

MINISTÉRIO DA SAÚDE  
GRUPO HOSPITALAR CONCEIÇÃO  
GERÊNCIA DE ENSINO E PESQUISA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS PARA O SUS  
MESTRADO PROFISSIONAL EM AVALIAÇÃO E PRODUÇÃO DE TECNOLOGIAS PARA O SUS



**Efetividade da terapia com laser de baixa dose para o tratamento da mucosite em  
pacientes oncológicos: uma revisão sistemática e metanálise.**

**FERNANDO ANSCHAU**

Porto Alegre  
2018

**TÍTULO: Efetividade da terapia com laser de baixa dose para o tratamento da mucosite em pacientes oncológicos: uma revisão sistemática e metanálise.**

**NOME DO MESTRANDO: Fernando Anschau**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Avaliação e Produção de Tecnologias para o SUS no Programa de Pós-Graduação em Avaliação de Tecnologias para o SUS do Grupo Hospitalar Conceição.

**Orientador:** Airton Tetelbom Stein

**Coorientador:** André Luis Ferreira de Azeredo da Silva

Porto Alegre

2018

**TÍTULO:Efetividade da terapia com laser de baixa dose para o tratamento da mucosite em pacientes oncológicos: uma revisão sistemática e metanálise.**

**NOME DO MESTRANDO: Fernando Anschau**

**Membros da Banca Examinadora**

Geraldo Pereira Jotz

Julio Baldisserotto

José Antônio Poli de Figueiredo

Porto Alegre

2018

**FOLHA DE APROVAÇÃO**



Gerência de Ensino e Pesquisa

Programa de Pós-Graduação em  
Avaliação de Tecnologias para o  
SUS do GHC - PPG ATSUS

#### ATA DE DEFESA PÚBLICA DE MESTRADO PROFISSIONAL

Aos vinte e nove dias do mês de setembro do ano de dois mil e dezoito, às 9h30min no Auditório Jahyr Boeira de Almeida, situado na rua Francisco Trein, 596, realizou-se a sessão pública de defesa de trabalho de conclusão de curso, intitulado: **EFETIVIDADE DA TERAPIA COM LASER DE BAIXA DOSE PARA O TRATAMENTO DA MUCOSITE EM PACIENTES ONCOLÓGICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**, de autoria do(a) Candidato(a) Fernando Anschau, aluno(a) do Programa de Pós-Graduação em Avaliação de Tecnologias para o SUS do GHC (PPGATSUS), em nível de Mestrado Profissional. A Banca Examinadora esteve constituída pelos professores: Prof./a Dr./a Julio Baldisserotto, Prof./a Dr./a Geraldo Pereira Jotz e Prof./a Dr./a José Antônio Poli de Figueiredo. A banca foi presidida pelo(a) Prof./a Dr./a Airtton Tetelbom Stein - Orientador(a). Concluídos os trabalhos de apresentação e arguição, os membros da banca consideraram o trabalho de conclusão de curso:

☒ aprovado

☐ reprovado

Banca Examinadora:

Prof./a Dr./a **Geraldo Pereira Jotz**

Prof./a Dr./a **Julio Baldisserotto**

Prof./a Dr./a **José Antônio Poli de Figueiredo**

**AGRADECIMENTOS/DEDICATÓRIAS**

Agradeço aos pacientes e usuários do Sistema Único de Saúde, razões de minhas inquietudes na busca de assertivas e questionamentos da melhor conduta, da melhor evidência, do melhor tratamento, da melhor estratégia, do melhor.

Ao Prof. Dr. Ailton Tetelbom Stein, pela orientação no desenvolvimento e elaboração dessa dissertação durante o período de Mestrado em Avaliação e Produção de Tecnologias para o SUS.

Ao Dr. André Luís Ferreira de Azeredo da Silva pelo empenho na coorientação e na estruturação do pensamento científico.

Aos meus colegas de pesquisa, Odontóloga Jacqueline Webster e Dr. Marcelo Eduardo Zanella Capra, meu profundo e sincero obrigado pela parceria e dedicação.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Avaliação de Tecnologias para o SUS, pela dedicação e compreensão no desenvolvimento do trabalho. Aos meus colegas de turma, pelo companheirismo e amizade neste período do Mestrado.

À minha família, em especial aos meus filhos Arthur, Augusto e Laura e à minha esposa Cassandra por todo apoio e carinho dispensados e pela compreensão das minhas ausências em decorrência da busca de evidências científicas e do estudo durante o período de realização do Mestrado.

## **1 ABREVIATURAS E SIGLAS**

ATS: avaliação de tecnologias em saúde

CASP: Critical Appraisal Skills Programme

DNA: ácido desoxirribonucleico

EORTCS: escala da Organização Europeia para pesquisa e tratamento do câncer

**GRADE**: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

Gy: grays

IC: intervalo de confiança

IL-6: interleucina-6

IL-1 $\beta$ : interleucina-1 beta

J: joule

LA: leucemia aguda

LLLT: laser terapia de baixa dose, do inglês Low Level Laser Therapy

MO: mucosite oral

MS: Ministério da Saúde

NCI-CTC: National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria

NF-k $\beta$ : fator nuclear kappa-beta

nm: nanômetros

OM: oral mucositis

OMS: Organização Mundial da Saúde

PRISMA: principais itens para relatar revisões sistemáticas e meta-análises, do inglês preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses

QT: quimioterapia

RCT: randomized controlled trials

RNA: ácido ribonucleico

ROS: espécies reativas de oxigênio

RR: risk ratio

RT: radioterapia

RTOG: Radiation Therapy Oncology Group

SUS: Sistema Único de Saúde

TCHC: transplante de medula óssea

TNF- $\alpha$ : fator- $\alpha$  de necrose tumoral

## **2 LISTA DE FIGURAS**

**Introdução:** Um dos efeitos adversos da terapia anticâncer é a mucosite oral (MO) que apresenta complicações relevantes na qualidade de vida, como dor e dificuldades nutricionais. A laser terapia de baixa dose (LLLT) é uma das intervenções profiláticas e terapêuticas para a MO. Apesar de a LLLT ter um papel relevante na profilaxia da MO, o Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil ainda não dispõe da padronização desta tecnologia; bem como ainda faltam evidências mais robustas do seu papel curativo da MO. **Objetivo:** Investigar a efetividade da LLLT no tratamento curativo da MO em pacientes em oncoterapia. **Métodos:** Uma revisão sistemática com metanálise foi realizada nas bases de dados Medline, Embase, Cochrane Library de acordo com as diretrizes do PRISMA e usada para identificar ensaios clínicos randomizados, com grupo controle, sobre MO provocada em pacientes durante e/ou após oncoterapia e a abordagem terapêutica se deu com LLLT, cujos comprimentos de onda estavam entre 632 e 970nm. O protocolo desta revisão sistemática foi registrado no site <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO>, *a priori*. **Resultados:** Encontramos 5 estudos clínicos randomizados com um total de 315 pacientes, com metodologia adequada. Houve uma redução de 62% no risco de MO nos pacientes que receberam LLLT em comparação com o grupo controle (RR=0.38 [95% IC, 0.19 a 0.75]). Quando analisamos em subgrupos, o RR nos estudos com adultos foi 0.28 (IC 0.17 a 0.46) e de 0.90 (IC 0.46 a 1.78) nos estudos com crianças e adolescentes. **Conclusão:** Identificou-se um pequeno número de estudos com a abordagem terapêutica da LLLT na MO; entretanto, nossa metanálise demonstrou que a estratégia de tratamento é efetiva em pacientes adultos.

#### 4 PALAVRAS-CHAVE:

Laser terapia de baixa dose, mucosite oral, oncoterapia, câncer, tratamento curativo, metanálise.

## 5 ABSTRACT

**Introduction:** One of anticancer treatments adverse effects is oral mucositis (OM), which is associated with pain and nutritional difficulties. Low-level laser therapy (LLLT) is one of the procedures in prophylactic and therapeutic arsenal against OM. Although LLLT plays a relevant role in OM prophylaxis, Brazil's Health System (SUS) does not yet have the standardization of this technology; and there is still a lack of more robust evidence for its curative role of OM. **Objective:** Review effectiveness of LLLT in the curative treatment of OM in patients receiving cancer therapy. **Methods:** A systematic review with meta-analysis was performed using Medline, Embase and Cochrane Library databases according to PRISMA guidelines, to identify randomized controlled trials (RCT) on OM in patients during and/or after cancer therapy and in which the therapeutic approach was LLLT, with wavelengths between 632 and 970 nm. This paper's protocol was registered *a priori* at <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO>. **Results:** We found 5 RCT (total of 315 patients) with adequate methodology. There was 62% reduction in risk of OM in patients who received LLLT compared to control group (RR = 0.38 [95% CI, 0.19 - 0.75]). When we analyzed subgroups, RR was 0.28 (95% CI 0.17 - 0.46) in the adult studies and 0.90 (95% CI, 0.46 - 1.78) in the studies with children and adolescents. **Conclusion:** Despite few studies that used LLLT as therapeutic approach in OM, our meta-analysis showed that treatment strategy is effective in adult patients.

## 6 KEYWORDS:

Low-dose laser therapy, oral mucositis, cancer therapy, cancer, curative treatment, meta-analysis.

## SUMÁRIO

|      |                                           |    |
|------|-------------------------------------------|----|
| 4    | Palavras-chave:                           | 8  |
| 6    | Keywords:                                 | 9  |
| 7    |                                           | 9  |
| 12.1 | Mucosite Oral - Definição e graduação     | 14 |
| 12.2 | Mucosite Oral - Epidemiologia             | 14 |
| 12.3 | Mucosite Oral - Fisiopatologia            | 14 |
| 19.1 | Revisão da literatura                     | 16 |
| 19.2 | Critérios de inclusão                     | 16 |
| 19.3 | Critérios de exclusão                     | 16 |
| 19.4 | Risco de viés                             | 16 |
| 19.5 | Qualidade metodológica                    | 16 |
| 19.6 | Extração de dados                         | 16 |
| 19.7 | Síntese de dados                          | 16 |
| 27.1 | Editorial                                 | 36 |
| 27.2 | Revisão Sistemática                       | 37 |
| 30.1 | Aprovação pelo Comitê da Ética e Pesquisa | 47 |
| 30.3 | Detalhes metodológicos adicionais         | 48 |
| 30.4 | Normas para publicação na revista         | 52 |
| 30.5 | Outros documentos relevantes              | 56 |

7

8

9

## 10 APRESENTAÇÃO

Este trabalho é o fruto de uma construção do pensamento científico sobre uma questão de pesquisa exposta durante as aulas do curso do Mestrado Profissional em Avaliação e Produção de Tecnologias para o Sistema Único de Saúde (SUS). A inquietude expressa nas diferentes formas de estudarmos as correntes do pensamento científico levaram à desconstrução do óbvio e à recriação de ideias que, por vários momentos, nos tiraram o sossego e nos desafiaram a elaborar o pensamento; construto posto e pensamento por evidências empíricas em divergente confluência – o que esperar?

A convergência; a cada momento que reforçamos a posição em estudar um problema ao qual nos dispomos, é possível identificar novas formas de buscar o que se busca. De diferentes aspectos e momentos, a visão entre o ponto a ser pesquisado e o pesquisador se alteram, criando uma geometria de pesquisa, ampla e mutável, mas ao mesmo tempo, razoável e atingível em cada perspectiva. Se o princípio é a pergunta, a cada passo em direção à resposta me afasto da pergunta, de certo modo até me dissipo dela e, construto construído, quão mais longe vou, mais perto fico da pergunta. O retorno à origem se dá no tempo, então nunca se volta, e nunca se foi; mesmo saindo, mesmo sempre buscando a resposta (ANSCHAU et al., 2018).

O processo de construção do pensamento e da busca de conhecimentos acerca de avaliação de tecnologias em saúde nos fez iniciar este Mestrado Profissional em Avaliação e Produção de Tecnologias para o SUS. No transcorrer do curso que culminou na construção desta dissertação, foi possível a incorporação de diversos conhecimentos na elaboração e registro de protocolos de pesquisa, em sistemas de gerenciamento de referências bibliográficas, em ferramentas de avaliação de trabalhos científicos e de avaliação econômica em saúde. A própria elaboração de um projeto que se traduz aqui nesta revisão sistemática já foi pensada como uma cadeia de projetos concatenados entre si, traduzindo o que chamamos de geometria de pesquisa e o que também podemos caracterizar como painel de pesquisa, onde aprovamos em conjunto no nosso Comitê de Ética em Pesquisa um estudo de coorte e uma avaliação econômica.

Neste trabalho, iniciamos a procura por evidências científicas da efetividade de uma estratégia terapêutica para um evento adverso dos tratamentos do câncer. A mucosite oral (MO), inflamação da mucosa oral, é um dos eventos adversos não hematológicos mais graves da quimioterapia e radioterapia. Esta inflamação e eventualmente ulceração da mucosa oral se faz em diversos graus de intensidade, com formação de pseudomembrana e curso clínico com

dor. Também é possível observarmos infecções secundárias ao processo de ruptura da mucosa oral, o que aumenta do desconforto e as complicações desta, traduzindo-se inclusive com maior risco de morte. O eritema seguido do desenvolvimento de placas brancas descamativas e dolorosas ao contato são as manifestações iniciais. Nas formas graves da MO podemos observar crostas epiteliais, exsudato fibrinoso e ulcerações.

A terapia com laser de baixa dose (LLLT) é uma fototerapia que pode reduzir o processo inflamatório e controlar a dor, aspectos já descritos em estudos com o uso do laser de forma profilática com redução do risco de MO em pacientes com câncer. A radiação emitida pelos *lasers* em baixa potência tem demonstrado efeitos analgésicos, anti-inflamatórios e cicatrizantes. Ao nível molecular, a absorção da luz nos comprimentos de onda da LLLT desencadeia aumento do metabolismo celular, com estimulação de fotorreceptores na cadeia respiratória mitocondrial, alterações nos níveis de ATP celular, liberação de fatores de crescimento e síntese de colágeno. A aceleração da microcirculação resulta em alterações na pressão hidrostática capilar, com reabsorção do edema e eliminação do acúmulo de metabólitos intermediários. O conjunto de efeitos possíveis da LLLT, tanto antiinflamatórios, quanto analgésicos e de reparo tecidual nos remetem à associação desta tecnologia com propriedades profiláticas e terapêuticas na MO.

Entretanto, o uso da LLLT como tratamento curativo da MO ainda carece de evidências robustas. Apenas poucas revisões sistemáticas abordaram o tema e, as que assim o fizeram, trataram da LLLT como parte da revisão e não objeto central (BJORDAL et al., 2011a; CLARKSON, J; WORTHINGTON; EDEN, 2007). Desta forma, atentos para esta lacuna de evidência, iniciamos o caminho da pesquisa com esta revisão sistemática e metanálise, mas concatenamos a mesma a um multiprojeto de pesquisa com planejamento de um estudo de coorte retrospectiva e uma avaliação econômica (figura 5). Nesta dissertação objetivamos testar a hipótese de que a LLLT é efetiva no tratamento da MO em pacientes sob oncoterapia.

Apresentamos aqui o resultado da busca por evidências científicas que se encaixaram nos critérios de elegibilidade pré-estabelecidos, realizada de maneira sistemática - minimizando vieses - para fornecer resultados confiáveis, com o objetivo de responder a uma questão específica: qual é a efetividade da LLLT para o tratamento da MO em pacientes em oncoterapia.

## **OBJETIVO**

O objetivo deste estudo é investigar a efetividade da terapia com LLLT no tratamento curativo da MO em pacientes em oncoterapia.

## 11 INTRODUÇÃO

A mucosite oral (MO) - condição inflamatória da mucosa que se apresenta através de eritema, ulceração, hemorragia, edema e dor - é uma das principais complicações para pacientes em oncoterapia, trazendo diversas limitações nutricionais, podendo cursar com infecções secundárias e febre (RIBEIRO et al., 2017). A MO pode cursar em diversos graus de intensidade, com formação de pseudomembrana e, não raro faz com que os pacientes sintam dificuldades ou até mesmo impossibilitem a alimentação por via oral. Também é possível observarmos infecções secundárias ao processo de ruptura da mucosa oral, o que aumenta do desconforto. Muitas vezes, em decorrência de sua morbididade, o tratamento antineoplásico é alterado ou suspenso, interferindo inclusive no controle tumoral e na sobrevida dos pacientes (EILERS; MILLION, 2011a).

A incidência de MO varia de acordo com o tipo de câncer bem como com o tipo de oncoterapia. Com o uso de medicações quimioterápicas a mucosite é observada em 5 a 15% dos casos, mas essa incidência pode ser muito maior com alguns fármacos como daunorrubicina e etoposide (incidência de 26%), citarabina (incidência de 37,5%) e o protocolo de ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona (incidência acima de 40%) (CURRA; ALBERTO; et al., 2018; GENOT-KLASTERSKY et al., 2008). Os esquemas quimioterápicos em geral parecem induzir lesões na mucosa oral em um período curto e de forma aguda, normalmente entre 4 a 7 dias do início do tratamento com um pico de incidência em 2 semanas (OTMANI et al., 2011). O controle da infecção local e a manutenção da integridade da mucosa oral são fatores essenciais para um tratamento de qualidade, com menos dor e reestabelecimento nutricional de pacientes potencialmente já debilitados pela doença de base (BENSADOUN; NAIR, 2012a; BJORDAL et al., 2011b).

Pacientes com tumores de cabeça e pescoço tratados com radioterapia apresentam taxas de mucosite de 65%, sendo que taxas ainda maiores, 75% a 85%, são encontradas naqueles submetidos a transplante de medula óssea com tratamentos quimioterápicos e radioterápicos associados (GENOT-KLASTERSKY et al., 2008; SHIRAI et al., 2017).

Pacientes com neoplasias malignas hematológicas são mais propensos ao desenvolvimento de MO do que aqueles com tumores sólidos, sendo que aqueles com leucemias agudas (LA), com linfomas não-Hodgkins e carcinomas indiferenciados de nasofaringe são os que tem maior risco. Crianças em uso quimioterapia apresentam mucosite oral em média no décimo dia ( $\pm 6.8$ ) de tratamento em mais de 50% dos casos. Apesar de

transcorrer com resolução no sétimo dia ( $\pm 3.1$ ), mais de 67% dos pacientes demonstram neutropenia concomitante (OTMANI et al., 2011).

As LA resultam de uma transformação maligna das células hematopoiéticas primitivas, seguida de uma proliferação clonal e consequente acúmulo dessas células transformadas. As deficiências da hematopoese na medula óssea, com a substituição das células normais por células imaturas que nela se acumulam (classificando as LA acordo com a linhagem hematopoiética acometida em leucemias mieloide e linfoide), resultam numa insuficiência funcional da medula óssea que, em consequência, se expressa clinicamente por anemia, sangramento, infecções e síndrome de hiperviscosidade. A mucosite nestes pacientes pode ter consequências clínicas tanto em aspectos nutricionais, por dificuldade ou incapacidade de utilizar a via oral, quanto na dor, na incidência de infecções secundárias e na dificuldade de manutenção de terapia adequada (OTMANI et al., 2011; RIBEIRO et al., 2017).

A própria relação entre terapia medicamentosa para o câncer e a mucosite demonstra que protocolos quimioterápicos para transplante de células tronco hematopoiéticas são de alto risco para o desenvolvimento de MO. Medicamentos como citarabina, 5-fluorouracil, agentes alquilantes e compostos derivados da platina comumente apresentam maior incidência de MO (CURRA; VALENTE SOARES JUNIOR; et al., 2018). Se considerarmos a estimativa de incidência de câncer no Brasil para o ano de 2018 (em torno de 580.000 novos casos), bem como a incidência de MO por tipo de câncer e em cada ciclo de quimioterapia ou mesmo de sessões de radioterapia, podemos estar diante de mais de 100.000 casos de MO ao ano no nosso país (MINISTÉRIO DA SAÚDE. INCA. COORDENAÇÃO DE PREVENÇÃO E VIGILÂNCIA., 2017).

O tratamento da MO envolve a avaliação multidisciplinar para um cuidado adequado da mucosa oral. Neste aspecto, podem ser utilizados analgésicos opioides, protocolos de higiene oral específicos, agentes antimicrobianos, medicações anti-inflamatórias, agentes citoprotetivos (como amifostine, sucralfate, misoprostol), substâncias modificadoras de resposta biológica ou terapias físicas (crioterapia e laser terapia). A LLLT é uma fototerapia que pode estimular a regeneração dos tecidos, reduzir o processo inflamatório e controlar a dor (CHAVELI-LÓPEZ; BAGÁN-SEBASTIÁN, 2016; CLARKSON, Je et al., 2010; EILERS; MILLION, 2011a; ZECHA et al., 2017).

