


UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA - FOUFAL

VINÍCIUS HALLAN SOUZA DE LIMA
(viniushallan@hotmail.com)



**EFETIVIDADE DA LASERTERPIA NA PREVENÇÃO DA MUCOSITE ORAL
EM PACIENTES SOB QUIMIORRADIOTERAPIA PARA O TRATAMENTO DE
CÂNCERES DE CABEÇA E PESCOÇO: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-
ANÁLISE**




**EFFECTIVENESS OF LOW-LEVEL LASER THERAPY FOR ORAL
MUCOSITIS PREVENTION IN PATIENTS UNDERGOING
CHEMORADIOTHERAPY FOR THE TREATMENT OF HEAD AND NECK
CANCER: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS**

SCIENTIA AD SAPIENTIAM

MACEIÓ-AL
2021-2

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA - FOUFAL

VINÍCIUS HALLAN SOUZA DE LIMA
(viniushallan@hotmail.com)



**EFETIVIDADE DA LASERTERPIA NA PREVENÇÃO DA MUCOSITE ORAL
EM PACIENTES SOB QUIMIORRADIOTERAPIA PARA O TRATAMENTO DE
CÂNCERES DE CABEÇA E PESCOÇO: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-
ANÁLISE**

**EFFECTIVENESS OF LOW-LEVEL LASER THERAPY FOR ORAL
MUCOSITIS PREVENTION IN PATIENTS UNDERGOING
CHEMORADIOTHERAPY FOR THE TREATMENT OF HEAD AND NECK
CANCER: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Alagoas, como parte dos requisitos para conclusão do curso de Bacharel em Odontologia.
Orientador: Prof. Dr. Fernando José Camello de Lima

MACEIÓ-AL
2021-2

Catálogo na Fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

L732e Lima, Vinícius Hallan Souza de.
 Efetividade da laserterapia na prevenção da mucosite oral em pacientes
 sob quimiorradioterapia para o tratamento de cânceres de cabeça e
 pescoço : revisão sistemática e meta-análise / Vinícius Hallan Souza de
 Lima. – 2021.
 31 f. : il.

Orientador: Fernando José Camello de Lima.
Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Odontologia) –
Universidade Federal de Alagoas. Faculdade de Odontologia. Maceió.

Bibliografia: f. 28-31.

1. Terapia com luz de baixa intensidade. 2. Estomatite. 3. Neoplasias
de cabeça e pescoço. I. Título.

CDU: 616.714-006.6

AGRADECIMENTOS

A meus pais, Ewerton Hallan de Lima Silva e Katiane Santos de Souza Lima, pelos incontáveis esforços e ensinamentos que me possibilitaram estar aqui hoje;

A minha irmã caçula, Hellen Gabriela Souza de Lima, pelos momentos de descontração e companheirismo oferecidos ao longo de todos esses anos;

A meus tios e avós, pela confiança depositada em mim e pelos cuidados ao longo de toda a minha vida;

A Prof. Dra. Daniela Maria Pugliesi, que me inspirou desde criança a adentrar no ramo da Odontologia;

Ao Prof. Dr. Fernando José Camello de Lima, pela oportunidade de conhecer o ramo acadêmico, pelos constantes incentivos a minha formação profissional e pela amizade criada ao longo dos anos que se passaram;

Ao Prof. Dr. Olavo Barbosa de Oliveira-Neto, pela inspiração, conselhos e oportunidades fornecidas ao longo da minha formação;

Aos Prof. Dr. Valtuir Barbosa Félix e Leandro Mello, pela confiança e paciência responsáveis por me engrandecer como profissional e como ser humano;

Ao Prof. Dr. Ricardo Viana Bessa Nogueira, pelos incontáveis conselhos ao longo da minha graduação em Odontologia;

À Milleny, pela presença nas adversidades e momentos difíceis que ocorreram ao longo da minha graduação;

Às inúmeras amigas que fiz ao longo dos meus anos de FOUFAL, que levarei comigo ao longo da vida.

SUMÁRIO

MANUSCRITO	6
RESUMO	6
ABSTRACT	7
INTRODUÇÃO	8
MATERIAIS E MÉTODO	10
RESULTADOS	15
DISCUSSÃO	24
CONCLUSÃO	27
REFERÊNCIAS	28

MANUSCRITO

Resumo

Introdução: A mucosite oral é uma doença frequente e uma complicação inflamatória debilitante em pacientes com neoplasias de cabeça e pescoço, podendo levar a interrupções não planejadas do tratamento devido à dor intensa e disfagia.

Objetivo: Determinar a efetividade da laserterapia de baixa potência redução da probabilidade de ocorrência da mucosite oral em pacientes submetidos à quimiorradioterapia para tratamento de cânceres de cabeça e pescoço.

Materiais e método: Buscas por estudos de ensaio clínico controlado foram realizadas até junho de 2022 nas bases de dados: MEDLINE via PubMed, Cochrane Central, Scopus, Lilacs, ISI Web of Science e SIGLE via Open Grey.

Resultados: De 18924 registros, quatro estudos foram incluídos na revisão, destes, três estudos tiveram suas variáveis processadas em meta-análise. Os dados de 500 pacientes (idade média de 53,60 e 54,14 para os grupos intervenção e controle, respectivamente) foram analisados. A meta-análise mostrou que a terapia com laser previne a ocorrência de mucosite oral em 28% e 23% dos casos durante a terceira e quarta semana de acompanhamento, respectivamente, em comparação com um grupo controle tratado com placebo. Não houve diferença estatisticamente significativa na prevenção da dor; disfagia e qualidade de vida não foram analisados por falta de dados.

Conclusão: A laserterapia foi efetiva na prevenção da mucosite oral do 15º ao 45º dia de quimiorradioterapia. No entanto, novos estudos primários com baixo risco de viés são necessários para que uma maior evidência científica possa ser obtida.

Palavras-chave: Terapia com Luz de Baixa Intensidade; Estomatite; prevenção & controle; Neoplasias de Cabeça e Pescoço.

Abstract

Introduction: Oral mucositis is a frequent disease and a debilitating inflammatory complication in patients with head and neck neoplasms, which can lead to unplanned treatment interruptions due to severe pain and dysphagia.

Objective: To determine the effectiveness of low-level laser therapy in the occurrence probability reduction of oral mucositis in patients undergoing chemoradiotherapy for the treatment of head and neck cancers.

Materials and method: Searches for controlled clinical trials were performed until June 2022 in the following databases: MEDLINE via PubMed, Cochrane Central, Scopus, Lilacs, ISI Web of Science and SIGLE via Open Grey.

Results: From 18924 records, four studies were included in the review, and, among them, three studies had outcomes assessed by meta-analysis. Data from 500 patients (mean age 53.60 and 54.14 for the intervention and control groups, respectively) were analyzed. The meta-analysis showed that laser therapy prevented the occurrence of oral mucositis in 28% and 23% of cases during the third and fourth weeks of follow-up, respectively, compared to a placebo-treated control group. There was no statistically significant difference in pain prevention; dysphagia and quality of life were not analyzed due to lack of data.

Conclusion: Laser therapy was effective in preventing oral mucositis from the 15th to the 45th day of chemoradiotherapy. However, new primary studies with low risk of bias are needed so that more scientific evidence can be obtained.

Keywords: Low-Level Light Therapy; Stomatitis; prevention & control; Head and Neck Neoplasms.

