qui j'ai tout traversé, je serai toujours là pour toi. À toute ma famille, mes cousins Gatien, Antonin, Tom et Félix, avec qui j'ai grandi et tout partagé. À mes grands-mères, qui m'ont transmis leur force et leur amour. À mes grands-pères, dont la fierté m'accompagne encore aujourd'hui. À ma tatie Fabienne, modèle de courage, ainsi qu'à Patrice et Karine, pour leur gentillesse.

À Maya, mon âme sœur qui fait de ma vie une fête. À mes amis, Alice, Jeanne, Emy, Léo, Clément, Corto et Meryl, pour notre amitié si saine. À Imane, depuis la maternelle. Merci au Portugal, qui a été ma maison pendant ces cinq années et à mes amis ici, Aurélien, Guilhem, Alexandre, Tristan, Baptiste, balthazar, léo et Lilou, sans qui cette expérience lisboète n'aurait pas eu la même saveur. À Yuna et Sarah, mes petites fleurs, de m'avoir permis de vivre dans la maison du bonheur. À Nathan et Charles, qui ont rendu ces années un jeu de société. Et à tous ceux que je n'ai pas nommé, merci profondément. Enfin, à toi mon Milou, mon parceiro, colocataire et meilleur ami. Nous avons tout appris ensemble, et grâce à toi, le box 106 restera à jamais ma meilleure collaboration.

Declaração de Honra

Código | IMP-EM-EI-111_01

Declaro, por minha honra, que o presente trabalho académico é original e foi elaborado por mim própria, não se tendo recorrido a quaisquer outras fontes, para além das indicadas, usadas, adotadas literalmente ou adaptados a partir dos seus originais (em fontes impressas, não impressas ou na internet) e encontram-se adequados, identificados e citados, com observância das convenções do trabalho académico em vigor.

Mais declaro que esta Trabalho de Projeto final Papel da fotobiomodulação no tratamento das toxicidades orais em pacientes tratados por carcinoma da cabeça e pescoço, não foi apresentada, para efeitos de avaliação, a qualquer outra entidade ou instituição, para além da(s) diretamente envolvida(s) na sua elaboração, e que os conteúdos das versões impressa e eletrónica são inteiramente coincidentes.

Declaro, igualmente, encontrar-me ciente de que a inclusão, neste texto, de qualquer falsa declaração terá consequências legais.

Data: 10/06/2026

Declaração Conflito de Interesses (DCI)

Código | IMP-EM-EI-110_01

Eu Clotilde Agathe Toulouse, referente a Trabalho de Projeto final Papel da fotobiomodulação no tratamento das toxicidades orais em pacientes tratados por carcinoma da cabeça e pescoço, declaro que não possuo conflitos de interesse de ordem pessoal, comercial, académica, político ou financeiro.

Data: 10/06/2026

Declaração de Financiamento

Código | IMP-EM-EI-113_01

Eu Clotilde Agathe Toulouse, referente a Trabalho de Projeto final Papel da fotobiomodulação no tratamento das toxicidades orais em pacientes tratados por carcinoma da cabeça e pescoço, declaro que o meu trabalho não se encontra financiado.

Declaração de Ética e Registo

Código | IMP-EM-EI-112_01

Eu Clotilde Agathe Toulouse, referente a Trabalho de Projeto final Papel da fotobiomodulação no tratamento das toxicidades orais em pacientes tratados por carcinoma da cabeça e pescoço, declaro que o meu trabalho não requer aprovação por Comissão de Ética, dado tratar-se de uma revisão narrativa da literatura. A submissão à Comissão de Ética é não aplicável.

Data: 10/06/2026

Declaração de Disponibilidade de Dados

Código | IMP-EM-EI-150

A presente Declaração de Disponibilidade de Dados reflete o compromisso do Instituto Universitário Egas Moniz em promover a transparência, a reprodutibilidade científica e o acesso aberto aos dados gerados no âmbito dos projetos a decorrer nesta IES, em conformidade com os princípios éticos e legais aplicáveis e com os princípios FAIR. Esta declaração estabelece as condições e as diretrizes para o acesso, o compartilhamento e a reutilização dos dados, garantindo que sejam utilizados de forma responsável e em benefício da comunidade científica e da sociedade.

A seguinte tabela apresenta diferentes opções de partilha de dados, incluindo exemplos de formatos e níveis de acessibilidade. Deverá selecionar a(s) opção(ões) que melhor se adequa(m) ao seu projeto, assegurando o cumprimento das diretrizes éticas e científicas aplicáveis.

Disponibilidade de dados	Modelo de declaração de disponibilidade de dados	Política de partilha	Assinale com “x”
Dados disponíveis num repositório público que emite conjuntos de dados com DOIs	Os dados que apoiam as conclusões deste estudo estão disponíveis em [nome do repositório, por exemplo, “pure”] em http://doi.org/[doi] , número de referência [número de referência].	Partilha geral sem pedido	X
Dados abertamente disponíveis num repositório público que não emite DOIs	Os dados que apoiam as conclusões deste estudo estão disponíveis em [nome do repositório] em [URL], número	Partilha geral sem pedido	

Disponibilidade de dados	Modelo de declaração de disponibilidade de dados	Política de partilha	Assinale com “x”
	de referência [número de referência].		
Dados derivados de recursos do domínio público	Os dados que apoiam as conclusões deste estudo estão disponíveis em [nome do repositório] em [URL/DOI], número de referência [número de referência]. Estes dados foram obtidos a partir dos seguintes recursos disponíveis no domínio público: [listar recursos e URLs]	Partilha geral sem pedido	
Dados disponíveis no artigo ou nos seus materiais suplementares	Os autores confirmam que os dados que suportam as conclusões deste estudo estão disponíveis no artigo [e/ou] nos seus materiais suplementares.	Básico, partilhar a pedido	
Dados gerados numa instalação central de grande escala, disponíveis mediante pedido	Os dados em bruto foram gerados em [nome da instalação]. Os dados derivados que suportam as conclusões deste estudo estão disponíveis junto do autor correspondente [iniciais], mediante pedido.	Básico, partilhar a pedido	

Disponibilidade de dados	Modelo de declaração de disponibilidade de dados	Política de partilha	Assinale com “x”
Embargo dos dados devido a restrições comerciais	Os dados que suportam os resultados estarão disponíveis em [nome do repositório] em [URL / ligação DOI] após um embargo de [6 meses] a partir da data de publicação para permitir a comercialização dos resultados da investigação.	Básico, Partilhar a pedido	
Dados disponíveis a pedido devido a restrições de privacidade/éticas	Os dados que sustentam as conclusões deste estudo estão disponíveis mediante pedido ao autor correspondente, [iniciais]. Os dados não estão disponíveis ao público devido a [restrições, por exemplo, o facto de conterem informações que podem comprometer a privacidade dos participantes na investigação].	Básico, Partilhar a pedido	
Dados sujeitos a restrições de terceiros	Os dados que suportam as conclusões deste estudo estão disponíveis [junto de] [terceiros]. Aplicam-se restrições à disponibilidade destes dados, que foram utilizados sob licença para este estudo. Os dados estão disponíveis [através dos	Básico, Partilhar a pedido	

Disponibilidade de dados	Modelo de declaração de disponibilidade de dados	Política de partilha	Assinale com “x”
	autores / no URL] com a permissão de [terceiros].		
Dados disponíveis a pedido dos autores	Os dados que suportam as conclusões deste estudo estão disponíveis junto do autor correspondente, [iniciais do autor], mediante pedido razoável.	Básico, Partilhar a pedido	
Partilha de dados não aplicável - não foram gerados novos dados	A partilha de dados não é aplicável a este artigo, uma vez que não foram criados ou analisados novos dados neste estudo.	-	
Dados não digitais disponíveis	Os dados não digitais que suportam este estudo são conservados em [adicionar local].	Básicos	
Dados não disponíveis devido a restrições [éticas/legais/comerciais]	Devido à natureza da investigação, os dados de apoio [éticos/legais/comerciais] não estão disponíveis.	-	
Dados não disponíveis - consentimento do participante	Os participantes neste estudo não deram consentimento escrito para que os seus dados fossem partilhados	-	

Disponibilidade de dados	Modelo de declaração de disponibilidade de dados	Política de partilha	Assinale com "x"
	publicamente, pelo que, devido à natureza sensível da investigação, os dados de apoio não estão disponíveis.		

O Orientando: Clotilde Apathe Toulouse Data: 10/06/2026

O Orientador: Tiago João Feno Data: 15 / 6 / 2026

O Coorientador: Leonor Feno Data: 15 / 6 / 2026

RESUMO

Os doentes tratados por Carcinoma da Cabeça e Pescoço (CCP) apresentam frequentemente toxicidades orais induzidas pelos tratamentos oncológicos, tais como mucosite oral (MO), xerostomia, dor, disgeusia, trismo, linfedema e disfagia. Estas complicações afetam significativamente a Qualidade de Vida (QdV) e podem comprometer a continuidade terapêutica. A Fotobiomodulação (PBM) surge como uma ferramenta adjuvante com um mecanismo de ação baseia na absorção de energia luminosa por cromóforos intracelulares, ativando vias biológicas envolvidas na produção de adenosina trifosfato (ATP), na modulação da inflamação e na regeneração tecidular.

Objetivo: O objetivo desta revisão foi analisar o papel da PBM na prevenção e no tratamento das toxicidades orais em doentes com CCP com base na literatura e nas recomendações internacionais da Multinational Association of Supportive Care in Cancer/ International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) e da World Association for Photobiomodulation Therapy (WALT).

Materiais e Métodos: Foi realizada uma pesquisa bibliográfica estruturada nas bases de dados PubMed e Cochrane Library. Os estudos foram selecionados, analisados e sintetizados de forma descritiva.

Resultados: Os resultados demonstram que a PBM constitui o tratamento com maior nível de evidência para a MO. Para a xerostomia, dados são promissores, mas sem recomendações oficiais. Para a dor orofacial, a disgeusia, o trismo, o linfedema e a disfagia, a evidência é preliminar e heterogênea.

Conclusão: A PBM apresenta-se como uma abordagem terapêutica versátil, não invasiva, bem tolerada e promissora na abordagem das toxicidades orais. No entanto, a padronização dos protocolos e a realização de ensaios clínicos de grande dimensão continuam a ser necessárias para reforçar a evidência e promover a sua integração na prática clínica.

Palavras-chave: Fotobiomodulação; toxicidades orais; carcinoma da cabeça e do pescoço; mucosite.

ABSTRACT

Patients treated for head and neck cancer (CCP) frequently present with oral toxicities induced by oncological treatments, such as Oral Mucositis (MO), xerostomia, pain, dysgeusia, trismus, lymphedema, and dysphagia. These complications significantly impair quality of life (QdV) and may compromise treatment continuity. Photobiomodulation (PBM) has emerged as an adjuvant therapeutic tool whose mechanism of action is based on the absorption of light energy by intracellular chromophores, activating biological pathways involved in adenosine triphosphate (ATP) production, modulation of inflammation, and tissue regeneration.

Objective: The aim of this review was to analyse the role of PBM in the prevention and treatment of oral toxicities in patients with HNC based on literature and international recommendations from Multinational Association of Supportive Care in Cancer/ International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) e da World Association for Photobiomodulation Therapy (WALT).

Materials and Methods: A structured literature search was conducted in the PubMed and Cochrane Library databases. The studies were selected, analysed, and synthesized descriptively.

Results: The findings demonstrate that PBM constitutes the treatment with the highest level of evidence for MO. For xerostomia, the data are promising but official recommendations are still lacking. Regarding orofacial pain, dysgeusia, trismus, lymphedema, and dysphagia, the available evidence remains preliminary and heterogeneous.

Conclusion: PBM appears to be a versatile, non-invasive, well-tolerated, and promising therapeutic approach for the management of oral toxicities. However, the standardization of protocols and the implementation of large-scale clinical trials remain necessary to strengthen the evidence base and support its integration into clinical practice.

Keywords: Photobiomodulation; oral toxicities; head and neck cancer; mucositis.

ÍNDICE GERAL

ÍNDICE DE FIGURAS	9
LISTA DE ABREVIATURAS.....	13
I- Introdução.....	15
1. Toxicidades orais induzidas por tratamentos oncológicos	15
1.1. Mucosite	16
1.2. Outras toxicidades orais	16
1.2.1. Xerostomia e hipossalivação	16
1.2.2. Dor orofacial.....	17
1.2.3. Disgeusia	17
1.2.4. Trismo e fibrose induzida pela radiação	17
2. Fotobiomodulação	18
2.1. Fotobiomodulação: a evidência científica	20
3. Limitações atuais	20
4. Objetivo.....	21
5. Metodologia	21
II- Fotobiomodulação (PBM).....	25
1. PBM.....	25
1.1. História e evolução	25
1.2. Terminologia	26
2. Mecanismos biológicos e celulares.....	26
2.1. Reações fotoquímicas primárias	27
2.2. Reações fotoquímicas secundárias.....	27
2.2.1. Modulação bioenergética mitocondrial	28
2.2.2. Mensageiros secundários e sinalização redox	28
2.2.3. Sinalização retrógrada e ativação das vias de transcrição	29
2.3. Efeito bifásico da PBM.....	30
3. Benefícios clínicos	31
3.1. Efeito anti-inflamatório e imunomodulador	31
3.2. Efeito analgésico	32
3.3. Efeito cicatrizante, de regeneração celular e tecidual	33
3.4. PBM e tratamento oncológico	34
4. Parâmetros clínicos	35
4.1. Dosimetria.....	35

4.1.1.	Parâmetros dosimétricos	35
4.1.2.	Dispositivos de PBM	37
4.1.3.	Fatores que influenciam a dosimetria	37
4.1.4.	Penetração na cavidade oral	38
4.1.5.	Intra-oral vs extra-oral	38
4.1.6.	Calibração	39
4.2.	Recomendações	39
4.2.1.	Segurança	39
4.2.2.	Contraindicações relativas	40
4.2.3.	Efeitos adversos	41
5.	Áreas de aplicação da PBM	41
III-	<i>Mucosite oral (MO)</i>	43
1.	Definição de MO	43
5.1.	Manifestações clínicas	43
5.2.	Diagnóstico e diagnóstico diferencial	43
5.3.	Consequências clínicas e impacto na QdV	44
5.4.	Fatores de risco	44
5.4.1.	Fatores de risco relacionados com o doente	44
5.4.2.	Fatores de risco relacionados com o tratamento	44
5.5.	Incidência	45
5.6.	MO induzida por RT vs induzida por QT	45
6.	Fisiopatologia	46
6.1.	Fase de iniciação	47
6.2.	Regulação génica e produção de mensageiros	47
6.3.	Fase de amplificação e sinalização	47
6.4.	Fase ulcerativa	47
6.5.	Fase de cicatrização	48
6.6.	Diferenças entre RT e QT	48
7.	Classificação e avaliação clínica	48
7.1.	Escala OMS	49
7.2.	Escala NCI-CTC AE	49
7.3.	Escala RTOG / OMAS	49
8.	Tratamentos atuais da MO	50
8.1.	Medidas preventivas	50
8.2.	Tratamentos sintomáticos	51
9.	PBM no tratamento da MO	51
9.1.	PBM na prevenção da MO	52

9.1.1.	PBM em tratamento preventivo em doentes sob QT isolada	54
9.1.2.	Recomendações MASCC/ISOO	55
9.2.	PBM no tratamento curativo da MO	56
9.3.	Localizações das zonas de PBM.....	58
10.	Limitações	59
IV-	<i>Outras toxicidades orais.....</i>	61
1.	Xerostomia e hipossalivação	61
1.1.	Definição	61
1.2.	Fisiopatologia.....	62
1.2.1.	Xerostomia induzida pela RT	62
1.2.2.	Xerostomia induzida pela QT.....	62
1.3.	Impacto clínico e QdV.....	62
1.4.	Tratamentos atuais	63
1.5.	PBM	63
1.6.	Protocolos e recomendações	65
2.	Dores orofaciais	66
2.1.	Definição e epidemiologia	66
2.2.	Fisiopatologia.....	66
2.3.	Impacto e QdV.....	67
2.4.	Tratamento	67
2.5.	PBM	67
2.6.	Protocolos e recomendações	67
3.	Disgeusia	68
3.1.	Definição e epidemiologia	68
3.2.	Fisiopatologia.....	69
3.3.	Impacto e QdV.....	69
3.4.	Tratamento	69
3.5.	PBM	70
3.6.	Protocolos e recomendações	70
4.	Trismo e fibrose induzida pela radiação.....	70
4.1.	Definição e epidemiologia	70
4.2.	Fisiopatologia.....	71
4.3.	Impacto e QdV.....	71
4.4.	Tratamento	71
4.5.	PBM	72
4.6.	Protocolos e recomendações	72
5.	Linfedema	73

5.1.	Definição, epidemiologia e QdV	73
5.2.	Fisiopatologia.....	73
5.3.	Tratamento	74
5.4.	PBM	74
5.5.	Protocolos e recomendações	74
6.	Disfagia	75
6.1.	Definição e epidemiologia	75
6.2.	Fisiopatologia, QdV e tratamento	75
6.3.	PBM e recomendações	75
7.	Nota sobre a osteorradionecrose	76
V-	<i>Discussão.....</i>	79
1.	Importância do estudo	79
2.	PBM e MO	79
3.	PBM e xerostomia	79
4.	PBM e outras toxicidades.....	80
5.	Pontos fortes e limitações.....	80
6.	Perspetivas futuras	81
VI-	<i>Conclusão</i>	83
VII-	<i>Bibliografia.....</i>	85
ANEXOS		97

INDICE DE FIGURAS

Figura 1: Diagrama PRISMA que ilustra o processo de seleção dos estudos incluídos na revisão da literatura. (29) Licença CC BY 4.0.	23
Figura 2: Níveis de expressão de ROS, do potencial de membrana mitocondrial ($\Delta\Psi_m$) e de ATP em neurónios corticais primários de ratinho irradiados com diferentes fluências de laser, aplicadas a 25 mW/cm ² . Adaptada de (37). Figura autorizada para reprodução na presente dissertação pela licença 6281271122435, data 06/2026.....	30
Figura 3: Mecanismos da PBM. A absorção de luz pela citocromo c oxidase (CCO) desencadeia reações fotoquímicas primárias (absorção do fluxo eletrónico, dissociação do complexo NO–CCO, modulação redox), que iniciam reações fotoquímicas secundárias (produção de ATP, ROS, Ca ²⁺ , NO, cAMP), conduzindo aos efeitos terapêuticos: anti-inflamatório, analgésico e cicatrizante. Figura original, 2025.....	33
Figura 4: Fotografias de MO induzida por RT numa doente do sexo feminino, 3 meses após cirurgia e radioterapia. Erosões orais dolorosas surgidas durante a RT e persistentes, acompanhadas de boca seca. a. bochecha esquerda b. bochecha direita superior c. Bochecha direita inferior d. lábios. Adaptada de (11). Licença CC BY 4.0.	46
Figura 5: Fotografias de MO induzida por QT num doente do sexo masculino em pós-operatório, com 9 meses de tratamento por QT. Erosões extensas nas bochechas e na parte posterior da língua, com crostas espessas no lábio inferior. a. bochecha esquerda b. bochecha direita c. língua d. lábios. Adaptada de (11). Licença CC BY 4.0.	46
Figura 6: Fotografias da evolução da cicatrização de uma MO após tratamento com PBM. Adaptada de (65). Ilustração cuja reprodução na presente tese foi autorizada por um dos autores.....	52
Figura 7: Exemplo de protocolos de aplicação intraoral da PBM no tratamento da MO. Adaptada de (55). Licença CC BY NC ND 4.0.	58
Figura 8: Exemplo de protocolo de aplicação extraoral da PBM no tratamento da MO. Adaptada de (55). Licença CC BY NC ND 4.0.	58

Figura 9: Exemplo de aplicação extraoral da PBM na face e no pescoço durante 60 segundos por ponto. Adaptada de (54). Figura autorizada para reprodução na presente dissertação pela licença 6281260171947, data 06/2026.....	59
Figura 10: Ilustrações das recomendações de aplicação da PBM para a abordagem da xerostomia e da hipossalivação. Adaptada de (8). Ilustração cuja reprodução na presente tese foi autorizada por um dos autores.	65
Figura 11: Ilustrações das recomendações de aplicação da PBM para a abordagem do trismo. Adaptada de (8). Ilustração cuja reprodução na presente tese foi autorizada por um dos autores.	73

INDICE DE TABELAS

Tabela 1: Principais vias de sinalização moduladas pela fotobiomodulação (PBM), as suas funções biológicas e as suas implicações. Fonte: Autora.	29
Tabela 2: Parâmetros da terapia por fotobiomodulação (PTP) necessários para relatórios reprodutíveis. Adaptado de (27). Ilustração cuja reprodução na presente tese foi autorizada por um dos autores.	36
Tabela 3: Resultados dos ensaios clínicos e meta-análises relativos ao tratamento preventivo da MO com PBM em doentes tratados por CCP, com os protocolos utilizados, os parâmetros estudados e os resultados obtidos. Fonte: Autora.	52
Tabela 4: Recomendações de protocolos de PBM emitidas pela WALT 2022 para prevenção da MO (nível de evidência 1). Adaptado de (28). Licença CC BY 4.0.	55
Tabela 5: Protocolos recomendados de terapia de PBM intraoral para a prevenção da MO. Adaptado de (5). Licença CC BY NC ND 4.0.	55
Tabela 6: Resultados dos ensaios clínicos e meta-análises relativos ao tratamento curativo da MO em doentes com CCP, com os protocolos utilizados, os parâmetros estudados e os resultados obtidos. Fonte: Autora.	56
Tabela 7: Recomendações de protocolos de PBM emitidas pela WALT 2022 para o tratamento da MO (nível de evidência 1). Adaptado de (28). Licença CC BY 4.0.	57
Tabela 8: Estudos RCT que avaliam o papel da PBM em doentes com CCP com xerostomia em função do seu tratamento anticancerígeno, com apresentação do estudo, do protocolo utilizado, dos parâmetros estudados e dos resultados obtidos. Fonte: Autora.	64
Tabela 9: Recomendações de protocolos de PBM elaboradas pela WALT 2022 para a abordagem da neuropatia periférica induzida por QT (Nível de evidência 4). Adaptado de (28). Licença CC BY 4.0.	68
Tabela 10: Recomendações de protocolos de PBM elaboradas pela WALT 2022 para a abordagem da disgeusia (Nível de evidência 5). Adaptado de (28). Licença CC BY 4.0.	70

Tabela 11: Recomendações de protocolos de PBM elaboradas pela WALT 2022 para a abordagem do trismo (Nível de evidência 5) e da fibrose induzida pela radiação. Adaptado de (28). Licença CC BY 4.0..... 72

LISTA DE ABREVIATURAS

ADN: Ácido desoxirribonucleico
AKT: Proteína Cinase B
AP-1: Proteína Ativadora 1
ARN: Ácido ribonucleico
ATP: Adenosina trifosfato
cAMP: Adenosina Monofosfato Cíclico
CCO: Citocromo C Oxidase
CCP: Carcinoma da Cabeça e Pescoço
cGMP: Guanosina Monofosfato Cíclico
COX-: Ciclooxygenase
CREB: Proteína de Ligação ao Elemento de Resposta ao cAMP
FDA: Food and Drug Administration
Gy: Gray
HIF-1 α : Fator Induzível por Hipóxia 1 alfa
IEC: International Electrotechnical Commission
IL-: Interleucina
IMRT: Radioterapia de Intensidade Modulada
ISOO: International Society of Oral Oncology
Laser: Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation
LED: Light-Emitting Diode
LLLT: Low Level Laser Therapy
MASCC: Multinational Association of Supportive Care in Cancer
MeSH: Medical Subject Headings
MO: Mucosite Oral
NAALT: North American Association for Photobiomodulation Therapy
NCI-CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NF- κ B: Fator Nuclear kappa B
NO: óxido nítrico
Nrf2: Fator Nuclear Eritroide 2
ODS: Objectivos Desenvolvimento Sustentavel

OMAS: Oral mucositis assessment scale

OMS: Organização Mundial da Saúde

P2: Receptores Purinérgicos do tipo 2

PBM: Fotobiomodulação

PBMT: Photobiomodulation Therapy

PGE2: Prostaglandina E2

PKA: proteína quinase A

QdV: Qualidade de Vida

QRT: Quimiorradioterapia

QT: Quimioterapia

RCT: ensaio clínico randomizado

ROS: espécies reativas de oxigénio

RT: Radioterapia

RTOG: Radiation Therapy Oncology Group

TGF- β : Fator de Crescimento Transformante beta

TNF- α : Fator de Necrose Tumoral alfa

TRPV: Transient Receptor Potential Vanilloid

VAS: Escala Visual Analógica

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

WALT: World Association for Photobiomodulation Therapy

$\Delta\Psi_m$: potencial de membrana mitocondrial

I- Introdução

O CCP é um conjunto de tumores malignos que se desenvolvem nas vias aerodigestivas superiores incluindo a cavidade oral, a faringe, nasofaringe, orofaringe e hipofaringe; a laringe, e os lábios (1).

