



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MULTIPROFISSIONAL
ODONTOLOGIA - ATENÇÃO ONCOLÓGICA

Tyffane Andrade Dristig

**Segurança das terapias complementares na redução de efeitos adversos em
tratamentos oncológicos**

Brasília
2024

Tyffane Andrade Dristig

Segurança das terapias complementares na redução de efeitos adversos em tratamentos oncológicos

Trabalho de Conclusão de Residência apresentado ao Hospital Universitário de Brasília (HUB-UnB), como requisito parcial para a conclusão do Programa de Residência Multiprofissional em Atenção Oncológica em Odontologia.

Orientadora: Prof. Nilce Santos de Melo

Co-Orientadora: Prof. Suzeli Sampaio Porto

Brasília
2024

Dedicatória

*Dedico este trabalho aos pacientes que conheci. Vocês me inspiram a ser uma
pessoa melhor todos os dias.*

AGRADECIMENTOS

À minha família por todo amor e suporte. Eu não conseguiria sem vocês.

Ao meu namorado por estar comigo em todos os momentos, mesmo à distância, e me acordar todos os dias de manhã para trabalhar.

Aos meus amigos por estarem ao meu lado me dando alegria e força.

Aos meus companheiros de residência por aguentarem a residência junto comigo, e serem o braço amigo e a fortaleza uns dos outros.

Aos meus preceptores, staffs, professores, coordenadores e orientadores, por todos os ensinamentos, lições, instruções, apoio e suporte prestados ao longo dessa jornada. As lições quanto a profissão, carreira e vida já fazem total diferença em minha mente e com certeza vão influenciar muito a minha vida de forma positiva. O apoio e empatia de vocês foi crucial.

A todos os pacientes que pude conhecer, ajudar e conviver. Cada história, tratamento, acontecimento clínico, abraço, lágrimas, sorriso... tocaram a minha vida de uma forma diferente.

Aos alunos que tive o prazer de conhecer, conviver, orientar e trabalhar junto. Vocês fizeram meus dias melhores e acrescentaram muito em minha vida. Vocês foram essenciais nessa jornada e eu acredito muito no futuro de vocês.

EPÍGRAFE

Epígrafe

“A ciência é, portanto, uma perversão de si mesma, a menos que tenha como fim
último, melhorar a humanidade.”

Nikola Tesla.

RESUMO

A. DRISTIG, Tyffane. Segurança das terapias complementares na redução de efeitos adversos em tratamentos oncológicos. 2024. Trabalho de Conclusão de Residência (Programa de Residência Multiprofissional em Atenção oncológica) – Hospital Universitário de Brasília.

Introdução: O câncer de cabeça e pescoço representa desafios significativos para pacientes e profissionais de saúde devido aos efeitos adversos dos tratamentos oncológicos. Terapias complementares, como a Laserterapia de Baixa Intensidade (LLLT), a dexametasona e a Ozonioterapia, têm sido investigadas pelo seu potencial em mitigar esses efeitos adversos. Esta revisão de escopo tem como objetivo avaliar a segurança e eficácia destas terapias complementares no contexto do tratamento do câncer da cabeça e pescoço (CCP).

Métodos: Foi realizada uma revisão de escopo da literatura para avaliar a resposta das células neoplásicas ao uso direto de dexametasona, terapia com laser de baixa intensidade e ozonioterapia, isoladamente ou em combinação, para determinar a segurança dessas aplicações. Foram selecionados 167 artigos para análise, abrangendo estudos sobre LLLT, dexametasona, Ozonioterapia e combinações dessas terapias.

Resultados: Os resultados indicam que a LLLT mostra-se promissora na redução de efeitos adversos e demonstra segurança na sua aplicação em células malignas sem comprometer o tratamento oncológico, tendo segurança na aplicação sobre células neoplásicas quando aplicada como Terapia Fotodinâmica. No entanto, mais pesquisas são necessárias para compreender completamente seus efeitos nas células neoplásicas e sua interação com terapias oncológicas. A dexametasona parece ter efeito neutro nas células neoplásicas, mas seu uso sistêmico pode representar riscos aos pacientes, necessitando de uma consideração cuidadosa de seus benefícios e desvantagens, porém faltam estudos quanto a sua aplicação tópica sobre células neoplásicas de CCP. A ozonioterapia mostra benefícios potenciais, mas são necessárias pesquisas adicionais para determinar as variáveis de tratamento ideais e compreender os mecanismos subjacentes desta terapia.

Conclusão: As terapias complementares, particularmente a LLLT e a Ozonioterapia, são promissoras para atenuar os efeitos adversos em pacientes com CCP, com a LLLT possuindo mais evidências científicas quanto ao uso. No entanto, a complexidade dos efeitos biológicos dessas terapias requer mais pesquisas para otimizar o seu uso clínico. Os profissionais de saúde e investigadores devem continuar a investigar e a melhorar a compreensão das terapias complementares para melhorar a qualidade de vida e o bem-estar dos pacientes com CCP. A busca de abordagens terapêuticas seguras e

eficazes para reduzir os efeitos adversos dos tratamentos oncológicos continua a ser uma prioridade crucial nos cuidados oncológicos, visando proporcionar cuidados abrangentes e de alta qualidade aos pacientes com CCP.

ABSTRACT

A. DRISTIG, Tyffane. Safety of complementary therapies in reducing adverse effects in oncological treatments. 2024. Completion of Residency Work (Multidisciplinary Residency Program in Oncology Care) – University Hospital of Brasília.

Introduction: Head and neck cancer represents significant challenges for patients and healthcare professionals due to the adverse effects of oncological treatments. Complementary therapies, such as Low Intensity Laser Therapy (LLLT), dexamethasone and ozone therapy, have been investigated for their potential in mitigating these adverse effects. This scoping review aims to evaluate the safety and effectiveness of these complementary therapies in the context of head and neck cancer (HNC) treatment.

Methods: A scoping review of the literature was performed to evaluate the response of neoplastic cells to the direct use of dexamethasone, low-level laser therapy, and ozone therapy, alone or in combination, to determine the safety of these applications. 167 articles were selected for analysis, covering studies on LLLT, dexamethasone, ozone therapy and combinations of these therapies.

Results: The results indicate that LLLT shows promise in reducing adverse effects and demonstrates safety in its application to malignant cells without compromising oncological treatment, being safe in application to neoplastic cells when applied as Photodynamic Therapy. However, more research is needed to fully understand its effects on neoplastic cells and its interaction with oncology therapies. Dexamethasone appears to have a neutral effect on neoplastic cells, but its systemic use can pose risks to patients, requiring careful consideration of its benefits and disadvantages, but there is a lack of studies regarding its topical application on HNC neoplastic cells. Ozone therapy shows potential benefits, but additional research is needed to determine optimal treatment variables and understand the underlying mechanisms of this therapy.

Conclusion: Complementary therapies, particularly LLLT and Ozone Therapy, are promising for mitigating adverse effects in patients with HNC, with LLLT having more scientific evidence regarding its use. However, the complexity of the biological effects of these therapies requires further research to optimize their clinical use. Healthcare professionals and researchers must continue to investigate and improve understanding of complementary therapies to improve the quality of life and well-being of patients with HNC. The search for safe and effective therapeutic approaches to reduce the adverse effects of cancer treatments remains a crucial priority in oncology care, aiming to provide comprehensive, high-quality care for patients with HNC.

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	6
EPÍGRAFE	8
RESUMO	10
ABSTRACT	12
SUMÁRIO	14
ARTIGO CIENTÍFICO	16
FOLHA DE TÍTULO	18
1. INTRODUÇÃO	20
a. PERGUNTA: É seguro usar a ozonioterapia, a laserterapia e a dexametasona para tratamento de efeitos adversos da oncoterapia em áreas próximas ou mesmo sobre regiões tumorais na cavidade oral?	24
b. HIPÓTESES	24
2. OBJETIVO PRINCIPAL	24
3. METODOLOGIA	25
Pesquisa inicial:	25
Critérios de Inclusão/Exclusão:	26
a. INCLUSÃO	26
b. EXCLUSÃO	27
Revisão do texto completo:	27
4. RESULTADOS	27
Triagem por Título e Resumo:	27
Sinterização dos resultados:	28
5. DISCUSSÃO	32
6. LIMITAÇÕES	40
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	41
8. CONCLUSÃO	43
9. PRESS RELEASE	45
Ozonioterapia, Laserterapia e Dexametasona e seu uso em pacientes com Câncer de Cabeça e Pescoço	45
10. REFERÊNCIAS	46
11. ANEXOS	71
Anexo 1: Normas da Revista	71
Anexo 2: Tabela com compilado dos artigos por nome, país, tipo de estudo, uso em células neoplásicas e resultados.	81

ARTIGO CIENTÍFICO

Este trabalho de Conclusão de Residência é baseado no artigo científico:

A. DRISTIG, Tyffane. Safety of complementary therapies in reducing adverse effects in oncological treatments. 2024. Completion of Residency Work (Multidisciplinary Residency Program in Oncology Care) – University Hospital of Brasília.

Apresentado sob as normas de publicação do Revista CA: A Cancer Journal for Clinicians - Wiley Online Library

FOLHA DE TÍTULO

Segurança das terapias complementares na redução de efeitos adversos em tratamentos oncológicos.

Safety of complementary therapies in reducing adverse effects in oncological treatments.

Tyffane Andrade Dristig ¹

Suzeli Sampaio Porto ²

Nilce Santos Melo ³

¹ Graduada em Odontologia pela Universidade de Brasília e Residente em Atenção Oncológica pelo Hospital Universitário de Brasília.

² Mestre em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília e Coordenadora técnica-administrativa do Programa de Residência Multiprofissional de Atenção Oncológica - Odontologia do Hospital Universitário de Brasília.

³ Pós-doutora em Ciências da Saúde pela Universidade de Santiago de Compostela - Campus Santiago, USC, Espanha; Professora Titular da Universidade de Brasília - Odontologia.

Correspondência: Tyffane Andrade Dristig

Campus Universitário Darcy Ribeiro - UnB - Faculdade de Ciências da Saúde - Departamento de Odontologia - 70910-900 - Asa Norte - Brasília - DF

E-mail: tyffanedristig@gmail.com / Telefone:

1. INTRODUÇÃO

O câncer é uma das principais causas de morte em todo o mundo, e este está a aumentar devido a fatores como o envelhecimento, o crescimento populacional e alterações na prevalência de fatores de risco. É previsto um aumento de 47% no número de novos casos de câncer no mundo em 2040, por este motivo, existe a necessidade de esforços contínuos para reduzir a incidência em todo o mundo (Sung et al., 2021).

Os tumores de cabeça e pescoço são bastante comuns, estando entre os cinco principais tipos de neoplasias malignas em todo o mundo (de Pauli Paglioni et al., 2019). O câncer de cabeça e pescoço (CCP) compreende aqueles que afetam lábio, cavidade oral, glândulas salivares, orofaringe, nasofaringe, hipofaringe, esôfago, laringe, cérebro, sistema nervoso central, cervical e tireoide, e esse possui uma incidência anual estimada em 2.430.335 novos casos. Com este compilado de áreas afetadas, torna-se o segundo tipo de câncer com maior incidência no mundo (Sung et al., 2021).

Esta alta incidência leva, conseqüentemente, a um aumento de casos tratados com quimioterapia e/ou radioterapia. Ambas modalidades têm efeitos secundários importantes, muitos dos quais observados na boca. Estes efeitos muitas vezes são graves e podem afetar a qualidade de vida dos pacientes, tanto a curto como a longo prazo. Por exemplo, mucosite oral, disfagia, dermatite induzida por radiação, infecções locais e sistêmicas, cárie por radiação, problemas nutricionais e osteorradionecrose são problemas potenciais que os pacientes podem enfrentar durante e/ou após o tratamento. É importante que os profissionais de saúde trabalhem em estreita colaboração com os pacientes para gerir estes efeitos secundários e minimizar o seu impacto tanto quanto possível. Assim, a participação do dentista na equipe multidisciplinar é cada vez mais importante, atuando sobretudo, na minoração desses efeitos. Além disso, pesquisas estão constantemente a explorar novas opções de tratamento que podem ser mais eficazes e menos prejudiciais do que os métodos atuais (de Pauli Paglioni et al., 2019; Rosales et al., 2009).

Os protocolos de higiene bucal têm se mostrado eficazes na prevenção de efeitos colaterais durante a radioterapia de cabeça e pescoço. No entanto, orientações práticas sobre quais agentes utilizar e quando utilizá-los permanecem indefinidas. Existem, descritas na literatura, diversas intervenções para prevenção e tratamento dos efeitos colaterais da oncoterapia em cavidade oral, incluindo umidificação domiciliar, enxaguantes orais, uso de anti-inflamatórios, analgésicos e terapias alternativas como a terapia de fotobiomodulação (TFBM) e a Ozonioterapia (de Pauli Paglioni et al., 2019; Elad et al., 2020; Gallo & Scribante, 2021; Judge et al., 2021; Morais et al., 2020).

Não existem estratégias bem validadas para reduzir significativamente o desenvolvimento dos efeitos colaterais da oncoterapia na cavidade oral, portanto, mais estudos clínicos são necessários para avaliar a extensão e a gravidade das doenças orais associadas à terapia do câncer.

Até que mais pesquisas estejam disponíveis, o alívio da dor, o suporte dietético e a prevenção de infecções secundárias têm sido elementos-chave no manejo do paciente (Elad et al., 2020; Hong et al., 2018).

Dentre os tratamentos adjuvantes existentes para manejo das sequelas da oncoterapia, existe o uso concomitante ou individual das terapias de Ozônio, as Terapias com Laser de Baixa Intensidade (TLBI ou LLLT), como a TFBM e a Terapia Fotodinâmica (PDT), e o uso tópico ou sistêmico da dexametasona.

O Ozônio (O₃), elemento chave da ozonioterapia para a cavidade oral, tem uma gama de possibilidades terapêuticas, de acordo com a literatura. Atuando como bactericida promovendo a oxidação de fosfolípidos e lipoproteínas, bacteriostático ao reduzir a proliferação de bactérias, além de efeitos desinfetantes, anti-inflamatórios e de aumento do fluxo sanguíneo. Seu efeito anti-inflamatório baseia-se na capacidade de oxidar compostos, como o ácido araquidônico e as prostaglandinas. A terapia com ozônio pode reduzir a hipóxia tecidual e restaurar processos metabólicos. Também tem efeito analgésico, modulando as prostaglandinas, melhorando o metabolismo dos receptores da dor e atuando como antagonista da dor. Embora alguns estudos apresentem limitações, a ozonioterapia tem potencial para ser uma terapia integrativa no tratamento de lesões teciduais e condições inflamatórias (AlMogbel et al., 2023; Anzolin et al., 2020).

A ozonioterapia, além suas propriedades anti-sépticas, desinfetantes e anti-inflamatórias, têm sido investigados seus efeitos na regeneração óssea. Estudos demonstraram que a aplicação de ozônio combinada com auto enxerto aumenta a área óssea total e a contagem de osteoblastos (Alpan, 2018).

O tratamento com ozônio tem sido aplicado em vários casos, incluindo desinfecção de áreas de feridas, tratamento de lesões de tecidos moles, distúrbios de cicatrização óssea e de tecidos moles, alveolite, periimplantite, osteonecrose relacionada a medicamentos, transplante de dentes e descontaminação de superfícies radiculares de dentes avulsionados. Outra forma de aplicação da ozonioterapia é através do gás, que é produzido em um aparelho de forma automática, controlada e precisa (AlMogbel et al., 2023; Alpan, 2018).

Dentre as limitações e riscos da ozonioterapia, pode-se citar a aquisição do equipamento (que vai depender do custo benefício, da legislação local e manutenção), os riscos de sintomas relacionados à intoxicação pelo ozônio como epífora, irritação das vias aéreas superiores, broncoconstrição, rinite, tosse, dor de cabeça, vômito e hematomas pulmonares, e também é necessário o conhecimento técnico científico adequado para a manipulação e aplicação da terapêutica (Alpan, 2018).

Estudos in vitro demonstraram que o ozônio induz efeitos celulares sem danificar as células normais dos tecidos, tornando-o uma alternativa viável à radioterapia e à quimioterapia. O efeito radiomimético do ozônio foi observado quando usado com alguns protocolos de radioterapia, e um

efeito sinérgico foi observado quando usado com certos medicamentos quimioterápicos. No entanto, nem todos os tumores são igualmente susceptíveis a estes potenciais tratamentos, e é necessária mais investigação pré-clínica para determinar as dosagens ótimas de ozônio para diferentes linhas celulares do câncer. Os estudos in vivo sobre a utilização do ozônio são limitados e são necessários mais estudos antes que os ensaios clínicos possam ser realizados (Baeza-Noci & Pinto-Bonilla, 2021).

A terapia a laser de baixa intensidade (LLLT) tem sido estudada em laboratórios e ensaios clínicos para múltiplas aplicações desde sua introdução em 1967. Foi demonstrado que LLLT/PBM tem efeitos biológicos distintos no nível celular, com um mecanismo de ação dependente da dose. A LLLT é útil para acelerar o reparo de feridas, problemas musculoesqueléticos e alívio da dor. Os lasers de luz vermelha estimulam a epitelização e a proliferação de colágeno, promovendo a cicatrização de feridas e reduzindo a dor e o inchaço. A LLLT reduz a inflamação, previne a fibrose, reduz a dor, melhora a função do organismo e pode beneficiar doenças neurodegenerativas e neurotraumas (Arora et al., 2008; Bensadoun, 2018).

Acredita-se que a LLLT estimula o transporte de elétrons na cadeia respiratória mitocondrial, levando ao aumento da produção de ATP. Isso pode aumentar a biodisponibilidade para alimentar o metabolismo celular. Embora possa causar uma explosão de espécies reativas de oxigênio, também pode reduzir o estresse oxidativo. Existem algumas preocupações sobre o seu impacto no tratamento do câncer, embora outras observações sugerem que pode ter um efeito positivo no comportamento do tumor (Bensadoun, 2018).

Dentre as limitações e riscos da LLLT, pode-se citar a aquisição do equipamento, os riscos de sintomas como eritema leve ou moderado, edema, bolhas, crostas hemorrágicas, dor localizada, sensação de queimação, fotossensibilidade e lesão de retina. Assim como no ozônio, é necessário o conhecimento técnico científico adequado para a manipulação e aplicação adequada do equipamento e das terapêuticas (Andreadis et al., 2016; Antunes et al., 2016).

A dexametasona (DEX) é um corticosteróide de ação prolongada com potencial mínimo de retenção de sódio. Ela diminui a inflamação pela supressão da migração de neutrófilos, diminuição da produção de mediadores inflamatórios e reversão do aumento da permeabilidade capilar; suprime a resposta imune normal. Os hormônios glicocorticóides podem inibir a proliferação celular em diferentes tipos de linhagens celulares transformadas, incluindo malignidades hematológicas, células de osteossarcoma, células de hepatoma e células tumorais mamárias. A dexametasona, um glicocorticóide sintético, também pode reduzir a expressão de RET e inibir o crescimento de células TT, uma linhagem celular de carcinoma medular de tireoide humano. O mecanismo desta inibição ainda é desconhecido, sendo necessários mais estudos para explorá-lo (Chung et al., 2011; Giles et al., 2018; Li et al., 2023).

Os esteróides são frequentemente usados em cuidados paliativos para aliviar sintomas específicos e inespecíficos associados à malignidade avançada. Contudo, o uso descontrolado de esteróides pode levar a efeitos colaterais debilitantes, muitas vezes no contexto de benefício clínico limitado. Foram levantadas preocupações em relação ao uso não supervisionado de esteróides em longo prazo em pacientes com câncer (Hardy et al., 2001).

Paradoxalmente, o uso (isolado) dessas modalidades terapêuticas (LLLT, O3 e DEX) apresenta controvérsias na literatura, especialmente no que tange à segurança de sua aplicação. A incerteza ou controvérsia reside no fato que alguns estudos apontam que o uso destas modalidades terapêuticas, por exemplo o LLLT, em áreas tumorais poderia induzir a proliferação celular ou afetar o resultado da quimioterapia e/ou radioterapia, diminuindo seus efeitos (Elad et al., 2020).

Outros estudos afirmam que não há alteração significativa nessas células, o que não afetaria o tratamento antineoplásico do indivíduo (Antunes et al., 2016; Zecha, Raber-Durlacher, Nair, Epstein, Elad, et al., 2016). Há ainda estudos que afirmam que pode haver efeitos antineoplásicos, colaborando com o tratamento ao qual o paciente está sendo submetido (Ahn et al., 2016; Baeza-Noci & Pinto-Bonilla, 2021; da Silva et al., 2020; Ibarra et al., 2021; Zecha, Raber-Durlacher, Nair, Epstein, Elad, et al., 2016). Assim, não há consenso sobre a segurança do seu uso em áreas próximas ao tumor ou mesmo em áreas tumorais propriamente ditas, assim como não há consenso sobre a real atuação dessas três modalidades terapêuticas sobre o tumor. Na literatura há três posicionamentos: há quem defenda que essas modalidades (ação isolada) poderiam induzir proliferação tumoral, há os que dizem que são inócuos e por fim e paradoxalmente, há os que afirmam que são benéficos no sentido da ação antitumoral. Em resumo, a ação dessas três modalidades poderia ser prejudicial, inócua ou benéfica, dependendo da literatura consultada. E não há uma análise da ação das três modalidades em conjunto, como às vezes acontece no nosso serviço.

Portanto, nesta pesquisa foi feita a busca por artigos que tenham avaliado a ação da dexametasona em células tumorais de cabeça e pescoço; artigos que avaliaram a segurança da aplicação de laser de baixa potência em células tumorais de cabeça e pescoço e artigos que avaliaram a ação ou efeito da ozonioterapia nestas células. Como não foram encontrados estudos que mostrassem a ação das três modalidades em conjunto, a busca foi realizada em separado, como descrito a seguir.

Assim, objetivamos avaliar o efeito direto dessas modalidades isoladamente em células neoplásicas de cabeça e pescoço.

a. **PERGUNTA:** É seguro usar a ozonioterapia, a laserterapia e a dexametasona para tratamento de efeitos adversos da oncoterapia em áreas próximas ou mesmo sobre regiões tumorais na cavidade oral?

b. **HIPÓTESES**

- i. É possível usar (isolada ou conjuntamente) essas modalidades terapêuticas em células neoplásicas ou próximas a elas, sendo esperado, como extrapolação de resultados, que seu uso em áreas tumorais de pacientes também seja seguro.
- ii. Não é seguro usar essas terapêuticas (isolada ou conjuntamente) sobre as células neoplásicas com intuito terapêutico, curativo sendo esperado, como extrapolação de resultados, a falta de evidência científica suficiente para embasar esse uso.
- iii. O uso tópico dessas terapêuticas em áreas neoplásicas não induz resposta proliferativa das células malignas e não prejudica o tratamento local e sistêmico, como a quimioterapia e a radioterapia, aplicados para tratamento da neoplasia.

2. OBJETIVO PRINCIPAL

O objetivo deste estudo foi verificar, por meio de uma revisão de escopo da literatura, a resposta das células neoplásicas ao uso direto das terapêuticas com dexametasona, fotobiomodulação/laserterapia e ozonioterapia, para tratamento adversos da oncoterapia de forma isolada ou mesmo em conjunto, para determinar o nível de segurança desta aplicação.

Objetivos secundários:

- avaliar, por meio de revisão de literatura, a resposta das células neoplásicas de cabeça e pescoço, à aplicação de dexametasona;
 - avaliar se a aplicação da dexametasona é danosa às células neoplásicas,
 - avaliar se a aplicação da dexametasona induz a proliferação celular neoplásica,
 - avaliar se a aplicação da dexametasona é inerte para as células neoplásicas de tumores da cabeça e pescoço.
- avaliar, por meio de revisão de literatura, a resposta das células neoplásicas de cabeça e pescoço, à aplicação de laserterapia;
 - avaliar se a aplicação da laserterapia é danosa às células neoplásicas,
 - avaliar se a aplicação da laserterapia induz a proliferação celular neoplásica,
 - avaliar se a aplicação da laserterapia é inerte para as células neoplásicas de tumores da cabeça e pescoço.

- avaliar, por meio de revisão de literatura, a resposta das células neoplásicas de cabeça e pescoço, à aplicação de ozonioterapia;
 - avaliar se a aplicação da ozonioterapia a é danosa às células neoplásicas,
 - avaliar se a aplicação da ozonioterapia induz a proliferação celular neoplásica,
 - avaliar se a aplicação da ozonioterapia é inerte para as células neoplásicas de tumores da cabeça e pescoço.
- avaliar, se há, na literatura, elementos que possam responder aos questionamentos apresentados neste estudo.

3. METODOLOGIA

Pesquisa inicial:

Estudo desenvolvido através de uma revisão de escopo da literatura relacionando o uso e efeitos de terapêuticas com dexametasona, fotobiomodulação e ozonioterapia em células neoplásicas de cabeça e pescoço.

As pesquisas foram realizadas nas plataformas "Google Scholar", "Pubmed", "Scielo", "CAPES" e "LILACS", seguindo os critérios de inclusão e exclusão pré estabelecidos.

Inicialmente foram realizadas buscas com palavras chave as quais incluíam as três terapêuticas na mesma busca, porém não foram obtidos artigos de relevância o suficientes ou artigos os quais se relacionavam à pergunta da pesquisa. Por este motivo, optou-se por realizar a pesquisa pelas três terapêuticas em separado, com o uso das palavras chave:

- ➔ "("Head and Neck Neoplasms"[Mesh] OR "Head and Neck Neoplasm" OR "Cancer of Head and Neck" OR "Head and Neck Cancer" OR "Cancer of the Head and Neck" OR "Oral cancer") AND (("Laser Therapy"[Mesh]) OR "Low-level laser therapy" OR "PDT" OR "PBMT") AND ("adverse effects" [Subheading] OR "adverse effects" OR "side effects") AND (oral medicine)",,("Head and Neck Neoplasms"[MeSH Terms] OR "Head and Neck Neoplasm"[All Fields] OR "Cancer of Head and Neck"[All Fields] OR "Head and Neck Cancer"[All Fields] OR "Cancer of the Head and Neck"[All Fields] OR "Oral cancer"[All Fields]) AND ("Laser Therapy"[MeSH Terms] OR "Low-level laser therapy"[All Fields] OR "PDT"[All Fields] OR "PBMT"[All Fields]) AND ("adverse effects"[MeSH Subheading] OR "adverse effects"[All Fields] OR "side effects"[All Fields]) AND ("oral medicine"[MeSH Terms] OR ("oral"[All Fields] AND "medicine"[All Fields]) OR "oral medicine"[All Fields])"
- ➔ "("Head and Neck Neoplasms"[Mesh] OR "Head and Neck Neoplasm" OR "Cancer of Head and Neck" OR "Head and Neck Cancer" OR "Cancer of the Head and Neck" OR "Oral cancer") AND ("Ozone"[Mesh]) OR "ozonated water" OR "ozonated oil" OR

""Ozone/therapeutic use""[Mesh] AND (oral medicine)",,,"(((""Head and Neck Neoplasms""[MeSH Terms] OR ""Head and Neck Neoplasm""[All Fields] OR ""Cancer of Head and Neck""[All Fields] OR ""Head and Neck Cancer""[All Fields] OR ""Cancer of the Head and Neck""[All Fields] OR ""Oral cancer""[All Fields]) AND ""Ozone""[MeSH Terms]) OR ""ozonated water""[All Fields] OR ""ozonated oil""[All Fields] OR ""ozone/therapeutic use""[MeSH Terms]) AND (""oral medicine""[MeSH Terms] OR (""oral""[All Fields] AND ""medicine""[All Fields]) OR ""oral medicine""[All Fields])"

→ (""Head and Neck Neoplasms""[Mesh] OR ""Head and Neck Neoplasm"" OR ""Cancer of Head and Neck"" OR ""Head and Neck Cancer"" OR ""Cancer of the Head and Neck"" OR ""Oral cancer"" AND (""topical""[All Fields] OR ""topically""[All Fields] OR ""topicals""[All Fields]) AND (""dexamethason""[All Fields] OR ""dexamethasone""[MeSH Terms] OR ""dexamethasone""[All Fields] OR ""dexamethasone s""[All Fields] OR ""dexamethasones""[All Fields]) OR ""Dexamethasone/adverse effects""[Mesh] AND (oral medicine)",,,"(((""Head and Neck Neoplasms""[MeSH Terms] OR ""Head and Neck Neoplasm""[All Fields] OR ""Cancer of Head and Neck""[All Fields] OR ""Head and Neck Cancer""[All Fields] OR ""Cancer of the Head and Neck""[All Fields] OR ""Oral cancer""[All Fields]) AND (""topical""[All Fields] OR ""topically""[All Fields] OR ""topicals""[All Fields]) AND (""dexamethason""[All Fields] OR ""dexamethasone""[MeSH Terms] OR ""dexamethasone""[All Fields] OR ""dexamethasone s""[All Fields] OR ""dexamethasones""[All Fields])) OR ""dexamethasone/adverse effects""[MeSH Terms]) AND (""oral medicine""[MeSH Terms] OR (""oral""[All Fields] AND ""medicine""[All Fields]) OR ""oral medicine""[All Fields])".

Nas plataformas "Google Scholar", "Pubmed", "SciELO", "CAPES" e "LILACS", seguindo os critérios de inclusão e exclusão pré estabelecidos.

Crêterios de Inclusão/Exclusão:

a. INCLUSÃO

- i. Estudos quanto   aplica o direta dessas terapêuticas em células neoplásicas,
- ii. Estudos experimentais com células neoplásicas oriundas de tumores da região da cabeça e pescoço,
- iii. Estudos quanto ao efeito dessas terapêuticas em pacientes com Câncer de Cabeça e Pescoço,
- iv. Estudos em qualquer idioma,
- v. Estudos relacionados ao uso dessas terapêuticas em pacientes oncológicos.

b. EXCLUSÃO

- i. Relatos e séries de casos,
- ii. Estudos em modelos animais,
- iii. Estudos clínicos não randomizados,
- iv. Estudos clínicos randomizados em pacientes oncológicos que não de cabeça e pescoço,
- v. Estudos clínicos randomizados em pacientes oncológicos que não possuam relação com a cavidade oral,
- vi. Estudos incompletos,
- vii. Estudos em fase de projeto ou ainda sem resultados,
- viii. Estudos cujo foco não correspondesse à questão de pesquisa.

Revisão do texto completo:

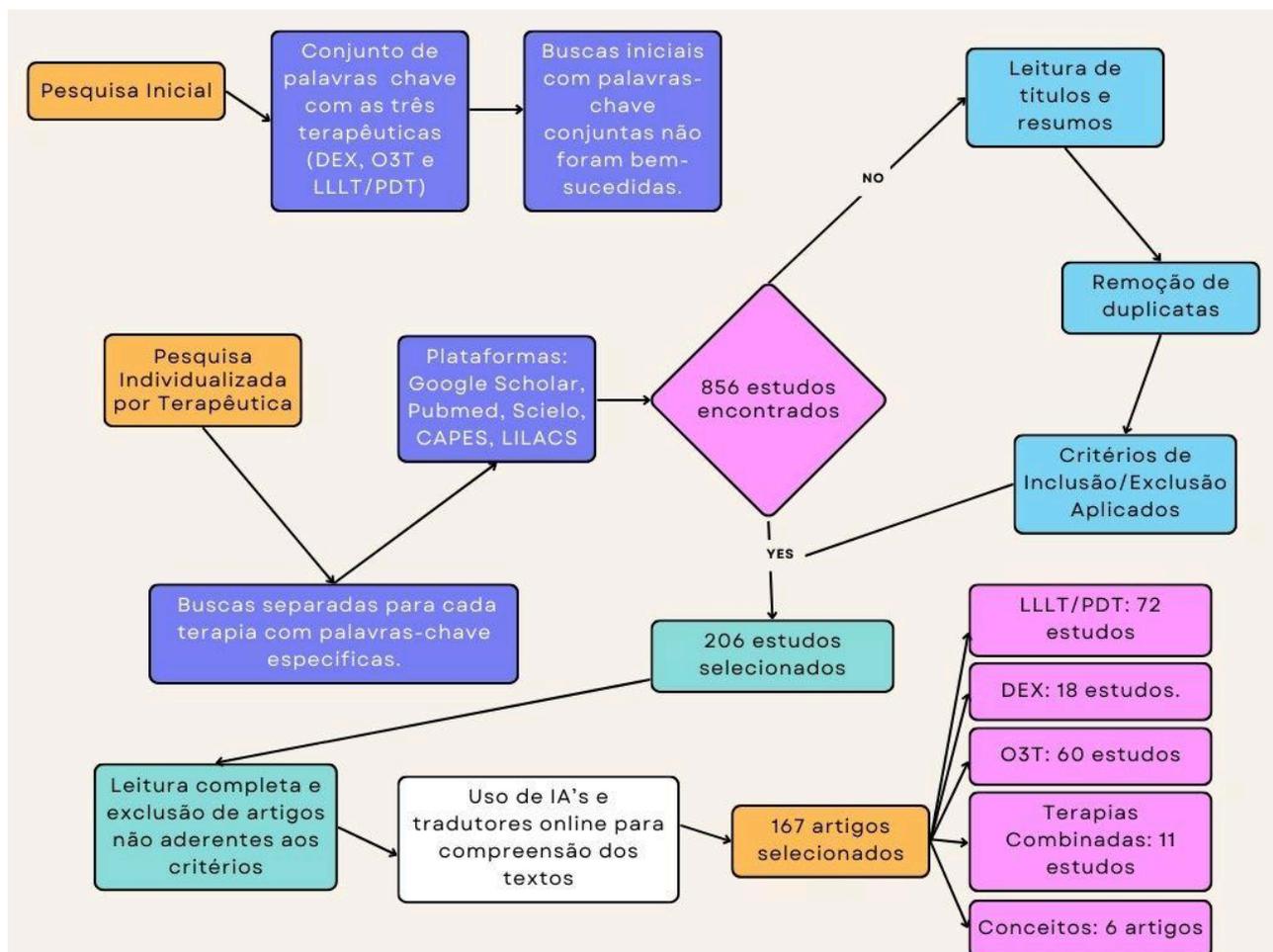
Após a triagem inicial, foi realizada leitura completa dos textos. Novamente, foi realizada a exclusão de artigos que não atendiam aos critérios de inclusão.

4. RESULTADOS

Triagem por Título e Resumo:

Foram obtidos no total 856 estudos, dos quais foram selecionados 206 após leitura de títulos e resumos. A busca por palavras chave foi realizada por duas pesquisadoras (TAD e RQ) nos meses de setembro e outubro de 2023. Posteriormente uma única pesquisadora realizou a triagem por títulos e resumos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Após a triagem inicial, os artigos foram lidos por completo, sendo removidos aqueles que não atendiam aos critérios de inclusão e exclusão. Ao final, foram selecionados 167 artigos. Destes, 72 estudos eram sobre laserterapia, 18 sobre dexametasona, 60 sobre ozonioterapia e 11 sobre duas ou mais dessas terapias combinadas, e foram incluídos 6 artigos para contextualização e conceitos.

Figura 1: Fluxograma da abordagem metodológica de seleção dos artigos



Para os artigos que atendem aos seus critérios de inclusão, foi feita a extração dos dados relevantes e a categorização dos artigos incluídos em temas ou tópicos com base no foco desta revisão de escopo.

Foram utilizadas as plataformas “Google tradutor”, “Zotero”, “Chat GPT” e “Canva” para compilação, processamento e análise dos dados e resultados obtidos.

Sinterização dos resultados:

Figura 2 : Número de artigos/estudos divididos por país de publicação

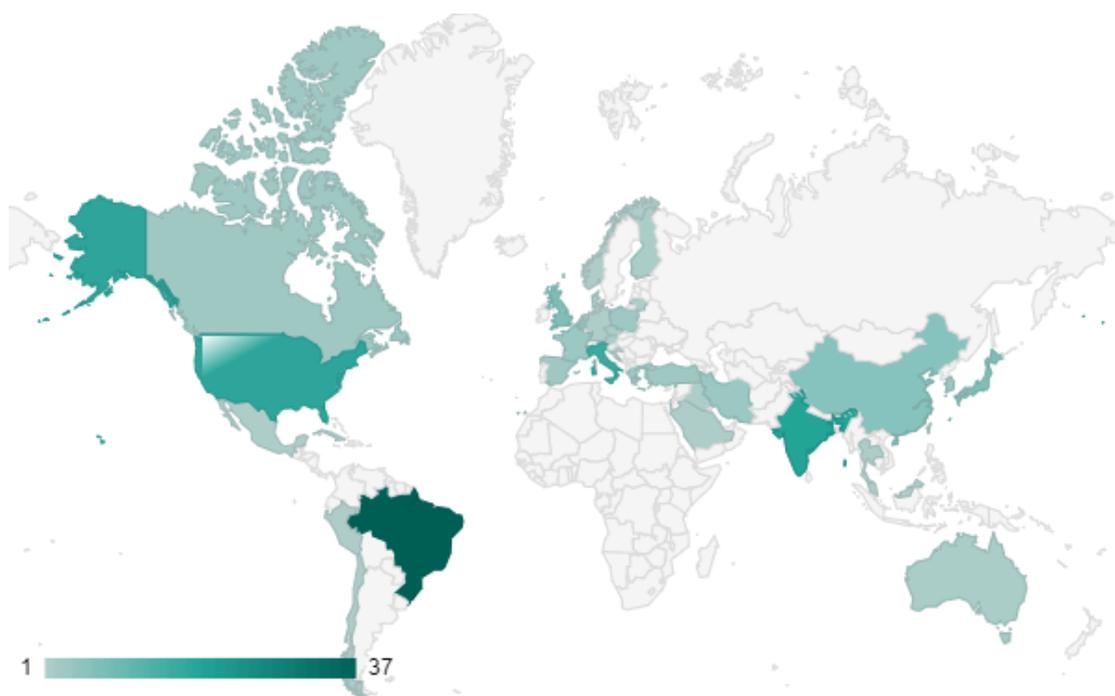


Figura 2. Os números absolutos por país foram: 1 artigo (Noruega, Lituânia, Singapura, Alemanha, Tailândia, Iraque, Croácia, Malásia, Cuba Dinamarca, Áustria, México, Chile, Peru e Israel), 2 artigos (Austrália, Finlândia, República Tcheca, Taiwan e Holanda), 3 artigos (Turquia, Grécia, Canadá, Espanha e Polônia), 4 artigos (Irã, Bélgica, França e Coréia do Sul), 6 artigos (China), 7 artigos (Reino Unido e Japão), 16 artigos (Itália), 18 artigos (Estados Unidos da América), 19 artigos (Índia) e 37 artigos (Brasil).

Tabela 1: Total de estudos incluídos, separados por terapêutica abordada

Terapêutica	Total
Ozonio e Dexametasona	1
Laser, Ozonio e Dexametasona	1
Laser e Dexametasona	3
Laser e Ozonio	6
Conceitual	6
Dexametasona	18
Ozônio	60
Laserterapia/PDT	72

Tabela 2: Total de estudos incluídos, separados por tipos de estudo

Tipo de Estudo	Total
Ensaio Clínico	45
Revisão de Literatura	85
Capítulo de livro/Carta/Legislação	6
In Vitro	29
Estudo Epidemiológico	2

Tabela 3: Resultado da análise dos artigos quanto a efeitos adversos ou não desejados e efeitos em células neoplásicas

Tipo de terapia	Nº de trabalhos incluídos	País com maior nº de publicações	Nº de trabalhos que abordam o uso das terapêuticas em células malignas	Nº de trabalhos favoráveis ao uso das terapêuticas em células malignas	Nº de trabalhos não favoráveis ao uso das terapêuticas em células malignas	Nº de trabalhos inconclusivos ao uso das terapêuticas em células malignas	Total de trabalhos que abordam efeitos adversos ou não desejados
Laser (LLLT)	56	Brasil (23)	19	5	2	12	29
Laser (PDT)	15	Brasil (3)	13	13	0	0	13
Dexametasona (DEX)	18	EUA (3)	9	4	2	3	16
Ozonioterapia (O3T)	60	Itália (9)	8	5	0	3	41
Terapias Combinadas	11	Índia (3) e Itália (3)	3	0	0	3	7

Gráfico 2: Contagem de Estudos da dexametasona por Tipo de Estudo

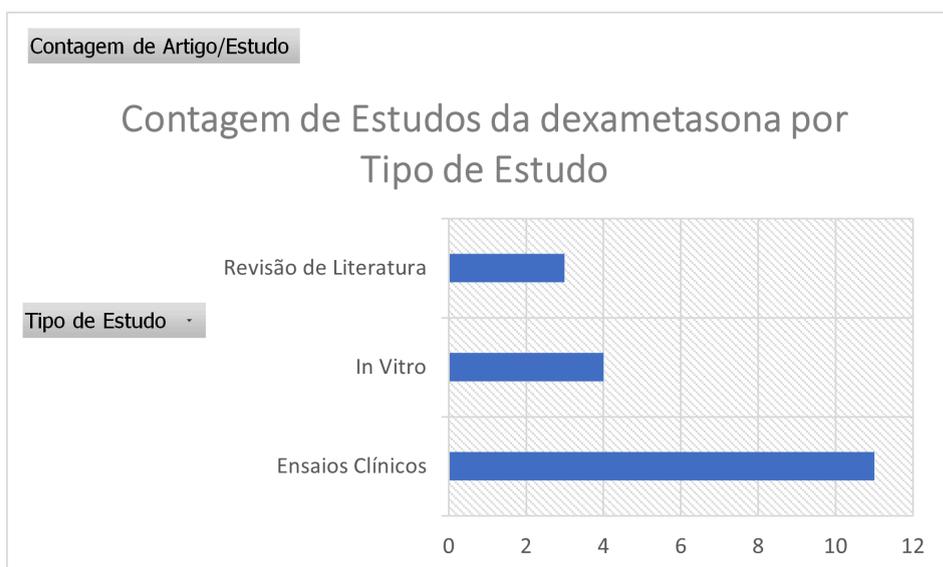


Gráfico 3: Contagem de estudos quanto a PDT divididos por Tipo de Estudo

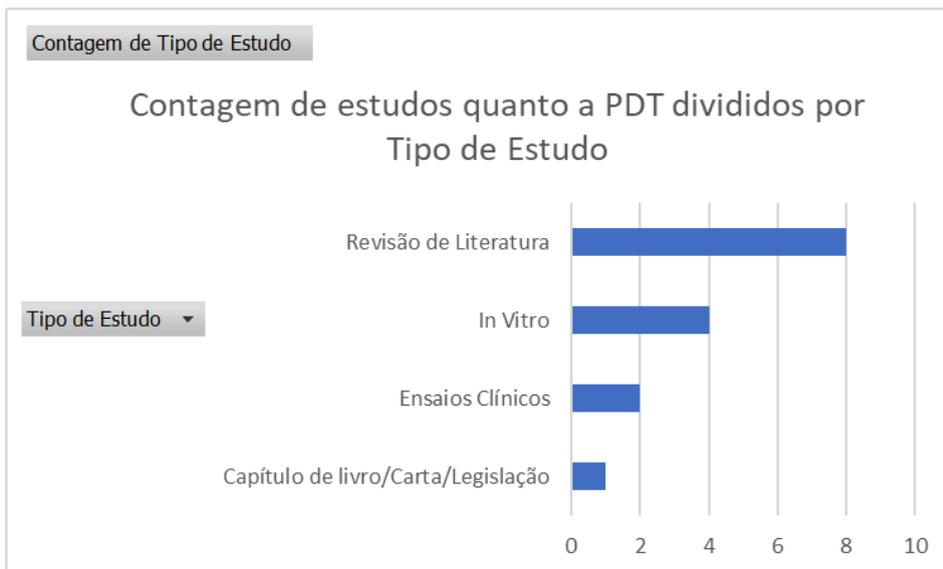


Gráfico 4: Contagem de estudos quanto a LLLT divididos por Tipo de Estudo

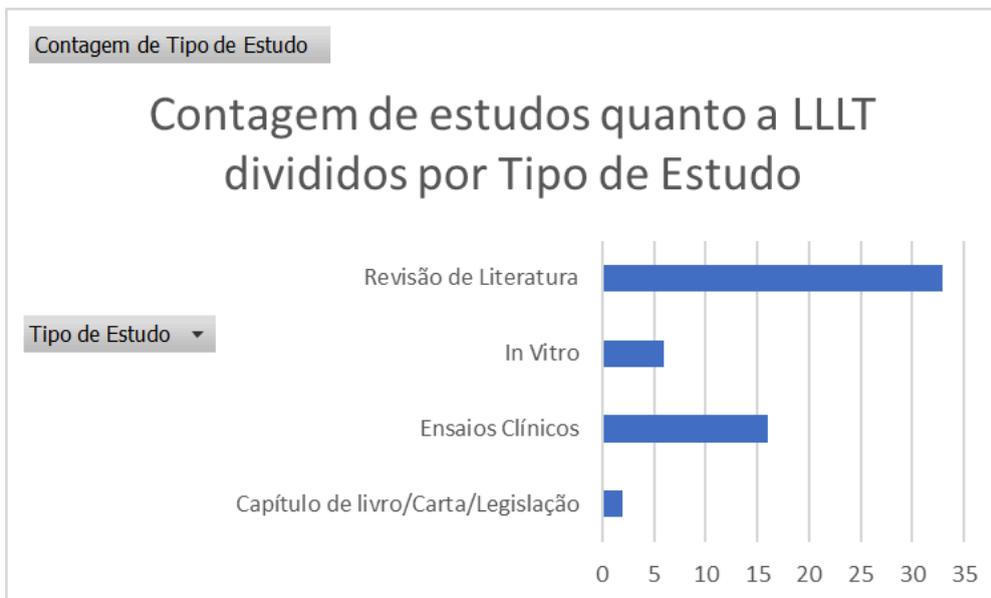
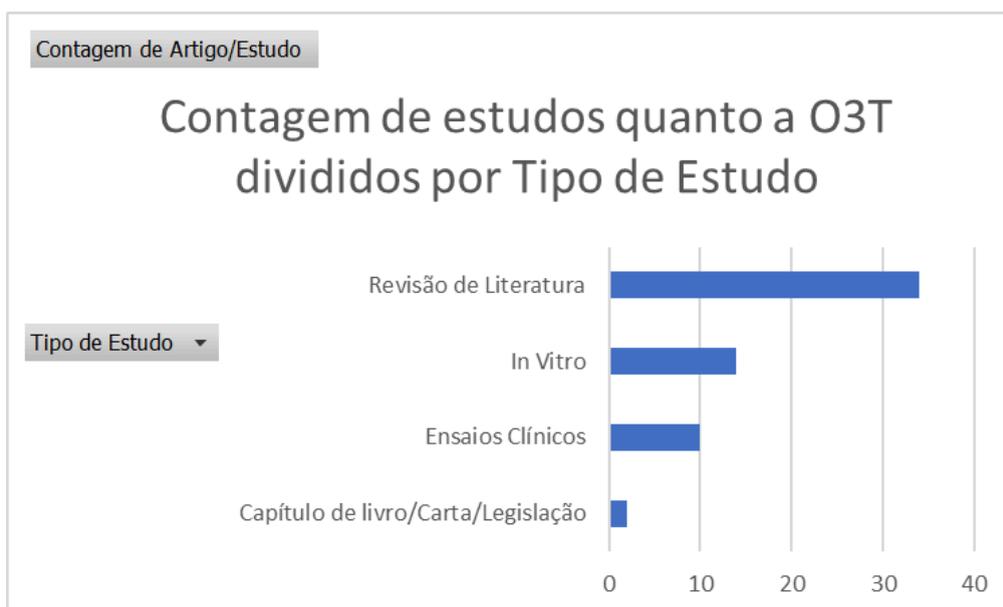


Gráfico 5: Contagem de estudos quanto a O3T divididos por Tipo de Estudo



5. DISCUSSÃO

Com base na revisão de escopo da literatura, os resultados obtidos sugerem que as modalidades terapêuticas em questão - ozonioterapia, laserterapia e dexametasona - possuem diferentes interações com células neoplásicas na cavidade oral. Nesse sentido, os resultados serão divididos em tópicos por modalidade.

1. Dexametasona

Embora os estudos analisados não forneçam informações específicas sobre o mecanismo de ação da dexametasona em células neoplásicas de cabeça e pescoço, geralmente, a dexametasona, um glicocorticoide, atua modulando a expressão gênica e suprimindo a resposta imune e inflamatória. Ela pode inibir a síntese de, metaloproteinases, prostaglandinas e leucotrienos, reduzindo a inflamação. (Beppu et al., 2002)

O papel das Metaloproteinases de Matriz (MMPs) em Câncer de Boca e CCP tem sido amplamente estudado. MMP-2 e MMP-9, por exemplo, estão associadas à invasão e metástase do câncer. Além disso, o fator nuclear kappa B (NF-κB) desempenha um papel na expressão de MMPs, e a inibição de NF-κB pode reduzir a expressão de MMP-9 e migração celular no carcinoma espinocelular oral. Dexametasona e Interleucina 4 (IL-4) também suprimem a ativação do NF-κB, reduzindo MMP-9 e uPA, potencialmente inibindo a invasão tumoral (Beppu et al., 2002).