Introdução

A Mucosite Oral (MO) é uma complicação inflamatória debilitante em pacientes com neoplasias de cabeça e pescoço. A MO grave tem uma incidência de 43% em pacientes submetidos a Quimiorradioterapia(QRT) para tratamento de Câncer de Cabeça e Pescoço (CCP).¹⁻⁴ Ela apresenta uma patogênese complexa que envolve lesão microvascular, citocinas pró-inflamatórias e interações hospedeiro-microbioma, o que gera estresse oxidativo e espécies reativas de oxigênio. Esses causam inflamação na mucosa oral que está associada a erosões subsequentes e infecções oportunistas que podem ocorrer devido à ulceração do epitélio oral ou imunodeficiência.²

A morbidade primária relacionada à MO relaciona-se à dor intensa, geralmente associada a lesões ulcerativas, que pode ter um controle difícil devido ao uso contínuo e/ou prolongado de analgésicos opioides, predispondo o paciente à tolerância a estes medicamentos.^{4,5} A MO também pode prejudicar as funções orais ou mesmo levar à má nutrição, o que pode resultar em redução da qualidade de vida e perda de peso, em casos graves, necessitando de intervenções como o uso de tubos gástricos ou estabelecimento de nutrição parenteral como alternativa.⁶ Nos casos de CCP, os pacientes também são mais propensos a desenvolver uma nutrição prejudicada, afetando a cicatrização tecidual e a resistência a infecções, que podem levar à sepse sistêmica.^{6,7}

Os tecidos não queratinizados são frequentemente afetados pela radiação.³ As glândulas salivares são altamente sensíveis à radiação, apresentando taxas de fluxo salivar reduzidas e alterações inflamatórias e degenerativas progressivas nas células teciduais.⁸⁻¹⁰ A quimioterapia também pode causar xerostomia, que pode ser seguida de sensibilidade oral, dor e sensação de queimação na mucosa oral.^{11,12}

A MO é uma das principais limitações da radioterapia contínua e ininterrupta e da QRT concomitante no manejo do CCP, impactando negativamente no tratamento do câncer, sendo a região de cabeça e pescoço o local mais afetado na interrupção da QRT devido ao alto risco de proliferação de células tumorais residuais, podendo causar recorrência da neoplasia.^{13,14}

Atualmente, o tratamento da MO é baseado em cuidados sintomáticos devido à falta de tratamentos efetivos.^{15,16} Vários estudos mostraram que a Laserterapia de Baixa Potência (LBP) é efetivo na prevenção de MO em pacientes submetidos a QRT para o

tratamento de CCP.¹⁷⁻²¹ Foram associados às áreas nas quais a LBP foi realizada maiores taxas de reorganização na matriz de colágeno tecidual, redução nas taxas de infiltrados de neutrófilos, redução nos níveis de COX-2 e reduções nas densidades microvasculares dos tecidos irradiados, indicando redução na severidade da inflamação tecidual e melhora no reparo tecidual.^{19,22}

A LBP desencadeia uma sequência de reações teciduais potencialmente benéficas ligadas à homeostase celular: maiores taxas metabólicas celulares e de síntese de fibras de colágeno podem ocorrer, além de benefícios ao sistema imune. A LBP também pode induzir angiogênese e aumentar a liberação de fatores de crescimento e a atividade leucocitária, o que pode reduzir a toxicidade da QRT.²³

A LBP utiliza comprimento de onda entre 480 e 780 nm. Para o estabelecimento do protocolo de laserterapia para a quimiorradioterapia deve-se considerar todos os seus parâmetros, cuja escolha muitas vezes depende da preferência ou experiência própria do profissional, e não de uma diretriz²⁴: Comprimento de onda, potência, fluência, protocolo de aplicação, áreas de aplicação, frequência de doses e outros parâmetros tornam o estabelecimento da dosimetria altamente complexo²⁵, podendo variar também com a idade e a cor da pele. Em uma revisão sistemática de 2019,²⁵ as faixas de parâmetros do laser mais utilizadas foram 632,8 a 685 nm para comprimento de onda, 1,8 J/cm² a 3,0 J/cm² para fluência, 10 a 60 mW para potência e 0,8 a 3,0 J para energia total.

Assim, esta revisão sistemática com meta-análise foi realizada com o seguinte objetivo: Determinar a efetividade do laser de baixa potência na prevenção da mucosite oral em pacientes submetidos à quimiorradioterapia para tratamento de câncer de cabeça e pescoço.

Material e Métodos

O presente estudo desenvolveu e registrou um protocolo *a priori* no International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO – Record: CRD42018108380), disponível em: http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42018108380). Esta revisão sistemática com meta-análise foi realizada segundo as orientações da declaração PRISMA.²⁶

Critérios de elegibilidade

Este estudo incluiu ensaios clínicos controlados sobre o uso da LBP para prevenção da MO em pacientes submetidos à QRT para tratamento de CCP. Os critérios de exclusão foram: estudos observacionais transversais, relatos de casos, revisões sistemáticas e de literatura, estudos de amostras animais ou celulares; estudos que utilizaram LBP para tratamento de MO; papéis de intervenção inadequadamente descritos; estudos que realizaram outros tratamentos que apenas a LBP; estudos com dados de seguimento incompletos; estudos sem laser simulado (placebo) no grupo controle; e estudos que incluíram pacientes com alguma comorbidade sistêmica que pudesse prejudicar o processo de cicatrização tecidual (ex. diabetes mellitus). Não houve exclusões quanto ao idioma dos estudos.

Seleção de estudos

As buscas online foram realizadas usando Medline via PubMed (1966-06/2022), Cochrane CENTRAL (até 06/2022), Scopus (1996-06/2022), SIGLE via OpenGrey (1980-06/2022), Lilacs (1982-06/2022) e ISI Web of Science (1945-06/2022).

Descritores foram buscados no MeSH para ajudar a formatar as estratégias de busca em cada banco de dados: "Head and Neck Neoplasms" , "Drug Therapy" , "Radiotherapy" , "Low-Level Light Therapy" , "Lasers, Semiconductor" , "prevention and control" , "Stomatitis" , "Stomatitis, Aphthous" , "Oral Mucositis" . Estratégias de busca foram então criadas especificamente para cada banco de dados usando esses termos, como segue: **Pubmed e Scopus** - (((((((("Head and Neck Neoplasms"[Mesh]) AND "Drug Therapy"[Mesh]) AND "Radiotherapy"[Mesh]) AND "Low-Level Light Therapy"[Mesh]) OR "Lasers, Semiconductor"[Mesh]) AND "prevention and control" [Subheading]) AND "Stomatitis"[Mesh]) OR "Stomatitis, Aphthous"[Mesh]; **Cochrane Central e ISI Web of Science** - ((Head and Neck Neoplasms) and (Drug Therapy) and

(Radiotherapy) and (Low-Level Laser Therapy) and (Stomatitis) or (Oral Mucositis)) ; **Lilacs** - ((Head and Neck Neoplasms) and (Drug Therapy) and (Radiotherapy) and (Low-Level Laser Therapy) and (Stomatitis) or (Oral Mucositis)); **SIGLE via OpenGrey** - Oral mucositis. A última busca foi realizada em junho de 2022.

Uma busca manual em referências dos artigos incluídos também foi realizada para buscar quaisquer registros potenciais que pudessem ser considerados para inclusão.

As buscas foram realizadas por dois revisores independentes (VHSL e FJCL), que conduziram separadamente e de forma independente o processo de seleção dos estudos. A triagem inicial foi realizada apenas pela leitura do título e resumo. Os estudos elegíveis foram selecionados para leitura de texto na íntegra. A decisão final sobre a inclusão do estudo foi obtida de comum acordo entre os revisores. Em casos de desacordo, um terceiro revisor experiente^{27,28} foi consultado para uma votação de desempate (OBON). O *índice Kappa* foi calculado para determinar a concordância entre os revisores nas etapas de triagem dos estudos (título e resumo) e elegibilidade (leitura do texto completo). Os autores correspondentes dos artigos incluídos foram consultados por e-mail caso fossem necessários mais detalhes sobre os estudos.