É o sétimo tumor mais frequente a nível mundial, com impacto significativo que representa um problema de saúde pública. O CCP foi responsável por 480 000 mortes e 940 000 novos casos, segundo o GLOBOCAN 2022. Num estudo recente, estima-se que poderão ocorrer cerca de 600 000 novos casos em 2050, caso a prevalência do CCP se mantenha inalterada em relação a 2022 (1).

O tratamento do CCP inclui geralmente cirurgia, radioterapia (RT), quimioterapia (QT) ou combinações destas terapêuticas. A cirurgia é frequentemente o primeiro tratamento utilizado nos tumores da cabeça, do pescoço e da cavidade oral dependendo da localização do tumor, do seu tamanho, da proximidade com as estruturas ósseas e da profundidade de infiltração (2).

A RT é considerada como o tratamento de primeira linha após a cirurgia para reduzir a taxa de recidiva em CCP (3). Nos estádios avançados da doença, a quimiorradioterapia (QRT) revela-se mais eficaz na preservação dos órgãos (2). Mais recentemente, surgiram novos tratamentos no meio oncológico, como a imunoterapia, com indicações mais amplas e promissoras (4).

Apesar de melhorarem a sobrevivência, estas terapêuticas estão associadas a múltiplas toxicidades, nomeadamente orais, que podem comprometer a qualidade de vida dos doentes e, em alguns casos, levar à interrupção ou modificação do tratamento oncológico (5,6).

1. Toxicidades orais induzidas por tratamentos oncológicos

Os tratamentos oncológicos, como a RT ou a QT, induzem aumentos no risco de cáries e doença periodontal. Os efeitos agudos da QRT incluem toxicidade oral, como MO, infeções, dor neuropática, etc. (7). As toxicidades orais causadas por terapias oncológicas são subdiagnosticadas, subestimadas e subtratadas (2).

As complicações e a sua gravidade variam em função das características tumorais, da intensidade dos tratamentos e do paciente, mas todas elas estão associadas a uma morbidade significativa que pode comprometer o empenho dos pacientes no seu tratamento e deteriorar a sua QdV (8).

1.1. Mucosite

Entre as toxicidades frequentemente encontradas no CCP, a MO é uma das mais comuns. É um processo inflamatório resultante duma lesão tecidual causada por terapêuticas anticancerígenas. É uma complicação locorregional, podendo afetar todo o trato gastrointestinal. Manifesta-se geralmente por atrofia, edema, eritema, ulceração e dor intensa (9).

A incidência da MO pode atingir cerca de 40% dos doentes tratados com QT isolada. A QRT combinada aumenta a frequência, a duração e a gravidade da MO e podendo ultrapassar 70% com terapêuticas intensivas (10).

Os fatores de risco da MO são classificados em fatores relacionados com o doente (higiene oral, hipossalivação, etc.) e fatores relacionados com o tratamento como dose e volume irradiado (11).

O tratamento da MO começa com medidas de suporte, a avaliação regular do paciente e a administração de analgésicos para a dor (5). Até o momento, não existe nenhum tratamento farmacológico ou não farmacológico conhecido capaz de prevenir completamente o aparecimento dos efeitos da MO (12).

1.2. Outras toxicidades orais

Outras toxicidades orais contribuem para os sintomas dos pacientes tratados com terapias anticancerígenas para o CCP.

1.2.1. Xerostomia e hipossalivação

Os tratamentos oncológicos podem provocar xerostomia ou disfunção das glândulas salivares.

Com efeito, as células acinares são sensíveis e, uma vez expostas à radiação da RT ou às toxicidades dos tratamentos QT, surgem lesões que provocam, nomeadamente, uma reação inflamatória e uma diminuição da produção de saliva, por vezes permanente (13).

A xerostomia é uma sensação subjetiva de boca seca que pode estar associada a uma diminuição real da produção das glândulas salivares (14). Os doentes afetados podem apresentar um risco aumentado de infeções bacterianas e cáries dentárias, mas também uma diminuição da QdV, nomeadamente com dificuldades em alimentar-se e em expressar-se (15).

1.2.2. Dor orofacial

A dor associada a tumores e aos tratamentos oncológicos é frequente e pode apresentar-se de diferentes formas para o doente. Tem um impacto real na QdV e constitui um objetivo terapêutico devido à sua complexidade. O seu tratamento atual é temporário, envolvendo nomeadamente a prescrição de anestésicos tópicos, analgésicos sistémicos ou antidepressivos e anticonvulsivantes. A dor pode ser intensa e persistente, exigindo a administração de analgésicos opióides durante e após o tratamento oncológico (16).

1.2.3. Disgeusia

A disgeusia é muito frequente em doentes com CCP. Tem um impacto na QdV quotidiana dos doentes, podendo levar à desnutrição e à perda de peso (6).

Atualmente, as medidas de tratamento da disgeusia são apenas sintomáticas, através de acompanhamento nutricional, de suplementos alimentares ou tratamentos medicamentosos para a gestão da disfunção salivar (17).

1.2.4. Trismo e fibrose induzida pela radiação

O trismo é definido como uma limitação da abertura da cavidade oral, podendo ser causado por um tumor, fibrose, espasmos dos músculos mastigadores ou dor (18). Surge após o tratamento oncológico, mas induz uma diminuição

significativa da QdV dos doentes, tanto nas funções motoras da cavidade oral como na manutenção da higiene oral e da saúde bucodental (7).

Atualmente, as opções de tratamento continuam a ser limitadas; podem ser recomendados exercícios de fisioterapia e, nos casos mais graves, pode ser considerada a cirurgia (18).

Outras complicações orais estão presentes nos doentes com CCP. Nomeadamente alterações clínicas como o linfedema e sintomas funcionais como a disfagia, e traduzem-se num impacto negativo significativo na QdV dos doentes. Por vezes, estas toxicidades manifestam-se tardiamente e são subdiagnosticadas, sendo necessário o seu tratamento.

A fim de responder à frequência e à gravidade destas complicações, foram elaboradas recomendações internacionais para melhorar a sua gestão pelos profissionais de saúde.

As recomendações internacionais são elaboradas por organismos como a MASCC/ISOO, com base em revisões sistemáticas da literatura. Resultam daí recomendações, sugestões ou ausência de recomendações possíveis, com o objetivo de otimizar a prevenção e tratamento das toxicidades orais associadas às terapêuticas oncológicas (5).

Contudo, na maioria dos casos, as estratégias disponíveis baseiam-se sobretudo em cuidados de suporte e tratamento sintomático.

De acordo com o estudo realizado com 294 doentes com CCP, 93,4% apresentaram efeitos adversos associados ao tratamento oncológico. O mais frequente foi a MO, seguido da xerostomia, disfagia, alterações do paladar e infeções fúngicas, observando-se uma deterioração significativa nos domínios físico e social da QdV, com a ansiedade e o humor serem os aspetos mais severamente comprometidos (3).

2. Fotobiomodulação

Neste âmbito, a PBM destaca-se como uma abordagem promissora, amplamente referenciada na literatura contemporânea.

A PBM, também designada por *Low Level Laser Therapy* (LLLT), é uma modalidade de fototerapia que utiliza fontes de luz não ionizante. Os comprimentos de onda utilizados situam-se, geralmente, entre 600 nm e 1000 nm, apresentando uma penetração tecidual adequada para atingir as células-alvo (19).

Trata-se de um processo não térmico, que envolve a absorção da energia luminosa por cromóforos endógenos, desencadeando eventos fotofísicos e fotoquímicos a diferentes escalas biológicas, sem provocar danos térmicos e conduzindo a alterações fisiológicas com benefícios terapêuticos (20).

As mitocôndrias contêm cromóforos, nomeadamente a citocromo c oxidase (CCO), que absorvem luz nos comprimentos de onda do vermelho e do infravermelho próximo. A absorção fotónica conduz a um aumento da atividade da cadeia respiratória mitocondrial (21).

Este processo conduz ao aumento da produção de ATP, à modulação do stress oxidativo e à ativação de vias de sinalização celular que modulam a expressão génica e influenciam os processos de proliferação, diferenciação e migração celular (22).

Estes mecanismos estão associados a um efeito analgésico, cicatrizante e regenerador, bem como à angiogénese (23).

Os doentes com CCP são submetidos a tratamentos oncológicos que induzem inflamação e ativação dos neutrófilos. Os neutrófilos ativados desencadeiam o *respiratory burst*, aumentando significativamente o consumo de oxigénio. Através da enzima NADPH oxidase, convertem o oxigénio em superóxido e posteriormente noutras espécies reativas de oxigénio (ROS) (24).

Estas ROS desempenham normalmente um papel na destruição de agentes patogénicos; quando produzidas em excesso, como durante a QT ou a RT, induzem lesões tecidulares e danos no ácido desoxirribonucleico (ADN), conduzindo à morte celular (25).

A PBM permite reduzir a produção de ROS, induzindo um efeito anti-inflamatório e uma diminuição adaptativa do stress oxidativo (26). Ela apresenta um efeito bifásico dose-dependente, contribuindo para o equilíbrio do sistema redox (22).

A PBM é referida como uma terapia promissora, sendo recomendada pela MASCC/ISOO na sua aplicação para a prevenção de complicações orais em doentes adultos submetidos a RT ou QRT da cabeça e do pescoço (27).

2.1. Fotobiomodulação: a evidência científica

Existe um número considerável de evidências que sustentam a eficácia da PBM na prevenção da MO em doentes submetidos a terapêuticas para o CCP (27). Os avanços recentes na compreensão dos mecanismos de ação e dos parâmetros dosimétricos da PBM têm motivado a investigação da sua aplicação noutras complicações associadas aos tratamentos oncológicos (8).

Foram publicados numerosos estudos que avaliam a capacidade terapêutica da PBM, e essas propriedades tornam-na particularmente adequada para o tratamento das toxicidades orais induzidas pelas terapêuticas anticancerígenas.

3. Limitações atuais

Apesar de vários estudos clínicos sugerirem benefícios da PBM na redução da gravidade e duração de determinadas toxicidades orais, persiste uma grande diversidade de protocolos de aplicação. Esta heterogeneidade limita a transposição dos resultados para a prática clínica diária e dificulta a elaboração de recomendações clínicas uniformes (28).

Do ponto de vista clínico, os doentes submetidos a RT e/ou QT continuam a apresentar uma elevada prevalência de toxicidades orais (7).

Adicionalmente, a literatura científica concentra-se maioritariamente na MO, enquanto outras toxicidades orais frequentes permanecem insuficientemente exploradas, apesar do seu impacto funcional significativo na QdV dos doentes.

Face à insuficiência dos tratamentos convencionais e à emergência da PBM como terapêutica de suporte, a questão do seu papel real na abordagem das toxicidades orais assume particular relevância.

Para além da dimensão clínica individual, a abordagem das toxicidades orais induzidas pelos tratamentos dos CCP insere-se numa perspetiva de saúde global. O conceito *One Health*, que reconhece a interdependência entre a saúde humana e os determinantes ambientais e sociais, sublinha a importância de abordagens terapêuticas sustentáveis, não invasivas e centradas no doente. A PBM, enquanto terapêutica de suporte não invasiva e sem efeitos sistémicos significativos, alinha-se com este objetivo ao reduzir o recurso a tratamentos medicamentosos sintomáticos.

Esta abordagem está igualmente em consonância com os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável, nomeadamente o Objetivos Desenvolvimento Sustentável (ODS) 3 (Saúde de Qualidade e Bem-Estar), através da melhoria da QdV dos doentes, ao oferecer uma estratégia terapêutica acessível e complementar aos cuidados oncológicos convencionais.

4. Objetivo

O objetivo principal desta revisão da literatura é analisar o papel da PBM no tratamento das toxicidades orais em doentes submetidos a tratamentos oncológicos da cabeça e do pescoço, com base em estudos clínicos recentes e nas recomendações internacionais.

5. Metodologia

Uma pesquisa bibliográfica estruturada foi realizada nas bases de dados PubMed e Cochrane Library.

A estratégia de pesquisa foi construída a partir da combinação de palavras-chave relacionados com três eixos principais:

- fotobiomodulação (fotobiomodulação terapêutica, terapia laser de baixa intensidade, fotobiomodulação, laser de baixa intensidade, terapia laser, PBM);

- toxicidades orais (MO, estomatite, síndrome da boca ardente, toxicidades orais, úlceras, xerostomia, disgeusia, dor oral);
- carcinoma da cabeça e do pescoço (neoplasias da cavidade oral, da faringe e da laringe, neoplasias da cabeça e do pescoço, carcinoma da cabeça e do pescoço, cancro da cabeça e do pescoço, cancro oral, cancro da faringe).

A seleção dos artigos foi realizada através da leitura dos títulos e dos resumos numa primeira fase, seguida de uma avaliação detalhada dos textos completos para determinar a elegibilidade final.

Foram incluídos estudos publicados em inglês, francês ou português que abordassem a utilização da fotobiomodulação na prevenção ou no tratamento das toxicidades orais associadas aos tratamentos oncológicos da cabeça e do pescoço. Diferentes tipos de publicações científicas foram considerados, nomeadamente ensaios clínicos randomizados (RCT), estudos clínicos observacionais, séries de casos, revisões sistemáticas e revisões narrativas relevantes para o tema. Estudos pré-clínicos foram igualmente considerados quando contribuíam para a compreensão dos mecanismos de ação da fotobiomodulação.

Os artigos duplicados, bem como as publicações sem acesso ao texto integral, foram excluídos.

Para cada estudo incluído, os dados foram extraídos, analisados e sintetizados de forma descritiva, com o objetivo de avaliar o impacto da PBM na abordagem e no tratamento das toxicidades orais induzidas pelas terapêuticas oncológicas, bem como de identificar as limitações existentes e as perspetivas futuras de investigação neste domínio.

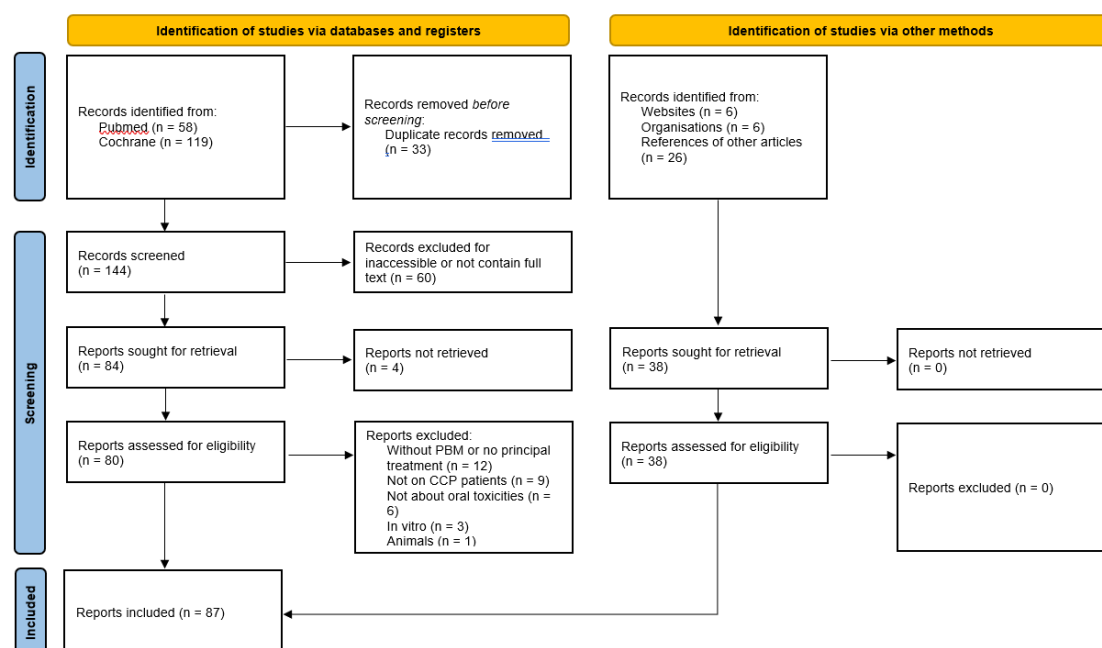


Figura 1: Diagrama PRISMA que ilustra o processo de seleção dos estudos incluídos na revisão da literatura. (29) Licença CC BY 4.0.

A revisão da literatura apresenta a PBM, abordando os seus princípios de funcionamento, os seus mecanismos de ação, bem como o seu campo de aplicações clínicas.

A utilização da PBM na prevenção e no tratamento da MO induzida pelos tratamentos oncológicos da cabeça e do pescoço é desenvolvido com base nos dados clínicos disponíveis e nas recomendações internacionais atuais.

Uma avaliação do papel da PBM na abordagem das restantes toxicidades orais associadas aos tratamentos anticancerígenos permite evidenciar os potenciais benefícios, as limitações dos estudos existentes e as perspetivas clínicas.

II- Fotobiomodulação (PBM)

1. PBM

A terapia por PBM tem vindo a afirmar-se como uma ferramenta terapêutica inovadora em diversos domínios da medicina. Baseia-se na interação da luz com os tecidos biológicos. A luz, constituída por fótons, propaga-se sob a forma de ondas eletromagnéticas. Quando absorvidos, estes fótons induzem alterações fotoquímicas e fotofísicas. Esta estimulação é obtida através de diferentes fontes como lasers e/ou LEDs, que constituem os principais dispositivos na PBM (30).

1.1. História e evolução

A história da PBM remonta a 1903, quando Niels Ryberg Finsen recebeu o Prémio Nobel pelos seus trabalhos sobre fototerapia, nomeadamente no tratamento do *lúpus vulgaris* (31).

A PBM teve início em 1967, quando Endre Mester descobriu o efeito bioestimulador dos lasers de baixa intensidade. Esta terapia passou então a ser designada por LLLT (32).

O mecanismo de ação da PBM foi proposto pela primeira vez por Karu e os seus colaboradores, num estudo sobre o controlo da taxa de síntese de Ácido ribonucleico (ARN) em células tumorais *HeLa* (33).

Em 1990, a NASA descobriu o efeito cicatrizante dos LED nas feridas dos seus astronautas, e foi no início dos anos 2000 que Harry T. Whelan apresentou os seus trabalhos sobre os LED e as suas aplicações médicas em contexto aeroespacial (34).

Desde então, numerosos estudos científicos têm vindo a validar os seus mecanismos de ação e aplicações terapêuticas. Durante a conferência da North American Association for Photobiomodulation Therapy (NAALT) e da World Association for Photobiomodulation Therapy (WALT) de 2014, o termo PBM passou a substituir a designação LLLT.

Atualmente, a PBM é definida como uma terapia que utiliza fontes de luz não ionizante, nomeadamente lasers, LED e luz de banda larga, no espectro visível

e infravermelho. Trata-se de um processo não térmico que envolve cromóforos endógenos (20).

Os cromóforos endógenos são moléculas naturalmente presentes nos tecidos, capazes de absorver determinados comprimentos de onda. Entre os principais, destacam-se a CCO e a hemoglobina (35). Esta interação desencadeia eventos a diferentes escalas biológicas, os quais resultam em benefícios terapêuticos (20).

1.2. Terminologia

O termo *Low-Level Laser Therapy* (LLLT) foi adotado pela *National Library of Medicine* como termo MeSH em 2002 mas tem sido criticado por se limitar ao uso do laser. A partir de 1997, o termo *Photobiomodulation* (PBM) começou a ser utilizado na investigação científica, considerado mais cientificamente preciso. Em 2015, PBM e *Photobiomodulation Therapy* (PBMT) foram incluídos como termo MeSH pela *National Library of Medicine* passando a substituir progressivamente o termo LLLT (36).

2. Mecanismos biológicos e celulares

Embora os avanços experimentais tenham contribuído para aprofundar a compreensão dos efeitos da PBM, os seus mecanismos biológicos e celulares ainda não estão totalmente estabelecidos. Os dados atualmente disponíveis sugerem o envolvimento de várias vias biológicas interligadas, nomeadamente através de interações mitocondriais, reações metabólicas de oxidação redução e regulação transcricional.

Em 1981, Karu *et al* sugeriram que a luz laser visível de baixa intensidade provoca alterações observáveis nos processos bioquímicos celulares, com a participação de biomoléculas que não absorvem diretamente a radiação laser. Os autores demonstraram que os processos observados correspondem provavelmente a reações fotoquímicas secundárias (33).

As reações fotoquímicas primárias correspondem aos eventos imediatos que se seguem à absorção de fótons pelos cromóforos mitocondriais.

2.1. Reações fotoquímicas primárias

A PBM consiste na utilização de luz não ionizante no espectro eletromagnético da luz visível (vermelha) até ao infravermelho próximo, com comprimentos de onda compreendidos entre 600 nm e 1000 nm (19).

Este tratamento baseia-se na capacidade da luz de modificar o metabolismo celular após a sua absorção pelas mitocôndrias, em particular pela enzima IV da cadeia respiratória mitocondrial, a CCO (22).

Os centros metálicos da CCO absorvem luz em diferentes espectros, dependendo do seu estado redox: da forma oxidada, a 404–420, 680 e 825 nm, e da forma reduzida a 450 nm, 620 e 760 nm. Assim, a irradiação da CCO induz uma modulação dependente do estado inicial de oxidorredução, resultando numa interação fotoquímica direta (21).

A CCO catalisa a transferência de eletrões para o oxigénio, formando moléculas de água, e transfere prótons da matriz mitocondrial para o espaço intermembranar. Este gradiente estimula a atividade da ATP sintase, permitindo a produção de ATP (22).

Em condições de hipoxia, a CCO é inibida pela ligação não covalente ao óxido nítrico (NO). A absorção de um fotão de luz vermelha ou infravermelho próximo induz a dissociação do complexo CCO–NO, restabelecendo o acesso do oxigénio ao sítio ativo e melhorando o fluxo de eletrões, a atividade enzimática e a respiração celular (22). O efeito da PBM em células que apresentam concentrações elevadas de NO sugere poderá ser eficaz em células hipoxias.

A irradiação no infravermelho próximo aumenta a atividade da CCO, o que se acompanha de um consumo de oxigénio e da oxigenação da hemoglobina. Existe assim, uma resposta hemodinâmica do aporte de oxigénio e do volume sanguíneo associada à elevada concentração de CCO induzida pela PBM (35).

2.2. Reações fotoquímicas secundárias

A interação dos cromóforos mitocondriais com os fotões de luz constitui o ponto de partida para diferentes reações secundárias, envolvendo diversos mensageiros intracelulares.

2.2.1. Modulação bioenergética mitocondrial

Num estudo *in vivo* realizado em células cerebrais, Huang *et al.* demonstraram que a PBM, aplicada a baixa fluência, promove um aumento significativo do fluxo de ATP e do potencial de membrana mitocondrial ($\Delta\Psi_m$), evidenciando um aumento da função mitocondrial (37). Ao absorver fótons, a CCO aumenta o fluxo de elétrons, o que eleva o $\Delta\Psi_m$ (38).

Para além de aumentar o metabolismo celular, o ATP atua como molécula de sinalização extracelular, ligando-se aos recetores purinérgicos do tipo 2 (P2), que modulam a libertação de reservas intracelulares de cálcio e diversas vias inflamatórias (26)

2.2.2. Mensageiros secundários e sinalização redox

O aumento do $\Delta\Psi_m$ provoca um escape de elétrons para o oxigénio, conduzindo à produção transitória e controlada de ROS (38). Embora frequentemente associadas ao stress oxidativo, as ROS em baixas concentrações atuam como mediadores de sinalização (37).

Em alguns modelos de células submetidas a stress oxidativo, a absorção de luz leva a uma redução na produção de ROS, sugerindo um efeito modulatório dependente do estado redox celular (26).

A PBM influencia também a homeostase do cálcio intracelular. Em particular, modula os canais iónicos *Transient Receptor Potential Vanilloid* (TRPV1) por mecanismos redox, permitindo a entrada de Ca^{2+} na célula (26).

A estimulação da atividade da nitrito redutase da CCO contribui para a produção de NO. O NO, no citosol, ativa a guanilato ciclase solúvel, que produz guanosina monofosfato cíclico (cGMP), envolvido, entre outros processos, na vasodilatação e angiogénese (39).

O ATP, enquanto substrato da adenilato ciclase, permite a produção de adenosina monofosfato cíclico (cAMP), que ativa subsequentemente a proteína quinase A (PKA), implicada na regulação transcricional (22).

2.2.3. Sinalização retrógrada e ativação das vias de transcrição

Estes sinais (ATP, $\Delta\Psi_m$, ROS, Ca^{2+}) induzem uma sinalização retrógrada mitocôndria-núcleo, que informa sobre o estado bioenergético e redox da célula e modula a expressão génica (21).