Em um contexto de terapia oncológica, a dexametasona pode ser usada para aliviar o edema cerebral causado por tumores e para tratar náuseas induzidas pela quimioterapia. Seu efeito sobre as células neoplásicas pode variar dependendo do tipo de tumor e do contexto terapêutico. (Chung et al., 2011; Ithimakin et al., 2020; Jones et al., 1991; Kang et al., 2015; Roila et al., 2015; Ruhlmann et al., 2016; Weissman et al., 1991)

Por exemplo, no Carcinoma Medular da Tireoide (CMT), que tem uma taxa limitada de sobrevivência após a excisão cirúrgica, a dexametasona tem se mostrado eficaz na inibição do crescimento de células de CMT, induzindo parada do ciclo celular, aumentando a apoptose e afetando vias de sinalização como AKT e ERK1/2 (Chung et al., 2011). Além disso, terapia anti-NF- κ B pode reduzir a invasividade do tumor no CMT (Chung et al., 2011).

Quando se trata do impacto da dexametasona na imunoterapia para lesões intracranianas, é importante notar que a dexametasona afeta negativamente a via co-estimulatória do CD28, inibindo a proliferação e diferenciação de células T (Weissman et al., 1991). No entanto, um anticorpo neutralizante de CTLA-4 pode superar essa inibição (Giles et al., 2018). Corticosteróides, como a dexametasona, também regulam PD-1 e CTLA-4, afetando a imunidade antitumoral (Giles et al., 2018).

Em relação ao uso de esteroides em cuidados paliativos, estudos indicam que eles podem oferecer benefícios superiores aos efeitos colaterais, desde que sejam usados de acordo com as diretrizes (Hardy et al., 2001). No entanto, a melhora de sintomas inespecíficos não tem eficácia conclusiva (Hardy et al., 2001).

No contexto do controle de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia, estudos comparam a eficácia entre ondansetron, dexametasona e outros medicamentos em diferentes situações (Ithimakin et al., 2020; Jones et al., 1991; Kang et al., 2015; Ruhlmann et al., 2016). Ondansetrona e dexametasona mostram eficácia contra êmese aguda e tardia, mas com diferenças nas taxas de resposta e náusea tardia (Ithimakin et al., 2020; Jones et al., 1991; Kang et al., 2015).

Aprepitanto em combinação com ondansetrona e dexametasona tem se mostrado eficaz na prevenção de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia em crianças (Kang et al., 2015).

Para pacientes com câncer de cabeça e pescoço com reconstrução microvascular, a dexametasona não forneceu benefícios significativos, e mais complicações, especialmente infecções, foram observadas (Kainulainen et al., 2017).

Bortezomibe, em combinação com melfalano e dexametasona, é eficaz no tratamento de Amiloidose AL, proporcionando melhores respostas e sobrevida (Kastritis et al., 2020).

Metadona epidural, com ou sem dexametasona, alivia a dor relacionada ao câncer dose-dependente e melhora a qualidade de vida (Lauretti et al., 2013).

Enxaguatórios bucais contendo lidocaína, dexametasona e vitamina B12 têm mostrado efeito positivo na prevenção da mucosite oral em pacientes com carcinoma nasofaríngeo (Li et al., 2023). Porém, outros artigos mostram resultados contraditórios sobre a eficácia da abordagem de corticosteróides na prevenção e tratamento da mucosite oral induzida por tratamentos oncológicos (Nicolatou-Galitis et al., 2013; Thornton et al., 2022).

No contexto da interação entre dexametasona e paclitaxel em adenocarcinoma pulmonar, dexametasona inibe a atividade citotóxica do paclitaxel, mostrando um efeito antagônico (Morita et al., 2007).

Por fim, fosaprepitanto, em combinação com palonosetron e dexametasona, reduz significativamente a êmese sustentada em pacientes com câncer cervical (Ruhlmann et al., 2016).

Os estudos incluídos nesta revisão não abordam diretamente os efeitos da dexametasona sobre áreas tumorais na cavidade oral. Os que correlacionam a DEX com o CCP, 4 dos 9 artigos não recomendam seu uso e 3 foram inconclusivos (Tabela 3). Portanto, não é possível fornecer uma síntese específica sobre os resultados da dexametasona com base nas informações disponíveis nos estudos incluídos nesta pesquisa ou recomendar seu uso em pacientes com CCP.

A análise geral dos dados quanto à dexametasona revelou que a aplicação de dexametasona não parece ser danosa às células neoplásicas, nem induzir proliferação celular. Porém, seu uso sistêmico pode gerar efeitos colaterais danosos ao paciente, devendo ser ponderado os riscos e benefícios.

2. Laserterapia

Os resultados para a laserterapia são mais complexos. Enquanto alguns estudos demonstram sua segurança, outros indicam um possível risco de proliferação celular. Dentre suas formas de aplicação, nesta revisão foram divididas de duas formas, em Laserterapia de Baixa Potência (LLLT), a qual inclui a fotobiomodulação (FBM/FBMT), e em Terapia Fotodinâmica (PDT ou TFD).

A PDT envolve o uso de um agente fotossensível ou fotossensibilizador (PS) e uma fonte de luz de comprimento de onda específico. Após a absorção de luz, o PS é promovido a um estado excitado e, em seguida, a um estado triplo altamente energizado. As moléculas no estado excitado tripleto podem emitir luz (fosforescência) ou induzir reações adicionais, nas quais o oxigênio é necessário. Esses processos levam à destruição de células tumorais, dano à vasculatura tumoral e ativação da resposta imune. Assim, a PDT causa destruição direta das células tumorais e dano à vasculatura tumoral, causando eritema, formação de trombo e subsequente morte tumoral (Ferreira-Strixino & Debeve, 2015; Figueira & Veltrini, 2017; Ramsay et al., 2021; Saberi et al., 2022).

Vários estudos exploraram a eficácia de diferentes fotossensibilizadores e fontes de luz na PDT. Alguns resultados mostraram promessas em relação ao uso de ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) e fontes de luz LED (Ahn et al., 2016; Figueira & Veltrini, 2017) e o uso do extrato da flor de *Buddleja officinalis* (BO), na PDT (Cho et al., 2018). Resultados indicam que esses agentes podem ser eficazes na indução da morte celular, com menos efeitos colaterais do que alguns tratamentos convencionais.

A combinação de tratamentos, como a combinação de ALA-PDT e doxíciclina no tratamento de tumores malignos também se mostra promissor. No tratamento de tumores malignos da bainha dos nervos periféricos (MPNST), o tratamento combinado demonstrou eficácia sinérgica, sugerindo uma estratégia potencial para cânceres desafiadores (Lee et al., 2017).

A PDT tem sido promissora no tratamento de lesões superficiais precoces na cabeça e pescoço, com uma taxa de 52% de cura da mucosite grau 3 em algumas semanas em um ensaio de fase 1. Além disso, houve uma taxa de resposta completa de 69% em 3 meses em pacientes com displasia de alto grau, carcinoma in situ ou carcinoma espinoelular microinvasivo. Isso sugere que a PDT pode ser eficaz para lesões precoces (Ahn et al., 2016).

Não apenas em lesões malignas, mas a PDT parece ser uma opção valiosa no tratamento de Distúrbios Oraís Potencialmente Malignos (PMDs), com altas taxas de remissão completa, especialmente para lesões orais de baixo risco, com mínima morbidade (Andreadis et al., 2020; Chau et al., 2017; Figueira & Veltrini, 2017; Jerjes et al., 2012; Meulemans et al., 2019; Saini & Poh, 2013).

Dentre os desafios e limitações da terapia fotodinâmica, estão a necessidade de uma localização acessível do tumor, a especificidade ideal do fotossensibilizador, a dificuldade em prever o risco de desenvolvimento maligno das lesões, a profundidade de penetração limitada da luz, a fototoxicidade, entre outros (Ferreira-Strixino & Debeve, 2015; Saini & Poh, 2013). Esses resultados enfatizam a importância de mais pesquisas para superar essas limitações.

No uso da PDT como terapia antineoplásica, foram citados vários efeitos adversos e reações não desejadas associados, incluindo mucosite, odinofagia, alteração de voz, reações de fotossensibilidade, sepse, eritema leve ou moderado, edema, bloqueio das vias aéreas, bolhas, crostas hemorrágicas, dor localizada, sensação de queimação, fistula local, ulceração, infecção secundária, e outros. Esses resultados indicam a importância de considerar os efeitos colaterais ao avaliar a viabilidade da PDT como tratamento (Ahn et al., 2016; Andreadis et al., 2020; Cho et al., 2018; Ferreira-Strixino & Debeve, 2015; Figueira & Veltrini, 2017; Ibarra et al., 2022; Jerjes et al., 2012; Meulemans et al., 2019; Ramsay et al., 2021; Shih et al., 2021; Yao et al., 2021).

Dos estudos que utilizaram a PDT sobre células neoplásicas, 100% recomendam seu uso (Tabela 3) não apenas como terapia adjuvante ao tratamento antineoplásico, como também podendo ser a terapia antineoplásica de escolha dependendo do caso do paciente (ver anexo 2).

Os estudos frisam a necessidade de mais pesquisas, protocolos padronizados, acompanhamentos de longo prazo e ensaios clínicos randomizados para estabelecer a eficácia da PDT em várias condições, incluindo câncer de cabeça e pescoço mais avançados e PMDs.

A Terapia a Laser de Baixa Intensidade (LLLT) é uma abordagem terapêutica que utiliza luz laser de baixa potência para estimular uma série de efeitos bioquímicos e celulares benéficos nos tecidos biológicos. Esses efeitos têm sido amplamente estudados e aplicados em diversas áreas da

medicina e odontologia, proporcionando uma variedade de benefícios terapêuticos (Zecha, Raber-Durlacher, Nair, Epstein, Elad, et al., 2016).

A LLLT envolve a aplicação de luz laser de baixa intensidade em tecidos biológicos. Essa luz é de baixa potência e não causa calor nos tecidos. A luz laser é absorvida pelas células dos tecidos alvo, principalmente pela mitocôndria celular, que contém cromóforos (como a citocromo-oxidase) sensíveis à luz. A absorção da luz pelas mitocôndrias desencadeia uma série de eventos bioquímicos e celulares que afetam o metabolismo celular (Hanna et al., 2020).

Um dos principais efeitos da LLLT é o aumento na produção de adenosina trifosfato (ATP), que é a principal fonte de energia celular. A absorção da luz laser pelas mitocôndrias estimula a síntese de ATP, acelerando assim o metabolismo celular. Esse aumento na produção de energia é fundamental para a reparação de tecidos danificados, tornando a LLLT uma ferramenta valiosa na aceleração da cicatrização de feridas (Zecha, Raber-Durlacher, Nair, Epstein, Sonis, et al., 2016).

Além disso, a LLLT demonstrou ter a capacidade de reduzir a inflamação nos tecidos. Isso ocorre através da modulação da liberação de citocinas pró-inflamatórias, que desempenham um papel crucial na resposta inflamatória do corpo. A capacidade da LLLT de controlar a inflamação torna-a eficaz no alívio da dor e na redução do desconforto associado a condições inflamatórias (de Pauli Paglioni et al., 2019).

Outro efeito importante da LLLT é o estímulo à síntese de colágeno, uma proteína fundamental na cicatrização de feridas e na manutenção da integridade dos tecidos. A produção de colágeno é essencial para a regeneração e reparação adequadas dos tecidos, tornando a LLLT uma opção terapêutica valiosa em procedimentos de regeneração tecidual (Schartinger et al., 2012).

Além desses efeitos, a LLLT também demonstrou ter propriedades analgésicas, reduzindo a dor ao bloquear a condução de sinais de dor nas fibras nervosas. Isso torna a terapia a laser uma opção eficaz no alívio da dor crônica e aguda (de Pauli Paglioni et al., 2019).

Outro benefício da LLLT é a melhoria na circulação sanguínea local. A terapia com laser de baixa intensidade pode dilatar os vasos sanguíneos, aumentando assim o fluxo sanguíneo para a área tratada. Isso ajuda na entrega de oxigênio e nutrientes aos tecidos, acelerando ainda mais o processo de cicatrização e regeneração (Sonis et al., 2016).

É importante destacar que a eficácia da LLLT pode variar dependendo de vários fatores, como o tipo de laser utilizado, sua potência, a duração do tratamento e a condição médica específica do paciente. Portanto, é fundamental que a terapia a laser de baixa intensidade seja administrada por profissionais devidamente treinados, levando em consideração as características individuais do paciente e a natureza da condição clínica a ser tratada (da Silva et al., 2020; de Lima et al., 2020; Labrosse et al., 2022; Peralta-Mamani et al., 2019).

Dentre os riscos da LLLT é observada expressão aumentada de VEGF, indicando um possível risco de angiogênese aumentada. Além disso, a expressão de IL-6 está elevada, sugerindo

aumento da inflamação (Mansourian et al., 2022). As vias ativadas pelo laser, TGF- β 1, PI3K/mTOR, survivina, HSP-90 e ativação de MMP estão associadas ao crescimento tumoral e à radiorresistência, o que pode aumentar o risco de proliferação tumoral (Sonis et al., 2016). A LLLT pode aumentar a proliferação celular em células de CECP (carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço) através da ativação de AKT através da via PI3K e da via de sinalização RTK/PKCs (Bamps et al., 2018). Há a possibilidade de o laser estimular a proliferação de células cancerosas, através da alteração da expressão de proteínas relacionadas à proliferação e migração celular, como a ciclina D1, E-caderina, β -catenina e a proteína ERK, que é uma via pró-sobrevivência importante para a proliferação celular, porém mais estudos precisam ser realizados para saber a reação de outras vias de sinalização e como funcionaria a aplicação conjunta da LLLT com outras terapias (Bamps et al., 2018; Xavier et al., 2023).

Os efeitos adversos da LLLT foram relatados como risco de fadiga, irritação ocular e danos na retina na ausência de óculos de segurança (recomendado tanto para pacientes quanto para aplicadores de LLLT) (Arora et al., 2008; Matasci, 2019), risco de parestesia (de Pauli Paglioni et al., 2019), lesões térmicas (principalmente em peles mais pigmentadas) e lesões vasculares (Bensadoun, 2018; Gobbo et al., 2023; Wen et al., 2023; Zecha, Raber-Durlacher, Nair, Epstein, Sonis, et al., 2016).

A LLLT demonstrou eficácia na prevenção da mucosite oral em pacientes com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço submetidos à quimioterapia e radioterapia. Ela reduziu significativamente a incidência de mucosite oral, a dor intensa e a necessidade de analgésicos narcóticos. Isso sugere um efeito benéfico da LLLT na proteção das células da mucosa oral contra os efeitos adversos da quimiorradioterapia (Antunes et al., 2013; Peng et al., 2017; Soares et al., 2018).

A LLLT acelera a cicatrização de feridas e possui efeitos anti-inflamatórios, prevenindo a progressão da mucosite. Isso implica que a LLLT pode melhorar a regeneração celular e reduzir a inflamação em tecidos danificados pela radioterapia (Wen et al., 2023).

Em células do carcinoma espinocelular oral, a LLLT mostrou reduzir o potencial osteoclastogênico, sugerindo um efeito modulador nas vias e moléculas de sinalização que regulam a osteoclastogênese (Dias Schalch et al., 2016).

Apesar dos resultados positivos, 12 dos 19 estudos (Tabela 3) que abordam o uso dessa terapêutica em células neoplásicas, não recomendam seu uso direto em áreas tumorais por declarar a literatura e resultados obtidos ainda “incertos” quanto aos reais efeitos nos tumores malignos, com boa parte desses estudos se tratando de revisões de literatura (da Silva et al., 2020; Elad et al., 2020; Hanna et al., 2020; Labrosse et al., 2022; Matasci, 2019; Sonis et al., 2016; Wen et al., 2023; Xavier et al., 2023; Zadik, 2019; Zecha, Raber-Durlacher, Nair, Epstein, Elad, et al., 2016; Zecha, Raber-Durlacher, Nair, Epstein, Sonis, et al., 2016). Desta forma há a necessidade de mais pesquisas

para determinar as variáveis ideais de tratamento e entender completamente os mecanismos subjacentes da terapia a laser.

Os estudos analisados fornecem evidências mistas sobre os efeitos da LLLT e PBM em células malignas. Enquanto alguns estudos mostram efeitos benéficos como a diminuição da viabilidade de células cancerígenas e a prevenção de mucosite oral (Antunes et al., 2013; Dias Schalch et al., 2016; Ibarra et al., 2021; Kuhn-Dall'Magro et al., 2022; Schartinger et al., 2012), outros alertam para possíveis efeitos adversos, como aumento da proliferação celular e angiogênese em células tumorais (Bamps et al., 2018; Mansourian et al., 2022; Matsuo et al., 2019). Isso evidencia a complexidade dos efeitos biológicos da LLLT e PBM e a necessidade de mais pesquisas para otimizar seu uso em contextos clínicos, especialmente em pacientes oncológicos.

Isso sugere que a LLLT/PBM deve ser usada com cautela, e mais estudos são necessários para compreender completamente seus efeitos em células neoplásicas.

3. Ozonioterapia

O ozônio tem ganhado destaque na odontologia devido aos seus efeitos promissores na saúde bucal. Estudos têm demonstrado que o ozônio é eficaz contra uma variedade de microorganismos, incluindo vírus, fungos e bactérias gram-positivas e gram-negativas, tornando-o uma opção atraente para mais de 50 processos patológicos na área odontológica (Almaz & Sönmez, 2015; Azarpazhooh & Limeback, 2008; Brito Júnior et al., 2022; Durgopal & Shetty, 2022; Faria et al., 2006; Khatri et al., 2015; Koyama et al., 2015; Nagayoshi et al., 2004).

A aplicação da ozonioterapia tem sido investigada em várias frentes, desde suas propriedades anti-sépticas e desinfetantes até seus efeitos na regeneração óssea e tecidos moles (Alpan, 2018). Pesquisas revelaram que o uso do ozônio pode aumentar a área óssea total e a contagem de osteoblastos, o que pode ser benéfico em procedimentos odontológicos específicos. No entanto, é importante destacar que a terapia com ozônio não está isenta de efeitos adversos, como irritação das vias aéreas superiores, broncoconstrição, rinite, tosse, dor de cabeça, vômito e até mesmo hematomas pulmonares (Alpan, 2018).

Além do seu uso na odontologia, a ozonioterapia também encontra aplicação no campo médico, tanto topicamente para a cicatrização de feridas quanto por via intravenosa para promover a defesa imunológica e a homeostase redox celular (Anzolin et al., 2020; Rowen, 2019). O óleo ozonizado, obtido pela reação do ozônio com ácidos graxos presentes em óleos vegetais, demonstrou eficácia no tratamento de condições inflamatórias (Bertuccio et al., 2023; Dharmavaram et al., 2015; Patel et al., 2012; Zerillo et al., 2022).

Apesar das evidências promissoras, é importante enfatizar a necessidade de ensaios clínicos randomizados e controlados bem desenhados para estabelecer a verdadeira eficácia do ozônio no tratamento da cárie, cicatrização de feridas, infecções e outras condições bucais. Avaliações de segurança indicam que o uso do Healozone, por exemplo, é geralmente seguro, mas os níveis de

ozônio devem ser monitorados cuidadosamente para evitar efeitos colaterais indesejados (Burke, 2012).

A ozonioterapia tem encontrado aplicações diversas na odontologia, desde o tratamento de cáries, infecções periodontais, endodontia, lesões virais e fúngicas orais até o manejo de lesões osteonecróticas e outras condições bucais e sistêmicas. Estudos *in vitro* e ensaios clínicos têm sido conduzidos para avaliar sua eficácia e segurança em diversas aplicações odontológicas (Alpan, 2018; Domb, 2014; Durgapal & Shetty, 2022; Suh et al., 2019).

Entretanto, além dos benefícios, foram observados efeitos adversos, como irritação do trato respiratório superior, má circulação, náuseas, vômitos, dor de cabeça, inchaço dos vasos sanguíneos, falta de ar, problemas cardíacos e epífora. Também foi destacado que o ozônio pode ter efeitos citotóxicos nas células epiteliais orais e nas células de fibroblastos gengivais, o que levanta preocupações sobre seu uso em determinados contextos odontológicos (Almaz & Sönmez, 2015; Alpan, 2018; Baysan & Lynch, 2005; Bertuccio et al., 2023; Durgapal & Shetty, 2022; Leon et al., 2022; Malik et al., 2020; Nogales et al., 2008; Patel et al., 2012; Romary et al., 2023; Sen & Sen, 2020; Suh et al., 2019). Porém, seus efeitos citotóxicos em fibroblastos, foi declarado leve, principalmente quando comparado com outros antissépticos bucais utilizados, como a clorexidina (Hayakumo et al., 2014; Kuška-Kiełbratowska et al., 2022; Lynch, 2009).

A terapia com ozônio tem o potencial de oferecer benefícios significativos na odontologia, desde o tratamento de condições bucais até a cicatrização de feridas. No entanto, é essencial conduzir mais pesquisas clínicas e estudos para avaliar sua eficácia e segurança de maneira abrangente. Enquanto isso, profissionais de saúde devem considerar cuidadosamente os prós e contras antes de adotar o ozônio como parte de seus protocolos de tratamento.

Quanto ao uso da ozonioterapia como adjuvante no tratamento do câncer, um dos artigos discute o potencial da ozonioterapia como tratamento adjuvante na oncoterapia, abordando seus efeitos diretos e indiretos nas células tumorais, e seus potenciais benefícios na modificação da hipóxia/isquemia tumoral (Clavo et al., 2018). Este artigo discute o uso potencial do ozônio como tratamento para o câncer. Estudos *in vitro* demonstraram que o ozônio induz efeitos celulares sem danificar as células normais dos tecidos, tornando-o uma alternativa viável à radioterapia e à quimioterapia. O efeito radiomimético do ozônio foi observado quando usado com alguns protocolos de radioterapia, e um efeito sinérgico foi observado quando usado com certos medicamentos quimioterápicos (Baeza-Noci & Pinto-Bonilla, 2021).

No entanto, nem todos os tumores são igualmente susceptíveis a estes potenciais tratamentos, e é necessária mais investigação pré-clínica para determinar as dosagens ótimas de ozônio para diferentes linhas celulares de câncer. Os estudos *in vivo* sobre a utilização do ozônio são limitados e são necessários mais estudos antes que os ensaios clínicos possam ser realizados (Baeza-Noci & Pinto-Bonilla, 2021).

Outro estudo foca especificamente no impacto da água ozonizada nas células do carcinoma hepatocelular (CHC), observando como isso afeta a proliferação, migração, invasão e os mecanismos moleculares relacionados. Os resultados indicam que a água ozonizada inibe a proliferação, migração e invasão de células CHC de maneira dependente da dose e do tempo. Especificamente, o tratamento da água ozonizada leva a alterações morfológicas nas células, redução do número de células e aumento das células da fase G1. Além disso, a água ozonizada inibe a expressão de proteínas associadas à transição epitelial-mesenquimal (EMT) e à degradação da matriz extracelular (MEC), como a vimentina e a metaloproteína de matriz-2 (MMP-2) (Tang et al., 2023).

O estudo sugere que a água ozonizada reduz as concentrações de citocinas, incluindo HMGB1, interleucina-6 (IL-6) e TNF- α , e promove o acúmulo de espécies reativas de oxigênio (ROS/ERO). Os efeitos inibitórios da água ozonizada nas células CHC envolvem a via de sinalização HMGB1/NF- κ B/STAT3, levando à diminuição da expressão de NF- κ B, p-NF- κ B, p-STAT3, IL-6 e HMGB1. As descobertas propõem um papel potencial para a água ozonizada na prevenção da invasão e metástase de células CHC, possivelmente através do seu impacto na inflamação e nas vias de sinalização. O estudo conclui sugerindo que a água ozonizada pode ser um tratamento promissor para o câncer de fígado (Tang et al., 2023).

Dos 60 estudos encontrados sobre a ozonioterapia, apenas 8 estudaram a relação ou aplicação direta desta terapia em células malignas (Tabela 3). Dos 8, 5 eram favoráveis, sendo 3 revisões de literatura, e 3 foram inconclusivos.

Infelizmente, esta pesquisa não fornece quantidade de estudos suficientes favoráveis ou contrários ao uso de ozônio em células neoplásicas, desta forma não é capaz de oferecer uma conclusão definitiva ou sugerir recomendações sobre a segurança deste tratamento em tais células.

Portanto, embora haja interesse na pesquisa sobre o uso do ozônio em células neoplásicas, é importante reconhecer a necessidade de mais estudos clínicos para avaliar sua eficácia e segurança. Como a terapia com ozônio em contextos oncológicos ainda está em fase de investigação, é essencial consultar profissionais de saúde e pesquisadores especializados para obter informações mais detalhadas e atualizadas.

Essas terapias (LLLT/PDT, DEX e O3) operam em níveis celulares e moleculares distintos, e seu uso conjunto ou isolado deve ser considerado cuidadosamente no contexto clínico, especialmente em pacientes com câncer.

6. LIMITAÇÕES

Dentre as limitações para a confecção deste trabalho, teve o prazo para conclusão, pois o mesmo foi realizado no último ano de residência em atenção oncológica, com prazo para entrega de trabalho final; o volume de trabalho realizado por uma única pesquisadora, o

que pode contar com falhas humanas (cansaço, vieses tendenciosos com base em opinião pessoal e vivências anteriores); a falta de artigos relacionando os temas em conjunto, bem como relacionando os temas com as células cancerosas de cabeça e pescoço em específico, na prática clínica; A falta de estudos relacionados ao tema com base nas vivências e práticas clínicas.

Há também a variabilidade nos protocolos de tratamento e nos tipos de células tumorais estudadas. Recomenda-se a realização de estudos clínicos mais amplos e controlados para confirmar a segurança e eficácia dessas modalidades terapêuticas em pacientes com neoplasias de cabeça e pescoço.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando os estudos analisados e minha vivência pessoal em práticas clínicas odontológicas no Hospital Universitário de Brasília (HUB), dentro da minha Residência Multiprofissional de Atenção Oncológica e Odontologia Hospitalar, posso levantar algumas considerações e entrelaçar os resultados obtidos com as minhas práticas clínicas.

Dos estudos apresentados, os que obtiveram maior resultado com apresentação clínica comprovada e validação científica para uso odontológico em pacientes com neoplasias malignas de cabeça e pescoço, foram aqueles relacionados à LLLT. Os artigos demonstram seus benefícios, segurança de uso e ainda que é possível utilizá-lo sobre células malignas sem comprometimento do tratamento oncológico do paciente com CCP ou piora do quadro oncológico, mesmo que não existam tantos estudos quanto a essa aplicação. Porém são necessários mais estudos para compreender exatamente os efeitos e relação da LLLT com as células neoplásicas de cabeça e pescoço e com as terapêuticas oncológicas.

Em minha prática clínica, quando utilizada a LLLT, foi observada uma melhora considerável das lesões de mucosite, radiodermatite, osteorradiationecrose, lesões potencialmente malignas (como Líquen Plano Oral, Pênfigo Oral e Leucoplasia), fibroses, dores orais e miofaciais, cáries e xerostomia. O que corrobora com o que foi verificado na literatura. Contudo, sempre era evitada a aplicação próximo à áreas tumorais, fazendo com que os efeitos colaterais da oncoterapia nos arredores dos tumores se fizessem presentes, causando sofrimento aos pacientes.

Quanto à dexametasona, faltam estudos quanto ao uso da substância em específico em células neoplásicas de cabeça e pescoço, bem como quanto ao seu uso nos cuidados paliativos orais dos pacientes com CCP. Os estudos existentes relatam que o uso sistêmico de corticosteróides nesses pacientes não é indicado, e que pode ser inclusive prejudicial, levando em consideração os efeitos colaterais em razão dos benefícios obtidos (contudo, sempre levar em consideração os benefícios e malefícios para cada caso em individual).

Porém, foi observado que o uso tópico pode ter benefícios no manejo de afecções inflamatórias da cavidade oral durante o tratamento oncológico. Mas, pela falta de evidência quanto à substância em específico, seu uso não pode ser ainda validado cientificamente para uso clínico em pacientes com CCP.

Quanto a minha prática clínica, relacionada ao uso da dexametasona, quando prescrito o uso tópico na cavidade oral, os pacientes apresentavam maior conforto, menor dor e diminuição da amplitude de lesões de mucosite (quando graus II e III); principalmente aqueles que não estavam tendo sucesso com outras terapias, como a LLLT e a benzidamina.

A ozonioterapia ainda não possui embasamento clínico-científico bem elucidado para o uso oral ou sistêmico em pacientes em oncoterapia ou com CCP. A maioria dos estudos estão voltados para a prática odontológica geral, desinfecção, cuidados de feridas, cicatrizações ósseas (osteomielites e osteonecroses medicamentosas) e estudos iniciais quanto ao seu potencial uso em oncoterapia. Os estudos quanto à sua aplicação se mostram bastante promissores, inclusive visando o paciente oncológico, tendo em vista que a ozonioterapia tem se mostrado eficiente em muitas das afecções que também afetam os cuidados paliativos orais dos pacientes de CCP em oncoterapia, por exemplo aquelas relacionadas ao manejo de infecções oportunistas, modulação de inflamação local, cicatrização de feridas e tratamento de necroses ósseas. Isso mostra a necessidade de mais estudos relacionados à ozonioterapia e a oncologia.

Em minha prática clínica, vemos que uma das afecções mais difíceis de ser tratada e com uma grande morbidade nos pacientes de CCP que sofrem algum trauma ósseo facial é a necrose óssea, seja ela relacionada a medicamentos ou a radiação. Não há na literatura um tratamento definitivo ou bem definido para o manejo desse problema, e nesse meio caminho os pacientes sofrem.

No HUB existe a possibilidade de ozonioterapia aplicado à odontologia, com isso podemos tratar diversas afecções inclusive a osteonecrose medicamentosa e a osteorradionecrose. Obtemos lá, ótimos resultados no manejo dessa afecção; desde a prevenção até o seu tratamento (quando necessário). Em muitos pacientes com osteonecrose comprovada, obtivemos uma melhora clínica satisfatória e reabilitadora.

Com a ozonioterapia, também foi visualizada a melhora de úlceras orais, xerostomia e sintomatologias dolorosas em diversos pacientes.

Nos pacientes com mucosite (sem tumor comunicando com a cavidade oral), aqueles que realizaram bochecho com água ozonizada relataram melhora de sintomas da mucosite, melhora da ingestão oral e foi visualizada cicatrização de feridas de mucosite graus III e IV para graus II ou I. Isso demonstra que o ozônio pode ser uma terapia bastante promissora no tratamento da mucosite oral.

Devemos lembrar que a prática clínica é politerapêutica. Os pacientes oncológicos muitas vezes são tratados com diversos medicamentos, tanto da oncoterapia quanto para manejo de sinais e sintomas causados pela oncoterapia. Muitos dos estudos, *in vitro* ou *in vivo*, estudam terapêuticas em individual, ou não correlacionam a polimedicação que as células e os indivíduos geralmente estão expostos na realidade clínica. Realizar estudos com substâncias individualizadas e fazer sua indicação clínica, principalmente para pacientes politerapêuticos, pode não representar a verdadeira situação clínica. Pode ser que tenhamos que buscar estudos que analisem o uso concomitante de diferentes terapêuticas, quanto a aceitabilidade e viabilidade clínica dessas terapêuticas (custo/benefício, viabilidade de aquisição pelo paciente e pelo médico ou dentista, adesão e aplicação técnica adequada) e a real ação conjunta dessas terapêuticas nas células.

8. CONCLUSÃO

A discussão sobre o uso da dexametasona, laserterapia e ozonioterapia para tratamento de efeitos adversos da oncoterapia em áreas tumorais na cavidade oral é bastante complexa e envolve uma variedade de mecanismos biológicos e respostas celulares.

A dexametasona, sendo um glicocorticoide, tem seu mecanismo de ação principalmente pela modulação da expressão gênica e supressão da resposta imune e inflamatória. No contexto do câncer, especialmente em células neoplásicas de cabeça e pescoço, a dexametasona pode afetar a expressão e atividade das Metaloproteinases de Matriz (MMPs), que são cruciais na invasão e metástase do câncer. A inibição do fator nuclear kappa B (NF- κ B) e a redução de MMP-9 e uPA são aspectos importantes que podem contribuir para a potencial inibição da invasão tumoral pela dexametasona.

Esta substância também é utilizada em contextos oncológicos para aliviar sintomas como edema cerebral e náuseas induzidas pela quimioterapia. Seu efeito varia de acordo com o tipo de tumor e o contexto terapêutico, demonstrando benefícios em casos como o Carcinoma Medular da Tireoide e impacto negativo na imunoterapia para lesões intracranianas, devido à sua ação sobre a via co-estimulatória do CD28.

A utilização de esteróides em cuidados paliativos apresenta benefícios que podem superar os efeitos colaterais, contudo, a eficácia no alívio de sintomas inespecíficos é variável. Em relação ao controle de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia, a combinação de dexametasona com outros medicamentos como ondansetrona e aprepitanto mostrou eficácia. Porém seu uso sistêmico em pacientes não paliativos com CCP ainda é contraditório.

Quanto ao seu uso tópico em lesões em cavidade oral relacionadas à oncoterapia, esta pesquisa não foi conclusiva para a recomendação do uso da dexametasona pela falta de evidência científica.

A dexametasona também foi estudada em contextos específicos como no tratamento de Amiloidose AL e na melhora da qualidade de vida de pacientes com câncer através do alívio da dor. No entanto, há evidências de que a dexametasona pode interferir negativamente em tratamentos como a atividade citotóxica do paclitaxel.

A laserterapia, especialmente a Terapia Fotodinâmica (PDT) e a Terapia a Laser de Baixa Intensidade (LLLT), apresenta um quadro mais complexo. A PDT utiliza agentes fotossensíveis e luz de comprimento de onda específico para destruir células tumorais e danificar a vasculatura tumoral, ativando a resposta imune. Esta terapia tem mostrado promessas em tratamentos de lesões superficiais precoces na cabeça e pescoço, com resultados promissores, e tem mostrado potencial no tratamento de lesões pré-malignas ou potencialmente malignas. No entanto, a PDT apresenta desafios como a limitação de penetração da luz e fototoxicidade.

A LLLT, por outro lado, utiliza luz laser de baixa intensidade para estimular processos bioquímicos e celulares benéficos, como aumento na produção de ATP, redução da inflamação e estimulação da síntese de colágeno. Este tipo de terapia tem demonstrado eficácia na prevenção da mucosite oral em pacientes com CCP submetidos à quimiorradioterapia. No entanto, há preocupações sobre os potenciais efeitos adversos da LLLT, como o aumento da proliferação celular e angiogênese em células tumorais, o que demanda cautela e mais pesquisas para compreender completamente seus efeitos em células neoplásicas.

O ozônio tem sido explorado na odontologia por suas propriedades antimicrobianas e potenciais benefícios na regeneração óssea e tecidos moles. A ozonioterapia mostra eficácia contra diversos microorganismos e tem sido utilizada tanto topicamente quanto por via intravenosa para diversas aplicações médicas. No entanto, a ozonioterapia também apresenta efeitos adversos, incluindo irritação do trato respiratório e potenciais efeitos citotóxicos em células epiteliais orais e fibroblastos gengivais. Estes efeitos levantam preocupações sobre seu uso em certos contextos clínicos.

A aplicação da ozonioterapia no campo oncológico, como tratamento adjuvante, se mostra promissor devido às propriedades da terapia com ozônio de modulação da inflamação, de cicatrização, de formação de EROS/ROS e antimicrobianas, porém ainda requer mais estudos clínicos e investigações pré-clínicas para estabelecer sua eficácia e segurança, não podendo ainda ser recomendado.

9. PRESS RELEASE

Ozonioterapia, Laserterapia e Dexametasona e seu uso em pacientes com Câncer de Cabeça e Pescoço

Ozonioterapia

- Eficácia Contra Microorganismos: Evidências sugerem que o ozônio é eficaz contra vírus, fungos e bactérias, podendo ser utilizado como antisséptico.
- Aplicações Odontológicas e Médicas: Utilizado em tratamentos de cáries, infecções periodontais, infecções oculares, endodontia, osteonecroses e osteomielites, cicatrização de feridas cutâneas e orais, dores e disfunções músculo/articulares e pode ser também usado como antisséptico.
- Efeitos Adversos: Incluem irritação do trato respiratório, broncoconstrição, dor/irritação local, edema e reações alérgicas (caso tenha alergia ao ozônio).
- Potencial Oncológico: Alguns estudos sugerem potencial no tratamento do câncer, mas são necessários mais estudos para avaliar eficácia e segurança. Ainda não é recomendado seu uso em pacientes oncológicos.

Laserterapia

- Terapia Fotodinâmica (PDT)
- Mecanismo de Ação: Usa agente fotossensível e luz para destruir células tumorais e patogênicas (Produção de EROS/ROS).
- Eficácia na oncologia: Promissora para lesões superficiais precoces e iniciais na cabeça e pescoço (com o fotossensibilizante ALA), com recomendações positivas; Promissora para lesões pré-malignas e potencialmente malignas, porém aguardando mais estudos.
- Desafios e Limitações: Incluem especificidade do fotossensibilizador e profundidade de penetração da luz.
- Efeitos Adversos: Mucosite, odinofagia, alterações de voz, fotossensibilidade (quando uso do fotossensibilizante de forma sistêmica), dor local, edema, eritema, crostas, dano vascular, queimação e infecções secundárias.
- Terapia a Laser de Baixa Intensidade (LLLT)
- Mecanismo de Ação: Estimula eventos bioquímicos e celulares benéficos para modular a inflamação, cicatrização e sensibilidade (dor).
- Efeitos: Aumento da produção de ATP, redução da inflamação, estímulo à síntese de colágeno.

- Eficácia na oncologia: Útil na prevenção da mucosite oral em pacientes submetidos à quimiorradioterapia, aceleração da cicatrização de feridas e efeitos anti- inflamatórios.
- Considerações: Alguns estudos indicam cautela no uso direto em áreas tumorais devido à incerteza sobre os efeitos em tumores malignos.

Dexametasona

- Mecanismo de Ação: Atua modulando a expressão gênica e suprimindo a resposta imune e inflamatória.
- Papel nas células neoplásicas: Pode variar de acordo com o tipo de tumor e contexto terapêutico. Em alguns casos, mostrou eficácia na inibição do crescimento de células tumorais.
- Uso em Oncologia nos pacientes de CCP: Utilizada para aliviar edema, náuseas induzidas por quimioterapia e mucosites.
- Efeitos Adversos: O uso sistêmico pode causar efeitos colaterais significativos.
- Evidência Atual: Os estudos não fornecem informações concretas sobre os efeitos da dexametasona em áreas tumorais na cavidade oral, com resultados mistos quanto ao seu uso em pacientes com câncer de cabeça e pescoço.

Conclusão Geral

- Complexidade e Variação: As terapias discutidas operam em diferentes níveis celulares e moleculares, com variações significativas em seus efeitos e potenciais aplicações. Faltam estudos quanto a o uso dessas terapias em pacientes com CCP, sendo aquela com maior evidências científicas nesses pacientes a Laserterapia.
- Necessidade de Mais Pesquisa: Há uma necessidade contínua de pesquisas e ensaios clínicos quanto ao uso dessas terapêuticas em pacientes com câncer de cabeça e pescoço.

10. REFERÊNCIAS

Ahn, P. H., Quon, H., O'Malley, B. W., Weinstein, G., Chalian, A., Malloy, K., Atkins, J. H., Sollecito, T., Greenberg, M., McNulty, S., Lin, A., Zhu, T. C., Finlay, J. C., Cengel, K.,

- Livolsi, V., Feldman, M., Mick, R., & Busch, T. M. (2016). Toxicities and early outcomes in a phase 1 trial of photodynamic therapy for premalignant and early stage head and neck tumors. *Oral Oncology*, 55, 37–42. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2016.01.013>
- Almaz, M. E., & Sönmez, I. Ş. (2015). Ozone therapy in the management and prevention of caries. *Journal of the Formosan Medical Association*, 114(1), 3–11. <https://doi.org/doi:10.1016/j.jfma.2013.06.020>
- Almeida, P. A. de, Mota, C. C. B. de O., Faria, D. L. B. de, Gomes, M. A. M., & Pereira, L. R. S. (2018). *Redução de fluxo salivar decorrente da radioterapia em região de cabeça e pescoço* (Repositório Digital, ASCES, Graduação, Núcleo de Trabalhos Acadêmicos em Ciências da Saúde, TCC - Odontologia). <http://repositorio.asc.es.edu.br/jspui/bitstream/123456789/1476/1/Artigo.pdf>.
- AlMogbel, A. A., Albarrak, M. I., & AlNumair, S. F. (2023). Ozone Therapy in the Management and Prevention of Caries. *Curēus (Palo Alto, CA)*, 15(4), e37510–e37510. <https://doi.org/10.7759/cureus.37510>
- Alpan, A. L. (2018). Ozone in Dentistry. In *Ozone in Nature and Practice* (p. 84). IntechOpen. [DOI: 10.5772/intechopen.75829](https://doi.org/10.5772/intechopen.75829)
- Andreadis, D., Pavlou, A.-M., Sotiriou, E., Vrani, F., Ioannides, D., & Kolokotronis, A. (2016). Utility of photodynamic therapy for the management of oral potentially malignant disorders and oral cancer. *Translational Research in Oral Oncology*, 1, 2057178. <https://doi.org/10.1177/2057178X16669161>
- Antunes, H. S., Herchenhorn, D., Small, I. A., Araújo, C. M. M., Viégas, C. M. P., Cabral, E., Rampini, M. P., Rodrigues, P. C., Silva, T. G. P., Ferreira, E. M. S., Dias, F. L., & Ferreira, C. G. (2013). 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*, 109(2), 297–302.
- Antunes, H. S., Schluckebier, L. F., Herchenhorn, D., Small, I. A., Araújo, C. M. M., Viégas, C. M. P., Rampini, M. P., Ferreira, E. M. S., Dias, F. L., Teich, V., Teich, N., & Ferreira, C. G.

- (2016). Cost-effectiveness of low-level laser therapy (LLLT) in head and neck cancer patients receiving concurrent chemoradiation. *Oral Oncology*, 52, 85–90.
- Anzolin, A. P., da Silveira-Kaross, N. L., & Bertol, C. D. (2020). Ozonated oil in wound healing: What has already been proven? *Medical Gas Research*, 10(1), 54–59.
- Arjmand, B., Khodadoost, M., Jahani Sherafat, S., Rezaei Tavirani, M., Ahmadi, N., Hamzeloo Moghadam, M., Okhovatian, F., & Rezaei Tavirani, S. (2021). The Principal Role of Several Members of HLA and IRF Genes in Prevention of Oral Mucositis After Chemoradiotherapy. *Journal of Lasers in Medical Sciences*, 12, e65.
<https://doi.org/10.34172/jlms.2021.65>
- Arora, H., Pai, K. M., Maiya, A., Vidyasagar, M. S., & Rajeev, A. (2008). Efficacy of He-Ne Laser in the prevention and treatment of radiotherapy-induced oral mucositis in oral cancer patients. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 105(2), 180–186, 186.e1. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2007.07.043>
- Azarpazhooh, A., & Limeback, H. (2008). The application of ozone in dentistry: A systematic review of literature. *Journal of Dentistry*, 36(2), 104–116.
<https://doi.org/10.1016/j.jdent.2007.11.008>
- Baeza-Noci, J., & Pinto-Bonilla, R. (2021). Systemic Review: Ozone: A Potential New Chemotherapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(21), Article 21.
<https://doi.org/10.3390/ijms222111796>
- Bamps, M., Dok, R., & Nuyts, S. (2018). Low-Level Laser Therapy Stimulates Proliferation in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Cells. *Frontiers in Oncology*, 8, 343–343.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00343>
- Barczyk, I., Masłyk, D., Walczuk, N., Kijak, K., Skomro, P., Gronwald, H., Pawlak, M., Rusińska, A., Sadowska, N., Gronwald, B., Garstka, A. A., & Lietz-Kijak, D. (2023). Potential Clinical Applications of Ozone Therapy in Dental Specialties-A Literature Review, Supported by Own Observations. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(3), 2048. <https://doi.org/10.3390/ijerph20032048>

- Baysan, A., & Lynch, E. (2005). The use of ozone in dentistry and medicine. *Primary Dental Care: Journal of the Faculty of General Dental Practitioners (UK)*, 12(2), 47–52.
<https://doi.org/10.1308/1355761053695158>
- Bensadoun, R., Magne, N., Marcy, P., & Demard, F. (2001). Chemotherapy- and radiotherapy-induced mucositis in head and neck cancer patients: New trends in pathophysiology, prevention and treatment. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 258(9), 481–487. <https://doi.org/10.1007/s004050100368>
- Bensadoun, R.-J. (2018). Photobiomodulation or low-level laser therapy in the management of cancer therapy-induced mucositis, dermatitis and lymphedema. *Current Opinion in Oncology*, 30(4), 226–232. <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000452>
- Beppu, M., Ikebe, T., & Shirasuna, K. (2002). *The inhibitory effects of immunosuppressive factors, dexamethasone and interleukin-4, on NF-κB-mediated protease production by oral cancer*. 11–22. [https://doi.org/10.1016/s0925-4439\(01\)00080-1](https://doi.org/10.1016/s0925-4439(01)00080-1)
- Bertuccio, M. P., Rizzo, V., Arena, S., Trainito, A., Montalto, A. S., Caccamo, D., Currò, M., Romeo, C., & Impellizzeri, P. (2023). Ozoile Reduces the LPS-Induced Inflammatory Response in Colonic Epithelial Cells and THP-1 Monocytes. *Current Issues in Molecular Biology*, 45(2), 1333–1348. <https://doi.org/10.3390/cimb45020087>
- Bjordal, J. M., Bensadoun, R.-J., Tunèr, J., Frigo, L., Gjerde, K., & Lopes-Martins, R. A. (2011). 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*, 19(8), 1069–1077. <https://doi.org/10.1007/s00520-011-1202-0>
- Bowen, J. (2012). *Prevention of oral mucositis in head and neck cancer patients: A systematic review*. [PhD Thesis]. <https://hekyll.services.adelaide.edu.au/dspace/handle/2440/78862>
- Brito Júnior, A. A. de, Carneiro, J. K. M. P., Reis, J. V. N. A., Oliveira, T. J. S., & Dantas, J. B. de L. (2022). Application of ozonized oils in human body and oral cavity systems. *RGO - Revista Gaúcha de Odontologia*, 70.
<http://dx.doi.org/10.1590/1981-86372022002720200152>

- Burke, F. T. (2012). Ozone and caries: A review of the literature. *Dental Update*, 39(4), 271–278. <https://doi.org/10.12968/denu.2012.39.4.271>
- Carneiro-Neto, J.-N., de-Menezes, J.-D.-S., Moura, L.-B., Massucato, E.-M.-S., & de-Andrade, C.-R. (2017). Protocols for management of oral complications of chemotherapy and/or radiotherapy for oral cancer: Systematic review and meta-analysis current. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 22(1), e15–e23. <https://doi.org/10.4317/medoral.21314>.
- Carvalho, P. A. G., Jaguar, G. C., Pellizzon, A. C., Prado, J. D., Lopes, R. N., & Alves, F. A. (2011). Evaluation of low-level laser therapy in the prevention and treatment of radiation-induced mucositis: A double-blind randomized study in head and neck cancer patients. *Oral Oncology*, 47(12), 1176–1181. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2011.08.021>.
- Casu, C., Orrù, G., Fais, S., Mazur, M., Grassi, R., Grassi, R. F., & Nardi, G. M. (2023). Efficacy of ozonated water as a PS in photodynamic therapy: A tool for dental caries management? An in vitro study. *Journal of Public Health Research*, 12(2). <https://doi.org/10.1177/22799036231182267>
- Chau, L., Jabara, J. T., Lai, W., Svider, P. F., Warner, B. M., Lin, H.-S., Raza, S. N., & Fribley, A. M. (2017). Topical agents for oral cancer chemoprevention: A systematic review of the literature. *Oral Oncology*, 67, 153–159. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2017.02.014>
- Chevrier, C., Junod, B., & Cordier, S. (2004). Does Ozonation of Drinking Water Reduce the Risk of Bladder Cancer? *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 15(5), 605–614. <https://doi.org/10.1097/01.ede.0000134866.61780.28>
- Chirumbolo, S., Franzini, M., Tirelli, U., & Valdenassi, L. (2023). Photodynamic therapy at 810nm, associated with ozonated water, may concurrently prevent periodontitis exacerbation and restore dental health. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 44, 103842. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2023.103842>
- Cho, H., Zheng, H., Sun, Q., Shi, S., He, Y., Ahn, K., Kim, B., Kim, H.-E., & Kim, O. (2018).