Extração de dados

As seguintes características dos estudos incluídos foram coletadas e divididas em grupo intervenção (GI) e grupo controle (GC): tamanho da amostra, média de idade, sexo dos pacientes. Os detalhes da QRT foram divididos em: dose por fração ou tipo de droga (para radioterapia e quimioterapia, respectivamente) e posologia. Os parâmetros do laser foram: tipo de laser, comprimento de onda (nm), fluência do laser (J/cm² por ponto), potência (mW), energia (J por ponto), área de saída de luz (cm²) e locais irradiados.

A extração de dados se concentrou nas características da amostra, parâmetros do laser, detalhes do QRT, dados de resultados primários e secundários. Alguns parâmetros do laser foram calculados a partir de outros resultados relatados usando equações físicas.

Os dados referentes ao desfecho primário (ocorrência de MO) foram coletados e a ausência ou presença de MO foi definida de acordo com a presença de ulceração na mucosa oral de acordo com o RTOG Acute Radiation Morbidity Scoring (Tabela 1)²⁹. Os

critérios de pontuação de 2 a 4 foram considerados como presença de MO devido à presença de ulceração.

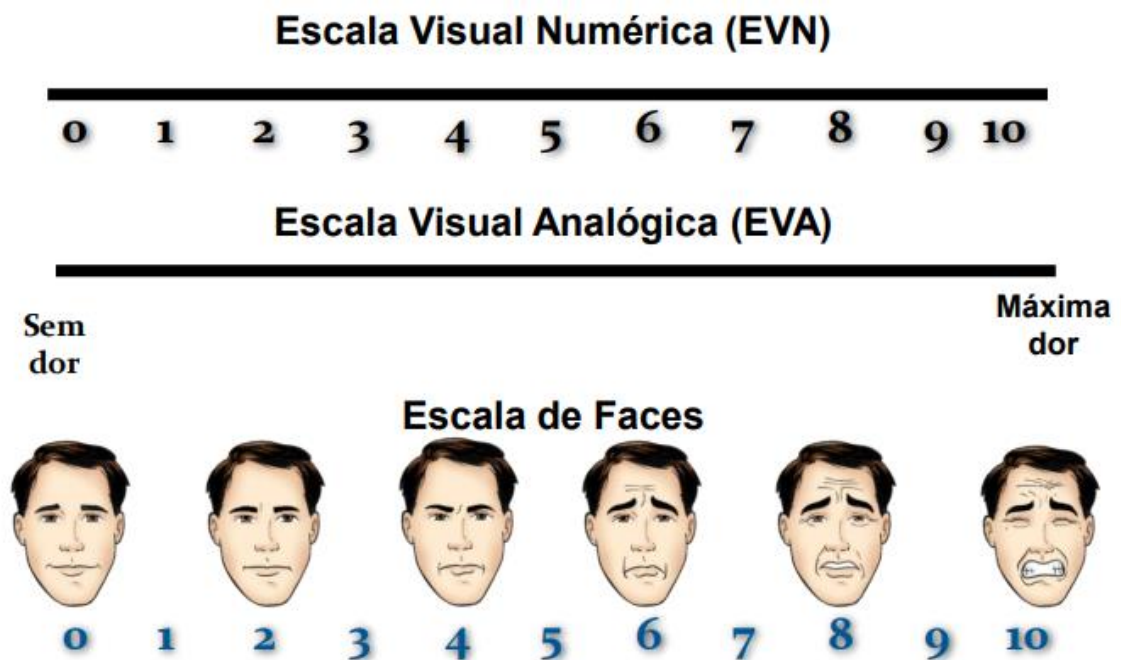
Tabela 1- Gradações de MO segundo o RTOG Acute Radiation Morbidity Scoring.

Grade 0	Nenhuma alteração segundo a linha de base
Grade 1	Eritema; O paciente pode sentir dor leve que não requer analgésicos
Grade 2	Mucosite irregular que pode produzir uma secreção serossanguinolenta inflamatória; paciente pode sentir dor moderada
Grade 3	Mucosite fibrinosa confluyente; pode incluir dor intensa que requer narcóticos
Grade 4	Ulceração, hemorragia ou necrose

Fonte – Cox, J. D., Stetz, J., Pajak, T. F., 1995.

Dados sobre desfechos secundários (dor, disfagia e qualidade de vida) também foram coletados e estabelecidos *a priori* no protocolo do estudo. As escalas de dor foram avaliadas de acordo com a Escala Visual Analógica (EVA)(Figura 1), considerando graus ≥ 7 como dor intensa.

Figura 1 – Representação visual da Escala Visual Analógica



Fonte – Portugal. Ministério da Saúde. Direcção-Geral da Saúde. Circular Normativa nº 9/DGCG de 14/06/2003. Disponível em: <<https://www.anestesiologiausp.com.br/wp->

content/uploads/AVALIA%C3%87%C3%83O-E-MENSURA%C3%87%C3%83O-2019.pdf>. Acesso em 25/06/2022.

Avaliação do risco de viés

O risco de viés dos estudos incluídos foi avaliado de forma independente por dois avaliadores (VHSL e FJCL), e as discordâncias também foram resolvidas por meio de discussão e consenso: em casos de discordância, um terceiro revisor seria consultado (OBON). Foi utilizado o *índice Kappa* para a avaliação da concordância interrevisores.

A ferramenta Risk of Bias (RoB) de Higgins e Green (2011), desenvolvida pela Cochrane Collaboration, foi utilizada para avaliar os ensaios clínicos randomizados. De acordo com essa ferramenta, o risco de viés foi classificado como baixo risco de viés (+), risco incerto de viés (?), ou alto risco de viés (-) em cada um dos seguintes itens: geração de sequência aleatória, ocultação de alocação, ocultação de participantes e funcionários, ocultação de avaliação de resultados, dados de resultados incompletos, relatórios seletivos e outros vieses.

Análise de dados

Os dados foram agrupados em tabelas de evidências e foi feita uma síntese descritiva para verificar possíveis variações entre os estudos. A meta-análise foi realizada utilizando o modelo de efeito randomizado, no qual os desfechos categóricos (MO, dor, disfagia) foram expressos por meio de risco relativo: Foram calculadas taxas de prevenção da MO por meio da subtração dos valores obtidos de RR por 1,0 (relativos aos riscos da população não exposta). Os intervalos de confiança e significância foram fixados em, respectivamente, 95% e 5%. A heterogeneidade entre os estudos foi calculada de acordo com Higgins e Green, 2001, utilizando-se de $P < 0,1$ para interpretação de valores significantes.³⁰