Deste modo, várias vias de transcrição dependentes do redox são ativadas descritas na tabela 1.

Tabela 1: Principais vias de sinalização moduladas pela fotobiomodulação (PBM), as suas funções biológicas e as suas implicações. Fonte: Autora.

Vias de sinalização	Papel principal	Efeitos da PBM	Envolvimento	Fonte
Fator Nuclear kappa B (NF- κ B)	Fator inflamatório	Inibição da sua ativação	Modulação das citocinas e da resposta inflamatória	(40)
Fator Nuclear Eritroide 2 (Nrf2)	Regulação do stress oxidativo	Transcrição de enzimas antioxidantes	Proteção contra os antioxidantes e a inflamação	(41)
Proteína Ativadora 1 (AP-1)	Regulação da proliferação e diferenciação, migração, collagenase	Modulação da expressão genética	Reparação dos tecidos	(39)
Proteína de Ligação ao Elemento de Resposta ao cAMP (CREB)	Transcrição de genes da sobrevivência neuronal, da memória e da neuroproteção	Ativação da transcrição genética	Proliferação e sobrevivência celular	(26)
Proteína Cinase B (AKT)	Sobrevivência celular e inibição da apoptose	Ativação da via AKT	Proteção contra a apoptose	(42)
Fator Induzível por Hipóxia 1 alfa (HIF-1 α)	Resposta à hipoxia	Ativação indireta através das ROS	Estimulação da angiogénese através do VEGF	(43)

As reações fotoquímicas secundárias correspondem a uma reprogramação adaptativa da célula através de sinalização redox regulada. Podem ter efeitos inibitórios ou estimulantes, mesmo com o mesmo comprimento de onda, apenas utilizando uma densidade de energia mais elevada; este fenómeno é denominado resposta bifásica dependente da dose.

2.3. Efeito bifásico da PBM

O efeito bifásico dose-resposta (também denominado lei de Arndt-Schulz) é um fenómeno característico da PBM, que descreve a variação das respostas celulares em função da dose administrada (37).

Diferentes efeitos são observados em função da dose e do comprimento de onda utilizado (37,44).

Em exposições radiométricas baixas, os mediadores da PBM, como o ATP e o $\Delta\Psi_m$, são aumentados, enquanto as ROS apresentam um aumento transitório e controlado, induzindo mediadores de sinalização celular benéficos (37). Esta estimulação favorece a ativação de vias adaptativas, envolvidas, entre outros, na sobrevivência celular e na regulação da inflamação (22).

Por outro lado, em fluências elevadas, a estimulação excessiva pode conduzir a uma sobrecarga redox, hiperpolarização mitocondrial e produção excessiva de ROS após a ativação de vias citotóxicas. Esta resposta inibe a proliferação celular e pode mesmo induzir apoptose (22).

Estudos sugerem que, com comprimentos de onda iguais e variações da irradiância, observa-se uma alteração nas capacidades de cicatrização. Quando os fibroblastos são irradiados com uma dose baixa ou média, observa-se uma aceleração do crescimento celular que se anula em doses elevadas (37).

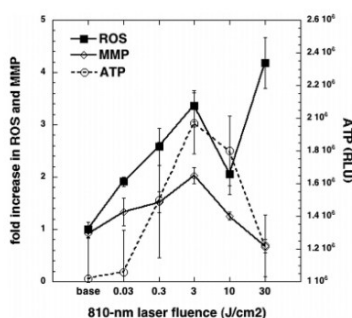


Figura 2: Níveis de expressão de ROS, do potencial de membrana mitocondrial ($\Delta\Psi_m$) e de ATP em neurónios corticais primários de ratinho irradiados com diferentes fluências de laser, aplicadas a 25 mW/cm². Adaptada de (37). Figura autorizada para reprodução na presente dissertação pela licença 6281271122435, data 06/2026.

Em células submetidas a stress oxidativo (hipóxia), a PBM restabelece o $\Delta\Psi_m$ a níveis normais, ao mesmo tempo que reduz as ROS patológicas, evidenciando um efeito adaptativo dependente do estado redox celular (22).

Este comportamento pode ser interpretado segundo o conceito de hormese mitocondrial, segundo o qual uma estimulação moderada da CCO induz uma resposta adaptativa protetora, enquanto um excesso conduz à sobrecarga redox e disfunção celular (22).

O efeito bifásico dose-resposta explica o funcionamento da PBM e demonstra a importância clínica da dosimetria. Uma fluência demasiado baixa pode ser ineficaz, enquanto uma dose excessiva pode ser prejudicial. A otimização dos parâmetros de irradiação permite alcançar os efeitos terapêuticos desejados.

3. Benefícios clínicos

O conjunto destas reações fotoquímicas primárias e secundárias induzidas pela PBM produz efeitos clínicos benéficos nos tecidos e órgãos, nomeadamente efeitos anti-inflamatórios, analgésicos e cicatrizantes, o que tem suscitado um interesse crescente pela PBM.

3.1. Efeito anti-inflamatório e imunomodulador

A PBM é uma terapia não invasiva que contribui, nomeadamente, para a redução da inflamação através de vias redox e imunológicas.

A ativação controlada dos mensageiros secundários, permite a regulação das vias de transcrição NF- κ B e Nrf2, envolvidas nos processos inflamatórios.

A ativação de Nrf2 também induz a expressão de genes anti-inflamatórios, promovendo a produção de interleucina 10 (IL-10), uma das principais citocinas anti-inflamatórias. Em paralelo, a inibição de NF- κ B reduz a transcrição de genes codificadores de citocinas pró-inflamatórias, tais como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), IL-1 β , IL-6 e IL-8 (40).

O aumento do fator de transcrição Nrf2 induzido pela PBM ativa genes antioxidantes, diminui o stress oxidativo e inibe vias pró-inflamatórias como NF-

κB. Observa-se também uma redução na população de células de Langerhans. Estes mecanismos conduzem a uma diminuição da inflamação local (41).

A PBM influencia a atividade de macrófagos, linfócitos e outras células imunitárias, reduzindo a produção de mediadores pró-inflamatórios. Os macrófagos existem sob subpopulações pró-inflamatórias M1 e M2 anti-inflamatórias. A PBM induz a polarização do tipo M1 para o M2, o que reduz a produção de mediadores inflamatórios e favorece a resolução da inflamação. Esta polarização ocorre através da via de sinalização PI3K/AKT/mTOR (45).

3.2. Efeito analgésico

O efeito analgésico da PBM baseia-se em mecanismos periféricos e centrais.

Ao nível periférico, a redução da inflamação diminui a sensibilidade dos nociceptores. A PBM permite a diminuição da síntese de Prostaglandina E2 (PGE2) (envolvida na inflamação) e da expressão das enzimas ciclooxigenase 1 e 2 (COX1 e COX2), mediadores-chave da dor (26).

Atua também na modulação da transmissão nociceptiva através dos canais iônicos TRPV1, induzindo uma hiperpolarização do potencial de membrana neuronal e reduzindo a geração de estímulos dolorosos (26).

A PBM diminui a excitabilidade das fibras nervosas nociceptivas C e Aδ e modula transitoriamente a velocidade de condução nervosa, em parte relacionada com a ação sobre a bomba Na⁺/K⁺-ATPase (46).

Ao nível central, a PBM estimula a libertação de opioides endógenos, nomeadamente β-endorfina e encefalinas, que exercem o seu efeito analgésico ao ligar-se aos recetores opioides periféricos (via macrófagos e linfócitos) e também ao nível central, através do hipotálamo e da hipófise (47).

Através da redução da inflamação, da modulação da transmissão nociceptiva e da libertação de endorfinas, a PBM exerce um efeito analgésico significativo, especialmente no contexto do tratamento de suporte oncológico. De facto, no seu estudo, Finfter *et al.* avaliaram a perceção da dor dos pacientes através de uma escala numérica de classificação, observando uma diminuição imediata da dor em 94% das sessões de PBM (48).

3.3. Efeito cicatrizante, de regeneração celular e tecidual

A PBM promove a cicatrização e a regeneração através da estimulação do metabolismo celular, da proliferação e da angiogénese.

O aumento da produção de ATP melhora a energia celular, estimulando assim o metabolismo celular, particularmente nos processos de proliferação e diferenciação (22).

Através da modulação de AP-1, a PBM remodela a matriz extracelular e regula a síntese de colagénio. Ao estimular a síntese de colagénio, promove a reparação tecidual, exercendo um efeito cicatrizante (39).

O fator de crescimento transformante beta ($TGF-\beta$), presente na matriz extracelular, induz a cicatrização através da produção de colagénio, angiogénese e diferenciação celular (23).

A vasodilatação e a angiogénese são favorecidas pela produção transitória e controlada de NO, bem como pelo aumento de HIF-1 α , ambos ativando a expressão de VEGF (39,43). Estes mecanismos são particularmente relevantes em tecidos hipóxicos e irradiados.

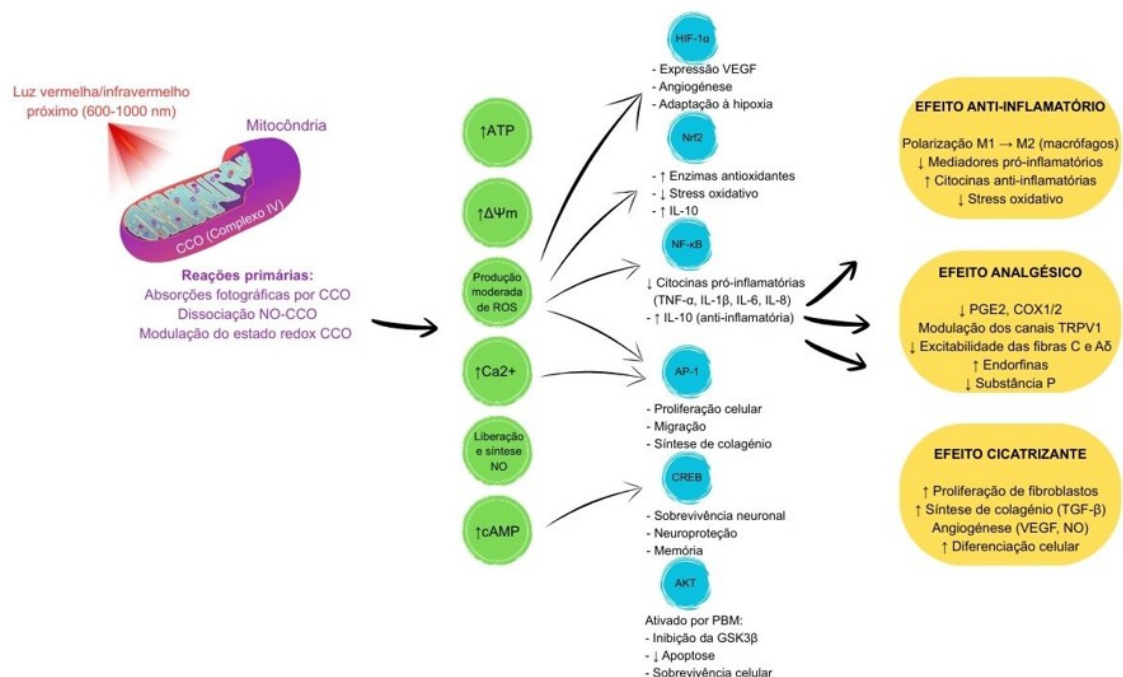


Figura 3: Mecanismos da PBM. A absorção de luz pela citocromo c oxidase (CCO) desencadeia reações fotoquímicas primárias (absorção do fluxo eletrónico, dissociação do complexo NO–CCO, modulação redox), que iniciam reações fotoquímicas secundárias (produção de ATP, ROS, Ca^{2+} , NO, cAMP), conduzindo aos efeitos terapêuticos: anti-inflamatório, analgésico e cicatrizante. Figura original, 2025.

A PBM induz, assim, efeitos clínicos significativos, baseados na cicatrização, modulação da inflamação e controlo da dor.

3.4. PBM e tratamento oncológico

O tratamento oncológico provoca alterações teciduais que aumentam a incidência de toxicidades orais.

Nos tecidos submetidos a RT ou QT, a ativação dos neutrófilos induz um *respiratory burst*, caracterizado por uma produção intensa de ROS (24).

A RT causa lesões nos tecidos da mucosa através de danos no ADN e nas membranas celulares. Estas lesões estão em parte associadas à libertação de ROS durante a irradiação. Esta sobrecarga oxidativa conduz à morte das células epiteliais basais e suprabasais. A produção de ROS desencadeia uma cascata que amplifica a inflamação e favorece a apoptose das células epiteliais (25).

Este stress oxidativo pode também comprometer a função mitocondrial, particularmente a cadeia respiratória, levando a uma diminuição de ATP e comprometendo a regeneração tecidular.

No entanto, como descrito anteriormente, a PBM pode modular estes mensageiros secundários e fatores de transcrição, como Nrf2 (40).

Além disso, os tratamentos oncológicos estão associados a uma remodelação celular e podem induzir uma fibrose através do TGF- β (28). A RT em particular pode provocar uma proliferação anormal de fibroblastos e uma falha na cicatrização (18).

A PBM pode intervir nestes mecanismos patológicos através da estimulação de NO e da ativação de VEGF via HIF-1 α , promovendo vias pró-angiogénicas (39). Pode também reduzir a produção de TGF- β e inibir a proliferação de fibroblastos, modulando assim as respostas fibroblásticas (49).

Neste contexto fisiopatológico, a PBM pode modular determinados mecanismos envolvidos nas toxicidades orais induzidas por tratamentos oncológicos.

4. Parâmetros clínicos

Para estabelecer um protocolo terapêutico rigoroso, é necessário conhecer os dispositivos de PBM, bem como os seus parâmetros clínicos.

4.1. Dosimetria

A intensidade da luz que penetra nos tecidos é influenciada por diversos parâmetros, incluindo a absorção e a difusão. Estes fatores condicionam a profundidade de penetração dos fótons e a distribuição da energia, sendo influenciados pelo comprimento de onda e pelas propriedades ópticas dos tecidos, como o teor de água e de hemoglobina (30).

Isto permite explicar a “janela óptica” tecidual, correspondente ao intervalo de comprimentos de onda em que a absorção pelos cromóforos é compatível com uma penetração suficiente na hemoglobina, na água e nos tecidos. Este intervalo situa-se entre 600 e 1000 nm (21). Esta janela espectral reflete um compromisso entre a absorção pelos cromóforos e a penetração tecidual.

A dose aplicada à superfície não corresponde necessariamente à dose absorvida a nível celular. Assim, a compreensão dos parâmetros ópticos é essencial para garantir a reprodutibilidade dos protocolos (30).

4.1.1. Parâmetros dosimétricos

Além do comprimento de onda, vários parâmetros devem ser considerados para definir a utilização da PBM.

O primeiro parâmetro é a irradiância, que representa a potência luminosa, expressa em W/cm^2 . Geralmente situa-se em gamas baixas (algumas dezenas de mW/cm^2). Deve ser indicada juntamente com o tempo de exposição do tecido à luz, geralmente da ordem de 30 a 60 segundos por ponto de irradiação (49).

A frequência e a duração total do tratamento devem ser determinadas (50).

A fluência é também um parâmetro essencial para a utilização da PBM. Representa a energia luminosa total recebida por unidade de superfície pelo tecido, expressa em Joules (J/cm^2) (50).

A noção de fluência fotónica (p.J/cm^2) também é utilizada com o Einstein (E). Corresponde a um mol de fótons e representa uma fluência fotónica com 810 nm como comprimento de onda de referência. Permite a compatibilidade das recomendações em função dos comprimentos de onda. É um dos parâmetros padrão para a elaboração das recomendações de dosagem da WALT (51).

A fluência é mais simples e fácil de medir sendo um padrão clínico, enquanto o Einstein é mais fundamental do ponto de vista biológico.

A distância entre a fonte luminosa e o tecido alvo é igualmente importante nos protocolos, pois pode influenciar a irradiância. É necessário medir a irradiação, o tamanho do feixe e as condições de aplicação (50).

As fontes luminosas podem ser contínuas ou pulsadas. Quando o modo pulsado é utilizado, a radiação máxima deve ser definida juntamente com a frequência dos pulsos e os tempos de ativação/desativação (19).

Muitos estudos relatam uma falta de precisão na descrição dos protocolos, o que compromete a reprodutibilidade dos ensaios clínicos (19).

No guia de prática clínica elaborado pela MASCC/ISOO para o tratamento da MO após terapias oncológicas, é exigida uma lista de parâmetros para a utilização de estudos ou relatórios reprodutíveis.

Tabela 2: Parâmetros da terapia por fotobiomodulação (PTP) necessários para relatórios reprodutíveis. Adaptado de (27). Ilustração cuja reprodução na presente tese foi autorizada por um dos autores.

- (1) Device setting- user-determined:
 - i. Critical
 - 1. Irradiance/power density (mW/cm^2)
 - 2. Fluence/energy density (J/cm^2)
 - 3. Time per site (sec)
 - ii. Required if the "critical" parameters listed in "(1)i" are not all reported
 - 1. Spot size (cm^2)
 - 2. Distance from the tissue (cm^2)
 - 3. Power/intensity (mW)
 - 4. Energy (J)
 - iii. Advised
 - 1. Mode of operation - (continuous/pulsed)
 - 2. Duty cycle (%)
 - 3. Frequency (Hz)
- (2) Device setting- machine-determined:
 - i. Wavelength (nm)
 - ii. Beam divergence
- (3) Delivery mode parameters:
 - i. Stationary/motion
 - ii. Distance from the tissue
 - iii. Number of sites
- (4) Treatment parameters
 - i. Number of sessions
 - ii. Timing compared to the anti-cancer therapy
 - iii. Anatomical location

4.1.2. Dispositivos de PBM

Existem diferentes tipos de lasers e LEDs utilizados na PBM, que variam de acordo com o meio ativo, a escolha do meio depende do efeito desejado. Estes lasers e LEDs apresentam-se sob várias formas: dispositivos LED convencionais, diodos orgânicos eletroluminescentes, fibras ópticas, lentes de contacto, entre outros. Dependendo da zona a tratar e do efeito pretendido, diferentes dispositivos são utilizados (30).

Apesar das suas diferenças, foram demonstradas performances equivalentes entre LEDs e lasers, destacando-se o menor risco associado aos LEDs em termos de segurança (22). No entanto, para a aplicação em tecidos profundos, o laser mantém uma vantagem.

É, portanto, essencial definir claramente o objetivo do tratamento para escolher o laser mais adequado e o tipo de espectro necessário.

4.1.3. Fatores que influenciam a dosimetria

Diversos fatores podem influenciar a dosimetria na PBM. Os seus efeitos dependem dos parâmetros dosimétricos, mas também do tipo de células (44).

As características anatómicas e histológicas dos tecidos irradiados afetam a dosimetria. Por exemplo, os coeficientes de absorção e difusão da melanina são mais elevados, o que reduz a profundidade de penetração, evidenciando que a cor da pele deve ser considerada na elaboração do protocolo clínico (30).

Fatores celulares podem igualmente influenciar o efeito da PBM nos tecidos expostos. A localização das células no campo de exposição, o tipo celular e o seu estado molecular ou redox modulam a resposta biológica à PBM (28).

A *Food and Drug Administration* (FDA) destaca que a resposta terapêutica pode ser influenciada pela idade do paciente, sexo, tipo de pele e região anatómica tratada (52).

A variabilidade interindividual justifica a adaptação personalizada dos protocolos. Dispositivos equipados com sensores ópticos e sistemas de controlo permitem ajustar a irradiância e a fluência de acordo com as características do tecido irradiado, melhorando a precisão terapêutica (30).

4.1.4. Penetração na cavidade oral

A mucosa oral apresenta diferentes graus de queratinização, várias profundidades e distintos níveis de vascularização. Todos estes parâmetros podem influenciar a qualidade da penetração da luz.

Sob tratamento oncológico, alterações microvasculares podem modificar as propriedades ópticas locais, como a concentração de hemoglobina, afetando a difusão tecidular.

Assim, a localização das lesões e o estado do tecido irradiado devem ser considerados para não comprometer a eficácia terapêutica da PBM.

4.1.5. Intra-oral vs extra-oral

A aplicação da PBM pode ser intraoral ou extraoral, consoante a localização das lesões, a acessibilidade anatômica e o objetivo terapêutico.

A aplicação intraoral foca-se nos tecidos-alvo e minimiza a perda de energia devido à difusão tecidular. A aplicação extraoral permite atingir estruturas como as glândulas salivares e é também utilizada de forma preventiva (28).

Na prática, em intra-oral, estudos demonstraram uma diferença significativa no atraso do aparecimento da MO e na QdV (53,54), com redução da dor e da toma de medicação (54) ou melhoria significativa da sialometria (53).

Outros estudos salientaram a eficácia do protocolo de PBM extraoral, sem encontrar diferenças significativas entre os grupos que utilizavam apenas PBM intraoral e os grupos que utilizavam PBM intra + extraoral (55,56). Além disso, a PBM extraoral mostrou diferença significativa na capacidade de deglutição e melhoria do paladar (56).

Até ao momento, não existe consenso na literatura quanto à superioridade da aplicação de PBM por via intraoral ou extraoral. A abordagem intraoral permite direcionar mais precisamente as lesões e a abordagem extraoral pode ser aplicada mesmo em caso de trismo ou limitação da abertura bucal. Estas duas abordagens são frequentemente complementares e o protocolo deve ser adaptado ao doente.

4.1.6. Calibração

A utilização de instrumentos devidamente calibrados constitui um ponto crítico na PBM.

A ausência de calibração é uma das principais fontes de heterogeneidade na literatura. Podem existir diferenças significativas entre os parâmetros anunciados pelos fabricantes e aqueles realmente entregues. Para este problema, existem diversos aparelhos como espectroradiômetros (para medir o comprimento de onda), dosímetros ou sensores ópticos (para medir a irradiância na superfície do tecido), que permitem verificar os parâmetros reais de emissão (19).

Na prática clínica, deve ser realizado uma manutenção e controlo regular destes parâmetros (49).

4.2. Recomendações

Atualmente, não existem recomendações europeias oficiais sobre normas de segurança e utilização da PBM.

No entanto, a FDA e a WALT publicaram recomendações gerais de segurança e de contraindicações da PBM (28,52). As recomendações da MASCC/ISOO reconhecem a PBM como um tratamento recomendado para a MO em pacientes com CPP após tratamento anticancerígeno (5,27).

Estas orientações sublinham a importância de respeitar os protocolos e parâmetros de irradiação definidos.

4.2.1. Segurança

Sendo um aparelho com fins terapêuticos, qualquer dispositivo de PBM deve cumprir a regulamentação vigente. Na Europa, deve possuir a marcação CE médica e estar em conformidade com o Regulamento UE 2017/745.

Os dispositivos a laser são também classificados de acordo com a norma da International Electrotechnical Commission (IEC) 60825-1. Como se trata de um dispositivo médico, os lasers utilizados na PBM devem ainda cumprir a norma IEC 60601-2-22 (57).

Na PBM, os lasers utilizados são frequentemente classe 3B e 4, apresentando risco ocular, o que torna obrigatório o uso de proteção ocular (58). Devem ainda ser tomadas precauções em áreas cutâneas com sensibilidade anormal e evitar a infiltração de líquidos no equipamento (52).

Além disso, é necessária uma anamnese completa do paciente antes do início de qualquer tratamento, de modo a identificar fatores de risco.

É essencial cumprir rigorosamente os protocolos e garantir que seja manipulado por um profissional de saúde treinado nesta tecnologia (50).

4.2.2. Contraindicações relativas

Não existem contraindicações absolutas estabelecidas, mas certas situações exigem precaução.

Devido à falta de ensaios clínicos em crianças, a utilização da PBM na população pediátrica continua a ser discutida e deve ser avaliada com rigor (50).

O uso da PBM durante a gravidez não é recomendado devido à escassez de dados disponíveis. Deve-se evitar a aplicação direta de lasers sobre tumores ativos, próximos de lesões cancerígenas ou em presença de infecção ativa não tratada (52). Contudo, a PBM é amplamente utilizada na oncologia de suporte ou seja, o conjunto de cuidados e apoios necessários aos doentes durante e após a doença. Estes são prestados em conjunto com os tratamentos específicos contra o cancro.

A PBM é desaconselhada em pacientes fotossensíveis, com fotodermatose ou a fazerem tratamentos medicamentosos fotossensíveis (50,52).

Recomenda-se vigilância especial em pacientes com doença autoimune ou doença vascular não controlada (52).

No entanto, estas recomendações devem ser encaradas mais como medidas preventivas devido à falta de estudos, do que como contraindicações absolutas.

4.2.3. Efeitos adversos

Embora a PBM seja considerada não invasiva, podem ocorrer alguns efeitos adversos. Estes são geralmente leves, temporários e desaparecem espontaneamente. Podem manifestar-se como sensação de desconforto ou eritema (50). A monitorização do paciente durante e após a sessão é essencial para identificar precocemente possíveis efeitos adversos e ajustar os protocolos.