O tratamento é denominado de baixa dose pois a luz utilizada é de baixa intensidade quando comparada com outros tipos de terapia com laser, como ablações ou corte e coagulação. Esse tipo de tratamento com o laser age estimulando a atividade celular,

conduzindo à liberação de fatores de crescimento por macrófagos, proliferação de queratinócitos, aumento da população e degranulação de mastócitos e angiogênese. Desta maneira, a LLLT pode levar a uma aceleração no processo de cicatrização de feridas devido, em parte, à redução na duração da inflamação aguda, resultando numa reparação mais rápida (OBEROI et al., 2014; ZECHA et al., 2017).

Estes aspectos da influência da LLLT na mucosa oral já foram descritos em estudos com o uso do laser de forma profilática, quando encontramos uma boa efetividade na redução do risco de mucosite oral, bem como de dor relacionada à lesão da mucosa (BJORDAL et al., 2011b; OBEROI et al., 2014). Entretanto, o uso da LLLT como tratamento curativo da mucosite ainda carece de evidências científicas apropriadas. Apenas poucas revisões sistemáticas abordaram o tema e, as que assim o fizeram, ou trataram da LLLT como parte da revisão e não objeto central ou traduzem avaliações profiláticas em meio às curativas (BJORDAL et al., 2011b; CLARKSON, Je et al., 2010; HE, M. et al., 2018).

Diante da plausibilidade biológica do papel da LLLT no tratamento curativo da MO e dos potenciais benefícios alusivos à mesma como redução da dor, reestabelecimento da mucosa, diminuição do tempo de permanência hospitalar e de rehospitalizações e manutenção da dinâmica alimentar/nutricional, fica evidente a necessidade da busca por evidências mais robustas neste ponto. Acresce a este aspecto o fato de a terapia com laser de baixa dose não ser padronizada no Sistema Único de Saúde do Brasil para o tratamento da MO. Entretanto, dispomos da experiência de profissionais do Hospital Nossa Senhora da Conceição (HNSC) que introduziram a LLLT como opção terapêutica para pacientes com mucosite grave no pós-quimioterapia no Setor de Hematologia/Oncologia do hospital.

Uma vez que a mucosite é muito incidente no nosso meio, torna-se importante a avaliação da tecnologia LLLT no contexto do SUS no HNSC tanto do ponto de vista de efetividade quanto de custos. Desta forma, propomos este estudo para iniciarmos a avaliação pela efetividade da LLLT para o tratamento da MO em pacientes em oncoterapia no HNSC.

## **12 MUCOSITE ORAL**

### **12.1 MUCOSITE ORAL - DEFINIÇÃO E GRADUAÇÃO**

Uma complicação da radioterapia e da quimioterapia é o dano que costuma ocorrer no revestimento da mucosa do trato gastrointestinal - especialmente na mucosa oral e orofaríngea. Esse dano é chamado de mucosite. A mucosite oral (MO) grave é especialmente comum entre pacientes que recebem quimioterapia mieloablativa agressiva para transplante de células-tronco hematopoiéticas e em pacientes que recebem radioterapia como tratamento para câncer de cavidade oral, orofaringe, nasofaringe e glândulas salivares

A MO é definida como uma inflamação e ulceração da mucosa oral em diversos graus de intensidade, com formação de pseudomembrana e curso clínico com dor, sendo fonte potencial de infecções, traduzindo-se inclusive com maior risco de morte. O eritema seguido do desenvolvimento de placas brancas descamativas e dolorosas ao contato são as manifestações iniciais. Nas formas mais pronunciadas da MO podemos observar crostas epiteliais, exsudato fibrinoso e ulcerações. Nestes casos a MO é representada pela exposição do estroma de tecido conjuntivo subjacente que é ricamente innervado. Esta perda de células epiteliais, geralmente ocorre entre 5 e 7 dias após administração da quimioterapia – sendo mais tardio (20 a 30 dias) quando da radioterapia - e traduz-se clinicamente por ulceração com dor severa; muitas vezes requerendo alterações na dieta e administração parenteral de narcóticos.

A MO pode ser classificada em diversos graus de acordo com a severidade das lesões. Pela Escala de Toxicidade Oral, numa graduação estabelecida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) são elencados critérios como presença de eritema e ulceração, dor local e capacidade de deglutição. Assim temos MO grau 0 (zero) quando da ausência de anormalidade detectada; MO grau 1 com a presença de eritema; MO grau 2 é assinalada quando há quadro doloroso sem necessidade de analgésicos, com dificuldade na alimentação; MO grau 3 quando há ulceração dolorosa exigindo o uso analgésicos e impossibilitando a alimentação; e MO grau 4 na presença de necrose com necessidade de nutrição parenteral.

Outras classificações da MO podem ser encontradas e também traduzem a graduação da entidade nosológica. Desta forma, pelos critérios de toxicidade preconizados pelo National Cancer Institute (NCI), podemos ter uma classificação em cinco graus de MO. A classificação do Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), também avalia, de forma geral, a toxicidade oral derivada do tratamento oncológico utilizado.

A tabela 1 descreve as principais escalas de gravidade de mucosite oral.

## **12.2 MUCOSITE ORAL - EPIDEMIOLOGIA**

Dos novos pacientes com câncer, aproximadamente 8% estarão sob alto risco (chance maior que 50%) de desenvolver MO ulcerativa. Por outro lado, 43% terão pouco ou nenhum risco para a condição. Esses pacientes serão tratados com cirurgia curativa, radiação periférica, ou quimioterapia de baixa dose. A maioria dos novos pacientes com câncer se enquadram em uma categoria intermediária de risco para MO, quando podemos estimar que entre 20% e 49% destes irão desenvolver MO em algum momento durante o tratamento(SONIS, 2004, 2009).

Pacientes do grupo de alto risco são aqueles com câncer de cabeça e pescoço e os indivíduos em tratamento com quimioterapia de alta dose, como a mieloablativa. Mesmo para pacientes com risco baixo, como aqueles em tratamento para os tumores sólidos mais comuns (mama, cólon, reto e pulmão), cada ciclo de terapia incorre em risco cumulativo de MO. Para os pacientes que desenvolvem mucosite em um ciclo, o risco de MO aumenta com os ciclos subsequentes. Assim, por exemplo, a probabilidade de desenvolver MO em paciente em quimioterapia para câncer de mama é de 20% durante o primeiro ciclo, passando para mais de 60% no segundo ciclo(LALLA; SAUNDERS; PETERSON, 2014; SONIS, 2009).

## **12.3 MUCOSITE ORAL - FISIOPATOLOGIA**

A avaliação histológica da mucosite nos demonstra uma úlcera rasa, provavelmente causada pela depleção da camada epitelial basal, associada ao afinamento e atrofia do epitélio e a um infiltrado de células inflamatórias com exsudato intersticial que, associado a resíduos celulares e de fibrina, produzem uma pseudomembrana. Esta membrana pode variar sua coloração de branca opaca, quando em contato com a saliva, até amarelo esverdeada, quando da presença de agentes infecciosos, em especial se a ulceração for mais profunda. Alterações na coloração também podem ser decorrentes de alimentos, bebidas ou medicação tópica(BENSADOUN; NAIR, 2012b).

Segundo alguns autores, a constatação de que a mucosite é a consequência de uma sequência de eventos biológicos, em vez de apenas o resultado de morte celular clonogênica direta foi um passo crítico no avanço da ciência subjacente à fisiopatologia da lesão da mucosa oral(AL-DASOOQI et al., 2013; LALLA; SAUNDERS; PETERSON, 2014; SONIS, 2004, 2009; VILLA; SONIS, 2015). Esse conceito contrapõe o senso comum de que a mucosite resulta simplesmente da destruição, por agentes quimioterápicos ou radioterapia, de células-tronco epiteliais basais em divisão rápida.

A progressão fisiopatológica da mucosite tem sido descrita em etapas. Embora nenhum processo fisiológico complexo possa ser compartimentalizado, esta abordagem gradual fornece um canal para a compreensão os eventos que estão por trás da sequência da MO(SONIS, 2004).

### **13 INICIAÇÃO**

O estágio inicial de agressão aos tecidos ocorre por ação da radio e/ou quimioterapia causando dano do DNA. A lesão no DNA pode ocorrer diretamente como resultado da agressão às células da camada basal do epitélio e da submucosa ou indiretamente através das espécies reativas de oxigênio (ROS) que são produzidas simultaneamente à oncoterapia. Embora a mucosa pareça estar absolutamente normal neste estágio, a cascata de eventos iniciada na submucosa resultará na destruição da mesma(SONIS, 2004).

### **14 DANO PRIMÁRIO**

O DNA lesionado irá ativar algumas vias de transduções que ativam a transcrição de fatores como p53 e fator nuclear kappa-beta (NF- $\kappa$ B) que consequentemente estimula a produção de citocinas pró-inflamatórias como fator- $\alpha$  de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), que leva ao dano tecidual, e interleucina-6 (IL-6) e interleucina-1 (IL-1 $\beta$ ), que iniciam a resposta inflamatória. A presença destas proteínas agride precocemente o tecido conjuntivo, o endotélio e reduz a oxigenação epitelial culminando com a morte das células basais do epitélio e com a injúria tecidual. Desta maneira, podemos observar redução da renovação epitelial e atrofia, o que ocorre geralmente entre o quarto e quinto dia após administração de quimioterapia(SONIS, 2004).

### **15 SINAL DE AMPLIFICAÇÃO**

A partir da ativação inicial dos fatores de transcrição, uma grande quantidade de proteínas biologicamente ativadas atinge a submucosa. Entre estas proteínas estão as citocinas pró-inflamatórias que não só agridem o tecido, mas também proporcionam um sinal amplificador dos danos iniciais causados pela radio e/ou quimioterapia(LALLA; SAUNDERS; PETERSON, 2014; SONIS, 2004).

### **16 ULCERAÇÃO**

Em torno do sétimo ao décimo dia do início da quimioterapia, ou do acúmulo de doses radioativas a partir de 30Gy, ocorre a desintegração e a ulceração do epitélio. Apesar de existir

uma colonização bacteriana que interfere na dinâmica da úlcera, o desenvolvimento da mucosite e o atingimento de maior graduação desta, precede o pico de crescimento bacteriano, sugerindo que as bactérias não levam ao desenvolvimento da úlcera oral. As bactérias da cavidade oral colonizam as úlceras e novamente identificamos estímulo à produção de citocinas pró-inflamatórias, que aumentam o dano à mucosa. A úlcera pode conter fibrina e exsudato com bactérias, constituindo a pseudomembrana citada acima. Esta fase coincide com o período de neutropenia mais intenso e é o período onde ocorre dor orofaríngea, disfagia, diminuição da ingesta oral e dificuldades na fala(AL-DASOOQI et al., 2013; SONIS, 2004).

## **17 CICATRIZAÇÃO**

A manutenção da radio e/ou quimioterapia amplifica e prolonga a liberação das citocinas, exacerbando a resposta tecidual. Em aproximadamente três semanas do término destas oncoterapias ocorre a cicatrização espontânea da mucosa. A migração do epitélio para margem da lesão ocorrerá em consequência aos sinais das células mesenquimais e da matriz extracelular, que determinarão a proliferação, migração e diferenciação celular(SONIS, 2004).

## **18 LASER TERAPIA DE BAIXA DOSE**

A luz laser (do inglês Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation) se caracteriza por ser coerente (ondas sincronizadas), colimada (radiação paralela), monocromática e polarizada, com grande concentração de energia, capaz de provocar alterações físicas e biológicas nos tecidos. Os efeitos gerados pela aplicação da luz laser variam de acordo com parâmetros de irradiação como comprimento de onda, dose, intensidade, tempo de irradiação e periodicidade da aplicação(HUANG et al., 2009).

Os Lasers podem ser classificados como de Baixa Potência ou terapêuticos (ou Baixa Intensidade) e de Alta Potência (Alta Intensidade), também chamado de Laser Cirúrgico.O comprimento de onda (medida em nanômetros (nm)), que é a distância percorrida pela onda entre uma oscilação completa, é fator determinante na interação laser-tecido. Os comprimentos de onda de baixa intensidade mais utilizados estão na faixa entre 600 e 1000 nm e apresentam, de forma geral, uma boa transmissão na pele e mucosas(HUANG et al., 2009; KESHRI et al., 2016).

A radiação emitida pelos *lasers* em baixa potência tem demonstrado efeitos analgésicos, anti-inflamatórios e cicatrizantes. A absorção da luz laser ao nível molecular desencadeia aumento do metabolismo celular, com estimulação de fotorreceptores na cadeia respiratória mitocondrial, alterações nos níveis de ATP celular, liberação de fatores de crescimento e síntese de colágeno. A aceleração da microcirculação resulta em alterações na

pressão hidrostática capilar, com reabsorção do edema e eliminação do acúmulo de metabólitos intermediários.

Diversos estudos têm demonstrado que a LLLT possui um efeito anti-inflamatório e cicatrizante, além de aumentar a síntese de DNA e RNA, elevar o metabolismo celular, promover angiogênese e estimular a produção de colágeno, serotonina e cortisol (BENSADOUN; NAIR, 2012b; BJORDAL et al., 2011a; HUANG et al., 2009; KESHRI et al., 2016; VITALE et al., 2017).

A figura 6 ilustra um caso de paciente com MO grau 4 nos tempos antes, durante e após a LLLT.

## 19 MATERIAIS E MÉTODOS:

### 19.1 REVISÃO DA LITERATURA

A revisão da literatura compreendeu a pesquisa de ensaios clínicos randomizados nos seguintes bancos de dados Medline, Embase, Cochrane Library, e literatura cinzenta (resumos de congressos e fontes não indexadas), utilizando os MeSH terms de acordo com a análise dos critérios de formulação de perguntas do acrônimo PICO (P(população): pacientes com mucosite oral; I (intervenção): laser terapia; C (comparador): sem intervenção; O (desfecho): graduação da mucosite oral [desfechos não abordados na pesquisa da literatura]), com a seguinte questão problema a partir desta análise: “qual a efetividade da LLLT para o tratamento da mucosite oral em pacientes em oncoterapia”. MeSH terms, palavras chaves e outros “free” termos relacionados à mucosite e laser terapia de baixa dose foram utilizados com operadores Booleanos (OR, AND) para a pesquisa. A estratégia de busca incluiu somente termos relacionados à ou que descreviam a intervenção como laser terapia de baixa dose, mucosite, radioterapia, quimioterapia, quimiorradioterapia e câncer. Não houve restrição de linguagem na busca e foram incluídos estudos no período de 1992 a 2017. Desenvolvemos o protocolo desta revisão sistemática seguindo os parâmetros do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) e registramos esta revisão sistemática no site PROSPERO ([https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display\\_record.php?ID=CRD42017077920](https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42017077920)), *a priori*.

Dois examinadores (FA e JW) realizaram a pesquisa de forma independente no banco de dados eletrônico. Artigos que apareceram em mais de uma base de dados foram considerados apenas uma vez. A forma de extração dos dados foi desenvolvida pelos autores e os resultados foram sintetizados de acordo com os parâmetros apresentados na tabela 2. Quando algum dado estava faltando no trabalho original, os autores destes artigos foram contatados por e-mail para suprir essas informações. Assim, foram enviados e-mails (até 3 por autor) para 3 autores e conseguimos respostas de dois, com a elucidação de dúvidas relacionadas à alocação e cegamento de pacientes bem como à apresentação dos dados finais (VITALE et al., 2017; AMADORI et al., 2016a; GOBBO et al., 2017).

A concordância na inclusão de estudos entre os revisores foi avaliada através do teste de kappa. A força de concordância foi definida como leve (0.00 a 0.20), justa (0.21 a 0.40), moderada (0.41 a 0.60), substancial (0.61 a 0.80) ou quase perfeita (0.81 a 1.00). Neste

critério, estimativa de concordância entre os revisores, o índice de Kappa foi de 0.826 (0.71 a 0.93) com  $p < 0.001$ .

#### 19.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos estudos do tipo (a) ensaio clínico randomizado com grupo controle onde (b) o diagnóstico foi de MO provocada em pacientes durante e/ou após oncoterapia, (c) a abordagem terapêutica da mucosa oral foi com laser terapia de baixa intensidade, cujos comprimentos de onda estavam entre 632 e 970nm.

#### 19.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Excluimos os estudos cuja abordagem terapêutica versava apenas sobre profilaxia da MO, aqueles em modelos animais, bem como os estudos cujos objetos fossem apenas amostras histológicas e citológicas.

#### 19.4 RISCO DE VIÉS

Utilizamos a ferramenta da Cochrane Collaboration para acessar os riscos potenciais de viés nos estudos clínicos randomizados. Esta ferramenta sistematiza os seguintes domínios para validação interna: viés de seleção, viés de performance, viés de detecção; viés de atrito e viés de relatório (HIGGINS JPT, ALTMAN DG, 2011).

#### 19.5 QUALIDADE METODOLÓGICA

O sistema **GRADE** (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) foi utilizado para graduar a qualidade das evidências e a força das recomendações em saúde e houve consenso entre os pesquisadores sobre os escores. A qualidade metodológica foi considerada boa ou alta para os estudos incluídos, considerando que algumas informações adicionais dos autores (não publicadas) foram necessárias para a composição do quadro avaliativo (Tabela 3) (GUYATT et al., 2011).

#### 19.6 EXTRAÇÃO DE DADOS

A extração de dados foi realizada individualmente por dois examinadores (FA e JW) na busca das seguintes variáveis para cada estudo incluído: investigador(es) principal(is) da publicação, país de publicação, ano de publicação, demografia amostral, características do tratamento com laser de baixa dose (comprimento de onda, potência, spotsize, densidade de energia, tempo de irradiação, dias de aplicação), principais resultados/desfechos, melhora da mucosite oral no sétimo dia de tratamento, tempo para resolução da mucosite oral,

características da doença de base e tipo de oncoterapia. Após a avaliação inicial da extração dos dados, foi realizada análise consensuada dos resultados.

#### 19.7 SÍNTESE DE DADOS

Os dados elencados dos artigos originais foram combinados neste estudo para metanálise. Para o desfecho primário, MO, consideramos a MO como variável dicotômica (como melhora ou não de MO severa, com medição do efeito no sétimo dia de terapia) e os dados foram sintetizados utilizando risco relativo (RR) como mensuração de efeito com intervalo de confiança (IC) de 95%. RR menores do que 1 significam que a LLLT é melhor que o placebo no tratamento curativo da MO (atuando como fator protetor mucosa oral ou melhorando a MO). Nesta avaliação procedemos ainda à análise de subgrupos em estudos realizados com população de adultos ou de crianças e adolescentes.

Ainda no desfecho MO, foi identificado o tempo em dias para a resolução completa da mucosite e mensurado o tempo médio e desvio padrão (em dias) nos grupos com e sem LLLT. Para esta avaliação, realizamos análise de subgrupos, dividindo os estratos das amostras pelo tratamento do câncer em quimioterapia apenas ou quimio-radioterapia.

A metanálise foi realizada utilizando o programa Review Manager 5.3 (Cochrane Collaboration, Nordic Cochrane Centre) (“Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version [3.2].”, 2014).

## 20 RESULTADOS:

A revisão da literatura revelou 303 artigos científicos sobre mucosite oral e laser terapia de baixa dose. Após primeira análise, foram excluídos 38 artigos duplicados na pesquisa. Dos 265 trabalhos relacionados, 12 foram elencados como potencialmente relevantes, mantendo o foco sobre o objeto desta pesquisa. Destes, 7 foram excluídos e 5 foram avaliados de maneira qualitativa utilizando a ferramenta CASP. As razões para exclusão nesta etapa foram: estudo sem randomização (CORTI et al., 2006), desenho de estudo não ensaio clínico (DEBACHE et al., 2015), sem grupo controle placebo (FREITAS et al., 2014; MEDEIROS-FILHO; MAIA FILHO; FERREIRA, 2017), grupo controle sem o fator em estudo MO (ABRAMOFF et al., 2008a), dados apresentados apenas em mediana (VITALE et al., 2017) e estudo com dados duplicados já incluídos (ANTONIOLLI F, GOBBO M, CHERMETZ M, VETTORI E, RUPEL K; ZANAZZO GA, DI LENARDA R, 2016). Após a avaliação qualitativa, 5 foram incluídos na análise final quantitativa, com artigos publicados entre 2007 a 2017, compondo um total de 317 pacientes (AMADORI et al., 2016a; GENOT-KLASTERSKY et al., 2008; GOBBO et al., 2017; KUHN et al., 2007, 2009). O índice de kappa, estimando a concordância entre os revisores foi de 0.826 (0.71 a 0.93) com  $p < 0.001$ . Os procedimentos de inclusão e exclusão estão descritos no diagrama de fluxo (figura 1).