- Development of Novel Photosensitizer Using the *Buddleja officinalis* Extract for Head and Neck Cancer. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2018, 6917590–10. <https://doi.org/10.1155/2018/6917590>
- Chung, Y. J., Lee, J. I., Chong, S., Seok, J. W., Park, S. J., Jang, H. W., Kim, S. W., & Chung, J. H. (2011). Anti-proliferative Effect and Action Mechanism of Dexamethasone in Human Medullary Thyroid Cancer Cell Line. *Endocrine Research*, 36(4), 149–157. <https://doi.org/10.3109/07435800.2011.593012>
- Clavo, B., Santana-Rodríguez, N., Llontop, P., Gutiérrez, D., Suárez, G., López, L., Rovira, G., Martínez-Sánchez, G., González, E., Jorge, I. J., Perera, C., Blanco, J., & Rodríguez-Esparragón, F. (2018). Ozone Therapy as Adjuvant for Cancer Treatment: Is Further Research Warranted? *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM*, 2018, 7931849. <https://doi.org/10.1155/2018/7931849>
- da Silva, J. L., Silva-de-Oliveira, A. F. S., Andraus, R. A. C., & Maia, L. P. (2020). Effects of low level laser therapy in cancer cells—A systematic review of the literature. *Lasers in Medical Science*, 35(3), 523–529. <https://doi.org/10.1007/s10103-019-02824-2>
- Daugėlaitė, G., Užkuraiytė, K., Jagelavičienė, E., & Filipauskas, A. (2019). Prevention and Treatment of Chemotherapy and Radiotherapy Induced Oral Mucositis. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 55(2), 25. <https://doi.org/10.3390/medicina55020025>
- de Lima, V. H. S., de Oliveira-Neto, O. B., da Hora Sales, P. H., da Silva Torres, T., & de Lima, F. J. C. (2020). Effectiveness of low-level laser therapy for oral mucositis prevention in patients undergoing chemoradiotherapy for the treatment of head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncology*, 102, 104524. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2019.104524>
- de Pauli Paglioni, M., Alves, C. G. B., Fontes, E. K., Lopes, M. A., Ribeiro, A. C. P., Brandão, T. B., Migliorati, C. A., & Santos-Silva, A. R. (2019). Is photobiomodulation therapy effective in reducing pain caused by toxicities related to head and neck cancer treatment? A systematic review. *Supportive Care in Cancer*, 27(11), 4043–4054.

<https://doi.org/doi:10.1007/s00520-019-04939-2>

De Vasconcellos Ferreira, P. M., Gomes, M. D. C. M. F., Almeida, A. C. S. M., Cornélio, J. S., Arruda, T. J., Mafra, A., Nunes, M. H. S., Salera, R. B., Nogueira, R. F., Sclausser, J. M. B., Drummond-Lage, A. P., & Rezende, B. A. (2023). Evaluation of oral mucositis, candidiasis, and quality of life in patients with head and neck cancer treated with a hypofractionated or conventional radiotherapy protocol: A longitudinal, prospective, observational study. *Head & Face Medicine*, *19*(1), 7.

<https://doi.org/10.1186/s13005-023-00356-3>

Dharmavaram, A. T., Reddy, R. S., & Nallakunta, R. (2015). “Ozone”—The new NEMESIS of canker sore. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*, *9*(3), ZC01-04.

<https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/11911.5617>

Dias Schalch, T., Porta Santos Fernandes, K., Costa-Rodrigues, J., Pereira Garcia, M., Agnelli Mesquita-Ferrari, R., Kalil Bussadori, S., & Fernandes, M. H. (2016). Photomodulation of the osteoclastogenic potential of oral squamous carcinoma cells. *Journal of Biophotonics*, *9*(11–12), 1136–1147. <https://doi.org/10.1002/jbio.201500292>

Domb, W. C. (2014). Ozone Therapy in Dentistry: A Brief Review for Physicians.

Interventional Neuroradiology, *20*(5), 632–636. <https://doi.org/10.15274/INR-2014-10083>

Durgapal, S., & Shetty, M. (2022). Effectiveness of Ozone against Common Dental Problems: A Literature Review. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, *16*(4), ZE14–ZE19.

<https://doi.org/10.7860/JCDR/2022/52741.16150>

Elad, S., Cheng, K. K. F., Lalla, R. V., Yarom, N., Hong, C., Logan, R. M., Bowen, J., Gibson, R., Saunders, D. P., Zadik, Y., Ariyawardana, A., Correa, M. E., Ranna, V., & Bossi, P. (2020). MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*, *126*(19), 4423–4431.

<https://doi.org/10.1002/cncr.33100>

Faria, I. D. S. D., Ueno, M., Koga-Ito, C. Y., Urruchi, W. I., Balducci, I., & Jorge, A. O. C.

(2006). Effects of ozonated water on *Candida albicans* oral isolates. *Brazilian Journal of*

Oral Sciences, 4(14). <https://doi.org/10.20396/BJOS.V4I14.8641835>

Ferreira-Strixino, J., & Debeve, E. (2015). Photodynamic therapy in cancer treatment. In *Lasers in Dentistry* (pp. 346–350). John Wiley & Sons, Inc.

<https://doi.org/10.1002/9781118987742.ch44>

Figueira, J. A., & Veltrini, V. C. (2017). Photodynamic therapy in oral potentially malignant disorders-Critical literature review of existing protocols. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 20, 125–129. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.09.007>

Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cabeça e Pescoço, Portaria 516, MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE, Diário Oficial da União Nº 114 22 (2015).

<http://www.fehosp.com.br/files/circulares/a7f2edef68f61deaf0a87ed94d303de6.pdf>

Gallo, S., & Scribante, A. (2021). Ozone therapy in dentistry: From traditional applications towards innovative ones. A review of the literature. *IOP Conference Series. Earth and Environmental Science*, 707(1), 12001. <https://doi.org/10.1088/1755-1315/707/1/012001>

Gautam, A. P., Fernandes, D. J., Vidyasagar, M. S., Maiya, A. G., & Nigudgi, S. (2013). 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*, 21(5), 1421–1428.

<https://doi.org/10.1007/s00520-012-1684-4>

Gautam, A. P., Fernandes, D. J., Vidyasagar, M. S., Maiya, A. G., & Vadhiraaja, B. M. (2012). 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*, 104(3), 349–354. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2012.06.011>

Gautam, A. P., Fernandes, D. J., Vidyasagar, M. S., & Maiya, G. A. (2012). Low Level Helium Neon Laser therapy for chemoradiotherapy induced oral mucositis in oral cancer patients – A randomized controlled trial. *Oral Oncology*, 48(9), 893–897.

<https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2012.03.008>

- Genot, M.-T., & Klastersky, J. (2005). Low-level laser for prevention and therapy of oral mucositis induced by chemotherapy or radiotherapy. *Current Opinion in Oncology*, 17(3), 236–240. <https://doi.org/10.1097/01.cco.0000156196.22249.76>
- Giles, A. J., Hutchinson, M.-K. N. D., Sonnemann, H. M., Jung, J., Fecci, P. E., Ratnam, N. M., Zhang, W., Song, H., Bailey, R., Davis, D., Reid, C. M., Park, D. M., & Gilbert, M. R. (2018). Dexamethasone-induced immunosuppression: Mechanisms and implications for immunotherapy. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 6(1), 51. <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0371-5>
- Gobbo, M., Rico, V., Marta, G. N., Caini, S., Ryan Wolf, J., van den Hurk, C., Beveridge, M., Lam, H., Bonomo, P., Chow, E., & Behroozian, T. (2023). Photobiomodulation therapy for the prevention of acute radiation dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Supportive Care in Cancer*, 31(4), 227–227. <https://doi.org/10.1007/s00520-023-07673-y>
- Gouvêa de Lima, M. S., Aline, D. D. S., Villar, Ph. D., Rosângela Correa, M. D., de Castro, Ph. D., Gilberto, M. D., Antequera, D. D. S., Reynaldo, Gil, M. D., Erlon, Rosalmeida, M. D., Mauro Cabral, Federico, Ph. D., Miriam Hatsue Honda, M. D., & Snitcovsky, Ph. D., Igor Moisés Longo, M. D. (2012). 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*, 82(1), 270–275. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.10.012>
- Hanna, R., Dalvi, S., Benedicenti, S., Amaroli, A., Sălăgean, T., Pop, I. D., Todea, D., & Bordea, I. R. (2020). Photobiomodulation Therapy in Oral Mucositis and Potentially Malignant Oral Lesions: A Therapy Towards the Future. *Cancers*, 12(7), 1949. <https://doi.org/10.3390/cancers12071949>
- Hardy, J. R., Rees, E., Ling, J., Burman, R., Feuer, D., Broadley, K., & Stone, P. (2001). A prospective survey of the use of dexamethasone on a palliative care unit. *Palliative Medicine*, 15(1), 3–8. <https://doi.org/10.1191/026921601673324846>
- Hayakumo, S., Arakawa, S., Takahashi, M., Kondo, K., Mano, Y., & Izumi, Y. (2014). Effects

of ozone nano-bubble water on periodontopathic bacteria and oral cells—In vitro studies.

Science and Technology of Advanced Materials, 15(5), 055003–055007.

<https://doi.org/10.1088/1468-6996/15/5/055003>

Haywood, A., Duc, J., Good, P., Khan, S., Rickett, K., Vayne-Bossert, P., & Hardy, J. R.

(2019). Systemic corticosteroids for the management of cancer-related breathlessness

(dyspnoea) in adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2(2), CD012704.

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD012704.pub2>

Heiskanen, V., Zadik, Y., & Elad, S. (2020). Photobiomodulation Therapy for Cancer

Treatment-Related Salivary Gland Dysfunction: A Systematic Review.

Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery, 38(6), 340–347.

<https://doi.org/10.1089/photob.2019.4767>

Hlinák, R. (2022). *Prevenca radiálně indukované dysfagie: Scoping review*.

<https://dk.upce.cz/handle/10195/79456>

Hong, C. H. L., Hu, S., Haverman, T., Stokman, M., Napeñas, J. J., Braber, J. B., Gerber, E.,

Geuke, M., Vardas, E., Waltimo, T., Jensen, S. B., & Saunders, D. P. (2018). A systematic

review of dental disease management in cancer patients. *Supportive Care in Cancer*, 26(1),

155–174. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3829-y>

Huth, K. C., Saugel, B., Jakob, F. M., Cappello, C., Quirling, M., Paschos, E., Ern, K., Hickel,

R., & Brand, K. (2007). Effect of Aqueous Ozone on the NF-κB System. *Journal of*

Dental Research, 86(5), 451–456. <https://doi.org/10.1177/154405910708600512>

Ibarra, A. M. C., Cecatto, R. B., Motta, L. J., Dos Santos Franco, A. L., de Fátima Teixeira da

Silva, D., Nunes, F. D., Hamblin, M. R., & Rodrigues, M. F. S. D. (2022). Photodynamic

therapy for squamous cell carcinoma of the head and neck: Narrative review focusing on

photosensitizers. *Lasers in Medical Science*, 37(3), 1441–1470.

<https://doi.org/10.1007/s10103-021-03462-3>

Ibarra, A. M. C., Garcia, M. P., Ferreira, M., de Fátima Teixeira da Silva, D., Pavani, C.,

Mesquita-Ferrari, R. A., Fernandes, K. P. S., Nunes, F. D., & Rodrigues, M. F. S. D.

(2021). Effects of photobiomodulation on cellular viability and cancer stem cell phenotype in oral squamous cell carcinoma. *Lasers in Medical Science*, 36(3), 681–690.

<https://doi.org/10.1007/s10103-020-03131-x>

Ithimakin, S., Theeratrakul, P., Laocharoenkiat, A., Nimmannit, A., Akewanlop, C., Soparattanapaisarn, N., Techawattanawanna, S., Korphaisarn, K., & Danchaivijitr, P. (2020). Randomized, double-blind, placebo-controlled study of aprepitant versus two dosages of olanzapine with ondansetron plus dexamethasone for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving high-emetogenic chemotherapy. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 28(11), 5335–5342.

<https://doi.org/10.1007/s00520-020-05380-6>

Jerjes, W., Hamdoon, Z., & Hopper, C. (2012). Photodynamic therapy in the management of potentially malignant and malignant oral disorders. *Head & Neck Oncology*, 4(1), 16–16.

<https://doi.org/10.1186/1758-3284-4-16>

Jones, A. L., Hill, A. S., Soukop, M., Hutcheon, A. W., Cassidy, J., Kaye, S. B., Sikora, K., Carney, D. N., & Cunningham, D. (1991). Comparison of dexamethasone and ondansetron in the prophylaxis of emesis induced by moderately emetogenic chemotherapy. *Lancet (London, England)*, 338(8765), 483–487. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)90554-3](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)90554-3)

Judge, L. F., Farrugia, M. K., & Singh, A. K. (2021). Narrative review of the management of oral mucositis during chemoradiation for head and neck cancer. *Annals of Translational Medicine*, 9(10). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8184418/>

Kainulainen, S., Törnwall, J., Koivusalo, A. M., Suominen, A. L., & Lassus, P. (2017).

Dexamethasone in head and neck cancer patients with microvascular reconstruction: No benefit, more complications. *Oral Oncology*, 65, 45–50.

<https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2016.12.008>

Kang, H. J., Loftus, S., Taylor, A., DiCristina, C., Green, S., & Zwaan, C. M. (2015).

Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in children:

A randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, 16(4), 385–394.

[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)70061-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70061-6)

Kastritis, E., Leleu, X., Arnulf, B., Zamagni, E., Cibeira, M. T., Kwok, F., Mollee, P., Hájek, R., Moreau, P., Jaccard, A., Schönland, S. O., Filshie, R., Nicolas-Virelizier, E., Augustson, B., Mateos, M.-V., Wechalekar, A., Hachulla, E., Milani, P., Dimopoulos, M. A., ... Palladini, G. (2020). Bortezomib, Melphalan, and Dexamethasone for Light-Chain Amyloidosis. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 38(28), 3252–3260. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01285>

Kawashita, Y., Koyama, Y., Kurita, H., Otsuru, M., Ota, Y., Okura, M., Horie, A., Sekiya, H., & Umeda, M. (2019). Effectiveness of a comprehensive oral management protocol for the prevention of severe oral mucositis in patients receiving radiotherapy with or without chemotherapy for oral cancer: A multicentre, phase II, randomized controlled trial. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 48(7), 857–864.

<https://doi.org/10.1016/j.ijom.2018.10.010>

Khatri, I., Moger, G., & Kumar, N. A. (2015). Evaluation of effect of topical ozone therapy on salivary Candidal carriage in oral candidiasis. *Indian Journal of Dental Research: Official Publication of Indian Society for Dental Research*, 26(2), 158–162.

<https://doi.org/10.4103/0970-9290.159146>

Koyama, R., Okuda, K., Matsushita, K., Beppu, M., & Mizunoe, Y. (2015). Antimicrobial and Antibiofilm Effects of Ozonated Water for Prevention and Treatment of Bone and Joint Infections. *Journal of St. Marianna University*, 6(1), 1–7.

<https://doi.org/10.17264/stmarieng.6.1>

Kufta, K., Forman, M., Swisher-McClure, S., Sollecito, T. P., & Panchal, N. (2018). Pre-Radiation dental considerations and management for head and neck cancer patients. *Oral Oncology*, 76, 42–51. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2017.11.023>

Kuhn-Dall'Magro, A., Zamboni, E., Fontana, T., Dogenski, L. C., De Carli, J. P., Dall'Magro, E., & Fornari, F. (2022). Low-level Laser Therapy in the Management of Oral Mucositis

Induced by Radiotherapy: A Randomized Double-blind Clinical Trial. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, 23(1), 31–36.

<https://doi.org/10.5005/jp-journals-10024-3277>

Kumar, S., Prasad, K., Shenoy, K., D'Souza, M., & Kumar, V. (2013). High-level evidence exists for low-level laser therapy on chemoradiotherapy-induced oral mucositis in cancer survivors. *Indian Journal of Palliative Care*, 19(3), 195–196.

<https://doi.org/10.4103/0973-1075.121542>

Kuška-Kiełbratowska, A., Wiench, R., Mertas, A., Bobela, E., Kiełbratowski, M., Lukomska-Szymanska, M., Tanasiewicz, M., & Skaba, D. (2022). Evaluation of the Sensitivity of Selected Candida Strains to Ozonated Water-An In Vitro Study. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 58(12), 1731. <https://doi.org/10.3390/medicina58121731>

Labrosse, G., Graillon, N., Maladiere, E., Lan, R., & Campana, F. (2022). Update of photobiomodulation in oral mucositis: A systematic review. *Journal of Oral Medicine & Oral Surgery*, 28(4). <https://doi.org/10.1051/mbcb/2022016>

Lauretti, G. R., Rizzo, C. C., Mattos, A. L., & Rodrigues, S. W. (2013). Epidural methadone results in dose-dependent analgesia in cancer pain, further enhanced by epidural dexamethasone. *British Journal of Cancer*, 108(2), 259–264.

<https://doi.org/10.1038/bjc.2012.593>

Lee, M.-J., Hung, S.-H., Huang, M.-C., Tsai, T., & Chen, C.-T. (2017). Doxycycline potentiates antitumor effect of 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy in malignant peripheral nerve sheath tumor cells. *PloS One*, 12(5), e0178493.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178493>

Leon, B. R., Romary, D. J., Landsberger, S. A., Bradner, K. N., Ramirez, M., & Lubitz, R. M. (2022). Risks of ozonated oil and ozonated water on human skin: A systematic review. *International Wound Journal*, 19(7), 1901–1910. <https://doi.org/10.1111/iwj.13760>

Li, K., Ren, X., & Xie, R. (2023). Radiation-induced mucositis: A retrospective study of dexamethasone-lidocaine-vitamin B12 mouth rinse versus compound chlorhexidine

mouthwash in nasopharyngeal carcinoma. *Heliyon*, 9(5), e15955.

<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e15955>

Lim, Y., Lee, H., Woodby, B., & Valacchi, G. (2019). Ozonated Oils and Cutaneous Wound Healing. *Current Pharmaceutical Design*, 25(20), 2264–2278.

Lima, V. H. S. de. (2022). *Efetividade da laserterapia na previsão da mucosite oral em pacientes sob quimiorradioterapia para o tratamento de cânceres de cabeça e pescoço: Revisão sistemática e meta-análise.*

<https://www.repositorio.ufal.br/handle/123456789/11461>

Liu, L., Zeng, L., Gao, L., Zeng, J., & Lu, J. (2023). Ozone therapy for skin diseases: Cellular and molecular mechanisms. *International Wound Journal*, 20(6), 2376–2385.

<https://doi.org/10.1111/iwj.14060>

Loncar, B., Stipetic, M. M., Matosevic, D., & Tarle, Z. (2009). Ozone Application in Dentistry. *Archives of Medical Research*, 40(2), 136–137.

<https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2008.11.002>

Loureiro, B. B., Juber, P., Souza, A. A., Cezario, E. M., Lima-Junior, J. C., Fontes, K. B. F. C., Soares, I. F., & Zuza, E. P. (2023). Application of highly ozonated sunflower oil does not improve palatal wound healing: A randomized controlled clinical trial. *Journal of Periodontology (1970)*, 94(7), 858–867. <https://doi.org/10.1002/JPER.22-0693>

Lynch, E. (2009). Comment on “The application of Ozone in dentistry: A systematic review of the literature.” *Journal of Dentistry*, 37(5), 406–410.

<https://doi.org/10.1016/j.jdent.2008.11.002>

Malik, T., Kaura, S., & Kakria, P. (2020). Dental ozone: A boon for dentistry. *Indian Journal of Dental Sciences*, 12(1), 49–52.

Mallick, S., Benson, R., & Rath, G. K. (2016). Radiation induced oral mucositis: A review of current literature on prevention and management. *European Archives of*

Oto-Rhino-Laryngology, 273(9), 2285–2293. <https://doi.org/10.1007/s00405-015-3694-6>

Mansourian, A., Pourshahidi, S., Vafi Manshadi, Y., Amini Shakib, P., & Ebrahimi, H. (2022).

The Effect of Low-level Laser Therapy on VEGF, IL-6 Expression and Viability of Oral Squamous Cell Carcinoma Cells. *Photochemistry and Photobiology*, 98(5), 1190–1194.

<https://doi.org/10.1111/php.13598>

Martínez Sánchez, G. (2021). Scientific rational for the medical application of ozonized oils, an up-date. *Revista Española de Ozonoterapia*, 11(1), 239–272.

Matasci, M. (2019). *L'efficacia della benzidamina, di Caphosol, della low level laser therapy e della crioterapia nella prevenzione della mucosite orale indotta dai trattamenti antineoplastici nei pazienti con tumori testa-collo: Una revisione della letteratura.*

<http://tesi.supsi.ch/2783/>

Matsuo, K., Suzuki, H., Yatagai, N., Enomoto, Y., Kitayama, M., Shigeoka, M., Kimoto, A., Matsumoto, K., & Komori, T. (2019). Red LED Light Is Influenced by IL-6 to Promote the Migration Ability of Oral Squamous Cell Carcinoma Cell Line. *Kobe Journal of Medical Sciences*, 64(6), E210–E216.

Mehrotra, R., Gupta, S., Siddiqui, Z. R., Chandra, D., & Iqbal, S. A. (2023). Clinical efficacy of ozonated water and photodynamic therapy in non-surgical management of chronic periodontitis: A clinico- microbial study. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 44, 103749–103749. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2023.103749>

Mercadante, V., Al Hamad, A., Lodi, G., Porter, S., & Fedele, S. (2017). Interventions for the management of radiotherapy-induced xerostomia and hyposalivation: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncology*, 66, 64–74.

<https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2016.12.031>

Meulemans, J., Delaere, P., & Vander Poorten, V. (2019). Photodynamic therapy in head and neck cancer: Indications, outcomes, and future prospects. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*, 27(2), 136–141.

<https://doi.org/10.1097/MOO.0000000000000521>

Miao, H., Zhang, L., Zhang, G., & Xu, K. (2017). Application of ozonated water in oral ulcer patients with behcet's disease. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(Suppl 2), 1249.

<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-eular.3371>

- Migliorati, C., Hewson, I., Lalla, R. V., Antunes, H. S., Estilo, C. L., Hodgson, B., Lopes, N. N. F., Schubert, M. M., Bowen, J., & Elad, S. (2013). Systematic review of laser and other light therapy for the management of oral mucositis in cancer patients. *Supportive Care in Cancer*, 21(1), 333–341. <https://doi.org/10.1007/s00520-012-1605-6>
- Mon, J., Asokan, S., Priya, P. R., Kumar, T. D., & Balasubramaniam, M. G. (2019). Effect of Herbal Water, Ozonated Water, Water, and Chlorhexidine Mouthrinses on Oral Health Status of Children: A Randomized Controlled Trial. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 12(6), 514–519. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10005-1693>
- Morais, M. O., Martins, A. F. L., de Jesus, A. P. G., de Sousa Neto, S. S., da Costa, A. W. F., Pereira, C. H., Oton-Leite, A. F., de Freitas, N. M. A., Leles, C. R., & Mendonça, E. F. (2020). A prospective study on oral adverse effects in head and neck cancer patients submitted to a preventive oral care protocol. *Supportive Care in Cancer*, 28(9), 4263–4273. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-05283-1>
- Morita, M., Suyama, H., Igishi, T., Shigeoka, Y., Kodani, M., Hashimoto, K., Takeda, K., Sumikawa, T., & Shimizu, E. (2007). Dexamethasone inhibits paclitaxel-induced cytotoxic activity through retinoblastoma protein dephosphorylation in non-small cell lung cancer cells. *International Journal of Oncology*, 30(1), 187–192. <https://doi.org/10.3892/ijo.30.1.187>
- Nagayoshi, M., Fukuizumi, T., Kitamura, C., Yano, J., Terashita, M., & Nishihara, T. (2004). Efficacy of ozone on survival and permeability of oral microorganisms. *Oral Microbiology and Immunology*, 19(4), 240–246. <https://doi.org/DOI: 10.1111/j.1399-302X.2004.00146.x>
- Nagi, R., Patil, D. J., Rakesh, N., Jain, S., & Sahu, S. (2018). Natural agents in the management of oral mucositis in cancer patients-systematic review. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 8(3), 245–254. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2017.12.003> [Free PMC article](#)
- Nicolatou-Galitis, O., Sarri, T., Bowen, J., Di Palma, M., Kouloulis, V. E., Niscola, P.,

Riesenbeck, D., Stokman, M., Tissing, W., Yeoh, E., Elad, S., Lalla, R. V., & For The Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). (2013). Systematic review of anti-inflammatory agents for the management of oral mucositis in cancer patients. *Supportive Care in Cancer*, *21*(11), 3179–3189.

<https://doi.org/10.1007/s00520-013-1847-y>

Nogales, C. G., Ferrari, P. H., Kantorovich, E. O., & Lage-Marques, J. L. (2008). Ozone therapy in medicine and dentistry. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, *9*(4), 75–84. <https://doi.org/10.5005/JCDP-9-4-75>

Oberoi, S., Zamperlini-Netto, G., Beyene, J., Treister, N. S., & Sung, L. (2014). Effect of Prophylactic Low Level Laser Therapy on Oral Mucositis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS One*, *9*(9), e107418–e107418.

Oton-Leite, A. F., Corrêa de Castro, A. C., Morais, M. O., Pinezi, J. C. D., Leles, C. R., & Mendonça, E. F. (2012). Effect of intraoral low-level laser therapy on quality of life of patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. *Head & Neck*, *34*(3), 398–404. <https://doi.org/10.1002/hed.21737>

Oton-Leite, A. F., Elias, L. S. A., Morais, M. O., Pinezi, J. C. D., Leles, C. R., Silva, M. A. G. S., & Mendonça, E. F. (2013). Effect of low level laser therapy in the reduction of oral complications in patients with cancer of the head and neck submitted to radiotherapy. *Special Care in Dentistry: Official Publication of the American Association of Hospital Dentists, the Academy of Dentistry for the Handicapped, and the American Society for Geriatric Dentistry*, *33*(6), 294–300. <https://doi.org/10.1111/j.1754-4505.2012.00303.x>

Oton-Leite, A. F., Silva, G. B. L., Morais, M. O., Silva, T. A., Leles, C. R., Valadares, M. C., Pinezi, J. C. D., Batista, A. C., & Mendonça, E. F. (2015). 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*, *47*(4), 296–305.

<https://doi.org/10.1002/lsm.22349>

- Patel, P. V., Kumar, S., Vidya, G. D., Patel, A., Holmes, J. C., & Kumar, V. (2012). Cytological Assessment of Healing Palatal Donor Site Wounds and Grafted Gingival Wounds after Application of Ozonated Oil: An Eighteen-Month Randomized Controlled Clinical Trial. *Acta Cytologica*, 56(3), 277–284. <https://doi.org/10.1159/000336889>
- Patel, P. V., Kumar, V., Kumar, S., GD, V., & Patel, A. (2011). Therapeutic effect of topical ozonated oil on the epithelial healing of palatal wound sites: A planimetric and cytological study. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*, 2(4), 248–258. <https://doi.org/10.1111/j.2041-1626.2011.00072.x>
- Peng, H., Chen, B.-B., Chen, L., Chen, Y.-P., Liu, X., Tang, L.-L., Mao, Y.-P., Li, W.-F., Zhang, Y., Lin, A.-H., Sun, Y., & Ma, J. (2017). A network meta-analysis in comparing prophylactic treatments of radiotherapy-induced oral mucositis for patients with head and neck cancers receiving radiotherapy. *Oral Oncology*, 75, 89–94. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2017.11.001>
- Peralta-Mamani, M., da Silva, B. M., da Silva Pinto, A. C., Rubira-Bullen, I. R. F., Honório, H. M., Rubira, C. M. F., & da Silva Santos, P. S. (2019). Low-level laser therapy dosimetry most used for oral mucositis due to radiotherapy for head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 138, 14–23. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.03.009>
- Pérez-Santonja, J. J., Güell, J. L., Gris, O., Vázquez Dorrego, X. M., Pellicer, E., & Benítez-Del-Castillo, J. M. (2022). Liposomal Ozonated Oil in Ocular Infections: A Review of Preclinical and Clinical Studies, Focusing on Its Antiseptic and Regenerative Properties. *Clinical Ophthalmology (Auckland, N.Z.)*, 16, 1953–1962. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S360929>
- Pietrocola, G., Ceci, M., Preda, F., Poggio, C., & Colombo, M. (2018). Evaluation of the antibacterial activity of a new ozonized olive oil against oral and periodontal pathogens. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 10(11), e1103–e1108. <https://doi.org/10.4317/jced.54929>

- Piva, A., Avantaggiato, P., Candotto, V., Pellati, A., & Moreo, G. (2020). The use of ozone therapy for treatment of periodontal disease: A split-mouth, randomized, controlled clinical trial. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, 34(3 Suppl. 1), 91-98. DENTAL SUPPLEMENT.
- Poddar, V. K., Juneja, M., Arora, S. S., Ganguly, S., Jain, S. M., & Upadhyay, A. P. (2023). A comparative study for assessment of post-operative sequelae following mandibular transalveolar molar extractions using ozone and dexamethasone. *Journal of Oral Medicine and Oral Surgery*, 29(2), 13. <https://doi.org/10.1051/mbcb/2023011>
- Ramsay, D., Stevenson, H., & Jerjes, W. (2021). From Basic Mechanisms to Clinical Research: Photodynamic Therapy Applications in Head and Neck Malignancies and Vascular Anomalies. *Journal of Clinical Medicine*, 10(19), 4404. <https://doi.org/10.3390/jcm10194404>
- Razak, F. A., Musa, M. Y., Abusin, H. A. M., & Salleh, N. M. (2019). Oxidizing Effect of Ozonated-Water on Microbial Balance in the Oral Ecosystem. *Journal of the College of Physicians and Surgeons–Pakistan*, 29(4), 387–389. <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2019.04.387>
- Rodríguez, Z. Z., & García, A. F. (2021). Efecto cicatrizante de los aceites ozonizados sobre lesiones de la piel. *Revista CENIC. Ciencias Biológicas*, 52(2), 167–179.
- Roila, F., Ruggeri, B., Ballatori, E., Fatigoni, S., Caserta, C., Licitra, L., Mirabile, A., Ionta, M. T., Massidda, B., Cavanna, L., Palladino, M. A., Tocci, A., Fava, S., Colantonio, I., Angelelli, L., Ciuffreda, L., Fasola, G., & Zerilli, F. (2015). Aprepitant versus metoclopramide, both combined with dexamethasone, for the prevention of cisplatin-induced delayed emesis: A randomized, double-blind study. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 26(6), 1248–1253. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv132>
- Romary, D. J., Landsberger, S. A., Bradner, K. N., Ramirez, M., & Leon, B. R. (2023). Liquid ozone therapies for the treatment of epithelial wounds: A systematic review and

meta-analysis. *International Wound Journal*, 20(4), 1235–1252.

<https://doi.org/10.1111/iwj.13941>

Rosales, A. C. de M. N., Esteves, S. C. B., Jorge, J., Almeida, O. P. de, & Lopes, M. A. (2009).

Dental needs in Brazilian patients subjected to head and neck radiotherapy. *Brazilian Dental Journal*, 20, 74–77. <https://doi.org/10.1590/S0103-64402009000100013>

Rowen, R. J. (2019). Ozone and oxidation therapies as a solution to the emerging crisis in infectious disease management: A review of current knowledge and experience. *Medical Gas Research*, 9(4), 232–237. <https://doi.org/10.4103/2045-9912.273962>

Ruhlmann, C. H., Christensen, T. B., Dohn, L. H., Paludan, M., Rønnengart, E., Halekoh, U.,

Hilpert, F., Feyer, P., Kristensen, G., Hansen, O., Keefe, D., & Herrstedt, J. (2016).

Efficacy and safety of fosaprepitant for the prevention of nausea and emesis during 5 weeks of chemoradiotherapy for cervical cancer (the GAND-emesis study): A multinational, randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, 17(4), 509–518. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00615-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00615-4)

Sabbah, F., Goes Nogales, C., Zaremski, E., & Martínez Sánchez, G. (2018). Ozone therapy in

Dentistry—Where we are and where we are going to? *Revista Española de Ozonoterapia*, 8(1), 37–63.

Saberi, S., Hakimiha, N., Alaeddini, M., Etemad-Moghadam, S., Roudbari, P., & Shahabi, S.

(2022). In Vitro Anti-tumor Effects of Photodynamic Therapy on Oral Squamous Cell Carcinoma: A Review. *Journal of Lasers in Medical Sciences*, 13, e49.

<https://doi.org/10.34172/jlms.2022.49>

Saini, R., & Poh, C. (2013). Photodynamic therapy: A review and its prospective role in the management of oral potentially malignant disorders. *Oral Diseases*, 19(5), 440–451.

<https://doi.org/10.1111/odi.12003>

Sampaio, J. Q. (2021). *Impacto da fotobiomodulação sobre a qualidade de vida em pacientes com câncer de cabeça e pescoço: Uma revisão sistemática.*

<https://tede.ufam.edu.br/handle/tede/9722>

- Santos, L. M. C. dos, Silva, E. S. da, Oliveira, F. O., Rodrigues, L. de A. P., Neves, P. R. F.,
Meira, C. S., Moreira, G. A. F., Lobato, G. M., Nascimento, C., Gerhardt, M., Lessa, A. S.,
Mascarenhas, L. A. B., & Machado, B. A. S. (2021). Ozonized Water in Microbial
Control: Analysis of the Stability, In Vitro Biocidal Potential, and Cytotoxicity. *Biology
(Basel, Switzerland)*, 10(6), 525. <https://doi.org/10.3390/biology10060525>
- Schartinger, V. H., Galvan, O., Riechelmann, H., & Dudás, J. (2012). Differential responses of
fibroblasts, non-neoplastic epithelial cells, and oral carcinoma cells to low-level laser
therapy. *Supportive Care in Cancer*, 20(3), 523–529.
<https://doi.org/10.1007/s00520-011-1113-0>
- Seidler, V., Linetskiy, I., Hubáľková, H., Stanková, H., Smucler, R., & Mazánek, J. (2008).
Ozone and its usage in general medicine and dentistry. A review article. *Prague Medical
Report*, 109(1), 5–13.
- Sen, S., & Sen, S. (2020). Ozone therapy a new vista in dentistry: Integrated review. *Medical
Gas Research*, 10(4), 189–192. <https://doi.org/10.4103/2045-9912.304226>
- Serra, M. E. G., Baeza-Noci, J., Mendes Abdala, C. V., Luvisotto, M. M., Bertol, C. D., &
Anzolin, A. P. (2023). The role of ozone treatment as integrative medicine. An evidence
and gap map. *Frontiers in Public Health*, 10, 1112296–1112296.
<https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1112296>
- Shaw, P., Kumar, N., Sahun, M., Smits, E., Bogaerts, A., & Privat-Maldonado, A. (2022).
Modulating the Antioxidant Response for Better Oxidative Stress-Inducing Therapies:
How to Take Advantage of Two Sides of the Same Medal? *Biomedicines*, 10(4), Article 4.
<https://doi.org/10.3390/biomedicines10040823>
- Shetty, S. S., Maruthi, M., Dhara, V., De Arruda, J. A. A., Abreu, L. G., Mesquita, R. A.,
Teixeira, A. L., Silva, T. A., & Merchant, Y. (2022). Oral mucositis: Current knowledge
and future directions. *Disease-a-Month*, 68(5), 101300.
<https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2021.101300>
- Shih, C.-Y., Huang, W.-L., Chiang, I.-T., Su, W.-C., & Teng, H. (2021). Biocompatible hole

- scavenger-assisted graphene oxide dots for photodynamic cancer therapy. *Nanoscale*, 13(18), 8431–8441. <https://doi.org/10.1039/d1nr01476e>
- Silva, G. B. L., Sacono, N. T., Othon-Leite, A. F., Mendonça, E. F., Arantes, A. M., Bariani, C., Duarte, L. G. L., Abreu, M. H. N., Queiroz-Júnior, C. M., Silva, T. A., & Batista, A. C. (2015). Effect of low-level laser therapy on inflammatory mediator release during chemotherapy-induced oral mucositis: A randomized preliminary study. *Lasers in Medical Science*, 30(1), 117–126. <https://doi.org/10.1007/s10103-014-1624-2>
- Soares, R. G., Farias, L. C., da Silva Menezes, A. S., de Oliveira e Silva, C. S., Tabosa, A. T. L., Chagas, P. V. F., Santiago, L., Santos, S. H. S., de Paula, A. M. B., & Guimarães, A. L. S. (2018). Treatment of mucositis with combined 660- and 808-nm-wavelength low-level laser therapy reduced mucositis grade, pain, and use of analgesics: A parallel, single-blind, two-arm controlled study. *Lasers in Medical Science*, 33(8), 1813–1819. <https://doi.org/10.1007/s10103-018-2549-y>
- Sonis, S. T., Hashemi, S., Epstein, J. B., Nair, R. G., & Raber-Durlacher, J. E. (2016). Could the biological robustness of low level laser therapy (Photobiomodulation) impact its use in the management of mucositis in head and neck cancer patients. *Oral Oncology*, 54, 7–14. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2016.01.005>
- Souza, M. E. A. de, Vergara, M. B. T., Saraiva, P. P., Leticia Freire, Risso, A. C. M. da C. R., Vendrame, R. A., & Orsatti, C. L. (2022). Supplementation with ozonized water does not alter the clinical, anthropometric, and oxidative stress profile in apparently healthy individuals. *Colloquium Vitae*, 13(2), 42–51. <https://doi.org/10.5747/cv.2021.v13.n2.v330>
- Suh, Y., Patel, S., Kaitlyn, R., Gandhi, J., Joshi, G., Smith, N. L., & Khan, S. A. (2019). Clinical utility of ozone therapy in dental and oral medicine. *Medical Gas Research*, 9(3), 163–167. <https://doi.org/10.4103/2045-9912.266997>
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3),

209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>

- Tang, S., Xu, B., Pang, H., Xiao, L., Mei, Q., & He, X. (2023). Ozonated Water Inhibits Hepatocellular Carcinoma Invasion and Metastasis by Regulating the HMGB1/NF- κ B/STAT3 Signaling Pathway. *Journal of Hepatocellular Carcinoma*, *10*, 203–215. <https://doi.org/10.2147/JHC.S394074>
- Thornton, C. P., Li, M., Budhathoki, C., Yeh, C. H., & Ruble, K. (2022). Anti-inflammatory mouthwashes for the prevention of oral mucositis in cancer therapy: An integrative review and meta-analysis. *Supportive Care in Cancer*, *30*(9), 7205–7218. <https://doi.org/10.1007/s00520-022-07068-5>
- Torres-Rosas, R., Marcela Castro-Gutiérrez, M. E., Flores-Mejía, L. A., Torres-Rosas, E. U., Nieto-García, R. M., & Argueta-Figueroa, L. (2023). Ozone for the treatment of temporomandibular joint disorders: A systematic review and meta-analysis. *Medical Gas Research*, *13*(3), 149–154. <https://doi.org/10.4103/2045-9912.345174>
- Travagli, V., Zanardi, I., Valacchi, G., & Bocci, V. (2010). Ozone and Ozonated Oils in Skin Diseases: A Review. *Mediators of Inflammation*, *2010*, 610418–610419. <https://doi.org/10.1155/2010/610418>
- Tricarico, G., Orlandin, J. R., Rocchetti, V., Ambrosio, C. E., & Travagli, V. (2020). A critical evaluation of the use of ozone and its derivatives in dentistry. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, *24*. https://doi.org/10.26355/eurrev_202009_22854
- Tualzik, T., Chopra, R., Gupta, S., Sharma, N., Khare, M., & Gulati, L. (2021). Effects of ozonated olive oil and photobiomodulation using diode laser on gingival depigmented wound: A randomized clinical study. *Journal of Indian Society of Periodontology*, *25*(5), 422–426. https://doi.org/10.4103/jisp.jisp_655_20
- Tunç, H., Islam, A., Kabadayı, H., Vatansever, H. S., & Yilmaz, H. G. (2019). Evaluation of low-level diode laser irradiation and various irrigant solutions on the biological response of stem cells from exfoliated deciduous teeth. *Journal of Photochemistry and*

Photobiology. B, Biology, 191, 156–163. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2019.01.001>

- Ugazio, E., Tullio, V., Binello, A., Tagliapietra, S., & Dosio, F. (2020). Ozonated Oils as Antimicrobial Systems in Topical Applications. Their Characterization, Current Applications, and Advances in Improved Delivery Techniques. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(2), 334. <https://doi.org/10.3390/molecules25020334>
- Urquhart, O., DeLong, H. R., Ziegler, K. M., Pilcher, L., Pahlke, S., Tampi, M. P., O'Brien, K. K., Patton, L. L., Agrawal, N., & Hofstede, T. M. (2022). Effect of preradiation dental intervention on incidence of osteoradionecrosis in patients with head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of the American Dental Association*. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000281772200335X>
- Valacchi, G., Fortino, V., & Bocci, V. (2005). The dual action of ozone on the skin. *British Journal of Dermatology (1951)*, 153(6), 1096–1100. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2005.06939.x>
- Weissman, D. E., Janjan, N. A., Erickson, B., Wilson, F. J., Greenberg, M., Ritch, P. S., Anderson, T., Hansen, R. M., Chitambar, C. R., & Lawton, C. A. (1991). Twice-daily tapering dexamethasone treatment during cranial radiation for newly diagnosed brain metastases. *Journal of Neuro-Oncology*, 11(3), 235–239. <https://doi.org/10.1007/BF00165531>
- Wen, S., Brito, L., Santander, J., & Conteras, G. (2023). Update on the treatment of chemotherapy and radiotherapy-induced buccal mucositis: A systematic review. *Acta Odontológica Latinoamericana*, 36(1), 3–14. <https://doi.org/10.54589/aol.36/1/3>
- Wilczyńska-Borawska, M., Leszczyńska, K., Nowosielski, C., & Stokowska, W. (2011). Ozone in dentistry: Microbiological effects of gas action depending on the method and the time of application using the ozonytron device. Experimental study. *Annales Academiae Medicae Stetinensis*, 57(2), 99–103.
- Xavier, M. G. A., Moura, M. de L. N. de, Ribeiro, L. N., Carvalho, M. de V., & Ferreira, S. J. (2023). Possible adverse effects of low-level laser on oral and oropharyngeal cancer cells:

A scope review. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 52(5), 365–371.

<https://doi.org/10.1111/jop.13408>

Yabar Condori, J., Meza-Mauricio, J., Mendoza-Azpur, G., & Castro-Rodríguez, Y. (2023). Is the Use of Ozonated Oil Effective in the Treatment of Oral Lesions? Systematic Review of Clinical Studies. *Odovtos*, 31–49. <https://doi.org/10.15517/ijds.2023.57060>

Yao, Y., Shi, L., Wang, Y., Shen, X., Ye, S., Tang, G., & Wu, L. (2021). Ablative fractional laser-assisted photodynamic therapy vs. ablative fractional laser for oral leukoplakia treatment: A randomized, controlled pilot study. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 36, 102523. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2021.102523>

Zadik, Y. (2019). Photobiomodulation for the palliation of oral mucositis in cancer patients: The future is here. *Future Oncology (London, England)*, 15(32), 3647–3649. <https://doi.org/10.2217/fon-2019-0461>

Zargaran, M., Fatahinia, M., & Zarei Mahmoudabadi, A. (2017). The efficacy of gaseous ozone against different forms of *Candida albicans*. *Current Medical Mycology*, 3(2), 26–32. <https://doi.org/10.18869/acadpub.cmm.3.2.26>

Zecha, J. A. E. M., Raber-Durlacher, J. E., Nair, R. G., Epstein, J. B., Elad, S., Hamblin, M. R., Barasch, A., Migliorati, C. A., Milstein, D. M. J., Genot, M.-T., Lansaat, L., van der Brink, R., Arnabat-Dominguez, J., van der Molen, L., Jacobi, I., van Diessen, J., de Lange, J., Smeele, L. E., Schubert, M. M., & Bensadoun, R.-J. (2016). Low-level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: Part 2: proposed applications and treatment protocols. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 24(6), 2793–2805. <https://doi.org/10.1007/s00520-016-3153-y>

Zecha, J. A. E. M., Raber-Durlacher, J. E., Nair, R. G., Epstein, J. B., Sonis, S. T., Elad, S., Hamblin, M. R., Barasch, A., Migliorati, C. A., Milstein, D. M. J., Genot, M.-T., Lansaat, L., van der Brink, R., Arnabat-Dominguez, J., van der Molen, L., Jacobi, I., van Diessen, J., de Lange, J., Smeele, L. E., ... Bensadoun, R.-J. (2016). Low level laser

therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: Part 1: mechanisms of action, dosimetric, and safety considerations. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 24(6), 2781–2792.

<https://doi.org/10.1007/s00520-016-3152-z>

Zerillo, L., Polvere, I., Varricchio, R., Madera, J. R., D'Andrea, S., Voccola, S., Franchini, I., Stilo, R., Vito, P., & Zotti, T. (2022). Antibiofilm and repair activity of ozonated oil in liposome. *Microbial Biotechnology*, 15(5), 1422–1433.

<https://doi.org/10.1111/1751-7915.13949>

11. ANEXOS

Anexo 1: Normas da Revista

CA: A Cancer Journal for Clinicians Author Guidelines

Sections:

1. Submission
2. Aims and Scope
3. Manuscript Categories and Requirements
4. Preparing the Submission
5. Editorial Policies and Ethical Considerations
6. Author Licensing
7. Publication Process After Acceptance
8. Post Publication
9. Editorial Office Contact Details

1. SUBMISSION

Most CA: A Cancer Journal for Clinicians articles are solicited reviews. With the exception of the American Cancer Society's Cancer Statistics articles, original research articles submitted for publication are generally not accepted for peer review. Case Reports and Letters to the Editor will not be considered for peer review or publication. All unsolicited manuscripts must be approved by the Editors before submission.

Pre-submission Requirements: Unsolicited Manuscripts

CA requires pre-submission correspondence (consisting of an outline and abstract describing the proposed article) for review by the Editors before any unsolicited manuscript can be submitted for peer review. All unsolicited manuscripts submitted without the Editor's approval of a pre-submission outline and abstract will be returned without review. Please e-mail an abstract, full author list, manuscript length, and information about the author to the Editorial Office for consideration (see Editorial Office contact information below).

Once the submission materials have been approved and prepared in accordance with the Author Guidelines, manuscripts should be submitted online at <https://mc.manuscriptcentral.com/ca>.

[Click here for more details on how to use ScholarOne Manuscripts.](#)

For help with submissions, please contact: ca.edoff@cancer.org.

2. AIMS AND SCOPE

CA: A Cancer Journal for Clinicians is a peer-reviewed journal published for the American Cancer Society by John Wiley & Sons, Inc. CA publishes comprehensive review articles of a multidisciplinary nature, which take into account the journal's diverse readership of primary care physicians; medical, surgical, and radiation oncologists; nurses; and other health care and public health professionals. CA also publishes two categories of articles from American Cancer Society authors: articles describing American Cancer Society guidelines for cancer prevention and cancer survivorship care, and a recurring series of "Cancer Statistics" articles describing the current burden of cancer in the United States. Articles published in CA provide up-to-date information on all aspects of cancer prevention, early detection, treatment of all forms, palliation, advocacy, quality of life, and more. Unsolicited manuscripts must meet pre-submission requirements.

AMERICAN CANCER SOCIETY MISSION

The American Cancer Society is the nationwide community-based voluntary health organization dedicated to eliminating cancer as a major health problem by preventing cancer, saving lives, and diminishing suffering from cancer through research, education, advocacy, and service.

3. MANUSCRIPT CATEGORIES AND REQUIREMENTS

Most CA articles are solicited reviews. With the exception of the American Cancer Society's Cancer Statistics articles, original research articles submitted for publication are generally not accepted for peer review. Case Reports and Letters to the Editor will not be considered for peer review or publication. Please see "Pre-submission Requirements: Unsolicited Manuscripts" section above.

Review Articles: A timely, in-depth treatment of an issue. Review articles are generally solicited by the editors, but unsolicited materials will be considered. Manuscripts of this type should be 7000 to 12000 words (higher allowance is allowed at Editor's discretion), including references and tables. Articles on very rare cancer types and highly specialized information on individual drugs or procedures are generally not appropriate for CA.

Perspectives: Research in Context is a section designed specifically for busy clinicians. It features practical, concise information that is accompanied by insight from noted experts in the fields of cancer prevention, detection, and treatment. This section is written in-house and external submissions are not accepted.

Virtual Tumor Board: Solicited cases are featured to highlight multidisciplinary dialogue regarding complex therapeutic decisions for patients and their providers across the spectrum of malignancies. This section is solicited by the Editorial Board and external submissions are not accepted.

Patient Pages are written to provide general information on specific topics for patients and caregivers. Patient Pages are usually related to the content of the particular issue in which they appear. This section is written in-house and external submissions are not accepted.

4. PREPARING THE SUBMISSION

Cover Letters

Provide a cover letter that describes the significance of the work, includes a statement verifying the originality of the work, and discloses any previous abstracts, presentations, reports, or publications that contain material that might be perceived to overlap with the current submission, as well as any additional information that may impact the review process. Cover letters should be addressed to the Editor, Dr. Ted Gansler.