A diversidade de parâmetros e fatores que influenciam a PBM, a variabilidade individual e a ausência de indicações claras sobre medidas de segurança e contraindicações clínicas evidenciam a complexidade da PBM e a necessidade de recomendações oficiais para a sua utilização.

5. Áreas de aplicação da PBM

Atualmente, a PBM é estudada e utilizada em diversos domínios da medicina devido aos seus múltiplos efeitos anti-inflamatórios, analgésicos e cicatrizantes.

Clinicamente é uma técnica explorada em neurologia, dermatologia, oftalmologia, medicina estética, medicina desportiva e fisiologia. Consoante a patologia, são vários os potenciais benefícios da PBM (50). Os resultados são promissores, mas frequentemente limitados a estudos pré-clínicos ou ensaios piloto. A sua utilização em algumas patologias, como doenças neurodegenerativas, desperta interesse mas permanece experimental.

Na medicina dentária, a PBM é multidisciplinar. É utilizada em endodontia e periodontologia, com o objetivo de reduzir a inflamação e acelerar a cicatrização. Em cirurgia oral, implantologia e ortodontia, contribui para a redução da dor, melhoria da cicatrização e promoção da regeneração tecidual (59).

A heterogeneidade dos protocolos continua presente, limitando a padronização das aplicações na prática clínica.

Em oncologia, diversos estudos demonstram a eficácia da PBM nos cuidados de suporte (27). Atualmente, a PBM está recomendada na prevenção e no tratamento precoce e tardio da MO (5). Permite também tratar toxicidades orais induzidas por terapias anticancerígenas (49,60).

No contexto oncológico, esta questão é particularmente relevante. Ao ativar vias de sinalização intracelular implicadas na proliferação e sobrevivência celular, a PBM beneficia a reparação tecidual. No entanto, algumas vias como HIF-1 α ou Akt, também estão envolvidas na progressão tumoral (61).

Estudos em modelos animais mostraram que a PBM pode favorecer a proliferação tumoral. Apesar de algumas pesquisas recentes indicarem efeitos inibitórios sobre o crescimento tumoral. Devido à heterogeneidade dos resultados, a aplicação direta em lesões tumorais ativas não é atualmente recomendada (61). Alguns estudos avaliaram o efeito bioestimulante em linhagens de carcinoma espinocelular da cabeça e do pescoço em pacientes tratados com RT ou QT, mostrando que a proliferação celular segue um padrão dose-dependente (62).

Apesar de se observar aumento da proliferação em algumas células tumorais animais, essas condições ocorreram aplicando-se diretamente sobre células ativas, e numerosos ensaios clínicos com acompanhamento dos pacientes demonstraram o contrário (28).

Seguindo os protocolos recomendados para a MO, a PBM permite reduzir a viabilidade celular (teste de vermelho neutro), induzir apoptose (teste BrdU) e diminuir a capacidade de migração (teste *scratch assay*) das células tumorais (44). São necessárias investigações adicionais.

A MASCC/ISOO recomenda a PBM para MO em pacientes CCP submetidos a oncoterapias, e a WALT reforça que a PBM em oncologia de suporte deve ser usada respeitando os protocolos estabelecidos. Estas recomendações salientam que o profissional deve informar o paciente sobre os riscos potenciais (5).

Assim, perante a heterogeneidade de aplicações e protocolos descritos na literatura, o papel da PBM no tratamento das toxicidades orais em oncologia apresenta um nível de evidência mais estruturado.

Entre as complicações orais associadas a terapias anticancerígenas, a MO constitui a indicação mais documentada para a PBM. A sua recorrência e impacto na QdV dos pacientes são um desafio em doentes com CCP.

Neste contexto, a PBM tem sido objeto de estudos destinados a prevenir ou reduzir a gravidade desta complicação e melhorar a QdV dos pacientes.

III- Mucosite oral (MO)

1. Definição de MO

Entre as toxicidades orais induzidas pelo tratamento anticancerígeno no CCP, a MO é uma toxicidade importante, frequente e bem documentada.

O termo MO provém da raiz «muco», em referência às mucosas, e do sufixo «ite», que designa uma inflamação.

É definida como uma inflamação da mucosa oral resultante de um tratamento anticancerígeno e manifesta-se geralmente por um espessamento branco e filiforme da mucosa e pela formação de uma pseudomembrana. Quando esta membrana se desprende, o tecido subjacente fica exposto e manifesta-se sob a forma de lesões atróficas, tumefação, eritema e ulceração (9).

Pode envolver a totalidade do trato gastrointestinal (2). A sua gravidade é mais marcada na mucosa oral menos queratinizada (superfície da língua).

5.1. Manifestações clínicas

A MO manifesta-se clinicamente por eritema, podendo incluir ulcerações da mucosa. Surge geralmente 7 a 10 dias após o início do tratamento. Está frequentemente associada a complicações como sensação de queimadura e dor intensa, mas também perda de apetite, xerostomia, disfagia, perda do paladar, náuseas, vômitos e perda de peso (12).

5.2. Diagnóstico e diagnóstico diferencial

O diagnóstico da MO é feito através de critérios característicos da doença, como antecedentes de tratamento anticancerígeno, lesões típicas de MO nas mucosas orais e correlação entre os tratamentos e o aparecimento das lesões (11).

Numerosas lesões, frequentemente de natureza herpética (líquen plano erosivo, úlceras aftosas recorrentes herpetiformes, gengivoestomatite herpética, etc.), podem assemelhar-se a uma MO, tornando necessário o diagnóstico diferencial. Pode ser necessário realizar culturas bacterianas ou fúngicas devido à

diminuição da função imunitária e ao aumento do risco de infecção nos doentes com CCP (11).

5.3. Consequências clínicas e impacto na QdV

A MO está associada a dor intensa que exige aumento do recurso a analgésicos, bem como a perturbações da alimentação e da deglutição, podendo mesmo conduzir a nutrição entérica ou parentérica. Pode aumentar o risco de infeções e levar à interrupção ou mesmo à suspensão do tratamento anticancerígeno. Nos doentes com MO gastrointestinal, pode manifestar-se por náuseas, vômitos, cólicas, distensão abdominal, diarreia e dor anal (5).

5.4. Fatores de risco

Os fatores de risco podem ser definidos em função do doente ou do tratamento.

5.4.1. Fatores de risco relacionados com o doente

Os fatores de risco relacionados com o doente incluem antecedentes de MO após tratamento oncológico, má higiene ou maus hábitos de saúde oral, diminuição da secreção salivar e presença de doença sistémica não controlada (11). A idade e o sexo do doente são fatores de risco debatidos na literatura.

Existem também comorbilidades como imunodeficiência, diabetes, doença renal, presença de doença periodontal, estado nutricional do doente, microflora oral e consumo de álcool ou tabaco (2).

5.4.2. Fatores de risco relacionados com o tratamento

Em primeiro lugar, os doentes com CCP são muito frequentemente polimedicados e vários medicamentos podem contribuir para o desenvolvimento da MO, nomeadamente fármacos anticolinérgicos ou antidepressivos que contribuem para a xerostomia, a qual aumenta a incidência de MO (10).

A MO é uma toxicidade dose-dependente. Conforme o tratamento seja RT, QT ou QRT, a incidência de MO varia. A forma de administração, o modo, a dose, a

duração e a irradiação são fatores a ter em conta (11). Campos amplos de RT geram mais MO do que a RT local. Da mesma forma, alguns agentes-alvo, como os inibidores do recetor do fator de crescimento epidérmico, do alvo mamífero da rapamicina e os inibidores da tirosina cinase, estão associados a maior toxicidade mucosa (2).

Alguns agentes de QT podem aumentar o risco de MO, como o metotrexato e o etopósido (10).

5.5. Incidência

As doses padrões de QT estão associadas a um risco estimado de 40% de desenvolver MO; as altas doses de QT associam-se a uma incidência aproximada de 70 a 80% de MO de grau 3 ou 4; e mais de 60% dos doentes que recebem RT padrão desenvolvem MO (todos os graus incluídos). A QRT concomitante aumenta os graus de gravidade da MO, com uma incidência que varia entre 50% e 100% dos doentes, consoante o protocolo (2).

Em função do tratamento administrado e do protocolo utilizado, o aparecimento de MO varia. Por exemplo, 90% dos doentes tratados com RT sistémica desenvolvem MO, enquanto esta é observada em 33% dos doentes submetidos a RT local. A incidência mais baixa observa-se com RT de intensidade modulada (IMRT) (11).

5.6. MO induzida por RT vs induzida por QT

Existem também diferenças entre a MO induzida por RT e a induzida por QT.

A MO induzida por RT é geralmente mais progressiva e está frequentemente associada à dose cumulativa de RT; surge com doses em torno de 15 Gray (Gy) e atinge o seu máximo aos 30 Gy (9). Persiste durante mais tempo, podendo apresentar lesões até dois anos após o fim do tratamento. As manifestações clínicas são variadas e podem estender-se para além do campo irradiado. Recentemente, o desenvolvimento da IMRT permitiu reduzir a incidência de MO observada. A IMRT é uma forma avançada de RT de alta precisão que permite

irradiar os tumores de forma direcionada, minimizando simultaneamente a exposição dos tecidos saudáveis circundantes (11).

A MO induzida por QT começa geralmente 4 a 7 dias após o início do tratamento. Está correlacionada com a toxicidade hematológica e atua em tecidos de renovação rápida; tende, portanto, a ser mais aguda, mas atinge o pico às duas semanas (9). Limita-se geralmente aos tecidos de mucosa não queratinizada (palato mole, mucosa jugal, bordo da língua, pavimento oral, etc.) (63).

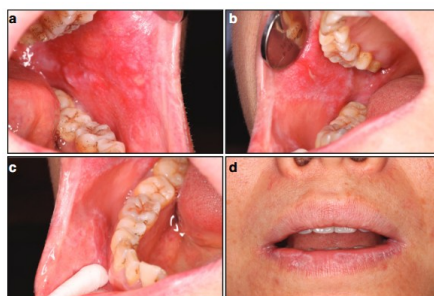


Figura 4: Fotografias de MO induzida por RT numa doente do sexo feminino, 3 meses após cirurgia e radioterapia. Erosões orais dolorosas surgidas durante a RT e persistentes, acompanhadas de boca seca. a. bochecha esquerda b. bochecha direita superior c. Bochecha direita inferior d. lábios. Adaptada de (11). Licença CC BY 4.0.

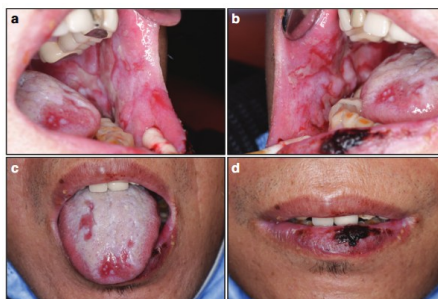


Figura 5: Fotografias de MO induzida por QT num doente do sexo masculino em pós-operatório, com 9 meses de tratamento por QT. Erosões extensas nas bochechas e na parte posterior da língua, com crostas espessas no lábio inferior. a. bochecha esquerda b. bochecha direita c. língua d. lábios. Adaptada de (11). Licença CC BY 4.0.

6. Fisiopatologia

A MO apresenta duas formas de fisiopatologia: a forma diretamente induzida pelos tratamentos anticancerígenos, em que as células epiteliais desencadeiam alterações ou mesmo morte celular, e a forma indireta induzida pela invasão de bactérias Gram-negativas ou de espécies fúngicas (*candida albicans*, ...) (10,11).

Ambas as formas seguem um modelo fisiopatológico em 5 fases.

6.1. Fase de iniciação

Imediatamente após a exposição aos tratamentos, observam-se lesões do ADN nas células basais epiteliais e submucosas e quebras de dupla cadeia do ADN das células endoteliais (11). O aumento das ROS induz lesão celular e stress oxidativo (64). Esta fase representa uma janela de intervenção terapêutica.

6.2. Regulação génica e produção de mensageiros

Como referido anteriormente, as ROS ativam numerosos fatores de transcrição, incluindo NF- κ B (43).

Estes fatores de transcrição aumentam o stress oxidativo, a inflamação e a morte celular. A mucosa começa a tornar-se eritematosa e pode revelar-se dolorosa para o doente (64). Além disso, observa-se um aumento dos fibroblastos, que perturbam a matriz de colagénio e favorecem a propagação dos fatores inflamatórios para camadas mais profundas do tecido mucoso. Ativam os macrófagos presentes que produzem citocinas responsáveis, nomeadamente, pela dilatação dos vasos sanguíneos (63).

6.3. Fase de amplificação e sinalização

Estes mediadores provocam lesões tecidulares e geram retroação sobre os elementos de regulação, o que favorece o fenómeno de amplificação da MO.

Microrganismos patogénicos e detritos pós-apoptóticos ativam o sistema imunitário e a via NF- κ B (11). Essa ativação ativa o TNF- α (fator de necrose tumoral), que por sua vez também ativa o NF- κ B. Induz o aumento de fatores que conduzem à apoptose das células epiteliais e à destruição da mucosa (64).

6.4. Fase ulcerativa

Este ciclo contínuo de amplificação provoca lesões graves nos tecidos epiteliais e a integridade da mucosa fica comprometida. Ficam então expostas terminações nervosas, causando dor nos doentes, que pode ser incapacitante, nomeadamente para a higiene oral (64).

As úlceras formadas à superfície da mucosa são colonizadas pela flora microbiana oral e estas bactérias libertam agentes patogénicos tóxicos que infiltram os tecidos. Estimulam células inflamatórias, nomeadamente linfócitos, macrófagos e neutrófilos, que induzem fatores pró-inflamatórios e pró-apoptóticos. Nos casos graves, pode mesmo observar-se infeção sistémica (11).

6.5. Fase de cicatrização

A fase de cicatrização começa cerca de 2 a 3 semanas depois nos doentes não mielodeprimidos que não recebem qualquer outro tratamento (63).

O potencial de cicatrização e reparação é ativado através da proliferação dos queratinócitos e da migração das células epiteliais. Isto permite restabelecer a continuidade do epitélio mucoso (64). Este processo também permite manter o equilíbrio redox e remodelar a ecologia microbiana oral (11).

Consoante a extensão da lesão, a mucosa pode apresentar-se pálida, atrofica e menos elástica; algumas úlceras profundas podem nunca cicatrizar e evoluir para necrose (63). O genoma do novo epitélio mucoso é diferente do original e pode diminuir a tolerância ao tratamento (11).

6.6. Diferenças entre RT e QT

Embora partilhem mecanismos fisiopatológicos comuns, observam-se algumas diferenças entre a MO induzida por RT e a induzida por QT.

A QT atua por efeito citotóxico sistémico; altera então a flora microbiana, a composição da saliva e a maturação epitelial. Esta lesão é aguda, mas raramente persiste. A RT é mais progressiva e pode afetar não só as células epiteliais, mas também as glândulas salivares e os fibroblastos. Estes danos podem ser definitivos (63).

7. Classificação e avaliação clínica

As organizações internacionais estabeleceram classificações para simplificar a identificação do estágio da MO.

7.1. Escala OMS

A escala da Organização Mundial da Saúde (OMS) divide-se em 4 graus e integra alterações mucosas, dor e funcionalidade (2).

O grau 0 corresponde à ausência de mucosite; o grau I corresponde à presença de úlcera indolor ou com sensibilidade ligeira; o grau II corresponde à presença de eritema doloroso ou de úlceras que não impedem a alimentação do doente. O grau III define-se por ulceração confluyente que impede a alimentação sólida e o grau IV caracteriza-se por sintomas graves que exigem alimentação assistida por via entérica (63).

7.2. Escala NCI-CTC AE

Os *Common Terminology Criteria for Adverse Events* do *National Cancer Institute* (NCI-CTCAE) avaliam-se com base nos resultados do exame oral e na capacidade funcional. Fornecem mais informação, mas são mais complexos (2).

A escala vai também de 1 a 5: o nível 1 corresponde à ausência de dor ou a dor ligeira associada a úlceras ou eritema; o nível 2 representa eritema doloroso, edema ou úlcera, mas com possibilidade de alimentação; o nível 3 corresponde a dor intensa que compromete a alimentação por via oral; o nível 4 implica necessidade de alimentação parentérica ou entérica e consequências graves; e o grau 5 corresponde à morte relacionada com a toxicidade do tratamento (10).

Esta escala aplica-se mais a doentes submetidos a QRT (11).

7.3. Escala RTOG / OMAS

Existe também uma classificação do *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) que inclui uma avaliação por um profissional de saúde e uma autoavaliação do doente (2).

É avaliada de 0 a 4: a ausência de lesão é classificada como 0, a presença de eritema como 1, a mucosite em placas como 2, a mucosite fibrinosa como 3 e a hemorragia e necrose como 4 (10). O RTOG classifica ainda fases agudas (1 a 3 meses) ou tardias (após 3 meses) e aplica-se mais a doentes com RT (11).

A *Oral Mucositis Assessment Scale* (OMAS) é semiquantitativa e permite avaliar as lesões (úlceras e eritema) em cada local afetado (2).

8. Tratamentos atuais da MO

Atualmente, os tratamentos da MO estão mais orientados para a prevenção ou tratamento dos sintomas do que para a MO em si (12).

8.1. Medidas preventivas

O tratamento da MO começa com medidas de suporte, nomeadamente o uso de uma escova de dentes de cerdas macias, uma higiene dentária adequada e o cumprimento dos protocolos de higiene oral, bem como a realização de cuidados dentários antes do tratamento anticancerígeno, de modo a evitar infeções. Aconselha-se também uma alimentação equilibrada (11).

A MASCC/ISOO elabora orientações de prática clínica para a MO após tratamento oncológico dirigido.

Para a prevenção, recomendam benzidamina como anti-inflamatório, PBM e crioterapia em determinadas condições. No que respeita a antimicrobianos, agentes de revestimento, anestésicos e analgésicos, existe uma lista estabelecida. Recomendam igualmente o fator de crescimento dos queratinócitos 1 (KGF-1) e o fator estimulador das colónias de granulócitos e macrófagos. Entre os agentes naturais ou diversos, recomendam nomeadamente glutamina, mel, vitamina E e pilocarpina. (5).

Na abordagem da MO em doentes tratados com imunoterapia, recomenda-se o uso de agentes tópicos esteroides para a dor, ou morfina tópica em segunda linha, uma boa higiene oral e, como tratamento não farmacológico, várias modalidades incluindo PBM e hipnose (4).

Na MO pós-terapêutica oncológica dirigida, o tratamento de primeira linha baseia-se nomeadamente em corticoides tópicos para reduzir a inflamação e acelerar a cicatrização, anestésicos locais para controlo da dor ou, em caso de lesões graves, injeções locais de corticoides (60).

8.2. Tratamentos sintomáticos

Uma vez a MO estabelecida, são dadas indicações aos doentes para reduzir o desconforto e a dor. Entre estas, incluem-se recomendações dietéticas como evitar alimentos ácidos ou demasiado quentes. São também dadas orientações de higiene oral através de protocolos, nomeadamente para manter um meio oral adequado, evitar infeções e prevenir a secura. Por fim, podem ser administrados tratamentos tópicos, como sucralfato ou anestésicos locais (10).

Para além de um seguimento rigoroso da higiene oral, podem ser administrados medicamentos para melhorar a cicatrização, nomeadamente o fator estimulador das colónias de granulócitos e macrófagos. É igualmente importante controlar as doenças sistémicas e a PBM também é recomendada (11).

Apesar da diversidade de abordagens disponíveis, nenhum permite prevenir completamente o aparecimento da MO ou tratar eficazmente as lesões estabelecidas, continua a ser essencialmente sintomática.

9. PBM no tratamento da MO

A PBM surge assim como uma abordagem terapêutica pertinente para a MO.

Como referido anteriormente, a PBM modula as vias das ROS e permite reduzir o stress oxidativo (40). Pode, portanto, atuar logo na fase de iniciação e intervir antes da cascata inflamatória.

Pela sua capacidade de favorecer a produção de ATP, estimula nomeadamente a produção de colagénio e a cicatrização e reparação celular (39).

Permite também modular reduzir as citocinas pró-inflamatórias (40), implicadas nas fases de amplificação e ulcerativa da MO.

O conjunto destes mecanismos faz da PBM uma ferramenta terapêutica que atua em diferentes etapas da fisiopatologia da MO e explica porque é considerada uma das intervenções mais eficazes na MO em doentes com CCP.

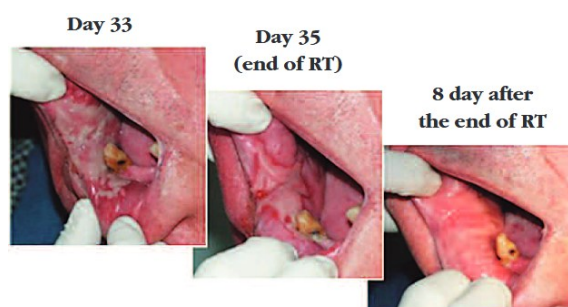


Figura 6: Fotografias da evolução da cicatrização de uma MO após tratamento com PBM. Adaptada de (65). Ilustração cuja reprodução na presente tese foi autorizada por um dos autores.

9.1. PBM na prevenção da MO

Na literatura atual, numerosos estudos avaliaram a PBM em doentes tratados com terapêuticas anticancerígenas para prevenção do aparecimento de MO.

Estudos aleatorizados controlados e meta-análises realizados em doentes com CCP submetidos a RT, QT ou QRT demonstraram a sua eficácia na redução significativa da incidência e gravidade da MO (66).

Esta intervenção permitiu melhorar a QdV dos doentes e a aceitação do tratamento anticancerígeno sem provocar interrupções de tratamento (67,68).

Contudo, os protocolos destes estudos apresentam alguma heterogeneidade, o que pode originar disparidade nos resultados clínicos.

Os principais estudos são apresentados na tabela abaixo.

Tabela 3: Resultados dos ensaios clínicos e meta-análises relativos ao tratamento preventivo da MO com PBM em doentes tratados por CCP, com os protocolos utilizados, os parâmetros estudados e os resultados obtidos. Fonte: Autora.

Fonte e tratamento	Protocolo	Desfechos	Resultados
(69) : RCT em dupla ocultação: QRT, placebo vs PBM.	632,8 nm, 24 mW/cm ² , 3 J/sítio, dose total 36-40 J, spot de 1 cm ² , 125 s/ponto. PBM antes de cada sessão de QRT.	Avaliação subjetiva da MO (OMWQ-HN) e QdV (FACT-HN)	Redução: significativa da MO, do uso de opioides e de nutrição entérica na PBM. Melhoria da QdV.

Fonte de tratamento	e	Protocolo	Desfechos	Resultados
(70): RCT de fase III, seguimento secundário: QRT, PBM vs placebo	de	660 nm, 100 mW, 1 J, 4 J/cm ² , <i>spot</i> 0,24 cm ² , contacto em 9 pontos/região, 10 s/ponto, de segunda a sexta, antes da RT, duração média de 45,7 dias.	Sobrevida global, livre de doença e livre de progressão (Kaplan-Meier), taxa de resposta completa ao tratamento, MO (OMS, OMAS e NCI-CTC)	Sobrevida global, sobrevida livre de progressão e taxa de resposta ao tratamento significativamente melhores com PBM
(66): RCT duplamente cego controlado: RT exclusiva, laser vs placebo		632,8 nm, 24 mW, 0,024 W/cm ² , 3 J/cm ² por ponto, 125 s/ponto, dose total 36 J/sessão, sem contacto (<1 cm) em 12 localizações bilaterais, 5 sessões/semana, antes de cada sessão de RT.	Gravidade e duração da MO (RTOG/EORTC), dor (escala visual analógica VAS), perda de peso, recurso a opioides (morfina), nutrição parentérica total, interrupção da RT.	Redução da incidência e duração da MO grave com PBM, redução da dor intensa e da perda de peso, menor uso de opioides, nenhuma interrupção da RT vs 14,3% no grupo placebo.
(71): RCT triplo-cego controlado: QRT; grupo laser vs placebo.		632,8 nm, 24 mW, 3 J/ponto, 36–40 J/sessão, <i>spot</i> 1 cm ² , sem contacto, 6 locais bilaterais, 5 sessões/semana antes da sessão de RT, durante 45 dias.	MO (RTOG/EORTC), dor (VAS), disfagia (Functional Impairment Scale/TPN), perda de peso, utilização de analgésicos (OMS), interrupções do tratamento.	Redução da incidência de MO grave, da dor, da disfagia e do uso de opioides no grupo laser, com menos interrupções do tratamento.
(72): RCT duplamente cego controlado RT isolada ou QRT, grupo sham vs PBM.		Extraoral com laser 808 nm, 0,1 W, 3 s/ponto, 0,3 J, <i>spot</i> 0,098 cm ² em 22 pontos + intraoral 660 nm, 0,1 W, 10 s/ponto, 1 J, <i>spot</i> 0,098 cm ² em 21 pontos (lábios, língua, mucosa jugal, palato, pavimento oral); 1 vez/semana durante toda a RT ou QRT.	QdV relacionada com a xerostomia (questionário Michigan, escala de Likert), presença e grau de MO (OMS), índice DMFT, periodonto avaliado antes e 2 semanas após o final da PBM.	Xerostomia ausente ou muito ligeira e grau de MO mais baixo no grupo PBM, 92,31% dos doentes PBM sem xerostomia no seguimento vs 100% de persistência no grupo sham.
(67): RCT duplamente cego controlado RT ± QT, PBM + prevenção de cuidados orais vs prevenção isolada.		660 nm, 25 mW, modo contínuo, 10 s/ponto, 6,25 J/cm ² , 0,25 J/ponto, <i>spot</i> 0,04 cm ² , 61 pontos irradiados, 15,25 J/sessão em média, antes de cada sessão de RT durante todo o tratamento.	MO (WHO e NCI) nas sessões de RT 1, 7, 14, 21 e 30, QdV oral (OHIP-14), sintomas auto-reportados de MO (PROMS, VAS).	MO grave menos frequente no grupo PBM, melhor QdV oral no PBM nas sessões 21 e 30, correlações positivas entre PROMS e gravidade da MO no grupo controlo desde a 14. ^a sessão.