A classificação da Organização Mundial da Saúde para a MO foi utilizada em dois estudos incluídos na análise, a classificação do Instituto Nacional do Câncer (versão 2.0) também em dois estudos e a escala da Organização Europeia para pesquisa e tratamento do câncer em um estudo. As características dos estudos incluídos e os parâmetros da terapia com laser estão listados na tabela 2. Os autores de dois estudos (AMADORI et al., 2016a; GOBBO et al., 2017) foram contatados para prover de informações e dados esta revisão (3 contatos por autor no período de janeiro a março de 2018). Quatro estudos utilizaram a estratégia de aplicação da LLLT em um ponto da lesão da MO e relataram comprimentos de onda similares (830nm e 970nm) com densidade de energia que variou entre 4 e 6,5 J/cm<sup>2</sup>. Apenas um estudo utilizou a estratégia de movimento de varredura com o laser – trazendo a descrição de laser visível associado a infravermelho – com densidade de energia de 2 J/cm<sup>2</sup>.

Dois estudos também avaliaram a LLLT no manejo da dor dos pacientes através de escalas visuais de 0 (sem dor) a 10 (dor severa) e demonstraram melhora a favor da LLLT na dor (AMADORI et al., 2016a; GOBBO et al., 2017).

Houve uma redução de 62% no risco de MO nos pacientes que receberam LLLT em comparação com o grupo controle (IC 0.16 a 0.77;  $p < 0.05$ ). Dos 158 pacientes que sofreram a

intervenção LLLT, apenas 25 ainda apresentavam MO com graduação  $\geq 2$  no momento da reavaliação (sétimo dia de evolução da MO). No grupo controle, com 159 pacientes, 60 mantinham MO com graduação  $\geq 2$  (Figura 2). Não houve relatos de eventos adversos no uso da LLLT no tratamento de pacientes com MO.

Na figura 4 podemos observar que a maioria dos estudos apresentou critérios metodológicos, ou informações adicionais, que os caracterizaram como adequados, com randomização e cegamento dos pacientes e pesquisadores, bem como descrição correta de desfechos. Pela identificação de apenas cinco estudos nesta revisão sistemática, apesar de termos buscado várias fontes de pesquisa, concorremos com risco de viés de publicação. Ao procedermos à avaliação da qualidade da evidência pelo sistema GRADE, identificamos como moderada as evidências relativas ao desfecho mucosite oral, este classificado como crítico para a tomada de decisão (tabela 3). A qualidade da evidência permaneceu moderada quando da análise de subgrupos.

Diante da heterogeneidade demonstrada ( $I^2=59\%$ ) procedemos à análise em subgrupos, considerando os estudos realizados em adultos (3 estudos, n:171 pacientes,  $I^2=0\%$ ) e em crianças/adolescentes (2 estudos com 146 pacientes,  $I^2=0\%$ ), com  $I^2=87.2\%$ . Desta forma, a LLLT no tratamento da MO em adultos apresentou-se efetiva com RR de 0.28 (IC 0.17 a 0.46); entretanto, nos estudos com crianças não houve demonstração deste mesmo efeito com RR de 0.90 (IC 0.46 a 1.78).

Em dois estudos foi possível a extração de dados referentes ao tempo em dias para a resolução completa da mucosite ( $I^2=56\%$  e  $p<0.05$ ), quando demonstramos redução média de 4.21 dias (IC -5.65 a -2.76) em favor ao uso da LLLT (Figura 3) (KUHN et al., 2007, 2009). O gráfico da figura 3 demonstra os resultados em três estratos destes dois estudos com análise de subgrupos, pela heterogeneidade demonstrada, considerando a MO em pacientes sob quimioterapia (2 estratos, n:43 pacientes,  $I^2=0\%$ ) e sob quimio-radioterapia (1 estrato, n:12 pacientes), com  $I^2=76.2\%$ . No grupo sob quimioterapia houve redução no tempo de resolução completa de 3.55 dias em média (IC -4.68 a -2.42;  $p<0.05$ ) e no grupo sob quimio-radioterapia a redução foi de 5.7 dias em média (IC -7.42 a -3.98;  $p<0.05$ ).

Nenhum dos estudos elencados encontrou efeitos colaterais ou eventos adversos relacionados à LLLT, ainda citando que a laser terapia foi bem tolerada pelos pacientes.

Na tabela 5 trazemos o fluxograma com os parâmetros do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA), onde são identificadas as etapas do processo de revisão.

A tabela 5 traz a lista dos estudos excluídos na etapa de elegibilidade.



## 21 DISCUSSÃO:

Nossa metanálise demonstrou que a LLLT reduz a MO, sendo efetiva no tratamento desta situação clínica em pacientes adultos sob oncoterapia. Apesar de estar bem estabelecido o papel da laser terapia na prevenção da MO, com cerca de 9 vezes mais eficácia que a não aplicação da LLLT, seu papel no tratamento curativo ainda carecia de evidências mais robustas (FIGUEIREDO et al., 2013).

Em termos gerais, o risco de viés nos estudos foi classificado como moderado pelo sistema GRADE. A maioria dos estudos apresentou adequado sigilo de alocação e cegamento de avaliadores de desfecho. Não houve redução da qualidade, embora tenha havido alguma preocupação sobre a possibilidade de viés de seleção em alguns estudos, o risco global de viés foi considerado baixo. Dos cinco estudos analisados, três demonstraram clareza neste item de alocação, sendo que em 2 não foi possível esta avaliação. Estes achados poderiam estar associados a efeitos mais exagerados do tratamento com laser. Entretanto, os ensaios clínicos que relataram um cegamento de alocação adequado representam estudos com maior peso dentro da análise. Outro ponto é o potencial viés de publicação, que com apenas cinco ECR elencados, fez com que rebaixássemos o grau de evidência.

A energia do laser, quando utilizados comprimentos de onda que variam entre 632 e 970nm, como os referidos nesta revisão sistemática, normalmente é absorvida por uma camada fina de tecido sob o ponto de aplicação, no caso a lesão da MO. Estão relatados efeitos relacionados ao aumento da atividade mitocondrial e do metabolismo celular como um todo, além de poder analgésico e anti-inflamatório quando aplicado a superfícies mucosas.

Embora os protocolos de aplicação da LLLT tenham variado entre os estudos desta revisão sistemática, quatro estudos utilizaram uma estratégia similar de aplicação da LLLT em um ponto da lesão da MO e relataram comprimentos de onda também similares (830nm e 970nm) com densidade de energia que variou entre 4 e 6,5 J/cm<sup>2</sup>, considerados como adequados quando a estratégia da laser terapia é curativa (BENSADOUN; NAIR, 2012a). Apenas um estudo utilizou a estratégia de movimento de varredura com o laser e a descrição de densidade de energia de 2 J/cm<sup>2</sup>, que, apesar de ser a dose preconizada apenas para protocolos de profilaxia da MO, demonstrou resultados promissores em favor da LLLT (GENOT-KLASTERSKY et al., 2008).

Diante do conhecimento exposto e de uma plausibilidade biológica já apontada quando do uso da LLLT como profilática para a MO, focamos esta revisão sistemática na resolução – no tratamento curativo - da MO. A resolução da MO foi avaliada tanto no aspecto

desta como variável dicotômica (como melhora ou não de MO severa, com medição do efeito no sétimo dia de terapia) quanto na identificação do tempo em dias para a resolução completa da mucosite nos grupos com e sem LLLT.

Os achados da nossa revisão sistemática e metanálise traduzem uma informação importante, de relevância clínica e de possibilidade para novas pesquisas sobre o papel da LLLT como tratamento da MO estabelecida em pacientes sob oncoterapia. A magnitude da heterogeneidade dos estudos foi avaliada pelo cálculo do  $I^2$ . Ao identificarmos um  $I^2$ : 59%, heterogeneidade substancial, procedemos a avaliação de subgrupos, quando o  $I^2$  foi reduzido e os estudos foram considerados homogêneos dentro dos subgrupos “adultos” e “crianças”. A LLLT apresentou RR de 0.38 (IC 0.16 a 0.77) no tratamento da MO, sendo que esta redução potencial de 234 casos em 1.000 pacientes fica mais evidente na população adulta quando comparada com as crianças. Em adultos, o RR foi 0.28 (IC 0.17 a 0.46), com uma redução absoluta que poderia chegar a 445 casos por 1.000 pacientes (Figura 2 e Tabela 3).

Contudo, nos estudos com crianças não houve demonstração deste mesmo efeito com RR de 0.90 (IC 0.46 a 1.78). Neste ponto, é importante ressaltarmos que – apesar de serem apenas dois estudos em crianças – o número de indivíduos alocados em conjunto, n.:146, se aproxima daquele observado nos estudos com adultos, n.:171. Outra revisão sistemática abordou o efeito terapêutico da LLLT na MO em crianças em oncoterapia mas, apesar de identificar um efeito benéfico da intervenção no tratamento curativo da MO nestes pacientes, se baseou em análise equivocada de efeito do estudo de Amadori F e col (2016) (AMADORI et al., 2016b; EILERS; MILLION, 2011b). Nossa avaliação, como exposto no gráfico “Forest plot” da figura 2, não demonstra diferença significativa entre os grupos laser versus controle da mesma forma que o artigo original de Amadori F e col (2016) (AMADORI et al., 2016b), mas de maneira diversa daquela do estudo de He M (2018) (HE, M. et al., 2018). Esta diferença no comportamento da LLLT como curativa da MO em crianças também foi relatada no uso profilático da laser terapia nos estudos de Cruz e col em 2007 e de Simões e col em 2009, quando ou não houve benefício na prevenção ou não foi possível concluir em prol de efeito benéfico (CRUZ et al., 2007; SIMÕES et al., 2009).

Uma explicação para esta falta de efeito da LLLT neste grupo talvez se deva a cura espontânea, a qual é observada pelos pediatras e dentistas, que ocorre com mais frequência na MO em crianças sob oncoterapia, especialmente quando as crianças ou seus cuidadores são educados e seguem protocolos mais rígidos em higiene oral, ou ao número de sessões / tempo de aplicação / densidade de energia da LLLT que seria insuficiente para as crianças. A existência de poucos fatores de risco para o câncer de cavidade oral em crianças também

pode influenciar os resultados da LLLT neste grupo de pacientes. Estes resultados discordantes fazem com que pensemos na necessidade de novos estudos avaliando esta associação entre crianças e o tratamento da MO.

Dois estudos identificaram diminuição no tempo médio de evolução da MO. A análise deste desfecho – dias para resolução completa da MO – demonstrou ser a LLLT um tratamento efetivo com redução de aproximadamente 4.21 dias (IC de 5.65 menor para 2.76 menor) das lesões da mucosite. Nestes dois estudos, identificamos três estratos com os quais foi possível a análise de subgrupos: pacientes sob quimioterapia (2 estratos, n:43 pacientes,  $I^2=0\%$ ) e sob quimio-radioterapia (1 estrato, n:12 pacientes), com  $I^2=76.2\%$ . No grupo sob quimioterapia houve redução no tempo de resolução completa de 3.55 dias em média (IC -4.68 a -2.42;  $p<0.05$ ) e no grupo sob quimio-radioterapia a redução foi de 5.7 dias em média (IC -7.42 a -3.98;  $p<0.05$ ).

Em termos de eventos adversos da LLLT no tratamento de pacientes com MO, não houve relatos de incidentes ou complicações decorrentes do uso da laserterapia.

A partir das propriedades da laser terapia na inibição seletiva de receptores da dor na inervação periférica (BENSADOUN; NAIR, 2012a; OBEROI et al., 2014), dois estudos abordaram a redução da dor através de escalas analógicas visuais e os resultados foram favoráveis à LLLT com redução da dor relacionada à MO (AMADORI et al., 2016a; GOBBO et al., 2017). Contudo, os escores iniciais da dor foram duas vezes mais altos no estudo com crianças em comparação ao estudo com adultos, razão pela qual não avaliamos esses resultados em conjunto. A evidência identificada nesta revisão sistemática em relação à dor da MO em pacientes sob oncoterapia é de efetividade da LLLT na redução da dor.

## **22 CONCLUSÕES:**

Nós concluímos que existem evidências moderadas de que a LLLT é efetiva na resolução das lesões da mucosite oral em pacientes adultos sob oncoterapia. A LLLT demonstra potencial para diminuição do tempo de resolução das lesões orais da mucosite em aproximadamente 4,21 dias. Existem limitações expostas a esta conclusão relacionadas ao potencial risco de viés (sigilo de alocação), bem como ao fato de termos poucos ensaios clínicos randomizados na literatura abordando especificamente este aspecto curativo da LLLT.

## **23 FINANCIAMENTO:**

Este estudo faz parte de atividades do Programa de Pós-Graduação em Avaliação de Tecnologias em Saúde da Escola do Grupo Hospitalar Conceição, não tendo fontes externas de financiamento.

## **24 CONFLITOS DE INTERESSE:**

Os autores declaram não haver conflitos de interesses.

Trabalhos identificados através da pesquisa em banco de dados  
(n = 301)

Trabalhos adicionais identificados por outras fontes  
(n = 2)

Trabalhos após remoção de duplicidades  
(n = 265)

Trabalhos rastreados  
(n = 265)

Trabalhos excluídos  
(n = 253)

Artigos completos acessados p/elegibilidade  
(n = 12)

Artigos completos excluídos e as razões (n = 7)

(n=1) sem randomização; (n=1) desenho não-clinical trial; (n=2) sem grupo controle placebo; (n=1) grupo controle sem o fator em estudo MO; (n=1) dados apresentados apenas em mediana; (n=1) dados duplicados já incluídos

Estudos incluídos na síntese qualitativa  
(n = 5)

Estudos incluídos na síntese quantitativa (metanálise)  
(n = 5)

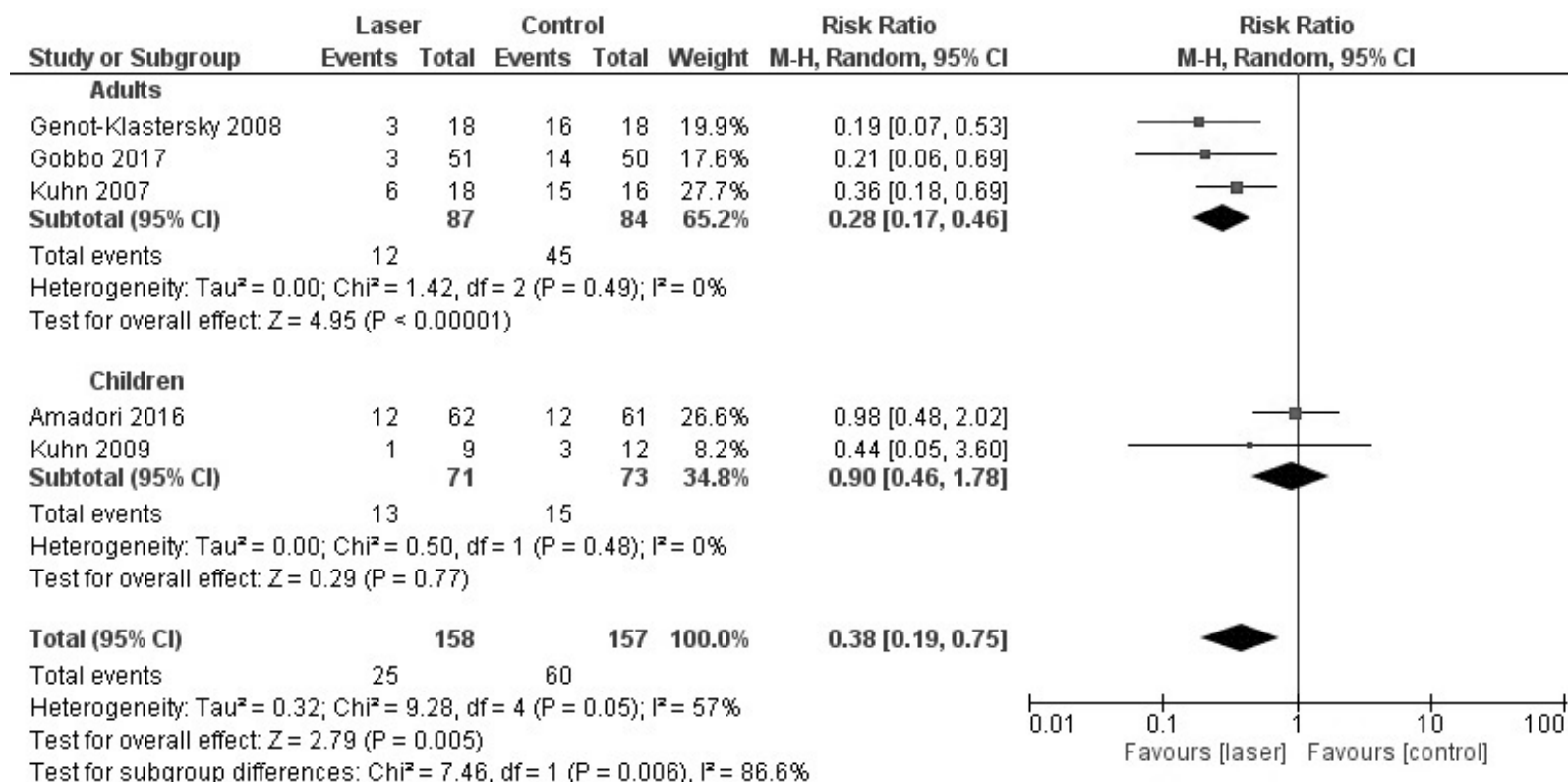
Identificação

Rastreamento

Elegibilidade

Inclusão

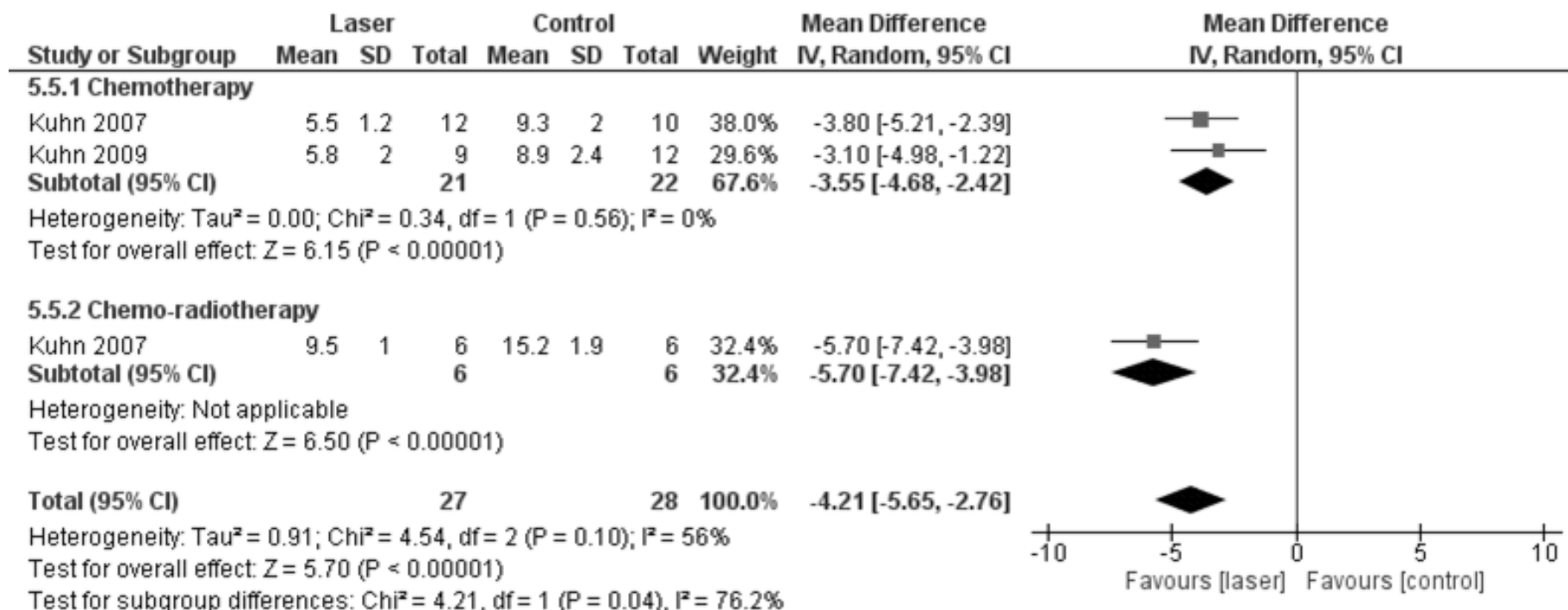
**24.1.1 Figura 1 – Diagrama de fluxo da identificação à seleção de artigos**



**24.1.2 Figura 2 – Forest plot demonstrando os resultados da metanálise para o tratamento curativo da laserterapia de baixa dose nos pacientes com mucosite oral.**

Os resultados plotados no lado esquerdo do gráfico indicam os efeitos a favor do laser de baixa dose; já aqueles à direita, os efeitos a favor do grupo controle (placebo). A análise foi realizada por subgrupos (adultos e crianças).

Events: pacientes que ainda apresentavam MO com graduação  $\geq 2$  após o tratamento



**24.1.3 Figura 3 – Forest plot demonstrando os resultados da metanálise para o tratamento curativo da laserterapia de baixa dose nos pacientes com mucosite oral (pelo tempo para a cura completa).**

Os resultados plotados no lado esquerdo do gráfico indicam os efeitos a favor do laser de baixa dose; já aqueles à direita, os efeitos a favor do grupo controle (placebo). A análise foi realizada por subgrupos (quimioterapia e quimio-radioterapia).