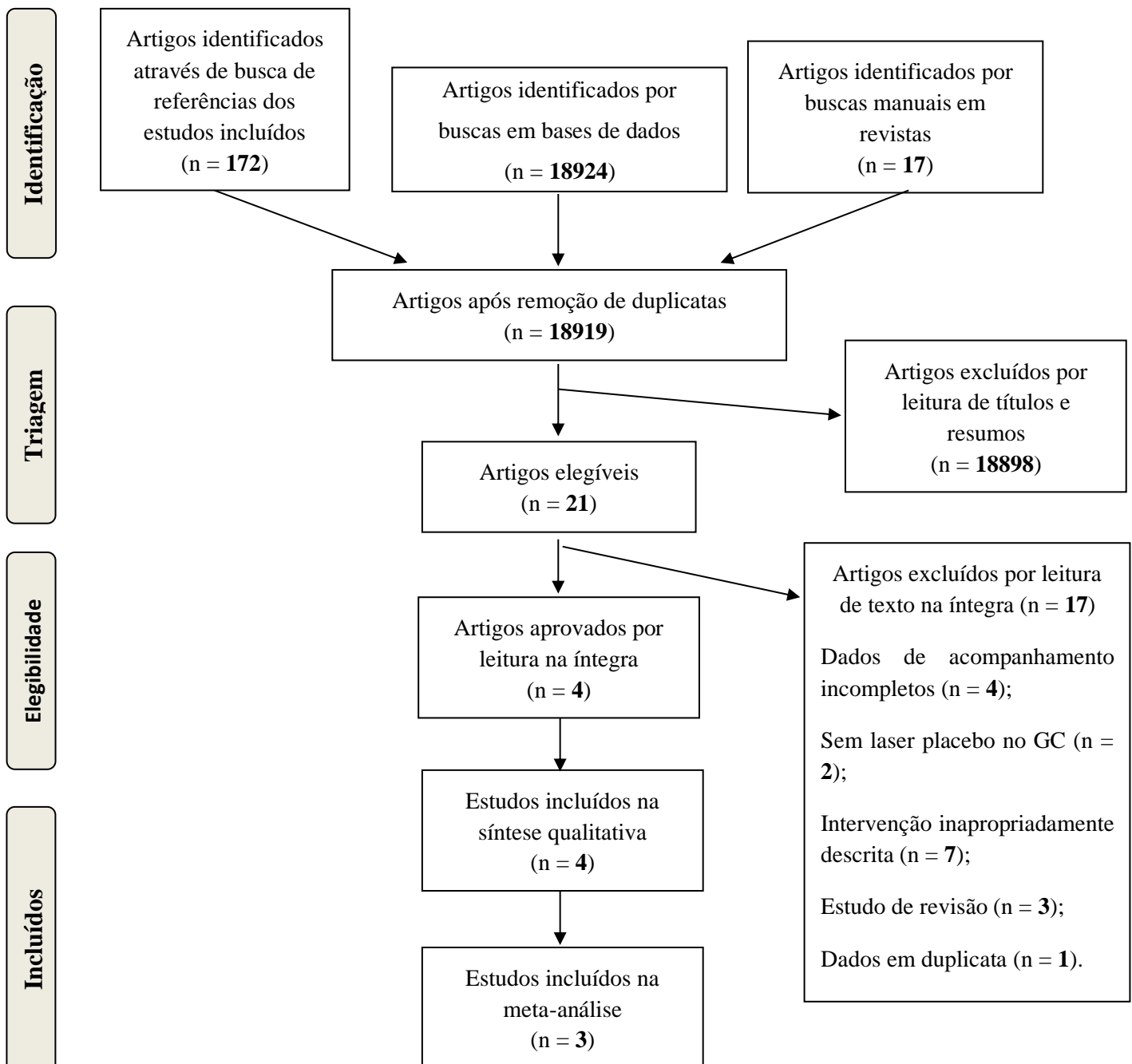
A análise de sensibilidade foi planejada excluindo da meta-análise estudos com alto risco de viés e explorando inconsistências entre os métodos dos estudos, especialmente os parâmetros da LBP.

A meta-análise foi realizada com o software Review Manager 5.3. O software Microsoft Excel 2007 foi utilizado para calcular as médias ponderadas em relação à idade e sexo dos participantes, bem como os parâmetros do laser.

Resultados

De um total de 18924 registros iniciais identificados por buscas em bases de dados (PubMed: 3553; Cochrane CENTRAL: 5727; Scopus: 3228; SIGLE via OpenGrey: 4; ISI Web of Science: 6408; Lilacs: 4) em conjunto com 189 artigos identificados por outros métodos, 4 estudos foram incluídos nessa revisão sistemática (Figura 2).³¹⁻³⁴

Figura 2 - Fluxograma que ilustra o processo de seleção dos estudos na revisão sistemática e meta-análise.



Fonte – Autoria própria. *Índice Kappa* do processo de triagem = 1,00 (IC95%: 0,99; 1,00. Concordância quase perfeita); *Índice Kappa* do processo de elegibilidade = 0,91 (IC95%:0,74; 1,00. Concordância quase perfeita).

Os estudos incluídos compreenderam um total de 500 pacientes (426 homens e 74 mulheres). Os grupos intervenção e controle tiveram 250 pacientes, cada. A média de idade foi de 53,60 anos e 54,14 anos para os grupos intervenção e controle, respectivamente (Tabela 2). Dos 4 estudos incluídos, 3 foram incluídos na meta-análise porque o estudo de Antunes, et al., 2013³¹ utilizou um laser cuja potência foi quase 4 vezes maior do que a potência relatada nos outros estudos incluídos (Tabela 3). O estudo de Gouvêa de Lima, et al., 2012³⁴ não foi incluído na meta-análise da variável primária pela utilização de uma escala de graduação da MO diferente da utilizada nos demais estudos.

Tabela 2 - Características da amostra e protocolo de QRT dos estudos incluídos.

Revista	Tamanho da amostra		Sexo dos pacientes (M-F)		Idade Média (DP)		Protocolo de radioterapia		Protocolo de quimioterapia	
	GI	GC	GI	GC	GI	GC	Gy / fração	Posologia	Tipo de droga	Dias de aplicação
Radiotherapy and Oncology	47	47	42-5	40-7	53,50 (± 6,90)	55,70 (± 8,60)	1,8	5 dias/semana*	Cisplatina	1, 22 e 43
Oral Oncology	55	55	50-5	48-7	51,71 (± 11,94)	52,60 (± 12,51)	2,0	5 dias/semana*	Cisplatina	1, 22 e 43
Radiotherapy and Oncology	111	110	97-14	92-18	55,18 (± 11,70)	55,95 (± 11,61)	2,0	5 dias/semana*	Cisplatina	1, 22 e 43
Radiation Oncology Biol. Phys.	37	38	27-10	30-8	53,1 (± 9,4)	53,2 (± 10,3)	1,8 - 2,0	5 dias/sem*	Cisplatina	1, 22 e 43
-	125	125	54-8,5	52,5-10	53.3725	54,3625	-	-	-	-

Fonte – Autoria Própria; M = Masculino; F = Feminino; DP = Desvio Padrão; GI = Grupo Intervenção; GC = Grupo Controle; *De segunda à sexta

Tabela 3 - Propriedades do laser e resultados de resultados obtidos pela leitura completa dos estudos incluídos e cálculos utilizando os dados obtidos.

Comprimento de onda (nm)	Fluência (J/cm ²)	Potência (mW)	Energia (J/ponto)	Área de saída de luz	Graus 0–1 MO**		Graus 2–4 MO**		Graus médios de dor (EVA)
					GI	GC	GI	GC	
660	4	100	1*	0,24	28	10	19	37	NE
632,8	3,5	24	3,48*	1	8	0	47	55	4,26
632,8	3	24	3*	1	29	3	82	107	NE
660	2,5	10	0,1*	0,04*	15	12	22	26	NE
646,4	3,25	39,5		0,57					

Fonte – Autoria própria. * = dados obtidos por meio de cálculo ($E = P \cdot T$; $F = E \div A$; $I = P \div A$. E = energia; P = Potência; T = Tempo; A = Área; I = Intensidade; F = Fluência); ** coletado na última semana da LBP. **EVA** = Escala Visual Analógica; **GC** = Grupo Controle; **GI** = Grupo Intervenção; **NE** = Não Especificado.