Fonte e tratamento	Protocolo	Desfechos	Resultados
(68): Revisão sistemática e meta-análise, Adultos e pediátricos, PBM profilática vs placebo/sem tratamento	Variável consoante os estudos. Comprimento de onda médio 660±34,7 nm, densidade de energia média 3,3±1,3 J/cm². Intraoral (16 estudos) ou extraoral (2)	Incidência global de MO grave, incidência no pico esperado, grau médio, duração, dor, opioides, interrupções da RT	Redução do risco global de MO, redução de todos os desfechos secundários: incluindo dor intensa, opioides e interrupções da RT. Interação significativa intraoral > extraoral.
(73): Revisão sistemática e meta-análise, QRT, PBM vs laser sham	InGaAlP 660 nm / He-Ne 632,8 nm / GaAlAs 660 nm. Potência 10–24 mW, fluência 2,5–3,5 J/cm². Energia 0,1–3,48 J/ponto. 5x/semana durante 45 dias, antes de cada fração de RT	Incidência de MO (graus II–IV, RTOG) por semana (S1 a S7), dor intensa (EVA ≥7)	S1: sem eventos. S2: NS. S3: redução de 52%. S4: redução de 29%. S5: redução de 23%. S6: redução de 18%. S7: redução de 19%. Dor: sem diferença significativa. Uso de opioides: 22,4% IG vs 47,2% CG
(55): RCT prospetivo duplamente cego de 3 braços, QT, grupo 1 controlo + cuidados, grupo 2 cuidados + PBM intra, grupo 3 cuidados + PBM intra e extraoral.	PBM intraoral: 635 nm, 200 mW/cm², 4 J/cm², 20 s/ponto, spot 0,5 cm², 24 pontos: 8 jugais, 4 labiais, 8 língua, 2 pavimento oral, 2 palato mole; PBM extraoral: 980 nm, 200 mW/cm², 4 J/cm², 20 s/ponto, spot 0,5 cm², 6 pontos; sessão única realizada no próprio dia, antes do início da primeira QT.	Presença e gravidade da MO (OMAS); xerostomia (LENT-SOMA); QdV bucodentária (OHIP-14); todos avaliados em D0 (baseline), D7 e D14.	Diferenças significativas para o OMAS: PBM com menor aparecimento e gravidade de MO. Diferença significativa para o LENT-SOMA; diferença significativa para o OHIP-14; não foram observados efeitos adversos relacionados com PBM.
(74): Estudo observacional retrospectivo descritivo: Cirurgia, RT e/ou QT, PBM vs sem PBM	660 nm ou 808 nm, 30–50 mW, 0,6–3 J (10–50 J/cm²), 20 a 60 s/ponto em todas as zonas afetadas, 3 vezes por semana	Sobrevida mediana em anos; Mann-Whitney, Kruskal-Wallis, Kaplan-Meier e regressão de Cox	A PBM aumenta a sobrevida mediana em 55,14%. O grupo de estádios III-IV atinge uma sobrevida mediana de +66,36%.

9.1.1. PBM em tratamento preventivo em doentes sob QT isolada

Numerosos estudos demonstram a eficácia da PBM no contexto preventivo da MO em doentes sob QT (55).

No estudo sistemático de Cronshaw *et al.* (2020), vários estudos aleatorizados controlados foram comparados e classificados de acordo com a percentagem de melhoria da MO. Dois estudos apresentam pontuação elevada, com melhoria de 20 a 40% (660 nm, contínuo, spot de 1 cm, 40 mW, 71 J/cm², 0,04 W/cm²,

diâmetro do feixe 1,6 mm, 0,028 cm², 50 s) e um estudo apresenta melhoria $\geq$ 40% (630 nm, 30 mW, 5 J/cm²) (75).

A WALT emite recomendações de utilização da PBM para a prevenção e também para o tratamento da MO em doentes com CCP sob QT isolada. Estas recomendações de prática clínica estão descritas na tabela abaixo (28).

Tabela 4: Recomendações de protocolos de PBM emitidas pela WALT 2022 para prevenção da MO (nível de evidência 1). Adaptado de (28). Licença CC BY 4.0.

	Comprimento de onda (nm)	Irradiância (densidade de potência) (mW/cm ²)	Fluência fotônica (pJ/cm ²)	Einstein (E)	Tempo /ponto	Frequência
Prevenção intra-oral	630 -680	10-50	650 nm: 5.7	1.2	30-120 min	Antes da oncoterapia
Prevenção trans-cutânea	800-1100	30-150	810 nm: 4.5	1	30-120 min	Antes da oncoterapia

9.1.2. Recomendações MASCC/ISOO

O conjunto destes estudos permitiu estabelecer uma recomendação oficial da MASCC/ISOO sobre a utilização da PBM no tratamento preventivo da MO em doentes tratados por CCP (27).

A PBM é recomendada para doentes adultos submetidos a transplante de células estaminais hematopoiéticas precedido de QT em altas doses (nível de evidência I), para doentes adultos sob RT (nível de evidência II) e sob RT + QT (nível de evidência I) (5).

Tabela 5: Protocolos recomendados de terapia de PBM intraoral para a prevenção da MO. Adaptado de (5). Licença CC BY NC ND 4.0.

Cancer Treatment Modality	Wavelength, nm	Power Density (Irradiance), mW/cm ²	Time per Spot, s	Energy Density (Fluence), J/cm ²	Spot Size, cm ²	No. of Sites	Duration
HSCT	632.8	31.25	40	1.0	0.8	18	From the d after cessation of conditioning for 5 d
	650	1000 ^b	2	2.0	0.04	54-70	From the first d of conditioning to d + 2 post-HSCT (for 7-13 d)
RT	632.8	24	125	3.0	1.00	12	Entire RT course
RT-CT	660	417 ^b	10	4.2	0.24	72	Entire RT course
	660	625 ^b	10	6.2	0.04	69	Entire RT course

Abbreviations: CT, chemotherapy; HSCT, hematopoietic stem-cell transplantation; RT, radiotherapy.

^aFor details, see Zadik et al, 2019.¹³

^bThis involves a potential thermal effect; the clinician is advised to pay attention to the specific parameters.

9.2. PBM no tratamento curativo da MO

Embora menos estudada do que no contexto preventivo, a utilização da PBM no tratamento curativo da MO tem sido objeto de inúmeros estudos que sugeriram que a PBM pode reduzir a dor, melhorar a cicatrização das lesões e a QdV (76).

Também permite reduzir a duração da MO e diminuir a sua gravidade (74,77).

A tabela abaixo apresenta os principais estudos.

Tabela 6: Resultados dos ensaios clínicos e meta-análises relativos ao tratamento curativo da MO em doentes com CCP, com os protocolos utilizados, os parâmetros estudados e os resultados obtidos. Fonte: Autora.

Fonte e tratamento	Protocolo	Desfechos	Resultados
(76): RCT simples-cego: QRT, PBM vs colutório.	810 nm, 200 mW, <i>spot</i> 1 cm ² , 30 s/cm ² , 6 J/cm ² , aplicado sobre as lesões durante 4 dias consecutivos desde o diagnóstico	Dor (VAS), gravidade da MO (OMS), QdV (FACT-HN) e sintomas (OMWQ-HN) avaliados aos 4 dias, 1 semana e 1 mês.	Diminuição da dor, melhoria da QdV e redução da gravidade após 1 semana no grupo PBM, sem diferença a 1 mês.
(74): Estudo observacional retrospectivo: Cirurgia, RT e/ou QT, PBM vs sem PBM	660 nm ou 808 nm, 30–50 mW, 0,6–3 J (10–50 J/cm ²), 20 a 60 s/ponto em todas as zonas afetadas, 3 vezes por semana	Sobrevida mediana em anos; Mann-Whitney, Kruskal-Wallis, Kaplan-Meier e regressão de Cox	A PBM aumenta a sobrevida mediana em 55,14%. O grupo de estádios III-IV atinge uma sobrevida mediana de +66,36%.
(72) : RCT duplamente cego controlado RT isolada ou QRT, grupo sham vs PBM.	Extraoral : laser 808 nm, 0,1 W, 3 s/ponto, 0,3 J, <i>spot</i> 0,098 cm ² em 22 pontos (glândulas) + intraoral : 660 nm, 0,1 W, 10 s/ponto, 1 J, <i>spot</i> 0,098 cm ² em 21 pontos (lábios, língua, mucosa jugal, palato, pavimento oral); 1 vez/semana durante toda a RT ou QRT.	QdV relacionada com a xerostomia (questionário Michigan, escala de Likert), presença e grau de MO (OMS), índice DMFT, periodonto avaliado antes e 2 semanas após o final da PBM.	Xerostomia ausente ou muito ligeira e grau de MO mais baixo no grupo PBM, 92,31% dos doentes PBM sem xerostomia no seguimento vs 100% de persistência no grupo sham.
(78): RCT triplo-cego de fase III, cancro da cavidade oral, orofaringe e hipofaringe sob QRT, grupo PBM vs placebo	658 nm, 100 mW, 4 J/cm ² , 40 s/cm ² , após a sessão de RT em todas as lesões de mucosite ≥ grau 2 (máximo 10 cm ²), desde o primeiro sinal de mucosite ≥ grau 2 até à resolução, 5 vezes/semana	Incidência e duração de MO ≥ grau 3 (OMS), dor (escala numérica), estado nutricional e perda de peso, adesão à QRT, QdV (EORTC QLQ-H&N35); tolerância à PBM, sobrevivência sem recidiva e sobrevida global (5 anos)	Sem diferenças entre os grupos para MO ≥ grau 3, nem para a dor, a nutrição ou a QdV. Excelente tolerância da PBM em 95% dos doentes. Falta de poder estatístico.

Fonte e tratamento	Protocolo	Desfechos	Resultados
(77): revisão sistemática e meta-análise, QRT/RT, PBM + cuidados vs cuidados +/- sham	632,8–940 nm, 1,8–83,3 mW, 5x/semana, 2–7 semanas	10–100 J/cm ² , 2–7 semanas Incidência de MO por semana (S1–S7), gravidade da MO (grau ≥3) por semana, dor (EVA/NRS)	Incidência de MO significativamente reduzida desde S2 até S7, gravidade reduzida de S3 a S7, exceto S4. Dor reduzida.

O protocolo de utilização da PBM mantém-se relativamente semelhante ao utilizado em prevenção, com uma dose de energia de 2 a 5 J/cm² quando se pretende um efeito cicatrizante e de 10 a 15 J/cm² quando se procura um efeito analgésico. No entanto, o momento da intervenção continua a ser um fator-chave, já que a PBM apresenta resultados claramente mais significativos em contexto preventivo do que curativo (75).

Os protocolos parecem mais diversificados e induzem resultados heterogêneos; as recomendações de utilização da PBM no tratamento da MO estabelecidas pela WALT estão descritas na tabela abaixo.

Tabela 7: Recomendações de protocolos de PBM emitidas pela WALT 2022 para o tratamento da MO (nível de evidência 1). Adaptado de (28). Licença CC BY 4.0.

	Parâmetros do dispositivo				Parâmetros de administração	
	Comprimento de onda (nm)	Irradiância (densidade de potência) (mW/cm ²)	Fluência fotônica (pJ/cm ²)	Einstein (E)	Frequência	Duração
Tratamento intraoral	630 -680	10-50	650 nm: 11.4	2.5	3-4x /semana	15-20 sessões ou até cicatrização
Tratamento transcutâneo	800-1100	30-150	810 nm: 9	6 1.3	3-4x /semana	15-20 sessões ou até cicatrização

O conjunto dos estudos confirma o interesse da PBM na abordagem da MO e justifica a sua integração nos protocolos clínicos. Com efeito, antes da elaboração das orientações de prática clínica, a MASCC/ISOO recorda os parâmetros necessários para a reprodutibilidade dos relatos (Tabela 2). Recorda também que os parâmetros devem ser estritamente respeitados para otimizar o benefício clínico e que cada adaptação pode modificar a eficácia do tratamento e os resultados (5).

Além disso, o surgimento das terapias anticancerígenas dirigidas e da imunoterapia também induz o aparecimento de MO. A PBM pode ser considerada, nomeadamente para o controlo da dor em complemento dos agentes opioides tópicos (4). A sua utilização neste contexto clínico continua limitada na literatura e são necessários estudos adicionais para recomendações.

9.3. Localizações das zonas de PBM

Até ao momento, não foi estabelecida qualquer recomendação precisa quanto à localização dos locais de aplicação da PBM.

Em geral, as aplicações fazem-se ao nível da mucosa jugal, da língua, no pavimento oral e no palato mole, mas podem variar em função dos protocolos, da localização do tumor (lesões tumorais ativas, penetração da luz), das úlceras e do próprio doente.

De facto, a MO pode atingir graus que impedem a abertura da boca e necessita uma adaptação do protocolo.

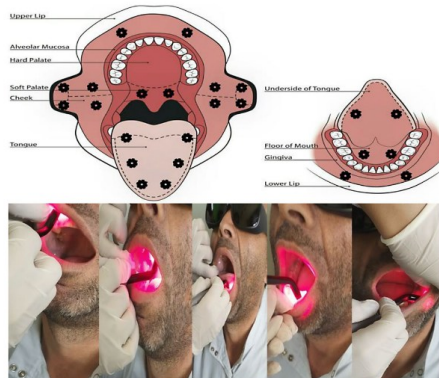


Figura 7: Exemplo de protocolos de aplicação intraoral da PBM no tratamento da MO. Adaptada de (55). Licença CC BY NC ND 4.0.



Figura 8: Exemplo de protocolo de aplicação extraoral da PBM no tratamento da MO. Adaptada de (55). Licença CC BY NC ND 4.0.

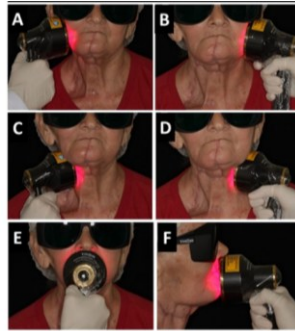


Figura 9: Exemplo de aplicação extraoral da PBM na face e no pescoço durante 60 segundos por ponto. Adaptada de (54). Figura autorizada para reprodução na presente dissertação pela licença 6281260171947, data 06/2026.

Face aos dados clínicos disponíveis, a PBM destaca-se atualmente como o único tratamento da MO com nível I de evidência : tanto na prevenção como no tratamento da MO; seja ela induzida por RT, QT ou QRT, o que conduziu à sua integração nas recomendações internacionais (5,28). Este nível de evidência, estabelecido com base em RCT em dupla ocultação e meta-análises, confere à PBM o estatuto de tratamento de referência da MO no contexto oncológico.

Este reconhecimento científico traduz-se pela sua integração progressiva nas práticas clínicas de vários países, com cobertura variável consoante os sistemas de saúde. Em alguns contextos, a PBM está incluída nos protocolos de cuidados de suporte em oncologia e pode ser comparticipada pelos sistemas de seguro de saúde ou por entidades complementares, nomeadamente em alguns países europeus, na América do Norte e no Brasil.

No entanto, as modalidades de reembolso continuam heterogêneas e dependem das políticas de saúde específicas de cada país.

10. Limitações

Os protocolos atuais de PBM continuam a apresentar limitações.

A heterogeneidade dos protocolos constitui uma limitação importante e sublinha a necessidade de padronização das práticas. Mesmo com recomendações estabelecidas, alguns parâmetros continuam variáveis, nomeadamente as localizações de aplicação da PBM.

Surge um viés metodológico nos ensaios clínicos devido à dificuldade de realizar cegamento, introduzindo assim um viés de desempenho.

A literatura científica atual carece igualmente de estudos com seguimento a longo prazo, de modo a avaliar os efeitos da PBM ou a recorrência da MO após a interrupção do tratamento.

Mais recentemente, foram comercializados dispositivos de PBM passíveis de utilização domiciliária, e um estudo recente demonstrou resultados promissores quanto à auto-administração pelo doente. Demonstrou-se que se trata de uma abordagem fácil de utilizar e confortável. No entanto, o estudo salienta que a maioria dos doentes não cumpriu rigorosamente o protocolo, o que levou a resultados menos promissores (79).

O conjunto dos dados disponíveis confirma o papel da PBM na abordagem da MO, sendo esta a intervenção com o nível de evidência mais elevado na prevenção e no tratamento desta toxicidade em doentes com CCP, reconhecida por entidades internacionais como a MASCC/ISOO e a WALT.

O momento de intervenção constitui um fator determinante na eficácia da PBM. Os estudos demonstram resultados mais significativos em contexto preventivo do que curativo, o que se explica pela capacidade da PBM de atuar na fase de iniciação da MO antes do estabelecimento da cascata inflamatória. No contexto curativo, a PBM intervém numa mucosa já lesada o que limita parcialmente a sua eficácia e contribui para uma maior heterogeneidade dos resultados clínicos. Esta diferença justifica o nível de evidência atualmente inferior para o tratamento curativo e sublinha a necessidade de RCT.

Para além da MO, outras toxicidades são induzidas pelos tratamentos anticancerígenos e constituem complicações frequentes, subtratadas e incapacitantes para os doentes. Torna-se necessário examinar o papel da PBM na sua abordagem, bem como o estado atual da evidência científica.

IV- Outras toxicidades orais

Embora a MO seja a toxicidade oral mais frequente nos doentes e a mais estudada na literatura, os tratamentos anticancerígenos geram outras toxicidades orais com um impacto significativo na QdV dos doentes com CCP.

Entre estas, a xerostomia, as dores orofaciais, a disgeusia, o trismo, o linfedema e a disfagia constituem complicações frequentes, para as quais os tratamentos convencionais permanecem insuficientes ou puramente sintomáticos.

Neste contexto, a PBM suscita um interesse crescente como terapêutica de suporte devido aos benefícios clínicos descritos anteriormente. A ausência de padronização dos parâmetros e das modalidades de aplicação continua a ser a principal limitação à elaboração de protocolos universais de PBM. Para tentar contrariar estes problemas, a WALT elaborou um conjunto de sugestões de protocolos para futuros estudos clínicos, descritos para cada toxicidade.

1. Xerostomia e hipossalivação

A xerostomia é a toxicidade mais frequente descrita após a MO em doentes com CCP. Tem sido objeto de numerosos estudos, nomeadamente no contexto da abordagem com PBM.

1.1. Definição

A xerostomia define-se como uma sensação subjetiva de boca seca. Pode estar associada a uma diminuição objetiva de o fluxo salivar (hipossalialia) ou a uma hipofunção das glândulas salivares. Pode surgir durante ou no final do tratamento e é reportada em doentes submetidos a RT ou QRT (14).

A hipossalivação é definida por um débito salivar em repouso inferior a 0,25 ml/min. As alterações salivares são quantitativas e qualitativas (80).

A secura oral afeta cerca de 74% dos doentes imediatamente após a RT e 85% dois anos após uma RT convencional da cabeça e do pescoço. A hipossalivação e a xerostomia também surgem após QT, tratamento com iodo radioativo,

transplante de células estaminais hematopoiéticas, terapêutica dirigida e imunoterapia (28).

1.2. Fisiopatologia

1.2.1. Xerostomia induzida pela RT

No tratamento por RT, as glândulas salivares são frequentemente expostas à radiação.

As células acinares são muito sensíveis à radiação, a RT provoca danos diretos no ADN. Isto induz morte celular e uma diminuição do débito salivar. A apoptose e a necrose celulares podem mesmo conduzir a atrofia glandular. A radiação provoca uma produção maciça de ROS e uma inflamação crónica, que cria um depósito excessivo de proteínas da matriz extracelular e induz fibrose das glândulas salivares. Também podem ocorrer alterações dos ductos, contribuindo para a diminuição da produção salivar (13).

1.2.2. Xerostomia induzida pela QT

A fisiopatologia da xerostomia induzida pela QT não está claramente estabelecida; pode explicar-se nomeadamente pelos efeitos citotóxicos dos agentes de QT sobre as glândulas salivares, pelo aumento de ROS e pela ativação de vias pró-inflamatórias, que provocam alterações estruturais, lesões oxidativas e modificações da permeabilidade vascular. A QT também induz alterações do microbioma, podendo afetar a xerostomia (11).

1.3. Impacto clínico e QdV

A saliva é essencial para a saúde oral, a alimentação e o conforto oral. Exerce uma ação antimicrobiana e desempenha um papel central na perceção do gosto, na mastigação, na deglutição, na fala, bem como na lubrificação das mucosas orofaríngeas e esofágicas superiores. Os doentes com disfunções das glândulas salivares estão assim expostos a um risco aumentado de infeções orais (candidíase, cáries, ...), mas também a disgeusia e a deterioração do estado

nutricional. Estas toxicidades podem ser graves, com um impacto que pode durar toda a vida (15).

A xerostomia está frequentemente associada a uma diminuição da QdV relacionada com desconforto e aumenta a suscetibilidade ao aparecimento de MO, bem como as dificuldades na fala (14).

1.4. Tratamentos atuais

Para prevenir a xerostomia e a hipofunção das glândulas salivares, podem ser administrados acupuntura e sialogogos (betanecol). Para a abordagem destas toxicidades, a MASCC/ISOO recomenda lubrificantes tópicos da mucosa ou substitutos salivares para a xerostomia induzida por terapias oncológicas não cirúrgicas. A estimulação dos reflexos salivares e mastigatórios, com o uso de pastilhas sem açúcar ou goma de mascar, provoca um aumento temporário do fluxo salivar e permite aliviar a xerostomia (15).

Para os doentes com CCP, a pilocarpina e a cevimelina por via oral permitem um alívio temporário. A eletroestimulação transcutânea pode melhorar a hipofunção das glândulas salivares e a xerostomia (15).

1.5. PBM

Neste contexto, a PBM surge novamente como uma solução não invasiva interessante para a abordagem desta toxicidade.

A PBM permite a produção de ATP, a modulação da produção de ROS e a redução da inflamação e da produção de prostaglandinas (26). Estes processos podem reduzir a incidência e a gravidade da xerostomia e da hipossalivação e induzir uma estimulação glandular.

Os comprimentos de onda de 660 nm favorecem uma ação nos tecidos mais superficiais, como as glândulas salivares menores. Os comprimentos de onda de 808 nm permitem uma penetração da luz em tecidos-alvo mais profundos, incluindo as glândulas salivares principais, responsáveis por uma maior produção de saliva (72).

A maioria dos estudos da literatura obtém resultados favoráveis relativamente ao uso da PBM na prevenção e abordagem da xerostomia e das disfunções das glândulas salivares. Uma amostra de RCT que avaliam o impacto da PBM na xerostomia é apresentada na tabela abaixo.

Tabela 8: Estudos RCT que avaliam o papel da PBM em doentes com CCP com xerostomia em função do seu tratamento anticancerígeno, com apresentação do estudo, do protocolo utilizado, dos parâmetros estudados e dos resultados obtidos. Fonte: Autora.