Events: dias para a cura completa da MO após o tratamento

|                       | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Blinding of participants and personnel (performance bias) | Blinding of outcome assessment (detection bias) | Incomplete outcome data (attrition bias) | Selective reporting (reporting bias) | Other bias |
|-----------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------|------------|
| Amadori 2016          | +                                           | +                                       | +                                                         | +                                               |                                          | +                                    | -          |
| Genot-Klastersky 2008 | +                                           | +                                       | +                                                         | +                                               | +                                        | +                                    | +          |
| Gobbo 2017            | +                                           | +                                       | -                                                         | +                                               | +                                        | -                                    |            |
| Kuhn 2007             | +                                           |                                         | +                                                         | +                                               | +                                        | +                                    | +          |
| Kuhn 2009             | +                                           |                                         | +                                                         | +                                               | +                                        | +                                    | +          |

**24.1.4 Figura 4 – Sumário da revisão metodológica: julgamento dos revisores/autores sobre cada aspecto metodológico (apresentando a qualidade de cada item dentro dos estudos incluídos)**

**24.1.5 Tabela 1 – Escalas de avaliação da gravidade da mucosite oral**

| Escal<br>a | Toxicidade                             | Graduação da Mucosite Oral |                                   |                                                                    |                                                                            |                                                                                                                     |                        |
|------------|----------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
|            |                                        | 0                          | 1                                 | 2                                                                  | 3                                                                          | 4                                                                                                                   | 5                      |
| OMS        | Mucosite oral                          | Sem alteração              | Eritema                           | Eritema e úlcera. A dieta sólida é tolerada                        | Eritema e úlcera. Somente a dieta líquida é tolerada                       | Eritema e úlcera. O paciente não consegue se alimentar                                                              | -                      |
| NCI-CTC    | Mucosite orofaríngea induzida por QT   | Sem alteração              | Eritema, úlcera indolor           | Eritema com dor, edema ou úlcera. O paciente consegue se alimentar | Eritema com dor, edema ou úlcera. Requer hidratação                        | Ulceração severa. Requer nutrição parenteral ou intubação profilática                                               | Morte relacionada à MO |
| NCI-CTC    | Mucosite orofaríngea induzida por TCHC | Sem alteração              | Eritema, úlcera indolor           | Eritema com dor, edema ou úlcera. O paciente consegue se alimentar | Eritema com dor, edema ou úlcera. Requer hidratação ou nutrição parenteral | Ulceração severa. Requer intubação profilática ou resulta em pneumonia por aspiração                                | Morte relacionada à MO |
| NCI-CTC    | Mucosite orofaríngea induzida por RT   | Sem alteração              | Eritema, úlcera indolor           | Eritema com dor, edema ou úlcera. O paciente consegue se alimentar | Reação com pseudo-membrana                                                 | Necrose e/ou ulceração profunda ou sangramento não induzido por trauma. Necessita de nutrição enteral ou parenteral | Morte relacionada à MO |
| RTOG       | Mucosite oral aguda causada por RT     | Sem alteração              | Dor branda. Não requer analgésico | Apresenta áreas de úlceras com sangramento. Requer analgésicos     | Úlceras confluentes. Requer uso de narcóticos                              | Ulceração, hemorragia ou necrose                                                                                    | -                      |

OMS: Organização Mundial da Saúde; NCI-CTC: National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria; QT: quimioterapia; RT: radioterapia; RTOG: Radiation Therapy Oncology Group; TCHC: transplante de medula óssea.

**24.1.6 Tabela 2 - Características dos estudos incluídos e parâmetros da terapia com laser**

| Primeiro autor (ano)    | País    | N. pacientes | Grupo etário | Grupos/ Comprimento de onda (nm) | potência (mW) | spotsizes (cm <sup>2</sup> ) | densidade de energia (J/cm <sup>2</sup> ) | Tempo de irradiação (s) | dias de aplicação | Desfecho                                            | Escala de classificação da Mucosite |
|-------------------------|---------|--------------|--------------|----------------------------------|---------------|------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Amadori (2016)          | Itália  | 125          | crianças     | Laser (830) X controle           | 150           | 1                            | 4,5                                       | 30                      | 4                 | MO(-)/ Dor(+)                                       | OMS                                 |
| Gobbo (2017)            | Itália  | 101          | adultos      | Laser (970) x controle           | 250           | 1                            | 6                                         | 30                      | 4                 | MO(+)/ Dor(+)/ Uso de analgésico(-)/ Neutrofilia(-) | OMS                                 |
| Kuhn (2009)             | Brasil  | 21           | crianças     | Laser (830) X controle           | 100           | 0.06                         | 4                                         | 56                      | 5                 | Dias (+)/MO(+)                                      | NCI CTCS                            |
| Kuhn (2007)             | Brasil  | 34           | adultos      | Laser (830) X controle           | 100           | 0.06                         | 4                                         | 54                      | 5                 | Dias (+)/MO(+)                                      | NCI CTCS                            |
| Genot-Klastersky (2008) | Bélgica | 36           | adultos      | Laser (*) X controle             | *             | 1.2                          | 2 (média)                                 | 33 (média)              | 21 (média)        | MO(+)                                               | EORTCS                              |

\*: a terapia com laser foi realizada com um scanning laser associando um laser visível de 100 mW e laser infravermelho com 50, 250, e 500 mW;

MO: mucosite oral;

OMS: Organização Mundial da Saúde;

NCI CTCS: Escala Comum de Critérios de Toxicidade do Instituto Nacional do Câncer;

EORTCS: Escala da Organização Europeia para pesquisa e tratamento do Câncer.

**24.1.7 Tabela 3 - Sumário de resultados das evidências**

| <b>Laser terapia de baixa dose comparado a placebo para tratamento da mucosite oral</b> |                                         |                                       |                                    |                                                                     |                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Desfechos                                                                               | Nº de participantes (estudos) Follow-up | Qualidade da evidência (GRADE)        | Efeito relativo (95% IC)           |                                                                     |                                                            |
|                                                                                         |                                         |                                       |                                    | Risco com placebo                                                   | Diferença de risco com Laser                               |
| Mucosite oral                                                                           | 315 (5 ECRs)                            | ⊕⊕⊕○<br><br>MODERADA <sup>a,b,c</sup> | <b>RR 0.38</b><br>(0.19 para 0.75) | 377 por 1.000                                                       | <b>234 menos por 1.000</b><br>(306 menos para 87 menos)    |
| Mucosite oral - Adultos                                                                 | 171 (3 ECRs)                            | ⊕⊕⊕○<br><br>MODERADA <sup>a,c</sup>   | <b>RR 0.28</b><br>(0.17 para 0.46) | 536 por 1.000                                                       | <b>386 menos por 1.000</b><br>(445 menos para 289 menos)   |
| Mucosite oral - Crianças                                                                | 144 (2 ECRs)                            | ⊕⊕⊕○<br><br>MODERADA <sup>a,c</sup>   | <b>RR 0.90</b><br>(0.46 para 1.78) | 200 por 1.000                                                       | <b>14 menos por 1.000</b><br>(106 menos para 168 mais)     |
| Dias para resolução completa das lesões da mucosite                                     | 55 (2 ECRs)                             | ⊕⊕⊕○<br><br>MODERADA <sup>c,d</sup>   | -                                  | A média para resolução completa das lesões foi de <b>10.39</b> dias | MD: <b>4.21 dias menor</b><br>(5.65 menor para 2.76 menor) |

### Laser terapia de baixa dose comparado a placebo para tratamento da mucosite oral

| Desfechos                                                    | Nº de participantes (estudos) Follow-up | Qualidade da evidência (GRADE)    | Efeito relativo (95% IC) |                                                                                            |                                                         |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
|                                                              |                                         |                                   |                          | Risco com placebo                                                                          | Diferença de risco com Laser                            |
| Dias para resolução completa das lesões-Quimioterapia        | 43 (2 ECRs)                             | ⊕⊕⊕○<br><br>MODERADA <sup>c</sup> | -                        | A média para resolução completa das lesões - Quimioterapia – foi de <b>9.08</b> dias       | MD: <b>3.55 dias menor</b> (4.68 menor para 2.42 menor) |
| Dias para resolução completa das lesões- Quimio-radioterapia | 12 (1 ECR)                              | ⊕⊕⊕○<br><br>MODERADA <sup>c</sup> | -                        | A média para resolução completa das lesões - Quimio-radioterapia - foi de <b>15.2</b> dias | MD <b>5.7 dias menor</b> (7.42 menor para 3.98 menor)   |

\* **O risco no grupo de intervenção** (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o **efeito relativo** da intervenção (e seu IC 95%).

**IC:** intervalo de confiança; **RR:** risco relativo; **MD:** diferença média

#### 24.1.7.1 Nota de rodapé

- Grande maioria dos estudos com adequado sigilo de alocação e cegamento de avaliadores de desfecho. Não houve redução da qualidade, embora tenha havido alguma preocupação sobre a possibilidade de viés de seleção (allocation concealment) em alguns estudos, o risco global de viés foi considerado baixo.
- Existe uma heterogeneidade moderada entre os estudos incluídos na análise da mucosite oral (I<sup>2</sup> = 57%). A análise de subgrupos demonstra diferença entre estudos com adultos e estudos com crianças.
- Existência de poucos estudos abordando a laser terapia como potencial para tratamento curativo da mucosite. Estudos com n reduzido.
- Existe uma heterogeneidade moderada entre os estudos incluídos na análise do tempo de resolução da mucosite (I<sup>2</sup> = 56%).



**24.1.8 Tabela 4 - Estudos excluídos na fase de elegibilidade**

| Autores (ano da publicação)                                                            | Periódico                                | Título                                                                                                                                                                                             | Razão para exclusão                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Abramoff MM, Lopes NN, Lopes LA, Dib LL, Guilherme A, Caran EM, et al. (2008)          | Photomed Laser Surg.                     | Low-level laser therapy in the prevention and treatment of chemotherapy-induced oral mucositis in young patients                                                                                   | Grupo controle sem o fator em estudo MO |
| Antoniolli F, Gobbo M, Chermetz M, Vettori E, Rupel K, Ottaviani G, et al. (2016)      | Oral Diseases.                           | Laser-therapy for oral mucositis: Multicentric randomized double-blinded controlled paediatric study                                                                                               | Dados duplicados                        |
| Corti L, Chiarion-Sileni V, Aversa S, Ponzoni A, D'Arcais R, Pagnutti S, et al. (2006) | Photomed Laser Surg.                     | Treatment of chemotherapy-induced oral mucositis with light-emitting diode                                                                                                                         | Não randomizado                         |
| Debache S, Aidoud S, Djemaâ A, Bali S, Mesbah H. (2015)                                | Journal Africain du Cancer.              | Evaluation of the effectiveness of a low-energy laser in the treatment of radiation-induced mucositis, versus conventional therapy in patients treated for undifferentiated carcinoma nasopharynx. | Desenho não estudo clínico              |
| Freitas AC, Campos L, Brandao TB, Cristofaro M, Eduardo Fde P, Luiz AC, et al. (2014)  | Photomed Laser Surg.                     | Chemotherapy-induced oral mucositis: effect of LED and laser phototherapy treatment protocols.                                                                                                     | Sem grupo controle com placebo          |
| Medeiros-Filho JB, Maia Filho EM, Ferreira MC. (2017)                                  | Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. | Laser and photochemotherapy for the treatment of oral mucositis in young patients: Randomized clinical trial.                                                                                      | Sem grupo controle com placebo          |
| Vitale MC, Modaffari C, Decembrino N, Zhou FX, Zecca M, Defabianis P. (2017)           | Lasers in Medical Science.               | Preliminary study in a new protocol for the treatment of oral mucositis in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and chemotherapy (CT).                     | Dados apresentados apenas em mediana    |

**24.1.9 Tabela 5 – PRISMA checklist**

| Seção/tópico                | N. | Item do <i>checklist</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Relatado na página nº |
|-----------------------------|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| <b>TÍTULO</b>               |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                       |
| Título                      | 1  | Identifique o artigo como uma revisão sistemática, meta-análise, ou ambos.                                                                                                                                                                                                                                                        | 1, 2, 3               |
| <b>RESUMO</b>               |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                       |
| Resumo estruturado          | 2  | Apresente um resumo estruturado incluindo, se aplicável: referencial teórico; objetivos; fonte de dados; critérios de elegibilidade; participantes e intervenções; avaliação do estudo e síntese dos métodos; resultados; limitações; conclusões e implicações dos achados principais; número de registro da revisão sistemática. | 7                     |
| <b>INTRODUÇÃO</b>           |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                       |
| Racional                    | 3  | Descreva a justificativa da revisão no contexto do que já é conhecido.                                                                                                                                                                                                                                                            | 13, 15, 17, 18        |
| Objetivos                   | 4  | Apresente uma afirmação explícita sobre as questões abordadas com referência a participantes, intervenções, comparações, resultados e desenho de estudo (PICOS).                                                                                                                                                                  | 14, 22                |
| <b>MÉTODOS</b>              |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                       |
| Protocolo e registo         | 5  | Indique se existe um protocolo de revisão, se e onde pode ser acessado (ex. endereço eletrônico), e, se disponível, forneça informações sobre o registro da revisão, incluindo o número de registro.                                                                                                                              | 22                    |
| Crítérios de elegibilidade  | 6  | Especifique características do estudo (ex. PICOS, extensão do seguimento) e características dos relatos (ex. anos considerados, idioma, se é publicado) usadas como critérios de elegibilidade, apresentando justificativa.                                                                                                       | 22, 23                |
| Fontes de informação        | 7  | Descreva todas as fontes de informação na busca (ex. base de dados com datas de cobertura, contato com autores para identificação de estudos adicionais) e data da última busca.                                                                                                                                                  | 22                    |
| Busca                       | 8  | Apresente a estratégia completa de busca eletrônica para pelo menos uma base de dados, incluindo os limites utilizados, de forma que possa ser repetida.                                                                                                                                                                          | 22                    |
| Seleção dos estudos         | 9  | Apresente o processo de seleção dos estudos (isto é, busca, elegibilidade, os incluídos na revisão sistemática, e, se aplicável, os incluídos na meta-análise).                                                                                                                                                                   | 32                    |
| Processo de coleta de dados | 10 | Descreva o método de extração de dados dos artigos (ex. formas para piloto, independente, em duplicata) e todos os processos para obtenção e confirmação de dados dos pesquisadores.                                                                                                                                              | 22                    |

| Seção/tópico                      | N. | Item do <i>checklist</i>                                                                                                                                                                                                                                     | Relatado na página nº |
|-----------------------------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Lista dos dados                   | 11 | Liste e defina todas as variáveis obtidas dos dados (ex. PICOS, fontes de financiamento) e quaisquer referências ou simplificações realizadas.                                                                                                               | 23                    |
| Risco de viés em cada estudo      | 12 | Descreva os métodos usados para avaliar o risco de viés em cada estudo (incluindo a especificação se foi feito durante o estudo ou no nível de resultados), e como esta informação foi usada na análise de dados.                                            | 23                    |
| Medidas de sumarização            | 13 | Defina as principais medidas de sumarização dos resultados (ex. risco relativo, diferença média).                                                                                                                                                            | 24                    |
| Síntese dos resultados            | 14 | Descreva os métodos de análise dos dados e combinação de resultados dos estudos, se realizados, incluindo medidas de consistência (por exemplo, $I^2$ ) para cada meta-análise.                                                                              | 24                    |
| Risco de viés entre estudos       | 15 | Especifique qualquer avaliação do risco de viés que possa influenciar a evidência cumulativa (ex. viés de publicação, relato seletivo nos estudos).                                                                                                          | 23                    |
| Análises adicionais               | 16 | Descreva métodos de análise adicional (ex. análise de sensibilidade ou análise de subgrupos, metarregressão), se realizados, indicando quais foram pré-especificados.                                                                                        | 24                    |
| <b>RESULTADOS</b>                 |    |                                                                                                                                                                                                                                                              |                       |
| Seleção de estudos                | 17 | Apresente números dos estudos rastreados, avaliados para elegibilidade e incluídos na revisão, razões para exclusão em cada estágio, preferencialmente por meio de gráfico de fluxo.                                                                         | 25, 31                |
| Características dos estudos       | 18 | Para cada estudo, apresente características para extração dos dados (ex. tamanho do estudo, PICOS, período de acompanhamento) e apresente as citações.                                                                                                       | 25, 36                |
| Risco de viés em cada estudo      | 19 | Apresente dados sobre o risco de viés em cada estudo e, se disponível, alguma avaliação em resultados (ver item 12).                                                                                                                                         | 26, 34                |
| Resultados de estudos individuais | 20 | Para todos os resultados considerados (benefícios ou riscos), apresente para cada estudo: (a) sumário simples de dados para cada grupo de intervenção e (b) efeitos estimados e intervalos de confiança, preferencialmente por meio de gráficos de floresta. | 32, 33                |
| Síntese dos resultados            | 21 | Apresente resultados para cada meta-análise feita, incluindo intervalos de confiança e medidas de consistência.                                                                                                                                              | 25, 26, 32, 33        |
| Risco de viés entre estudos       | 22 | Apresente resultados da avaliação de risco de viés entre os estudos (ver item 15).                                                                                                                                                                           | 25, 26, 32, 33        |
| Análises adicionais               | 23 | Apresente resultados de análises adicionais, se realizadas (ex. análise de sensibilidade ou subgrupos, metarregressão [ver item 16]).                                                                                                                        | 26                    |

| Seção/tópico         | N. | Item do <i>checklist</i>                                                                                                                                                                              | Relatado na página n° |
|----------------------|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| <b>DISCUSSÃO</b>     |    |                                                                                                                                                                                                       |                       |
| Sumário da evidência | 24 | Sumarize os resultados principais, incluindo a força de evidência para cada resultado; considere sua relevância para grupos-chave (ex. profissionais da saúde, usuários e formuladores de políticas). | 28, 29, 30            |
| Limitações           | 25 | Discuta limitações no nível dos estudos e dos desfechos (ex. risco de viés) e no nível da revisão (ex. obtenção incompleta de pesquisas identificadas, viés de relato).                               | 28, 29, 30            |
| Conclusões           | 26 | Apresente a interpretação geral dos resultados no contexto de outras evidências e implicações para futuras pesquisas.                                                                                 | 31, 80                |
| <b>FINANCIAMENTO</b> |    |                                                                                                                                                                                                       |                       |
| Financiamento        | 27 | Descreva fontes de financiamento para a revisão sistemática e outros suportes (ex.: suprimento de dados), papel dos financiadores na revisão sistemática.                                             | 31                    |

## 25 REFERÊNCIAS

ABRAMOFF, M. M. F. et al. Low-Level Laser Therapy in the Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Oral Mucositis in Young Patients. **Photomedicine and Laser Surgery**, v. 26, n. 4, p. 393–400, 2008a.

\_\_\_\_\_. Low-Level Laser Therapy in the Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Oral Mucositis in Young Patients. **Photomedicine and Laser Surgery**, v. 26, n. 4, p. 393–400, 2008b. Disponível em: <<http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/pho.2007.2144>>.

**AL-DASOOQI, N. et al.** Emerging evidence on the pathobiology of mucositis. **Supportive Care in Cancer**, v. 21, n. 11, p. 3233–3241, 2013.

AMADORI, F. et al. Low-level laser therapy for treatment of chemotherapy-induced oral mucositis in childhood: a randomized double-blind controlled study. **Lasers in Medical Science**, v. 31, n. 6, p. 1231–1236, 2016a.

\_\_\_\_\_. Low-level laser therapy for treatment of chemotherapy-induced oral mucositis in childhood: a randomized double-blind controlled study. **Lasers in Medical Science**, v. 31, n. 6, p. 1231–1236, 2016b. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10103-016-1975-y>>.

**ANSCHAU, F. et al.** Construction of Scientific Thinking, the Geometry of Research in the Multiproject Model, BAOJ Medical and Nursing and the Example of The Incorporation of Low-Dose Laser Therapy in the Treatment of Oral Mucositis. **BAOJ Med Nursing**, v. 4, n. 050, p. 4–7, 2018.

**ANTONIOLLI F, GOBBO M, CHERMETZ M, VETTORI E, RUPEL K, O. G.; ZANAZZO GA, DI LENARDA R, B. M.** Laser-therapy for oral mucositis: multicentric randomized double- blinded controlled paediatric study. **Oral Diseases**, v. 22, n. Suppl. 2, p. 14–41, 2016.

BENSADOUN, R.-J.; NAIR, R. G. Low-level laser therapy in the prevention and treatment of cancer therapy-induced mucositis. **Current Opinion in Oncology**, v. 24, n. 4, p. 363–370, 2012a. Disponível em: <<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00001622-201207000-00004>>.

BENSADOUN, R.-J.; NAIR, R. G. Low-level laser therapy in the prevention and treatment of cancer therapy-induced mucositis. **Current Opinion in Oncology**, v. 24, n. 4, p. 363–370, 2012b. Disponível em: <<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00001622-201207000-00004>>.