Parts of the Manuscript

The manuscript should be submitted in separate files: main text file; figures; supporting information (if applicable).

Main Text File

The text file should be presented in the following order:

A short informative title containing the major key words. The title should not contain abbreviations (see Wiley's best practice SEO tips);
A running title of less than 40 characters (not required for Letters to the Editor);
The full names (complete with middle names or initials and academic degrees) of the authors;
The authors' institutional affiliations where the work was conducted, with a footnote for the authors' present address if different from where the work was conducted;
Corresponding author's complete contact information to include address, phone number, and email address;
A funding statement that includes details of all funding sources for the work in question;
A conflict of interest statement that includes details of potential conflicts for all authors (or indicates that there are none);
Acknowledgments;
Abstract (250 words or less) and keywords;
Total number of words in the text file (including title page(s), abstract, main text, references, and figure legends);
Number of tables; Number of figures; Number of supplementary/supporting files for publication;
Main text;
References;
Tables (each table complete with title and footnotes); tables may also be included separately as .DOC, .DOCX, .RTF, or .XLSX files;
Figure legends;
Figures and supporting information should be supplied as separate files.

Authorship

Please refer to the journal's Authorship policy in the Editorial Policies and Ethical Considerations section for details on author listing eligibility.

Acknowledgments

Contributions from anyone who does not meet the criteria for authorship should be listed, with permission from the contributor, in an Acknowledgments section. Financial and material support should also be mentioned.

Conflict of Interest Statement

Authors will be asked to provide a conflict of interest statement during the submission process. For details on what to include in this section, see the "Conflict of Interest" section in the Editorial Policies and Ethical Considerations section below. Submitting authors should ensure they liaise with all co-authors to confirm agreement with the final statement, which must be included on the title page of the manuscript in addition to being entered in ScholarOne Manuscripts. To ensure that the editors and reviewers assigned have access to this information, manuscripts will not enter the peer review process unless this statement is included in the Word document.

Keywords

Please provide 3-7 keywords. Keywords should be taken from those recommended by the US National Library of Medicine's Medical Subject Headings (MeSH) browser list at www.nlm.nih.gov/mesh.

Main Text

The main document, including title page(s), manuscript, references, tables, and figure legends.

Submit text files only as .DOC, .DOCX, or .RTF file formats. Other file formats are not permitted and should be converted to .DOC or .DOCX.

Include page numbers on the document, beginning with the title page as number 1.

Please use standard 10- to 12-point font size. Manuscript should be double spaced.

References

Submit references per the following instructions:

List references double-spaced in a separate reference section immediately following the text.
Verify all references prior to submission.

Number references sequentially in the order cited in the text; do not alphabetize. Remove automatic numbering and linked citations; number references manually.

Do not cite personal communications, unpublished observations, and submitted manuscripts. Reference to a paper accepted but not yet published can be listed as "in press." "In press" references must be updated by the authors as soon as publication data are available.

Provide names of all authors in a reference when there are six or fewer; if there are seven or more authors, list only the first three, followed by "et al."

Authors are responsible for the accuracy and completeness of their references and for correct text citation.

Tables

Tables should be self-contained and complement, not duplicate, information contained in the text. They should be supplied as editable files, not pasted as images. Legends should be concise but comprehensive – the table, legend, and footnotes must be understandable without reference to the text. All abbreviations must be defined in footnotes. Footnotes are indicated with superscript lowercase letters in alphabetical order (a-z). Statistical terms such as SD or CI should be identified in the headings.

Submit single-spaced on separate pages in the word processing program used. Tables imported into the word-processing program from spreadsheet programs (eg, Microsoft Excel) should be left in table format and not converted to text. Gridlines should be retained.

Limit tables to those that adequately and concisely present findings without redundancy.

Refer to all tables in the text. Number tables consecutively, using Arabic numerals, in the order cited in the text. The table number is followed by a brief descriptive title.

Tables should be supplied in black and white so that they are legible if printed by a reader in black and white. Use of "presentation style" tables with dark background colors is discouraged.

Obtain written permission to reproduce previously published tabular material. Credits for the reproduced work are included as a footnote to the table and must include author(s), title, either publisher and city (and country, if other than US) or periodical name, volume, page, and year. Signed permission forms must be sent to the CA Editorial Office upon submission.

Figure Legends

Legends should be concise but comprehensive – the figure and its legend must be understandable without reference to the text. Include definitions of any symbols used and define/explain all abbreviations and units of measurement.

Figures

Submit only publication quality figures in TIFF, EPS, PPT, PPTX, or PDF file format. JPG, PNG, GIF, and DOC files are not permitted.

Figures must be clear and legible in the ScholarOne-generated PDF proof.

TIFF files should have a minimum resolution of 1200 dpi for line art, 300 dpi for halftones/color (RGB), or 600 dpi for combination halftones/line art. However, for best results, we recommend using TIFF only for photos and EPS for any image that includes graphs or text.

PPT and PPTX files should only be used for figures created in Microsoft PowerPoint.

Figures should be sized to one-column width (19 picas, 3.25 inches), or two-column width (40 picas, 6.75 inches), as appropriate.

Call out all figures in the text. Number all figures sequentially with Arabic numerals in the order cited in the text.

Provide double-spaced legends on a separate page to include the figure number and a brief description of the figure.

For typeface within figures, authors should generally use 6-pt to 12-pt Arial or Helvetica font. Font size should be chosen to be readable in context of the anticipated size of the published figure.

Figures with multiple parts should be labeled and referred to as (a), (b), (c), etc.

Obtain written permission to reproduce previously published figures. Credits for the reproduced work are included in the figure legend and must include author(s), title, either publisher and city (and country, if other than US) or periodical name, volume, page, and year. Signed permission forms must be sent to the CA Editorial Office upon submission.

Do not embed figures in word processing programs (eg, Microsoft Word).

CA reserves the right to resize and/or crop photographs to fit the journal's format where appropriate.

Color figures are published in print and online free of charge. Please note, however, that it is preferable that line figures (e.g., graphs and charts) are supplied in black and white so that they are legible if printed by a reader in black and white. Gray shading in figures may not reproduce well for publication and should be avoided. Do not use overall background shading in figures. Do not use gray-shaded bars in graphs—use bars with solid, open, or hatched fill. Avoid fine lines and very small type and symbols in figures. Lines should be reasonably dark and type and symbols should be easily read if the figure is reduced for publication.

Image Integrity

Changes to images can create misleading results when research data are collected as images. It may, however, be legitimate and even necessary to edit images. We ask authors to declare where manipulations have been made.

Specific features within an image should not be enhanced, obscured, removed, moved, or introduced.

Original unprocessed images must be provided by authors should any indication of enhancement be identified.

Adjustments to brightness or contrast are only acceptable if they apply equally across the entire image and are applied equally to controls, and as long as they do not obscure, eliminate, or misrepresent any information present in the information originally captured.

Excessive manipulations, such as processing to emphasize one region in the image at the expense of others, are inappropriate, as is emphasizing experimental data relative to the control.

Nonlinear adjustments or deleting portions of a recording must be disclosed in a figure legend.

Constructing figures from different gels, fields, exposures, and experimental series is discouraged. When this is necessary, the component parts of composite images should be indicated by dividing lines clearly demarcated in the figure and described in the legend.

Reproduction of Copyright Material

If excerpts from copyrighted works owned by third parties are included, credit must be shown in the contribution. It is the author's responsibility to also obtain written permission for reproduction from the copyright owners. For more information visit Wiley's Copyright Terms & Conditions FAQ [here](#).

Supporting Information

Supporting information is information that is not essential to the article but provides greater depth and background. It is hosted online and appears without editing or typesetting. It may include tables, figures, videos, datasets, etc.

[Click here for Wiley's FAQs on supporting information.](#)

Note: if data, scripts, or other artefacts used to generate the analyses presented in the paper are available via a publicly available data repository, authors should include a reference to the location of the material within their paper.

General Style Points

The following points provide general advice on formatting and style.

Abbreviations: In general, terms should not be abbreviated unless they are used repeatedly and the abbreviation is helpful to the reader. Initially, use the word in full, followed by the abbreviation in parentheses. Thereafter use the abbreviation only.

Units of measurement: Measurements should be given in SI or SI-derived units. Visit the Bureau International des Poids et Mesures (BIPM) website for more information about SI units.

Matters of spelling, capitalization, punctuation, hyphenation, reference format, and general style: AMA Manual of Style, 11th ed.

Citing cancer stages: American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 8th ed. or UICC TNM Classification of Malignant Tumors

Trade Names: Chemical substances should be referred to by the generic name only. Trade names should not be used.

Drugs: Drugs should be referred to by their generic names. If proprietary drugs have been used in the study, refer to these by their generic name, mentioning the proprietary name and the name and location of the manufacturer in parentheses.

Wiley Author Resources

Manuscript Preparation Tips: Wiley has a range of resources for authors preparing manuscripts for submission available here. In particular, we encourage authors to consult Wiley's best practice tips on Writing for Search Engine Optimization.

Editing, Translation, and Formatting Support: Wiley Editing Services can greatly improve the chances of a manuscript being accepted. Offering expert help in English language editing, translation, manuscript formatting, and figure preparation, Wiley Editing Services ensures that the manuscript is ready for submission.

Article Promotion Support

Wiley Editing Services offers professional video, design, and writing services to create shareable video abstracts, infographics, conference posters, lay summaries, and research news stories for your research – so you can help your research get the attention it deserves.

5. EDITORIAL POLICIES AND ETHICAL CONSIDERATIONS

Peer Review and Acceptance

All submitted manuscripts are reviewed initially by the Editor for quality, scientific importance, and relevance to the journal's general readership. Manuscripts with insufficient priority for publication or those that are outside the scope of the journal are rejected promptly. Manuscripts judged worthy of further consideration are sent to Associate Editors. Manuscripts that pass the initial screening by the Editor and assigned Associate Editor are reviewed by experts in the field. The Associate Editors select the external peer reviewers (although authors can suggest preferred and non-preferred reviewers) and make the final decisions on manuscripts. Editors and reviewers are required to disclose financial interests or relationships. Reviewers are asked to disclose potential conflicts when accepting a review assignment. These disclosures are held in confidence within the Editorial Office, while the Editors' disclosures are collected annually and published online.

CA employs a single-anonymous review process in which peer reviewer identities are kept confidential, but author identities are made known to reviewers. The existence of a manuscript under review is not revealed to anyone other than the peer reviewers and editorial staff. Peer reviewers are required to maintain confidentiality about the manuscripts they review and must not divulge any information about a specific manuscript or its content to any third party without prior permission from the journal editors. All authors will be sent notification of the receipt of manuscripts and editorial decisions by email. During the review process, designated contact authors can also check the status of the submitted manuscript via ScholarOne Manuscripts at mc.manuscriptcentral.com/ca.

Appeal Requests

Authors who wish to request reconsideration of a rejected manuscript should contact the Editorial Office at ca.edoff@cancer.org. Requests must include the manuscript ID (CAAC-19-0000) and a detailed description of why the authors believe the paper should be reconsidered. In addition, the request should indicate if the manuscript was originally solicited by the Editor-in-Chief or one of the Editors. Appeal requests will be evaluated by the Editor-in-Chief or an Editor to determine if an appeal will be permitted. If the appeal is allowed, instructions will be provided on how to resubmit your paper. Authors should not resubmit their rejected paper without prior approval from the Editors and the Editorial Office. Please note that the Editorial Office will only consider requests sent directly to ca.edoff@cancer.org. Requests that are sent elsewhere will not be considered.

Submissions from Editors

CA strives to ensure that any submission from the Editor-in-Chief or a member of the journal's Editorial Board receives an objective and unbiased evaluation. This is achieved by assigning any submitted manuscript from the Editor-in-Chief or an Editor to an Associate Editor who can maintain the integrity of the review process. When appropriate, CA also utilizes the services of Guest Editors who are members of the Editorial Advisory Board and familiar with the peer

review processes and policies of the journal. ScholarOne Manuscripts automatically restricts Editors from seeing the confidential peer review details for papers on which they are listed as a coauthor.

Case Reports

Case reports of single cases will not be considered.

Conflict of Interest

The journal requires that all authors disclose any potential sources of conflict of interest. Any interest or relationship, financial or otherwise, that might be perceived as influencing an author's objectivity is considered a potential source of conflict of interest. These must be disclosed when directly relevant or directly related to the work that the authors describe in their manuscript. Potential sources of conflict of interest include, but are not limited to: patent or stock ownership, membership of a company board of directors, membership of an advisory board or committee for a company, and consultancy for or receipt of speaker's fees from a company. The existence of a conflict of interest does not preclude publication. If the authors have no conflicts of interest to declare, they must also state this at submission. It is the responsibility of the corresponding author to review this policy with all authors and collectively to disclose with the submission ALL pertinent commercial and other relationships.

In the event of manuscript acceptance, each author, including the corresponding author, must complete a Conflict of Interest (COI) Disclosure questionnaire. American Cancer Society journals use Convey: A Global Disclosure System to facilitate the disclosure process. Convey is a service run by the Association of American Medical Colleges (AAMC) that provides you the ability to securely record and maintain your own financial interests and disclosure history. You will be guided through the disclosure requirements for your submission to the American Cancer Society journals and will submit only the information needed for each manuscript. Upon first use of Convey, you will be required to create a free AAMC Convey account, if you do not already have an existing AAMC account, and enter your financial interests; after that, you will be able to use the same login and your saved interests to generate disclosures for any American Cancer Society journal or other organization using Convey.

Please visit our Conflict of Interest page for additional details.

Funding

Authors should list all funding sources in the Acknowledgments section. Authors are responsible for the accuracy of their funder designation. If in doubt, please check the Open Funder Registry for the correct nomenclature: <https://www.crossref.org/services/funder-registry/>. Please be sure to indicate whether any grants are from the NIH.

Authorship

The journal follows the ICMJE definition of authorship, which indicates that authorship be based on the following 4 criteria:

Substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; AND

Drafting the work or revising it critically for important intellectual content; AND

Final approval of the version to be published; AND

Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

In addition to being accountable for the parts of the work he or she has done, an author should be able to identify which co-authors are responsible for specific other parts of the work. In addition, authors should have confidence in the integrity of the contributions of their co-authors.

All those designated as authors should meet all four criteria for authorship, and all who meet the four criteria should be identified as authors. Those who do not meet all four criteria should be acknowledged. These authorship criteria are intended to reserve the status of authorship for those who deserve credit and can take responsibility for the work. The criteria are not intended for use as a means to disqualify colleagues from authorship who otherwise meet authorship criteria by denying them the opportunity to meet criterion #s 2 or 3. Therefore, all individuals who meet the first criterion should have the opportunity to participate in the review, drafting, and final approval of the manuscript.

Additional Authorship Options. Joint first or senior authorship: In the case of joint first authorship, a footnote should be added to the author listing, e.g. ‘X and Y should be considered joint first author’ or ‘X and Y should be considered joint senior author.’

Group authorship may be appropriate when a group of researchers has collaborated on a project, such as a multicenter trial, a consensus document, or an expert panel. Group authorship may be used in either of two ways:

Authorship may be attributed to an entire group (eg, Pediatric Oncology Group) when all members of the group meet the criteria for authorship previously outlined. In this case, the name of the group is located on the title page in the place of authors; each member of the group is listed in a footnote and his/her authorship acknowledged.

When specified authors assume responsibility for an entire group (eg, Jane E. Doe, John L. Smith, Mark F. Jones for the Pediatric Oncology Group), only the specified authors must meet the criteria for authorship previously outlined. All members of the group may be listed in a footnote but are not acknowledged as authors. In this case, the corresponding author must state in the cover letter that she/he has written permission from each group member to list her/his name as a member of the group.

Publication Ethics

CA uses Similarity Check to screen submitted content for originality and to detect instances of overlapping and similar text. To find out more about Similarity Check visit crossref.org/services/similarity-check/. Authors are also encouraged to review the Office of Research Integrity’s definition of self-plagiarism, which can be found at ori.hhs.gov/plagiarism-13.

Authenticate

We investigate all instances of alleged scientific misconduct identified in submitted manuscripts and published papers (including, but not limited to, plagiarism, manipulation, fabrication, falsification, and duplicate publication). As Committee on Publication Ethics (COPE) members, we follow the Core Practices in managing investigations of possible misconduct. Depending on the outcome of our investigation, we may reject the manuscript, publish a correction, or ask the authors to retract their paper. In instances of rejection or retraction due to misconduct, the corresponding author’s institution and funding agency will be notified, per COPE’s Core Practices. The corresponding author will be notified if CA forwards any manuscript or materials to the institution or funding agency. Read Wiley’s Top 10 Publishing Ethics Tips for Authors [here](#). Wiley’s Publication Ethics Guidelines can be found [here](#).

ORCID

As part of the journal’s commitment to supporting authors at every step of the publishing process, the journal requires the submitting author (only) to provide an ORCID iD when submitting a manuscript. This takes around 2 minutes to complete. Find more information [here](#).

Wiley’s Author Name Change Policy

In cases where authors wish to change their name following publication, Wiley will update and republish the paper and redeliver the updated metadata to indexing services. Our editorial and production teams will use discretion in

recognizing that name changes may be of a sensitive and private nature for various reasons including (but not limited to) alignment with gender identity, or as a result of marriage, divorce, or religious conversion. Accordingly, to protect the author's privacy, we will not publish a correction notice to the paper, and we will not notify co-authors of the change. Authors should contact the journal's Editorial Office with their name change request.

Tobacco Policy

CA will not consider any work that is funded directly or indirectly from tobacco companies or their subsidiaries. Any such work will be editorially rejected. Please note that this does not include work from organizations that sponsor research from funds won by U.S. states and federal governments as part of tobacco settlements that are intended to promote research and care toward alleviating the suffering of individuals affected by tobacco products.

6. AUTHOR LICENSING

If a paper is accepted for publication, the author identified as the formal corresponding author will receive an email prompting them to log in to Author Services, where via the Wiley Author Licensing Service (WALS), they will be required to complete a copyright license agreement on behalf of all authors of the paper.

Accepted papers are published under a CC-BY-NC-ND Creative Commons license at no charge to the author. Please note that certain funders mandate a particular type of CC license be used; there will be an Article Publication Charge (APC) for authors that require a license other than the CC-BY-NC-ND.

Self-Archiving Definitions and Policies: Note that the journal's standard copyright agreement allows for self-archiving of different versions of the article under specific conditions. Please click [here](#) for more detailed information about self-archiving definitions and policies.

Open Access fees: Authors who choose to publish using open access in hybrid titles will be charged a fee. A list of Article Publication Charges for Wiley journals is available [here](#).

Funder Open Access: Please click [here](#) for more information on Wiley's compliance with specific Funder Open Access Policies.

NIH Public Access Mandate

For those interested in the Wiley policy on the NIH Public Access Mandate, please visit our [policy statement](#).

7. PUBLICATION PROCESS AFTER ACCEPTANCE

Accepted Article Received in Production

When an accepted article is received by Wiley's production team, the corresponding author will receive an email asking them to login or register with Wiley Author Services. The author will be asked to sign a publication license at this point.

Proofs

Once the paper is typeset, the corresponding author will receive an email notification with full instructions on how to provide proof corrections.

Please note that the author is responsible for all statements made in their work, including changes made during the editorial process – authors should check proofs carefully. Note that proofs should be returned within 48 hours from receipt of first proof. Correspondence regarding proofs should be directed to CA Production Editor at cnrprod@wiley.com.

Publication Charges

CA does not charge any submission, page, or color fees.

Embargo Policy

Once submitted, articles cannot be discussed with the media until one week before the publication date. Accepted articles are embargoed from reporting by all media until 12:01 A.M. (EST) on the date of online publication.

Authors who discuss their work with the media in the week prior to publication must ensure that the media representatives know the embargo policy and the embargo date.

Authors can participate in scientific conferences prior to publication of their article in CA if their paper is in press (accepted and sent to production).

Author guidelines for discussing articles at scientific conferences:

Please keep comments minimal (no article title and details); discussing the findings and results in general terms is allowed. A figure or table may be shown during the presentation.

Please do not distribute copies of the manuscript, tables, or figures.

At the conference, authors should decline interviews from the media until the embargo has lifted.

If an embargo break is the result of any action by an author, the author risks withdrawal of publication of the manuscript.

Authors who wish to arrange their own publicity can refer to the guidelines found [here](#).

Early View

The journal offers rapid publication via Wiley's Early View service. Early View (Online Version of Record) articles are published on Wiley Online Library before inclusion in an issue. Note there may be a delay after corrections are received before the article appears online, as Editors also need to review proofs. Once the article is published on Early View, no further changes to the article are possible. The Early View article is fully citable and carries an online publication date and DOI for citations.

Embedded Rich Media

This journal has the option for authors to embed rich media (i.e. video and audio) within their final article. These files should be submitted with the manuscript files online, using either the "Embedded Video" or "Embedded Audio" file designation. If the video/audio includes dialogue, a transcript should be included as a separate file. The combined manuscript files, including video, audio, tables, figures, and text must not exceed 350 MB. For full guidance on accepted file types and resolution please see [here](#).

Ensure each file is numbered (e.g. Video 1, Video 2, etc.) Legends for the rich media files should be placed at the end of the article.

The content of the video should not display overt product advertising. Educational presentations are encouraged.

Any narration should be in English, if possible. A typed transcript of any speech within the video/audio should be provided. An English translation of any non-English speech should be provided in the transcript.

All embedded rich media will be subject to peer review. Editors reserve the right to request edits to rich media files as a condition of acceptance. Contributors are asked to be succinct, and the Editors reserve the right to require shorter video/audio duration. The video/audio should be high quality (both in content and visibility/audibility). The video/audio should make a specific point; particularly, it should demonstrate the features described in the text of the manuscript.

Participant Consent: It is the responsibility of the corresponding author to seek informed consent from any identifiable participant in the rich media files. Masking a participant's eyes, or excluded head and shoulders is not sufficient. Please ensure that a consent form

(<https://authorservices.wiley.com/author-resources/Journal-Authors/licensing/licensing-info-faqs.html>) is provided for each participant.

8. POST PUBLICATION

Access and Sharing

When the article is published online:

AllCA articles are freely available without subscription.

The author receives an email alert (if requested).

The link to the published article can be shared through social media.

The author will have free access to the paper (after accepting the Terms & Conditions of use, they can view the article).

For non-open access articles, the corresponding author and co-authors can nominate up to ten colleagues to receive a publication alert.

Promoting the Article

To find out how to best promote an article, [click here](#).

Measuring the Impact of an Article

Wiley also helps authors measure the impact of their research through specialist partnerships with Kudos and Altmetric.

9. EDITORIAL OFFICE CONTACT DETAILS

CA Editorial Office

American Cancer Society

3380 Chastain Meadows Parkway, Suite 200

Kennesaw, GA 30144

Phone: (404) 327-6411

Email: ca.edoff@cancer.org

Please include the manuscript ID with all correspondence (example: CAAC-19-0000).

Author Guidelines updated September 16, 2022

<https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/hub/journal/15424863/homepage/forauthors.html>

Anexo 2: Tabela com compilado dos artigos por nome, país, tipo de estudo, uso em células neoplásicas e resultados.

Anexo 2: Tabela com compilado dos artigos por nome, país, tipo de estudo, uso em células neoplásicas e resultados.

Pais do Estudo	Artigo/Estudo	Terapêutica	Tipo de Estudo	Uso em células Neoplásicas	Efeitos Adversos/ Reações não desejadas	Resultados
Estados Unidos da América	Ahn, P. H., Quando, H., O'Malley, B. W., Weinstein, G., Chalian, A., Malloy, K., Atkins, J. H., Sollecito, T., Greenberg, M., McNulty, S., Lin, A., Zhu, T. C., Finlay, J. C., Cengel, K., Livolsi, V., Feldman, M., Mick, R., & Busch, T. M. (2016). Toxicities and early outcomes in a phase 1 trial of photodynamic therapy for premalignant and early stage head and neck tumors. <i>Oral Oncology</i> , 55, 37–42. https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2016.01.013	Laserterapia/PDT	Ensaio Clínico	Favorável	Morte, mucosite, odinofagia, alteração de voz, reações de fotossensibilidade e Sepses.	A terapia fotodinâmica (PDT) com Levulan (ALA) tem sido um tratamento promissor para lesões superficiais precoces na cabeça e pescoço. Um ensaio de fase 1 foi conduzido em 35 indivíduos com displasia de alto grau, carcinoma in situ ou carcinoma espinocelular microinvasivo. Os pacientes receberam doses crescentes de luz intraoperatória de 50 a 200 J/cm ² , 4 a 6 horas após a administração oral de 60 mg/kg de ALA. O regime foi tolerável, com uma taxa de 52% de cura da mucosite grau 3 em algumas semanas. Outras toxicidades foram geralmente de grau 1 ou 2, incluindo odinofagia, alteração de voz e reações de fotossensibilidade. Um paciente desenvolveu sepsis grau 5. Com um acompanhamento médio de 42 meses, 10 pacientes (34%) desenvolveram recorrência local e houve uma taxa de resposta completa de 69% em 3 meses. A dose máxima tolerada parece ser superior à dose mais elevada utilizada neste estudo. É necessário um acompanhamento mais longo para analisar o efeito da dose de luz na recorrência local. Altas taxas marginais de recorrência sugerem o uso de campos de tratamento maiores.
Turquia	Almaz, M. E., & Sönmez, I. Ş. (2015). Ozone therapy in the management and prevention of caries. <i>Journal of the Formosan Medical Association</i> , 114(1), 3–11. https://doi.org/doi:10.1016/j.ijfma.2013.06.020	Ozônio	Revisão de Literatura	Não aborda o uso direto	Efeito citotóxico nas células epiteliais orais humanas (BHY) e nas células de fibroblastos gengivais (HGF-1)	A cárie dentária é um importante problema de saúde bucal. A redução dos níveis de espécies bacterianas associadas à cárie na placa dentária é uma das estratégias preventivas para prevenir o início e o tratamento da cárie. As abordagens farmacêuticas ganharam popularidade para tratar cáries dentárias sem perfuração, com a introdução da ozonioterapia para o tratamento de cáries, desinfecção da cavidade e redução de microrganismos associados à cárie. O ozônio é uma forma de oxigênio rica em energia e altamente instável, que tem sido amplamente utilizada como agente de tratamento para mais de 50 processos patológicos em odontologia. Provou ser eficaz contra vírus, fungos e bactérias gram-negativas e gram-positivas. A ação do ozônio é dupla: gera reações diretas a nível molecular no meio em que é libertado e destrói indiretamente as bactérias através da produção de radicais livres (Espécies reativas de Oxigênio). As diretrizes do Instituto Nacional de Excelência Clínica (NICE) desaconselham o uso isolado de ozônio no tratamento de cáries na prática odontológica geral, exceto como parte de um ensaio clínico aprovado. A evidência clínica para a aplicação do ozônio não é extensa. Portanto, são necessárias mais evidências antes que o ozônio possa ser aceito como uma alternativa aos métodos atuais para tratamento da cárie dentária.
Brasil	Almeida, P. A. de, Mota, C. C. B. de O., Faria, D. L. B. de, Gomes, M. A. M., & Pereira, L. R. S. (2018). Redução de fluxo salivar decorrente da radioterapia em região de cabeça e pescoço (Repositório Digital, ASCES, Graduação, Núcleo de Trabalhos Acadêmicos em Ciências da Saúde, TCC - Odontologia). http://repositorio.ascses.edu.br/jspui/bitstream/123456789/1476/1/Artigo.pdf .	Laserterapia/PDT	Revisão de Literatura	Não aborda o uso direto	-	A terapia com laser de baixa potência tem demonstrado ser eficaz no tratamento da hipossalivação induzida pela radioterapia, diminuindo a xerostomia, em comparação ao não uso da laserterapia, devido a fotobiomodulação do metabolismo celular promovida pela frequência ampliada com o laser, induzindo a reparação tecidual.
Arábia Saudita	AlMogbel, A. A., Albarrak, M. I., & AlNumair, S. F. (2023). Ozone Therapy in the Management and Prevention of Caries. <i>Cureus (Palo Alto, CA)</i> , 15(4), e37510–e37510. https://doi.org/10.7759/cureus.37510	Ozônio	Revisão de Literatura	Não aborda o uso direto	-	O ozônio tem um efeito significativo na saúde dos tecidos, sendo o seu efeito bactericida atribuído à oxidação de fosfolípidos e lipoproteínas. Também tem efeito bacteriostático ao reduzir a proliferação de bactérias. A água ozonizada é utilizada para terapia local, proporcionando efeitos desinfetantes, anti-inflamatórios e de aumento do fluxo sanguíneo. Seu efeito anti-inflamatório baseia-se na capacidade de oxidar compostos, como o ácido araquidônico e as prostaglandinas. A terapia com ozônio pode reduzir a hipóxia tecidual e restaurar processos metabólicos. Também tem efeito analgésico, modulando as prostaglandinas, melhorando o metabolismo dos receptores da dor e atuando como antagonista da dor. A ozonioterapia é uma alternativa promissora para o tratamento da cárie, pois não remove o tecido infectado, mas ioniza a área afetada, exercendo efeitos oxidativos nas bactérias. O gás é produzido em um aparelho de forma automática e o fornecimento de ozônio é controlado e preciso.
Turquia	Alpan, A. L. (2018). Ozone in Dentistry. In <i>Ozone in Nature and Practice</i> (p. 84). <i>IntechOpen</i> . DOI: 10.5772/intechopen.75829	Ozônio	Capítulo de livro/Carta/Legislação	Não aborda o uso direto	Epífora, irritação das vias aéreas superiores, broncoconstrição, rinite, tosse, dor de cabeça, vômito e hematomas pulmonares	A ozonioterapia tem sido investigada pelas suas propriedades anti-sépticas e desinfetantes, bem como pelos seus efeitos na regeneração óssea. Estudos demonstraram que a aplicação de ozônio combinada com auto enxerto aumenta a área óssea total e a contagem de osteoblastos. O tratamento com ozônio tem sido aplicado em vários casos, incluindo desinfecção de áreas de feridas, tratamento de lesões de tecidos moles, distúrbios de cicatrização óssea e de tecidos moles, alveolite, periimplantite, osteonecrose relacionada a bifosfonatos, transplante de dentes e descontaminação de superfícies radiculares de dentes avulsionados. Também foi demonstrado que reduz complicações infecciosas após a cirurgia, como dor, inchaço e turismo. Foi demonstrado que o gás ozônio reduz o desenvolvimento de alveolite seca e dor após cirurgia de terceiros molares, devido a suas capacidades de promover a homeostasia, aumentar o suprimento de oxigênio e inibir a proliferação bacteriana. Em um estudo comparando a terapia com ozônio com a terapia de fotobiomodulação e grupo controle, em lesões do nervo mental, foi observado um melhor padrão de cura nos grupos de tratamento. Os efeitos da ozonioterapia estimulando a proliferação celular e a cicatrização de tecidos moles devem ser levados em consideração ao avaliar seu potencial em cirurgia oral. Considerando os estudos realizados até o momento, pode-se inferir que o ozônio pode ser utilizado como uma terapia adjuvante, além de aplicações como antissépticos e antibióticos locais, que são administrados além dos tratamentos odontológicos já preconizados.

Anexo 2: Tabela com compilado dos artigos por nome, país, tipo de estudo, uso em células neoplásicas e resultados.

Grécia	<p>Andreadis, D., Pavlou, A.-M., Sotiropoulos, E., Vrani, F., Ioannides, D., & Kolokotronis, A. (2016). <i>Utility of photodynamic therapy for the management of oral potentially malignant disorders and oral cancer. Translational Research in Oral Oncology</i>, 1, 2057178. https://doi.org/10.1177/2057178X16669161</p>	Lasertapia/PDT	Revisão de Literatura	Favorável	Eritema leve ou moderado, edema, bloqueio de vias aéreas, bolhas, crostas hemorrágicas, dor localizada e sensação de queimação	<p>A terapia fotodinâmica (PDT) é um tipo de tratamento que se desenvolveu rapidamente nas últimas décadas. Envolve o uso de um agente fotossensível ou fotossensibilizador (PS) e uma fonte de luz de comprimento de onda específico. O PS, que é aplicado topicamente ou por injeção intravenosa, é capaz de ser promovido a um estado excitado após absorção de luz. A ativação do PS de seu estado inicial para um estado triplo altamente energizado ocorre após ele ter sido irradiado com um comprimento de onda específico de luz. Moléculas no estado excitado triplo são capazes de emitir luz (fosforescência) retornando ao seu estado inicial ou por reação adicional através de uma ou ambas as vias (conhecidas como processos tipo I e II) onde o oxigênio é necessário. A PDT causa a destruição do tumor através de três mecanismos principais: destruição direta das células tumorais, dano à vasculatura tumoral, causando formação de trombo e subsequente infarto tumoral, e a ativação de uma resposta imune contra as células cancerígenas. A PDT parece ser uma terapia muito promissora para Queilite Atínica, leucoplasia, LPO e câncer oral. Verificou-se que a PDT é igualmente eficaz que a terapia convencional em câncer oral, com menos morbidade e pode ser repetida sem limitações. No entanto, a PDT pode ser menos eficaz em casos de tumores avançados. Contudo, mais pesquisas são essenciais para estabelecer a PDT como terapia de primeira linha para doenças orais potencialmente malignas e câncer oral. Períodos de acompanhamento mais longos são cruciais para avaliar sua eficácia. Também é importante notar que a PDT não pode ser usada para o tratamento de metástases locais ou à distância e que a anatomia complicada da cavidade oral pode levar a uma iluminação parcial do tumor durante a PDT, especialmente quando está localizado no palato, assoalho da boca ou processo alveolar. O edema, um dos efeitos colaterais da PDT, pode causar bloqueio das vias aéreas em casos de tumores na base da língua ou no assoalho da boca. Por último, um período de acompanhamento prolongado, mesmo nos casos com resposta completa após a PDT, é crucial para a sobrevivência e qualidade de vida ideais dos pacientes.</p>
Brasil	<p>Antunes, H. S., Herchenhom, D., Small, I. A., Araújo, C. M. M., Viégas, C. M. P., Cabral, E., Rampini, M. P., Rodrigues, P. C., Silva, T. G. P., Ferreira, E. M. S., Dias, F. L., & Ferreira, C. G. (2013). <i>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</i>, 109(2), 297–302. https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.08.010</p>	Lasertapia/PDT	Ensaios Clínicos	Favorável	-	<p>O estudo discutiu a eficácia da terapia com laser de baixa intensidade (LLLT) na prevenção da mucosite oral (MO) graus 3-4 em pacientes com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço (CECP) submetidos a quimiorradioterapia. O estudo envolveu 94 pacientes que foram randomizados e planejados com planejamento bidimensional ou tridimensional. A maioria dos pacientes foi tratada com cobalto-60. O estudo descobriu que a LLLT levou a uma diminuição significativa na incidência de MO graus 3-4, dor intensa, necessidade de analgésicos narcóticos e gastrostomia. O uso de LLLT impactou a sobrevivência livre de MO de graus 3-4 para uma taxa de risco de 0,139. O estudo também revelou que a LLLT era segura e não causava toxicidade nem diminuía os resultados da quimiorradioterapia. O estudo fornece evidências de que a LLLT é eficaz na prevenção de OM de graus 3-4 induzidos por quimiorradioterapia em pacientes com CECP, e mais estudos explorando a dose ideal de LLLT e seu mecanismo biológico de ação são necessários.</p>
Brasil	<p>Antunes, H. S., Schluckebier, L. F., Herchenhom, D., Small, I. A., Araújo, C. M. M., Viégas, C. M. P., Rampini, M. P., Ferreira, E. M. S., Dias, F. L., Teich, V., Teich, N., & Ferreira, C. G. (2016). <i>Cost-effectiveness of low-level laser therapy (LLLT) in head and neck cancer patients receiving concurrent chemoradiation. Oral Oncology</i>, 52, 85–90. https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2015.10.022</p>	Lasertapia/PDT	Ensaios Clínicos	Não aborda o uso direto	Limitações quanto a capacidade operacional dos profissionais, custos dos equipamentos, custos da técnica e implementação,	<p>A mucosite oral (MO) é uma condição médica comum em pacientes submetidos a radioterapia e quimioterapia para câncer de cabeça e pescoço. A MO causa dor intensa e pode causar infecções, hospitalização e necessidade de sondas de alimentação por gastrostomia. O uso da terapia com laser de baixa intensidade durante o tratamento do câncer pode reduzir a incidência de MO. O custo médio estimado por sessão profilática de laser foi de US\$ 41,18. A capacidade operacional diária, o salário dos funcionários e os custos administrativos tiveram maior impacto no custo da laserterapia. Apesar da redução significativa na incidência de MO e da redução dos custos com gastrostomia, opioides e hospitalizações, o custo da laserterapia teve maior impacto no custo do tratamento. Contudo, os benefícios da laserterapia preventiva também devem ser considerados, pois impacta positivamente na qualidade de vida dos pacientes que recebem radioterapia e quimioterapia. A ampla incorporação da laserterapia nos serviços odontológicos deve ser avaliada com base na capacidade operacional, no salário dos funcionários e nos custos administrativos. A incorporação do procedimento ao rol de procedimentos reembolsáveis do sistema de saúde brasileiro ampliaria a oferta de serviços à população e reduziria os custos com equipamentos a laser.</p>
Brasil	<p>Anzolin, A. P., da Silveira-Kaross, N. L., & Bertol, C. D. (2020). <i>Ozonated oil in wound healing: What has already been proven? Medical Gas Research</i>, 10(1), 54–59. DOI: 10.4103/2045-9912.279985</p>	Ozônio	Revisão de Literatura	Não aborda o uso direto	-	<p>A terapia com ozônio é um tratamento médico que aumenta a oxigenação dos tecidos e é usada topicamente para cicatrização de feridas e por via intravenosa para promover a defesa imunológica e a homeostase redox celular. O óleo ozonizado, obtido pela reação do ozônio com ácidos graxos presentes em óleos vegetais, demonstrou ser eficaz no tratamento de várias condições inflamatórias, incluindo fístulas pós-cirúrgicas, úlceras de pressão e feridas crônicas. Reduz a infecção microbiana, modula a fase inflamatória e estimula a angiogênese para promover a cicatrização de feridas e possui atividade antifúngica contra espécies de <i>Candida</i>. Embora alguns estudos apresentem limitações, o óleo ozonizado tem potencial para ser uma terapia integrativa no tratamento de lesões teciduais e condições inflamatórias.</p>
Irã (ou Iraão)	<p>Arijmand, B., Khodadoost, M., Jahani Sherafat, S., Rezaei Tavirani, M., Ahmadi, N., Hamzeloo Moghadam, M., Okhovatian, F., & Rezaei Tavirani, S. (2021). <i>The Principal Role of Several Members of HLA and IRF Genes in Prevention of Oral Mucositis After Chemoradiotherapy. Journal of Lasers in Medical Sciences</i>, 12, e65. https://doi.org/10.34172/jlms.2021.65</p>	Lasertapia/PDT	Ensaios Clínicos	Não aborda o uso direto	-	<p>A radioterapia é um tratamento comum contra o câncer que pode causar mucosite oral (MO) em pacientes com câncer de cabeça e pescoço (CCP). A terapia de fotobiomodulação (PBMT) é um método potencialmente útil para reduzir os efeitos colaterais da radioterapia. A bioinformática é usada para analisar os mecanismos moleculares do PBMT. Neste estudo, genes diferencialmente expressos (DEGs) da mucosa de pacientes com CCP tratados com PBMT foram analisados através de análise de rede para identificar genes críticos desregulados. Os DEGs validados foram incluídos em uma rede proteína-proteína e os parâmetros de centralidade foram determinados para os nós. O estudo identificou os genes HLA e SPRR2E como DEGs significativos no grupo do laser. Um mapa de ação foi fornecido para os DEGs de consulta e seus vizinhos. O estudo extraiu 6 genes desregulados relacionados ao efeito da irradiação laser. 5 genes foram reconhecidos pelo banco de dados STRING, incluindo 3 tipos de genes de antígeno leucocitário humano (HLA) e 2 indivíduos com pequenas proteínas ricas em prolina (SPRR). A investigação revelou que os genes HLA e IRF são os dois principais genes regulados pelo PBMT na prevenção de MO em pacientes com HNC após quimiorradioterapia. A regulação do sistema imunológico pelo PBMT é a principal ação na prevenção da MO.</p>
Índia	<p>Arora, H., Pai, K. M., Maiva, A., Vidyasagar, M. S., & Rajeev, A. (2008). <i>Efficacy of He-Ne Laser in the prevention and treatment of radiotherapy-induced oral mucositis in oral cancer patients. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics</i>, 105(2), 180–186. https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2007.07.043</p>	Lasertapia/PDT	Ensaios Clínicos	Não aborda o uso direto	Danos na retina	<p>O tratamento com laser de baixa intensidade é sugerido para tratar a mucosite oral induzida por radiação em pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia. A terapia acelera a cicatrização de feridas e tem efeito antiinflamatório que previne a progressão da mucosite. Um estudo mostrou que o tratamento com laser diminuiu a dor e o comprometimento funcional, preveniu a progressão para mucosite grau IV e foi eficaz na redução da gravidade da mucosite. No entanto, a população do estudo não foi cegada e são necessárias mais pesquisas para determinar as variáveis de tratamento ideais e os mecanismos de terapia a laser.</p>

Anexo 2: Tabela com compilado dos artigos por nome, país, tipo de estudo, uso em células neoplásicas e resultados.

Canadá	Azarpazhooh, A., & Limeback, H. (2008). The application of ozone in dentistry: A systematic review of literature. Journal of Dentistry, 36(2), 104–116. https://doi.org/10.1016/j.jdent.2007.11.008	Ozônio	Revisão de Literatura	Não aborda o uso direto	-	O ozônio é um composto constituído por três átomos de oxigênio encontrados na natureza, utilizado como desinfetante com propriedades antimicrobianas. A ozonioterapia tem sido utilizada na odontologia para remineralização e prevenção de cárie dentária. Estudos clínicos mostraram que o ozônio pode ser uma alternativa viável no tratamento da cárie, com resultados positivos na remineralização e nas experiências dos pacientes. No entanto, são necessárias evidências mais fortes, especificamente ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e bem concebidos, para justificar o uso rotineiro do ozônio na odontologia. Estudos in vitro mostraram boas evidências de biocompatibilidade, evidências conflitantes na eficácia microbiológica e evidências insuficientes em cirurgia, doenças bucais e terapia com implantes.
Espanha	Baeza-Noci, J., & Pinto-Bonilla, R. (2021). Systemic Review: Ozone: A Potential New Chemotherapy. International Journal of Molecular Sciences, 22(21), Article 21. https://doi.org/10.3390/ijms222111796	Ozônio	Revisão de Literatura	Favorável	Dose dependente, efeitos citotóxicos diferentes em células cancerosas, infecção e sangramento.	Este artigo discute o uso potencial do ozônio como tratamento para o câncer. Estudos in vitro demonstraram que o ozônio induz efeitos celulares sem danificar as células normais dos tecidos, tornando-o uma alternativa viável à radioterapia e quimioterapia. O efeito radiomimético do ozônio foi observado quando usado com alguns protocolos de radioterapia, e um efeito sinérgico foi observado quando usado com certos medicamentos quimioterápicos. No entanto, nem todos os tumores são igualmente susceptíveis a estes potenciais tratamentos, e é necessária mais investigação pré-clínica para determinar as dosagens ótimas de ozônio para diferentes linhas celulares de cancro. Os estudos in vivo sobre a utilização do ozônio são limitados e são necessários mais estudos antes que os ensaios clínicos possam ser realizados.
Bélgica	Bamps, M., Dok, R., & Nuyts, S. (2018). Low-Level Laser Therapy Stimulates Proliferation in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Cells. Frontiers in Oncology, 8, 343–343. https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00343	Laserterapia/PDT	In Vitro	Não Favorável	LLLT (terapia a laser de baixa intensidade) pode aumentar a proliferação celular em células CECP (carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço) através da ativação de AKT através da via PI3K e da via de sinalização RTK/PKCs. O LLLT também ativa a proteína ERK, que é uma via pró-sobrevivência importante para a proliferação celular. A LLLT pode potencialmente ativar células tumorais no campo de irradiação.	A terapia com laser de baixa intensidade (LLLT) está sendo estudada como uma opção de tratamento não invasivo para mucosite orofaríngea (ORM) em pacientes com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço (CECP) submetidos à radioterapia (RT). É conhecido por estimular processos celulares como migração, diferenciação e proliferação. No entanto, existe controvérsia em relação ao uso de LLLT no local do tumor, pois poderia ativar células tumorais e levar a comportamentos tumorais negativos. Este estudo avaliou o efeito do LLLT nas células cancerígenas do HNSCC e nas células epiteliais das tonsilas humanas, mostrando que o LLLT aumentou a proliferação celular de maneira dose-dependente nas células do HNSCC, mas não nas células epiteliais normais das tonsilas. A LLLT deve ser usada com cautela em pacientes com CECP submetidos à RT curativa.
Polónia	Barczyk, J., Mastyk, D., Walczuk, N., Kijak, K., Skomro, P., Gronwald, H., Pawlak, M., Rusińska, A., Sadowska, N., Gronwald, B., Garstka, A. A., & Lietz-Kijak, D. (2023). Potential Clinical Applications of Ozone Therapy in Dental Specialties-A Literature Review, Supported by Own Observations. International Journal of Environmental Research and Public Health, 20(3), 2048. https://doi.org/10.3390/ijerph20032048	Ozônio	Revisão de Literatura	Não aborda o uso direto	-	A ozonioterapia é uma abordagem médica complementar com diversas aplicações em diferentes campos. Estimula a atividade antioxidante endógena, a produção de interleucinas e leucotrienos e ajuda no combate à inflamação e à dor. É usado em cirurgias, dermatologia, cosmetologia, odontologia e medicina geral para tratar doenças como dores nas costas, tendinite, dor miofascial, doenças articulares e degeneração macular. É empregado em doenças pulmonares, doenças de pele e especialidades odontológicas como odontologia conservadora, endodontia, clareamento dental, endodontia, periodontia, sensibilidade dentária, cirurgia odontológica, implantologia e distúrbios da articulação temporomandibular. Embora os resultados das pesquisas variem, a terapia com ozônio mostra potencial como tratamento seguro e eficaz em condições dentárias específicas.
Reino Unido	Baysan, A., & Lynch, E. (2005). The use of ozone in dentistry and medicine. Primary Dental Care: Journal of the Faculty of General Dental Practitioners (UK), 12(2), 47–52. https://doi.org/10.1308/1355761053695158	Ozônio	Revisão de Literatura	Não aborda o uso direto	Alterações reversíveis na função pulmonar, bem como efeitos tóxicos pulmonares nos pulmões, Reação tóxica no sangue, Reação alérgica, A superexposição pode causar danos cerebrais, Aumento dos níveis de neutrófilos e prostaglandinas no líquido de lavagem broncoalveolar, Depleção de alfa-tocoferol e indução de estresse relacionado respostas	Este estudo fala sobre o uso do ozônio como desinfetante para água potável e explora suas potenciais aplicações terapêuticas em odontologia e medicina. Ele detalha as vantagens e reações adversas do ozônio e discute sua eficácia no tratamento dentro da odontologia. Na odontologia e na medicina, o ozônio tem aplicações terapêuticas potenciais, apesar das preocupações sobre sua toxicidade. Embora o ozônio tenha se mostrado promissor no tratamento médico e odontológico, são necessários mais estudos clínicos para avaliar a sua eficácia e tolerância em aplicações humanas.
França	Bensadoun, R.-J. (2018). Photobiomodulation or low-level laser therapy in the management of cancer therapy-induced mucositis, dermatitis and lymphedema. Current Opinion in Oncology, 30(4), 226–232. https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000452	Laserterapia/PDT	Revisão de Literatura	Não aborda o uso direto	Possíveis lesões térmicas e possíveis efeitos negativos em tumores	A terapia a laser de baixo nível (LLLT/PBM) mostrou efeitos biológicos consistentes em estudos laboratoriais e foi explorada em mais de 400 ensaios clínicos. Influencia várias fases da cicatrização de feridas, mostra potencial para neuroproteção e tem sido eficaz na redução da inflamação, dor e fibrose em complicações relacionadas à terapia do câncer, como mucosite oral, dermatite por radiação e linfedema. A dosimetria desempenha um papel crucial na sua eficácia, e a padronização nos parâmetros de relato é necessária para a reprodutibilidade. Mais pesquisas são necessárias para indicações específicas, e ensaios clínicos randomizados são recomendados para avaliar sua viabilidade e eficácia.
França	Bensadoun, R., Magne, N., Marcy, P., & Demard, F. (2001). Chemotherapy- and radiotherapy-induced mucositis in head and neck cancer patients: New trends in pathophysiology, prevention and treatment. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology, 258(9), 481–487. https://doi.org/10.1007/s004050100368	Laserterapia/PDT	Revisão de Literatura	Não aborda o uso direto	-	Este estudo discute a mucosite, uma complicação oral comum causada pela radioquimioterapia, e seu impacto na ingestão nutricional e na qualidade de vida geral dos pacientes. São exploradas as causas e fatores de risco da mucosite, bem como sua fisiopatologia e avaliação. Embora os tratamentos existentes incluam anestésicos locais, antiácidos e analgésicos, a terapia a laser de baixa intensidade também é explorada por seu potencial no tratamento da mucosite. O estudo conclui que o manejo ideal e um forte suporte nutricional são cruciais para minimizar a toxicidade tardia, e equipes multidisciplinares treinadas são necessárias para um manejo complexo.
Japão	Beppu, M., Ikebe, T., & Shirasuna, K. (2002). The inhibitory effects of immunosuppressive factors, dexamethasone and interleukin-4, on NF-κB-mediated protease production by oral cancer. 11–22. https://doi.org/10.1016/s0925-4439(01)00080-1	Dexametasona	In Vitro	Favorável	-	As metaloproteínas de matriz (MMPs), como MMP-2 e MMP-9, contribuem para a invasão e metástase do câncer, quebrando as matrizes extracelulares. Níveis elevados de MMP são encontrados em vários tumores, incluindo câncer de boca e de cabeça e pescoço. O NF-κB desempenha um papel na expressão do gene MMP, e a inibição de sua ativação pode reduzir a expressão de MMP-9 e a migração celular no carcinoma espinocelular oral. A dexametasona (DEX) e a interleucina-4 (IL-4) suprimem a ativação do NF-κB e as expressões de MMP-9 e uPA, e potencialmente inibem a invasão tumoral. A IL-4 também inibe a ativação de NF-κB e a produção de MMP-9 em células SCC estimuladas por TNFα. A terapia anti-NF-κB como DEX e IL-4 pode reduzir a invasividade do tumor, apresentando um caminho potencial para o controle do tumor.