Fonte e tratamento	Protocolo	Outcomes	Resultados
(72): RT ou QRT, Sham + saliva artificial vs PBM + saliva artificial	Extraoral 808 nm, 0,1 W, 3 s/ponto, 0,3 J/ponto, 0,098 cm ² , 22 pontos (6 por parótida, 3 por região submandibular); intraoral 660 nm, 0,1 W, 10 s/ponto, 1 J/ponto, 0,098 cm ² , 21 pontos; 1/semana durante toda a RT.	QdV (questionário de 15 itens, escala de Likert); presença e gravidade das lesões de MO (WHO); índice DMFT e avaliação periodontal; medidos antes e 2 semanas após o final das aplicações laser.	QdV melhor na PBM, com xerostomia ausente ou muito ligeira; grau de MO mais elevado no Sham; sem diferença significativa para o DMFT e a avaliação periodontal; 100% do Sham com persistência de xerostomia vs 7,69% na PBM.
(14): RT ou QRT ou RT + cirurgia, antes, durante e após RT	808 nm; intraoral: 15 mW, 12 J/cm ² , 10 s/ponto, 2,4 J/ponto; extraoral: 30 mW, 7,5 J/cm ² , 10 s/ponto, 0,3 J/ponto; fibra ótica 0,028 cm ² ; 3 vezes por semana, alternadamente, durante toda a RT.	Fluxo salivar não estimulado (FSN) por expectoração (ml/min) e xerostomia subjetiva (Xerostomia Inventory, classificação de Eisbruch subjetiva e objetiva); medidos antes da RT, a meio da RT, no final da RT e 1 mês após RT.	A xerostomia aumentou significativamente durante a RT; 47,8% dos doentes apresentavam FSN dentro dos valores normais no final da RT; sem redução do fluxo salivar e do volume médio, mas parece ter prevenido a progressão para graus mais severos.
(81): RT, PBM vs grupo de controlo	810 nm, 200 mW, contínuo, 4 s/ponto em contacto, 0,8 J/ponto, 2,85 J/cm ² , spot 0,28 cm ² , dose total 45,6 J/cm ² , 714,2 mW/cm ² ; 16 pontos (3/parótida, 1/glândula sublingual, 2/ na submandibular, 2/ na mucosa oral); 3x/semana durante 4 semanas, imediatamente antes da RT.	Xerostomia subjetiva (escala LENT SOMA) medida antes da 3. ^a sessão, durante 4 semanas; saliva estimulada e não estimulada (em gramas, ao 0,01 g) medidas semanalmente durante 6 semanas.	PBM com significativamente menos xerostomia subjetiva nas semanas 4, 5 e 6; no final da RT, 23,5% do grupo PBM com xerostomia grau 3 vs 75% no grupo controlo; saliva estimulada significativamente mais elevada no grupo PBM na semana 6; diferenças não significativas para a saliva não estimulada.

Fonte e tratamento	Protocolo	Outcomes	Resultados
(80): Remissão completa do cancro, xerostomia crónica, PBM vs Sham, duplo-cego.	830 nm, 53 mW, spot 0,021 cm ² , 3 s/ponto, 2,52 W/cm ² , 7,5 J/cm ² ; 22 pontos por sessão (6 extraorais por parótida, 3 extraorais por glândula submandibular, 2 intraorais por glândula sublingual); 2 vezes por semana durante 24 sessões ao longo de 3 meses.	Fluxo salivar não estimulado por sialometria (ml/min); volume salivar (µl); biomarcadores bioquímicos salivares (proteínas totais e IgA, µg/ml); QdV através do EORTC QLQ-C30 e EORTC QLQ-H&N35; xerostomia (Xerostomia Inventory); disfagia (EAT-10); abertura bucal por ROM (cm); medidos em T0, 3 meses pós-intervenção e 6 meses.	PBM com aumento quase significativo do fluxo; 5 doentes do grupo PBM passaram de hipossalivação para fluxo normal, contra nenhum no grupo placebo; nenhuma diferença significativa entre grupos para biomarcadores, QdV global, gravidade da xerostomia, disfagia ou abertura bucal; nenhum evento adverso registado.

1.6. Protocolos e recomendações

A WALT publicou recomendações (Nível de evidência 2) neste contexto clínico, com os seguintes parâmetros: PBM transcutânea com comprimento de onda de 400 a 1100 nm, densidade de potência de 10 a 150 mW/cm², para uma dose total de 2 E por zona tratada (fluência fotónica para 810 nm: 9 pJ/cm²). Recomenda repetir os tratamentos 2 a 3 vezes por semana durante pelo menos 3 a 4 semanas, ou até que um benefício clínico seja evidente (28).

Nas suas propostas de aplicações e protocolos de PBM em doentes com CCP, Zecha *et al.* apresentam recomendações sobre os locais de aplicação do laser para a xerostomia e a hipossalivação. Recomendam uma aplicação extraoral (glândulas salivares principais, bilateralmente: parótidas, sublinguais e submandibulares) e uma aplicação intraoral (3 pontos bilaterais dirigidos às glândulas salivares principais e às glândulas salivares menores) (8).



Figura 10: Ilustrações das recomendações de aplicação da PBM para a abordagem da xerostomia e da hipossalivação. Adaptada de (8). Ilustração cuja reprodução na presente tese foi autorizada por um dos autores.

Os estudos apresentam resultados promissores, sem efeitos adversos, mas ainda demasiado heterogêneos. Nas *guidelines* da MASCC/ISOO, a PBM surge como prematura para recomendações, devido à heterogeneidade dos protocolos (82). Deve ser estabelecida uma padronização dos parâmetros da PBM para permitir uma verdadeira avaliação da sua utilidade nesta abordagem. Até à data, não existe qualquer recomendação oficial para esta toxicidade oral (15).

2. Dores orofaciais

2.1. Definição e epidemiologia

A dor é um sintoma frequente em doentes com CCP, associada ao próprio tumor ou aos tratamentos anticancerígenos. Num RCT em doentes com CCP submetidos a RT, 57% dos doentes relataram dor contínua e 79% relataram dor simultaneamente contínua e intermitente (16).

2.2. Fisiopatologia

A fisiopatologia das dores orais é complexa e multifatorial, podendo ser descrita como dor nociceptiva ou neuropática (16).

As dores nociceptivas resultam da ativação de nociceptores periféricos em resposta a lesões tecidulares (46). Podem estar relacionadas com toxicidades induzidas pelos tratamentos anticancerígenos, como a MO que expõe as terminações nervosas (64), mas também causados pelos próprios tratamentos, que provocam um aumento da inflamação e sensibilizam os nociceptores (16).

As dores neuropáticas resultam de lesões diretas relacionadas com a destruição dos tecidos e com lesões nervosas, que conduzem a sensibilização central e a modulação das vias da dor (46).

Podem manifestar-se sob a forma de queimadura, hiperalgesia ou alodinia e persistir mesmo após a suspensão do tratamento anticancerígeno (16).

2.3. Impacto e QdV

Estas dores têm um impacto negativo na QdV dos doentes, podendo provocar incapacidade para se alimentar ou hidratar, falar ou até prosseguir o tratamento. O seu tratamento é portanto essencial.

2.4. Tratamento

O seu controlo é complicado pela rica inervação da região facial e pelas funções motoras desta região anatómica. A abordagem da dor nociceptiva faz-se através de anestésicos e analgésicos tópicos, juntamente com analgésicos sistémicos. Para tratar a dor neuropática, administram-se geralmente anestésicos locais, antidepressivos e anticonvulsivantes, associados a uma abordagem biopsicossocial e a analgésicos sistémicos (16).

2.5. PBM

A PBM apresenta ações compatíveis com a abordagem destas dores. Com efeito, permite modular a inflamação.

Na gestão da dor nociceptiva, tem capacidade para diminuir a produção de PGE2 e das enzimas COX (26) e para as dores neuropáticas, modula a transmissão nociceptiva, a excitabilidade das fibras nervosas nociceptivas e a velocidade da condução nervosa (46). Permite também estimular a libertação de opioides endógenos que atuam tanto a nível central como periférico (47).

Na literatura atual, vários estudos demonstram que a PBM parece eficaz no tratamento de dores neuropáticas orofaciais, após comparação através de diferentes tipos de escalas de avaliação da dor (83), que permite reduzir a dor e o consumo de opioides (66,68), ou ainda proporcionar alívio imediato da dor na MO refratária (48). Além disso, a dor é geralmente um critério secundário.

2.6. Protocolos e recomendações

Não existe, portanto, qualquer recomendação oficial estabelecida relativamente à utilização da PBM para dores orais isoladas em doentes com CCP. As

recomendações atuais dizem respeito quer ao tratamento da dor induzida por toxicidades orais, quer ao tratamento da neuropatia periférica induzida por QT pela WALT, sem aplicação obrigatória aos doentes com CCP (28).

Tabela 9: Recomendações de protocolos de PBM elaboradas pela WALT 2022 para a abordagem da neuropatia periférica induzida por QT (Nível de evidência 4). Adaptado de (28). Licença CC BY 4.0.

Parâmetros do dispositivo					Parâmetros de aplicação	
Comprimento de onda (nm)	Irradiância (densidade de potência) (mW/cm ²)	Fluência fotônica (pJ/cm ²)	Einstein (E)	Tipo de dispositivo	Frequência	Duração
800-1100	10-150	810 nm: 9	2	Transcutâneo	3-4x/semana	4-6 semanas ou até benefício clínico

Além disso, estas dores são importantes, muito incapacitantes e dispõem de tratamentos limitados. Torna-se necessário prosseguir a investigação e os estudos clínicos para estabelecer o papel da PBM nesta abordagem.

3. Disgeusia

3.1. Definição e epidemiologia

A disgeusia é um sintoma que se define como uma perturbação do paladar, uma alteração desagradável, uma distorção ou uma perversão do gosto. Está relacionada com alterações do olfato. A ageusia é rara; a maioria dos doentes apresenta uma diminuição da intensidade gustativa (hipogeusia) ou uma modificação. Pode ser descrita como um sabor amargo, metálico, salgado ou desagradável (6). Estas alterações são muito frequentes em doentes com CCP.

A prevalência da disgeusia é de cerca de 56,3% no grupo sob QT isolada, de 66,5% no grupo sob RT isolada e de 76% no grupo sob QRT. A perda do paladar surge geralmente a partir de doses de RT superiores a 20 Gy, começa a melhorar a partir do primeiro mês após o fim da RT, mas pode persistir em alguns doentes até 7 anos após o término do tratamento (6).

3.2. Fisiopatologia

A fisiopatologia da disgeusia é multifatorial: está relacionada com o tumor, com as toxicidades dos tratamentos anticancerígenos, com alterações salivares como a xerostomia, bem como com lesões epiteliais e neuronais.

Ao nível tumoral, a libertação de citocinas pró-inflamatórias induz apoptose das células gustativas e alteração da sua renovação, originando uma perturbação periférica e central do processamento gustativo. Além disso, a extensão do tumor pode alterar as estruturas (17).

Ao nível dos tratamentos, os atos cirúrgicos podem ser prejudiciais. A QT induz toxicidades diretas nas células gustativas, inflamação dos nervos, stress oxidativo e numerosos efeitos nocivos na manutenção dos botões gustativos. A RT provoca fenómenos capazes de explicar o aparecimento de disgeusia, como lesões epiteliais, desorganização dos botões gustativos, alteração das estruturas nervosas, diminuição do fluxo salivar, redução de proteínas salivares, etc. (17).

3.3. Impacto e QdV

As alterações do paladar têm um impacto real na QdV diária dos doentes e podem provocar malnutrição, perda de peso, interrupção do tratamento e, em casos graves, uma morbilidade importante (6).

3.4. Tratamento

Atualmente, a abordagem da disgeusia baseia-se em medidas sintomáticas. O acompanhamento dietético constitui a base do tratamento e pode ser acompanhado de suplementos nutricionais como o zinco, a lactoferrina ou o glutamato. Os tratamentos farmacológicos assentam atualmente na toma de pilocarpina ou cevimelina, sobretudo para a gestão da xerostomia. Podem ainda ser consideradas abordagens não farmacológicas, como a PBM (17).

3.5. PBM

Neste contexto clínico, a PBM surge como uma solução terapêutica interessante. Com efeito, os mecanismos de ação descritos anteriormente permitem explicar os seus efeitos observados nesta indicação. Além disso, pode também contribuir para a abordagem da xerostomia, frequentemente associada à disgeusia.

Na série de casos de Mobadder *et al.*, a aplicação de 10 sessões de PBM permitiu uma melhoria progressiva do score gustativo (escala de 0 a 5: 0 se o doente não reconhece o sabor e 1 se o sabor está correto), até à recuperação completa, acompanhada por aumento da saliva (84).

3.6. Protocolos e recomendações

Apesar dos resultados promissores, estes baseiam-se essencialmente em estudos de pequena dimensão e não são específicos da disgeusia. A WALT fornece recomendações de parâmetros para tentar padronizar os protocolos de PBM e otimizar os estudos.

Tabela 10: Recomendações de protocolos de PBM elaboradas pela WALT 2022 para a abordagem da disgeusia (Nível de evidência 5). Adaptado de (28). Licença CC BY 4.0.

Parâmetros do dispositivo					Parâmetros de aplicação	
Comprimento de onda (nm)	Irradiância (densidade de potência) (mW/cm ²)	Fluência fotónica (pJ/cm ²)	Einstein (E)	Tipo de dispositivo	Frequência	Duração
630-680 800-1100	10-150	810 nm: 9	2	Intraoral Transcutâneo	3-4x/ semana	3-4 semanas ou até benefício clínico

A sua aplicação é aconselhada em 10 pontos ao nível do dorso da língua (8).

4. Trismo e fibrose induzida pela radiação

4.1. Definição e epidemiologia

O trismo define-se como uma redução da mobilidade da mandíbula (em geral, quando a abertura bucal é inferior a 40 ou 20 mm), podendo ser causado por um tumor, uma infeção local, fibrose, dor ou contração tónica dos músculos

mastigatórios. No contexto dos doentes com CCP, o trismo deve-se geralmente ao próprio tumor ou à RT dos músculos, que pode induzir fibrose (28).

A prevalência do trismo é de 25,4% para a RT convencional, 5% para IMRT e 30,7% para RT + QT. O risco de trismo é dependente da dose (18).

4.2. Fisiopatologia

A fibrose parece desempenhar um papel importante no aparecimento do trismo.

A inflamação aguda induzida por RT pode torna-se crónica e provocar remodelação tecidual, podendo induzir fibrose, mediada sobretudo pelo fator de crescimento TGF- β (28).

A proliferação anormal de fibroblastos, associada à formação de tecido cicatricial e a lesões nervosas relacionadas com RT ou cirurgias, constitui um conjunto de eventos suscetíveis de induzir trismo. Estes eventos provocam hipomobilidade mandibular, que conduz a degenerescência muscular e articular. O trismo pode surgir no final da RT ou nos 2 anos após o término do tratamento (18).

4.3. Impacto e QdV

O trismo provoca dificuldades de alimentação, fala e higiene oral, mas também complicações para a saúde dentária e o uso de próteses dentárias (7).

4.4. Tratamento

Atualmente, não existem recomendações para a abordagem do trismo. Estratégias de intervenção como exercícios de fisioterapia, pentoxifilina, injeções de toxina botulínica, ou ainda sistemas como *Therabite*® ou *Dynasplint*®, parecem eficazes na prevenção e abordagem do trismo induzido (18).

4.5. PBM

Não existe ainda qualquer recomendação realmente estabelecida para a utilização de PBM para o tratamento de trismo, embora a PBM tenha demonstrado numerosos resultados promissores.

Com efeito, pode reduzir a produção de TGF- β e inibir a proliferação dos fibroblastos. Em alguns estudos, permitiu aumentar a abertura bucal e diminuir a dor (8). A PBM desempenha igualmente um papel benéfico na regeneração tecidual, podendo ser aplicada no tecido cicatricial (59).

4.6. Protocolos e recomendações

Apesar da falta de dados para estabelecer *guidelines* clínicas precisas, a WALT propõe recomendações de parâmetros clínicos para futuras investigações e estudos sobre PBM no contexto da abordagem do trismo induzido por tratamentos anticancerígenos.

Tabela 11: Recomendações de protocolos de PBM elaboradas pela WALT 2022 para a abordagem do trismo (Nível de evidência 5) e da fibrose induzida pela radiação. Adaptado de (28). Licença CC BY 4.0.

Parâmetros do dispositivo						Parâmetros de aplicação	
	Comprimento de onda (nm)	Irradiância (densidade de potência) (mW/cm ²)	Fluência fotônica (pJ/cm ²)	Einstein (E)	Tipo de dispositivo	Frequência	Duração
Trismo	800-1100	10-150	810 nm: 9	2	Transcutâneo	3-4x/semana	4-6 semanas ou até benefício clínico
Fibrose induzida pela radiação Prevenção	800-1100	10-150	810 nm: 9	2	Transcutâneo	Diariamente antes de cada RT, 30-120 min	Durante todo o período de RT
Fibrose induzida pela radiação Tratamento	800-1100	10-150	810 nm: 9	2	Transcutâneo	3-4x/semana	6-8 semanas ou até benefício clínico

Os pontos de aplicação da PBM para esta abordagem podem ser extraorais (bilateralmente ao nível do músculo temporal, da articulação temporomandibular, do músculo masséter e do músculo bucinador) e intraorais (bilateralmente, ao

nível da região dos músculos pterigóideos/rafe pterigomandibular e dos restantes músculos da mastigação) (8).



Figura 11: Ilustrações das recomendações de aplicação da PBM para a abordagem do trismo. Adaptada de (8). Ilustração cuja reprodução na presente tese foi autorizada por um dos autores.

5. Linfedema

5.1. Definição, epidemiologia e QdV

O linfedema é uma complicação geralmente tardia e subestimada. Pode ser externo (face, pescoço) e ter um efeito negativo na estética do doente e na sua mobilidade; ou interno (laringe, faringe), comprometendo a capacidade de respiração ou de fala. Está frequentemente associado à disfagia e ao trismo. Tem uma incidência de cerca de 75% dos doentes, sendo 10% externo, 39% interno e 51% com combinação das duas formas (28).

5.2. Fisiopatologia

O linfedema surge na sequência de lesão das estruturas linfáticas após intervenção cirúrgica, RT ou combinação destes dois tratamentos. Isto provoca acumulação de líquido linfático nos tecidos intersticiais e infiltração de células inflamatórias. Esta resposta inflamatória persiste, induzindo lesões dos tecidos moles e fibrose, o que agrava a função linfática (85).

Trata-se de uma toxicidade frequentemente subdiagnosticada, sobretudo na sua forma interna; a sua abordagem precoce é importante.

5.3. Tratamento

Atualmente, exige frequentemente uma abordagem multimodal mas podem ser utilizados alguns meios terapêuticos como kinesio-taping, terapêutica compressiva, drenagem linfática manual e/ou exercícios (86). A terapêutica descongestiva completa é a primeira linha de tratamento. Em alguns casos, o linfedema crônico pode resolver-se espontaneamente (28).

5.4. PBM

Atualmente, a PBM já demonstrou resultados satisfatórios no tratamento do linfedema, ou em combinação com a terapêutica descongestiva completa, no contexto de doentes com cancro da mama (28). No seu estudo piloto, Deng *et al.* demonstraram a eficácia da PBM para a abordagem em doentes com CCP. Esta permitiu reduzir o número de localizações anatómicas e a gravidade do linfedema externo, reduzindo igualmente o edema e a fibrose. Foi também observada uma redução da gravidade do linfedema interno (87).

5.5. Protocolos e recomendações

Apesar da escassez de estudos sobre a abordagem do linfedema por PBM, a WALT apresenta sugestões de protocolos para futuras aplicações clínicas. Recomenda um comprimento de onda de 400 a 1100 nm, com irradiância de 10 a 150 mW/cm², 2 Einstein (810 nm: 9 pJ/cm²), em aplicação transcutânea, com frequência de 2 a 3 vezes por semana durante 3 a 4 semanas ou até obtenção de benefício clínico (28).

Com base nas recomendações da WALT, Deng *et al.* adaptaram o protocolo, aplicando-o durante 6 semanas, em 14 localizações (protuberância maxilar, mandíbula, região pré-auricular, região submentoniana, músculo esternocleidomastoideu, região supraclavicular e músculo escaleno). Cada localização foi irradiada com luz pulsada durante 60 segundos (87).

6. Disfagia

6.1. Definição e epidemiologia

Embora a disfagia não diga respeito exclusivamente à cavidade oral, está frequentemente associada às toxicidades orais em doentes submetidos a RT ou QRT, com prevalência de 15,4% (28), e participa na alteração global da função oro-faríngea. Define-se como dificuldades nas fases iniciais da deglutição (84) e pode ser aguda ou crônica.

6.2. Fisiopatologia, QdV e tratamento

Pode provocar alterações da função neuromusculoesquelética, alterações anatômicas, alterações salivares e/ou odinofagia. Estes fatores podem conduzir a défices nutricionais e afetar os resultados dos tratamentos. A fisiopatologia é complexa, englobando vários mecanismos, suscetíveis de evoluir ao longo da doença e do tratamento (28). Implica inflamação, edema e fibrose, que podem originar fraqueza generalizada e perda de elasticidade (8). Está associada à MO, à xerostomia e à disgeusia (28).

Existem poucas medidas de abordagem desta toxicidade, tanto na prevenção como no seu tratamento (84). Exercícios preventivos de deglutição demonstraram resultados promissores na preservação da função (8).

6.3. PBM e recomendações

Os estudos são heterogêneos quanto ao impacto da PBM na disfagia: alguns não demonstraram qualquer efeito (73,80) e outros mostraram diferença significativa na sua redução (84), bem como na diminuição da necessidade de nutrição parentérica (71).

Os estudos atuais apresentam limitações, a disfagia é frequentemente avaliada como objetivo secundário, portanto os protocolos não são específicos desta toxicidade. A WALT recomenda a utilização de um laser de 810 nm, com irradiância de 30 a 150 mW/cm², com 1 Einstein (810 nm: 4,5), em aplicação transcutânea, 2 a 3 vezes por semana durante 3 a 4 semanas (28).

7. Nota sobre a osteorradioneecrose

A osteorradioneecrose constitui uma das complicações mais graves da RT dos CCP. Embora a PBM tenha mostrado resultados preliminares interessantes em algumas séries de casos, a sua utilização neste contexto continua controversa, devido ao baixo nível de evidência e às questões da estimulação celular tumoral em tecido irradiado. Até à data, não foi estabelecida recomendação oficial, sendo necessários estudos controlados antes de qualquer recomendação clínica.

Assim, apesar do aparecimento de novas modalidades como a IMRT, que reduz a incidência dos efeitos adversos (28), o conjunto destas toxicidades tem um impacto real nos resultados dos tratamentos anticancerígenos e na QdV dos doentes. Todas apresentam soluções terapêuticas sobretudo sintomáticas e na maioria dos casos temporárias.

O conjunto dos dados confirma que a PBM surge como uma opção terapêutica promissora na abordagem das toxicidades orais em doentes com CCP. Além disso, os níveis de evidência variam significativamente consoante a toxicidade.

A xerostomia constitui a indicação mais documentada após a MO, com um nível de evidência satisfatório, ainda que a MASCC/ISOO considere os dados insuficientes para uma recomendação oficial. As dores orofaciais apresentam um racional mecanístico sólido e resultados encorajadores, mas são maioritariamente estudadas como critério secundário, o que fragiliza o nível de evidência. A disgeusia e o trismo evidenciam dados preliminares promissores, geralmente limitados a estudos de pequena dimensão, existindo sugestões de protocolos por parte da WALT para futuras investigações. O linfedema e a disfagia apresentam indicações ainda exploratórias, encorajadoras, mas insuficientes para recomendações clínicas consistentes.

Estas diferenças nos níveis de evidência demonstram um desequilíbrio na investigação e na literatura atual, sublinhando a necessidade de RCT para cada toxicidade, com aplicação de protocolos e parâmetros clínicos padronizados.

Apesar das limitações da PBM, a sua ação sobre diferentes mecanismos fisiopatológicos confere-lhe potencial de intervenção em várias toxicidades orais, tornando-a uma abordagem terapêutica global adequada ao perfil complexo dos doentes com CCP. A sua integração numa abordagem multidisciplinar, em complemento dos tratamentos convencionais, surge como uma perspectiva clínica realista e pertinente, desde que acompanhada por uma progressiva padronização dos protocolos e pela formação dos profissionais de saúde nesta tecnologia.

V- Discussão

1. Importância do estudo

Os doentes com CCP apresentam uma elevada prevalência de toxicidades orais induzidas pelos tratamentos oncológicos, com um impacto na QdV e na continuidade terapêutica. Os tratamentos convencionais continuam a ser insuficientes ou puramente sintomáticos e a PBM, pelas suas propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e regenerativas, representa uma abordagem adjuvante que se impõe neste contexto clínico complexo (28). Esta revisão avalia o papel da PBM nas toxicidades orais em doentes tratados por CCP. Justifica-se pela concentração da literatura na MO, em detrimento de outras toxicidades, e pela heterogeneidade de protocolos que limita a transposição clínica.

2. PBM e MO

Os dados analisados confirmam que a PBM constitui a intervenção com o nível de evidência mais elevado na prevenção e no tratamento da MO em doentes com CCP, reconhecida oficialmente pela MASCC/ISOO e pela WALT (5). Os RCT disponíveis relatam de uma redução da incidência e da gravidade da MO, um melhor controlo da dor e uma melhoria da QdV.