BENSADOUN, R.-J.; NAIR, R. G. Low-level laser therapy in the prevention and treatment of cancer therapy-induced mucositis. **Current Opinion in Oncology**, v. 24, n. 4, p. 363–370, 2012c.

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

\_\_\_\_\_. A systematic review with meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) in cancer therapy-induced oral mucositis. **Supportive Care in Cancer**, v. 19, n. 8, p. 1069–1077, 2011b. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00520-011-1202-0>>.

CHAVELI-LÓPEZ, B.; BAGÁN-SEBASTIÁN, J. V. Treatment of oral mucositis due to chemotherapy. **Journal of Clinical and Experimental Dentistry**, v. 8, n. 2, p. e201–e209, 2016.

CLARKSON, J. et al. Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment ( Review ) Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. CD001973, n. 8, p. 4–6, 2010.

CLARKSON, J.; WORTHINGTON, H.; EDEN, O. Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. **Cochrane Database Syst. Rev.**, n. 2, p. 0, 2007. Disponível em: <[www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17443514](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17443514)>.

CORTI, L. et al. Treatment of Chemotherapy-Induced Oral Mucositis with Light-Emitting Diode. **Photomedicine and Laser Surgery**, v. 24, n. 2, p. 207–213, 2006.

CRUZ, L. et al. Influence of Low-Energy Laser in the Prevention of Oral Mucositis in Children With Cancer Receiving Chemotherapy. **Pediatric Blood Cancer**, v. 48, n. December 2008, p. 435–440, 2007.

CURRA, M.; VALENTE SOARES JUNIOR, L. A.; et al. Chemotherapy protocols and incidence of oral mucositis. An integrative review. **Revisão integrativa. einstein(São Paulo)**, v. 16, n. 1, p. 1–9, 2018. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1679-45082018000100400&lng=en&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-45082018000100400&lng=en&tlng=en)>.

CURRA, M.; ALBERTO, L.; et al. Protocolos quimioterápicos e incidência de mucosite bucal . Revisão integrativa. v. 16, n. 1, p. 1–9, 2018.

DEBACHE, S. et al. Évaluation de l'efficacité d'un laser de basse énergie dans le traitement des mucites radio-induites, versus traitement conventionnel, chez des patients traités pour un carcinome indifférencié du nasopharynx. **Journal Africain du Cancer**, v. 7, n. 3, p. 101–107, 2015.

EILERS, J.; MILLION, R. Clinical update: Prevention and management of oral mucositis in patients with cancer. **Seminars in Oncology Nursing**, v. 27, n. 4, p. e1–e16, 2011a.

\_\_\_\_\_. Clinical update: Prevention and management of oral mucositis in patients with cancer. **Seminars in Oncology Nursing**, v. 27, n. 4, p. e1–e16, 2011b. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.soncn.2011.08.001>>.

FIGUEIREDO, A. L. P. et al. Laser terapia no controle da mucosite oral: um estudo de metanálise. **Revista da Associacao Medica Brasileira**, v. 59, n. 5, p. 467–474, 2013.

FREITAS, A. C. C. et al. Chemotherapy-Induced Oral Mucositis: Effect of LED and Laser Phototherapy Treatment Protocols.

**Photomedicine and Laser Surgery**, v. 32, n. 2, p. 81–87, 2014.

GENOT-KLASTERSKY, M. T. et al. The use of low-energy laser ( LEL ) for the prevention of chemotherapy- and / or radiotherapy-induced oral mucositis in cancer patients : results from two prospective studies. **Support Care Cancer (2008)**, v. 16, p. 1381–1387, 2008.

GOBBO, M. et al. Multicenter randomized double-blind controlled trial to evaluate the efficacy of laser therapy for treatment of severe oral mucositis induced by chemotherapy in children. LAMPO RCT. **Supportive Care in Cancer**, v. 25, n. Suppl 2, p. 45, 2017.

GUYATT, G. et al. GRADE guidelines: 1. Introduction - GRADE evidence profiles and summary of findings tables. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 64, n. 4, p. 383–394, 2011.

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

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

HIGGINS JPT, ALTMAN DG, S. J. (Editors). The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. **BMJ**, p. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org), 2011.

HUANG, Y.-Y. et al. Biphasic Dose Response in Low Level Light Therapy. **Dose-Response**, v. 7, n. 4, p. dose-response.0, 2009. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/10.2203/dose-response.09-027.Hamblin>>.

KESHRI, G. K. et al. Photobiomodulation with pulsed and continuous wave near-infrared laser (810 nm, Al-Ga-As) augments dermal wound healing in immunosuppressed rats. **PLoS ONE**, v. 11, n. 11, p. 1–21, 2016.

KHOURI, V. Y. et al. Use of therapeutic laser for prevention and treatment of oral mucositis. **Braz.Dent.J.**, v. 20, n. 1806–4760 (Electronic), p. 215–220, 2009.

KUHN, A. et al. Low-level infrared laser therapy for chemo-or radiotherapy-induced oral mucositis: a randomized, placebo-controlled study. **The Journal of Oral Laser Applications**, v. 7, p. 175–181, 2007.

\_\_\_\_\_. Low-level infrared laser therapy in chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized placebo-controlled trial in children. **Journal of pediatric hematology/oncology**, v. 31, n. 1, p. 33–37, 2009.

LALLA, R. V.; SAUNDERS, D. P.; PETERSON, D. E. Chemotherapy or Radiation-Induced Oral Mucositis. **Dental Clinics of North America**, v. 58, n. 2, p. 341–349, 2014.

MEDEIROS-FILHO, J. B.; MAIA FILHO, E. M.; FERREIRA, M. C. Laser and photochemotherapy for the treatment of oral mucositis in young patients: Randomized clinical trial. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 18, p. 39–45, 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. INCA. COORDENAÇÃO DE PREVENÇÃO E VIGILÂNCIA. **Estimativa 2018-Incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: [s.n.], 2017. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/estimativa-2018.pdf>>.

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

OTMANI, N. et al. Determinants of severe oral mucositis in paediatric cancer patients: A prospective study. **International Journal of Paediatric Dentistry**, v. 21, n. 3, p. 210–216, 2011.

**Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version [3.2]. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration.** [S.l: s.n.], 2014

RIBEIRO, I. L. A. et al. Oral mucositis in pediatric patients in treatment for acute lymphoblastic leukemia. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 14, n. 12, p. 1468–1475, 2017.

SHIRAI, K. et al. Prospective observational study of carbon-ion radiotherapy for non-squamous cell carcinoma of the head and neck. **Cancer Science**, v. 108, n. 10, p. 2039–2044, 2017. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/cas.13325>>.

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

SONIS, S. T. Mucositis: The impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. **Oral Oncology**, v. 45, n. 12, p. 1015–1020, 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2009.08.006>>.

\_\_\_\_\_. Pathobiology of mucositis. **Seminars in Oncology Nursing**, v. 20, n. 1, p. 11–15, 2004.

VILLA, A.; SONIS, S. T. Mucositis: Pathobiology and management. **Current Opinion in Oncology**, v. 27, n. 3, p. 159–164, 2015.

VITALE, M. C. et al. Preliminary study in a new protocol for the treatment of oral mucositis in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and chemotherapy (CT). **Lasers in Medical Science**, v. 32, n. 6, p. 1423–1428, 2017.

ZECHA, J. A. E. M. et al. HHS Public Access. v. 24, n. 6, p. 2781–2792, 2017.

## 27 ARTIGOS:

## 27.1 EDITORIAL



## Editorial

## Construction of Scientific Thinking, the Geometry of Research in the Multiproject Model, BAOJ Medical and Nursing and the Example of The Incorporation of Low-Dose Laser Therapy in the Treatment of Oral Mucositis

Fernando Anschau<sup>1,2,3</sup>, Jacqueline Webster<sup>2</sup>, Marcelo Eduardo Zanella Capra<sup>2</sup> and Airton Tetelbom Stein<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Mestrado Profissional em Avaliação e Produção de Tecnologias em Saúde da Escola do Grupo Hospitalar Conceição, Brazil

<sup>2</sup>Hospital Nossa Senhora da Conceição, Grupo Hospitalar Conceição, Rio Grande do Sul, Brazil

<sup>3</sup>Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Brazil

<sup>4</sup>Reitoria de Pesquisa e Pós-graduação da Universidade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre, Brazil

What we are is a set of ourselves, a set of what we were. Each new moment brings the construction of the next moment, wrapped together with the previous moments. We are full of moments and essences. While some moments are hazy and obscure, others make us transparent and expose the translucency of the gem of the character. We accumulate substantial baggage for our development and for our personality. For sure, we see ourselves at certain times in unusual situations and we quickly need to develop and respond. On the way and in our travels, we leave things behind and remember that each one of them reminds us how we got here. However submerged the constructions of our self may be or are, they are still there, showing us how we are what we are. We may be alone in our most introspective thoughts; however, solitude only is what is accompanied by the only agent. Certainly, our construction of ourselves occurred with several people and in various situations, sometimes adverse situations.

At birth, we may be exposed to aggression from the environment that depends on knowledge and action in a timely manner for adequate assistance. The study by Chhetri et al. (2004) showed that as important as knowledge about neonatal sepsis, a relevant cause of mortality and morbidity worldwide, is making mothers aware of this knowledge, so that we can achieve greater success in identifying the problem and early treatment [1].

We make ourselves symbiotic with others, since conception and birth. A clear example is given by the study that measures maternal knowledge about neonatal sepsis [1], where we direct our search for new elements that make us what we are. We are always looking for something; when we look for one thing, sometimes we find others. When we search for a goal, we come across more goals and sometimes with the need for new research. There is a constant reinvention and reconstruction of ourselves. We are made up by all our "we's."

In addition, what if what we are is not, in fact, the question, but rather that from which we are differentiating ourselves. The question would not establish our identity or give us characteristics, but would spread these concepts for the benefit of others who we are.

In the daily shaping of who we are, we seek. In seeking what we want, we come across other desires and new "wants." Every new scenario that we go through brings us new possibilities. The opening of doors leads us to interesting places and reflections on new perspectives. What we look at is not just what we look at; we look at what we find, we look at what we want and how we want it, but perhaps the most important thing is to look at how we construct our looking. When we understand that the initial object is only the initial triggering object and not more important than the final object, the core of our search, we realize that initiating the search is what matters.

**\*Corresponding Author:** Fernando Anschau, Mestrado Profissional em Avaliação e Produção de Tecnologias em Saúde da Escola do Grupo Hospitalar Conceição, Brazil, E-mail: fernando.anschau@pucrs.br

Sub Date: March 28<sup>th</sup>, 2018, Acc Date: April 4<sup>th</sup>, 2018 Pub Date: April 5<sup>th</sup>, 2018.

Citation: Fernando Anschau, Jacqueline Webster, Marcelo Eduardo Zanella Capra and Airton Tetelbom Stein (2018) Construction of Scientific Thinking, the Geometry of Research in the Multiproject Model, BAOJ Medical and Nursing and the Example of The Incorporation of Low-Dose Laser Therapy in the Treatment of Oral Mucositis. BAOJ Med Nursing 4: 050.

Copyright: © 2018 Fernando Anschau, et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

The word changes, changes us, changes the world, and for most positivists, we can say that the proof for that is at the moment when we stop to think and read the following: to be what we are and to add to what we will be, let us be prolific authors of our reality.

As we seek reality or truths about reality, we find questions and more questions about our observations of reality. Martin and coworkers (2018) reported on the experience of going beyond the classical study of anatomy and the incorporation of technologies for teaching. By transcending reality and seeking virtual reality (virtual dissection), the authors broadened the way students interact with the object of study [2].

However diverse the objects of study may be, we can classify research approaches in quantitative and qualitative terms. According to Minayo (2017), by listing the quantitative and qualitative approaches of the studies, we could conclude that both are necessary, but in many circumstances, insufficient to cover the whole observed reality. Therefore, they could and should be used in such circumstances as complementary, whenever research planning is in accordance. Since scientific knowledge is always the search for articulation between a theory and empirical reality; the method would be the guiding thread to formulate this articulation [3].

If we understand the method as the path of thought, it would be plausible to look at a research object to obtain different points of view and different results in the search for the center of the study question. Review studies such as that by Karcioğlu (2018) have compiled information on different views on the use of therapeutic hypothermia. Each of the unexpected events and hypothermia therapy itself could constitute a research project [4].

What if we proposed a multiproject and not just a research project? It would be possible to list an initial strategy for the search for evidence, so that elements could be uncovered to deal with different objectives. These could be the experience of the individual in relation to care and the effectiveness of a given technology in the health of populations and the impact of the cost of this technology on health care.

Looking at the patient and through the patient and into the constitution and signification of his/her pain, illness and convalescence, makes it possible for us to see from this "periphery" around the center of the question of the treatment of a certain nosological entity. It is likely that by uncovering the objects of desire and control arranged in the patient's view, beyond the complicated but more simplistic logic of how, when and how much do we "treat" it, we have more properties that can be referred to new truths.

With every moment that we reinforce the position in studying a problem made available to us, it is possible to identify new ways of searching for what is sought. There are new ways of studying anatomy, unlisted effects at the starting point of a therapy such as hypothermia and even

the dissemination of knowledge in the search for a decrease in neonatal morbidity and mortality [1,2,4]. BAOJ Medical and Nursing has played this role of bringing diverse perspectives on the research, research point and the researcher.

From different aspects and moments, the vision between the point to be researched and the researcher changes, creating a research geometry, wide and changeable, but at the same time, reasonable and attainable in each perspective. If the principle is the question, at every step toward the answer, we move away from the question. In a way, we even make it disappear, so that the further we go, the closer we get to the question. Our return to the origin takes place in time, and then we never return and are never gone, even leaving, even looking for the answer (Figure 1).

Graphic influence takes on an explanatory language of thought, like that of Foucault, a language of our thinking, of the sense we give to things, to our experience and to the world [5]. If we look at Figure 1, we can notice that when leaving point A and going towards B, even in the logic of the question that leads us to that probable response B, a path opens, different from the first one toward C and, consequently, to D.

In this example the answer or question in B would be the way to the center of the question, D. We would most likely have several meanings and symbolisms for each path and question; and we could again quote Foucault when we would think that truths are invented by reason, and not discovered by it [5,6]; perhaps we could create a point E and so forth.

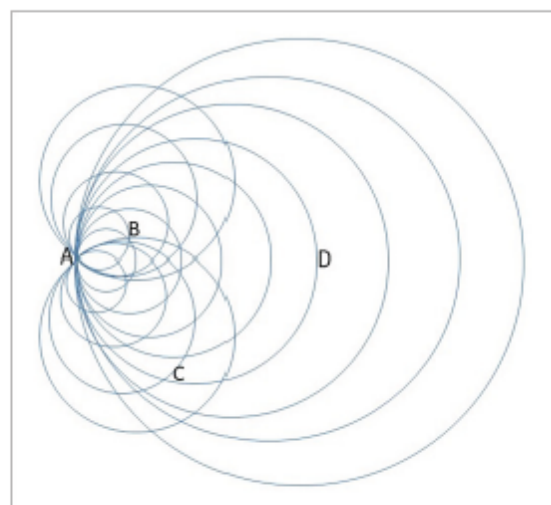


Figure 1 - Geometry of research.

Even if the question is not the scientific language, but the thought itself, we can proceed with various observations of an object in question. Having noted the problem situation to be studied, the first question is asked and

we look for the problematization (point A).

Thus, in unfolding a vision of a scientific study, we can set this up in the geometry of research, the core and critical point of a theme that we present here to exemplify. The management of cancer patients, for example, often involves the use of radio- and chemotherapy. These therapies, however, have adverse effects, which sometimes translate into considerable harm to the health of the individual. Oral mucositis (OM) in this context is one of the most serious non-hematological adverse events.

OM is an inflammatory condition of the mucosa that manifests as erythema, ulceration, hemorrhage, edema and pain, and it causes various nutritional limitations in patients on radio- and chemotherapy, potentially resulting in secondary infections and fever [7]. The treatment of OM involves multidisciplinary evaluation for an adequate care of the oral mucosa. In this regard, opioid analgesics, specific oral hygiene protocols, antimicrobial agents, antiinflammatory drugs, cytoprotection agents (such as amifostine, sucralfate, misoprostol), biological response modifiers or physical therapies (cryotherapy and laser therapy) may be used. Low-dose laser therapy (LLLT) is a phototherapy that can stimulate tissue regeneration, reduce inflammation and control pain [8–11].

The above aspects of the effect of LLLT on the oral mucosa have been described in studies on the use of a laser in a prophylactic manner, when finding a good efficacy in reducing the risk of oral mucositis and pain due to lesion of the mucosa [12,13]. However, the use of LLLT as a curative treatment in mucositis still lacks robust evidence. Only a few systematic reviews have addressed the issue, but treating LLLT only as part of the review rather than the central object [11,13].

We would be at a point B or C, drawn by the answers and evidence sought in the initial question, i.e., point A, from a prophylactic approach of laser therapy in OM, to create a new thinking about the search for knowledge about the curative therapeutic aspects of LLLT. At this time, in the development of the next way of identifying the research, it seems appropriate to use quantitative parameters and, even if in an apparent way, to seek qualitative projections of the study and analysis. Accordingly, we developed a systematic review protocol for the analysis of the reported evidence to date on LLLT as a curative treatment of OM [14].

The biological plausibility and the evidence for the use of this technology in the prophylaxis of OM make it possible to project the effectiveness of LLLT when curative in mucositis. At this point, other knowledge and thoughts (and new demands) on LLLT technology and its incorporation into the day-to-day treatment of adverse events in patients undergoing cancer treatment will emerge now, and we will be in the forefront of a multiproject to give different forms to every rethinking, so starting the search is what matters.

## References

1. Chhetri MK, Nursing BM, Chhetri MK, Mehta YP, Prakash S (2018) Knowledge Regarding Neonatal Sepsis among Postnatal Mother at Selected Hospitals of Biratnagar, Nepal. BAOJ Med Nurs [Internet] 4(1): 47.
2. Martín JG, Nursing BM, Table CB. From Virtual Dissection to 3-D Surgery Simulation. The Use of a Computerized Body-Size Table. BAOJ Med Nurs [Internet] 4(1): 48.
3. Minayo MC de S (2017) Amostragem e saturação em pesquisa qualitativa: consensos e controvérsias. Rev Pesqui Qual 5(7): 1–12.
4. Karcioğlu O, Nursing BM, Karcioğlu O (2018) Untoward Effects in the Practice of Therapeutic Hypothermia: Are There Anything to be afraid of? BAOJ Med Nurs [Internet] 4(1): 49.
5. Maria I, Ferreirinha N, Raitz TR (2010) As relações de poder em Michel Foucault: reflexões teóricas 44(2): 367–383.
6. Foucault M (2000) As palavras e as coisas: uma arqueologia das ciências humanas / Michel Foucault: tradução Selma Tannus Muchail 281.
7. Ribeiro ILA, Limeira RRT, de Castro RD, Bonan PRF, Valença AMG (2017) Oral mucositis in pediatric patients in treatment for acute lymphoblastic leukemia. Int J Environ Res Public Health 14(12): 1468–1475.
8. Chaveli-López B, Bagán-Sebastián JV (2016) Treatment of oral mucositis due to chemotherapy. J Clin Exp Dent 8(2): e201–e209.
9. Zecha JAEM, Raber-durlacher JE, Nair RG, Epstein JB, Sonis ST, et al. (2017) 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. HHS Public Access 24(6): 2781–2792.
10. Eilers J, Million R (2011) Clinical update: Prevention and management of oral mucositis in patients with cancer. Semin Oncol Nurs [Internet] 27(4): e1–e16.
11. Je C, Hv W, Furness S, McCabe M, Khalid T, et al. (2010) Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment (Review) Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. Cochrane Database Syst Rev CD001973(8): 4–6.
12. Oberoi S, Zamperlini-Netto G, Beyene J, Treister NS, Sung L (2014) Effect of prophylactic low level laser therapy on oral mucositis: A systematic review and meta-analysis. PLoS One 9(9): e107418.

13. Bjordal JM, Bensadoun R-J, Tuner J, Frigo L, Gjerde K, et al. (2011) A systematic review with meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) in cancer therapy-induced oral mucositis. Support Care Cancer [Internet] 19(8): 1069–1077.
14. Anschau F, Webster J, Capra MEZ, de Azeredo da Silva ALF, Stein AT (2017) What is the effectiveness of low level laser therapy in the treatment of mucositis in patients on oncotherapy: systematic review and meta-analysis. PROSPERO CRD42017077920 [Internet].

## 27.2 REVISÃO SISTEMÁTICA

Trabalho submetido para Laser in Medical Science em 18º de setembro de 2018.