Estudo e ano
Antunes et al, 2013
Gautam et al, 2012
Gautam et al, 2012
Gouvêa de Lima et al, 2012
Média de valores

Ano de estudo	Revista	Tipo de laser
Antunes et ai. 2013	Radiotherapy and Oncology	InGaAlP
Gautam et ai. 2012	Oral Oncology	He-Ne
Gautam et ai. 2012	Radiotherapy and Oncology	He-Ne
Gouvêa de Lima et al. 2012	Radiation Oncology Biol. Phys.	GaAlAr
Média de valores	-	-

Variável primária - ocorrência de MO

Dias 1-7 (1ª semana): Não houve eventos associados à primeira semana. Assim, a meta-análise não pôde ser realizada para a primeira semana de tratamento.

Dias 8-14 (2ª semana): A meta-análise foi realizada e mostrou resultado não significativo ($P = 0,93$). Este resultado indica que não se pode determinar efetividade para este período quanto à irradiação do laser para prevenir MO graus II – IV (Figura 3.a). Além disso, houve um alto nível de heterogeneidade para os artigos avaliados nesse período ($RR = 0,91$, $IC = 0,11 - 7,74$, $I^2 = 88\%$, $P = 0,003$).

Dias 15-21 (3ª semana): Meta-análise foi realizada e mostrou resultado significativo ($P < 0,00001$). A LBP preveniu 52% da ocorrência de MO nos graus II – IV neste período (Figura 3.b). Além disso, não se pode determinar se ocorreu heterogeneidade nesse período, uma vez que o resultado da análise da heterogeneidade não foi significativo ($RR = 0,48$, $IC = 0,38-0,60$, $I^2 = 0\%$, $P = 0,91$).

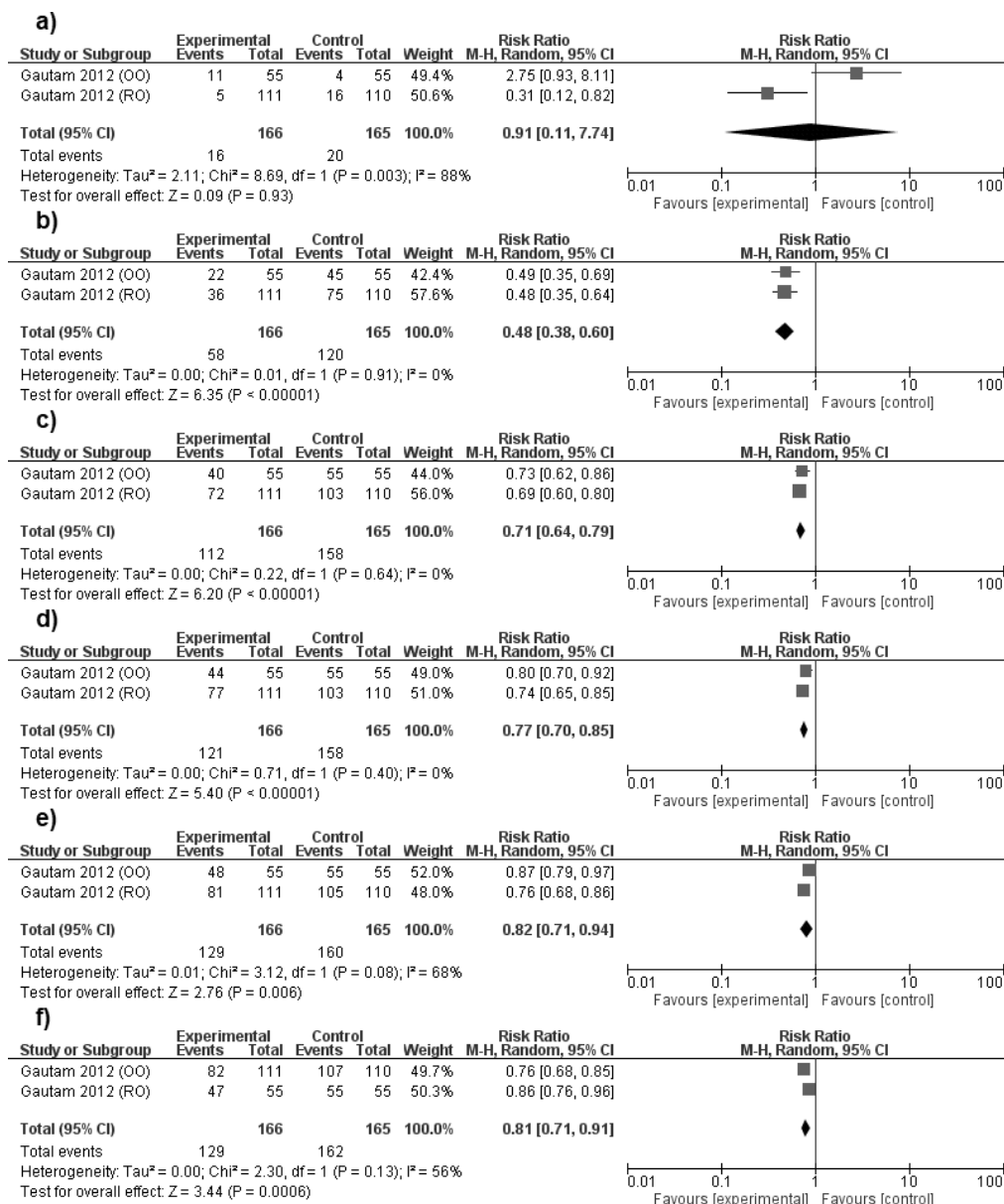
Dias 22-28 (4ª semana): Meta-análise foi realizada e mostrou resultado significativo para este período de seguimento ($P < 0,00001$). A LBP preveniu 29% da ocorrência de MO nos graus II – IV (Figura 3.c). Além disso, não se pode determinar se ocorreu heterogeneidade nesse período, uma vez que o resultado da análise da heterogeneidade não foi significativo ($RR = 0,71$, $IC = 0,64-0,79$, $I^2 = 0\%$, $P = 0,64$).

Dias 29-35 (5ª semana): Meta-análise foi realizada e mostrou resultado significativo também para este período de seguimento ($P < 0,00001$). A LBP preveniu 23% da ocorrência de MO nos graus II – IV (Figura 3.d). Não se pode determinar se ocorreu heterogeneidade entre os artigos avaliados para este período, uma vez que o resultado da análise da heterogeneidade não foi significativo ($RR = 0,77$, $IC = 0,70-0,85$, $I^2 = 0\%$, $P = 0,40$).

Dias 36-42 (6ª semana): A meta-análise foi realizada e mostrou resultado significativo para este período de acompanhamento ($P = 0,006$). A LBP preveniu 18% da ocorrência de MO nos graus II – IV (Figura 3.e). No entanto, este período mostrou uma heterogeneidade moderada, porém não significativa ($RR = 0,82$, $IC = 0,71-0,94$, $I^2 = 68\%$, $P = 0,08$).

Dias 43-45 (parte da 7ª semana): Este período de acompanhamento apresentou resultados semelhantes aos da semana anterior de tratamento. A meta-análise foi realizada e mostrou resultado significativo ($P = 0,0006$). A LBP preveniu 19% da ocorrência de MO nos graus II – IV (Figura 3.f). Não se pode determinar se ocorreu heterogeneidade nesse período, uma vez que o resultado da análise da heterogeneidade não foi significativo ($RR = 0,81$, $IC = 0,71-0,91$, $I^2 = 56\%$, $P = 0,13$).

Figura 3 - Forest plot de meta-análise de efeitos aleatórios avaliando a ocorrência de MO. a) Dias 8 - 14; b) Dias 15 - 21; c) Dias 22 - 28; d) Dias 29 - 35; e) Dias 35-42; f) Dias 43 - 45.