A heterogeneidade dos protocolos, a falta de calibração e a dificuldade em realizar um duplo-cego rigoroso introduzem vieses metodológicos (19).

3. PBM e xerostomia

A xerostomia constitui a segunda toxicidade oral mais documentada na literatura sobre a PBM. Os dados disponíveis mostram resultados clínicos favoráveis, com melhoria do fluxo salivar e da QdV em vários ensaios clínicos (72). A PBM parece capaz de limitar os danos das glândulas salivares, em coerência com os mecanismos biológicos descritos.

Contudo, a ausência de recomendação oficial da MASCC/ISOO reflete a insuficiência de dados comparativos. Continuam necessários RCT para esta toxicidade, com parâmetros padronizados e seguimento a longo prazo. A

padronização internacional dos protocolos, já iniciada pela WALT, constitui a prioridade para consolidar este nível de evidência.

4. PBM e outras toxicidades

Para as outras toxicidades orais, como as dores orofaciais, a disgeusia, o trismo, o linfedema e a disfagia, os dados analisados são encorajadores. Estudos relatam melhorias clínicas para cada uma destas toxicidades, mas a maioria provenientes de estudos com pequenas amostras e sem critério de avaliação principal dedicado a estas toxicidades. Contudo, estes dados permanecem preliminares e heterogêneos.

O aparecimento da imunoterapia e das terapêuticas dirigidas faz emergir novos perfis de toxicidades orais com os dados sobre PBM são escassos (88).

Estes resultados justificam que a continuação das investigações clínicas para cada toxicidade, com protocolos padronizados, representa uma prioridade. Tanto mais que a abordagem multimodal da PBM, atuando sobre mecanismos comuns a várias toxicidades, oferece uma perspectiva terapêutica global adaptada ao perfil complexo dos doentes com CCP.

5. Pontos fortes e limitações

A presente revisão da literatura apresenta vários pontos fortes. Baseia-se numa bibliografia recente e atualizada, integrando recomendações internacionais como a MASCC/ISOO e a WALT. Propõe uma cobertura de diferentes toxicidades, permitindo uma visão global das vantagens da PBM. A abordagem estabelece uma ligação entre os mecanismos de ação da PBM e os dados clínicos, reforçando a coerência dos resultados. Esta revisão fornece indicações sobre os parâmetros e protocolos recomendados para a prática clínica, estabelecendo uma hierarquização das provas atualmente disponíveis.

Por outro lado, apresenta várias limitações.

Antes de mais, trata-se de uma revisão narrativa, o que implica uma certa subjetividade na seleção e interpretação dos estudos e um nível de evidência

inferior. A pesquisa bibliográfica não cobre a totalidade da literatura disponível, o que pode introduzir um viés de publicação a favor de resultados promissores.

Por fim, nem todas as modalidades de tratamento anticancerígeno e toxicidades orais induzidas em doentes com CCP puderam ser analisadas e abordadas de forma exaustiva, o que limita os dados.

6. Perspetivas futuras

As limitações identificadas definem as prioridades para a investigação e para os futuros estudos. Em primeiro lugar, a padronização dos protocolos, já iniciada pela WALT (28), é necessária para permitir a comparação entre estudos e o estabelecimento de recomendações baseadas em provas sólidas. A realização de RCT com amostras de maior dimensão, concebidos especificamente para cada toxicidade e com seguimento a longo prazo, é indispensável.

Além disso, a exploração da PBM em populações ainda pouco estudadas, como os doentes pediátricos, ou submetidos a IMRT, a imunoterapia ou as terapêuticas dirigidas, constitui um eixo de investigação relevante. O desenvolvimento da IMRT modifica o contexto clínico em que a PBM é avaliada e impõe a reavaliação do seu benefício nestas novas populações (28).

Paralelamente, o desenvolvimento de estudos médico-económicos representa uma necessidade para a verdadeira implementação clínica da PBM, de forma a avaliar a relação custo-eficácia. Para aumentar a reprodutibilidade clínica, é necessário considerar a formação dos profissionais expostos à prática da PBM.

O desenvolvimento de dispositivos portáteis que permitam a autoadministração domiciliária abre perspetivas tecnológicas para melhorar a QdV dos doentes. Necessitam de mais estudos e de validação clínica antes da sua utilização (79).

Numa perspetiva *One Health*, o potencial da abordagem multimodal da PBM, combinada com os tratamentos convencionais, constitui uma via de evolução numa estratégia global de suporte aos doentes. Esta abordagem centrada na QdV inscreve-se nas prioridades internacionais de saúde sustentável, através do ODS 3. Contudo, esta hipótese necessita de confirmação por estudos clínicos de grande dimensão e continua a ser uma perspetiva a longo prazo.

VI- Conclusão

Esta revisão da literatura sugere que a PBM representa uma terapêutica de suporte eficaz e pertinente na abordagem das toxicidades orais em doentes submetidos a tratamentos oncológicos por CCP. A análise crítica da literatura permitiu clarificar o papel da PBM, identificar as toxicidades orais em que a sua utilização é mais justificada e contribuir para uma melhor compreensão da sua integração clínica nos protocolos de cuidados oncológicos, com base nas recomendações internacionais.

A MO representa a indicação mais bem estabelecida, com um nível de evidência elevado que permite recomendações oficiais das instâncias internacionais MASCC/ISOO e WALT, tanto na prevenção como no tratamento curativo, no contexto da RT, da QT e da QRT. A xerostomia constituiu a segunda indicação mais documentada, com resultados clínicos favoráveis e protocolos propostos pela WALT, embora ainda não tenha sido formulada qualquer recomendação oficial. Para as restantes toxicidades analisadas: dores orofaciais, disgeusia, trismo, linfedema e disfagia; os dados disponíveis revelaram-se encorajadores. Os dados permanecem preliminares para o estabelecimento de recomendações claras. A heterogeneidade dos protocolos, a falta de padronização internacional e a concentração da literatura na MO em comparação com as outras toxicidades constituíram as principais limitações identificadas.

Estes resultados sugerem que a PBM representa uma abordagem adjuvante versátil, não invasiva e bem tolerada, cuja integração na abordagem dos doentes com CCP é clinicamente justificada e parece clinicamente pertinente. Nesta perspetiva, o médico dentista ocupa um papel estratégico como interveniente de primeira linha na identificação e abordagem das toxicidades orais. Ensaios clínicos randomizados de grande dimensão, com protocolos padronizados e seguimento a longo prazo, continuam a ser necessários para consolidar as provas disponíveis, estabelecer recomendações oficiais e favorecer a integração na prática clínica.

VII- Bibliografia

1. Sun H, Yu M, An Z, Liang F, Sun B, Liu Y, et al. Global burden of head and neck cancer: Epidemiological transitions, inequities, and projections to 2050. *Front Oncol.* 2025;15. doi:10.3389/fonc.2025.1665019
2. Epstein JB, Thariat J, Bensadoun RJ, Barasch A, Murphy BA, Kolnick L, et al. Oral complications of cancer and cancer therapy. *CA Cancer J Clin.* 2012;62(6):400–22. doi:10.3322/caac.21157
3. abo el Fadel DM, Kamal Y, Hassouna AH, Ali A. Prevalence of oral side effects associated with chemo and radiotherapy in head and neck cancer treatment: a cross-sectional study in Egypt. *Oral Oncol Rep.* 2024;10:100177. doi:10.1016/j.oor.2024.100177
4. Fregnani ER, Epstein JB, Blijlevens NMA, Yarom N, Villa A, Raber-Durlacher JE, et al. MASCC/ISOO clinical practice statement: management of oral complications of immunotherapy. *Support Care Cancer.* 2025;33(10):851. doi:10.1007/s00520-025-09806-x
5. Elad S, Cheng KKF, Lalla RV, Yarom N, Hong C, Logan RM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer.* 2020;126(19):4423–31. doi:10.1002/cncr.33100
6. Hovan AJ, Williams PM, Stevenson-Moore P, Wahlin YB, Ohrn KEO, Elting LS, et al. A systematic review of dysgeusia induced by cancer therapies. *Support Care Cancer.* 2010;18(8):1081–7. doi:10.1007/s00520-010-0902-1
7. Sroussi HY, Epstein JB, Bensadoun RJ, Saunders DP, Lalla RV, Migliorati CA, et al. Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. *Cancer Med.* 2017;6(12):2918–31. doi:10.1002/cam4.1221
8. Zecha JAEM, Raber-Durlacher JE, Nair RG, Epstein JB, Elad S, Hamblin MR, 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. *Support Care Cancer*. 2016;24(6):2793–805. doi:10.1007/s00520-016-3153-y
9. Raber-Durlacher JE, Elad S, Barasch A. Oral mucositis. *Oral Oncol*. 2010;46(6):452–6. doi:10.1016/j.oraloncology.2010.03.012
 10. Naidu MUR, Ramana GV, Rani PU, Mohan IK, Suman A, Roy P. Chemotherapy-induced and/or radiation therapy-induced oral mucositis--complicating the treatment of cancer. *Neoplasia*. 2004;6(5):423–31. doi:10.1593/neo.04169
 11. Xia J, Tao X, Hu Q, Luo W, Tong X, Zhou G, et al. Expert consensus on the prevention and treatment of radiochemotherapy-induced oral mucositis. *Int J Oral Sci*. 2025;17(1):54. doi:10.1038/s41368-025-00382-8
 12. Coppini M, Caponio VCA, Mauceri R, Bizzoca ME, Laino L, Lorenzo-Pouso AI, et al. Efficacy of topical agents in oral mucositis prevention: systematic review and network meta-analysis. *Oral Dis*. 2024;30(7):4126–44. doi:10.1111/odi.15046
 13. Hosseini MS, Sanaie S, Mahmoodpoor A, Jabbari Beyrami S, Jabbari Beyrami H, Fattahi S, et al. Cancer treatment-related xerostomia: basics, therapeutics, and future perspectives. *Eur J Med Res*. 2024;29(1):571. doi:10.1186/s40001-024-02167-x
 14. Ribeiro LN, Lima MH, Carvalho AT, Albuquerque RF, Leão JC, Silva IH. Evaluation of the salivary function of patients in treatment with radiotherapy for head and neck cancer submitted to photobiomodulation. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2021;26(1):e14–20. doi:10.4317/medoral.23912
 15. Mercadante V, Jensen SB, Smith DK, Bohlke K, Bauman J, Brennan MT, et al. Salivary gland hypofunction and/or xerostomia induced by nonsurgical cancer therapies: ISOO/MASCC/ASCO guideline. *J Clin Oncol*. 2021;39(25):2825–43. doi:10.1200/JCO.21.01208
 16. Epstein JB, Wilkie DJ, Fischer DJ, Kim YO, Villines D. Neuropathic and nociceptive pain in head and neck cancer patients receiving radiation therapy. *Head Neck Oncol*. 2009;1:26. doi:10.1186/1758-3284-1-26

17. Sardellitti L, Filigheddu E, Mastandrea G, Di Palma A, Milia EP. Taste dysfunction in head and neck cancer: pathophysiology and clinical management: a comprehensive review. *Biomedicines*. 2025;13(8):1853. doi:10.3390/biomedicines13081853
18. Bensadoun RJ, Riesenbeck D, Lockhart PB, Elting LS, Spijkervet FKL, Brennan MT. A systematic review of trismus induced by cancer therapies in head and neck cancer patients. *Support Care Cancer*. 2010;18(8):1033–8. doi:10.1007/s00520-010-0847-4
19. Hadis MA, Zainal SA, Holder MJ, Carroll JD, Cooper PR, Milward MR, et al. The dark art of light measurement: accurate radiometry for low-level light therapy. *Lasers Med Sci*. 2016;31(4):789–809. doi:10.1007/s10103-016-1914-y
20. North American Association for Photobiomodulation Therapy. 2014 NAALT/WALT Meeting Nomenclature Breakout [Internet]. Arlington: NAALT; 2015 [citado 29 de janeiro de 2026]. Disponível em: <https://www.naalt.org/whitepapers/2014-naalt-walt-meeting-nomenclature-breakout/>
21. Karu TI. Mitochondrial signaling in mammalian cells activated by red and near-IR radiation. *Photochem Photobiol*. 2008;84(5):1091–9. doi:10.1111/j.1751-1097.2008.00394.x
22. Hamblin MR. Mechanisms and mitochondrial redox signaling in photobiomodulation. *Photochem Photobiol*. 2018;94(2):199–212. doi:10.1111/php.12864
23. Arany PR, Cho A, Hunt TD, Sidhu G, Shin K, Hahm E, et al. Photoactivation of endogenous latent transforming growth factor- β 1 directs dental stem cell differentiation for regeneration. *Sci Transl Med*. 2014;6(238):238ra69. doi:10.1126/scitranslmed.3008234
24. Winterbourn CC, Kettle AJ, Hampton MB. Reactive oxygen species and neutrophil function. *Annu Rev Biochem*. 2016;85:765–92. doi:10.1146/annurev-biochem-060815-014442

25. Pulito C, Cristaudo A, Porta CL, Zapperi S, Blandino G, Morrone A, et al. Oral mucositis: the hidden side of cancer therapy. *J Exp Clin Cancer Res.* 2020;39:210. doi:10.1186/s13046-020-01715-7
26. de Freitas LF, Hamblin MR. Proposed mechanisms of photobiomodulation or low-level light therapy. *IEEE J Sel Top Quantum Electron.* 2016;22(3):7000417. doi:10.1109/JSTQE.2016.2561201
27. Zadik Y, Arany PR, Fregnani ER, Bossi P, Antunes HS, Bensadoun RJ, et al. Systematic review of photobiomodulation for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer.* 2019;27(10):3969–83. doi:10.1007/s00520-019-04890-2
28. Robijns J, Nair RG, Lodewijckx J, Arany P, Barasch A, Bjordal JM, et al. Photobiomodulation therapy in management of cancer therapy-induced side effects: WALT position paper 2022. *Front Oncol.* 2022;12. doi:10.3389/fonc.2022.927685
29. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;n71. doi:10.1136/bmj.n71
30. Su CT, Wu JH. Photobiomodulation in biological tissues: Light penetration, dosimetry, and potential applications. *Opt Lasers Eng.* 2025;186:108852. doi:10.1016/j.optlaseng.2025.108852
31. Nobel Prize [Internet]. Stockholm: Nobel Prize Outreach; 1903 [citado 29 de janeiro de 2026]. Nobel Prize in Physiology or Medicine 1903. Disponível em: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1903/summary/>
32. Mester E, Szende B, Gärtner P. The effect of laser beams on the growth of hair in mice. *Radiobiol Radiother (Berl).* 1968;9(5):621–6. PubMed PMID: 5732466.
33. Karu TJ, Kalendo GS, Letokhov VS. Control of RNA synthesis rate in tumour cell HeLa by action of a low- intensity visible light of copper laser. *Lett Nuovo Cimento.* 1981;32(2):55–9. doi:10.1007/BF02745112

34. Whelan HT, Houle JM, Whelan NT, Donohoe DL, Cwiklinski J, Schmidt MH, et al. The NASA light-emitting diode medical program—progress in space flight and terrestrial applications. *AIP Conf Proc.* 2000;504(1):37–43. doi:10.1063/1.1302454
35. Wang X, Tian F, Soni SS, Gonzalez-Lima F, Liu H. Interplay between up-regulation of cytochrome-c-oxidase and hemoglobin oxygenation induced by near-infrared laser. *Sci Rep.* 2016;6:30540. doi:10.1038/srep30540
36. National Library of Medicine. MeSH Browser [Internet]. Bethesda: NLM; 2023 [citado 29 de janeiro de 2026]. Disponível em: <https://meshb.nlm.nih.gov/record/ui?ui=D028022>
37. Huang YY, Sharma SK, Carroll J, Hamblin MR. 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
38. Pan LC, Hang NLT, Colley MMS, Chang J, Hsiao YC, Lu LS, et al. Single cell effects of photobiomodulation on mitochondrial membrane potential and reactive oxygen species production in human adipose mesenchymal stem cells. *Cells.* 2022;11(6):972. doi:10.3390/cells11060972
39. Kashiwagi S, Morita A, Yokomizo S, Ogawa E, Komai E, Huang PL, et al. Photobiomodulation and nitric oxide signaling. *Nitric Oxide.* 2023;130:58–68. doi:10.1016/j.niox.2022.11.005
40. Shamloo S, Defensor E, Ciari P, Ogawa G, Vidano L, Lin JS, et al. The anti-inflammatory effects of photobiomodulation are mediated by cytokines: evidence from a mouse model of inflammation. *Front Neurosci.* 2023;17:1150156. doi:10.3389/fnins.2023.1150156
41. Salman S, Guermonprez C, Peno-Mazzarino L, Lati E, Rousseaud A, Declercq L, et al. Photobiomodulation controls keratinocytes inflammatory response through Nrf2 and reduces langerhans cells activation. *Antioxidants (Basel).* 2023;12(3):766. doi:10.3390/antiox12030766
42. Liang J, Liu L, Xing D. Photobiomodulation by low-power laser irradiation attenuates A β -induced cell apoptosis through the Akt/GSK3 β / β -catenin

- pathway. *Free Radic Biol Med.* 2012;53(7):1459–67. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2012.08.003
43. Bai J, Li L, Kou N, Bai Y, Zhang Y, Lu Y, et al. Low level laser therapy promotes bone regeneration by coupling angiogenesis and osteogenesis. *Stem Cell Res Ther.* 2021;12(1):432. doi:10.1186/s13287-021-02493-5
44. Schalch TD, Fernandes MH, Destro Rodrigues MFS, Guimarães DM, Nunes FD, Rodrigues JC, et al. Photobiomodulation is associated with a decrease in cell viability and migration in oral squamous cell carcinoma. *Lasers Med Sci.* 2019;34(3):629–36. doi:10.1007/s10103-018-2640-4
45. Tian T, Wang Z, Chen L, Xu W, Wu B. Photobiomodulation activates undifferentiated macrophages and promotes M1/M2 macrophage polarization via PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. *Lasers Med Sci.* 2023;38(1):86. doi:10.1007/s10103-023-03753-x
46. Chow R, Armati P, Laakso EL, Bjordal JM, Baxter GD. Inhibitory effects of laser irradiation on peripheral mammalian nerves and relevance to analgesic effects: a systematic review. *Photomed Laser Surg.* 2011;29(6):365–81. doi:10.1089/pho.2010.2928
47. Hagiwara S, Iwasaka H, Okuda K, Noguchi T. GaAlAs (830 nm) low-level laser enhances peripheral endogenous opioid analgesia in rats. *Lasers Surg Med.* 2007;39(10):797–802. doi:10.1002/lsm.20583
48. Finfter O, Cohen R, Hanut A, Gavish L, Zadik Y. High-power laser photobiomodulation therapy for immediate pain relief of refractory oral mucositis. *Oral Dis.* 2024;30(4):2285–92. doi:10.1111/odi.14618
49. Zecha JAEM, Raber-Durlacher JE, Nair RG, Epstein JB, Sonis ST, Elad S, et al. Low level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 1: mechanisms of action, dosimetric, and safety considerations. *Support Care Cancer.* 2016;24(6):2781–92. doi:10.1007/s00520-016-3152-z
50. Maghfour J, Mineroff J, Ozog DM, Jagdeo J, Lim HW, Kohli I, et al. Evidence-based consensus on the clinical application of

- photobiomodulation. *J Am Acad Dermatol*. 2025;93(2):429–43. doi:10.1016/j.jaad.2025.04.031
51. Gobbo M, Merigo E, Arany PR, Bensadoun RJ, Santos-Silva AR, Gueiros LA, et al. Quality assessment of PBM protocols for oral complications in head and neck cancer patients: part 1. *Front Oral Health*. 2022;3:945718. doi:10.3389/froh.2022.945718
 52. Food and Drug Administration. Photobiomodulation (PBM) Devices - Premarket Notification [510(k)] Submissions - Draft Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff [Internet]. Rockville: FDA; 2023 [citado 17 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/164417/download>
 53. Borghesi Brunelli G, Pinheiro SL. Combined extraoral and intraoral photobiomodulation for the prevention and management of oral mucositis and xerostomia caused by the treatment of head and neck cancers. *Lasers Med Sci*. 2025;40(1):295. doi:10.1007/s10103-025-04539-z
 54. Kauark-Fontes E, Migliorati CA, Epstein JB, Treister NS, Alves CGB, Faria KM, 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;30(3):2225–36. doi:10.1007/s00520-021-06625-8
 55. Khalil M, Hamadah O, Saifo M. Photobiomodulation preconditioning for oral mucositis prevention and quality of life improvement in chemotherapy patients: a randomized clinical trial. *BMC Oral Health*. 2025;25(1):190. doi:10.1186/s12903-025-05579-1
 56. Klein IP, Pinto MBR, Só BB, de Farias Gabriel A, Mendonça NF, da Cruz Santos LB, et al. Intraoral vs. extraoral photobiomodulation therapy for oral mucositis in head and neck cancer patients: a multicenter, randomized, single-blind clinical trial. *Support Care Cancer*. 2025;33(10):842. doi:10.1007/s00520-025-09877-w
 57. International Electrotechnical Commission. Medical electrical equipment - Part 2-22: Particular requirements for basic safety and essential

- performance of surgical, cosmetic, therapeutic and diagnostic laser equipment. Geneva: IEC; 2019.
58. International Electrotechnical Commission. Safety of laser products / Part 1, Equipment classification and requirements = Sécurité des appareils lasers. Partie 1 = Classification des matériels et exigences / IEC Commission Electronique Internationale. Geneva: IEC; 2014.
 59. Carroll JD, Milward MR, Cooper PR, Hadis M, Palin WM. Developments in low level light therapy (LLLT) for dentistry. *Dent Mater.* 2014;30(5):465–75. doi:10.1016/j.dental.2014.02.006
 60. Villa A, Epstein JB, Yarom N, Hong C, Fulop C, Bossi P, et al. MASCC/ISOO Clinical Practice Statement: management of oral complications of targeted therapy. *Support Care Cancer.* 2024;32(8):549. doi:10.1007/s00520-024-08689-8
 61. Hamblin MR, Nelson ST, Strahan JR. Photobiomodulation and cancer: what is the truth? *Photomed Laser Surg.* 2018;36(5):241–5. doi:10.1089/pho.2017.4401
 62. Bamps M, Dok R, Nuyts S. Low-level laser therapy stimulates proliferation in head and neck squamous cell carcinoma cells. *Front Oncol.* 2018;8:343. doi:10.3389/fonc.2018.00343
 63. Volpato LER, Silva TC, Oliveira TM, Sakai VT, Machado MAAM. Radiation therapy and chemotherapy-induced oral mucositis. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2007;73(4):562–8. doi:10.1016/S1808-8694(15)30110-5
 64. Sonis ST. Pathobiology of mucositis. *Semin Oncol Nurs.* 2004;20(1):11–5. doi:10.1053/j.soncn.2003.10.003
 65. Jadaud E, Bensadoun R. Low-level laser therapy: a standard of supportive care for cancer therapy-induced oral mucositis in head and neck cancer patients? *Laser Ther.* 2012;21(4):297–303. doi:10.5978/islsm.12-RE-01
 66. Gautam AP, Fernandes DJ, Vidyasagar MS, Maiya AG, Guddattu V. Low level laser therapy against radiation induced oral mucositis in elderly head and neck cancer patients-a randomized placebo controlled trial. *J*

- Photochem Photobiol B.* 2015;144:51–6.
doi:10.1016/j.jphotobiol.2015.01.011
67. Martins AFL, Morais MO, de Sousa-Neto SS, de Jesus APG, Nogueira TE, Valadares MC, et al. Photobiomodulation reduces the impact of radiotherapy on oral health-related quality of life due to mucositis-related symptoms in head and neck cancer patients. *Lasers Med Sci.* 2021;36(4):903–12. doi:10.1007/s10103-020-03167-z
 68. Oberoi S, Zamperlini-Netto G, Beyene J, Treister NS, Sung L. Effect of prophylactic low level laser therapy on oral mucositis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(9):e107418. doi:10.1371/journal.pone.0107418
 69. Gautam AP, Fernandes DJ, Vidyasagar MS, Maiya AG, Nigudgi S. Effect of low-level laser therapy on patient reported measures of oral mucositis and quality of life in head and neck cancer patients receiving chemoradiotherapy--a randomized controlled trial. *Support Care Cancer.* 2013;21(5):1421–8. doi:10.1007/s00520-012-1684-4
 70. Antunes HS, Herchenhorn D, Small IA, Araújo CMM, Viégas CMP, de Assis Ramos G, 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 Oncol.* 2017;71:11–5. doi:10.1016/j.oraloncology.2017.05.018
 71. Gautam AP, Fernandes DJ, Vidyasagar MS, Maiya AG, Vadhira BM. Low level laser therapy for concurrent chemoradiotherapy induced oral mucositis in head and neck cancer patients - a triple blinded randomized controlled trial. *Radiother Oncol.* 2012;104(3):349–54. doi:10.1016/j.radonc.2012.06.011
 72. de Carvalho e Silva RM, Mendes FM, Degasperi GR, Pinheiro SL. Photobiomodulation for the management of xerostomia and oral mucositis in patients with cancer: a randomized clinical trial. *Lasers Med Sci.* 2023;38(1):101. doi:10.1007/s10103-023-03760-y