Efficacy of low-level laser for treatment of cancer oral mucositis: a systematic review and meta-analysis

Fernando Anschau <sup>1, 4</sup>, Jacqueline Webster <sup>1</sup>, Marcelo Eduardo Zanella Capra <sup>1</sup>, André Luis Ferreira de Azeredo da Silva <sup>2</sup>, Airtton Tetelbom Stein <sup>1, 3</sup>

<sup>1</sup> Graduation Program on Evaluation and Production of Technologies for the Brazilian National Health System, Hospital Nossa Senhora da Conceição, Rio Grande do Sul, Brazil.

<sup>2</sup> Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

<sup>3</sup> Department of Public Health - Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

<sup>4</sup> Escola de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Brazil.

Corresponding author: Fernando Anschau

Address: Av. Francisco Trein, 596 - Cristo Redentor, Porto Alegre - RS, Brazil. CEP:91350-200

email address: [afernando@ghc.com.br](mailto:afernando@ghc.com.br) fax number: 55 51 30620390

### Abstract

**Purpose:** Review effectiveness of low-level laser therapy (LLLT) in the curative treatment of oral mucositis (OM) in patients receiving cancer therapy. **Methods:** A systematic review with meta-analysis was performed using Medline, Embase and Cochrane Library databases according to PRISMA guidelines, to identify randomized controlled trials (RCT) on OM in patients during and/or after cancer therapy and in which the therapeutic approach was LLLT, with wavelengths between 632 and 970 nm. This paper's protocol was registered *a priori* at <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO>. **Results:** We found 5 RCT (total of 315 patients) with adequate methodology. There was 62% reduction in risk of OM in patients who received LLLT compared to control group (RR = 0.38 [95% CI, 0.19 - 0.75]). When we analyzed subgroups, RR was 0.28 (95% CI 0.17 - 0.46) in the adult studies and 0.90 (95% CI, 0.46 - 1.78) in the studies with children and adolescents. **Conclusion:** Despite few studies that used LLLT as therapeutic approach in OM, which has led to somewhat limitation of the results, our meta-analysis showed that treatment strategy is effective in adult patients.

**Key words:** low-dose laser therapy, oral mucositis, cancer therapy, cancer, curative treatment.

## Introduction:

Oral mucositis (OM) is an inflammatory condition of the mucosa that presents with erythema, ulceration, hemorrhage, edema and pain. It is one of the main complications of patients on cancer therapy, with several nutritional limitations and the ability to cause secondary infections and fever [1]. Often, due to its morbidity, antineoplastic treatment must be altered or suspended, interfering with tumor control and patient survival [2].

The incidence of OM varies according to the type of cancer as well as the type of cancer therapy. With the use of chemotherapy drugs, mucositis is observed in 5 to 15% of cases, but this incidence may be much higher with some drugs such as daunorubicin and etoposide (incidence of 26%), cytarabine (incidence of 37.5%) and the cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone regimen (incidence above 40%) [3, 4]. Chemotherapy regimens generally appear to induce oral mucosal lesions over a short and acute period, usually 4 to 7 days after start of treatment with a peak incidence at 2 weeks [5]. The control of local infection and maintenance of oral mucosa integrity are essential factors for quality treatment, with less pain and nutritional reestablishment in patients potentially debilitated by the underlying disease [6, 7]. Patients with head and neck cancer treated with radiotherapy have 65% mucositis rates, and even higher rates, 75 to 85%, are found in those subjected to bone marrow transplantation with chemo- and radiotherapy [4, 8].

Patients with hematological malignancies are more likely to develop OM than those with solid tumors, and those with acute leukemia, non-Hodgkin's lymphomas, and undifferentiated nasopharyngeal carcinomas are the most at risk. Children undergoing chemotherapy have OM on average on the tenth day ( $\pm 6.8$ ) of treatment in more than 50% of cases. Although it is resolved on the seventh day ( $\pm 3.1$ ), more than 67% of the patients show concomitant neutropenia [5].

Acute leukemia results from the malignant transformation of primitive hematopoietic cells, followed by clonal proliferation and consequent accumulation of these transformed cells. The deficiencies of hematopoiesis in the bone marrow, with the replacement of normal cells by immature cells that accumulate (classifying acute leukemia according to the hematopoietic lineage affected in myeloid and lymphoid leukemias), result in a functional deficiency of the bone marrow that, consequently, is clinically expressed by anemia, bleeding, infections and hyperviscosity syndrome. Mucositis in these patients may have clinical consequences both in nutritional aspects, due to difficulty or inability to use the oral route, as well as in pain, in the incidence of secondary infections and in the difficulty of continuing adequate cancer therapy [1, 5].

Treatment of OM involves multidisciplinary evaluation for an adequate care of the oral mucosa. In this regard, opioid analgesics, specific oral hygiene protocols, antimicrobial agents, anti-inflammatory medications, cytoprotective agents (such as amifostine, sucralfate, misoprostol), biological response modifying substances or physical therapies (cryotherapy and laser therapy) may be used. Low-dose laser therapy (LLLT) is a phototherapy that can stimulate tissue regeneration, reduce inflammation and control pain [2, 9–11].

The treatment is called low-level because the light used is of low intensity when compared to other types of laser therapy, such as for ablation or cutting and coagulation. This type of laser treatment stimulates cellular activity, leading to the release of growth factors by macrophages, proliferation of

keratinocytes, population increase and degranulation of mast cells and angiogenesis. In this way, LLLT accelerates the wound healing process partly by reducing the duration of acute inflammation, resulting in faster repair [10, 12].

These effects of LLLT on the oral mucosa have been described in studies with the use of prophylactic laser, which found a good effectiveness in reducing the risk of OM as well as pain related to mucosal lesions [6, 12]. However, the use of LLLT as a curative treatment for mucositis still lacks robust evidence. Only a few systematic reviews have addressed the issue, and moreover, LLLT was treated as part of the review rather than the central subject [6, 11]. The aim of this study was to review the effectiveness of LLLT in the curative treatment of OM in patients undergoing cancer therapy.

## Materials and methods:

### Review of literature

The review of the literature consisted in the search for randomized controlled trials (RCTs) in the Medline, Embase, Cochrane Library databases and gray literature (conference abstracts and non-indexed sources) using the MeSH terms according to the analysis of the criteria of the PICO framework questions (P: population, patients with OM; I: intervention, laser therapy; C: comparison, no intervention; O: outcome, grade of OM [outcomes not addressed in the literature search]), with the following problem question from this analysis: "what is the effectiveness of LLLT in the treatment of OM in patients undergoing cancer therapy?" MeSH terms, key words and other "free" terms related to mucositis and LLLT were used with Boolean operators (OR, AND) for the search. The search strategy included only terms related to or describing intervention such as LLLT, mucositis, radiotherapy, chemotherapy, chemotherapy and radiotherapy, and cancer. There was no language restriction in the search, and studies from 1992 to 2017 were included. We developed the protocol of this systematic review following the parameters of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA), and the review was registered *a priori* at the PROSPERO site ([https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display\\_record.php?ID=CRD42017077920](https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42017077920)).

Two examiners (FA and JW) performed the search independently in the electronic database. Articles that appeared in more than one database were considered only once. The form of data extraction was developed by the authors and the results were synthesized according to the parameters presented in Table 1. When some data were missing from the original work, the authors of these articles were contacted to obtain this information. Agreement on inclusion of studies among reviewers was assessed using the kappa test. The agreement strength was defined as light (0.00 to 0.20), fair (0.21 to 0.40), moderate (0.41 to 0.60), substantial (0.61 to 0.80) or near perfect (0.81 to 1.00).

### Inclusion criteria

We included studies of the type (a) RCT, where (b) the diagnosis was of OM caused in patients during and/or after cancer therapy, and where (c) the therapeutic approach for the oral mucosa was with LLLT with wavelengths between 632 and 970 nm.

### Exclusion criteria

We excluded studies whose therapeutic approach was based only on prophylaxis of OM, those in animal models, and also those in which only histological and cytological samples were investigated.

### Risk of bias

We used the Cochrane Collaboration tool to assess the potential risks of bias in randomized clinical trials. This tool systematizes the following domains for internal validation: selection bias, performance bias, detection bias; attrition bias and reporting bias [13].

### Methodological quality

The GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) system was used to assess the quality of the evidence and the strength of the recommendations in health, and there was consensus among the researchers about the scores. The methodological quality was considered good or high for the included studies, considering that some additional information from the authors (unpublished) was necessary for the composition of the evaluative table (Table 2) [14].

### Data extraction

Data extraction was done individually by two examiners (FA and JW) to search for the following variables for each included study: principal investigator (s) of publication, country of publication, year of publication, sample demographics, characteristics of LLLT (wavelength, power, spotsize, energy density, irradiation time, days of application), main results/outcomes, improvement of oral mucositis on the seventh day of treatment, time needed for resolution of OM, characteristics of the underlying disease and type of cancer therapy. After the initial evaluation of the data extraction, a consensus analysis of the results was performed.

### Data synthesis

The data listed from the original articles were combined in this study for meta-analysis. For the primary outcome, OM, we considered OM as a dichotomous variable (such as an improvement or not in severe OM, with effect determined on the seventh day of therapy) and the data were synthesized using relative risk (RR) as a measure of effect with 95% confidence interval (CI). RR less than 1 indicates that LLLT is better than placebo in the curative treatment of OM (protecting oral mucosa or alleviating OM). In this evaluation, we proceeded to the analysis of subgroups in studies carried out with adults or children and adolescents.

For the OM outcome, the time for the complete resolution of mucositis was determined, obtaining the mean time and standard deviation (in days) in the groups with and without LLLT. For this evaluation, we performed subgroup analysis, dividing the strata of the samples by treatment of cancer with chemotherapy alone or chemotherapy and radiotherapy.

The meta-analysis was performed using the program Review Manager 5.3 (Cochrane Collaboration, Nordic Cochrane Centre) [15].

### Results:

The review of the literature revealed 303 scientific papers on OM and LLLT. After the first analysis, 38 duplicate articles were excluded. Of the remaining 265 works, 12 were listed as potentially relevant, keeping focus on the object of this study. Of these, 7 were excluded and 5 were evaluated qualitatively. The reasons for exclusion at this stage were as follows: study without randomization [16], study design not clinical trial ([17], without placebo control group [18, 19], control without OM as the study factor [20], data presented only as medians [21], and study with duplicate data included [22] (Table

3). After the qualitative evaluation, 5 were included in the final quantitative analysis, with articles published between 2007 and 2017, consisting of a total of 317 patients [4, 23–26]. The kappa index, estimating agreement between the reviewers was 0.826 (0.71 to 0.93) with  $p < 0.001$ . The inclusion and exclusion procedures are described in the flowchart (Figure 1).

The World Health Organization classification for OM was used in two studies included in the analysis, the classification of the National Cancer Institute (version 2.0) also in two studies and the scale of the European Organization for Research and Treatment of Cancer in one study. The characteristics of the included studies and the parameters of laser therapy are listed in Table 1. The authors of two studies [23, 26] were contacted to provide information and data on this review (3 contacts per author from January to March 2018). Four studies used the LLLT application strategy at one point of the OM lesion and reported similar wavelengths (830 and 970 nm) with energy density ranging from 4 to 6.5 J/cm<sup>2</sup>. Only one study used the scanning strategy with the laser, with wavelength going from visible to infrared, at an energy density of 2 J/cm<sup>2</sup>.

Two studies also assessed LLLT in pain management of patients through visual scales from 0 (no pain) to 10 (severe pain) and demonstrated favoring LLLT for improvement in pain [23, 26].

There was a 62% decrease in the risk of OM in patients who received LLLT compared to the control group (95% CI 0.16 to 0.77,  $p < 0.05$ ). Of the 158 patients who underwent the LLLT intervention, only 25 still had OM with grade  $\geq 2$  at the time of reevaluation (seventh day of course of OM). In the control group, with 157 patients, 60 had OM with grade  $\geq 2$  (Figure 2). There were no reports of adverse events in the use of LLLT in the treatment of patients with OM.

As shown in Figure 4, most of the studies presented methodological criteria, or provided additional information, that characterized them as adequate, with randomization and blinding of patients and researchers, and correct description of outcomes as well. By identifying only five studies in this systematic review, although we searched several research sources, there was clearly the risk of publication bias. On evaluating the quality of the evidence by the GRADE system, we found the evidence regarding the outcome, oral mucositis, to be moderate, which was classified as critical for decision-making (Table 2). The quality of evidence remained moderate with subgroup analysis.

In view of the heterogeneity demonstrated ( $I^2 = 57\%$ ), we carried out the analysis in subgroups, considering studies carried out in adults (3 studies with 171 patients,  $I^2 = 0\%$ ) and in children/adolescents (2 studies with 144 patients,  $I^2 = 0\%$ ), with  $I^2 = 86.6\%$ . Thus, LLLT in the treatment of OM in adults was effective with a RR of 0.28 (95% CI 0.17 to 0.46); however, in the studies with children there was no demonstration of this same effect with RR of 0.90 (95% CI 0.46 to 1.78).

In two studies, it was possible to extract data referring to the time in days for the complete resolution of mucositis ( $I^2 = 56\%$  and  $p < 0.05$ ), and we found a mean reduction of 4.21 days (95% CI -5.65 to -2.76) in favor of the use of LLLT (Figure 3) [24, 25]. Figure 3 displays the results in three strata of these two studies with subgroup analysis, due to the demonstrated heterogeneity, considering OM in patients undergoing chemotherapy (2 strata,  $n = 43$  patients,  $I^2 = 0\%$ ) and undergoing chemo- and radiotherapy (1 stratum,  $n = 12$  patients), with  $I^2 = 76.2\%$ . In the group on chemotherapy, there was a reduction in the time of complete resolution of 3.55 days on average (95% CI -4.68 to -2.42;  $p < 0.05$ ) and in the group on chemo- and radiotherapy, the reduction was of 5.7 days on average (95% CI -7.42 to

-3.98,  $p < 0.05$ ). None of the studies listed reported side effects or adverse events related to LLLT, further indicating that laser therapy was well tolerated by patients.

#### Discussion:

Our meta-analysis showed that LLLT reduces OM occurrence and is effective in treating this clinical condition in adult patients undergoing cancer therapy. Despite the well-established role of laser therapy in the prevention of OM, with about 9 times more efficacy than the non-application of LLLT, its role in curative treatment still lacked more robust evidence [27, 28].

In general, the risk of bias in the studies was classified as moderate by the GRADE system. Most of the studies presented adequate allocation concealment and blinding of outcome assessors. There was no reduction in quality, although there was some concern about the possibility of allocation concealment in some studies, the overall risk of bias was considered low. Of the five studies analyzed, only three were clear about allocation concealment, and in 2, this evaluation was not possible. These findings could be associated with more exaggerated effects of laser treatment. However, the clinical trials that reported adequate allocation concealment were studies with greater weight in the analysis. Another point was the potential publication bias, where the limited number of RCTs of five led us to lower the degree of evidence.

Laser energy, when used at wavelengths ranging from 632 to 970 nm, as referred to in this systematic review, is usually absorbed by a thin layer of tissue under the point of application, in this case, the OM lesion. Effects related to increased mitochondrial activity and cellular metabolism as a whole are reported, as well as analgesic and anti-inflammatory capacity when applied to mucosal surfaces.

Although the LLLT application protocols varied among the studies in this systematic review, four studies used a similar LLLT application strategy at one point of the OM lesion and reported similar wavelengths (830 and 970 nm) with energy density ranging from 4 to 6.5 J/cm<sup>2</sup>, considered as adequate when the laser therapy strategy is curative [7]. Only one study used the laser scanning strategy and an energy density of 2 J/cm<sup>2</sup>, which despite being the recommended dose only for OM prophylaxis protocols, showed promising results in favor of LLLT [4].

Considering the current knowledge and biological plausibility in using LLLT as prophylaxis for OM, this systematic review focused on the resolution of OM in curative treatment. OM resolution was evaluated both as a dichotomous variable (such as an improvement in or not of severe MO, with evaluation of the effect on the seventh day of therapy) and in the determination of the time in days needed for complete resolution of mucositis in the groups with and without LLLT.

The findings of our systematic review and meta-analysis translated important information of clinical relevance, pointing to the need for further studies on the role of LLLT in the treatment of OM in patients undergoing cancer therapy. The extent of heterogeneity in the studies evaluated was determined by the calculation of  $I^2$ . When we identified an  $I^2$  of 57%, i.e., substantial heterogeneity, we proceeded to evaluate subgroups, and when  $I^2$  was reduced, the studies were considered homogeneous within the "adult" and "children" subgroups. LLLT showed a RR of 0.38 (95% CI 0.19 to 0.75) in the treatment of OM, and this potential reduction of 234 cases in 1,000 patients was more evident in the adult population

than the children. In adults, RR was 0.28 (95% CI 0.17 to 0.46), with an absolute reduction that could be as high as 445 cases per 1000 patients (Figure 2 and Table 2).

However, in the studies with children, there was no demonstration of this same effect, with RR of 0.90 (95% CI 0.46 to 1.78). At this point, it is important to note that although there were only two studies in children, the total number of individuals (n=144) was close to that in the adult studies (n=171). Another systematic review addressed the therapeutic effect of LLLT in OM in children undergoing cancer therapy, but despite identifying a beneficial effect of intervention in the curative treatment of OM in these patients, it was based on a misleading analysis of the effect of the study by Amadori et al. (2016) [26, 29]. Our assessment, as revealed in the forest plot (figure 2), did not demonstrate a significant difference between the laser and control groups as in the original article by Amadori et al. (2016), but in a manner different from that of He et al. (2018) [29]. This difference in the effect of LLLT as curative against OM in children has also been reported in the prophylactic use of laser therapy in the studies of Cruz and coworkers in 2007 and Simões and coworkers in 2009, when it was not possible to conclude by beneficial effect [30, 31].

One explanation for this lack of effect of LLLT in this group is spontaneous healing, which is observed by pediatricians and dentists. This occurs more often with regard to OM in children undergoing cancer therapy, especially when children or their caregivers understand the need to follow more stringent protocols in oral hygiene or the number of sessions/application time/ energy density of LLLT is insufficient for children. These discordant results point out the need for further studies evaluating this hypothesis.

Two studies identified a decrease in the mean time for the course of OM. Analysis of this outcome, i.e., days for complete resolution of OM, showed that LLLT was an effective treatment against mucositis lesions with a reduction of approximately 4.21 days (95% CI -5.65 to -2.76). In these two studies, we identified three strata in which it was possible to analyze subgroups: patients undergoing chemotherapy (2 strata, n=43 patients,  $I^2=0\%$ ) and undergoing chemo- and radiotherapy (1 stratum, n=12 patients), with  $I^2=76.2\%$ . In the group on chemotherapy, there was a reduction in the time needed for complete resolution, i.e., 3.55 days on average (95% CI -4.68 to -2.42;  $p<0.05$ ), and in the group undergoing chemo- and radiotherapy, the mean reduction was 5.7 days (95% CI -7.42 to -3.98,  $p<0.05$ ).

In terms of LLLT adverse events in the treatment of patients with OM, there were no reports of incidents or complications arising from the use of laser therapy.

From the properties of laser therapy in the selective inhibition of peripheral pain receptors [7, 12], two studies addressed the reduction of pain through visual analog scales and the results were favorable to LLLT with reduction of pain related to OM [23, 26]. However, the initial pain scores were twice as high in the study with children compared to the study with adults, which is why we did not evaluate these results together. The evidence identified in this systematic review regarding OM pain in patients undergoing cancer therapy is the effectiveness of LLLT in reducing pain.

We conclude that there is moderate evidence that LLLT is effective in resolving OM lesions in adult patients undergoing cancer therapy. Although, there is not enough evidence to point out effectiveness in the curative treatment of OM in children. LLLT demonstrates potential for decreasing the resolution time of OM lesions by approximately 4.21 days. There are limitations to this conclusion related

to the potential risk of bias (allocation concealment) and to the fact that we found few RCTs in the literature, specifically addressing this curative aspect of LLLT, which has lead to have a lower robustness of results.

#### Funding

This study is part of activities of the Post-Graduation Program in Health Technology Assessment of the School of the Hospitalar Conceição Group, with no external sources of funding.

#### Interest conflicts

The authors declare no conflicts of interest.