Anexo 2: Tabela com compilado dos artigos por nome, país, tipo de estudo, uso em células neoplásicas e resultados.

Itália	<i>Bertuccio, M. P., Rizzo, V., Arena, S., Trainito, A., Montalto, A. S., Caccamo, D., Currò, M., Romeo, C., & Impellizzeri, P. (2023). Ozole Reduces the LPS-Induced Inflammatory Response in Colonic Epithelial Cells and THP-1 Monocytes. Current Issues in Molecular Biology, 45(2), 1333–1348. https://doi.org/10.3390/cimb45020087</i>	Ozônio	In Vitro	Não aborda o uso direto	Alterações na microbiota intestinal	A terapia com ozônio, utilizando formulações de óleo ozonizado (Ozole), demonstrou eficácia em diversas aplicações médicas, incluindo cicatrização de feridas e modulação imunológica. Neste estudo, Ozole, uma formulação de azeite ozonizado, mostrou potenciais efeitos anti-inflamatórios em células epiteliais e monocíticas do cólon humano estimuladas com lipopolissacarídeo, reduzindo citocinas pró-inflamatórias e moléculas de adesão. Mais pesquisas são necessárias para explorar o potencial papel da terapia adjuvante do Ozole em condições inflamatórias intestinais.
Noruega	<i>Bjorndal, J. M., Bensadoun, R.-J., Tunér, J., Frigo, L., Gjerde, K., & Lopes-Martins, R. A. (2011). 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, 19(8), 1069–1077. https://doi.org/10.1007/s00520-011-1202-0</i>	Laserterapia/PDT	Revisão de Literatura	Não aborda o uso direto	-	A terapia com laser de baixa intensidade (LLLT) é recomendada nas diretrizes de tratamento, e esta revisão sistemática revela evidências moderadas a fortes que apoiam sua eficácia na Mucosite Oral (MO) induzida pela terapia do câncer. A LLLT, aplicada em doses específicas, demonstrou eficácia na prevenção de ocorrências de MO e na redução da gravidade, dor e duração da úlcera. Os parâmetros recomendados para LLLT envolvem o uso de lasers de diodo vermelho ou infravermelho com saídas, tamanhos de spot, doses e tempos de irradiação específicos. A LLLT foi bem tolerada, sem relatos de efeitos colaterais graves. Mais pesquisas devem explorar a comparação da eficácia da LLLT com agentes farmacológicos na MO.
Austrália	<i>Bowen, J. (2012). Prevention of oral mucositis in head and neck cancer patients: A systematic review. [PhD Thesis]. https://hekyl.services.adelaide.edu.au/ospace/handle/2440/78862</i>	Laserterapia/PDT	Revisão de Literatura	Não aborda o uso direto	-	Não há consenso quanto a terapia ideal para prevenção de mucosite relacionada a QT ou RT. A LLLT se mostra promissora surtindo efeitos positivos no manejo da dor e diminuição de lesões, porém não há um protocolo que direcione o manejo ideal dessa terapia na mucosite oral e para que seja uma terapia efetiva, é necessário um treinamento na equipe que fará uso do equipamento. Mais estudos são necessários para definir uma terapia ideal para prevenir e tratar a mucosite.
Brasil	<i>Brito Júnior, A. A. de, Carneiro, J. K. M. P., Reis, J. V. N. A., Oliveira, T. J. S., & Dantas, J. B. de L. (2022). Application of ozonized oils in human body and oral cavity systems. RGO - Revista Gaúcha de Odontologia, 70. http://dx.doi.org/10.1590/1981-86372022002720200152</i>	Ozônio	Revisão de Literatura	Não aborda o uso direto	-	A ozonioterapia, que envolve a utilização de ozônio (O3), pode ser administrada através de misturas de água e gases ou óleos ozonizados, principalmente aqueles derivados de óleos de oliva e girassol. A produção de óleo ozonizado envolve um gerador de ozônio, oxigênio medicinal, um recipiente de vidro e óleo vegetal virgem. Os óleos ozonizados apresentam efeitos clínicos, incluindo ações antimicrobianas, imunostimulantes, analgésicas, anti-tóxicas, antioxidantes e vasodilatadoras. Aplicados topicamente, eles aceleram a reparação dos tecidos e trata com eficácia doenças como úlceras, feridas infectadas e doenças de pele. Resultados promissores são observados em condições bucais como estomatite, gengivite, úlceras e dermatites. Os óleos ozonizados oferecem alívio da dor e apoiam o processo de cicatrização em odontologia, tratando lesões orais, herpes labial, ulcerações aftosas, candidíase, queilite angular e líquen plano. Apesar da eficácia e segurança demonstradas, são necessárias mais pesquisas para compreender os mecanismos e estabelecer protocolos padronizados para a terapia com ozônio, garantindo a adoção baseada em evidências. A seleção do tratamento deve considerar a condição do paciente, o tipo de ferida e a disponibilidade do tratamento, enfatizando a importância do apoio científico e da compatibilidade com as tecnologias existentes.
Reino Unido	<i>Burke, F. T. (2012). Ozone and caries: A review of the literature. Dental Update, 39(4), 271–278. https://doi.org/10.12968/denu.2012.39.4.271</i>	Ozônio	Revisão de Literatura	Não aborda o uso direto	Equipamentos mal adaptados/desajustados liberando quantidades de O3 acima do permitido (toxicidade)	Estudos exploraram a eficácia do ozônio no tratamento de lesões de cárie, com resultados promissores na inibição do crescimento bacteriano. No entanto, revisões sistemáticas, incluindo uma Revisão Cochrane, levantaram preocupações sobre a falta de provas fiáveis que apoiem a eficácia do ozônio na detenção ou reversão da cárie dentária. Embora alguns estudos laboratoriais e clínicos de curto prazo sugiram o potencial do ozônio, a evidência clínica global, avaliada em revisões sistemáticas, é atualmente inconclusiva. A necessidade de ensaios clínicos randomizados e controlados bem desenhados é enfatizada para determinar a verdadeira eficácia do ozônio no tratamento da cárie. Avaliações de segurança indicam que o uso do Healozone é geralmente seguro, mas os níveis de ozônio devem ser monitorados cuidadosamente. Apesar dos relatos anecdóticos positivos, a revisão enfatiza a importância de ensaios clínicos rigorosos e de longo prazo para estabelecer definitivamente a eficácia do ozônio no tratamento da cárie.
Brasil	<i>Carneiro-Neto, J.-N., de-Menezes, J.-D.-S., Moura, L.-B., Massucato, E.-M.-S., & de-Andrade, C.-R. (2017). Protocols for management of oral complications of chemotherapy and/or radiotherapy for oral cancer: Systematic review and meta-analysis current. Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugía Bucal, 22(1), e15–e23. https://doi.org/10.4317/medoral.21314</i>	Laserterapia/PDT	Revisão de Literatura	Não aborda o uso direto	-	Vários protocolos têm sido propostos para o manejo da mucosite oral e da dor em pacientes oncológicos, incluindo o uso de hidrogel mucoadesivo, enxagatário bucal antisséptico com clorexidina e cloreto de cetilpiridínio, um gel oromucoso bioadesivo contendo benzidamina 0,03%, enxagatários bucais e terapia com laser de diodo de baixa intensidade. Esses protocolos demonstraram ser seguros e eficazes no controle da dor na mucosite oral ao mesmo tempo em que apresentam um risco menor em comparação com outros tratamentos. No entanto, a meta-análise teve limitações devido a uma pequena combinação de estudos atuais, sendo necessárias mais pesquisas com métodos detalhados e rigorosos, particularmente no manejo de Complicações orais da quimioterapia e/ou radioterapia para câncer oral (OCCROC) em crianças, adolescentes e jovens. No geral, a revisão sistemática fornece informações valiosas sobre os desafios e potenciais estratégias de gestão do OCCROC em pacientes oncológicos, promovendo mais pesquisas para protocolos abrangentes e seguros.
Brasil	<i>Carvalho, P. A. G., Jaguar, G. C., Pellizzon, A. C., Prado, J. D., Lopes, R. N., & Alves, F. A. (2011). Evaluation of low-level laser therapy in the prevention and treatment of radiation-induced mucositis: A double-blind randomized study in head and neck cancer patients. Oral Oncology, 47(12), 1176–1181. https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2011.08.021</i>	Laserterapia/PDT	Ensaios Clínicos	Não aborda o uso direto	-	A terapia com laser de baixa intensidade (LLLT) mostrou potencial para prevenir e tratar a mucosite oral induzida por rádio, que é uma complicação comum da radioterapia de tumores de cabeça e pescoço. O mecanismo do laser envolve a ativação da produção de energia nas mitocôndrias das células da mucosa oral, promovendo a regeneração e a liberação de fatores de crescimento. Este ensaio clínico randomizado comparou dois grupos de LLLT com diferentes potências e densidades de energia e descobriu que a LLLT é eficaz no controle da intensidade da mucosite e da dor associada em pacientes com câncer de boca e orofaringe submetidos à radioterapia. No entanto, mais estudos são necessários para determinar os parâmetros ideais de LLLT para pacientes oncológicos.
Itália	<i>Casu, C., Orrù, G., Fais, S., Mazur, M., Grassi, R., Grassi, R. F., & Nardi, G. M. (2023). Efficacy of ozonated water as a PS in photodynamic therapy: A tool for dental caries management? An in vitro study. Journal of Public Health Research, 12(2). https://doi.org/10.1177/22799036231182267</i>	Laser e Ozonio	In Vitro	Não aborda o uso direto	Dose dependente, podendo não atingir os efeitos desejados	A água ozonizada mostra-se promissora na redução do Streptococcus mutans, a principal causa da cárie dentária, de acordo com o estudo. A pesquisa mostrou diminuição da viabilidade e do biofilme de S. mutans quando a água ozonizada foi utilizada isoladamente e ativada por luz LED azul. No entanto, mais estudos são necessários para explorar diferentes comprimentos de onda de luz e avaliar a eficácia contra outros microrganismos cariogênicos. O estudo destaca o potencial da água ozonizada como ferramenta preventiva no manejo da cárie dentária e enfatiza a necessidade de estratégias de higiene bucal mais eficazes.

Anexo 2: Tabela com compilado dos artigos por nome, país, tipo de estudo, uso em células neoplásicas e resultados.

Estados Unidos da América	Chau, L., Jabara, J. T., Lai, W., Svider, P. F., Warner, B. M., Lin, H.-S., Raza, S. N., & Fribley, A. M. (2017). Topical agents for oral cancer chemoprevention: A systematic review of the literature. <i>Oral Oncology</i> , 67, 153–159. https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2017.02.014	Laserterapia/PDT	Revisão de Literatura	Favorável	Lesões potencialmente malignas com baixo grau de alteração celular podem não apresentar resposta à terapia	A carga global do carcinoma espinocelular oral (CEC) está aumentando devido a fatores de risco comuns, como tabagismo e uso de álcool. As abordagens terapêuticas atuais para displasia oral e distúrbios potencialmente malignos (PMDs) envolve cirurgia, radioterapia e quimioterapia sistêmica, mas apresentam limitações. A quimioprevenção, uma estratégia de baixo risco que inibe a carcinogênese, pode oferecer uma intervenção não invasiva para PMDs. As terapias tópicas apresentam vantagens, fornecendo altas doses locais com baixa exposição sistêmica e abordando a cancerização da mucosa oral. Esta revisão sistemática explora a eficácia de agentes quimiopreventivos tópicos, como retinóides, bleomicina, adenovírus e terapia fotodinâmica (PDT) na redução de lesões orais, com a PDT obtendo bons resultados em lesões com maior potencial de malignização. Os resultados sugerem que a quimioprevenção tópica merece avaliação clínica adicional, seja como tratamento independente ou como tratamento complementar à cirurgia ou radiação. Esta abordagem, acessível e econômica, é promissora na melhoria da qualidade de vida dos pacientes, mas a eficácia a longo prazo e os potenciais efeitos secundários necessitam de mais investigação.
França	Chevrier, C., Junod, B., & Cordier, S. (2004). Does Ozonation of Drinking Water Reduce the Risk of Bladder Cancer? <i>Epidemiology (Cambridge, Mass.)</i> , 15(5), 605–614. https://doi.org/10.1097/01.ede.0000134866.61780.28	Ozônio	Ensaios Clínicos	Favorável	Ozonização da água não destilada gera subprodutos como bromato e formaldeído	A preocupação com o potencial cancerígeno dos subprodutos da desinfecção da água potável, particularmente em relação ao câncer da bexiga, está crescendo. A cloração, um método comum para tratamento de água, pode levar à formação de produtos químicos tóxicos, incluindo trihalometano (THM), ácidos haloacéticos e hidrato de cloral. A ozonização da água é um método de desinfecção alternativo ou complementar, gera subprodutos como bromato e formaldeído. Um estudo de caso-controle sobre câncer da bexiga em França, considerando tanto a ozonização como a cloração, sugere um potencial efeito benéfico no risco de câncer da bexiga para aqueles expostos à água ozonizada. Em contraste, o risco elevado de câncer está associado às águas superficiais cloradas. O estudo sublinha a necessidade de mais pesquisas sobre o impacto cancerígeno dos subprodutos da desinfecção, enfatizando a importância de não limitar as investigações apenas à cloração e de explorar os benefícios potenciais da ozonização no tratamento da água. No entanto, o estudo reconhece limitações, tais como exclusões de dados e a necessidade de informações mais detalhadas sobre as características da água bruta.
Itália	Chirumbolo, S., Franzini, M., Tirelli, U., & Valdenassi, L. (2023). Photodynamic therapy at 810nm, associated with ozonated water, may concurrently prevent periodontitis exacerbation and restore dental health. <i>Photodiagnosis and Photodynamic Therapy</i> , 44, 103842. https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2023.103842	Laser e Ozônio	Capítulo de livro/Carta/Legislação	Não aborda o uso direto	-	A carta aborda um artigo recente de Mehrotra et al. sobre o efeito inibitório da água ozonizada (0,5–4,0 mg/L) na microbiota subgingival na terapia periodontal. Os autores expressam preocupações sobre a dose de ozônio escolhida, que consideram baixa em comparação com tratamentos médicos típicos (30–70 µg/ml) com ozônio para ação antibacteriana. Eles enfatizam que o estudo parece mais um enxaguaratório bucal anti-séptico do que um tratamento médico com ozônio para periodontite. Embora reconheçam relatórios anteriores sobre os resultados positivos da água ozonizada na periodontite em comparação com a clorexidina, eles destacam a necessidade de informações mais específicas sobre cepas bacterianas afetadas pela água ozonizada na periodontite. A carta discute resultados conflitantes em relação à eficiência do ozônio e da terapia fotodinâmica (PDT) e questiona a avaliação estatística no artigo de Mehrotra et al. Os autores sugerem que a combinação de água ozonizada e PDT pode ser uma abordagem promissora para doenças inflamatórias gengivais e periodontais, enfatizando a necessidade de mais evidências e dados para apoiar esta potencial estratégia terapêutica em odontologia.
Coreia do Sul	Cho, H., Zheng, H., Sun, Q., Shi, S., He, Y., Ahn, K., Kim, B., Kim, H.-E., & Kim, O. (2018). Development of Novel Photosensitizer Using the <i>Buddleja officinalis</i> Extract for Head and Neck Cancer. <i>Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine</i> , 2018, 6917590–10. https://doi.org/10.1155/2018/6917590	Laserterapia/PDT	In Vitro	Favorável	Possível baixa seletividade pelas células malignas (dose/substância dependente) e longo tempo de irradiação	O estudo explora o potencial do extrato da flor de <i>Buddleja officinalis</i> (BO) como fotossensibilizador para terapia fotodinâmica (PDT) no tratamento do câncer de cabeça e pescoço. A PDT envolve a ativação de um sensibilizador de luz em um comprimento de onda específico na presença de oxigênio. O extrato BO, juntamente com a irradiação LED de 625 nm, demonstrou eficácia na indução da morte celular na linha celular de câncer de cabeça e pescoço. O extrato exibiu geração de espécies reativas de oxigênio (ERO) mais forte do que o derivado de hematoporfirina (HP) comumente usado, o que é crucial para a eficácia da PDT. A fluorescência do extrato de BO apresentou intensidade sustentada na membrana celular e no citoplasma, tornando-o adequado para PDT clínica. É importante ressaltar que o BO-PDT induziu apoptose e autofagia, com maior segurança e produção de ERO em comparação ao HP. As células malignas irradiadas apenas com LED exibiram resultados semelhantes aos do grupo controle não tratado, enquanto as células tratadas com BO-PDT apresentaram fluorescência laranja e laranja-avermelhada, indicando ruptura da membrana. O estudo sugere que o extrato de BO pode servir como um fotossensibilizador eficaz e seguro para PDT na terapia do câncer de cabeça e pescoço, enfatizando a necessidade de mais pesquisas para validar sua aplicação clínica.
Coreia do Sul	Chung, Y. J., Lee, J. I., Chong, S., Seok, J. W., Park, S. J., Jang, H. W., Kim, S. W., & Chung, J. H. (2011). Anti-proliferative Effect and Action Mechanism of Dexamethasone in Human Medullary Thyroid Cancer Cell Line. <i>Endocrine Research</i> , 36(4), 149–157. https://doi.org/10.3109/07435800.2011.593012	Dexametasona	In Vitro	Inconclusivo	Aumenta os níveis de fosforilação de AKT e ERK1/2	O carcinoma medular da tireoide (CMT) é um tumor maligno raro derivado das células C da glândula tireoide. A falta de terapia eficaz para o CMT avançado ou recorrente, além da excisão cirúrgica, limita a sua taxa de sobrevivência em 10 anos a aproximadamente 60-70%. O proto-oncogene RET codifica um receptor de tirosina quinase, RET, que é responsável pelo desenvolvimento do CMT. Foi demonstrado que hormônios glicocorticóides, como a dexametasona, um glicocorticóide sintético, inibem o crescimento de células TT (linhagem celular MTC humana) e reduzem a expressão de RET. A dexametasona induziu a parada do ciclo celular e aumentou a apoptose, o que inibiu a proliferação de células TT. A dexametasona inibiu a fase G1 do ciclo celular, diminuindo as expressões de ciclina D1, CDK4 e CDK2, diminuindo a fosforilação de Rb e aumentando o nível proteico de p27Kip1. No entanto, aumentou os níveis de fosforilação de AKT e ERK1/2, que são conhecidos por serem responsáveis pela transformação mediada por RET e pela sobrevivência celular. Mais estudos são necessários para esclarecer as vias de sinalização envolvidas na inibição da proliferação de células TT induzida pela dexametasona.
Espanha	Clavo, B., Santana-Rodríguez, N., Llontop, P., Gutiérrez, D., Suárez, G., López, L., Rovira, G., Martínez-Sánchez, G., González, E., Jorge, I. J., Perera, C., Blanco, J., & Rodríguez-Esparragón, F. (2018). Ozone Therapy as Adjuvant for Cancer Treatment: Is Further Research Warranted? <i>Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM</i> , 2018, 7931849. https://doi.org/10.1155/2018/7931849	Ozônio	Revisão de Literatura	Favorável	Toxicidade pulmonar	O artigo explora o potencial uso da ozonioterapia como adjuvante no tratamento do câncer, discutindo seus efeitos diretos e indiretos nas células tumorais, seus efeitos potencializadores na radioterapia e quimioterapia e seus potenciais benefícios na modificação da hipóxia/isquemia tumoral. Embora estudos clínicos limitados sugêrem resultados positivos, o artigo destaca a necessidade de ensaios clínicos randomizados para estabelecer a eficácia da terapia com ozônio e enfatiza a importância da colaboração com oncologistas e da obtenção do consentimento informado dos pacientes antes de incorporar a terapia com ozônio nos protocolos de tratamento do câncer.

Anexo 2: Tabela com compilado dos artigos por nome, país, tipo de estudo, uso em células neoplásicas e resultados.

Brasil	da Silva, J. L., Silva-de-Oliveira, A. F. S., Andraus, R. A. C., & Maia, L. P. (2020). Effects of low level laser therapy in cancer cells—A systematic review of the literature. <i>Lasers in Medical Science</i>, 35(3), 523–529. https://doi.org/10.1007/s10103-019-02824-2	Laserterapia/PDT	Revisão de Literatura	Inconclusivo	Aumento da proliferação celular de células cancerosas, dose-dependente	Os efeitos do PBM dependem de parâmetros, sendo possíveis resultados inibitórios, resultando em diminuição da proliferação e em morte celular. Efeitos variados nas células cancerígenas foram observados em estudos, enfatizando a necessidade de protocolos padronizados. Uma revisão sistemática sobre linfedema relacionado ao câncer de mama sugere a eficácia do PBM na redução da circunferência/volume dos membros e no alívio da dor em curto prazo. Persistem controvérsias sobre o impacto global do PBM na terapia do câncer, com evidências conflitantes sobre seus benefícios ou danos. Embora dois ensaios clínicos indiquem aumento da sobrevida em pacientes com câncer que recebem terapia com PBM, a falta de evidências sobre seus efeitos nas células tumorais exige cautela, enfatizando a necessidade de mais pesquisas para estabelecer parâmetros ideais para investigações in vitro e determinar o papel do PBM no tratamento do câncer.
Lituânia	Daugėlaitė, G., Užkuraitytė, K., Jagelavičienė, E., & Filipauskas, A. (2019). Prevention and Treatment of Chemotherapy and Radiotherapy Induced Oral Mucositis. <i>Medicina (Kaunas, Lithuania)</i>, 55(2), 25. https://doi.org/10.3390/medicina55020025	Laserterapia/PDT	Revisão de Literatura	Não aborda o uso direto	-	O estudo tem como foco a mucosite oral (MO), complicação comum em pacientes oncológicos submetidos à quimioterapia e/ou radioterapia, causando dor e complicações diversas. A falta de diretrizes baseadas em evidências para o tratamento da MO enfatiza a necessidade de pesquisas. O estudo analisa ensaios clínicos realizados de 2007 a 2017, categorizando os tratamentos em sete grupos. A terapia com laser de baixa intensidade (LLLT) demonstrou eficácia na prevenção e tratamento da MO, apresentando início tardio e gravidade reduzida. A revisão também discute medicamentos, fatores de crescimento, agentes anti-inflamatórios (porém apenas foi abordada a benzidamina), antimicrobianos, fisioterapia (crioterapia e LLLT) e produtos naturais. No geral, o estudo sugere que vários tratamentos demonstraram eficácia, mas mais pesquisas e padronização são essenciais para recomendações clínicas abrangentes.
Brasil	de Lima, V. H. S., de Oliveira-Neto, O. B., da Hora Sales, P. H., da Silva Torres, T., & de Lima, F. J. C. (2020). 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. <i>Oral Oncology</i>, 102, 104524. https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2019.104524	Laserterapia/PDT	Revisão de Literatura	Não aborda o uso direto	Resultados podem ser diferentes dependendo dos parâmetros, doses, equipamentos e operador que está realizando a terapêutica.	A mucosite oral (MO) é uma complicação dolorosa em pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à quimiorradioterapia (QT). Os tratamentos atuais são sintomáticos, mas a terapia com laser de baixa intensidade (LLLT) tem se mostrado promissora na prevenção da MO. Uma revisão sistemática com metanálise constatou que a LLLT reduz significativamente a incidência de MO da 3ª à 7ª semana de tratamento, com potenciais benefícios no manejo da dor. No entanto, variações nos parâmetros, técnicas e medidas de resultados do laser, bem como o risco de viés nos estudos, sugerem a necessidade de mais pesquisas com protocolos padronizados.
Brasil	de Pauli Paglioni, M., Alves, C. G. B., Fontes, E. K., Lopes, M. A., Ribeiro, A. C. P., Brandão, T. B., Migliorati, C. A., & Santos-Silva, A. R. (2019). Is photobiomodulation therapy effective in reducing pain caused by toxicities related to head and neck cancer treatment? A systematic review. <i>Supportive Care in Cancer</i>, 27(11), 4043–4054. https://doi.org/doi:10.1007/s00520-019-04939-2	Laserterapia/PDT	Revisão de Literatura	Não aborda o uso direto	Risco de Parestesia	Este estudo discute a mucosite, uma complicação oral comum causada pela radioquimioterapia, e seu impacto na ingestão nutricional e na qualidade de vida geral dos pacientes. São exploradas as causas e fatores de risco da mucosite, bem como sua fisiopatologia e avaliação. Embora os tratamentos existentes incluam anestésicos locais, anti-dores e analgésicos, a terapia a laser de baixa intensidade também é explorada por seu potencial no tratamento da mucosite. O estudo conclui que o manejo ideal é um forte suporte nutricional são cruciais para minimizar a toxicidade tardia, e equipes multidisciplinares treinadas são necessárias para um manejo complexo.
Brasil	De Vasconcelos Ferreira, P. M., Gomes, M. D. C. M. F., Almeida, A. C. S. M., Comélio, J. S., Arruda, T. J., Mafra, A., Nunes, M. H. S., Salera, R. B., Noqueira, R. F., Sclausser, J. M. B., Drummond-Lage, A. P., & Rezende, B. A. (2023). Evaluation of oral mucositis, candidiasis, and quality of life in patients with head and neck cancer treated with a hypofractionated or conventional radiotherapy protocol: A longitudinal, prospective, observational study. <i>Head & Face Medicine</i>, 19(1), 7. https://doi.org/10.1186/s13005-023-00356-3	Ozonioterapia	Ensaio Clínico	Não aborda o uso direto	-	A radioterapia (RT) é o tratamento primário para o câncer de cabeça e pescoço (CCP), frequentemente usado com quimioterapia e cirurgia. Este estudo comparou um protocolo de RT hipofracionada com um protocolo convencional, avaliando incidências de mucosite oral, candidíase e qualidade de vida (QV). O hipofracionamento levou a maior incidência e gravidade da mucosite, mas não teve impacto na qualidade de vida. O estudo teve como objetivo abordar a falta de pesquisas sobre hipofracionamento para tratamento de CCP. As limitações incluíram o pequeno tamanho da amostra, a falta de diagnóstico microbiológico e a falta de suporte odontológico contínuo durante o tratamento. Mais pesquisas são necessárias para explorar os efeitos colaterais de diferentes protocolos de RT hipofracionada para CCP.
Índia	Dharmavaram, A. T., Reddy, R. S., & Nallakunta, R. (2015). "Ozone"—The new NEMESIS of canker sore. <i>Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR</i>, 9(3), ZC01-04. https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/11911.5617	Ozônio	Ensaio Clínico	Não aborda o uso direto	Instabilidade do O3 no ambiente; sensação amarga transitória logo após a aplicação do óleo ozonizado.	O estudo compara a eficácia do óleo ozonizado e do óleo de gelatina na redução do tamanho da úlcera, do eritema e da dor associada à Estomatite Afosa Recorrente (EAR). Os resultados indicam que o óleo ozonizado reduz significativamente o tamanho da úlcera, o eritema e a dor em comparação com o óleo de gelatina e um placebo. As propriedades terapêuticas do ozônio, incluindo os seus efeitos bactericidas, antivirais e antifúngicos, contribuem para a sua eficácia na cicatrização de feridas. Embora a terapia com ozônio, particularmente o óleo ozonizado, surja como um tratamento promissor para a EAR, o estudo reconhece as suas limitações, como o pequeno tamanho da amostra. Recomenda-se mais pesquisas com uma população maior para estabelecer a terapia com ozônio como uma abordagem econômica e fácil de usar para o manejo da EAR, proporcionando um novo caminho potencial para o tratamento.
Brasil	Dias Schalch, T., Porta Santos Fernandes, K., Costa-Rodrigues, J., Pereira Garcia, M., Agnelli Mesquita-Ferrari, R., Kalli Bussadori, S., & Fernandes, M. H. (2016). Photomodulation of the osteoclastogenic potential of oral squamous carcinoma cells. <i>Journal of Biophotonics</i>, 9(11–12), 1136–1147. https://doi.org/10.1002/jbpo.201500292	Laserterapia/PDT	In Vitro	Favorável	A via p38 não apresenta contribuição significativa e a via JNK tem apenas um papel parcial. A via MEK parece não estar envolvida e a via NF κB tem uma contribuição significativamente menor.	O estudo explora a associação entre o carcinoma espinocelular oral (CECO) e a colonização óssea, e o potencial da irradiação laser de baixa intensidade (principalmente na potência de 4J/cm²) usada no tratamento da mucosite para modular o potencial osteoclastogênico das células do CECO. A pesquisa descobriu que as células SCC 9 têm um alto potencial osteoclastogênico, e a irradiação laser de baixa intensidade em parâmetros específicos reduz esse potencial. O estudo identifica o envolvimento de vias e moléculas de sinalização específicas na modulação da osteoclastogênese pelo CECO. Estas descobertas sugerem que a irradiação com laser de baixa intensidade pode diminuir o potencial pró-osteoclastogênico das células do CECO, oferecendo potencialmente novas possibilidades para a terapia com PBM.
Brasil	Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cabeça e Pescoço. Portaria 516, MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE, <i>Diário Oficial da União</i> Nº 114 22 (2015). http://www.fehosp.com.br/files/circulares/a772edef68f61deaf0a87e9d4d303de6.pdf	Laserterapia/PDT	Capítulo de livro/Carta/Legislação	Não aborda o uso direto	-	É recomendado na legislação brasileira o uso de LLLT para tratamento e prevenção de mucosite oral em pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos a terapias antineoplásicas sistêmicas. Porém não tem protocolos ou recomendações de aplicação. As outras terapias não são abordadas.
Estados Unidos da América	Domb, W. C. (2014). Ozone Therapy in Dentistry: A Brief Review for Physicians. <i>Interventional Neuroradiology</i>, 20(5), 632–636. https://doi.org/10.15274/INR-2014-10083	Ozônio	Revisão de Literatura	Não aborda o uso direto	-	A ozonioterapia é cada vez mais utilizada na odontologia para tratar vários problemas bucais e sistêmicos. É eficaz no tratamento de cáries, interrompendo sua progressão e promovendo a cicatrização dentária. O ozônio também ajuda a controlar infecções periodontais, prevenindo complicações sistêmicas. Na endodontia, elimina bactérias patogênicas e auxilia na cicatrização completa das estruturas ósseas. O ozônio também é adequado para o tratamento de lesões virais e fúngicas e dores relacionadas aos dentes posteriores superiores. Os dentistas o utilizam para tratar lesões osteonecroticas secundárias aos medicamentos bifosfonatos. O artigo recomenda recursos para mais informações e destaca a integração das terapias com ozônio na odontologia para melhorar o atendimento ao paciente e o bem-estar geral.

Anexo 2: Tabela com compilado dos artigos por nome, país, tipo de estudo, uso em células neoplásicas e resultados.

Índia	Durgapal, S., & Shetty, M. (2022). Effectiveness of Ozone against Common Dental Problems: A Literature Review. <i>Journal of Clinical and Diagnostic Research</i> , 16(4), ZE14–ZE19. https://doi.org/10.7860/JCDR/2022/52741.16150	Ozônio	Revisão de Literatura	Não aborda o uso direto	Irritação do trato respiratório superior, má circulação, rinite, tosse, náuseas ocasionais, vômitos, dor de cabeça, inchaço dos vasos sanguíneos, falta de ar, problemas cardíacos e epífora.	A ozonioterapia está emergindo como uma abordagem alternativa para o tratamento da periodontite, uma doença inflamatória causada por microrganismos bacterianos. O ozônio tem efeitos antimicrobianos, estimulação do sistema imunológico, efeitos anti-hipóxicos e efeitos bioessintéticos. Pode ser administrado de várias formas e tem demonstrado eficácia em endodontia, cirurgia oral, prótese dentária, tratamento de cáries, periodontia, tratamento de osteonecrose dos maxilares e cicatrização de feridas. A ozonioterapia é considerada biocompatível e se apresenta como uma promissora modalidade de tratamento adjuvante em odontologia.
Estados Unidos da América	Elad, S., Cheng, K. K. F., Lalla, R. V., Yarom, N., Hong, C., Logan, R. M., Bowen, J., Gibson, R., Saunders, D. P., Zadik, Y., Ariyawardana, A., Correa, M. E., Ranna, V., & Bossi, P. (2020). MASCC/ISO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. <i>Cancer</i> , 126(19), 4423–4431. https://doi.org/10.1002/cncr.33100	Laser e Desamelação	Revisão de Literatura	Inconclusivo	O Laser pode ter efeitos proliferativos em células cancerosas	Novas diretrizes foram estabelecidas para o uso de benzidamina na prevenção de MO em pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos a radioterapia (RT) e quimioterapia (QT). Evidências insuficientes foram encontradas para outros agentes antiinflamatórios. A terapia de fotobiomodulação (PBM) usando energia de baixo nível foi considerada eficaz na prevenção de MO e é recomendada para pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), RT de CP (sem QT) e RT de CP (com QT). A crioterapia é recomendada para pacientes que recebem protocolos citotóxicos de curta duração ou com agentes citotóxicos de meia-vida curta. Alguns estudos sugerem que o PBM pode ter efeitos carcinogênicos a longo prazo, pelo que os médicos precisam de informar os pacientes sobre os potenciais riscos e benefícios. A Oxigenação hiperbárica também foi incentivada para prevenção e tratamento de MO.
Brasil	Faria, I. D. S. D., Ueno, M., Koga-Ito, C. Y., Urruchi, W. I., Balducci, I., & Jorge, A. O. C. (2006). Effects of ozonated water on <i>Candida albicans</i> oral isolates. <i>Brazilian Journal of Oral Sciences</i> , 4(14). https://doi.org/10.20396/BJOS.V4I14.8641835	Ozônio	In Vitro	Não aborda o uso direto	Não foi eficaz para a inativação total de isolados clínicos de <i>C. albicans</i>	O ozônio tem propriedades antimicrobianas que podem inativar vários microrganismos, incluindo bactérias, vírus e fungos. Estudos mostram sua eficácia contra <i>Candida albicans</i> , indicando potenciais aplicações em odontologia, como na desinfecção de próteses dentárias. A concentração de ozônio de 3,3 mg/L é eficaz contra 10 ⁷ células de levedura/mL. A água ozonizada é proposta para uso como enxaguaratório bucal durante cirurgias dentárias, pós-cirurgias e para desinfecção de próteses dentárias. Mais pesquisas são necessárias para determinar as concentrações ideais de ozônio e os protocolos de uso, incluindo o desenvolvimento de geradores de ozônio.
Brasil	Ferreira-Strixino, J., & Debeve, E. (2015). Photodynamic therapy in cancer treatment. In <i>Lasers in Dentistry</i> (pp. 346–350). John Wiley & Sons, Inc. https://doi.org/10.1002/9781118987742.ch44	Laserterapia/PDT	Capítulo de livro/Carta/Legislação	Favorável	Profundidade de penetração limitada, efeitos colaterais como fototoxicidade, dor, inflamação, (edema), eritema, inchaço, dor e dano vascular; a necessidade de localização acessível do tumor e a especificidade ideal do fotossensibilizador	A terapia fotodinâmica (PDT) surge como uma alternativa promissora, aproveitando fotossensibilizadores ativados pela luz para danificar seletivamente os tumores com impacto mínimo nos tecidos circundantes. A dupla seletividade, baixa invasividade e repetibilidade desta modalidade a posicionam favoravelmente para o câncer bucal, principalmente em casos de recorrência ou tratamentos adicionais. No entanto, desafios como profundidade de penetração limitada, fototoxicidade e a busca pela especificidade ideal do fotossensibilizador exigem mais pesquisas e protocolos padronizados para uma aceitação mais ampla. Casos clínicos demonstram os resultados positivos da PDT no tratamento de carcinomas espinocelulares de língua e lábios, demonstrando seu potencial no tratamento do câncer bucal. A investigação contínua e o refinamento do protocolo são cruciais para estabelecer a PDT como uma opção terapêutica convencional para o câncer oral.
Brasil	Figueira, J. A., & Veltrini, V. C. (2017). Photodynamic therapy in oral potentially malignant disorders-Critical literature review of existing protocols. <i>Photodiagnosis and Photodynamic Therapy</i> , 20, 125–129. https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.09.007	Laserterapia/PDT	Revisão de Literatura	Favorável	Dor leve a moderada, edema local, fotossensibilidade da pele, sensação de queimação e desconforto, eritema, ulceração e infecção secundária. O Fotossensibilizante sistêmico resultou em alguns efeitos colaterais importantes, como edema, queimadura solar e necrose superficial da pele, quando a pele é exposta à luz forte.	A PDT é minimamente invasiva, amigável ao paciente ambulatorial e pode ser repetida sem toxicidade cumulativa. Existem várias gerações de fotossensibilizadores e a escolha depende de fatores como toxicidade, seletividade e custo. Fontes de luz, como lasers e diodos emissores de luz (LEDs), desempenham um papel crucial, sendo a "janela terapêutica" entre 600–800 nm considerada ideal. Os efeitos colaterais da PDT são geralmente leves, incluindo dor, edema e fotossensibilidade. Estudos clínicos demonstraram a eficácia da PDT no tratamento de Distúrbios potencialmente malignos (PMDs) orais, particularmente com protocolos que utilizam ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) e fontes de luz LED. Apesar dos resultados promissores, mais pesquisas, protocolos padronizados e acompanhamentos de longo prazo são essenciais para estabelecer a PDT como uma estratégia confiável no manejo de PMDs orais e na prevenção de transformações malignas.
Itália	Gallo, S., & Scribante, A. (2021). Ozone therapy in dentistry: From traditional applications towards innovative ones. A review of the literature. <i>IOP Conference Series: Earth and Environmental Science</i> , 707(1), 12001. https://doi.org/10.1088/1755-1315/707/1/012001	Ozônio	Revisão de Literatura	Inconclusivo	Exposição a níveis tóxicos de ozônio, ocasionam em uma resposta inflamatória através da ativação do fator nuclear sensível redox kappa-intensificador da cadeia leve de células B ativadas (NF-kB) que provoca a transcrição de Citocinas pró-inflamatórias.	A terapia com ozônio utiliza exposição de baixo nível ao ozônio para desencadear efeitos metabólicos positivos, incluindo a ativação de vias antioxidantes, redução da inflamação e imunomodulação. Tem demonstrado potencial em diversas condições médicas (inclusive como modalidade terapêutica adjuvante no tratamento de câncer), incluindo odontologia, onde promove a cicatrização de feridas, previne cáries dentárias e beneficia condições como herpes e candidíase. Estudos sugerem a utilidade do ozônio na promoção da osseointegração em implantes dentários e ortopédicos. Mais pesquisas são necessárias para estabelecer indicações e diretrizes precisas para maximizar os benefícios da terapia com ozônio.
Índia	Gautam, A. P., Fernandes, D. J., Vidyasagar, M. S., & Maiya, G. A. (2012). Low Level Helium Neon Laser therapy for chemoradiotherapy induced oral mucositis in oral cancer patients – A randomized controlled trial. <i>Oral Oncology</i> , 48(9), 893–897. https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2012.03.008	Laserterapia/PDT	Ensaios Clínicos	Não aborda o uso direto	-	A quimiorradioterapia é usada para tratar o câncer bucal, mas leva a efeitos adversos, incluindo mucosite oral (MO). A terapia com laser de baixa intensidade mostrou resultados positivos na redução da gravidade da MO e da dor associada. Este estudo avaliou os efeitos terapêuticos do laser He-Ne de baixa intensidade na MO induzida por Quimioterapia (QT), dor intensa e Nutrição Parenteral Total (NPT) em pacientes com Câncer Oral (CO). A terapia a laser reduziu significativamente a incidência de graus graves de MO e dor oral, uso de analgésicos opióides e NPT. O estudo sugere que a terapia a laser pode atuar nos fibroblastos, no sistema imunológico, no estresse oxidativo e nas enzimas mitocondriais, reduzindo a gravidade da MO. A terapia a laser é uma modalidade segura para o tratamento de MO induzida por QT em pacientes com CO, mas são necessárias mais pesquisas para explorar os efeitos a longo prazo e os mecanismos de ação do laser.

Anexo 2: Tabela com compilado dos artigos por nome, país, tipo de estudo, uso em células neoplásicas e resultados.

Índia	Gautam, A. P., Fernandes, D. J., Vidyasagar, M. S., Maiya, A. G., & Nigudgi, S. (2013). 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. <i>Supportive Care in Cancer</i> , 21(5), 1421–1428. https://doi.org/10.1007/s00520-012-1684-4	Laserterapia/PDT	Ensaios Clínicos	Não aborda o uso direto	-	No contexto da medicina moderna, o foco vai além da melhoria do controle loco regional e da sobrevivência dos pacientes com câncer, até à melhoria da sua qualidade de vida (QV). As comorbidades associadas às terapias contra o câncer, especialmente a quimiorradioterapia (QT) para o câncer de cabeça e pescoço (CCP), muitas vezes levam a reações agudas, sendo a mucosite oral (MO) um efeito colateral particularmente angustiante. A dor associada à MO prejudica as funções orais, impactando a QV dos pacientes. Este estudo teve como objetivo avaliar os efeitos da terapia a laser de baixa intensidade (LLLT) na experiência subjetiva de MO e na qualidade de vida dos pacientes em pacientes com CCP submetidos à QT. O ensaio, considerado um dos maiores até o momento, revelou que a LLLT foi eficaz na melhoria das medidas de MO e QV relatadas pelos pacientes. O grupo do laser apresentou MO menos grave, resultando em melhores funções orais, redução da dor e melhora da qualidade de vida em comparação ao grupo placebo. O estudo destaca o potencial da LLLT como modalidade terapêutica para mitigar os desafios relacionados à MO e melhorar a qualidade de vida em pacientes com CCP submetidos à QT.
Índia	Gautam, A. P., Fernandes, D. J., Vidyasagar, M. S., Maiya, A. G., & Vadhiraja, B. M. (2012). Low level laser therapy for concurrent chemoradiotherapy induced oral mucositis in head and neck cancer patients – A triple blinded randomized controlled trial. <i>Radiotherapy and Oncology</i> , 104(3), 349–354. https://doi.org/10.1016/j.radonc.2012.06.011	Laserterapia/PDT	Ensaios Clínicos	Não aborda o uso direto	-	A terapia a laser de baixa intensidade (LLLT) foi avaliada como uma opção de tratamento para mucosite oral (MO) induzida por quimiorradioterapia concomitante (QT RT) e morbididades associadas em pacientes com câncer de cabeça e pescoço (CCP). O estudo descobriu que a LLLT profilática foi eficaz na redução da incidência de MO grave e dor associada, com os pacientes do grupo LLLT apresentando uma progressão mais lenta dos graus de MO, redução da perda de peso e menos interrupções não planejadas do tratamento. A LLLT demonstrou efeito analgésico e foi bem tolerada, sem relatos de eventos adversos. Este estudo sugere que a LLLT pode ser uma modalidade não traumática para prevenir e tratar MO grave e suas morbididades associadas em pacientes com CCP submetidos à QT RT.
Bélgica	Genot, M.-T., & Klastersky, J. (2005). Low-level laser for prevention and therapy of oral mucositis induced by chemotherapy or radiotherapy. <i>Current Opinion in Oncology</i> , 17(3), 236–240. https://doi.org/10.1097/01.cco.0000156196.22249.76	Laserterapia/PDT	Revisão de Literatura	Não aborda o uso direto	-	A mucosite oral é uma complicação comum da quimioterapia e radioterapia, causando dor e desafios nutricionais. Não há profilaxia ou terapia padrão eficaz, exceto para aplicação de laser de baixa intensidade. O estudo destaca a complexidade do desenvolvimento da mucosite e a falta de diretrizes baseadas em evidências para prevenção e tratamento. Um painel multidisciplinar de especialistas recomenda várias abordagens, incluindo terapia a laser de baixa intensidade, que promove a cicatrização de feridas e reduz a inflamação. Estudos mostram benefícios potenciais na redução da dor e na aceleração da cicatrização, mesmo em lesões estabelecidas. A terapia com laser de baixa intensidade não é tóxica e os médicos são incentivados a considerá-la para melhora sintomática enquanto aguardam mais pesquisas.
Estados Unidos da América	Giles, A. J., Hutchinson, M.-K. N. D., Sonnemann, H. M., Jung, J., Fecci, P. E., Ratnam, N. M., Zhang, W., Song, H., Bailey, R., Davis, D., Reid, C. M., Park, D. M., & Gilbert, M. R. (2018). Dexamethasone-induced immunosuppression: Mechanisms and implications for immunotherapy. <i>Journal for ImmunoTherapy of Cancer</i> , 6(1), 51. https://doi.org/10.1186/s40425-018-0371-5	Dexametasona	In Vitro	Não Favorável	-	Um estudo examinou o impacto dos corticosteróides, especificamente da dexametasona, na eficácia da imunoterapia em pacientes com câncer com lesões intracranianas. Os resultados indicam que a dexametasona afeta negativamente a via co estimulatória do CD28, levando à inibição da proliferação e diferenciação de células T. No entanto, esta inibição pode ser ultrapassada utilizando um anticorpo neutralizante de CTLA-4. A dexametasona regula positivamente PD-1 e CTLA-4, que bloqueia o TN (células T responsáveis pela imunidade antitumoral secundária), mas a proliferação de células T de memória é menos afetada e o bloqueio de CTLA-4 resgata parcialmente a proliferação de células T na presença de dexametasona. O estudo destaca o impacto negativo dos corticosteróides, especialmente da dexametasona, na eficácia da imunoterapia, sugerindo que podem ser necessárias abordagens alternativas para controlar os sintomas e, ao mesmo tempo, preservar a imunidade antitumoral.
Itália	Gobbo, M., Rico, V., Marta, G. N., Caini, S., Ryan Wolf, J., van den Hurk, C., Beveridge, M., Lam, H., Bonomo, P., Chow, E., & Behroozian, T. (2023). Photobiomodulation therapy for the prevention of acute radiation dermatitis: A systematic review and meta-analysis. <i>Supportive Care in Cancer</i> , 31(4), 227–227. https://doi.org/10.1007/s00520-023-07673-y	Laserterapia/PDT	Revisão de Literatura	Não aborda o uso direto	-	A pigmentação da pele pode impactar significativamente os efeitos biológicos do PBMT, uma vez que a absorção reduzida de cromóforos pode levar a resultados inadequados ou mesmo inibitórios. É essencial ajustar a terapia com base na cor da pele para obter resultados ideais. O estudo discute a dermatite por radiação (RD), um efeito colateral comum da radioterapia que afeta aproximadamente 95% dos pacientes. A terapia de fotobiomodulação (PBMT), também conhecida como terapia a laser de baixa intensidade, pode ser eficaz na prevenção de RD graus 2 e 3. No entanto, o protocolo ideal permanece incerto e são necessários mais estudos com coortes maiores para confirmar a eficácia. O estudo reconhece algumas limitações, incluindo um pequeno número de pacientes e a necessidade de mais pesquisas em áreas específicas, como pacientes com câncer de cabeça e pescoço.
Brasil	Gouvêa de Lima, M. S., Aline, D. D. S., Villar, Ph. D., Rosângela Correa, M. D., de Castro, Ph. D., Gilberto, M. D., Antequera, D. D. S., Reynaldo, Gil, M. D., Erlon, Rosalmeida, M. D., Mauro Cabral, Federico, Ph. D., Miriam Hatsue Honda, M. D., & Shitcovsky, Ph. D., Igor Moisés Longo, M. D. (2012). Oral Mucositis Prevention By Low-Level Laser Therapy in Head-and-Neck Cancer Patients Undergoing Concurrent Chemoradiotherapy: A Phase III Randomized Study. <i>International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics</i> , 82(1), 270–275. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.10.012	Laserterapia/PDT	Ensaios Clínicos	Não aborda o uso direto	-	A eficácia da terapia com laser de baixa intensidade (LLLT) na prevenção da mucosite oral grave induzida por quimiorradioterapia concomitante (QT RT) para câncer de cabeça e pescoço (CCP) foi avaliada em um estudo de Fase III, randomizado, duplo-cego. Os resultados não mostraram redução significativa na mucosite oral de Grau 3 ou 4, mas foi observado um benefício marginal na redução das interrupções da RT. A LLLT não melhorou o controle da dor, e foi observado um elevado número de interrupções não planejadas da RT (a maioria relacionados à radiodermite), possivelmente devido à falta de apoio social para atendimento de emergência. São necessárias intervenções adicionais para prevenção e tratamento da mucosite, enfatizando o planejamento adequado da RT, cuidados bucais, analgésicos e monitoramento de complicações.
Itália	Hanna, R., Dalvi, S., Benedicenti, S., Amaroli, A., Sâlgéan, T., Pop, I. D., Todea, D., & Bordea, I. R. (2020). Photobiomodulation Therapy in Oral Mucositis and Potentially Malignant Oral Lesions: A Therapy Towards the Future. <i>Cancers</i> , 12(7), 1949. https://doi.org/10.3390/cancers12071949	Laserterapia/PDT	Revisão de Literatura	Inconclusivo	-	O artigo investiga o potencial da Terapia de Fotobiomodulação (PBMT) no tratamento de lesões orais, principalmente na área de oncologia de cabeça e pescoço. Utilizando fontes de luz não ionizantes, o PBMT manipula atividades moleculares e celulares, gerando efeitos terapêuticos sem calor. A absorção de energia fotônica pela citocromo C oxidase desencadeia efeitos posteriores que afetam as atividades celulares, a transcrição genética e a inflamação. Os autores exploram questões clínicas para otimizar o PBMT, abordando condições dependentes da dose, efeitos no crescimento do tumor e seu papel como monoterapia ou tratamento adjuvante. Fatores como propriedades do tecido, penetração do comprimento de onda e considerações biológicas influenciam a otimização. Apesar de citar três mecanismos moleculares discretos, os processos bioquímicos exatos permanecem indefinidos. O artigo reconhece os debates sobre os riscos a longo prazo do PBMT no tratamento do câncer, enfatizando a cautela, apesar de alguns estudos indicarem uma melhor sobrevivência. A eficácia do PBMT no manejo da mucosite oral é discutida, destacando os benefícios potenciais e enfatizando a necessidade de protocolos padronizados. O artigo também investiga os efeitos positivos do PBMT em lesões potencialmente malignas, enfatizando a necessidade de pesquisas futuras para validação clínica. Concluindo, embora o PBMT seja promissor no manejo de lesões orais, os autores enfatizam a necessidade de pesquisas rigorosas, protocolos padronizados e avaliações de segurança de longo prazo para realizar plenamente seu potencial clínico.