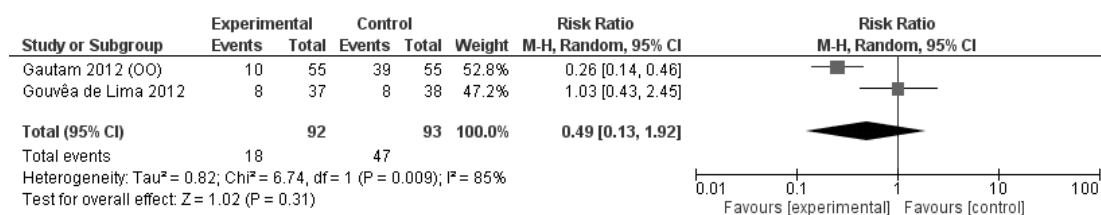
Fonte – Autoria Própria, **MH**: Mantel – Haenzel; **IC**: Intervalo de confiança; **OO**: Oral Oncology; **RO**: Radiotherapy and Oncology; **τ**: Kendall tau; **z**: teste z. Siglas de periódicos foram usadas para diferenciar artigos quando autor e ano não são capazes.

Variáveis secundárias

Dois artigos utilizaram metodologias semelhantes para avaliar o desfecho dor entre os dias 42-45 e consideraram o escore EVA ≥ 7 . Assim, esses artigos foram incluídos para

meta-análise sobre essa variável, que não retornou significância na análise da variável, não permitindo avaliar, como evidência, a ausência de diferença entre os grupos para a variável dor. Além disso, a meta-análise mostrou uma heterogeneidade alta e estatisticamente significativa (RR=0,49, IC=0,13-1,92, $I^2=85\%$, $P=0,009$) (Figura 4). Um terceiro artigo³¹ dividiu GI e GC em subgrupos de graus de acordo com a escala VAS (0; 1-2; 3-4; 5-7; 8-10), e não pôde ser incluído na meta-análise devido à falta de informação causada por esta subdivisão.

Figura 4 - Forest plot da meta-análise de efeitos aleatórios avaliando o desfecho dor.

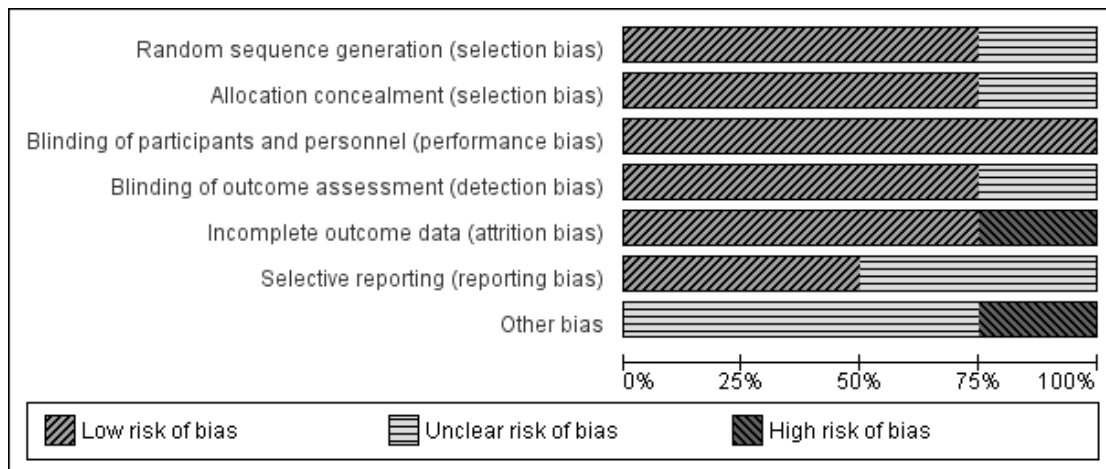


Fonte – Autoria própria; **MH**: Mantel – Haenzel; **IC**: Intervalo de confiança; **Tau²**: Kendall tau; **z**: teste z; **OO**: Oral Oncology.

Avaliação do risco de viés

Nenhum estudo apresentou baixo risco de viés em todos os tópicos. Antunes 2013 e Gautam 2012 (RO) apresentaram 5/7 tópicos com baixo risco de viés e 2/7 com risco incerto de viés; Gouvêa de Lima 2012 apresentou 5/7 tópicos com baixo risco de viés, 1/7 tópicos com risco pouco claro de viés e 1/7 tópicos com alto risco de viés; Gautam 2012 (OO) apresentou 4/7 tópicos com baixo risco de viés e 3/7 tópicos com risco incerto de viés (Figura 5, 6) O índice kappa mostrou uma concordância entre os julgadores de 0,87 (IC95%: 0,74; 9,99. Concordância quase perfeita).

Figura 6 - Gráfico de risco de viés com julgamentos dos autores sobre cada tópico, apresentado como porcentagens em todos os estudos incluídos.



Fonte – Autoria própria

Figura 6 - Resumo do risco de viés com julgamentos sobre cada item nos estudos incluídos.

	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
Antunes 2013	?	+	+	+	+	+	?
Gautam 2012 (OO)	+	?	+	+	+	?	?
Gautam 2012 (RO)	+	+	+	+	+	?	?
Gouvea de Lima 2012	+	+	+	?	+	+	●

Fonte – Autoria própria; (+) = Baixo risco de viés; (?) = Risco pouco claro de viés; (-) = Alto risco de viés; OO = Oral Oncology; RO = Radiotherapy and Oncology.

Discussão

A efetividade do LBP na prevenção da ocorrência de MO em pacientes submetidos à QRT para tratamento de CCP foi avaliada no presente estudo, sendo demonstrado que a LBP previne significativamente a ocorrência de MO da 3^a a 7^a semanas de tratamento.

Um dos estudos elegíveis para leitura de texto completo³⁵ apresentou dados semelhantes com um estudo incluído³³ e, devido a isso, o grupo de pesquisa foi contatado para esclarecimentos, que informaram em resposta por e-mail que ambos os estudos apresentavam dados duplicados, e, devido a isso, o primeiro estudo foi excluído desta revisão sistemática.

A maioria dos estudos incluídos não relacionou nenhum tópico sobre procedimentos cirúrgicos antes, durante ou após a QRT, com exceção de Antunes, et al. 2013,³¹ que excluiu pacientes que poderiam ser elegíveis para um procedimento cirúrgico, eliminando esse fator de confusão. Um dos quatro estudos incluídos não foi considerado para meta-análise devido ao uso de um laser com configuração de potência discrepante e devido ao uso de um escore diferente de MO. Três diferentes sistemas de pontuação foram utilizados para classificar a MO no presente estudo,^{29,36,37} sendo que o escore mais utilizado foi o Critério de Toxicidade do Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). Assim, diferentes sistemas de pontuação foram analisados na tentativa de convertê-los aos critérios de pontuação do RTOG.

Em relação aos desfechos secundários, dois estudos foram incluídos para meta-análise da variável dor. A disfagia e a qualidade de vida não foram incluídas na meta-análise devido à falta de dados comparáveis, visto que apenas um estudo avaliou a disfagia³⁴ e a qualidade de vida foi avaliada por um único estudo.³¹

Os graus 0-1 na escala RTOG foram classificados como ausência de MO ou como estado de saúde aceitável, pois esses escores incluem pacientes que não necessitam de analgésicos ou anti-inflamatórios para controle da sintomatologia apresentada; estudos que usaram outras escalas foram excluídos da meta-análise porque outros sistemas de pontuação não fornecem detalhes suficientes da condição do paciente. Além disso, o estudo conduzido por Antunes, et al., 2013³¹ foi excluído da meta-análise devido à

incompatibilidade de potência do laser, com quase quatro vezes a intensidade do laser utilizado nos outros estudos (potência do laser = 100 mW).