73. De Lima VHS, De Oliveira-Neto OB, Da Hora Sales PH, Da Silva Torres T, De Lima FJC. Effectiveness of low-level laser therapy for oral mucositis prevention in patients undergoing chemoradiotherapy for the treatment of head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol.* 2020;102:104524. doi:10.1016/j.oraloncology.2019.104524
74. Paiva DL, Oliveira VR, Bagnato VS, Simões A. Long-term survival of cancer patients after photobiomodulation therapy for prevention and treatment of oral mucositis. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2024;48:104248. doi:10.1016/j.pdpdt.2024.104248
75. Cronshaw M, Parker S, Anagnostaki E, Mylona V, Lynch E, Grootveld M. Photobiomodulation and oral mucositis: a systematic review. *Dent J.* 2020;8(3):87. doi:10.3390/dj8030087
76. Barati S, Motevasseli S, Saedi HS, Amiri P, Fekrazad R. Effectiveness of photobiomodulation (low-level laser therapy) on treatment of oral mucositis (OM) induced by chemoradiotherapy in head and neck cancer patients. *J Photochem Photobiol B.* 2025;264:113115. doi:10.1016/j.jphotobiol.2025.113115
77. Shen B, Zhou Y, Wu D, Liu J. Efficacy of photobiomodulation therapy in the management of oral mucositis in patients with head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Head Neck.* 2024;46(4):936–50. doi:10.1002/hed.27655
78. Legouté F, Bensadoun RJ, Seegers V, Pointreau Y, Caron D, Lang P, et al. Low-level laser therapy in treatment of chemoradiotherapy-induced mucositis in head and neck cancer: results of a randomised, triple blind, multicentre phase III trial. *Radiat Oncol.* 2019;14(1):83. doi:10.1186/s13014-019-1292-2
79. Salman S, Abdalla-Aslan R, Awawdi A, Tarabeih R, Billan S. From clinic to couch: a pilot study of home-use photobiomodulation for radiation-induced oral mucositis and dermatitis. *Support Care Cancer.* 2025;33(12):1023. doi:10.1007/s00520-025-10037-3
80. Lopez-Garzon M, Plata-Peregrina MDC, Perez-Sanchez EI, Lozano-Lozano M, Artacho-Cordon F, Galiano-Castillo N. Photobiomodulation for

- restoring salivary flow after radiotherapy in head and neck cancer: a randomised placebo-controlled trial. *BMC Oral Health*. 2025;25(1):1468. doi:10.1186/s12903-025-06735-3
81. Mosannen Mozaffari P, Delavarian Z, Fekrazad R, Fani Pakdel A, Rashed Mohassel M, Taghi Shakeri M, et al. Evaluation of the effect of photobiomodulation on radiation-induced xerostomia in head and neck cancer patients: a randomized clinical trial. *J Lasers Med Sci*. 2024;15:e4. doi:10.34172/jlms.2024.04
 82. Hong C, Jensen SB, Vissink A, Bonomo P, Santos-Silva AR, Gueiros LA, et al. MASCC/ISOO Clinical Practice Statement: Management of salivary gland hypofunction and xerostomia in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2024;32(8):548. doi:10.1007/s00520-024-08688-9
 83. de Pedro M, López-Pintor RM, de la Hoz-Aizpurua JL, Casañas E, Hernández G. Efficacy of low-level laser therapy for the therapeutic management of neuropathic orofacial pain: a systematic review. *J Oral Facial Pain Headache*. 2020;34(1):13–30. doi:10.11607/ofph.2310
 84. El Mobadder M, Farhat F, El Mobadder W, Nammour S. Photobiomodulation therapy in the treatment of oral mucositis, dysphagia, oral dryness, taste alteration, and burning mouth sensation due to cancer therapy: a case series. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(22):4505. doi:10.3390/ijerph16224505
 85. Deng J, Ridner SH, Murphy BA. Lymphedema in patients with head and neck cancer. *Oncol Nurs Forum*. 2011;38(1):E1–10. doi:10.1188/11.ONF.E1-E10
 86. de-la-Cruz-Fernández L, Galiano-Castillo N, Galván-Banqueri P, Castro-Martín E, Lozano-Lozano M, Postigo-Martin P, et al. Lymphedema management in patients with head and neck cancer: a systematic review of randomized controlled trials on physical therapy interventions. *Support Care Cancer*. 2025;33(5):420. doi:10.1007/s00520-025-09438-1
 87. Deng J, Lukens JN, Swisher-McClure S, Cohn JC, Spinelli BA, Quinn RJ, et al. Photobiomodulation therapy in head and neck cancer-related

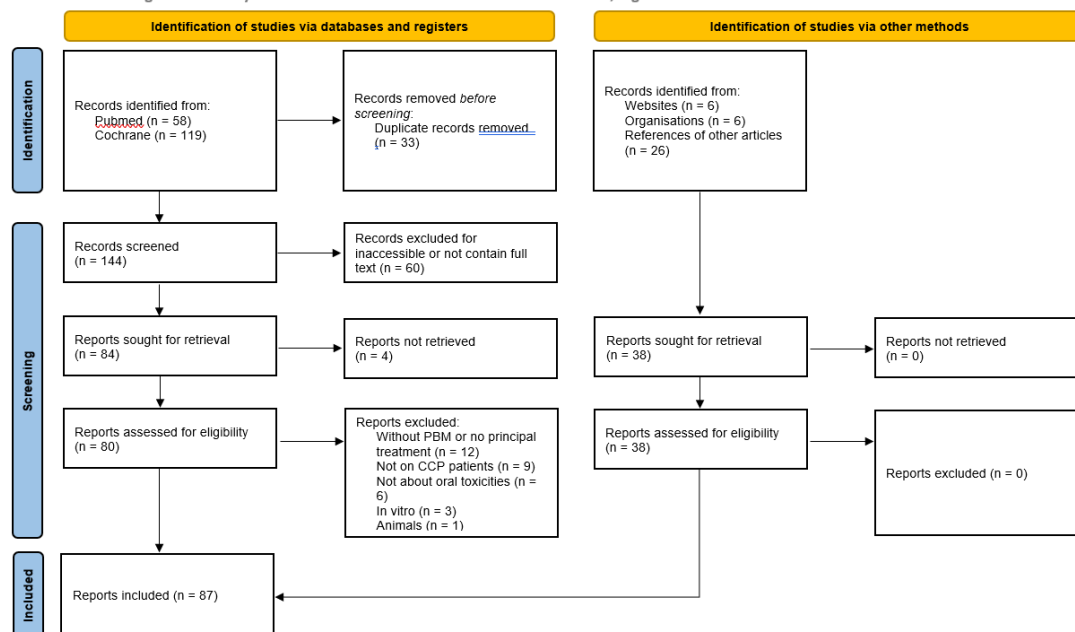
lymphedema: a pilot feasibility study. *Integr Cancer Ther.* 2021;20:15347354211037938. doi:10.1177/15347354211037938

88. Sibaud V, Vigarios E. Toxicités orales des thérapies ciblées anticancéreuses. *Med Buccale Chir Buccale.* 2015;21(3):149–55. doi:10.1051/mbcb/2015025

ANEXOS

Anexo 1: Licença CC BY 4.0 (29)

PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources



Source: Page MJ, et al. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.

This work is licensed under CC BY 4.0. To view a copy of this license, visit <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Anexo 2: Licença CC BY 4.0 (11).

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

[Reprints and permissions](#)

About this article



Check for updates

Cite this article

Xia, J., Tao, X., Hu, Q. et al. Expert consensus on the prevention and treatment of radiochemotherapy-induced oral mucositis. *Int J Oral Sci* 17, 54 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41368-025-00382-8>

Anexo 3: Licença CC BY NC ND 4.0 (55).

Photobiomodulation preconditioning for oral mucositis prevention and quality of life improvement in chemotherapy patients: a randomized clinical trial



Marwa Khalil^{1*}, Omar Hamadah¹ and Maher Saif^{2,3}

Abstract

Background Given the suffering experienced by cancer patients, effective solutions must be found to prevent painful and debilitating side effects of anti-cancer treatment. This trial aims to study the effect of preconditioning with photobiomodulation in preventing oral mucositis and xerostomia in cancer patients undergoing chemotherapy alone for the first time, and to examine its role in improving patients' quality of life.

Materials and methods This is a prospective, randomized, double-blind clinical trial including 45 patients divided into three age- and sex-matched groups. Group 1 received basic oral care instructions before undergoing chemotherapy. Group 2 received basic oral care instructions plus photobiomodulation using an intraoral 650 nm diode laser. Group 3 received basic oral care instructions plus photobiomodulation using a 650 nm diode laser intraorally and a 980 nm diode laser extraorally.

Results After one week of follow-up, 73.3% of patients in Group 2 and 80% in Group 3 did not develop oral mucositis. The remaining patients in both groups experienced only mild erythema. In contrast, all patients in Group 1 developed oral mucositis, ranging from mild erythema to ulceration greater than 3 cm². After two weeks of follow-up, 80% of patients in Group 2 and 86.7% in Group 3 remained free of oral mucositis. The remaining patients in both groups experienced only mild erythema. In contrast, 93.3% of patients in Group 1 developed oral mucositis, with cases ranging from mild erythema to ulcers larger than 3 cm². There were statistically significant differences between the three groups in oral mucositis assessment scale after one week and after two weeks ($p < 0.001$). Specifically, ulcerative mucositis was not observed in both laser groups, while it was observed in 13.3% of patients in Group 1. However, these differences were not statistically significant ($p = 0.129$). Regarding Late Effects in Normal Tissue (LENT-SOMA) scale, there was a statistically significant difference between the three groups studied ($p = 0.037$). There was also a statistically significant difference in the Oral Health Impact Profile (OHIP-14) between the three groups studied ($p = 0.003$ after one week, $p = 0.023$ after two weeks).

*Correspondence:

Marwa Khalil
marwa.khalil@damsacusuniversity.edu.sy

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2025. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License, which permits any non-commercial use, sharing, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if you modified the licensed material. You do not have permission under this licence to share adapted material derived from this article or parts of it. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.

Anexo 4: Licença CC BY NC ND (5).

Cancer
Interdisciplinary International
Journal of the American Cancer Society

Original Article | [Open Access](#)

MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy

Correction(s) for this article

[Sharon Elad DMD, MSc](#) [Karis Kin Fong Cheng RN, PhD](#) [Rajesh V. Lalla DDS, PhD](#) [Noam Yarom DMD](#) [Catherine Hong BDS, MSc](#) [Richard M. Logan BDS, MDS, PhD](#) [Joanne Bowen PhD](#) ... [See all authors](#)

First published: 28 July 2020 | <https://doi.org/10.1002/cncr.33100> | [VIEW METRICS](#)

The members of the Mucositis Guidelines Leadership Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) include: Praveen Arany, Abdul Rahman Al-Azri, Nicole Blijlevens, Allan Hovan, Eduardo Fregnani, Janet Fulton, Luiz Alcino Gueiros, Tanya Rouleau, Janet K. Collier, Noor Al-Dasooqi, and Hannah Wardill. Other contributors include: (in alphabetic order): Suzanne Ameringer, Héilton Spindola Antunes, Emma H. Bateman, Kivanc Bektas, René-Jean Biensadoun, K. Ten Bohmer, Norman Brito-Dellán, Daniel Castillo, Karen Chiang, Charlotte de Mooij, June Eilers, Joel Epstein, Dimitra Galiti, Jane M. Fall-Dickson, Margherita Gobbo, Hanan Issa Hazboun, Siri Beier Jensen, Jorgen Johansen, Jamie Joy, K. Joy, Abhishek Kandwal, Tomoko Kataoka, Dorothy Keefe, Charles L. Loprinzi, Rachel Lubart, Anna Skripnik Lucas, Alessandra Majorana, Brownen Mayo, Charlotte de Mooij, Takehiko Mori, Raj G. Nair, Narmen Nasr, Ourania Nicolatou-Galitis, Giulia Ottaviani, Cesar Migliorati, Monica Pentenero, Lorraine Porcello, Douglas Peterson, Carin Potting, Judith Raber-Durlacher, Ysabella Z. A. van Seville, Yoshihiko Soga, Stephen Sonis, Andrea M. Stringer, Daniel Thorpe, Vanessa Tilly, Wim Tissing, Juan J. Toro, Nathaniel Simon Treister, Anusha Vaddi, Dianna Welkel, Marianne van de Wetering, and Eyal Zur.

Anexo 5: Licença 6281271122435 Copyright Clearance Center (37).

SAGE PUBLICATIONS LICENSE TERMS AND CONDITIONS		Portion	Full article
Jun 03, 2026		Will you be translating?	Yes, one foreign language excluding English
		Circulation	1000
This Agreement between Clotilde Toulouse / Egas Moniz School of Health & Sciences ("You") and Sage Publications ("Sage Publications") consists of your license details and the terms and conditions provided by Sage Publications and Copyright Clearance Center.		Title of new work	PAPEL DA FOTOBIMODULAÇÃO NO TRATAMENTO DAS TOXICIDADES ORAIS EM PACIENTES TRATADOS POR CARCINOMA DA CABEÇA E PESCOÇO.
Licence Number	6281271122435	Institution name	Universidade Egas Moniz
Licence date	Jun 03, 2026	Expected presentation date	Jul 2026
Licensed Content Publisher	Sage Publications	The Requesting Person / Organization to Appear on the License	Clotilde Toulouse / Egas Moniz School of Health & Sciences
Licensed Content Publication	Dose-Response	Requester Location	Ms. Clotilde Toulouse Rua da cerca 27
Licensed Content Title	Biphasic Dose Response in Low Level Light Therapy – an Update	Payment Type	Invoice
Licensed Content Author	Ying-Ying Huang, Sulbha K Sharma, James Carroll, Michael R Hamblin	Email Address	toulouse.clotilde@gmail.com
Licensed Content Date	Oct 1, 2011	Billing Address	EGAS MONIZ Rua da cerca 27
Licensed Content Volume	9	Total	0.00 EUR
Licensed Content Issue	4	Terms and Conditions	Sage Terms and Conditions for Permissions Administered Through RightsLink
Licensed Content Pages	1		
Type of Use	Dissertation/Thesis		
Requester type	I am the author of the requested article		
Format	Print and electronic		

Yes, the Requester, are requesting to use the material specified in the permission request (the "Work"). Your agreement to the terms and conditions herein and completion of a permission request constitutes a Permission Request. You are in no way required to use the Work; however, should you decide not to use the Work after you complete this request, you agree to cancel your order through this website. Under the above conditions, and the following terms and conditions, permission to use Work ("Permission") is granted solely to you:

- Sage reserves the right to revoke any Permission, at Sage's sole discretion, within two (2) business days of the request.
- The number of copies ("Copies") for print use is defined as the total number of copies made for distribution or for repurposing, and the number of copies ("Copies") for electronic use is defined as the total number of viewers of the Work, recipients of copies of the Work, and individuals or entities who may have access to the Work. The Copies must not exceed the Copies as stated in the Permission Request.
- Requests to post a full article on a website, internet, intranet, or any publicly accessible site must be submitted to the Publisher through the Sage Permissions Portal (<https://sagecloud.affiliates.net/permissions/permissionsportal10>).
- Permission is granted only for the type of use specified in the Permission Request. If any information pertaining to your Permission Request changes, you must cancel this request and resubmit a new request with the correct and current permission request information. Sage may exercise its right to revoke Permission, if Sage finds, in Sage's sole opinion, that the context in which you have used or repurposed the Work is considered libelous, in violation of any right of privacy, or otherwise unlawful, infringement or in violation of any copyright or other proprietary right of others; or can be construed to possibly cause harm or injury. You agree that use of Work will be professional, in the context of fact-based and generally acceptable professional practices.
- Permission does not include the use within Custom Publishing Programs, and all use within such programs is explicitly prohibited.
- Permission does not include use of the material within Massive Open Online Courses (MOOCs). For permission to include material in a MOOC, please contact Sage directly through the Sage Permissions Portal (<https://sagecloud.affiliates.net/permissions/permissionsportal10>).
- If your Permission Request includes the right to translate the Work, you agree that the translation of the material shall be made faithfully and accurately, and that abbreviations and/or alterations in the text and/or title of the Work shall be made only with Sage's prior written consent. Requester shall not own or acquire any copyright or other proprietary rights in the Work or any other material furnished by Sage, including without limitation translations or transcriptions thereof, all of which rights shall be owned by and/or are hereby assigned to Sage. Requester shall indemnify Sage against any and all claims, including without limitation attorneys' fees and legal costs, that concern or relate to (a) inaccurate translation or transcription of the Work, (b) infringement claims arising out of the inclusion of material not furnished by Sage or (c) infringement or other claims asserted by anyone retained by Requester to translate the Work. Requester agrees that the name of the Author(s), Copyright Holder, and Publisher shall appear in due prominence on the title page of every copy of the translation and in all abridgements for the translation, and that the translation shall include: (1) the Work's original copyright notice and original American title, both in English, and (2) notice in granted translated language in identifying the Sage Publications as the original publisher and stating the translation is published by arrangement with Sage. The rights licensed to Requester are not transferable. The translated article reprint must include the following disclaimer in English and in the language of the reprint: "While every effort has been made to ensure that the contents of this publication are factually correct, neither the authors nor the publisher accepts, and they hereby expressly exclude to the fullest extent permissible under applicable law, any and all

liability arising from the contents published in this Article, including, without limitation, from any errors, omissions, inaccuracies in original or following translation, or for any consequences arising therefrom. Nothing in this notice shall exclude liability which may not be excluded by law. Approved product information should be reviewed before prescribing any subject medications."

- Permission is granted for prospective use only, and does not apply to any use that has occurred prior to the date of the Permission Request.
- Permission does not apply to any material (reprints, illustrations, figures, tables, etc.) not controlled by Sage. Requests for permission to reuse third-party material should be submitted to the original copyright holder, as indicated in the credit line for the materials.
- Full acknowledgment of your source must appear in every copy of your work as follows:
Author(s), Book/Journal Title (Journal Volume Number and Issue Number)
pp. xx-xx, Copyright © YEAR by (Copyright Holder). Reprinted by
Permission of Sage Publications
- Unless specified in the request or by prior arrangement with Sage, payment is due from you within sixty (60) days after the completion of Permission.
- It is assumed that the Requester is using the selection in question, and is subject to billing and collections procedures, unless otherwise noted.
- Permission Requests for reuse of text excerpts shall not exceed 50% of a journal article's content.
- No more than 20% of any one Sage book or journal issue may be reused at one time.

Other Terms and Conditions:
v4.06

Questions? customerscare@copyright.com.

Papel da fotobiomodulação no tratamento das toxicidades orais em pacientes tratados por carcinoma da cabeça e pescoço.

Anexo 6: Licença 6281260171947 Copyright Clearance Center (54).

SPRINGER NATURE LICENSE TERMS AND CONDITIONS		Circulation/distribution	1000 - 1999
Jun 03, 2026		Author of this Springer Nature content	yes
This Agreement between Clotilde Toulouse / Egan Moniz School of Health & Science ("You") and Springer Nature / Springer Nature / Terms of your license details and the terms and conditions provided by Springer Nature and Copyright Clearance Center.		Title of new work	PAPIL DA FOTOBIOMODULAÇÃO NO TRATAMENTO DAS TOXICIDADES ORAIS EM PACIENTES TRATADOS POR CARCINOMA DA CABEÇA E PESCOÇO
License Number		Institution name	Universidade Egan Moniz
License date		Expected presentation date	Jul 2026
Licensed Content Publisher		The Requesting Person / Organization to Appear on the License	Clotilde Toulouse / Egan Moniz School of Health & Science
Licensed Content Publication		Specific Languages	Portuguese / French
Licensed Content Title		Requester Location	Almada, 2000-050 Portugal
Licensed Content Author		Payment Type	Invoice
Licensed Content Date		Email Address	toulouse.clotilde@gmail.com
Type of Use		Billing Address	EGAS MONIZ Rua da cerca 27
Requester type		Total	0.00 EUR
Format		Terms and Conditions	Springer Nature Customer Service Centre GmbH Terms and Conditions
Portion			
Will you be translating?			
Number of languages			

intention of the Licensed Material and the new figure(s) are still accurate and representative of the Licensed Material. Any other changes including but not limited to, cropping, adapting, and/or omitting material that affect the meaning, intention or moral rights of the author(s) are strictly prohibited.

3. 2. You must not use any Licensed Material as part of any design or trademark.

3. 3. Licensed Material may be used in Open Access Publications (OAPs), but any such reuse must include a clear acknowledgment of the permission visible at the same time as the figure/table/illustration or abstract and which must indicate that the Licensed Material is not part of the governing OA license but has been reproduced with permission. This may be indicated according to any standard referencing system but must include at a minimum: Book/Journal title, Author, Journal Name (if applicable), Volume (if applicable), Publisher, Year, reproduced with permission from SNCSC*.

4. STM Permission Guidelines

4. 1. An alternative scope of license may apply to signatories of the STM Permissions Guidelines ("STM PG") as amended from time to time and made available at <https://www.stm-assoc.org/intellectual-property/permissions-guidelines>.

4. 2. For content reuse requests that qualify for permission under the STM PG, and which may be updated from time to time, the STM PG supersedes the terms and conditions contained in this License.

4. 3. If a License has been granted under the STM PG, but the STM PG no longer apply at the time of publication, further permission must be sought from the RightsHolder. Contact journalspermissions@springernature.com or bookpermissions@springernature.com for these rights.

5. Duration of License

5. 1. Unless otherwise indicated on your License, a License is valid from the date of purchase ("License Date") until the end of the relevant period in the below table:

Reuse in a medical communications project	Reuse up to distribution or time period indicated in License
Reuse in a dissertation thesis	Lifetime of thesis
Reuse in a journal/magazine	Lifetime of journal/magazine
Reuse in a book/ebook	Lifetime of edition
Reuse on a website	1 year unless otherwise specified in the License. If you wish to reuse the content on your website for longer than 1 year, please make this clear in the "additional information" field and the License will include a "Special Term" to reflect your duration choice.
Reuse in a presentation/slide kit/poster	Lifetime of presentation/slide kit/poster. Note: publication whether electronic or in print of presentation/slide kit/poster may require further permission.
Reuse in conference proceedings	Lifetime of conference proceedings

(1) Device setting user-determined:

1. Intensity/power density (mW/cm2)
2. Fluence/energy density (J/cm2)
3. Time per site (sec)

(2) Required if the "critical" parameters listed in "1)" are not all reported:

1. Spot size (cm²)
2. Distance from the tissue (cm)
3. Frequency (Hz)
4. Energy (J)

(3) Device setting machine-determined:

1. Wavelength (nm)
2. Beam diameter
3. Delivery mode parameters:

1. Stationary/static
2. Distance from the tissue
3. Number of sites

(4) Treatment parameters:

1. Number of sessions
2. Timing compared to the anti-cancer therapy
3. Anatomical location

(Issu de l'article: Zadik Y, Arany PR, Fregnani ER, Bossi P, Antunes HS, Bensadoun RJ, et al. Systematic review of photobiomodulation for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. Support Care Cancer. 2019;27(10):3969-83. doi:10.1007/s00520-019-04890-2)

Je viens de réaliser qu'ils n'ont pas la mention CC BY 4.0 pré-requis pour m'autoriser à illustrer ma thèse. Je me permets donc de vous recontacter afin de vous demander si vous pouvez éventuellement me donner l'autorisation d'utiliser ces images pour mon travail.

Je vous remercie d'avance pour votre aide et votre disponibilité.

En vous souhaitant une agréable journée.

Cordialement, Clotilde Toulouse.

Renée-Jean Bensadoun <rensadoun@gmail.com>
A: clotilde.toulouse@toulouse.clotilde@gmail.com

3 juin 2026 à 10:16

Oui, vous pouvez les utiliser sans problème dans le cadre d'une Thèse ++.

Bien Amicalement,
RJ(B)

Pr RJ Bensadoun
Administrateur Ligue Contre le Cancer 06

Anexo 8: Licença CC BY 4.0 (28).

COPYRIGHT

© 2022 Robijns, Nair, Lodewijckx, Arany, Barasch, Bjordal, Bossi, Chilles, Corby, Epstein, Elad, Fekrazad, Fregnani, Genot, Ibarra, Hamblin, Heiskanen, Hu, Klastersky, Lalla, Latifian, Maiya, Mebis, Migliorati, Milstein, Murphy, Raber-Durlacher, Roseboom, Sonis, Treister, Zadik, Bensadoun and "Cancer Supportive Care" WALT Working Group. This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License \(CC BY\)](#). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.