Anexo 2: Tabela com compilado dos artigos por nome, país, tipo de estudo, uso em células neoplásicas e resultados.

Reino Unido	Hardy, J. R., Rees, E., Ling, J., Burman, R., Feuer, D., Broadley, K., & Stone, P. (2001). A prospective survey of the use of dexamethasone on a palliative care unit. <i>Palliative Medicine</i>, 15(1), 3–8. https://doi.org/10.1191/026921601673324846	Dexametasona	Ensaio Clínicos	Inconclusivo	Candida oral, edema, inquietação, perturbação do sono, ganho de peso, hematomas/petéquias, hábito cushingóide, dispepsia, miopatia proximal, confusão/agitação, hiperglicemia, infecção	Pesquisa realizada com pacientes em um departamento de cuidados paliativos que revelou que muitos receberam prescrição de esteróides para diversas indicações. Embora esses medicamentos tenham se mostrado eficazes em determinadas situações, há poucas evidências que apoiem seu uso em sintomas inespecíficos. A pesquisa sugere que muitos sintomas inespecíficos melhoraram com o tratamento com corticosteróides, mas isto não pode ser considerado uma evidência confiável de eficácia. Os efeitos colaterais encontrados foram geralmente previsíveis e difíceis de diferenciar dos sintomas da doença progressiva. O estudo conclui que se os esteróides forem prescritos de acordo com as diretrizes e os pacientes foram monitorados de perto, os benefícios superam os efeitos colaterais.
Japão	Hayakumo, S., Arakawa, S., Takahashi, M., Kondo, K., Mano, Y., & Izumi, Y. (2014). Effects of ozone nano-bubble water on periodontopathic bacteria and oral cells—In vitro studies. <i>Science and Technology of Advanced Materials</i>, 15(5), 055003–055007. https://doi.org/10.1088/1468-6996/15/5/055003	Ozônio	In Vitro	Não aborda o uso direto	Citotoxicidade (tolerável in vitro)	O artigo apresenta o ozônio (O3) e seu derivado, a água com nanobolhas (NBW 3), como uma alternativa potencial para tratamento da periodontite bacteriana. NBW 3 demonstra forte atividade bactericida contra P. gingivalis e A. actinomycetemcomitans, superando CHX em potência. Além disso, o NBW 3 apresenta citotoxicidade mínima para os tecidos orais humanos, tornando-o um anti-séptico adjuvante promissor no tratamento periodontal. Apesar da necessidade de validação clínica e consideração de fatores como a diluição da saliva, o estudo sugere que o NBW 3 pode ser uma adição valiosa ao cuidado periodontal.
Austrália	Haywood, A., Duc, J., Good, P., Khan, S., Rickett, K., Vayne-Bossert, P., & Hardy, J. R. (2019). Systemic corticosteroids for the management of cancer-related breathlessness (dyspnoea) in adults. <i>The Cochrane Database of Systematic Reviews</i>, 2(2), CD012704. https://doi.org/10.1002/14651858.CD012704.pub2	Dexametasona	Revisão de Literatura	Não aborda o uso direto	Insônia, distúrbios mentais (incluindo depressão, mania, psicose ou delírio), hiperglicemia, aumento da suscetibilidade a infecções, irritação gástrica, características Cushingóides e miopatia proximal.	A evidência limitada disponível não suporta uma conclusão sólida sobre a eficácia dos corticosteróides, especificamente da dexametasona, no alívio da dispnéia em adultos com dispnéia relacionada com o câncer. A qualidade global da evidência é muito baixa e são necessários mais estudos bem concebidos para fornecer informações mais fiáveis sobre a eficácia e segurança dos corticosteróides no tratamento da dispnéia em doentes com cancer.
Finlândia	Heiskanen, V., Zadik, Y., & Elad, S. (2020). Photobiomodulation Therapy for Cancer Treatment-Related Salivary Gland Dysfunction: A Systematic Review. <i>Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery</i>, 38(6), 340–347. https://doi.org/10.1089/photob.2019.4767	Laserterapia/PDT	Revisão de Literatura	Não aborda o uso direto	Resultados conflitantes sobre efeitos biológicos, morfologia celular e atividade	As terapias contra o câncer, especialmente a radioterapia, costumam causar boca seca, o que afeta negativamente a saúde bucal e a qualidade de vida. As técnicas de manejo atuais são paliativas e incluem intervenções farmacológicas e não farmacológicas. A terapia de fotobiomodulação (PBMT) é uma abordagem recente que envolve radiação local por luz vermelha ou infravermelha próxima, mas sua eficácia clínica ainda não foi estabelecida por meio de ensaios clínicos randomizados em grande escala. Embora os ensaios clínicos tenham demonstrado melhorias na taxa de fluxo salivar, são necessárias mais pesquisas para determinar as configurações ideais de tratamento e o potencial clínico.
República Tcheca (ou Tchêquia)	Hlinák, R. (2022). Prevence radiacně indukované dysfagie. <i>Scoping review</i>. https://dk.upce.cz/handle/10195/79456	Laserterapia/PDT	Revisão de Literatura	Não aborda o uso direto	-	O artigo discute a disfagia em pacientes com tumores de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia na República Tcheca. A disfagia é uma complicação significativa que afeta a qualidade de vida dos pacientes ao prejudicar sua capacidade de ingestão alimentar. O artigo enfatiza a importância de medidas preventivas e da colaboração entre profissionais médicos para o manejo da disfagia. Os métodos preventivos incluem abordagens radiológicas, de enfermagem e experimentais (como a LLLT). O artigo destaca lacunas na literatura atual e sugere áreas para pesquisas futuras, como os aspectos econômicos dos locais de trabalho de radioterapia e abordagens multidisciplinares.
Cingapura (ou Singapura)	Hong, C. H. L., Hu, S., Haverman, T., Stokman, M., Napeñas, J. J., Braber, J. B., Gerber, E., Geuke, M., Vardas, E., Waltimo, T., Jensen, S. B., & Saunders, D. P. (2018). A systematic review of dental disease management in cancer patients. <i>Supportive Care in Cancer</i>, 26(1), 155–174. https://doi.org/10.1007/s00520-017-3829-y	Dexametasona	Revisão de Literatura	Não aborda o uso direto	-	Esta revisão sistemática examina a prevalência de cárie dentária e saúde periodontal em pacientes com câncer. A prevalência de cárie foi maior em pacientes que receberam apenas quimioterapia, provavelmente devido a diferenças nos protocolos de tratamento odontológico antes da radioterapia versus quimioterapia. O índice CPOD foi mais alto em pacientes pós-radioterapia em comparação com aqueles pós-quimioterapia e controles saudáveis. A medição da saúde periodontal foi difícil de comparar devido aos resultados variados dos relatórios e à categorização. A maioria dos estudos de intervenção concentrou-se em pacientes pós-radioterapia de cabeça e pescoço. Há uma falta de ensaios clínicos que avaliem doenças dentárias associadas à terapia do câncer e a necessidade de liberação dentária da terapia pré-câncer. Produtos com flúor e enxaguantes com clorexidina são benéficos na redução da atividade de cárie e dos níveis de estreptococos mutans. As restaurações convencionais de ionômero de vidro tiveram um desempenho ruim em comparação com outras restaurações em pacientes pós-radioterapia. Mais estudos clínicos são necessários para avaliar a extensão e a gravidade das doenças dentárias associadas a complicações infecciosas durante a terapia do câncer.
Alemanha	Huth, K. C., Saugel, B., Jakob, F. M., Cappello, C., Quirling, M., Paschos, E., Ern, K., Hickel, R., & Brand, K. (2007). Effect of Aqueous Ozone on the NF-κB System. <i>Journal of Dental Research</i>, 86(5), 451–456. https://doi.org/10.1177/154405910708600512	Ozônio	In Vitro	Não aborda o uso direto	-	O ozônio pode ser um antisséptico oral alternativo para o tratamento de doenças infecciosas orais, como doença periodontal e periodontite apical. O ozônio aquoso apresenta alta eficácia antimicrobiana contra patógenos orais e biocompatibilidade com células orais. Inibe o sistema NF-κB, que desempenha um papel na sinalização e transcrição associada à inflamação sem efeitos tóxicos, sugerindo potencial anti-inflamatório. Aminoácidos oxidizados específicos, como cisteína e triptofano, desempenham um papel significativo na inibição da atividade do NF-κB. As implicações clínicas destes efeitos inibitórios no NF-κB necessitam de mais investigação.
Brasil	Ibarrá, A. M. C., Cecatto, R. B., Motta, L. J., Dos Santos Franco, A. L., de Fátima Teixeira da Silva, D., Nunes, F. D., Hamblin, M. R., & Rodrigues, M. F. S. D. (2022). Photodynamic therapy for squamous cell carcinoma of the head and neck: Narrative review focusing on photosensitizers. <i>Lasers in Medical Science</i>, 37(3), 1441–1470. https://doi.org/10.1007/s10103-021-03462-3	Laserterapia/PDT	Revisão de Literatura	Favorável	Fotosensibilidade, dor, edema, fistula local, sensação de queimação ou formigamento, mudança temporária da cor da pele, alterações em cordas vocais	A terapia fotodinâmica (TFD ou PDT) é explorada como um tratamento potencial para o carcinoma epinocelular de cabeça e pescoço (CECP), que apresenta alto risco de recorrência e mau prognóstico. A TFD envolve a administração de um corante fotosensibilizante combinado com luz para gerar espécies reativas de oxigênio, promovendo a morte celular e a estimulação imunológica. Embora a TFD se mostre promissora para tumores em estágio inicial, as evidências que apoiam sua eficácia para tumores CECP avançados são limitadas. A falta de ensaios clínicos robustos com protocolos variados para TFD no CECP exige o estabelecimento de protocolos de consenso e ensaios clínicos bem controlados.

Anexo 2: Tabela com compilado dos artigos por nome, país, tipo de estudo, uso em células neoplásicas e resultados.

Brasil	Ibarrá, A. M. C., García, M. P., Ferreira, M., de Fátima Teixeira da Silva, D., Pavani, C., Mesquita-Ferrari, R. A., Fernandes, K. P. S., Nunes, F. D., & Rodrigues, M. F. S. D. (2021). Effects of photobiomodulation on cellular viability and cancer stem cell phenotype in oral squamous cell carcinoma. <i>Lasers in Medical Science</i>, 36(3), 681–690. https://doi.org/10.1007/s10103-020-03131-x	Laserterapia/PDT	In Vitro	Favorável	A irradiação única com 3 J/cm2 aumentou a viabilidade em algumas linhagens celulares, enquanto 6 J/cm2 teve efeitos inibitórios. Neste estudo, PBM com 3 J/cm2 e irradiação única foi capaz de aumentar a viabilidade das linhagens celulares CA1 e LUC 4 após 24 h e nas linhagens celulares CA1 e SCC9 72 h após irradiação, sugerindo que o PBM tem um efeito estimulador nessas.	O estudo examina os efeitos da fotobiomodulação (PBM) no carcinoma espinocelular oral (CECO) e nas células-tronco cancerígenas (CSC) para compreender seu potencial no tratamento da mucosite oral (MO), um efeito colateral dos tratamentos oncológicos. Os resultados sugerem que o PBM usando luz vermelha ou infravermelha próxima pode tratar e prevenir a MO em pacientes com CECO. O estudo avalia o impacto do PBM na viabilidade celular, nas propriedades de CSC e na expressão gênica, descobrindo que ele não promove a viabilidade celular do CECO ou a manutenção de CSC. Os resultados sugerem que o PBM pode não favorecer a manutenção do CSC no CECO, contrariando as preocupações sobre a sua segurança. No entanto, mais estudos in vivo são necessários para avaliar de forma abrangente o impacto do PBM na auto-renovação e metástase das CSC.
Tailândia	Ithimakin, S., Theeratrakul, P., Laocharoenkiat, A., Nimmannit, A., Akewanlop, C., Soparattanapaisarn, N., Techawattanawanna, S., Korphaisarn, K., & Danchaivijitr, P. (2020). Randomized, double-blind, placebo-controlled study of aprepitant versus two dosages of olanzapine with ondansetron plus dexamethasone for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving high-emetogenic chemotherapy. <i>Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer</i>, 28(11), 5335–5342. https://doi.org/10.1007/s00520-020-05380-6	Dexametasona	Ensaio Clínico	Não aborda o uso direto	Anorexia e fadiga, seguidos por constipação, soluços e inchaço	O estudo discute náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia (NVIQ), um efeito colateral comum da quimioterapia que pode levar os pacientes a recusarem o tratamento. Na Tailândia, o ondansetron é o único medicamento anti náusea reembolsável e há limitações no uso de outras opções devido ao custo. A pesquisa compara a eficácia do ondansetron combinado com duas dosagens de olanzapina (OLN) e aprepitanto (APR) na prevenção de NVIQ em pacientes submetidos a altas doses de cisplatina ou doxorubicina mais ciclofosfamida (AC). OLN 10 (10 mg) mostrou tendência à melhor controle de náuseas do que APR, com taxas semelhantes de sonolência. OLN 5 (5 mg) e APR demonstraram resultados comparáveis no controle de NVIQ, eventos adversos e qualidade de vida. O estudo sugere que a adição de OLN 10 ao ondansetron e à dexametasona é recomendada para melhorar o controle de NVIQ. O OLN, especialmente na dose mais baixa, é considerado uma alternativa custo-efetiva ao APR em regiões com recursos limitados.
Iraque	Jerjes, W., Hamdoon, Z., & Hopper, C. (2012). Photodynamic therapy in the management of potentially malignant and malignant oral disorders. <i>Head & Neck Oncology</i>, 4(1), 16–16. https://doi.org/10.1186/1758-3284-4-16	Laserterapia/PDT	Revisão de Literatura	Favorável	Dor e inchaço	Distúrbios orais potencialmente malignos, como leucoplasias e eritroplasias, são diagnosticados excluindo outras lesões e têm prevalência em torno de 2%, com maior risco em fumantes e etilistas crônicos. A terapia fotodinâmica (PDT) é uma abordagem minimamente invasiva e repetível para o tratamento de distúrbios orais pré-malignos e malignos, sensibilizando o tecido alvo com um fotossensibilizador e subsequente distribuição de luz para destruição celular. A eficácia da PDT, especialmente no tratamento de lesões pré-malignas e do câncer oral em fase inicial, torna-a uma adição valiosa às modalidades de tratamento existentes, apresentando-se como uma alternativa viável, quer como intervenção autônoma ou em combinação com cirurgia, particularmente para tumores orais de baixo risco, com mínima morbidade.
Reino Unido	Jones, A. L., Hill, A. S., Soukop, M., Hutcheon, A. W., Cassidy, J., Kaye, S. B., Sikora, K., Carney, D. N., & Cunningham, D. (1991). Comparison of dexamethasone and ondansetron in the prophylaxis of emesis induced by moderately emetogenic chemotherapy. <i>Lancet (London, England)</i>, 338(8765), 483–487. https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)90554-3	Dexametasona	Ensaio Clínico	Não aborda o uso direto	Mudança de humor, espasmos e hiperatividade	Náuseas e vômitos são efeitos colaterais comuns da quimioterapia. O receptor de serotonina é um componente chave da resposta emética desencadeada pela quimioterapia. Ondansetrona e dexametasona são dois medicamentos que tiveram sucesso no controle da emese induzida pela quimioterapia. Um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e cruzado comparou a eficácia e a segurança do ondansetron com a dexametasona na prevenção da emese aguda e tardia causada por regimes de quimioterapia moderadamente emetogênica sem platina. Ambas as drogas foram eficazes no controle da emese aguda, com menos pacientes apresentando falha no ondansetron. No entanto, a dexametasona demonstrou vantagem no controle da náusea tardia em comparação ao ondansetron. No geral, ondansetrona e dexametasona fornecem profilaxia antiemética segura e eficaz contra regimes de quimioterapia moderadamente emetogênica sem platina, tornando-os adequados para uso ambulatorial.
Estados Unidos da América	Judge, L. F., Farrugia, M. K., & Singh, A. K. (2021). Narrative review of the management of oral mucositis during chemoradiation for head and neck cancer. <i>Annals of Translational Medicine</i>, 9(10). https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8184418/	Conceitual	Revisão de Literatura	Não aborda o uso direto	-	Os protocolos de higiene bucal têm se mostrado eficazes na prevenção da mucosite oral (MO) durante a radioterapia de cabeça e pescoço. No entanto, orientações práticas sobre quais agentes utilizar e quando utilizá-los permanecem indefinidas. No entanto, foram descritas diversas intervenções para prevenção e tratamento da OM, incluindo umidificação domiciliar, enxaguantes orais e gabapentina. A gabapentina pode reduzir a necessidade de sondas de alimentação entérica e narcóticos e melhorar a qualidade de vida. Doses alternadas de ibuprofeno e paracetamol também podem ser usadas para alívio da dor. Nas últimas semanas de tratamento, a metadona pode ser usada para complementar o regime acima. A metadona é eficaz na minimização da dor neuropática e no alívio da dor de ação prolongada. Não existem estratégias bem validadas para reduzir significativamente o desenvolvimento da OM, mas o GC 4419 mostrou resultados promissores na redução da incidência, duração e gravidade da OM. No entanto, este composto requer infusões diárias o que pode limitar a sua utilização por alguns pacientes ou médicos. A FBM possui limitações quanto a necessidade de estudos quanto a sua eficácia e seu custo/benefício.
Finlândia	Kainulainen, S., Törnwall, J., Koivusalo, A. M., Suominen, A. L., & Lassus, P. (2017). Dexamethasone in head and neck cancer patients with microvascular reconstruction: No benefit, more complications. <i>Oral Oncology</i>, 65, 45–50. https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2016.12.008	Dexametasona	Ensaio Clínico	Não aborda o uso direto	Aumenta o risco de necrose avascular da cabeça femoral, psicose induzida por esteróides, úlceras pépticas e sangramento gastrointestinal. Outra desvantagem considerável dos esteróides é a cicatrização prejudicada de feridas, o que pode aumentar infecções e complicações pós-operatórias.	O estudo descobriu que administrar dexametasona a pacientes com câncer de cabeça e pescoço com reconstrução microvascular não proporcionou nenhum benefício. Não houve diferença significativa no tempo de permanência no hospital ou no inchaço do pescoço entre os grupos de dexametasona e não-dexametasona. No entanto, os pacientes que receberam dexametasona tiveram mais complicações graves, especialmente infecções, que foram significativas. A idade e as comorbidades não aumentaram o risco de complicações nos pacientes com retalho livre. O estudo concluiu que a dexametasona peri e pós-operatória não deve ser usada em pacientes com câncer de cabeça e pescoço com reconstrução microvascular.
Coreia do Sul	Kang, H. J., Loftus, S., Taylor, A., DiCristina, C., Green, S., & Zwaan, C. M. (2015). Aprepitanto for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in children: A randomised, double-blind, phase 3 trial. <i>The Lancet Oncology</i>, 16(4), 385–394. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70061-6	Dexametasona	Ensaio Clínico	Não aborda o uso direto	Neutropenia febril, anemia, diminuição da contagem de plaquetas e diarreia.	Náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia (NVIQ) são uma complicação comum na terapia do câncer em crianças. Um estudo avaliou a eficácia e segurança do aprepitanto oral, um antagonista do receptor da neuroquinina-1, em combinação com ondansetrona ou com sem dexametasona, para prevenir NVIQ em pacientes pediátricos submetidos a quimioterapia moderada ou altamente emetogênica. Os resultados mostraram que a adição de aprepitanto à terapia antiemética beneficiou significativamente a prevenção de náuseas e vômitos associados à quimioterapia em crianças e adolescentes. No entanto, o estudo teve limitações, como a falta de controle sobre os medicamentos de resgate e possíveis variações na eficácia entre os diferentes regimes de quimioterapia. No entanto, os resultados sugerem que a adição de aprepitanto à terapia antiemética pode ser eficaz na prevenção de NVIQ em pacientes pediátricos tratados com regimes de quimioterapia moderada ou altamente emetogênica.

Anexo 2: Tabela com compilado dos artigos por nome, país, tipo de estudo, uso em células neoplásicas e resultados.

Grécia	Kastritis, E., Leleu, X., Arnulf, B., Zamagni, E., Cibeira, M. T., Kwok, F., Molle, P., Hájek, R., Moreau, P., Jaccard, A., Schönland, S. O., Filshie, R., Nicolas-Virelizier, E., Augustson, B., Mateos, M.-V., Wechalekar, A., Hachulla, E., Milani, P., Dimopoulos, M. A., ..., Palladini, G. (2020). Bortezomib, Melphalan, and Dexamethasone for Light-Chain Amyloidosis. <i>Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology</i>, 38(28), 3252–3260. https://doi.org/10.1200/JCO.20.01285	Dexametasona	Ensaio Clínico	Favorável	Trombocitopenia, neutropenia, anemia, retenção líquida, neuropatia sensorial periférica, fadiga, febre, distúrbios gastrointestinais e metabólicos, aumento de creatinina, dispneia, rash cutâneo, hipotensão vascular e insônia.	A amiloidose sistêmica de cadeias leves (AL) é uma condição rara causada por cadeias leves monoclonais (LCs) mal dobradas formando fibrilas que se depositam nos tecidos, levando à disfunção orgânica fatal. O tratamento atual visa reduzir a disponibilidade de proteínas precursoras por meio de quimioterapia direcionada ao clone de células plasmáticas que produz LC amiloide. Este estudo comparou melphalano e dexametasona (MDex) com ou sem bortezomibe (BMDex) em pacientes recém-diagnosticados com amiloidose AL. O BMDex demonstrou taxas de resposta hematológica global significativamente mais altas, respostas profundas e melhorou a sobrevida global e livre de progressão. Este estudo estabeleceu o BMDex como tratamento padrão, oferecendo informações valiosas para futuros ensaios nesta doença rara.
Japão	Kawashita, Y., Koyama, Y., Kurita, H., Otsuru, M., Ota, Y., Okura, M., Horie, A., Sekiya, H., & Umeda, M. (2019). Effectiveness of a comprehensive oral management protocol for the prevention of severe oral mucositis in patients receiving radiotherapy with or without chemotherapy for oral cancer: A multicentre, phase II, randomized controlled trial. <i>International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery</i>, 48(7), 857–864. https://doi.org/10.1016/j.ijom.2018.10.010	Laser e Dexametasona	Ensaio Clínico	Inconclusivo	Efeito incerto da LLLT sobre a área tumoral e efeito pouco satisfatório da DEX na prevenção de mucosite em pacientes submetidos conjuntamente a QT RT	O estudo se concentra em um protocolo abrangente de manejo oral usado no Hospital Universitário de Nagasaki para pacientes submetidos à radioterapia para câncer de cabeça e pescoço. O protocolo envolve extração dentária, uso de espaçador, administração de cloridrato de pilocarpina e pomada esteróide tópica (dexametasona) para mucosite oral. A higiene bucal profissional é fornecida pelo menos uma vez por semana. O objetivo é prevenir a osteoradionecrose da mandíbula e facilitar a conclusão oportuna da radioterapia, prevenindo a mucosite oral grave. Em um ensaio clínico randomizado multicêntrico, a eficácia do protocolo foi avaliada. Os resultados indicaram que o protocolo reduziu significativamente a incidência de mucosite oral de grau 3 em pacientes que receberam apenas radioterapia, mas não naqueles submetidos a quimiorradioterapia. O estudo sugere que medidas adicionais, como esteróides tópicos fortes ou muito fortes e controle nutricional, podem ser necessárias para prevenir mucosite oral grave em pacientes submetidos a quimiorradioterapia concomitante. Os efeitos da terapia com laser de baixa intensidade no comportamento e na resposta do tumor permanecem obscuros, e o estudo enfatiza a importância de uma abordagem abrangente aos cuidados bucais no manejo da mucosite oral induzida pela radioterapia.
Índia	Khatri, I., Moger, G., & Kumar, N. A. (2015). Evaluation of effect of topical ozone therapy on salivary Candidal carriage in oral candidiasis. <i>Indian Journal of Dental Research: Official Publication of Indian Society for Dental Research</i>, 26(2), 158–162. https://doi.org/10.4103/0970-9290.159146	Ozônio	Ensaio Clínico	Não aborda o uso direto	-	A água ozonizada foi preparada usando um Gerador de Ozônio Médico e provou ser eficaz na redução de unidades formadoras de colônias de Candida em pacientes. Comparada ao clotrimazol, a água ozonizada demonstrou efeitos antimicrobianos altamente potentes, com facilidade de manuseio. Mais pesquisas são necessárias para estabelecer concentrações, modos de aplicação e duração ideais para a terapia com água ozonizada. A ozonioterapia tópica através de um dispositivo controlado é um tratamento seguro e potencialmente valioso para infecções orais.
Japão	Koyama, R., Okuda, K., Matsushita, K., Beppu, M., & Mizunoe, Y. (2015). Antimicrobial and Antibiofilm Effects of Ozonated Water for Prevention and Treatment of Bone and Joint Infections. <i>Journal of St. Marianna University</i>, 6(1), 1–7. https://doi.org/10.17264/stmanieng.6.1	Ozônio	In Vitro	Não aborda o uso direto	Risco de toxicidade em doses altas, efeitos desconhecidos do uso contínuo a longo prazo, instabilidade da solução	O artigo explora o uso potencial de água ozonizada como solução de irrigação para tratar osteomielite suprataral e prevenir infecções de sítio cirúrgico causadas por bactérias como <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) e <i>Staphylococcus epidermidis</i> resistente à metilicina (MRSA). A água ozonizada tem fortes propriedades antimicrobianas devido à sua capacidade de danificar as paredes e membranas das células bacterianas. No entanto, são observados desafios como a segurança do uso a longo prazo e a curta meia-vida da água ozonizada, e mais pesquisas são necessárias para estabelecer concentrações ideais, parâmetros de segurança e aplicações clínicas.
Estados Unidos da América	Kufta, K., Forman, M., Swisher-McClure, S., Sollecito, T. P., & Panchal, N. (2018). Pre-Radiation dental considerations and management for head and neck cancer patients. <i>Oral Oncology</i>, 76, 42–51. https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2017.11.023	Ozônio	Revisão de Literatura	Não aborda o uso direto	-	O câncer de cabeça e pescoço (CCP) é um grande problema de saúde nos EUA, com complicações orais agudas significativas para pacientes submetidos à radioterapia. O artigo propõe uma abordagem específica do paciente para o manejo odontológico antes da radioterapia para minimizar complicações. Terapias de suporte como a terapia com flúor são recomendadas para prevenir a cárie dentária, enquanto a boca seca e a mucosite oral podem ser tratadas com farmacoterapias, LLLT e dispositivos de proteção. Também são enfatizados o manejo de próteses, o aconselhamento nutricional e o acompanhamento odontológico profissional frequente. O artigo destaca a importância de planos abrangentes de tratamento odontológico pré-irradiação para pacientes com CCP para melhorar a qualidade de vida.
Brasil	Kuhn-Dall'Magro, A., Zamboni, E., Fontana, T., Dogenski, L. C., De Carli, J. P., Dall'Magro, E., & Fornari, F. (2022). Low-level Laser Therapy in the Management of Oral Mucositis Induced by Radiotherapy: A Randomized Double-blind Clinical Trial. <i>The Journal of Contemporary Dental Practice</i>, 23(1), 31–36. https://doi.org/10.5005/jp-journals-10024-3277	Laserterapia/PDT	Ensaio Clínico	Favorável	-	O estudo aborda os desafios associados à radioterapia (RT) no tratamento do câncer de cabeça e pescoço (CCP), enfatizando os resultados clínicos insatisfatórios e as altas taxas de toxicidade. A mucosite oral (MO) é um efeito adverso comum em pacientes com CCP submetidos a radio e quimioterapia, causando lesões dolorosas e impactando as funções orais. A pesquisa visa avaliar a eficácia de três protocolos de laser na prevenção e tratamento da MO induzida por RT. O estudo concluiu que a terapia a laser de baixa intensidade (LLLT), também conhecida como fotobiomodulação (PBM), é uma estratégia promissora para minimizar a MO em pacientes com CCP. O uso combinado de lasers vermelho e infravermelho apresenta resultados superiores na redução dos escores de MO em comparação com aplicações isoladas de laser. O estudo apóia o uso de PBM na prevenção e tratamento de MO em pacientes com CCP submetidos à RT, contribuindo para melhores resultados clínicos e qualidade de vida dos pacientes.
Índia	Kumar, S., Prasad, K., Shenoy, K., D'Souza, M., & Kumar, V. (2013). High-level evidence exists for low-level laser therapy on chemoradiotherapy-induced oral mucositis in cancer survivors. <i>Indian Journal of Palliative Care</i>, 19(3), 195–196. https://doi.org/10.4103/0973-1075.121542	Laserterapia/PDT	Capítulo de livro/Carta/Legislação	Não aborda o uso direto	-	A terapia a laser de baixa intensidade (LLLT) é eficaz na prevenção e tratamento da mucosite oral (MO) induzida por radiação/quimioterapia em sobreviventes de câncer, de acordo com revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados. A LLLT reduz o risco, a gravidade e a duração da MO, e, com doses mais elevadas, apresenta maiores efeitos. Estudos recomendam LLLT na frequência de luz vermelha ou infravermelha para profilaxia e efeitos terapêuticos. LLLT é uma opção terapêutica viável para controle de sintomas e melhoria da qualidade de vida em pacientes de câncer com MO induzida por quimioterapia/radiação.
Polônia	Kuška-Kielbratowska, A., Wiench, R., Mertas, A., Bobela, E., Kielbratowski, M., Lukomska-Szymanska, M., Tanasiewicz, M., & Skaba, D. (2022). Evaluation of the Sensitivity of Selected Candida Strains to Ozonated Water-An In Vitro Study. <i>Medicina (Kaunas, Lithuania)</i>, 58(12), 1731. https://doi.org/10.3390/medicina58121731	Ozônio	In Vitro	Não aborda o uso direto	Toxicidade para células epiteliais e fibroblastos (baixa)	O estudo avaliou a sensibilidade de cepas de Candida à água ozonizada para possíveis aplicações em higiene bucal. Candida albicans ATCC 10.231 mostrou-se mais sensível à exposição prolongada à água ozonizada, com viabilidade celular de 34,98%, enquanto Candida krusei ATCC 34.135 apresentou viabilidade de 55,79% nas mesmas condições. Verificou-se que a água ozonizada é eficaz contra espécies de Candida, com tempos de exposição mais longos aumentando a sua eficácia. O estudo discutiu o potencial de uso da água ozonizada na odontologia para diversas aplicações, enfatizando sua baixa toxicidade em comparação com outros antissépticos. No entanto, são necessárias mais pesquisas envolvendo mais cepas de Candida, estudos clínicos e regimes de tratamento.

Anexo 2: Tabela com compilado dos artigos por nome, país, tipo de estudo, uso em células neoplásicas e resultados.

Frância	Labrosse, G., Graillon, N., Maladiere, E., Lan, R., & Campana, F. (2022). Update of photobiomodulation in oral mucositis: A systematic review. <i>Journal of Oral Medicine & Oral Surgery</i>, 28(4). https://doi.org/10.1051/mboc/2022016	Laserterapia/PDT	Revisão de Literatura	Inconclusivo	Efeitos incertos sobre áreas tumorais, equipamentos e protocolos não padronizados	O estudo avalia a eficácia da fotobiomodulação (PBM) no tratamento da mucosite oral (MO) causada pelo tratamento do carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço. O PBM tem sido recomendado para prevenção de MO, mas diversos parâmetros dificultam a padronização. O estudo destaca a necessidade de protocolos claros na implementação do PBM e discute o potencial do PBM para influenciar diferentes fases da cicatrização tecidual. Embora o PBM tenha nível de evidência satisfatório, o estudo constata o baixo número de ensaios publicados sobre sua eficácia. O estudo conclui que, embora o PBM se mostra promissor no tratamento da MO, os desafios relacionados com a diversidade de parâmetros, escalas de avaliação e acompanhamento a longo prazo precisam de ser abordados. A padronização de protocolos e endpoints de PBM em ensaios clínicos é crucial para estabelecer sua eficácia no gerenciamento de MO associada ao tratamento de CCP.
Brasil	Lauretti, G. R., Rizzo, C. C., Mattos, A. L., & Rodrigues, S. W. (2013). Epidural methadone results in dose-dependent analgesia in cancer pain, further enhanced by epidural dexamethasone. <i>British Journal of Cancer</i>, 108(2), 259–264. https://doi.org/10.1038/bjc.2012.593	Dexametasona	Ensaios Clínicos	Favorável	Sonolência diária, Insônia noturna, Náuseas, Prisão de ventre, Diminuição ou aumento do apetite, Fadiga, Tristeza, Prurido e Retenção urinária	O estudo examinou a eficácia da metadona epidural, um opioide de amplo espectro, no tratamento da dor oncológica. Sugere que a metadona epidural, com ou sem dexametasona epidural, proporciona alívio da dor dose-dependente e melhorar aspectos de qualidade de vida, como fadiga e apetite. A combinação de metadona, lidocaína e dexametasona no espaço epidural pode ser uma abordagem valiosa para o tratamento da dor oncológica. A combinação de lidocaína, metadona e dexametasona mostrou um efeito positivo no gânglio da raiz dorsal e nas células de Schwann do corpo. A dexametasona ajudou a evitar a neurotoxicidade induzida pela lidocaína nas células tumorais e aumentou os níveis de fosforilação da proteína quinase B da treonina-serina. A combinação de antagonistas do receptor antagonistas do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) com dexametasona pode reduzir a produção de fator de necrose tumoral no cérebro. O estudo destaca os potenciais efeitos sinérgicos desses medicamentos na terapia da dor oncológica.
Taiwan	Lee, M.-J., Hung, S.-H., Huang, M.-C., Tsai, T., & Chen, C.-T. (2017). Doxycycline potentiates antitumor effect of 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy in malignant peripheral nerve sheath tumor cells. <i>PloS One</i>, 12(5), e0178493. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178493	Laserterapia/PDT	In Vitro	Favorável	-	A terapia fotodinâmica (PDT) é uma nova abordagem de tratamento do câncer que utiliza fotossensibilizadores e luz para gerar espécies reativas de oxigênio, causando a morte celular. O ácido 5-aminolevulinico (ALA) é um precursor de um fotossensibilizador, a protoporfirina IX (PpIX), e o acúmulo de PpIX induzido por ALA é maior em certas células tumorais. ALA-PDT tem tido sucesso no tratamento de diversas doenças de pele. A neurofibromatose tipo 1 (NF1) pode levar a neurofibromas plexiformes (FNP) e tumores malignos da bainha dos nervos periféricos (MPNST). ALA-PDT tem sido explorada no tratamento de neurofibromas, com resultados promissores. As tetraciclina, antibióticos que inibem a síntese de proteínas, incluindo a doxiciclina, demonstraram eficácia na inibição do crescimento de células cancerígenas. Este estudo explora a combinação de tratamento com ALA-PDT e doxiciclina em células derivadas de MPNST. O tratamento combinado exibe um efeito tumoricida sinérgico, com a doxiciclina aumentando a captação de ALA e o acúmulo de PpIX. O estudo sugere que a combinação de ALA-PDT e doxiciclina pode ser uma estratégia potencial para o tratamento do MPNST, um câncer desafiador com opções terapêuticas limitadas. Mais ensaios clínicos são necessários para validar a eficácia deste tratamento combinado em pacientes.
Estados Unidos da América	Leon, B. R., Romary, D. J., Landsberger, S. A., Bradner, K. N., Ramirez, M., & Lubitz, R. M. (2022). Risks of ozonated oil and ozonated water on human skin: A systematic review. <i>International Wound Journal</i>, 19(7), 1901–1910. https://doi.org/10.1111/ijw.13780	Ozônio	Revisão de Literatura	Não aborda o uso direto	Autorrelato de dor, eritema, edema, secura, descamação e sensação de queimação transitória após a aplicação	Esta revisão sistemática avaliou os riscos potenciais da exposição do tecido da pele humana ao ozônio líquido, que tem sido utilizado na prática clínica para tratamento de feridas e outras condições dermatológicas. A revisão incluiu nove estudos que avaliaram os efeitos adversos do ozônio líquido no tecido da pele humana e sugeriram uma baixa probabilidade de riscos significativos a curto prazo. No entanto, o estudo teve limitações e são necessárias mais pesquisas para confirmar a segurança e tolerabilidade dos líquidos ozonizados na pele humana.
China	Li, K., Ren, X., & Xie, R. (2023). Radiation-induced mucositis: A retrospective study of dexamethasone-lidocaine-vitamin B12 mouth rinse versus compound chlorhexidine mouthwash in nasopharyngeal carcinoma. <i>Heliyon</i>, 9(5), e15955. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e15955	Dexametasona	Ensaios Clínicos	Não aborda o uso direto	-	Um estudo explorou a eficácia de um enxaguatório bucal contendo lidocaína, dexametasona e vitamina B12 no alívio da mucosite oral induzida por radiação em pacientes com carcinoma nasofaríngeo (NPC). A lidocaína proporciona alívio da dor, a dexametasona atua como agente anti inflamatório e a vitamina B12 promove a cicatrização da mucosa oral. Os resultados sugerem que o enxaguatório bucal reduz a dor ao comer, previne infecções bucais, promove a cicatrização de úlceras e melhora a qualidade do sono. As limitações incluem um pequeno tamanho de amostra e potenciais vieses nos resultados. O estudo sugere expandir a pesquisa para incluir outros tumores de cabeça e pescoço.
Coreia do Sul	Lim, Y., Lee, H., Woodby, B., & Valacchi, G. (2019). Ozonated Oils and Cutaneous Wound Healing. <i>Current Pharmaceutical Design</i>, 25(20), 2264–2278.	Ozônio	Revisão de Literatura	Não aborda o uso direto	-	O estudo discute modelos de voluntários humanos para cicatrização de feridas, com foco em modelos de feridas agudas que podem ser testados em voluntários humanos. Também investiga o papel das espécies reativas de oxigênio (ROS) na cicatrização de feridas e o uso de óleos ozonizados na promoção da cicatrização de feridas. O estudo reconhece o uso potencial de óleos ozonizados na promoção da cicatrização de feridas. Destaca a complexidade da cicatrização de feridas e a importância de equilibrar fatores como os níveis de ERO para resultados eficazes.
Brasil	Lima, V. H. S. de. (2022). 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. https://www.repositorio.ufal.br/handle/123456789/11461	Laserterapia/PDT	Revisão de Literatura	Não aborda o uso direto	-	A mucosite oral (MO) é uma condição dolorosa que afeta a mucosa oral em pacientes submetidos a tratamento de câncer de cabeça e pescoço. O tratamento atual da MO envolve cuidados sintomáticos, muitas vezes envolvendo opióides. A terapia a laser de baixa potência (LLLT) tem demonstrado benefícios potenciais na prevenção da dor e na promoção da reparação tecidual. Uma meta-análise de quatro estudos sugeriu que a lombalgia preveniu significativamente a ocorrência de MO da 3ª a 7ª semana de tratamento e reduziu a gravidade da inflamação tecidual. No entanto, o estudo destacou limitações e enfatizou a necessidade de mais estudos bem desenhados para estabelecer evidências conclusivas.
China	Liu, L., Zeng, L., Gao, L., Zeng, J., & Lu, J. (2023). Ozone therapy for skin diseases: Cellular and molecular mechanisms. <i>International Wound Journal</i>, 20(6), 2376–2385. https://doi.org/10.1111/ijw.14060	Ozônio	Revisão de Literatura	Favorável	-	A terapia com ozônio tem ganhado atenção por seu potencial terapêutico no tratamento de doenças de pele devido aos seus efeitos colaterais limitados e natureza não invasiva. A terapia com ozônio tem sido usada para várias condições médicas e tem se mostrado promissora na cicatrização de feridas e no reparo da pele após cosmetologia a laser. Afeta a expressão gênica, ativa fatores de crescimento e modula vias antiinflamatórias em reações redox e inflamação. A terapia com ozônio tem benefícios potenciais, incluindo efeitos antiinflamatórios, antioxidantes e imunomoduladores, tornando-a uma terapia adjuvante promissora para várias doenças da pele. A revisão destaca o baixo custo e a eficiência da terapia com ozônio e defende mais pesquisas para explorar sua aplicação no tratamento de outras doenças de pele.

Anexo 2: Tabela com compilado dos artigos por nome, país, tipo de estudo, uso em células neoplásicas e resultados.

Croácia	Loncar, B., Stipetic, M. M., Matosevic, D., & Tarle, Z. (2009). <i>Ozone Application in Dentistry. Archives of Medical Research</i> , 40(2), 136–137. https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2008.11.002	Ozônio	Capítulo de livro/Carta/Legislação	Não aborda o uso direto	Citotoxicidade	Uma carta ao editor discute o uso potencial do ozônio na odontologia devido às suas propriedades antimicrobianas, desinfestantes e curativas. O ozônio pode ser aplicado gasoso, aquoso ou como óleo ozonizado e tem demonstrado eficácia no tratamento de cáries dentárias, terapia endodôntica e cicatrização de feridas orais. No entanto, são necessários mais estudos clínicos para validar a eficácia do ozônio, esclarecer a dosagem, a duração da aplicação e as respostas imunológicas do hospedeiro pós-tratamento. A terapia com ozônio tem potencial como método de cura atraumática, mas são necessárias mais pesquisas para que se torne um método aceito na comunidade odontológica.
Brasil	Loureiro, B. B., Juber, P., Souza, A. A., Cezario, E. M., Lima-Junior, J. C., Fontes, K. B. F. C., Soares, I. F., & Zuza, E. P. (2023). <i>Application of highly ozonated sunflower oil does not improve palatal wound healing: A randomized controlled clinical trial. Journal of Periodontology</i> (1970), 94(7), 858–867. https://doi.org/10.1002/JPER.22-0693	Ozônio	Ensaio Clínico	Não aborda o uso direto	Níveis mais elevados de MDA (marcador de estresse oxidativo) e redução de VEGF (fator de crescimento) no grupo do óleo ozonizado, sugerindo um potencial efeito indesejável de estresse oxidativo. Os escores de fibrina e tecido cicatricial também foram piores no grupo do óleo ozonizado, indicando um atraso no processo de cicatrização	O estudo explora os benefícios potenciais da terapia com ozônio na promoção da cicatrização de feridas na cavidade oral, com foco no óleo ozonizado como tratamento para a cicatrização de feridas palatinas após a remoção do enxerto gengival. O estudo não encontrou diferenças significativas no tamanho da ferida entre os grupos de óleo ozonizado e não ozonizado, mas mostrou potenciais efeitos indesejáveis de estresse oxidativo e um atraso no processo de cicatrização no grupo de óleo ozonizado. O estudo conclui que mais pesquisas são necessárias para estabelecer as melhores práticas para a terapia com ozônio odontológico.
Reino Unido	Lynch, E. (2009). <i>Comment on "The application of Ozone in dentistry: A systematic review of the literature."</i> <i>Journal of Dentistry</i> , 37(5), 406–410. https://doi.org/10.1016/j.jdent.2008.11.002	Ozônio	Revisão de Literatura	Não aborda o uso direto	Citotóxico aos fibroblastos (baixa)	Um comentário sobre a aplicação do ozônio na odontologia destaca seus benefícios potenciais, mas enfatiza que não deve substituir os cuidados preventivos individualizados de saúde bucal. O autor discute a necessidade de doses suficientes e métodos de administração apropriados, bem como evidências conflitantes sobre a eficácia antimicrobiana do ozônio, inclusive em endodontia e óleos ozonizados. O comentário também defende o uso do Monitor Elétrico de Cárie como um método objetivo para quantificar a gravidade da cárie radicular e apoia o ozônio como um adjuvante e não como uma alternativa aos tratamentos convencionais. O comentário conclui pedindo mais ensaios para explorar os usos potenciais do ozônio na odontologia e seu papel como coadjuvante na mudança do "balanço da cárie".
Índia	Malik, T., Kaura, S., & Kakria, P. (2020). <i>Dental ozone: A boon for dentistry. Indian Journal of Dental Sciences</i> , 12(1), 49–52.	Ozônio	Revisão de Literatura	Não aborda o uso direto	Tóxico aos pulmões; Risco de risco de embolia gasosa (quando administrado via endovenosa).	O artigo descreve o ozônio, um gás que absorve os raios ultravioleta, possui propriedades únicas e é utilizado em aplicações médicas. O ozônio é gerado por diversos sistemas e pode ser aplicado de diversas formas. O artigo detalha como o ozônio tem sido efetivamente utilizado na odontologia para desinfecção, cicatrização de feridas, terapia de remineralização e outros tratamentos. A ozonioterapia é considerada uma modalidade de tratamento minimamente invasiva e eficiente, mas cautela e calibração adequada são necessárias devido a possíveis contraindicações. Geradores de ozônio precisos e monitoramento cuidadoso da dose são essenciais.
Índia	Mallick, S., Benson, R., & Rath, G. K. (2016). <i>Radiation induced oral mucositis: A review of current literature on prevention and management. European Archives of Otorhino-Laryngology</i> , 273(9), 2285–2293. https://doi.org/10.1007/s00405-015-3694-6	Laserterapia/PDT	Revisão de Literatura	Não aborda o uso direto	-	A revisão destaca a mucosite oral (MO), um efeito colateral da radioterapia e quimioterapia do câncer de cabeça e pescoço. A MO causa dor oral, redução da ingestão e infecções secundárias e interrompe a radioterapia. Os fatores de risco incluem idade, higiene bucal e comorbidades. As medidas preventivas incluem enxagatatórios bucais, benzidamina, sucralfato, GM-CSF, antibióticos, crioterapia, palifermina, pentoxifilina, glutamina, terapia com laser de baixa intensidade (LLLT), beta-caroteno e prostaglandina E2. A LLLT é eficaz na redução da MO grave. O tratamento envolve modificar planos e controlar a dor, infecções e nutrição. Estratégias futuras incluem anticorpos monoclonais e LLLT profilático. Estratégias abrangentes que abordem prevenção, tratamento e desenvolvimentos futuros são necessárias para o manejo eficaz da MO induzida por radiação.
Irã (ou Iraão)	Mansourian, A., Pourshahidi, S., Vafi Manshadi, Y., Amini Shakhb, P., & Ebrahimi, H. (2022). <i>The Effect of Low-level Laser Therapy on VEGF, IL-6 Expression and Viability of Oral Squamous Cell Carcinoma Cells. Photochemistry and Photobiology</i> , 98(5), 1190–1194. https://doi.org/10.1111/php.13598	Laserterapia/PDT	In Vitro	Inconclusivo	É observada expressão aumentada de VEGF, indicando um possível risco de angiogênese aumentada. Além disso, a expressão de IL-6 está elevada, sugerindo aumento da inflamação.	Este estudo investiga o impacto da terapia com laser de baixa intensidade (LLLT) nas células do carcinoma espinocelular (CEC) oral. A LLLT é frequentemente usada para prevenir e tratar a mucosite oral (MO) em pacientes com câncer submetidos à quimio-radioterapia. O estudo mostra que a LLLT pode diminuir a viabilidade das células cancerígenas orais, mas aumenta a angiogênese e a inflamação, levantando preocupações sobre a sua segurança para pacientes com câncer oral. Mais estudos in vivo e ensaios clínicos em humanos são necessários para melhor compreender os efeitos da LLLT no CEC de cabeça e pescoço.
Itália	Martínez Sánchez, G. (2021). <i>Scientific rationale for the medical application of ozonized oils, an up-date. Revista Española de Ozonoterapia</i> , 11(1), 239–272.	Ozônio	Revisão de Literatura	Não aborda o uso direto	Risco de produção de formaldeído e subprodutos nitrosos tóxicos, dependendo da forma de administração/produção do O3.	O estudo apresenta diversas aplicações médicas de óleos ozonizados, com foco em girassol e azeite ozonizados. Estudos sobre cicatrização de feridas, dermatologia e ginecologia demonstram a eficácia dos óleos ozonizados na promoção da regeneração e da atividade antimicrobiana. O texto também aborda o uso do óleo ozonizado na odontologia, destacando sua eficácia no tratamento de periodontite, alveolite e gengivite. Outras aplicações potenciais incluem extração de óleo e tratamento oral de líquen plano. A segurança e a natureza não tóxica dos óleos ozonizados são enfatizadas, com sugestões para novos ensaios clínicos para padronizar as formulações.
Itália	Matasci, M. (2019). <i>L'efficacia della benzidamina, di Caphosol, della low level laser therapy e della crioterapia nella prevenzione della mucosite orale indotta dai trattamenti antineoplastici nei pazienti con tumori testa-collo. Una revisione della letteratura. http://tesi.supsi.ch/2783/</i>	Laserterapia/PDT	Revisão de Literatura	Inconclusivo	Risco de fadiga e irritação ocular na ausência de óculos de segurança (recomendado tanto para pacientes quanto para aplicadores de LLLT). Efeitos incertos em células tumorais.	Foram examinadas quatro intervenções para prevenção da mucosite oral (MO) induzida por tratamentos antineoplásicos em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Enxagatantes com benzidamina e terapia com laser de baixa intensidade (LLLT) mostraram eficácia na prevenção da MO. A LLLT teve eficácia consistente na redução da incidência e gravidade da MO, com efeitos colaterais mínimos. A eficácia do Caphosol permaneceu incerta. A boa higiene oral foi enfatizada como crucial para prevenir e reduzir a MO. A crioterapia não foi abordada. A conclusão destacou a importância da investigação contínua na prevenção da MO.
Japão	Matsuo, K., Suzuki, H., Yatajagi, N., Enomoto, Y., Kitayama, M., Shigeoka, M., Kimoto, A., Matsumoto, K., & Komori, T. (2019). <i>Red LED Light Is Influenced by IL-6 to Promote the Migration Ability of Oral Squamous Cell Carcinoma Cell Line. Kobe Journal of Medical Sciences</i> , 64(6), E210–E216.	Laserterapia/PDT	In Vitro	Não Favorável	A expressão de IL-6 foi significativamente aumentada ao nível do mRNA no grupo de irradiação com LED vermelho	O estudo explora o impacto da irradiação com diodo emissor de luz vermelha (LED) no comportamento das células do carcinoma espinocelular oral (HSC-3). A luz LED vermelha não afetou significativamente a proliferação celular, mas aumentou notavelmente a capacidade migratória, conforme demonstrado pela cicatrização de feridas e pelos ensaios Transwell. A pesquisa concentrou-se nos mecanismos moleculares envolvidos, principalmente na expressão de fatores humorais. A análise de mRNA revelou um aumento significativo na expressão de interleucina-6 (IL-6) no grupo LED vermelho. Este aumento também foi confirmado ao nível da proteína utilizando ELISA. Outras experiências com anticorpos neutralizantes de IL-6 demonstraram uma inibição notável da migração de células tumorais. As descobertas sugerem que a luz LED vermelha promove a migração de células HSC-3 através da indução de IL-6, destacando potenciais implicações para a cirurgia oral e o tratamento do câncer.