#### References:

1. Ribeiro ILA, Limeira RRT, de Castro RD, Bonan PRF, Valença AMG (2017) Oral mucositis in pediatric patients in treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Int J Environ Res Public Health* 14:1468–1475
2. Eilers J, Million R (2011) Clinical update: Prevention and management of oral mucositis in patients with cancer. *Semin Oncol Nurs* 27:e1–e16
3. Curra M, Alberto L, Soares V, Martins MD, Sérgio P (2018) Protocolos quimioterápicos e incidência de mucosite bucal . *Revisão integrativa*. 16:1–9
4. Genot-Klastersky MT, Klastersky J, Awada F, et al (2008) The use of low-energy laser ( LEL ) for the prevention of chemotherapy- and / or radiotherapy-induced oral mucositis in cancer patients : results from two prospective studies. *Support Care Cancer* 16:1381–1387
5. Otmani N, Alami R, Hessissen L, Mokhtari A, Soulaymani A, Khattab M (2011) Determinants of severe oral mucositis in paediatric cancer patients: A prospective study. *Int J Paediatr Dent* 21:210–216
6. Bjordal JM, Bensadoun R-J, Tuner J, Frigo L, Gjerde K, Lopes-Martins RAB (2011) A systematic review with meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) in cancer therapy-induced oral mucositis. *Support Care Cancer* 19:1069–1077
7. Bensadoun R-J, Nair RG (2012) Low-level laser therapy in the prevention and treatment of cancer therapy-induced mucositis. *Curr Opin Oncol* 24:363–370
8. Shirai K, Saitoh J, Musha A, et al (2017) Prospective observational study of carbon-ion radiotherapy for non-squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Sci*. doi: 10.1111/cas.13325
9. Chaveli-López B, Bagán-Sebastián J V (2016) Treatment of oral mucositis due to chemotherapy. *J Clin Exp Dent* 8:e201–e209
10. Zecha JAEM, Raber-durlacher JE, Nair RG, et al (2017) HHS Public Access. 24:2781–2792
11. Je C, Hv W, Furness S, et al (2010) Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment ( Review ) Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev* CD001973:4–6

12. Oberoi S, Zamperlini-Netto G, Beyene J, Treister NS, Sung L (2014) Effect of prophylactic low level laser therapy on oral mucositis: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. doi: 10.1371/journal.pone.0107418
13. Higgins JPT, Altman DG SJ (Editors). (2011) Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. Cochrane Handb Syst Rev Interv Version 510 (updated March 2011). doi: 10.1001/jama.2013.109501.Conflict
14. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al (2011) GRADE guidelines: 1. Introduction - GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol 64:383–394
15. (2014) Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version [3.2]. Copenhagen Nord. Cochrane Centre, Cochrane Collab.
16. Corti L, Chiarion-Sileni V, Aversa S, Ponzoni A, D'arcai R, Pagnutti S, Fiore D, Sotti G (2006) Treatment of Chemotherapy-Induced Oral Mucositis with Light-Emitting Diode. **Photomed. Laser Surg. 24:**
17. Debache S, Aidoud S, Djemaâ A, Bali S, Mesbah H (2015) Évaluation de l'efficacité d'un laser de basse énergie dans le traitement des mucites radio-induites, versus traitement conventionnel, chez des patients traités pour un carcinome indifférencié du nasopharynx. J Africain du Cancer 7:101–107
18. Freitas ACC, Campos L, Brandão TB, Cristófaró M, Eduardo FDP, Luiz AC, Marques MM, Eduardo CDP, Simões A (2014) Chemotherapy-Induced Oral Mucositis: Effect of LED and Laser Phototherapy Treatment Protocols. Photomed Laser Surg 32:81–87
19. Medeiros-Filho JB, Maia Filho EM, Ferreira MC (2017) Laser and photochemotherapy for the treatment of oral mucositis in young patients: Randomized clinical trial. Photodiagnosis Photodyn Ther 18:39–45
20. Abramoff MMF, Lopes NNF, Lopes LA, Dib LL, Guilherme A, Caran EM, Barreto AD, Lee MLM, Petrilli AS (2008) Low-Level Laser Therapy in the Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Oral Mucositis in Young Patients. Photomed Laser Surg 26:393–400
21. Vitale MC, Modaffari C, Decembrino N, Zhou FX, Zecca M, Defabianis P (2017) Preliminary study in a new protocol for the treatment of oral mucositis in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and chemotherapy (CT). **Lasers Med Sci 32:1423–1428**
22. Antonioli F, Gobbo M, Chermetz M, Vettori E, Rupel K OG, Zanazzo GA, Di Lenarda R BM (2016) Original Clinical Research. Oral Dis 22:14–41
23. Gobbo M, Ottaviani G, Rupel K, Biasotto M (2017) Multicenter randomized double-blind controlled trial to evaluate the efficacy of laser therapy for treatment of severe oral mucositis induced by chemotherapy in children. LAMPO RCT. Support Care Cancer 25:45
24. Kuhn A, Vacaro G, Almeida D, Machado Á, Braghini PB, Shilling MA, Guerra L, Brunetto AL (2007) Low-level infrared laser therapy for chemo-or radiotherapy-induced oral mucositis: a randomized, placebo-controlled study. J Oral Laser Appl 7:175–181

25. Kuhn A, Porto FA, Miraglia P, Brunetto AL (2009) Low-level infrared laser therapy in chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized placebo-controlled trial in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 31:33–37
26. Amadori F, Bardellini E, Conti G, Pedrini N, Schumacher RF, Majorana A (2016) Low-level laser therapy for treatment of chemotherapy-induced oral mucositis in childhood: a randomized double-blind controlled study. *Lasers Med Sci* 31:1231–1236
27. Figueiredo ALP, Lins L, Cattony AC, Falcão AFP (2013) Laser terapia no controle da mucosite oral: um estudo de metanálise. *Rev Assoc Med Bras* 59:467–474
28. Khouri VY, Stracieri AB, Rodrigues MC, Moraes DA, Pieroni F, Simoes BP, Voltarelli JC (2009) Use of therapeutic laser for prevention and treatment of oral mucositis. *Braz Dent J* 20:215–220
29. He Mm, Zhang B, Shen N, Wu N, Sun J (2018) A systematic review and meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) on chemotherapy-induced oral mucositis in pediatric and young patients. *Eur J Pediatr* 177:7–17
30. Cruz L, Ribeiro A, Rech A, Rosa L, Castro Jr. C, Brunetto A (2007) Influence of Low-Energy Laser in the Prevention of Oral Mucositis in Children With Cancer Receiving Chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 48:435–440
31. Simões A, Eduardo FP, Luiz AC, Campos L, Sá PHRN, Cristófaró M, Marques MM, Eduardo CP (2009) Laser phototherapy as topical prophylaxis against head and neck cancer radiotherapy-induced oral mucositis: Comparison between low and high/low power lasers. **Lasers Surg Med** 41:264–270

Table 1 – Characteristics of included studies and laser therapy parameters.

| First author (year)     | Country | N. patients | Age group | Groups/<br>Wavelength (nm) | Power (mW) | Spot size (cm <sup>2</sup> ) | Energy density (J/cm <sup>2</sup> ) | Irradiation time (s) | Days of application | Outcome                                                             | Classification scale of mucositis |
|-------------------------|---------|-------------|-----------|----------------------------|------------|------------------------------|-------------------------------------|----------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Amadori (2016)          | Italy   | 125         | children  | Laser (830)<br>X control   | 150        | 1                            | 4,5                                 | 30                   | 4                   | OM(-)/<br>Pain(+)                                                   | WHO                               |
| Gobbo (2017)            | Italy   | 101         | adults    | Laser (970) x<br>control   | 250        | 1                            | 6                                   | 30                   | 4                   | OM(+)/<br>Pain(+)/<br>Use of<br>analgesic(-)/<br>Neutrophil<br>a(-) | WHO                               |
| Kuhn (2009)             | Brazil  | 21          | children  | Laser (830)<br>X control   | 100        | 0.06                         | 4                                   | 56                   | 5                   | Days<br>(+)/OM(+)                                                   | NCI CTCS                          |
| Kuhn (2007)             | Brazil  | 34          | adults    | Laser (830)<br>X control   | 100        | 0.06                         | 4                                   | 54                   | 5                   | Days<br>(+)/OM(+)                                                   | NCI CTCS                          |
| Genot-Klastersky (2008) | Belgium | 36          | adults    | Laser (*)<br>X control     | *          | 1.2                          | 2<br>(mean)                         | 33 (mean)            | 21 (mean)           | OM(+)                                                               | EORTCS                            |

\*: laser therapy was performed with a scanning laser combining a visible laser of 100 mW and infrared laser with 50, 250, and 500 mW;  
OM: oral mucositis;

WHO: World Health Organization;

NCI CTCS: Scale of Common Toxicity Criteria of National Cancer Institute;

EORTC: Scale of European Organization for Research and Treatment of Cancer.

Table 2 –Summary of results of evidence

| Low-level laser therapy compared to placebo for treatment of oral mucositis |                                            |                                                                                                             |                           |                                                                                   |                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Outcomes                                                                    | No. of participants (studies)<br>Follow-up | Quality of evidence (GRADE)                                                                                 | Relative effect (95% CI)  | Risk with placebo                                                                 |                                                |
|                                                                             |                                            |                                                                                                             |                           | Risk with placebo                                                                 | Risk difference with laser                     |
| Oral mucositis                                                              | 315<br>(5 RCTs)                            |  MODERATE <sup>a,b,c</sup> | RR 0.38<br>(0.19 to 0.75) | 377 per 1000                                                                      | 234 less per 1000<br>(306 less to 87 less)     |
| Oral mucositis - Adults                                                     | 171<br>(3 RCTs)                            |  MODERATE <sup>a,c</sup>   | RR 0.28<br>(0.17 to 0.46) | 536 per 1000                                                                      | 386 less per 1000<br>(445 less to 289 less)    |
| Oral mucositis - Children                                                   | 144<br>(2 RCTs)                            |  MODERATE <sup>a,c</sup>   | RR 0.90<br>(0.46 to 1.78) | 200 per 1000                                                                      | 14 less per 1000<br>(106 less to 168 more)     |
| Days for complete resolution of mucositis lesions                           | 55<br>(2 RCTs)                             |  MODERATE <sup>c,d</sup>   | -                         | Mean for complete resolution of lesions was 10.39 days                            | MD: 4.21 days less<br>(5.65 less to 2.76 less) |
| Days for complete resolution of lesions – Chemotherapy                      | 43<br>(2 RCTs)                             |  MODERATE <sup>c</sup>     | -                         | Mean for complete resolution of lesions – Chemotherapy – was 9.08 days            | MD: 3.55 days less<br>(4.68 less to 2.42 less) |
| Days for complete resolution of lesions – Chemo- and radiotherapy           | 12<br>(1 RCT)                              |  MODERATE <sup>c</sup>   | -                         | Mean for complete resolution of lesions – Chemo- and radiotherapy – was 15.2 days | MD 5.7 days less<br>(7.42 less to 3.98 less)   |

\* Risk in the intervention group (and 95% confidence interval) was based on the assumed risk of the comparison group and relative effect of the intervention (and 95% CI).

RCT: randomized controlled trial; CI: confidence interval; RR: relative risk; MD: mean difference

### 27.2.1.1 Footnotes

a. Great majority of studies with adequate allocation concealment and blinding of outcome evaluators. There was no decrease in quality, but there was some concern with the possibility of selection bias (allocation concealment) in some studies. Overall risk of bias was considered low.

b. There was moderate heterogeneity among the studies included in the analysis of oral mucositis ( $I^2 = 59\%$ ). The analysis of subgroups demonstrated differences between studies with adults and studies with children.

c. Existence of few studies addressing the potential of laser therapy for curative treatment of mucositis. Studies with small n.

d. There was moderate heterogeneity among the studies included in the analysis of time for resolution of mucositis ( $I^2 = 56\%$ ).

Table 3 – Studies excluded in the eligibility phase

| <b>Authors (year of publication)</b>                                                   | <b>Journal</b>                           | <b>Title</b>                                                                                                                                                                                       | <b>Reason for exclusion</b>                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Abramoff MM, Lopes NN, Lopes LA, Dib LL, Guilherme A, Caran EM, et al. (2008)          | Photomed Laser Surg.                     | Low-level laser therapy in the prevention and treatment of chemotherapy-induced oral mucositis in young patients                                                                                   | Control group without the factor under study, OM |
| Antoniolli F, Gobbo M, Chermetz M, Vettori E, Rupel K, Ottaviani G, et al. (2016)      | Oral Diseases.                           | Laser-therapy for oral mucositis: Multicentric randomized double-blinded controlled paediatric study                                                                                               | Duplicate data                                   |
| Corti L, Chiarion-Sileni V, Aversa S, Ponzoni A, D'Arcais R, Pagnutti S, et al. (2006) | Photomed Laser Surg.                     | Treatment of chemotherapy-induced oral mucositis with light-emitting diode                                                                                                                         | Non-randomization                                |
| Debache S, Aidoud S, Djemaâ A, Bali S, Mesbah H. (2015)                                | Journal Africain du Cancer.              | Evaluation of the effectiveness of a low-energy laser in the treatment of radiation-induced mucositis, versus conventional therapy in patients treated for undifferentiated carcinoma nasopharynx. | Non-clinical trial                               |
| Freitas AC, Campos L, Brandao TB, Cristofaro M, Eduardo Fde P, Luiz AC, et al. (2014)  | Photomed Laser Surg.                     | Chemotherapy-induced oral mucositis: effect of LED and laser phototherapy treatment protocols.                                                                                                     | Without placebo control group                    |
| Medeiros-Filho JB, Maia Filho EM, Ferreira MC. (2017)                                  | Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. | Laser and photochemotherapy for the treatment of oral mucositis in young patients: Randomized clinical trial.                                                                                      | Without placebo control group                    |
| Vitale MC, Modaffari C, Decembrino N, Zhou FX, Zecca M, Defabianis P. (2017)           | Lasers in Medical Science.               | Preliminary study in a new protocol for the treatment of oral mucositis in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and chemotherapy (CT).                     | Data presented only as medians                   |

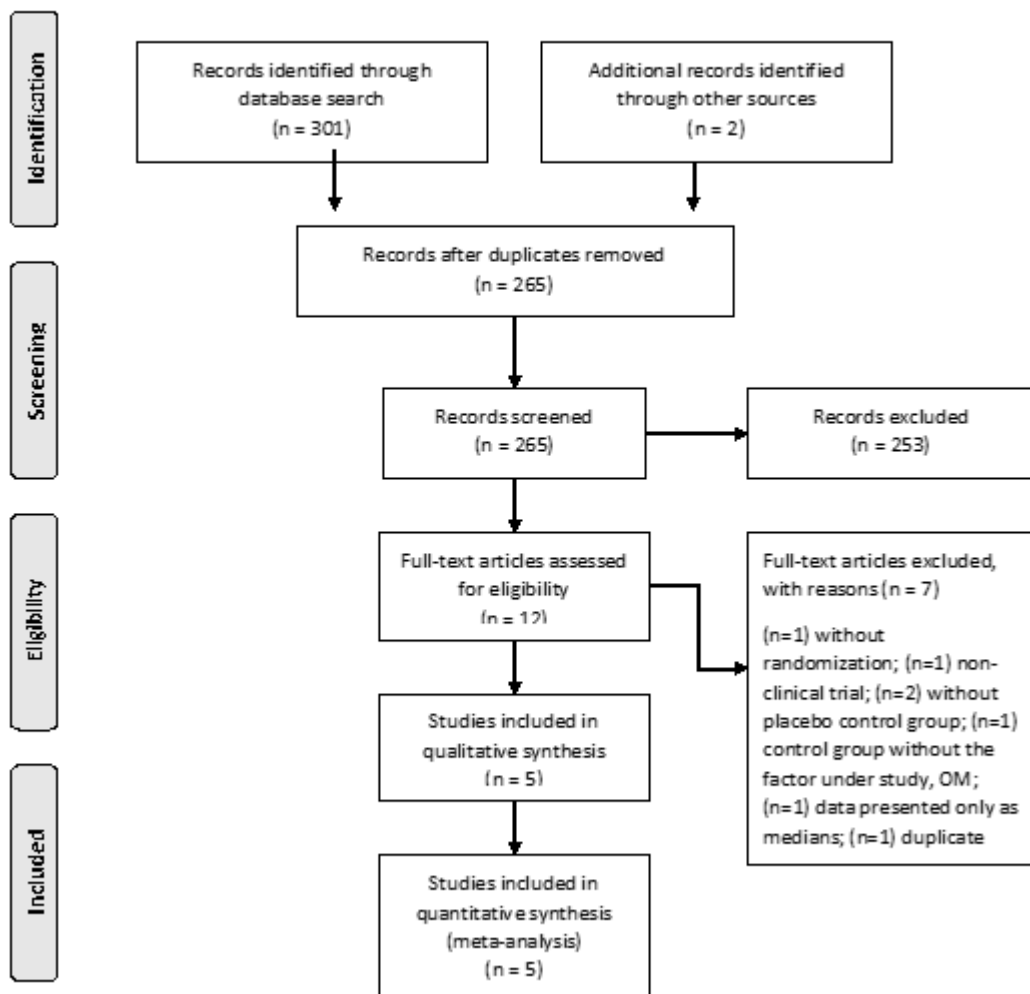


Figure 1 – Flowchart of identification to selection of articles

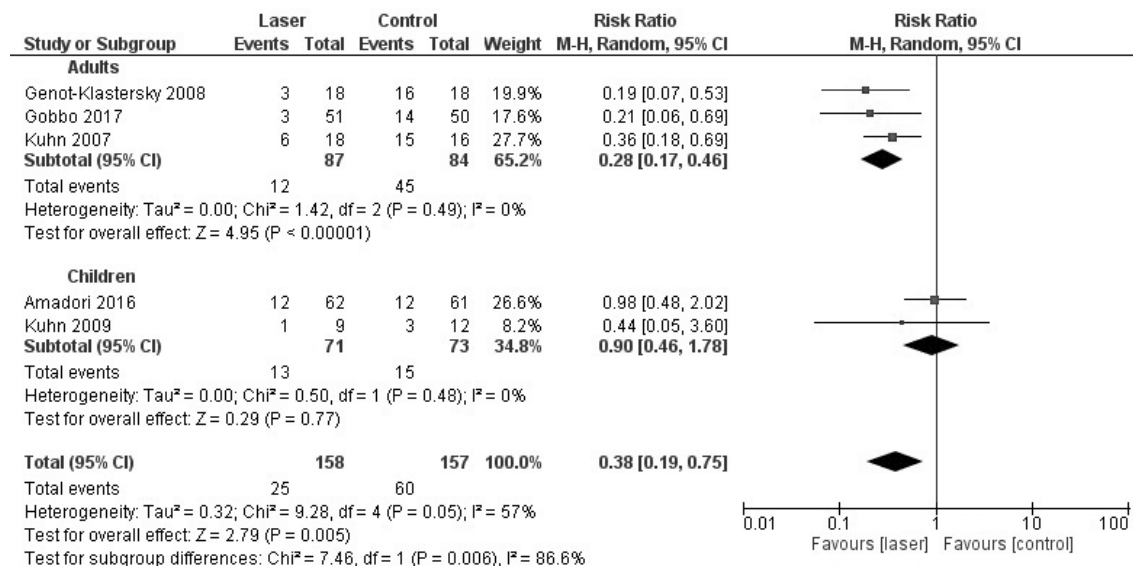


Figure 2 – Forest plot demonstrating the results of the meta-analysis of the curative treatment of patients with oral mucositis using low-level laser therapy. The plotted results on the left side indicate the effects favoring low-level laser therapy, while those on the right indicate the effects favoring the control group (placebo). The analysis was done per subgroup (adults and children).

Events: patients who still had OM with grade  $\geq 2$  after treatment.

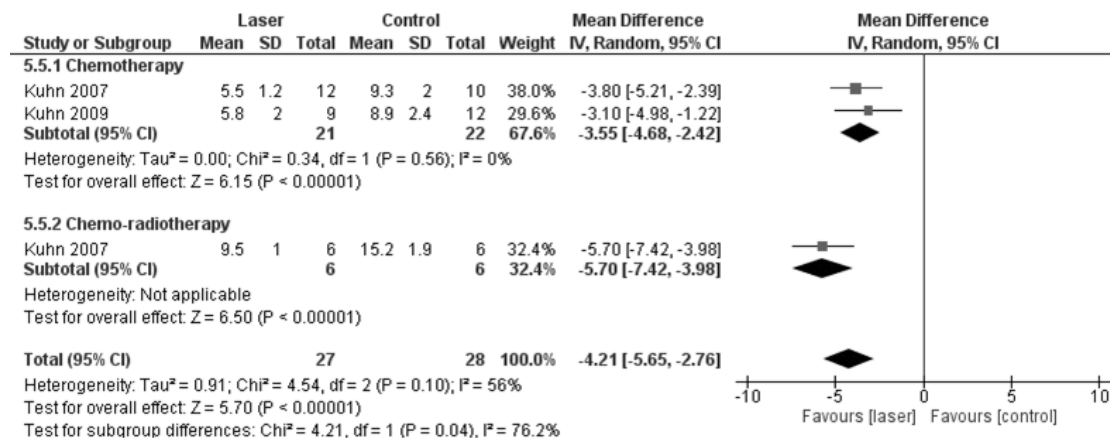


Figure 3 – Forest plot demonstrating the results of the meta-analysis of the curative treatment of patients with oral mucositis using low-level laser therapy (according to time for complete cure). The plotted results on the left side of the graph indicate the effects favoring low-level laser therapy, while those on the right indicate the effects favoring the control group (placebo). The analysis was done per subgroup (chemotherapy and chemo- and radiotherapy).