Lopes, et al. 2009¹⁹ utilizou um laser com 100mW, que não preveniu a MO e foi associado à diminuição das concentrações do Fator de Crescimento Endotelial Vascular, o que pode reduzir a angiogênese na mucosa oral e, posteriormente, reduzir sua capacidade de cicatrização. Isso levaria a uma menor capacidade de prevenir MO e não o contrário. Portanto, considerando esses motivos, este estudo foi excluído da meta-análise. Outros parâmetros do laser (como a área de saída de luz) foram obtidos por cálculo, quando necessário, para permitir a comparação dos dados entre os estudos (Tabela 2). A LBP foi realizada 5 dias por semana (segunda a sexta) antes de cada fração de radioterapia, por 42 a 45 dias.

A LBP foi efetiva na prevenção da ocorrência de MO desde a 3ª semana até a 6ª semana de tratamento. As seguintes reduções de casos novos de MO foram observadas: 3ª semana (dias 15 – 21) = 52%; 4ª semana (dias 22 – 28) = 29%; 5ª semana (dias 29 – 35) = 23%; 6ª semana (dias 36 – 42) = 18%; e 7ª semana = 19%. Assim, apesar de sua efetividade, o fator preventivo da LBP diminuiu gradativamente durante o seguimento.

O uso do laser mostra-se como um recurso que clinicamente proporciona um efeito preventivo e redução da ocorrência de MO, principalmente nas primeiras semanas de terapia oncológica. Portanto, apesar das limitações do estudo para responder aos mecanismos envolvidos na perda da efetividade do laser ao longo do tempo, pode-se indicar que o efeito cumulativo das terapias contra o câncer torna os pacientes mais suscetíveis à MO, reduzindo a efetividade preventiva da LBP.

A ocorrência de dor intensa ($EVA \geq 7$) apresentou resultados diferentes entre os estudos. O estudo de Gouvêa de Lima, et al., 2012³⁴ mostrou quase nenhuma diferença entre irradiar ou não a mucosa oral, indicando não efetividade da LBP. Por outro lado, Gautam, et al., 2012 (OO)³² mostrou que a LBP previne a ocorrência de dor intensa. Os estudos incluídos apresentaram alta heterogeneidade, o que prejudicou o estabelecimento de evidências sólidas sobre a LBP no controle da dor na MO. Embora os parâmetros do laser fossem semelhantes, as medidas do tipo de laser e da área de saída de luz diferiram significativamente entre os estudos; no entanto, não foi encontrada relação entre os parâmetros citados anteriormente e o alívio da dor. Além disso, a meta-análise também carecia de estudos com baixo risco de viés.

O uso de analgésicos opioides foi relatado entre os estudos incluídos, e a maioria dos estudos relatou menor uso no GI: no total, aproximadamente 56 de 250 (22,4%) pacientes no GI e 118 de 250 (47,2%) no GC necessitaram de analgésicos opioides, indicando uma redução de aproximadamente 24,8% em seu uso com a LBP. Gouvêa de Lima, et al., 2012³⁴ foi o único estudo que não apresentou diferença entre ambos os grupos, colaborando com a declaração anterior de falta de efetividade da LBP.

A avaliação do risco de viés mostrou que os estudos incluídos não tinham alta qualidade metodológica: relatórios seletivos e outras fontes de viés foram os principais itens que aumentaram o risco de viés nos estudos incluídos. Dados ausentes ou medição de dados incompatíveis entre alguns estudos incluídos sobre protocolos de aplicação e parâmetros do laser, graus de MO e características da amostra prejudicaram uma construção robusta de evidências. Portanto, futuros estudos primários devem se concentrar em corrigir essas falhas para que futuras revisões sistemáticas possam apresentar evidências científicas sólidas e robustas.

Numa revisão sistemática anterior,³⁸ a efetividade preventiva da LBP em pacientes com CCP submetidos a terapias oncológicas foi avaliada e mostrou um fator preventivo de 172%, o que difere de nossos resultados. Isso pode ser explicado porque os autores analisaram estudos com pacientes submetidos à radioterapia ou quimioterapia isoladamente e não os dois protocolos no mesmo tratamento (QRT). Se administrada no mesmo tratamento, a QRT impacta na MO ao piorar seus sintomas. Além disso, a MO pode ser mais grave em pacientes com CCP submetidos à QRT, aparecendo mais cedo no curso do tratamento e tendo uma duração mais longa.¹⁶

A mesma revisão sistemática³⁸ afirmou e recomendou um comprimento de onda específico do laser para obter resultados positivos em pacientes de radioterapia (623,8nm); no entanto, não foi possível estabelecer diretrizes para pacientes de QRT devido a inconsistências entre os estudos de CCP. Espera-se que as recomendações quanto aos parâmetros do laser sejam consolidadas com novos estudos na área, o que facilitará a condução de uma futura meta-análise.

Diferenças nas configurações do laser, técnicas de aplicação e medidas de dados podem ser consideradas como limitações do presente estudo. Portanto, há a necessidade de estabelecer um protocolo de configurações de laser para maximizar as taxas de prevenção de MO.

Conclusão

A LBP foi estatisticamente efetivo na prevenção da ocorrência de MO. O maior percentual de prevenção ocorreu de 15 a 21 dias de seguimento e diminuiu gradativamente até o final do seguimento (dias 42-45). A LBP não foi efetiva na prevenção da ocorrência de dor e dados relativos à disfagia e qualidade de vida não permitiram a análise das variáveis. Uma evidência robusta não foi obtida porque os estudos incluídos foram avaliados como de risco incerto de viés.

Referências

1. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: A systematic literature review. *Radiotherapy and Oncology*. 2003;66(3):253-262. doi:10.1016/S0167-8140(02)00404-8
2. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury. *Cancer*. 2004;100(S9):1995-2025. doi:10.1002/cncr.20162
3. Lalla R v., Saunders DP, Peterson DE. Chemotherapy or Radiation-Induced Oral Mucositis. *Dental Clinics of North America*. 2014;58(2):341-349. doi:10.1016/j.cden.2013.12.005
4. Epstein JB, Miaskowski C. Oral Pain in the Cancer Patient. *JNCI Monographs*. 2019;2019(53):45-53. doi:10.1093/jncimonographs/lgz003
5. Lalla R V., Saunders DP, Peterson DE. Chemotherapy or Radiation-Induced Oral Mucositis. *Dental Clinics of North America*. 2014;58(2):341-349. doi:10.1016/j.cden.2013.12.005
6. Elting LS, Keefe DM, Sonis ST, et al. Patient-reported measurements of oral mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy with or without chemotherapy: Demonstration of increased frequency, severity, resistance to palliation, and impact on quality of life. *Cancer*. 2008;113(10):2704-2713. doi:10.1002/cncr.23898
7. Rapoport AP, Miller Watelet LF, Linder T, et al. Analysis of factors that correlate with mucositis in recipients of autologous and allogeneic stem-cell transplants. *Journal of Clinical Oncology*. 1999;17(8):2446-2453. doi:10.1200/jco.1999.17.8.2446
8. Henson BS, Inglehart MR, Eisbruch A, Ship JA. Preserved salivary output and xerostomia-related quality of life in head and neck cancer patients receiving parotid-sparing radiotherapy. *Oral Oncology*. 2001;37(1):84-93. doi:10.1016/S1368-8375(00)00063-4
9. Valdez IH, Atkinson JC, Ship JA, Fox PC. Major salivary gland function in patients with radiation-induced xerostomia: Flow rates and sialochemistry. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 1993;25(1):41-47. doi:10.1016/0360-3016(93)90143-J
10. Moroney LB, Helios J, Ward EC, et al. Radiotherapy for cutaneous head and neck cancer and parotid tumours: a prospective investigation of treatment-related acute swallowing and toxicity patterns. *Supportive Care in Cancer*. 2019;27(2):573-581. doi:10.1007/s00520-018-4352-5
11. Holmes S. Xerostomia: Aetiology and management in cancer patients. *Supportive Care in Cancer*. 1998;6(4):348-355. doi:10.1007/s005200050176