Anexo 2: Tabela com compilado dos artigos por nome, país, tipo de estudo, uso em células neoplásicas e resultados.

Índia	Mehrotra, R., Gupta, S., Siddiqui, Z. R., Chandra, D., & Ikbal, S. A. (2023). Clinical efficacy of ozonated water and photodynamic therapy in non-surgical management of chronic periodontitis: A clinico-microbial study. <i>Photodiagnosis and Photodynamic Therapy</i> , 44, 103749–103749. https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2023.103749	Laser e Ozônio	Ensaio Clínicos	Não aborda o uso direto	-	O estudo centra-se na periodontite crônica, uma doença inflamatória crônica ligada à placa microbiana, que requer tratamento eficaz devido à sua resistência à resposta do hospedeiro e aos antimicrobianos. A raspagem e alisamento radicular (SRP) é um método não cirúrgico comum, mas a eliminação completa do cálculo subgingival permanece um desafio. A pesquisa explora tratamentos alternativos, especificamente a terapia com água ozonizada e a terapia fotodinâmica (PDT), com o objetivo de romper os biofilmes subgingivais e controlar a flora. A água ozonizada a 0,5–4 mg/L tem sido eficaz contra a placa dentária, enquanto a TFD combina luz visível e um fotossensibilizador para reduzir bactérias periodontopatogênicas. O estudo compara a eficácia clínica e microbiana da terapia com água ozonizada e da PDT, com ambas demonstrando melhorias nos parâmetros clínicos. O Grupo A (água ozonizada) apresentou reduções significativas no índice de placa (IP), índice gengival (GI), profundidade da bolsa de sondagem (PPD) e nível de inserção clínica (CAL). O Grupo B (PDT) também exibiu reduções significativas em IP, GI, PPD e CAL, com melhor redução de patógenos periodontais em comparação ao Grupo A. Os resultados sugerem ambas as terapias como potenciais adjuvantes ao tratamento periodontal não cirúrgico, com PDT mostrando resultados clínicos ligeiramente melhores e redução microbiana.
Reino Unido	Mercadante, V., Al Hamad, A., Lodi, G., Porter, S., & Fedele, S. (2017). Interventions for the management of radiotherapy-induced xerostomia and hyposalivation: A systematic review and meta-analysis. <i>Oral Oncology</i> , 66, 64–74. https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2016.12.031	Laserterapia/PDT	Revisão de Literatura	Não aborda o uso direto	Não foi vista qualquer diferença significativa entre os grupos controle e LLLT em relação às alterações de longo prazo na xerostomia, fluxo salivar ou escore de qualidade de vida. (eficácia incerta na hipossalivação)	O estudo explora tratamentos para hipossalivação e xerostomia induzidas por radioterapia em pacientes com câncer de cabeça e pescoço, enfatizando o impacto na qualidade de vida. A meta-análise centra-se na pilocarpina e na cevimelina sistêmicas e indica a sua eficácia na melhoria dos sintomas da xerostomia e no aumento do fluxo salivar. A acupuntura não mostra evidências de aumento do fluxo salivar. O estudo recomenda pilocarpina e cevimelina como terapia primária para sobreviventes de CCP com xerostomia e hipossalivação induzidas por radioterapia. Outro ensaio que testou a terapia a laser de baixa intensidade não conseguiu mostrar diferenças significativas na xerostomia, no fluxo salivar ou na qualidade de vida.
Bélgica	Meulemans, J., Delaere, P., & Vander Poorten, V. (2019). Photodynamic therapy in head and neck cancer: Indications, outcomes, and future prospects. <i>Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery</i> , 27(2), 136–141. https://doi.org/10.1097/MOO.0000000000000521	Laserterapia/PDT	Revisão de Literatura	Favorável	Dor leve a moderada e edema local	A terapia fotodinâmica (PDT) é um tratamento minimamente invasivo que usa uma droga fotossensibilizante para atingir as células cancerígenas. Tem sido usado há mais de 30 anos para tratar doenças malignas em vários locais da cabeça e pescoço. A PDT tem mostrado resultados promissores no tratamento de doenças orais potencialmente malignas (PMDs), incluindo altas taxas de remissão completa. Também é utilizado como tratamento de segunda linha para carcinoma espinocelular da cavidade oral (CEC), particularmente para pacientes com extensa cancerização ou recorrência superficial. O papel da PDT em outros locais da cabeça e pescoço é limitado, mas os desenvolvimentos contínuos, como novos agentes fotossensibilizantes, internalização fotoquímica (ICP) e fotoimunoterapia (PIT), são promissores para expandir suas aplicações.
China	Miao, H., Zhang, L., Zhang, G., & Xu, K. (2017). Application of ozonated water in oral ulcer patients with behcet's disease. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> , 76(Suppl 2), 1249. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-eular.3371	Ozônio	Ensaio Clínicos	Não aborda o uso direto	-	O estudo teve como objetivo investigar a eficácia da água ozonizada no tratamento de úlceras orais em pacientes com doença de Behçet, uma vasculite sistêmica. Entre junho de 2014 e junho de 2016, 82 pacientes hospitalizados com doença de Behçet foram divididos aleatoriamente em grupo de estudo (utilizando água ozonizada) e grupo controle (utilizando solução de sulfato de gentamicina e solução de nistatina alternadamente). Os resultados mostraram que o grupo de pesquisa que utilizou água ozonizada apresentou melhora significativa na cicatrização de úlceras orais e no alívio da dor em comparação ao grupo controle. O estudo sugere que a água ozonizada tem um impacto positivo e eficaz nas úlceras orais em pacientes com doença de Behçet.
Estados Unidos da América	Migliorati, C., Hewson, I., Lalla, R. V., Antunes, H. S., Estilo, C. L., Hodgson, B., Lopes, N. F., Schubert, M. M., Bowen, J., & Elad, S. (2013). Systematic review of laser and other light therapy for the management of oral mucositis in cancer patients. <i>Supportive Care in Cancer</i> , 27(1), 333–341. https://doi.org/10.1007/s00520-012-1605-6	Laserterapia/PDT	Revisão de Literatura	Não aborda o uso direto	-	Esta revisão sistemática examina o uso da terapia a laser de baixa intensidade (LLLT) na prevenção e tratamento da mucosite oral em pacientes com câncer, especificamente aqueles submetidos a altas doses de quimioterapia com ou sem irradiação corporal total. O protocolo recomendado envolve comprimento de onda de 650 nm, intensidade de 40 mW e dose de energia tecidual de 2 J/cm ² aplicada à mucosa oral. A revisão enfatiza a necessidade de protocolos padronizados em pesquisas futuras e sugere a investigação dos efeitos da fototerapia em mucosite oral e o uso combinado de comprimentos de onda curtos e longos. Os autores também mencionam o potencial da terapia com LED azul no tratamento da mucosite oral. A revisão conclui destacando publicações adicionais mais recentes que apoiam os resultados positivos da LLLT na prevenção e tratamento da mucosite oral, particularmente em pacientes com câncer submetidos a tratamentos combinados.
Índia	Mon, J., Asokan, S., Priya, P. R., Kumar, T. D., & Balasubramaniam, M. G. (2019). Effect of Herbal Water, Ozonated Water, Water, and Chlorhexidine Mouthrinses on Oral Health Status of Children: A Randomized Controlled Trial. <i>International Journal of Clinical Pediatric Dentistry</i> , 12(6), 514–519. https://doi.org/10.5005/ijp-journals-10005-1693	Ozônio	Ensaio Clínicos	Não aborda o uso direto	-	Este estudo teve como objetivo comparar os efeitos antibacterianos da água herbal, água ozonizada e clorexidina (CHX) nos níveis salivares de <i>Streptococcus mutans</i> em crianças de 10 a 12 anos. A água à base de plantas mostrou-se eficaz na redução de detritos e cálculos, a água ozonizada foi melhor e a CHX foi a mais eficaz na redução da contagem salivar de <i>S. mutans</i> . O estudo sugere que a água à base de ervas e a água ozonizada podem ser alternativas ao CHX, mas são necessárias mais pesquisas para avaliar seus efeitos a longo prazo e concentrações ideais.
Brasil	Morais, M. O., Martins, A. F. L., de Jesus, A. P. G., de Sousa Neto, S. S., da Costa, A. W. F., Pereira, C. H., Oton-Leite, A. F., de Freitas, N. M. A., Leles, C. R., & Mendonça, E. F. (2020). A prospective study on oral adverse effects in head and neck cancer patients submitted to a preventive oral care protocol. <i>Supportive Care in Cancer</i> , 28(9), 4263–4273. https://doi.org/10.1007/s00520-019-05283-1	Laserterapia/PDT	Ensaio Clínicos	Não aborda o uso direto	-	O estudo avalia a eficácia de um protocolo que combina cuidados bucais preventivos e terapia de fotobiomodulação para reduzir complicações orais durante radiação/quimioterapia. O protocolo combinado ajuda a controlar os efeitos colaterais e melhora a qualidade de vida dos pacientes. A terapia de fotobiomodulação reduz a incidência, duração e gravidade da mucosite oral. Embora o estudo apresente limitações, ele confirma a eficácia da terapia, com interrupção mínima do tratamento radioterápico. A qualidade de vida ainda estava prejudicada, mas a sobrevida livre de doença e a sobrevida global não foram associadas a efeitos adversos orais ou à interrupção da radiação.

Anexo 2: Tabela com compilado dos artigos por nome, país, tipo de estudo, uso em células neoplásicas e resultados.

Japão	Morita, M., Suyama, H., Igishi, T., Shigeoka, Y., Kodani, M., Hashimoto, K., Takeda, K., Sumikawa, T., & Shimizu, E. (2007). Dexamethasone inhibits paclitaxel-induced cytotoxic activity through retinoblastoma protein dephosphorylation in non-small cell lung cancer cells. <i>International Journal of Oncology</i> , 30(1), 187–192. https://doi.org/10.3892/ijp.30.1.187	Dexametasona	In Vitro	Não Favorável	A dexametasona inibe a proliferação de células A549 de maneira dependente da dose. O pré-tratamento com dexametasona reduz a atividade citotóxica do paclitaxel, indicando efeito antagonístico. O pré-tratamento com dexametasona leva à parada do ciclo celular na fase G1, inibindo a apoptose induzida pelo paclitaxel. A dexametasona bloqueia a fosforilação da proteína retinoblastoma (pRB), um regulador chave da progressão do ciclo celular. O efeito antagonístico envolve a inibição da atividade da quinase regulada por sinal extracelular (ERK), mas não da AKT. A inibição de ERK e AKT, semelhante à dexametasona, dificulta a citotoxicidade induzida pelo paclitaxel.	O estudo investiga a interação entre dexametasona e paclitaxel em células de adenocarcinoma pulmonar A549. Descobriu que a dexametasona inibe a proliferação de células A549 e reduz a atividade citotóxica do paclitaxel, indicando um efeito antagonístico. A dexametasona leva à parada do ciclo celular na fase G1, inibindo a apoptose induzida pelo paclitaxel e bloqueando a fosforilação do pRB. O efeito antagonístico envolve a inibição da ERK, mas não da AKT. A inibição de ERK e AKT dificulta a citotoxicidade induzida pelo paclitaxel. O estudo sugere que o efeito antagonístico pode ser atribuído à supressão da ERK, levando à parada da fase G1 e à diminuição da sensibilidade à apoptose induzida pelo paclitaxel, com implicações na otimização dos regimes quimioterápicos.
Japão	Nagayoshi, M., Fukuizumi, T., Kitamura, C., Yano, J., Terashita, M., & Nishihara, T. (2004). Efficacy of ozone on survival and permeability of oral microorganisms. <i>Oral Microbiology and Immunology</i> , 19(4), 240–246. https://doi.org/10.1111/j.1399-302X.2004.00146.x	Ozônio	In Vitro	Não aborda o uso direto	-	A placa dentária, reconhecida como um biofilme bacteriano, desempenha um papel crucial na saúde oral, e o estudo explora o impacto da água ozonizada em várias bactérias e fungos orais. Os resultados mostram que a água ozonizada reduz eficazmente a viabilidade de microrganismos orais, incluindo bactérias cariogênicas e espécies anaeróbicas associadas à doença periodontal. Além disso, o estudo demonstra a eficácia antimicrobiana da água ozonizada contra a placa dentária experimental e o seu efeito inibitório na formação de placa em dentes humanos descalcificados. A pesquisa sugere que a água ozonizada pode ser um desinfetante valioso para aplicações odontológicas, como esterilização de instrumentos e higiene bucal. O estudo destaca os rápidos efeitos microbicidas da água ozonizada, o seu potencial para manter a saúde oral e as suas vantagens em relação aos desinfetantes tradicionais, não sendo citotóxico aos fibroblastos orais.
Índia	Nagi, R., Patil, D. J., Rakesh, N., Jain, S., & Sahu, S. (2018). Natural agents in the management of oral mucositis in cancer patients-systematic review. <i>Journal of Oral Biology and Craniofacial Research</i> , 8(3), 245–254. https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2017.12.003 Free PMC article	Laserterapia/PDT	Revisão de Literatura	Não aborda o uso direto	-	O estudo destaca as complicações da mucosite oral (MO) em pacientes com câncer submetidos a quimioterapia e radioterapia e explora vários remédios naturais como mel, curcuma e aloe vera, que têm sido eficazes na redução de ulcerações de MO em comparação aos tratamentos convencionais. Além disso, a terapia com laser de baixa intensidade (LLLT) foi introduzida para tratar a MO, mas sua eficácia ainda é inconclusiva, de acordo com este estudo. O texto conclui sugerindo mais pesquisas sobre agentes naturais, explorando novos medicamentos fitoterápicos e abordando possíveis reações adversas e interações medicamentosas em ensaios futuros.
Grécia	Nicolatou-Galitis, O., Sarri, T., Bowen, J., Di Palma, M., Kouloulas, V. E., Niscola, P., Riesenbeck, D., Stokman, M., Tissling, W., Yeoh, E., Eliad, S., Lalla, R. V., & For The Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). (2013). Systematic review of anti-inflammatory agents for the management of oral mucositis in cancer patients. <i>Supportive Care in Cancer</i> , 21(11), 3179–3189. https://doi.org/10.1007/s00520-013-1847-y	Dexametasona	Revisão de Literatura	Não aborda o uso direto	Evidências insuficientes para apoiar qualquer diretriz a favor ou contra o uso de corticosteróides para prevenção de mucosite oral devido à terapia do câncer	Dois estudos foram realizados para determinar a eficácia dos corticosteróides na prevenção da mucosite oral devido à terapia do câncer. O primeiro estudo mostrou taxa de prevenção de 100% da mucosite oral com enxágue com betametasona em cinco pacientes, mas a metodologia não foi adequadamente descrita e controles não foram utilizados. O segundo estudo, que administrou comprimidos de prednisona por via oral em 32 pacientes com câncer de cabeça e pescoço, não mostrou qualquer redução na intensidade ou duração da mucosite oral. Estes estudos não fornecem evidências suficientes para apoiar ou opor-se ao uso de corticosteróides na prevenção da mucosite oral.
Brasil	Nogales, C. G., Ferrari, P. H., Kantorovich, E. O., & Lage-Marques, J. L. (2008). Ozone therapy in medicine and dentistry. <i>The Journal of Contemporary Dental Practice</i> , 9(4), 75–84. https://doi.org/10.5005/JCDP.9-4-75	Ozônio	Revisão de Literatura	Não aborda o uso direto	Epífora e irritação respiratória superior, rinite, tosse, dor de cabeça, náusea ocasional e vômito	A ozonioterapia é uma modalidade terapêutica que pode tratar mais de 260 patologias médicas devido ao seu potente poder antimicrobiano, capacidade de estimular o sistema circulatório e modular a resposta imunológica. As pesquisas futuras devem focar na determinação de diretrizes para o uso do ozônio, incluindo a duração da aplicação do gás ozônio, e no estabelecimento de parâmetros seguros e bem definidos por meio de ensaios randomizados e controlados para tratar diversas patologias médicas e dentárias. A terapia com ozônio apresenta um potencial tratamento de base biológica para condições encontradas na prática odontológica.
Canadá	Oberoi, S., Zamperlini-Netto, G., Beyene, J., Treister, N. S., & Sung, L. (2014). Effect of Prophylactic Low Level Laser Therapy on Oral Mucositis: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>PLoS One</i> , 9(9), e107418–e107418.	Laserterapia/PDT	Revisão de Literatura	Não aborda o uso direto	-	O estudo discute a prevalência e o impacto da mucosite oral (MO) em pacientes oncológicos em tratamento e a eficácia da terapia com laser de baixa intensidade (LLLT) na sua prevenção. Uma revisão de 2011 encontrou evidências fracas que apoiam a LLLT, mas foram realizados ensaios clínicos randomizados subsequentes, o que levou a uma nova meta-análise. A análise revelou que a LLLT profilática reduz significativamente o risco geral e a duração da mucosite grave e dos sintomas associados em pacientes com câncer e naqueles submetidos ao TCTH, mas permanecem dúvidas sobre sua viabilidade na prática clínica de rotina. O estudo recomenda mais pesquisas para identificar características ideais de LLLT e avaliar a praticidade em ambientes clínicos do mundo real.
Brasil	Oton-Leite, A. F., Corrêa de Castro, A. C., Morais, M. O., Pinezzi, J. C. D., Leles, C. R., & Mendonça, E. F. (2012). Effect of intraoral low-level laser therapy on quality of life of patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. <i>Head & Neck</i> , 34(3), 398–404. https://doi.org/10.1002/hed.21737	Laserterapia/PDT	Ensaios Clínicos	Não aborda o uso direto	-	O estudo explora o impacto da terapia a laser de baixa intensidade (LLLT) na qualidade de vida de pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia. Os resultados mostram melhora significativa nos domínios da QV como dor, aparência, atividade, recreação, deglutição, mastigação, fala, paladar, saliva, humor e ansiedade. A LLLT pode mitigar os efeitos colaterais agudos da radioterapia, prevenir e tratar a mucosite oral e contribuir para melhorar o estado funcional oral, melhorando, em última análise, o bem-estar do paciente. Recomenda-se mais pesquisas para otimizar os parâmetros do LLLT e explorar seus benefícios em uma população maior de pacientes.

Anexo 2: Tabela com compilado dos artigos por nome, país, tipo de estudo, uso em células neoplásicas e resultados.

Brasil	Oton-Leite, A. F., Elias, L. S. A., Morais, M. O., Pinezzi, J. C. D., Leles, C. R., Silva, M. A. G. S., & Mendonça, E. F. (2013). Effect of low level laser therapy in the reduction of oral complications in patients with cancer of the head and neck submitted to radiotherapy. Special Care in Dentistry: Official Publication of the American Association of Hospital Dentists, the Academy of Dentistry for the Handicapped, and the American Society for Geriatric Dentistry. 33(6), 294–300. https://doi.org/10.1111/j.1754-4505.2012.00303.x	Laserterapia/PDT	Ensaios Clínicos	Não aborda o uso direto	-	O estudo envolveu pacientes com carcinoma espinocelular e comparou os resultados daqueles que receberam terapia a laser com um grupo de controle para redução de efeitos colaterais orais das terapias oncológicas. A terapia a laser não apresentou efeitos colaterais significativos, e o grupo do laser apresentou melhores resultados clínicos, potencialmente devido aos efeitos antiinflamatórios, analgésicos e moduladores da terapia a laser. O estudo sugeriu que a terapia a laser poderia ajudar a minimizar os efeitos nocivos da radioterapia na mucosa oral e reduzir a dor e a disfunção das glândulas salivares. No entanto, são necessárias mais pesquisas para otimizar os parâmetros do laser e os cronogramas de tratamento para populações mais amplas de pacientes.
Brasil	Oton-Leite, A. F., Silva, G. B. L., Morais, M. O., Silva, T. A., Leles, C. R., Valadares, M. C., Pinezzi, J. C. D., Batista, A. C., & Mendonça, E. F. (2015). 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. 47(4), 296–305. https://doi.org/10.1002/lsm.22349	Laserterapia/PDT	Ensaios Clínicos	Inconclusivo	-	Foram estudados os efeitos da terapia com laser de baixa intensidade (LLLT) na mucosite oral (MO) em pacientes submetidos à quimio radioterapia para câncer de cabeça e pescoço. O grupo do laser recebeu LLLT três vezes por semana durante sete semanas, e seus graus de MO foram significativamente mais baixos em comparação ao grupo controle. Os níveis salivares de mediadores inflamatórios e fatores de crescimento também foram menores no grupo do laser. O estudo sugere que a LLLT pode levar a uma resposta inflamatória menos exacerbada e reduzir a gravidade da MO. No entanto, mais pesquisas são necessárias para compreender completamente os mecanismos dos efeitos da LLLT na MO.
Índia	Patel, P. V., Kumar, S., Vidy, G. D., Patel, A., Holmes, J. C., & Kumar, V. (2012). Cytological Assessment of Healing Palatal Donor Site Wounds and Grafted Gingival Wounds after Application of Ozonated Oil: An Eighteen-Month Randomized Controlled Clinical Trial. Acta Cytologica, 56(3), 277–284. https://doi.org/10.1159/000336889	Ozônio	Ensaios Clínicos	Não aborda o uso direto	-	A aplicação direta de ozônio gasoso tem um efeito citotóxico nos fibroblastos gengivais humanos e nas células epiteliais. O mecanismo exato de estimulação do óleo ozonizado em baixas doses para o tecido (por exemplo, granulação e epitelização) ainda não está claro.
Índia	Patel, P. V., Kumar, V., Kumar, S., GD, V., & Patel, A. (2011). Therapeutic effect of topical ozonated oil on the epithelial healing of palatal wound sites: A planimetric and cytological study. Journal of Investigative and Clinical Dentistry, 2(4), 248–258. https://doi.org/10.1111/j.2041-1626.2011.00072.x	Ozônio	Ensaios Clínicos	Não aborda o uso direto	-	O estudo teve como objetivo avaliar o efeito do óleo ozonizado em feridas palatinas após cirurgia de enxerto gengival. O óleo ozonizado melhorou o tamanho da ferida e a cicatrização epitelial em comparação com o grupo controle, devido às suas propriedades antimicrobianas e efeitos sobre fatores de crescimento, citocinas e reguladores do ciclo celular. Estudos de longo prazo são recomendados para uma compreensão mais abrangente da eficácia do ozônio na cicatrização de feridas orais.
Índia	Patel, P. V., Kumar, V., Kumar, S., GD, V., & Patel, A. (2011). Therapeutic effect of topical ozonated oil on the epithelial healing of palatal wound sites: A planimetric and cytological study. Journal of Investigative and Clinical Dentistry, 2(4), 248–258. https://doi.org/10.1111/j.2041-1626.2011.00072.x	Ozônio	Ensaios Clínicos	Não aborda o uso direto	-	Esta pesquisa teve como objetivo investigar o impacto do azeite ozonizado tóxico no tratamento de feridas palatinas. Os resultados demonstraram uma diminuição significativa no tamanho da ferida e um aumento na reepitelização, sem efeitos colaterais observados. O estudo sugere que as propriedades antimicrobianas do ozônio contribuem para melhorar a cicatrização de feridas, controlando a colonização bacteriana. No entanto, a pesquisa é limitada devido ao mecanismo pouco claro por trás da cura melhorada. Os autores recomendam mais estudos de longo prazo com avaliações histopatológicas e imuno-histoquímicas. No geral, o estudo apoia os potenciais efeitos benéficos do azeite ozonizado tóxico na promoção da cicatrização de feridas orais.
China	Peng, H., Chen, B.-B., Chen, L., Chen, Y.-P., Liu, X., Tang, L.-L., Mao, Y.-P., Li, W.-F., Zhang, Y., Lin, A.-H., Sun, Y., & Ma, J. (2017). A network meta-analysis in comparing prophylactic treatments of radiotherapy-induced oral mucositis for patients with head and neck cancers receiving radiotherapy. Oral Oncology, 75, 89–94. https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2017.11.001	Laserterapia/PDT	Revisão de Literatura	Não aborda o uso direto	-	Este estudo tem como foco o manejo da mucosite oral em pacientes com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço (CECP) submetidos à radioterapia, com ou sem quimioterapia. Os pesquisadores conduziram uma meta-análise em rede, comparando vários tratamentos profiláticos para mucosite oral com base em dados de 57 ensaios clínicos randomizados. O estudo envolveu 5.261 pacientes com CEC de cabeça e pescoço submetidos a diversos tratamentos. Os resultados mostraram que a terapia com laser de baixa potência, além dos cuidados bucais padrão, é mais eficaz na redução da mucosite oral grave em pacientes com CECP submetidos à radioterapia. Os cuidados bucais padrão por si só podem ser insuficientes, e o estudo não recomenda seu uso como única intervenção. Recomendam-se futuros ensaios clínicos comparativos para validar os resultados e fornecer evidências mais robustas.
Brasil	Peralta-Mamani, M., da Silva, B. M., da Silva Pinto, A. C., Rubira-Bullen, I. R. F., Honório, H. M., Rubira, C. M. F., & da Silva Santos, P. S. (2019). Low-level laser therapy dosimetry most used for oral mucositis due to radiotherapy for head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis. Critical Reviews in Oncology/Hematology, 138, 14–23. https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.03.009	Laserterapia/PDT	Revisão de Literatura	Não aborda o uso direto	Protocolos despadronizados	A terapia com laser de baixa intensidade (LLLT) tem se mostrado promissora na prevenção e tratamento da mucosite oral em pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia. A falta de consenso sobre os parâmetros de dosimetria ideais, como comprimento de onda, densidade de energia, potência e energia total, torna a padronização de protocolos um desafio. Uma revisão sistemática indica que a LLLT é eficaz na redução do risco e da gravidade da mucosite oral e na diminuição da duração das ulcerações orais. No entanto, a falta de parâmetros padronizados e variações nas escalas de classificação para mucosite e dor entre os estudos representam desafios para a comparação dos resultados. Pesquisas futuras devem comparar diferentes parâmetros de LLLT em estudos multicêntricos usando escalas padronizadas para determinar os parâmetros mais adequados para resultados ideais no tratamento e prevenção da mucosite oral.
Espanha	Pérez-Santonja, J. J., Güell, J. L., Gris, O., Vázquez Dorrego, X. M., Pellicer, E., & Benitez-Del-Castillo, J. M. (2022). Liposomal Ozonated Oil in Ocular Infections: A Review of Preclinical and Clinical Studies, Focusing on Its Antiseptic and Regenerative Properties. Clinical Ophthalmology (Auckland, N.Z.), 16, 1953–1962. https://doi.org/10.2147/OPH.S360929	Ozônio	Revisão de Literatura	Não aborda o uso direto	Hiperemia conjuntival e relato de desconforto na administração	O artigo discute o óleo ozonizado lipossomal como um novo anti-séptico ocular para resolver as limitações dos agentes tradicionais. O óleo encapsulado visa aumentar a tolerância na superfície ocular e prevenir e tratar infecções oculares causadas por diversos microrganismos. O artigo destaca os desafios colocados pelas barreiras naturais do olho e a necessidade de novas formulações antimicrobianas. O óleo ozonizado lipossomal oxida diretamente as superfícies dos patógenos e interage com macromoléculas, levando à lise em bactérias e fungos e bloqueando a difusão e replicação viral. Estudos pré-clínicos e clínicos demonstram sua eficácia e segurança, tornando-o uma opção promissora para infecções oculares com amplo espectro antimicrobiano e baixas taxas de eventos adversos.
Itália	Pietrocola, G., Ceci, M., Preda, F., Poggio, C., & Colombo, M. (2018). Evaluation of the antibacterial activity of a new ozonized olive oil against oral and periodontal pathogens. Journal of Clinical and Experimental Dentistry, 10(11), e1103–e1108. https://doi.org/10.4317/jced.54929	Ozônio	In Vitro	Não aborda o uso direto	-	Embora o óleo ozonizado tenha demonstrado efeitos antibacterianos, a sua eficácia foi inferior à dos agentes à base de clorexidina
Itália	Piva, A., Avantaggiato, P., Candotto, V., Pellati, A., & Moreo, G. (2020). The use of ozone therapy for treatment of periodontal disease: A split-mouth, randomized, controlled clinical trial. Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents, 34(3 Suppl. 1), 91-98. DENTAL SUPPLEMENT.	Ozônio	Ensaios Clínicos	Não aborda o uso direto	-	A ozonioterapia tem sido estudada para aplicações odontológicas devido às suas propriedades antimicrobianas, biocompatíveis e cicatrizantes. Tem sido usado para regeneração óssea, remineralização, tratamentos endodônticos e muito mais. O ozônio demonstrou eficácia na redução de microrganismos orais, no controle da placa bacteriana e como irrigante subgengival na doença periodontal. A aplicação de ozônio em lesões de cárie pode interromper ou reverter essas lesões, matando bactérias sem anestesia. No entanto, um estudo descobriu que o azeite ozonizado era menos eficaz do que os agentes à base de clorexidina, destacando a necessidade de mais pesquisas para estabelecer a viabilidade do ozônio nas terapias dentárias de rotina.
Itália	Piva, A., Avantaggiato, P., Candotto, V., Pellati, A., & Moreo, G. (2020). The use of ozone therapy for treatment of periodontal disease: A split-mouth, randomized, controlled clinical trial. Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents, 34(3 Suppl. 1), 91-98. DENTAL SUPPLEMENT.	Ozônio	Ensaios Clínicos	Não aborda o uso direto	-	O estudo examinou a eficácia da terapia Ozonline® no tratamento da periodontite crônica, causada por bactérias específicas na placa. O estudo randomizado em dez pacientes mostrou que Ozonline® foi eficaz na redução de bactérias, incluindo a erradicação de espécies específicas. O estudo sugere que Ozonline® é útil no tratamento da periodontite crônica moderada a grave, melhorando a adesão do paciente e o acesso às bolsas periodontais. São discutidos o uso da ozonioterapia em odontologia, suas propriedades antimicrobianas e estudos anteriores que apoiam sua eficácia.

Anexo 2: Tabela com compilado dos artigos por nome, país, tipo de estudo, uso em células neoplásicas e resultados.

Índia	<i>Poddar, V. K., Juneja, M., Arora, S. S., Ganguly, S., Jain, S. M., & Upadhyay, A. P. (2023). A comparative study for assessment of post-operative sequelae following mandibular transalveolar molar extractions using ozone and dexamethasone. Journal of Oral Medicine and Oral Surgery, 29(2), 13. https://doi.org/10.1051/mocb/2023011</i>	Ozônio e Dexametasona	Ensaio Clínicos	Não aborda o uso direto	O Grupo 1 (ozônio) apresentou 1 paciente com efeito adverso (Osteíte Alveolar)	O estudo compara a eficácia da ozonioterapia tópica e da dexametasona no tratamento de complicações pós-operatórias após extrações de molares transalveolares inferiores. A pesquisa envolveu 60 participantes, metade recebendo óleo ozonizado tópico e a outra metade dexametasona. Os resultados mostram que a terapia tópica com ozônio é superior em efeitos analgésicos, cicatrização de feridas e propriedades anti-inflamatórias. O estudo conclui que é uma opção eficaz e não invasiva para o manejo pós-operatório, melhorando o conforto e a adesão do paciente.
Reino Unido	<i>Ramsay, D., Stevenson, H., & Jerjes, W. (2021). From Basic Mechanisms to Clinical Research: Photodynamic Therapy Applications in Head and Neck Malignancies and Vascular Anomalies. Journal of Clinical Medicine, 10(19), 4404. https://doi.org/10.3390/jcm10194404</i>	Laserterapia/PDT	Revisão de Literatura	Favorável	Dor, inchaço, queimadura na pele (exposição inadvertida à luz solar após administração de fotossensibilizador)	O estudo discute o uso da Terapia Fotodinâmica (PDT) no tratamento de vários tipos de câncer de cabeça e pescoço e anomalias vasculares. A PDT envolve a administração de agentes fotossensibilizantes e a exposição da área à luz para destruir células anormais. Os pontos-chave incluem o sucesso do tratamento PDT para carcinomas de laringe, avaliações de segurança para diferentes fotossensibilizadores e resultados promissores em anomalias vasculares. Apesar de desafios como a fotossensibilidade pós-terapia, a PDT é considerada valiosa no tratamento do câncer da cabeça e pescoço, com investigação em curso visando melhores resultados e aplicações alargadas. O texto também se aprofunda na avaliação de resultados e alterações teciduais pós-PDT, enfatizando seu potencial como complemento ou alternativa em casos desafiadores em que os tratamentos oncológicos convencionais enfrentam limitações.
Malásia	<i>Razak, F. A., Musa, M. Y., Abusin, H. A. M., & Salleh, N. M. (2019). Oxidizing Effect of Ozonated-Water on Microbial Balance in the Oral Ecosystem. Journal of the College of Physicians and Surgeons-Pakistan, 29(4), 387-389. https://doi.org/10.29271/jcpsp.2019.04.387</i>	Ozônio	In Vitro	Não aborda o uso direto	Potencialmente tóxico em concentrações superiores a 0,1 ppm; instável em temperatura ambiente	O trecho discute a aplicação de água ozonizada, na concentração de 0,1 ppm, por seu efeito antimicrobiano em comensais orais comuns. Os biofilmes orais, associados à cárie dentária e aos problemas gengivais, são formados pela adesão imperturbada de vários micróbios nas superfícies dos dentes. O ozônio é considerado adequado para procedimentos odontológicos devido às suas propriedades desinfetantes sem resíduos tóxicos. O estudo teve como objetivo avaliar o impacto da água ozonizada no crescimento de <i>Streptococcus mitis</i> , <i>Actinomyces sp.</i> e <i>Candida albicans</i> . Os resultados mostraram que o tratamento com ozônio no início dos ciclos de crescimento estendeu a fase de latência e suprimiu o crescimento celular, afetando particularmente <i>S. mitis</i> . No entanto, o tratamento com ozônio durante a fase de crescimento ativo teve um efeito bactericida, causando uma inibição abrupta do crescimento celular. O estudo sugere que enxaguar a cavidade oral com água ozonizada pode ter um efeito bacteriostático na formação de biofilme e um efeito bactericida no biofilme já desenvolvido, mostrando o potencial do ozônio para controlar o desenvolvimento de biofilme oral.
Cuba	<i>Rodríguez, Z. Z., & García, A. F. (2021). Efecto cicatrizante de los aceites ozonizados sobre lesiones de la piel. Revista CENIC. Ciencias Biológicas, 52(2), 167-179.</i>	Ozônio	Revisão de Literatura	Não aborda o uso direto	O desequilíbrio entre oxidantes e antioxidantes pode afetar a cicatrização de feridas	O estudo discute o processo de cicatrização de feridas, remodelação de tecidos, fatores que afetam a cicatrização e terapias para cicatrização de feridas, incluindo remédios naturais, fatores de crescimento, células-tronco e terapia genética. Também detalha o impacto do diabetes mellitus na cicatrização de feridas e a eficácia da terapia com ozônio, incluindo o uso de óleos ozonizados, na promoção da cicatrização de feridas através de múltiplos mecanismos. O texto enfatiza a importância de compreender esses mecanismos para desenvolver terapias eficazes para diferentes tipos de feridas, incluindo aquelas associadas ao diabetes.
Itália	<i>Roila, F., Ruggeri, B., Ballatori, E., Fatigoni, S., Caserta, C., Licita, L., Mirabile, A., Ionta, M. T., Massidda, B., Cavanna, L., Palladino, M. A., Tocci, A., Fava, S., Colantonio, J., Angelelli, L., Ciuffreda, L., Fasola, G., & Zerilli, F. (2015). Aprepitant versus metoclopramide, both combined with dexamethasone, for the prevention of cisplatin-induced delayed emesis: A randomized, double-blind study. Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology, 26(6), 1248-1253. https://doi.org/10.1093/annonc/mdv132</i>	Dexametasona	Ensaio Clínicos	Não aborda o uso direto	Dor de cabeça, Diarréia, Prisão de ventre, Solução, Astenia, Dor epigástrica, Sedação, Tremores, Insônia, Agitação, Eritema facial, Azia, Anorexia, Sudorese, Hiperglicemia, Prurido, Taquicardia	O estudo teve como objetivo avaliar a eficácia do aprepitanto na prevenção da êmese retardada induzida pela cisplatina, comparando a combinação de aprepitanto e dexametasona (A + D) versus metoclopramide e dexametasona (M + D). O estudo envolveu 303 pacientes e os resultados indicaram que ambas as combinações tiveram eficácia semelhante no controle da êmese tardia, sem diferenças significativas nas taxas de resposta completa, náuseas, vômitos ou eventos adversos. O estudo desafia a recomendação existente que favorece A + D em vez de M + D, sugerindo que ambas as combinações podem ser consideradas para profilaxia, tendo em conta fatores como eficácia, segurança e custo. O estudo enfatiza a importância da metodologia adequada na avaliação do papel dos agentes antieméticos. O custo mais baixo da metoclopramide pode torná-la uma opção preferível para prevenir a êmese retardada induzida pela cisplatina.
Estados Unidos da América	<i>Romary, D. J., Landsberger, S. A., Bradner, K. N., Ramirez, M., & Leon, B. R. (2023). Liquid ozone therapies for the treatment of epithelial wounds: A systematic review and meta-analysis. International Wound Journal, 20(4), 1235-1252. https://doi.org/10.1111/iwj.13941</i>	Ozônio	Revisão de Literatura	Não aborda o uso direto	Risco de toxicidade pulmonar quando administrado em forma de gás	A revisão sistemática avalia o potencial do ozônio tópico no tratamento de feridas em mamíferos. Estudos mostraram que os óleos ozonizados e a água reduziram o tamanho da ferida, melhoraram os sinais clínicos de cicatrização e reduziram o tempo para a cicatrização completa. A meta-análise de estudos humanos revelou que os líquidos ozonizados melhoram significativamente o tempo de cicatrização em cerca de uma semana. No entanto, alguns estudos apresentaram alto risco de viés. Mais pesquisas são necessárias para determinar os benefícios exatos dos líquidos ozonizados no tratamento de feridas.
Brasil	<i>Rosales, A. C. de M. N., Esteves, S. C. B., Jorge, J., Almeida, O. P. de, & Lopes, M. A. (2009). Dental needs in Brazilian patients subjected to head and neck radiotherapy. Brazilian Dental Journal, 20, 74-77. https://doi.org/10.1590/S0103-64402009000100013</i>	Comissuras	Estudo Epidemiológico	Não aborda o uso direto	-	Este estudo examinou as necessidades odontológicas de 357 pacientes no Brasil que receberam radioterapia para câncer de cabeça e pescoço de 1990 a 2004. Os pacientes que receberam avaliação odontológica antes da terapia necessitam de menos procedimentos odontológicos posteriormente e tiveram menos complicações. O estudo destacou a importância de abordar as más condições dentárias antes da radiação para prevenir complicações. As necessidades odontológicas identificadas incluíam restaurações, obturações de canais radiculares, extrações dentárias e próteses. Uma abordagem multidisciplinar é necessária para o manejo de pacientes submetidos à radioterapia, e o exame odontológico antes da radiação é crucial para prevenir ou minimizar complicações pós-irradiação.
Estados Unidos da América	<i>Rowen, R. J. (2019). Ozone and oxidation therapies as a solution to the emerging crisis in infectious disease management: A review of current knowledge and experience. Medical Gas Research, 9(4), 232-237. https://doi.org/10.4103/2045-9912.273962</i>	Ozônio	Revisão de Literatura	Não aborda o uso direto	Toxicidade (baixo risco)	A crise global da resistência aos antibióticos é discutida, destacando as limitações dos antibióticos convencionais no tratamento de infecções. O artigo enfatiza a necessidade de tratamentos alternativos, como terapias de oxidação, incluindo terapia com ozônio, terapia de irradiação sanguínea ultravioleta, terapia com peróxido de hidrogênio intravenoso e ascorbato intravenoso em altas doses. Estas terapias foram negligenciadas devido à falta de incentivos financeiros para a investigação e à resistência das práticas médicas convencionais. O artigo defende uma reconsideração das terapias de oxidação como alternativas aos antibióticos, especialmente face ao aumento da resistência aos antibióticos.

Anexo 2: Tabela com compilado dos artigos por nome, país, tipo de estudo, uso em células neoplásicas e resultados.