Events: days needed for complete cure of OM after treatment

|                       | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Blinding of participants and personnel (performance bias) | Blinding of outcome assessment (detection bias) | Incomplete outcome data (attrition bias) | Selective reporting (reporting bias) | Other bias |
|-----------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------|------------|
| Amadori 2016          | +                                           | +                                       | +                                                         | +                                               |                                          | +                                    | -          |
| Genot-Klastersky 2008 | +                                           | +                                       | +                                                         | +                                               | +                                        | +                                    | +          |
| Gobbo 2017            | +                                           | +                                       | -                                                         | +                                               | +                                        | -                                    |            |
| Kuhn 2007             | +                                           |                                         | +                                                         | +                                               | +                                        | +                                    | +          |
| Kuhn 2009             | +                                           |                                         | +                                                         | +                                               | +                                        | +                                    | +          |

Figure 4 – Summary of review methods: assessment of reviewers/authors on each methodological aspect (presenting the quality of each item in the included studies)



## 28 CONSIDERAÇÕES FINAIS:

### 29

Neste trabalho focamos um tema específico de abordagem, o tratamento curativo da MO através da LLLT, bem como nos mantivemos no rigor da metodologia de uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados. Desta maneira, pudemos concluir que existem poucos estudos com a abordagem terapêutica da LLLT na MO na literatura, o que de fato pode trazer limitações aos resultados apresentados (viés de publicação). Entretanto, a metanálise dos dados extraídos dos cinco ECR elencados, com 315 pacientes, demonstrou que:

1. A LLLT demonstra potencial para diminuição do tempo de resolução das lesões orais da mucosite em aproximadamente 4,21 dias;
2. A estratégia de tratamento se traduz em consequência positiva para a resolução da MO (efetiva) em pacientes adultos; RR:0,28 (IC 0,17 a 0,46);
3. Já em crianças e adolescentes, a LLLT não se mostrou superior aos cuidados habituais à cavidade oral; RR: 0,90 (IC 0,46 a 1,78).

Existem limitações expostas as estas conclusões relacionadas aos potenciais riscos de viés (figura 4) elencados para além do viés de publicação.

**HOSPITAL NOSSA SENHORA  
DA CONCEIÇÃO - GRUPO  
HOSPITALAR CONCEIÇÃO****PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Estudo de custo-efetividade da terapia com laser de baixa dose em pacientes oncológicos com mucosite oral.

**Pesquisador:** FERNANDO ANSCHAU

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 82641317.6.0000.5530

**Instituição Proponente:** HOSPITAL NOSSA SENHORA DA CONCEICAO SA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 2.504.913

**Apresentação do Projeto:**

O "Estudo de custo-efetividade da terapia com laser de baixa dose em pacientes oncológicos com mucosite oral" é um projeto de dissertação de mestrado de avaliação de tecnologias em saúde e incluirá um estudo revisão sistemática, um estudo de coorte retrospectiva e um estudo de custo-efetividade da LLLT. A mucosite ocorre em mais de 40% dos pacientes tratados com quimioterapia, reduzindo significativamente a qualidade de suas vidas e aumentando as intervenções para analgesia e nutrição adequadas, bem como o tempo de internação. Muitas intervenções diferentes foram avaliadas para reduzir a mucosite oral. Recentemente, bons resultados foram alcançados pela laser terapia de baixa dose (LLLT), uma técnica que praticamente não possui efeitos colaterais. O objetivo deste estudo será o de avaliar a eficácia clínica e os custos da LLLT no tratamento da mucosite oral em pacientes com leucemia mielóide aguda (LMA) no Hospital Nossa Senhora da Conceição. Para tanto serão realizados (I) uma revisão sistemática e metanálise da eficácia da LLLT no tratamento curativo de mucosite em pacientes submetidos à oncoterapia e (II) um estudo observacional, coorte retrospectiva, com 60 pacientes com LMA, comparando desfechos clínicos e custos (consumo de recursos) nos grupos com e sem LLLT. Serão incluídos (dados de prontuários) pacientes de ambos os sexos, com idade superior ou igual a 18 anos, internados no setor de Hematologia/Oncologia do HNSC no período de janeiro de 2016 à dezembro de 2017.

**Endereço:** Francisco Trein, 596 - Bloco H, 3º andar, Escola GHC (HNSC), sala 11

**Bairro:** CRISTO REDENTOR **CEP:** 91.350-200

**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3357-2407 **Fax:** (51)3357-2407 **E-mail:** cep-ghc@ghc.com.br

Continuação do Parecer: 2.504.913

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

Identificar a eficácia da laser terapia de baixa dose no tratamento curativo de mucosite oral em pacientes submetidos a oncoterapia.

Objetivo Secundário:

1. Avaliar a associação entre os desfechos clínicos (tempo de uso de opióides, quantidade de opióides usados, tempo em estado febril, tempo em nutrição parenteral, tempo de permanência hospitalar, tempo para melhora da mucosite oral) e a LLLT.
2. Calcular a incidência de febre, uso de opióides, nutrição parenteral nos grupos sob LLLT e sem LLLT.
3. Calcular o tempo médio de permanência hospitalar e o tempo médio para a melhora da mucosite oral nos grupos sob LLLT e sem LLLT.
4. Identificar os custos da LLLT no tratamento de mucosite oral em pacientes submetidos à oncoterapia.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Por se tratar de estudo observacional retrospectivo com revisão de prontuários, não oferece riscos significativos aos participantes. Porém, existe um pequeno risco de perda do sigilo das informações. Em relação aos benefícios, sabe-se que os pacientes tratados com laser terapia de baixa dose apresentariam um potencial menor de dor, dificuldades alimentares, infecções secundárias da cavidade oral e febre. Os potenciais benefícios da laser terapia ainda podem incluir redução do uso de opióides, menor tempo em uso de nutrição parenteral e menor tempo de internação; concorrendo com menor custo hospitalar. Uma vez que o Sistema Único de Saúde (SUS) não contempla a LLLT nas opções terapêuticas, não consta nas tabelas de procedimentos e não tem valor padronizado de custeio, torna-se importante a pesquisa de custos e de efetividade nesta tecnologia sob a perspectiva do SUS. Pretendemos demonstrar que a LLLT é um tratamento custo-efetivo para o manejo da mucosite oral, bem como estimar os custos de implantação da tecnologia em hospitais do SUS.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Projeto de pesquisa muito bem elaborado, escrito e fundamentado. Tem relevância clínica, uma vez que o Sistema Único de Saúde (SUS) não contempla a LLLT nas opções terapêuticas, não consta nas tabelas de procedimentos e não tem valor padronizado de custeio, torna-se importante a pesquisa de custos e de efetividade nesta tecnologia sob a perspectiva do SUS. um projeto de dissertação de mestrado de avaliação de tecnologias em saúde e incluirá um estudo revisão

Endereço: Francisco Trein, 596 - Bloco H, 3º andar, Escola GHC (HNSC), sala 11  
Bairro: CRISTO REDENTOR CEP: 91.350-200  
UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
Telefone: (51)3357-2407 Fax: (51)3357-2407 E-mail: cep-ghc@ghc.com.br

Continuação do Parecer: 2.504.913

sistemática, um estudo de coorte retrospectiva e um estudo de custo-efetividade da LLLT.

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

Apresentam os termos obrigatórios

**Recomendações:**

Não há.

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

Foram apresentados todos os documentos necessários à análise do projeto de pesquisa. Igualmente, o projeto encontra-se em conformidade com a Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde, e com as normas internas do Comitê de Ética em Pesquisa do Grupo Hospitalar Conceição. Considerando, portanto, que o projeto preserva os aspectos éticos dos participantes envolvidos recomendando-se a sua aprovação.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

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

| Tipo Documento                            | Arquivo                                              | Postagem               | Autor            | Situação |
|-------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------|------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto            | PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1023525.pdf        | 30/01/2018<br>17:00:00 |                  | Aceito   |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | Projeto_Mucosite_Fernando_Anschau.docx               | 30/01/2018<br>16:59:35 | FERNANDO ANSCHAU | Aceito   |
| Outros                                    | relacao_integrantes.pdf                              | 27/12/2017<br>09:52:16 | FERNANDO ANSCHAU | Aceito   |
| Outros                                    | curriculo_Lattes_Andre_Luis.pdf                      | 31/10/2017<br>17:04:11 | FERNANDO ANSCHAU | Aceito   |
| Outros                                    | curriculo_Lattes_Airton_Stein.pdf                    | 31/10/2017<br>17:03:49 | FERNANDO ANSCHAU | Aceito   |
| Outros                                    | curriculo_Lattes_Marcelo_Capra.pdf                   | 31/10/2017<br>17:03:29 | FERNANDO ANSCHAU | Aceito   |
| Outros                                    | curriculo_Lattes_Jacqueline_Webster.pdf              | 31/10/2017<br>17:03:04 | FERNANDO ANSCHAU | Aceito   |
| Outros                                    | curriculo_Lattes_Fernando_Anschau.pdf                | 31/10/2017<br>17:02:32 | FERNANDO ANSCHAU | Aceito   |
| Outros                                    | termo_anuencia_respons_fernando_anschau.pdf          | 31/10/2017<br>16:40:33 | FERNANDO ANSCHAU | Aceito   |
| Outros                                    | termo_comprom_entrega_relatorio_fernando_anschau.pdf | 31/10/2017<br>16:39:39 | FERNANDO ANSCHAU | Aceito   |
| Folha de Rosto                            | fernando_anschau_CONEP.pdf                           | 31/10/2017<br>16:31:03 | FERNANDO ANSCHAU | Aceito   |

Endereço: Francisco Trein, 596 - Bloco H, 3º andar, Escola GHC (HNSC), sala 11  
Bairro: CRISTO REDENTOR CEP: 91.350-200  
UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
Telefone: (51)3357-2407 Fax: (51)3357-2407 E-mail: cep-ghc@ghc.com.br

Continuação do Parecer: 2.504.913

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

PORTO ALEGRE, 21 de Fevereiro de 2018

---

**Assinado por:**  
**Rosa Maria Levandovski**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Francisco Trein, 596 - Bloco H, 3º andar, Escola GHC (HNSC), sala 11  
**Bairro:** CRISTO REDENTOR **CEP:** 91.350-200  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3357-2407 **Fax:** (51)3357-2407 **E-mail:** cep-ghc@ghc.com.br

30.3 DETALHES METODOLÓGICOS ADICIONAIS

30.3.1 Desenho do multiprojeto



30.3.2 Figura 5 - Desenho do projeto de pesquisa

### **30.3.3 Estratégias de busca**

**Acrônimo PICO** (P(população): pacientes com mucosite oral; I (intervenção): laser terapia; C (comparador): sem intervenção; O (desfecho): graduação da mucosite oral [desfechos não abordados na pesquisa da literatura]), → questão problema a partir desta análise: “qual a efetividade da LLLT para o tratamento da mucosite oral em pacientes em oncoterapia?”.

#### **Medline, Cochrane Library**

##### **P Mucosite**

"Mucositis"[Mesh] OR "Mucositis" OR Mucositides OR "Stomatitis"[Mesh] OR "Stomatitis" OR Stomatitides OR “Oral Mucositis” OR “Oral Mucositides” OR Oromucositis OR Oromucositides

##### **I Laser fotobioterapia fotobiomodulação**

"Low-Level Light Therapy"[Mesh] OR "Low-Level Light Therapy" OR  
“Low Level Light Therapy” OR “Low-Level Light Therapies” OR “Photobiomodulation Therapy”  
OR “Photobiomodulation Therapies” OR “LLLT” OR “Low-Level Laser Therapies” OR “Low-  
Power Laser Therapy” OR “Low Power Laser Therapy” OR “Low-Power Laser Therapies” OR  
“Low-Level Laser Therapy” OR “Low Level Laser Therapy” OR “Low-Power Laser Irradiation”  
OR “Low Power Laser Irradiation” OR “Laser Biostimulation” OR “Laser Phototherapy”

##### **C qualquer /sem intervenção**

##### **O Tempo internação / hospitalização/ mucosite / custos**

##### **T ECR**

## **EMBASE**

### **Paciente / Problema**

'mucosa inflammation'/exp OR 'mucosa irritation' OR 'mucositis' OR 'Mucositides' OR 'Oromucositis' OR 'Oromucositides' OR 'stomatitis'/exp OR 'cancrum oris' OR 'denture sore mouth' OR 'denture stomatitis' OR 'mouth epithelium inflammation' OR 'mouth inflammation, ulcerative' OR 'mouth inflammation, ulcerous' OR 'mouth mucosa inflammation' OR 'noma' OR 'oral inflammation, ulcerative' OR 'recurrent stomatitis' OR 'stomatitis prothetica granulomatosa' OR 'stomatitis ulcerativa' OR 'stomatitis ulcerosa' OR 'stomatitis virus' OR 'stomatitis, denture' OR 'stomatitis, ulcerative' OR 'stomatitis, ulcerous' OR 'ulcerative mouth inflammation' OR 'ulcerative oral inflammation' OR 'ulcerative stomatitis' OR 'ulcerous mouth inflammation' OR 'ulcerous oral inflammation' OR 'ulcerous stomatitis'

### **I Laser fotobioterapia fotobiomodulação**

'low level laser therapy'/exp OR 'endoscopic laser therapy' OR 'laser biostimulation' OR 'laser therapy' OR 'laser therapy, low-level' OR 'laser treatment' OR 'low energy laser therapy' OR 'low energy laser treatment' OR 'low intensity laser therapy' OR 'low intensity laser treatment' OR 'low level laser treatment' OR 'low level light therapy' OR 'low power laser therapy' OR 'low power laser treatment' OR 'low-level light therapy'

### **C qualquer / sem intervenção**

### **O Tempo internação / hospitalização/ mucosite / custos**

### **T ECR**

'crossover procedure'/exp AND [embase]/lim OR ('prospective study'/exp AND [embase]/lim) OR ('follow up'/exp AND [embase]/lim) OR ('placebo'/exp AND [embase]/lim) OR ('clinical trial'/exp AND [embase]/lim) OR ('single blind procedure'/exp AND [embase]/lim) OR ('double blind procedure'/exp AND [embase]/lim) OR ('randomization'/exp AND [embase]/lim) OR ('controlled clinical trial'/exp AND [embase]/lim) OR ('randomized controlled trial'/exp AND [embase]/lim)

### **Manuscript Submission**

Submission of a manuscript implies: that the work described has not been published before; that it is not under consideration for publication anywhere else; that its publication has been approved by all co-authors, if any, as well as by the responsible authorities – tacitly or explicitly – at the institute where the work has been carried out. The publisher will not be held legally responsible should there be any claims for compensation.

### **Permissions**

Authors wishing to include figures, tables, or text passages that have already been published elsewhere are required to obtain permission from the copyright owner(s) for both the print and online format and to include evidence that such permission has been granted when submitting their papers. Any material received without such evidence will be assumed to originate from the authors.

### **Online Submission**

Please follow the hyperlink “Submit online” on the right and upload all of your manuscript files following the instructions given on the screen.

### **Title Page**

The title page should include:

The name(s) of the author(s)

A concise and informative title

The affiliation(s) and address(es) of the author(s)

The e-mail address, and telephone number(s) of the corresponding author

If available, the 16-digit ORCID of the author(s)

### **Abstract**

Please provide a structured abstract of 150 to 250 words which should be divided into the following sections:

Purpose (stating the main purposes and research question)

Methods

Results

Conclusions

### **Keywords**

Please provide 4 to 6 keywords which can be used for indexing purposes.

### **Text Formatting**

Manuscripts should be submitted in Word.

Use a normal, plain font (e.g., 10-point Times Roman) for text.

Use italics for emphasis.

Use the automatic page numbering function to number the pages.

Do not use field functions.

Use tab stops or other commands for indents, not the space bar.

Use the table function, not spreadsheets, to make tables.

Use the equation editor or MathType for equations.

Save your file in docx format (Word 2007 or higher) or doc format (older Word versions).

## **Headings**

Please use no more than three levels of displayed headings.

## **Abbreviations**

Abbreviations should be defined at first mention and used consistently thereafter.

## **Footnotes**

Footnotes can be used to give additional information, which may include the citation of a reference included in the reference list. They should not consist solely of a reference citation, and they should never include the bibliographic details of a reference. They should also not contain any figures or tables.

Footnotes to the text are numbered consecutively; those to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data). Footnotes to the title or the authors of the article are not given reference symbols.

Always use footnotes instead of endnotes.

## **Acknowledgments**

Acknowledgments of people, grants, funds, etc. should be placed in a separate section on the title page. The names of funding organizations should be written in full.

## **Citation**

Reference citations in the text should be identified by numbers in square brackets. Some examples:

1. Negotiation research spans many disciplines [3].
2. This result was later contradicted by Becker and Seligman [5].
3. This effect has been widely studied [1-3, 7].

## **Reference list**

The list of references should only include works that are cited in the text and that have been published or accepted for publication. Personal communications and unpublished works should only be mentioned in the text. Do not use footnotes or endnotes as a substitute for a reference list.

The entries in the list should be numbered consecutively.

Journal article

Gamelin FX, Baquet G, Berthoin S, Thevenet D, Nourry C, Nottin S, Bosquet L (2009) Effect of high intensity intermittent training on heart rate variability in prepubescent children. *Eur J Appl Physiol* 105:731-738. <https://doi.org/10.1007/s00421-008-0955-8>

Ideally, the names of all authors should be provided, but the usage of “et al” in long author lists will also be accepted:

Smith J, Jones M Jr, Houghton L et al (1999) Future of health insurance. *N Engl J Med* 341:325–329

Article by DOI

Slifka MK, Whitton JL (2000) Clinical implications of dysregulated cytokine production. *J Mol Med*. <https://doi.org/10.1007/s001090000086>

Book

South J, Blass B (2001) *The future of modern genomics*. Blackwell, London

Book chapter

Brown B, Aaron M (2001) The politics of nature. In: Smith J (ed) *The rise of modern genomics*, 3rd edn. Wiley, New York, pp 230-257

Online document

Cartwright J (2007) Big stars have weather too. IOP Publishing PhysicsWeb. <http://physicsweb.org/articles/news/11/6/16/1>. Accessed 26 June 2007

Dissertation

Trent JW (1975) *Experimental acute renal failure*. Dissertation, University of California

Always use the standard abbreviation of a journal’s name according to the ISSN List of Title Word Abbreviations, see

[ISSN.org LTWA](http://www.issn.org/LTWA)

If you are unsure, please use the full journal title.

For authors using EndNote, Springer provides an output style that supports the formatting of in-text citations and reference list.

[EndNote style \(zip, 2 kB\)](#)

Authors preparing their manuscript in LaTeX can use the bibtex file `spbasic.bst` which is included in Springer’s LaTeX macro package.

All tables are to be numbered using Arabic numerals.

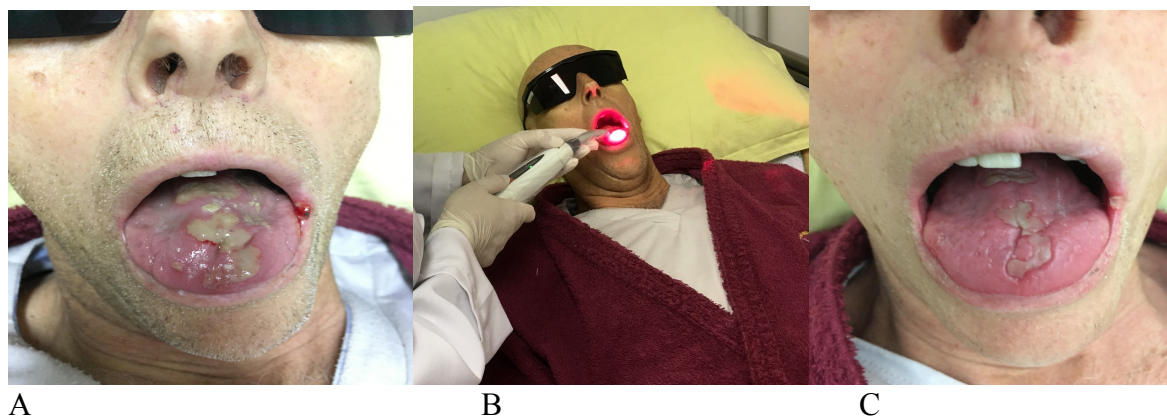
Tables should always be cited in text in consecutive numerical order.

For each table, please supply a table caption (title) explaining the components of the table.

Identify any previously published material by giving the original source in the form of a reference at the end of the table caption.

Footnotes to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data) and included beneath the table body.

**30.5.1.1 Caracterização da mucosite oral e da laserterapia de baixa dose**



**30.5.2 Figura 6 – Imagem de paciente com MO grau 4 (OMS) antes (A), durante (B) e após a LLLT (C)**

Arquivo dos autores / autorizado pelo paciente

### 30.5.2.1 Certificado de apresentação de resultados parciais do trabalho



**30.5.3 Figura 7 – Certificado de apresentação de resultados parciais do estudo na VII Jornada Científica do GHC**

### 30.5.3.1 Comprovante de submissão para Lasers in Medical Science