12. McDonald E, Marino C. Dry mouth: Diagnosing and treating its multiple causes. *Geriatrics*. 1991;46(3):61-63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1999301>
13. Russo G, Haddad R, Posner M, Machtay M. Radiation Treatment Breaks and Ulcerative Mucositis in Head and Neck Cancer. *The Oncologist*. 2008;13(8):886-898. doi:10.1634/theoncologist.2008-0024
14. Bese NS, Hendry J, Jeremic B. Effects of Prolongation of Overall Treatment Time Due To Unplanned Interruptions During Radiotherapy of Different Tumor Sites and Practical Methods for Compensation. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2007;68(3):654-661. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.03.010
15. Oton-Leite AF, Silva GBL, Morais MO, et al. Effect of low-level laser therapy on chemoradiotherapy-induced oral mucositis and salivary inflammatory mediators in head and neck cancer patients. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2015;47(4):296-305. doi:10.1002/lsm.22349
16. Sroussi HY, Epstein JB, Bensadoun RJ, et al. Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. *Cancer Medicine*. 2017;6(12):2918-2931. doi:10.1002/cam4.1221
17. Antunes HS, Schluckebier LF, Herchenhorn D, et al. Cost-effectiveness of low-level laser therapy (LLLT) in head and neck cancer patients receiving concurrent chemoradiation. *Oral Oncology*. 2016;52:85-90. doi:10.1016/j.oraloncology.2015.10.022
18. Benasso M, Corvò R, Ponzanelli A, et al. Alternating gemcitabine and cisplatin with gemcitabine and radiation in stage IV squamous cell carcinoma of the head and neck. *Annals of Oncology*. 2004;15(4):646-652. doi:10.1093/annonc/mdh138
19. Lopes NNF, Plapler H, Chavantes MC, Lalla R v., Yoshimura EM, Alves MTS. Cyclooxygenase-2 and vascular endothelial growth factor expression in 5-fluorouracil-induced oral mucositis in hamsters: Evaluation of two low-intensity laser protocols. *Supportive Care in Cancer*. 2009;17(11):1409-1415. doi:10.1007/s00520-009-0603-9
20. Migliorati C, Hewson I, Lalla R V., et al. Systematic review of laser and other light therapy for the management of oral mucositis in cancer patients. *Supportive Care in Cancer*. 2013;21(1):333-341. doi:10.1007/s00520-012-1605-6
21. Bensadoun RJ, Franquin JC, Ciais G, et al. Low-energy He/Ne laser in the prevention of radiation-induced mucositis: A multicenter phase III randomized study in patients with head and neck cancer. *Supportive Care in Cancer*. 1999;7(4):244-252. doi:10.1007/s005200050256
22. Lopes NNF, Plapler H, Lalla R v., et al. Effects of low-level laser therapy on collagen expression and neutrophil infiltrate in 5-fluorouracil-induced oral mucositis in hamsters. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2010;42(6):546-552. doi:10.1002/lsm.20920

23. Zanin T, Zanin F, Carvalhosa AA, et al. Use of 660-nm diode laser in the prevention and treatment of human oral mucositis induced by radiotherapy and chemotherapy. *Photomedicine and Laser Surgery*. 2010;28(2):233-237. doi:10.1089/pho.2008.2242
24. Chung H, Dai T, Sharma SK, Huang YY, Carroll JD, Hamblin MR. The nuts and bolts of low-level laser (Light) therapy. *Annals of Biomedical Engineering*. 2012;40(2):516-533. doi:10.1007/s10439-011-0454-7
25. Peralta-Mamani M, da Silva BM, da Silva Pinto AC, et al. Low-level laser therapy dosimetry most used for oral mucositis due to radiotherapy for head and neck cancer: A systematic review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2019;138(March):14-23. doi:10.1016/j.critrevonc.2019.03.009
26. Brett CE. My systematic review Don ' t do it alone Don ' t be over - (or under-) ambitious Pilot , pilot , and pilot Record everything you do Long list to short list PRISMA flowchart Short list to review. *Physical Therapy*. 2014;89(9):1-5. doi:10.1371/journal.pmed.1000097
27. de Lima FJC, de Oliveira Neto OB, Barbosa FT, et al. Is there a protocol in experimental skin wounds in rats using low-level diode laser therapy (LLDLT) combining or not red and infrared wavelengths? Systematic review. *Lasers in Medical Science*. 2016;31(4):779-787. doi:10.1007/s10103-016-1893-z
28. de Oliveira-Neto OB, Barbosa FT, de Sousa-Rodrigues CF, de Lima FJC. Quality assessment of systematic reviews regarding immediate placement of dental implants into infected sites: An overview. *Journal of Prosthetic Dentistry*. 2017;117(5):601-605. doi:10.1016/j.prosdent.2016.09.007
29. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC). *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 1995;31(5):1341-1346. doi:10.1016/0360-3016(95)00060-C
30. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.1*. Cochrane; 2020. Available from www.training.cochrane.org/handbook
31. Antunes HS, Herchenhorn D, Small IA, et al. Phase III trial of low-level laser therapy to prevent oral mucositis in head and neck cancer patients treated with concurrent chemoradiation. *Radiotherapy and Oncology*. 2013;109(2):297-302. doi:10.1016/j.radonc.2013.08.010
32. Gautam AP, Fernandes DJ, Vidyasagar MS, Maiya GA. Low level helium neon laser therapy for chemoradiotherapy induced oral mucositis in oral cancer patients - A randomized controlled trial. *Oral Oncology*. 2012;48(9):893-897. doi:10.1016/j.oraloncology.2012.03.008

33. Gautam AP, Fernandes DJ, Vidyasagar MS, Maiya AG, Vadhiraaja BM. Low level laser therapy for concurrent chemoradiotherapy induced oral mucositis in head and neck cancer patients - A triple blinded randomized controlled trial. *Radiotherapy and Oncology*. 2012;104(3):349-354. doi:10.1016/j.radonc.2012.06.011
 34. Gouvêa De Lima A, Villar RC, de Castro G, et al. Oral mucositis prevention by low-level laser therapy in head-and-neck cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy: A phase III randomized study. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2012;82(1):270-275. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.10.012
 35. Gautam AP, Fernandes DJ, Vidyasagar MS, Maiya AG, Nigudgi S. Effect of low-level laser therapy on patient reported measures of oral mucositis and quality of life in head and neck cancer patients receiving chemoradiotherapy - A randomized controlled trial. *Supportive Care in Cancer*. 2013;21(5):1421-1428. doi:10.1007/s00520-012-1684-4
 36. Hunter RD. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. *International Journal of Radiation Biology*. 1980;38(4):481-481. doi:10.1080/09553008014551861
 37. Marrow BB. Common Toxicity Criteria. In: *Encyclopedia of Pain*. ; 2013:706-706. doi:10.1007/978-3-642-28753-4_200424
 38. Bjordal JM, Bensadoun RJ, Tuner J, Frigo L, Gjerde K, Lopes-Martins RA. 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*. 2011;19(8):1069-1077. doi:10.1007/s00520-011-1202-0
-