Dinamarca	Ruhmann, C. H., Christensen, T. B., Dohn, L. H., Paludan, M., Rennengart, E., Halekoh, U., Hilbert, F., Feyer, P., Kristensen, G., Hansen, O., Keefe, D., & Herrstedt, J. (2016). Efficacy and safety of fosaprepitant for the prevention of nausea and emesis during 5 weeks of chemoradiotherapy for cervical cancer (the GAND-emesi study): A multinational, randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial. <i>The Lancet Oncology</i>, 17(4), 509–518. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00615-4	Dexametasona	Ensaio Clínico	Não aborda o uso direto	Efeitos adversos relacionados ao uso de corticosteróides	O estudo GAND-emese teve como objetivo explorar a eficácia e segurança do antagonista do receptor da neurocinina-1 (NK-1), fosaprepitanto, em combinação com palonossetrom e dexametasona para prevenir náuseas e vômitos durante 5 semanas de radioterapia fracionada e tratamento semanal com cisplatina em pacientes com câncer cervical. O ensaio multinacional, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo de fase 3 incluiu 234 mulheres elegíveis. Os pacientes foram divididos em dois grupos: um recebendo fosaprepitanto, palonossetrom e dexametasona, e outro recebendo placebo com a mesma combinação. O endpoint primário foi a proporção de pacientes sem êmese sustentada após 5 semanas. Os resultados mostraram que os pacientes no grupo do fosaprepitanto tiveram um risco cumulativo de êmese significativamente menor em comparação com o grupo do placebo. O tratamento foi geralmente bem tolerado, com poucos eventos adversos, e nenhuma morte foi registrada. Este estudo sugere que o fosaprepitanto, quando adicionado ao regime de tratamento, reduz a probabilidade de êmese e náusea em pacientes com câncer cervical submetidas a radioterapia e cisplatina, apoiando futuras investigações em diferentes ambientes de radioterapia.
Estados Unidos da América	Sabbah, F., Goes Nogales, C., Zaremski, E., & Martínez Sánchez, G. (2018). Ozone therapy in Dentistry—Where we are and where we are going to? <i>Revista Española de Ozonoterapia</i>, 8(1), 37–63.	Ozônio	Revisão de Literatura	Não aborda o uso direto	Citotoxicidade, despadronização de equipamentos/protocolos	O estudo discute a história e o uso atual da ozonioterapia na odontologia, destacando suas propriedades desinfetantes e oxidantes. Embora a terapia com ozônio ainda não tenha se tornado uma modalidade de tratamento convencional, algumas indicações são agora classificadas como medicina baseada em evidências. O estudo enfatiza a necessidade de colaboração entre a investigação e a prática clínica, apelando a requisitos normalizados para os geradores de ozônio, a fim de promover a medicina baseada em evidências na terapia com ozônio dentário. Futuras pesquisas odontológicas devem se concentrar na aplicação direta de ozônio nas exposições pulpares e na avaliação da geração de dentina e da citotoxicidade do tecido pulpar. É enfatizada a importância de alinhar a ozonioterapia dentária com a medicina baseada em evidências.
Irã (ou Irão)	Saber, S., Hakimiha, N., Alaeddini, M., Etemad-Moghadam, S., Roudbari, P., & Shahabi, S. (2022). In Vitro Anti-tumor Effects of Photodynamic Therapy on Oral Squamous Cell Carcinoma: A Review. <i>Journal of Lasers in Medical Sciences</i>, 13, e49. https://doi.org/10.34172/jlms.2022.49	Laserterapia/PDT	In Vitro	Favorável	-	O câncer de cabeça e pescoço é um problema de saúde global significativo, sendo o câncer bucal responsável por uma parcela considerável. A terapia fotodinâmica (PDT), que utiliza fotossensibilizadores ativados pela luz para destruir células malignas, é uma opção de tratamento promissora para o câncer bucal. A revisão centra-se em estudos in vitro de PDT para câncer oral, destacando a eficácia de diferentes fotossensibilizadores e fontes de luz em várias linhas celulares de câncer oral. A PDT demonstrou efeitos promissores, particularmente entre linhas celulares de cancro da língua. Recomenda-se mais pesquisas clínicas para a validação e aplicação da PDT no tratamento do câncer bucal.
Canadá	Saini, R., & Poh, C. (2013). Photodynamic therapy: A review and its prospective role in the management of oral potentially malignant disorders. <i>Oral Diseases</i>, 19(5), 440–451. https://doi.org/10.1111/odi.12003	Laserterapia/PDT	Revisão de Literatura	Não aborda o uso direto	Diferentes tipos de lesões respondem de maneira diferente ao tratamento, dificuldade em prever o risco de desenvolvimento maligno das lesões, a necessidade de dosimetria de luz precisa e o impacto da anatomia da cavidade oral no fornecimento de luz.	O artigo discute o uso da terapia fotodinâmica tópica (PDT) no tratamento de doenças orais potencialmente malignas (DPM) com displasia. A PDT utiliza agentes fotossensibilizantes e luz para atingir células anormais, mas os protocolos de tratamento devem considerar o tamanho da lesão, a espessura da camada superficial de queratina e a displasia epitelial. A PDT mostrou taxas de resposta completa de até 81% em alguns estudos, mas os desafios incluem a previsão do risco de desenvolvimento maligno, a dosimetria precisa da luz e a absorção do fotossensibilizador. O artigo conclui pedindo mais pesquisas usando protocolos padronizados e ensaios clínicos randomizados para estabelecer a eficácia da PDT no manejo de DPMs.
Brasil	Sampaio, J. Q. (2021). Impacto da fotobiomodulação sobre a qualidade de vida em pacientes com câncer de cabeça e pescoço: Uma revisão sistemática. https://tede.ufam.edu.br/handle/tede/9722	Laserterapia/PDT	Revisão de Literatura	Não aborda o uso direto	-	Os pacientes com CCP enfrentam complicações orais, orofaríngeas e cervicais, impactando significativamente a qualidade de vida (QV). A terapia antineoplásica causa efeitos colaterais como mucosite, xerostomia, disfagia, entre outros. A Laserterapia de Baixa Intensidade (LLLT) tem mostrado promessa no tratamento dessas complicações, evitando processos de cicatrização e resposta imune. A avaliação da QV é essencial na oncologia para um tratamento mais humanizado, auxiliando na tomada de decisão do paciente e prognóstico. A LLLT tem sido eficaz na prevenção da mucosite, redução da dor e melhoria da QV em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Apesar da heterogeneidade nos estudos e da falta de padronização nos protocolos de LLLT, evidências sugerem seu impacto positivo na QV desses pacientes. Ensaios clínicos randomizados com maior participação são necessários para estabelecer protocolos de prevenção e tratamento das toxicidades, beneficiando a QV desde o diagnóstico até a sobrevida pós-tratamento.
Brasil	Santos, L. M. C. dos, Silva, E. S. da, Oliveira, F. O., Rodrigues, L. de A. P., Neves, P. R. F., Meira, C. S., Moreira, G. A. F., Lobato, G. M., Nascimento, C., Gerhardt, M., Lessa, A. S., Mascarenhas, L. A. B., & Machado, B. A. S. (2021). Ozonized Water in Microbial Control: Analysis of the Stability, In Vitro Biocidal Potential, and Cytotoxicity. <i>Biology (Basel, Switzerland)</i>, 10(6), 525. https://doi.org/10.3390/biology10060525	Ozônio	In Vitro	Não aborda o uso direto	Pode ser tóxico quando administrado em forma de gás	O estudo examina a estabilidade do ozônio (O3) na água e seu impacto no crescimento microbiano. A redução do pH e da temperatura aumenta a estabilidade do O3. A água da torneira ozonizada apresenta alta eficácia na redução do crescimento microbiano, atribuída à ação oxidante do ozônio e à geração de espécies reativas de oxigênio. A análise "SEM" revela mudanças estruturais em microrganismos expostos à água da torneira ozonizada. A água ozonizada, especialmente em concentrações acima de 0,6 ppm, é um potencial sanitizante para diversas aplicações e é biocompatível (não apresentou toxicidade às células de mamíferos), sugerindo sua viabilidade como alternativa aos desinfetantes tóxicos para controle microbiano.
Áustria	Schartinger, V. H., Galvan, O., Riechelmann, H., & Dudás, J. (2012). Differential responses of fibroblasts, non-neoplastic epithelial cells, and oral carcinoma cells to low-level laser therapy. <i>Supportive Care in Cancer</i>, 20(3), 523–529. https://doi.org/10.1007/s00520-011-1113-0	Laserterapia/PDT	In Vitro	Favorável	Células epiteliais não neoplásicas (BEAS-2B), foi registrada uma diminuição significativa de 0,7 vezes na proliferação	O estudo explora o uso da terapia a laser de baixa intensidade (LLLT) como um tratamento potencial para mucosite orofaríngea (ORM) causada por quimiorradioterapia em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Os resultados mostraram eficácia variada da LLLT na proliferação celular, distribuição do ciclo celular e apoptose em diferentes tipos de células. Enquanto os fibroblastos apresentaram aumentos significativos na proliferação, as células epiteliais não neoplásicas e neoplásicas apresentaram diminuição da proliferação. A análise do ciclo celular revelou recrutamento de células de carcinoma para a fase S. A LLLT também causou um efeito pró-apoptótico significativo apenas em células de carcinoma. O estudo destaca a necessidade de mais pesquisas para compreender a aplicação da LLLT no tratamento de ORM.
República Tcheca (ou Tchêquia)	Seidler, V., Linetskiy, I., Hubáková, H., Stanková, H., Smucler, R., & Mazánek, J. (2008). Ozone and its usage in general medicine and dentistry. A review article. <i>Prague Medical Report</i>, 109(1), 5–13.	Ozônio	Revisão de Literatura	Não aborda o uso direto	Pode ser tóxico quando administrado em forma de gás	As diversas aplicações da terapia, incluindo seus efeitos antimicrobianos, são exploradas, enfatizando seu potencial para estimular o sistema imunológico, melhorar o transporte de oxigênio e promover a regeneração tecidual. Apesar da sua utilização estabelecida nos países europeus, a terapia com ozônio enfrenta desafios na obtenção de apoio médico e cobertura de seguros. Na odontologia, as propriedades antimicrobianas do ozônio são um ponto focal, mostrando eficácia em diversas condições bucais. Embora a ozonioterapia seja promissora, o texto sublinha a necessidade de mais investigação para padronizar procedimentos e indicações, tendo em conta contra-indicações como intoxicação alcoólica aguda e gravidez.

Anexo 2: Tabela com compilado dos artigos por nome, país, tipo de estudo, uso em células neoplásicas e resultados.

Índia	Sen, S., & Sen, S. (2020). Ozone therapy a new vista in dentistry: Integrated review. Medical Gas Research, 10(4), 189–192. https://doi.org/10.4103/2045-9912.304226	Ozônio	Revisão de Literatura	Não aborda o uso direto	A inalação de ozônio causa efeito tóxico nos pulmões. Os efeitos colaterais comuns são epifora, irritação do trato respiratório superior, rinite, tosse, dor de cabeça, náuseas e vômitos ocasionais	O estudo explora a história, os tipos e o impacto terapêutico do ozônio na odontologia. A ozonioterapia é destacada como um método alternativo eficaz de tratamento para patologias bucais, e são explicadas as diversas formas de ozônio utilizadas na odontologia. O texto também lista as indicações e contra-indicações da ozonioterapia e reconhece a necessidade de mais pesquisas. Conclui enfatizando os potenciais efeitos colaterais e a importância de medidas de proteção durante a administração.
Brasil	Serra, M. E. G., Baeza-Noci, J., Mendes Abdala, C. V., Luisotto, M. M., Bertol, C. D., & Anzolin, A. P. (2023). The role of ozone treatment as integrative medicine. An evidence and gap map. Frontiers in Public Health, 10, 1112296–1112296. https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1112296	Ozônio	Revisão de Literatura	Inconclusivo	Infecção e hemorragia	Uma revisão incluiu a administração intratumoral de ozônio juntamente com quimioterapia padrão para câncer, mostrando resultados inconclusivos com um baixo nível de AMSTAR. No entanto, 26 estudos demonstraram a eficácia do tratamento com ozônio na redução da dor, dor lombar, melhoria da função física, promoção da cura, redução da inflamação e infecção e reparação de tecidos. O tratamento com ozônio é considerado seguro, com efeitos positivos no metabolismo do oxigênio, modulação do sistema imunológico, ação antimicrobiana e melhora hemorrológica. O texto conclui que o tratamento com ozônio é eficaz no controle da dor, infecções, inflamação e cicatrização de feridas com evidências de alto nível e sem efeitos adversos graves. Incentiva a considerar o tratamento com ozônio como uma opção integrativa devido ao seu baixo custo, eficiência e segurança.
Bélgica	Shaw, P., Kumar, N., Sahun, M., Smits, E., Bogaerts, A., & Privat-Maldonado, A. (2022). Modulating the Antioxidant Response for Better Oxidative Stress-Inducing Therapies: How to Take Advantage of Two Sides of the Same Medal? Biomedicine, 10(4), Article 4. https://doi.org/10.3390/biomedicine10040823	Laser, Ozônio e Dexametasona	Revisão de Literatura	Inconclusivo	É necessária uma compreensão clara da interação dos RONS com biomoléculas (lipídios, proteínas e ácidos nucleicos) desde a escala atômica até a macro, e seu significado biológico.	Este estudo discute o estresse oxidativo, que é um desequilíbrio entre oxidantes e defesas antioxidantes em sistemas biológicos. As espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (RONS) desempenham um papel duplo no corpo humano, onde níveis baixos são necessários para as funções celulares, mas níveis elevados podem causar danos oxidativos e morte celular. O estudo explora diferentes terapias que geram estresse oxidativo para uso terapêutico em diversas doenças, incluindo distúrbios neurodegenerativos, doenças respiratórias, câncer e infecções virais. São discutidas terapias específicas, como terapia a laser, plasma atmosférico frio e líquidos ricos em oxidantes. O estudo também aborda a ligação entre o estresse oxidativo e as patologias da pele e a oncologia, destacando a necessidade de uma melhor compreensão da interação entre oxidantes e antioxidantes para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas eficazes.
Índia	Shetty, S. S., Maruthi, M., Dhara, V., De Arruda, J. A. A., Abreu, L. G., Mesquita, R. A., Teixeira, A. L., Silva, T. A., & Merchant, Y. (2022). Oral mucositis: Current knowledge and future directions. Disease-a-Month, 68(5), 101300. https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2021.101300	Laserterapia/PDT	Revisão de Literatura	Não aborda o uso direto	-	O manejo da mucosite oral envolve a identificação e prevenção de suas causas, com diversas estratégias, incluindo nutrição, rejuvenescimento da boca seca e agentes tópicos. Nenhum medicamento terapêutico foi encontrado para curar a mucosite oral, mas medicamentos paliativos como o cloridrato de benzidamina e a palifermina demonstraram eficácia. Crioterapia, miméticos de superóxido e terapia de fotobiomodulação também são promissores. A conclusão sublinha a necessidade de medidas preventivas e ferramentas de diagnóstico, bem como de mais investigação para avançar na gestão clínica.
Taiwan	Shih, C.-Y., Huang, W.-L., Chiang, I.-T., Su, W.-C., & Teng, H. (2021). Biocompatible hole scavenger-assisted graphene oxide dots for photodynamic cancer therapy. Nanoscale, 13(18), 8431–8441. https://doi.org/10.1039/d1nr01477e	Laserterapia/PDT	In Vitro	Favorável	Capacidade inferior da PDT dos NGODs na ausência de AA, indicando a superioridade desta PDT assistida por AA através do mecanismo tipo I com os NGODs	O estudo destaca a eficácia dos pontos de óxido de grafeno dopados com nitrogênio (NGODs) na terapia fotodinâmica (PDT ou TFD) para a morte seletiva de células cancerígenas. As ONGD, de pequena dimensão e composição predominantemente carbônica, demonstraram elevada biocompatibilidade. Os NGODs semicondutores, com bandgap de 2,85 eV, geraram espécies reativas de oxigênio (ROS) estáveis sob irradiação, levando à morte de células cancerígenas. O estudo elucidou o papel do ácido ascórbico (AA) na mudança do mecanismo de PDT do tipo II para o tipo I, aumentando a produção de peróxido de hidrogênio (H ₂ O ₂). A TFD mediada por NGOD matou efetivamente várias células cancerígenas, sendo menos prejudicial às células normais. A estrutura única, alta cristalinidade e conjugação orbital dos NGODs contribuíram para a transferência eficiente de carga e reduziram a perda de carga. O estudo sugere o potencial de ONGDs e AA como uma composição melhorada de PDT para câncer e fornece insights detalhados sobre o mecanismo de PDT tipo I projetado. A seção experimental descreve a síntese e caracterização de NGODs, bem como a avaliação de sua biocompatibilidade e citotoxicidade da TFD. Vários ensaios, incluindo detecção de MTT, Anexina-PI e ERO, foram empregados para avaliar a viabilidade celular e os níveis intracelulares de ERO. Medições de ressonância de spin eletrônico foram utilizadas para detecção de ROS durante a irradiação. No geral, o estudo demonstra a promessa da TFD mediada por ONGD e contribui para a compreensão dos mecanismos subjacentes.
Brasil	Silva, G. B. L., Sacono, N. T., Othon-Leite, A. F., Mendonça, E. F., Arantes, A. M., Bariani, C., Duarte, L. G. L., Abreu, M. H. N., Queiroz-Júnior, C. M., Silva, T. A., & Batista, A. C. (2015). Effect of low-level laser therapy on inflammatory mediator release during chemotherapy-induced oral mucositis: A randomized preliminary study. Lasers in Medical Science, 30(1), 117–126. https://doi.org/10.1007/s10103-014-1624-2	Laserterapia/PDT	Ensaios Clínicos	Não aborda o uso direto	O grupo de terapia com laser exibiu níveis mais elevados de IL-6, fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) e interleucina-1beta (IL-1β) na saliva no dia +7 em comparação ao grupo controle.	Este estudo investigou os efeitos da terapia com laser de baixa intensidade (LLLT) na mucosite oral (MO) em pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH). O grupo laserterapia apresentou redução significativa na gravidade da MO em comparação ao grupo controle, com menos dias de MO ulcerativa. O estudo analisou mediadores inflamatórios e constatou que o grupo de terapia com laser apresentou níveis mais elevados de algumas citocinas na saliva, contribuindo para a redução da inflamação local e da gravidade da MO. No entanto, o estudo sugere que mais pesquisas com amostras maiores são necessárias para avaliar a modulação induzida pela LLLT.
Brasil	Soares, R. G., Farias, L. C., da Silva Menezes, A. S., de Oliveira e Silva, C. S., Tabosa, A. T. L., Chagas, P. V. F., Santiago, L., Santos, S. H. S., de Paula, A. M. B., & Guimarães, A. L. S. (2018). Treatment of mucositis with combined 660- and 808-nm-wavelength low-level laser therapy reduced mucositis grade, pain, and use of analgesics: A parallel, single-blind, two-arm controlled study. Lasers in Medical Science, 33(8), 1813–1819. https://doi.org/10.1007/s10103-018-2549-y	Laserterapia/PDT	Ensaios Clínicos	Não aborda o uso direto	Os efeitos da combinação de RT e LLLT não são claros	A terapia a laser de baixa intensidade (LLLT) é investigada como tratamento para mucosite oral (MO) causada por radioterapia para carcinoma espinocelular oral (CEC). Descobriu-se que uma combinação de comprimentos de onda vermelho e infravermelho em uma dose mais alta (300 J/cm ²) reduz o grau de MO e a prescrição analgésica em comparação ao uso apenas de comprimentos de onda vermelhos. O estudo recomenda sessões de LLLT duas vezes por semana com base nos padrões de recuperação de fibroblastos. Mais pesquisas são necessárias para compreender os mecanismos moleculares e os efeitos da radiação combinada e da LLLT.
Estados Unidos da América	Sonis, S. T., Hashemi, S., Epstein, J. B., Nair, R. G., & Raber-Durlacher, J. E. (2016). Could the biological robustness of low level laser therapy (Photobiomodulation) impact its use in the management of mucositis in head and neck cancer patients. Oral Oncology, 54, 7–14. https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2016.01.005	Laserterapia/PDT	Revisão de Literatura	Inconclusivo	As vias ativadas pelo laser, TGF-β1, PI3K/mTOR, sobrevivência, HSP-90 e ativação de MMP estão associadas ao crescimento tumoral e à radioresistência.	A terapia a laser de baixa intensidade (LLLT) estimula a proliferação celular, a motilidade celular, a angiogênese e a modulação da resposta inflamatória. Influencia a expressão de vários fatores de crescimento, citocinas, proteínas de choque térmico e pequenas moléculas, afetando processos como proliferação, diferenciação, migração, quimiotaxia, inflamação e apoptose. No entanto, os efeitos da LLLT na proliferação celular não são consistentes em todos os estudos, potencialmente influenciados por vários fatores. Há necessidade de parâmetros padronizados e investigação adicional sobre o impacto potencial do LLLT no comportamento do tumor. Até que dados conclusivos estejam disponíveis, recomenda-se cautela quanto ao uso de LLLT em locais tumorais.

Anexo 2: Tabela com compilado dos artigos por nome, país, tipo de estudo, uso em células neoplásicas e resultados.

Brasil	Souza, M. E. A. de, Vergara, M. B. T., Saraiva, P. P., Letícia Freire, Risso, A. C. M. da C. R., Vendrame, R. A., & Orsatti, C. L. (2022). Supplementation with ozonized water does not alter the clinical, anthropometric, and oxidative stress profile in apparently healthy individuals. <i>Colloquium Vitae</i>, 13(2), 42–51. https://doi.org/10.5747/cv.2021.v13.n2.v330	Ozônio	Ensaio Clínico	Não aborda o uso direto	-	Um estudo envolvendo 48 participantes examinou os efeitos da suplementação de água ozonizada em indivíduos saudáveis. Após sete dias de suplementação, não houve diferenças significativas na pressão arterial, medidas antropométricas, colesterol, triglicérides, glicose e mediadores de estresse oxidativo entre os grupos. O estudo sugere a necessidade de mais pesquisas para compreender melhor os efeitos da suplementação de ozônio, principalmente em indivíduos com condições patológicas.
Estados Unidos da América	Suh, Y., Patel, S., Kaitlyn, R., Gandhi, J., Joshi, G., Smith, N. L., & Khan, S. A. (2019). Clinical utility of ozone therapy in dental and oral medicine. <i>Medical Gas Research</i>, 9(3), 163–167. https://doi.org/10.4103/2045-9912.266997	Ozônio	Revisão de Literatura	Não aborda o uso direto	Epífora, Rinite, tosse, dor de cabeça náusea e vômito	A ozonioterapia em odontologia tem evoluído, mostrando sucesso na cicatrização de feridas, cáries dentárias, líquen plano oral, gengivite, periodontite, halitose, osteonecrose da mandíbula, dor pós-cirúrgica, placa bacteriana e biofilmes, canais radiculares, hipersensibilidade dentinária, distúrbios da articulação temporomandibular, e clareamento dental. São explicadas a formação e decomposição do ozônio, sendo o ozônio produzido para uso médico por meio de um gerador. O ozônio pode ser administrado nas formas gasosa, aquosa ou oleosa, cada uma com aplicações específicas em odontologia. Várias aplicações odontológicas da terapia com ozônio são discutidas, incluindo seu papel na aceleração da cura, no controle da cárie dentária, no tratamento do líquen plano oral, no tratamento da gengivite e da periodontite, no combate à halitose, no controle da osteonecrose da mandíbula, no controle da dor pós-cirúrgica, na eliminação de placa bacteriana e biofilmes, facilitando a terapia de canal radicular, aliviando a hipersensibilidade dentinária, tratando distúrbios da articulação temporomandibular e melhorando o clareamento dos dentes. A conclusão enfatiza o potencial da terapia com ozônio na odontologia, citando resultados positivos na odontologia restauradora, mas observando evidências conflitantes em cirurgia oral e endodontia. Embora a terapia com ozônio se mostre promissora no tratamento de vários distúrbios dentários com riscos mínimos, destaca-se a necessidade de estudos clínicos mais padronizados para melhorar a compreensão e a aplicação na clínica dentária.
Estados Unidos da América	Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). <i>Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries</i>. <i>CA: A Cancer Journal for Clinicians</i>, 71(3), 209–249. https://doi.org/10.3322/caac.21660	Câncer	Estudo Epidemiológico	Não aborda o uso direto	-	Este artigo apresenta uma visão geral da carga global do câncer com base nas estimativas GLOBOCAN 2020, fornecendo informações sobre a incidência, mortalidade e tendências do câncer. Em 2020, registraram-se cerca de 19,3 milhões de novos casos de câncer e quase 10 milhões de mortes relacionadas com o câncer em todo o mundo. O câncer de mama feminino ultrapassou o câncer de pulmão como o câncer mais diagnosticado, com outros tipos de câncer prevalentes, incluindo câncer de pulmão, colorretal, próstata e estômago. O câncer de pulmão continuou sendo a principal causa de morte por câncer. Notavelmente, a incidência foi 2-3 vezes maior nos países em transição em comparação com os países em transição, com taxas de mortalidade variáveis. Prevê-se que o fardo aumente para 28,4 milhões de casos até 2040, sublinhando a necessidade de esforços globais na prevenção e cuidados do câncer, especialmente nos países em transição que enfrentam desafios crescentes no domínio do câncer. O estudo sublinha a importância da colaboração, da implementação equitativa de medidas de prevenção e da integração no planejamento da saúde para um controle eficaz do câncer.
China	Tang, S., Xu, B., Pang, H., Xiao, L., Mei, Q., & He, X. (2023). Ozonated Water Inhibits Hepatocellular Carcinoma Invasion and Metastasis by Regulating the HMGB1/NF-κB/STAT3 Signaling Pathway. <i>Journal of Hepatocellular Carcinoma</i>, 10, 203–215. https://doi.org/10.2147/JHC.S394074	Ozônio	In Vitro	Favorável	Tempo/dose dependente	Este estudo explora o impacto da água ozonizada nas células do carcinoma hepatocelular (CHC), com foco na proliferação, migração, invasão e mecanismos moleculares relacionados. Os resultados indicam que a água ozonizada inibe a proliferação, migração e invasão de células CHC de maneira dependente da dose e do tempo. Especificamente, o tratamento da água ozonizada leva a alterações morfológicas nas células, redução do número de células e aumento das células da fase G1. Além disso, a água ozonizada inibe a expressão de proteínas associadas à transição epitelial-mesenquimal (EMT) e à degradação da matriz extracelular (MEC), como a vimentina e a metaloproteína de matriz-2 (MMP-2). O estudo sugere que a água ozonizada reduz as concentrações de citocinas, incluindo HMGB1, interleucina-6 (IL-6) e TNF-α, e promove o acúmulo de espécies reativas de oxigênio (ROS/ERO). Os efeitos inibitórios da água ozonizada nas células CHC envolvem a via de sinalização HMGB1/NF-κB/STAT3, levando à diminuição da expressão de NF-κB, p-NF-κB, p-STAT3, IL-6 e HMGB1. As descobertas propõem um papel potencial para a água ozonizada na prevenção da invasão e metástase de células CHC, possivelmente através do seu impacto na inflamação e nas vias de sinalização. O estudo conclui sugerindo que a água ozonizada pode ser um tratamento promissor para o câncer de fígado.
Estados Unidos da América	Thornton, C. P., Li, M., Budhathoki, C., Yeh, C. H., & Ruble, K. (2022). Anti-inflammatory mouthwashes for the prevention of oral mucositis in cancer therapy: An integrative review and meta-analysis. <i>Supportive Care in Cancer</i>, 30(9), 7205–7218. https://doi.org/10.1007/s00520-022-07068-5	Dexametasona	Revisão de Literatura	Inconclusivo	Hiperglicemia, alterações do paladar, Hiperpigmentação da língua, Infecção oportunista por cândida, fongicídio e dormência. Possíveis interações medicamentosas (quando administrado sistemicamente) que podem comprometer o tratamento oncológico	Esta revisão examina a eficácia dos enxaguatórios bucais anti-inflamatórios, especificamente corticosteróides e benzidamina, na prevenção da mucosite em pacientes com câncer submetidos a quimioterapia, radioterapia e quimiorradiação. Estudos destacaram os benefícios da dexametasona e da benzidamina, enquanto a combinação de hidrocortisona com inibidores de quinase não apresentou resultados significativos. Enxaguantes bucais anti-inflamatórios foram associados à redução da dor e melhores resultados nutricionais. As limitações incluem métodos de medição variados para mucosite e diferenças nas populações de pacientes. Mais pesquisas são essenciais para melhorar a base de evidências. No geral, os enxaguatórios bucais anti-inflamatórios mostram-se promissores na redução da incidência e gravidade da mucosite durante a terapia do câncer, contribuindo para a melhoria da qualidade de vida e da tolerabilidade ao tratamento.
México	Torres-Rosas, R., Marcela Castro-Gutiérrez, M. E., Flores-Mejía, L. A., Torres-Rosas, E. U., Nieto-García, R. M., & Argueta-Figueroa, L. (2023). Ozone for the treatment of temporomandibular joint disorders: A systematic review and meta-analysis. <i>Medical Gas Research</i>, 13(3), 149–154. https://doi.org/10.4103/2045-9912.345174	Ozônio	Revisão de Literatura	Não aborda o uso direto	-	As disfunções temporomandibulares (DTM) podem impactar negativamente a qualidade de vida, e os tratamentos farmacológicos tradicionais podem ter efeitos adversos. A ozonioterapia (O3T) tem sido proposta como um tratamento potencial para DTM. Uma revisão sistemática foi realizada para avaliar a eficácia do O3T em comparação aos tratamentos convencionais. Oito estudos foram incluídos e, embora o O3T transdêrmico tenha demonstrado melhora na percepção da dor, as evidências foram limitadas pelo alto risco de viés e heterogeneidade. A artrocentese com O3T mostrou-se promissora na melhora da dor e na abertura máxima da boca, mas os estudos foram diversos em metodologia e não tiveram acompanhamento em longo prazo. Ensaio clínico duplo-cegos mais bem desenhados e com metodologias padronizadas são recomendados para estabelecer a eficácia da O3T no tratamento da DTM.

Anexo 2: Tabela com compilado dos artigos por nome, país, tipo de estudo, uso em células neoplásicas e resultados.

Itália	Travagli, V., Zanardi, I., Valacchi, G., & Bocci, V. (2010). Ozone and Ozonated Oils in Skin Diseases: A Review. Mediators of Inflammation, 2010, 610418–610419. https://doi.org/10.1155/2010/610418	Ozônio	Revisão de Literatura	Inconclusivo	A ozonização de substratos insaturados pode levar à produção de subprodutos nitrados potencialmente tóxicos	O estudo fornece uma visão abrangente das respostas cutâneas à exposição ambiental ao ozônio, sublinhando o seu impacto na pele, além do trato respiratório. Discute o esgotamento de antioxidantes na pele devido à exposição ao ozônio, enfatizando o papel dos fatores de transcrição sensíveis ao redox e a indução de marcadores inflamatórios e proteínas de choque térmico. O estudo também investiga a influência do ozônio nas metaloproteínas de matriz e sua associação com respostas relacionadas à idade na cicatrização de feridas. Além disso, explora aplicações históricas e atuais do ozônio gasoso na medicina, particularmente no tratamento de diversas condições, e defende ensaios clínicos para estabelecer a eficácia da terapia com ozônio. As observações finais destacam a crescente incidência de infecções venéreas, especialmente entre os jovens, e instam a medicina oficial a realizar investigações clínicas completas para validar os benefícios da terapia com ozônio com base na medicina baseada em evidências.
Itália	Tricarico, G., Orlandin, J. R., Rocchetti, V., Ambrosio, C. E., & Travagli, V. (2020). A critical evaluation of the use of ozone and its derivatives in dentistry. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 24. https://doi.org/10.26355/eurrev.202009.22854	Laser e Ozônio	Revisão de Literatura	Não aborda o uso direto	Falta de protocolos, risco de produção de subprodutos tóxicos (O3)	O estudo enfatiza a importância da especificação das concentrações de ozônio nos estudos odontológicos, pois muitas publicações carecem dessa informação. Ele discute as diversas unidades utilizadas para medição de concentração e as complexidades de expressar concentrações em diferentes estados. O impacto dos gases de alimentação na qualidade do ozônio, os valores de produção de ozônio dos geradores e a influência das taxas de fluxo na concentração de ozônio também são explorados. O estudo fornece uma análise crítica de estudos envolvendo ozônio gasoso, água ozonizada e derivados ozonizados, apontando inconsistências e a necessidade de informações detalhadas sobre as concentrações de ozônio para uma interpretação significativa. Por fim, ressalta a necessidade de padronização e consideração de condições específicas para respostas terapêuticas eficazes em diferentes aplicações odontológicas.
Índia	Tualzik, T., Chopra, R., Gupta, S., Sharma, N., Khare, M., & Gulati, L. (2021). Effects of ozonated olive oil and photobiomodulation using diode laser on gingival depigmented wound: A randomized clinical study. Journal of Indian Society of Periodontology, 25(5), 422–426. https://doi.org/10.4103/jisp.jisp.655_20	Laser e Ozônio	Ensaios Clínicos	Não aborda o uso direto	-	O estudo comparou os efeitos do ozonizado e do laser de diodo na cicatrização de feridas gengivais despigmentadas. Os resultados indicaram que o ozonizado foi mais eficaz na promoção da cicatrização precoce e da epitelização em comparação com o laser de baixa intensidade. Ambas as terapias mostraram capacidade semelhante na redução da dor pós-operatória. O ozonizado demonstrou efeitos benéficos na cicatrização de tecidos conectivos e epiteliais, bem como propriedades antimicrobianas, contribuindo para o controle de bactérias e acelerando a cicatrização de feridas orais. Por outro lado, o laser de baixa intensidade promoveu a cicatrização até o terceiro dia, sem diferença estatística posteriormente. Além disso, o estudo destacou a ausência de efeitos adversos significativos associados a ambas as terapias, sugerindo sua segurança e tolerabilidade em procedimentos gengivais.
Turquia	Tunç, H., Islam, A., Kabadayi, H., Vatansever, H. S., & Yilmaz, H. G. (2019). Evaluation of low-level diode laser irradiation and various irrigant solutions on the biological response of stem cells from exfoliated deciduous teeth. Journal of Photochemistry and Photobiology. B, Biology, 191, 156–163. https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2019.01.001	Laser e Ozônio	Ensaios Clínicos	Não aborda o uso direto	-	O estudo avaliou os efeitos do ozônio e do laser de diodo em células-tronco de dentes deciduos esfoliados, bem como os efeitos adversos de terapias com irrigantes como o hipoclorito de sódio e o ácido etilenodiaminotetracético (EDTA). Os resultados mostraram que o ozônio e o laser de diodo não causaram efeitos citotóxicos significativos nas células-tronco em comparação com outros agentes irrigantes tradicionais. Além disso, a combinação sinérgica de ozônio e laser de diodo pode ser usada na etapa de desinfecção de canais radiculares necróticos, especialmente em pacientes pediátricos. Por outro lado, o EDTA e o hipoclorito de sódio apresentaram efeitos citotóxicos significativos e induziram a apoptose das células-tronco.
Itália	Ugazio, E., Tullio, V., Binello, A., Tagliapietra, S., & Dosio, F. (2020). Ozonated Oils as Antimicrobial Systems in Topical Applications. Their Characterization, Current Applications, and Advances in Improved Delivery Techniques. Molecules (Basel, Switzerland), 25(2), 334. https://doi.org/10.3390/molecules25020334	Ozônio	Revisão de Literatura	Não aborda o uso direto	Como irritação e dermatite de contato alérgica. Além disso, alguns pacientes relataram efeitos colaterais como dor, náusea e fadiga. Em estudos in vitro, o ozônio também pode ter efeitos maléficos em células, como a indução de estresse oxidativo e danos ao DNA	O artigo destaca que a terapia com ozônio tem propriedades antimicrobianas e pode ser utilizada em diversas aplicações tópicas, como em tratamentos dentários, ginecológicos, oftalmológicos e dermatológicos. Além disso, os óleos ozonizados têm sido utilizados em formulações cosméticas e medicamentosas, como no tratamento de onicomicoses.
Estados Unidos da América	Urquhart, O., DeLong, H. R., Ziegler, K. M., Pilcher, L., Pahlke, S., Tampi, M. P., O'Brien, K. K., Patton, L. L., Agrawal, N., & Hofstede, T. M. (2022). Effect of preradiation dental intervention on incidence of osteoradionecrosis in patients with head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis. The Journal of the American Dental Association. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000281772200355X	Laser e Dexametasona	Revisão de Literatura	Não aborda o uso direto	Mucosite oral e inflamação (relacionado a esteróides)	O artigo examinou os efeitos da terapia com laser e esteróides, bem como os efeitos adversos associados a essas terapias. Em relação à terapia com laser, os estudos revisados indicaram que a intervenção com laser de baixa intensidade não demonstrou benefícios significativos na redução da mucosite oral induzida pela quimiorradioterapia em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Além disso, um estudo constatou que a terapia com laser de baixa intensidade não teve impacto significativo nos mediadores inflamatórios salivares em pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à quimiorradioterapia. No que diz respeito aos esteróides, os estudos revisados não forneceram evidências conclusivas sobre a eficácia dos esteróides na prevenção ou tratamento da mucosite oral induzida pela radioterapia. Além disso, os efeitos adversos das terapias foram relatados, incluindo mucosite oral e inflamação, que são comuns em pacientes submetidos à quimiorradioterapia. Em termos de efeitos maléficos em células, um estudo constatou que a terapia com laser de baixa intensidade não teve impacto significativo nos mediadores inflamatórios salivares em pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à quimiorradioterapia.
Itália	Valacchi, G., Fortino, V., & Bocci, V. (2005). The dual action of ozone on the skin. British Journal of Dermatology (1951), 153(6), 1096–1100. https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2005.06939.x	Ozônio	Revisão de Literatura	Não aborda o uso direto	Progressiva depleção do conteúdo antioxidante na camada córnea, levando a uma cascata de efeitos resultando em respostas celulares ativas nas camadas mais profundas da pele	O artigo aborda a terapia com ozônio, destacando seus efeitos terapêuticos positivos, como desinfecção e oxigenação, em pacientes com isquemia crônica dos membros e infecções cutâneas. A exposição total do corpo em uma cabine termostaticamente controlada e a aplicação tópica de óleo de oliva ozonizado foram estudadas, mostrando resultados favoráveis na limpeza e cicatrização de diversas condições cutâneas. No entanto, o artigo também discute os efeitos adversos da terapia com ozônio, incluindo depleção antioxidante, efeitos maléficos em células e possíveis danos decorrentes da exposição crônica ao ozônio na pele.
Estados Unidos da América	Weissman, D. E., Janjan, N. A., Erickson, B., Wilson, F. J., Greenberg, M., Ritch, P. S., Anderson, T., Hansen, R. M., Chitambar, C. R., & Lawton, C. A. (1991). Twice-daily tapering dexamethasone treatment during cranial radiation for newly diagnosed brain metastases. Journal of Neuro-Oncology, 11(3), 235–239. https://doi.org/10.1007/BF00165531	Dexametasona	Ensaios Clínicos	Favorável	Sintomas relacionados a toxicidade por esteróides: queixas gastrointestinais, miopia proximal, problemas psiquiátricos, infecções oportunistas (ex: Cândida), esofagite, hiperglicemia, edema nas pernas, pseudo reumatismo ou síndrome de abstinência de esteróides.	Este relatório discute um regime de tratamento concebido para reduzir a toxicidade dos esteróides em pacientes com metástases cerebrais recentemente diagnosticadas. O estudo examinou se a dosagem duas vezes ao dia poderia efetivamente melhorar os sintomas/sinais antes da radioterapia, se os esteróides podem ser reduzidos gradualmente para uma dose baixa (4 mg/dia) durante a radioterapia sem causar progressão neurológica, e se os pacientes poderiam tolerar a interrupção dos esteróides após a radioterapia. Os resultados mostraram que a dosagem duas vezes ao dia estabilizou os sintomas/sinais neurológicos durante os tratamentos de radiação com morbidade mínima e produziu uma taxa aceitável de melhora dos sintomas. Os pacientes devem ser submetidos a um teste de retirada de esteróides após completarem a radiação e apenas aqueles com sintomas reversíveis de esteróides devem ser mantidos com esteróides crônicos.

Anexo 2: Tabela com compilado dos artigos por nome, país, tipo de estudo, uso em células neoplásicas e resultados.

Chile	Wen, S., Brito, L., Santander, J., & Conteras, G. (2023). Update on the treatment of chemotherapy and radiotherapy-induced buccal mucositis: A systematic review. Acta Odontológica Latinoamericana, 36(1), 3–14. https://doi.org/10.54589/aol.36/1/3	Laserterapia/PDT	Revisão de Literatura	Inconclusivo	Vasoconstrição e possíveis interações com células tumorais	O artigo revisa o tratamento da mucosite bucal induzida por quimioterapia e radioterapia, com foco na terapia com laser. A terapia com laser de baixa intensidade (LLLT) demonstra resultados promissores na redução da severidade da mucosite, alívio da dor e aceleração da cicatrização. No entanto, alguns estudos alertam para possíveis efeitos adversos, como vasoconstrição local, que pode afetar o fluxo sanguíneo e a distribuição de drogas para as células epiteliais orais, impactando o processo de cicatrização. Além disso, a interação do laser com células cancerosas precisa ser cuidadosamente considerada para evitar efeitos prejudiciais. Apesar das promessas, é essencial avaliar criticamente a segurança e eficácia da LLLT, especialmente em pacientes oncológicos.
Polônia	Wilczyńska-Borawska, M., Leszczyńska, K., Nowosielski, C., & Stokowska, W. (2011). Ozone in dentistry: Microbiological effects of gas action depending on the method and the time of application using the ozonytron device. Experimental study. Annales Academiae Medicae Stetinensis, 57(2), 99–103.	Ozônio	In Vitro	Não aborda o uso direto	-	O estudo examinou o uso do ozônio como agente bactericida contra bactérias orais, comumente associadas a doenças dentárias. O dispositivo Ozonytron foi utilizado para aplicar ozônio em cepas bacterianas e dois padrões de aplicação foram comparados. Os resultados mostraram uma diferença estatisticamente significativa no tamanho das zonas com crescimento bacteriano inibindo, dependendo da duração da exposição ao ozônio. O estudo confirma a atividade bactericida do ozônio contra bactérias orais e sugere sua potencial utilidade em tratamentos odontológicos. No entanto, algoritmos terapêuticos adequados são necessários devido à natureza reativa dos radicais de oxigênio no organismo humano.
Brasil	Xavier, M. G. A., Moura, M. de L. N. de, Ribeiro, L. N., Carvalho, M. de V., & Ferreira, S. J. (2023). Possible adverse effects of low-level laser on oral and oropharyngeal cancer cells: A scope review. Journal of Oral Pathology & Medicine, 52(5), 365–371. https://doi.org/10.1111/jop.13408	Laserterapia/PDT	Revisão de Literatura	Inconclusivo	Aumento da agressividade e angiogênese em células de câncer de tireoide anaplásico, através da diminuição do fator de crescimento transformador beta-1 (TGF-β1) e aumento da proteína Akt/hypoxia inducible factor-1a (HIF-1a). Possibilidade de o laser estimular a proliferação de células cancerosas, através da alteração da expressão de proteínas relacionadas à proliferação e migração celular, como a ciclina D1, E-caderina e β-catenina.	O artigo revisa a literatura científica sobre os efeitos da terapia com laser de baixa intensidade em células malignas de câncer oral e orofaríngeo. Foram selecionados cinco estudos que abordam os possíveis efeitos adversos da terapia com laser em células cancerosas. Os estudos mostram que o laser pode alterar a expressão de proteínas relacionadas à proliferação e migração celular, como a ciclina D1, E-caderina e β-catenina. Além disso, foram identificadas mudanças relacionadas ao aumento da viabilidade e do metabolismo celular. No entanto, também foram observados efeitos adversos, como aumento da agressividade e angiogênese em células de câncer de tireoide anaplásico, e a possibilidade de estimular a proliferação de células cancerosas. Com base nessas descobertas, o uso do laser em células tumorais parece incerto, uma vez que os estudos indicam efeitos tanto positivos quanto adversos, sugerindo a necessidade de mais pesquisas para determinar a segurança e eficácia do uso do laser em células tumorais.
Peru	Yabar Condori, J., Meza-Mauricio, J., Mendoza-Azpur, G., & Castro-Rodriguez, Y. (2023). Is the Use of Ozonated Oil Effective in the Treatment of Oral Lesions? Systematic Review of Clinical Studies. Odovtos, 31–49. https://doi.org/10.15517/ijds.2023.57060	Ozônio	Revisão de Literatura	Não aborda o uso direto	-	O artigo apresenta uma revisão sistemática sobre o efeito terapêutico do óleo ozonizado no tratamento de lesões orais. Os principais achados indicam que o uso de óleo ozonizado demonstrou um efeito positivo no tratamento de lesões orais, com um tempo de cicatrização mais curto em comparação com outros tratamentos convencionais. Além disso, não foram relatados efeitos adversos significativos, sugerindo segurança e confiabilidade no tratamento dos pacientes. Portanto, com base na revisão sistemática, o uso de óleo ozonizado parece ser uma opção de tratamento segura e eficaz para lesões orais, com potencial para proporcionar benefícios terapêuticos sem efeitos adversos significativos.
China	Yao, Y., Shi, L., Wang, Y., Shen, X., Ye, S., Tang, G., & Wu, L. (2021). Ablative fractional laser-assisted photodynamic therapy vs. ablative fractional laser for oral leukoplakia treatment: A randomized, controlled pilot study. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy, 36, 102523. https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2021.102523	Laserterapia/PDT	Ensaios Clínicos	Não aborda o uso direto	Sensibilidade à luz, dor, vermelhidão, inchaço e crostas	O artigo compara a eficácia e segurança da terapia com laser para tratar a leucoplasia oral, utilizando a terapia fotodinâmica assistida por laser fracionado ablativo (AFL-PDT) e o laser fracionado ablativo (AFL) convencional. Conclui que a AFL-PDT pode reduzir efetivamente a recorrência da leucoplasia oral com alta eficácia clínica e boa tolerabilidade, sugerindo ser um tratamento promissor. Discute os efeitos benéficos, como a remoção de lesões latentes e a redução da recorrência, e os efeitos adversos, como sensibilidade à luz e dor durante a terapia, associados à AFL-PDT e à AFL convencional.
Israel	Zadik, Y. (2019). Photobiomodulation for the palliation of oral mucositis in cancer patients: The future is here. Future Oncology (London, England), 15(32), 3647–3649. https://doi.org/10.2217/fon-2019-0461	Laserterapia/PDT	Revisão de Literatura	Inconclusivo	Potencial risco de transformação, progressão ou recorrência maligna; Risco de infecção cruzada (quebra de biossegurança)	A terapia com laser, conhecida como fotobiomodulação, tem efeitos benéficos na promoção da cicatrização de feridas, regeneração tecidual e respostas imunes favoráveis. Além disso, reduz processos negativos nos tecidos, como inflamação, dor e respostas imunes anômalas. Embora nenhum estudo tenha relatado eventos adversos de curto ou longo prazo, é importante considerar o potencial risco de transformação, progressão ou recorrência maligna, especialmente em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Portanto, é crucial empregar padrões de segurança a laser e precauções padrão de controle de infecção durante a terapia com laser.
Irã (ou Iraão)	Zargaran, M., Fatahnia, M., & Zarei Mahmoudabadi, A. (2017). The efficacy of gaseous ozone against different forms of Candida albicans. Current Medical Mycology, 3(2), 26–32. https://doi.org/10.18869/acadpub.cmm.3.2.26	Ozônio	In Vitro	Não aborda o uso direto	Aumento da resistência à anfotericina B após exposição ao ozônio, possibilidade de danos ao DNA e a associação com sensibilidade a antifúngicos	O artigo discute os potenciais efeitos terapêuticos do ozônio nas infecções fúngicas, incluindo suas propriedades antimicrobianas contra Candida albicans. O estudo avaliou os efeitos fungicidas do ozônio em diferentes formas de Candida albicans e descobriu que o ozônio foi altamente eficaz em matar a forma de levedura e inibir a formação de tubos germinativos. Porém, a remoção completa dos biofilmes não foi possível mesmo após 60 minutos de exposição. O estudo também descobriu que a terapia com ozônio induziu resistência à anfotericina B, embora não alterasse a sensibilidade ou a resistência a outros agentes antifúngicos. O artigo destaca os potenciais benéficos e efeitos adversos da terapia com ozônio, incluindo a possibilidade de induzir resistência a medicamentos antifúngicos e danos ao DNA.
Holanda	Zecha, J. A. E. M., Raber-Durlacher, J. E., Nair, R. G., Epstein, J. B., Elad, S., Hamblin, M. R., Barasch, A., Migliorati, C. A., Milstein, D. M. J., Genot, M.-T., Lansaat, L., van der Brink, R., Arnabat-Dominguez, J., van der Molen, L., Jacobi, L., van Diessen, J., de Lange, J., Smeets, L. E., Schubert, M. M., & Bensadoun, R.-J. (2016). Low-level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: Part 2: proposed applications and treatment protocols. Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer, 24(6), 2793–2805. https://doi.org/10.1007/s00520-016-3153-y	Laserterapia/PDT	Revisão de Literatura	Inconclusivo	Desconforto durante o tratamento, irritação cutânea e reações alérgicas	O artigo apresenta uma revisão sobre a terapia com laser de baixo nível, ou fotobiomodulação, e seus efeitos benéficos em nível molecular, celular e tecidual. A terapia pode influenciar a expressão gênica, a produção de citocinas e fatores de crescimento, além de promover a proliferação celular, cicatrização e redução do estresse oxidativo. Em nível tecidual, a terapia pode promover a regeneração e reparo de tecidos, além de reduzir a dor e a inflamação. Embora geralmente bem tolerada, alguns efeitos adversos relatados incluem desconforto durante o tratamento, irritação cutânea e reações alérgicas. É importante considerar os possíveis efeitos maléficos em células malignas ao utilizar essa terapia. O artigo também discute possíveis aplicações da terapia em pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à quimiorradioterapia, bem como protocolos de tratamento sugeridos.

Anexo 2: Tabela com compilado dos artigos por nome, país, tipo de estudo, uso em células neoplásicas e resultados.

Holanda	<p>Zecha, J. A. E. M., Raber-Durlacher, J. E., Nair, R. G., Epstein, J. B., Sonis, S. T., Elad, S., Hamblin, M. R., Barasch, A., Migliorati, C. A., Milstein, D. M. J., Genot, M.-T., Lansaat, L., van der Brink, R., Arnabat-Dominguez, J., van der Molen, L., Jacobi, J., van Diessen, J., de Lange, J., Smeets, L. E., ... Bensadoun, R.-J. (2016). 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. <i>Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer</i>, 24(6), 2781–2792. https://doi.org/10.1007/s00520-016-3152-z</p>	Lasertapia/PDT	Revisão de Literatura	Inconclusivo	Ativação da proliferação de células de carcinoma, Possibilidade de aumento da angiogênese em tumores, Possibilidade de aumento da inflamação em alguns casos, Possibilidade de aumento da dor em alguns casos, Possibilidade de queimaduras na pele se a dose de energia for muito alta	O artigo destaca a terapia com laser, ou fotobiomodulação (PBM), como uma abordagem promissora para gerenciar as complicações do tratamento do câncer de cabeça e pescoço. A terapia com laser pode estimular a proliferação celular, regeneração tecidual, redução da inflamação e do estresse oxidativo, alívio da dor, estímulo à angiogênese e vasodilatação, e modulação da resposta imune. No entanto, também pode apresentar efeitos adversos potenciais, como a ativação da proliferação de células de carcinoma, possibilidade de aumento da angiogênese em tumores, aumento da inflamação e dor em alguns casos, e risco de queimaduras na pele se a dose de energia for muito alta. É importante avaliar cuidadosamente os benefícios e riscos da terapia com laser, especialmente em pacientes oncológicos, para garantir a segurança e eficácia do tratamento.
Itália	<p>Zerillo, L., Polvere, I., Varricchio, R., Madera, J. R., D'Andrea, S., Voccola, S., Franchini, I., Stilo, R., Vito, P., & Zotti, T. (2022). Antibiofilm and repair activity of ozonated oil in liposome. <i>Microbial Biotechnology</i>, 15(5), 1422–1433. https://doi.org/10.1111/1751-7915.13949</p>	Ozônio	In Vitro	Não aborda o uso direto	Irritação nos tecidos da córnea	O artigo investiga os efeitos do óleo ozonizado em lipossomas, destacando sua atividade de reparo e regulação positiva de genes relacionados à proliferação e migração celular, sugerindo potenciais aplicações no tratamento de feridas crônicas não cicatrizantes. Além disso, formulações oftálmicas específicas baseadas em óleo ozonizado em lipossomas demonstraram atividade antibacteriana, antimicótica e antiviral. Quanto aos efeitos adversos, a aplicação tópica de óleo ozonizado pode causar irritação nos tecidos da córnea, mas formulações específicas foram desenvolvidas para minimizar esse efeito adverso. O estudo também relata que o óleo ozonizado em lipossomas demonstrou atividade antibiofilme e de reparo em células epiteliais humanas, sugerindo potenciais aplicações no tratamento de feridas infectadas não cicatrizantes.