

UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO CAMPUS GARANHUNS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E DESENVOLVIMENTO
SOCIOAMBIENTAL

STEFÂNIA JERONIMO FERREIRA

EFICÁCIA DA FOTOBIMODULAÇÃO SOBRE A HIPOSSALIVAÇÃO
INDUZIDA POR RADIOTERAPIA EM PACIENTES COM CÂNCER DE
CABEÇA E PESCOÇO: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO
E PLACEBO-CONTROLADO

GARANHUNS, 2026

UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO CAMPUS GARANHUNS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E DESENVOLVIMENTO
SOCIOAMBIENTAL

EFICÁCIA DA FOTOBIMODULAÇÃO SOBRE A HIPOSSALIVAÇÃO
INDUZIDA POR RADIOTERAPIA EM PACIENTES COM CÂNCER DE
CABEÇA E PESCOÇO: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO
E PLACEBO-CONTROLADO

Projeto de pesquisa vinculado ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento Socioambiental (PPGSDS) da Universidade de Pernambuco, a ser apresentado ao Comitê de Ética em Pesquisa *Multicampi* Garanhuns- UPE.
Linha de pesquisa: Estudos interdisciplinares aplicados à promoção de saúde, prevenção e controle de doenças.

GARANHUNS, 2026

RESUMO

A radioterapia (RT) constitui uma das principais modalidades terapêuticas no tratamento do câncer de cabeça e pescoço. Com os avanços tecnológicos, houve um aumento da precisão na entrega da radiação ao volume tumoral, contribuindo redução dos efeitos adversos nos tecidos saudáveis adjacentes. Apesar desses progressos, seu mecanismo de ação permanece essencialmente não seletivo, uma vez que a radiação ionizante ainda pode atingir estruturas saudáveis incluídas no campo de tratamento, resultando em efeitos citotóxicos e complicações clínicas associadas. Entre as complicações decorrentes desse processo, destaca-se a hipossalivação, uma das manifestações orais mais frequentes e debilitantes, resultante do dano direto às glândulas salivares. Essa condição está associada a importantes prejuízos funcionais, incluindo dificuldades na mastigação, deglutição e fala, além de impacto negativo significativo na qualidade de vida dos pacientes. Embora frequentemente relacionada à redução do fluxo salivar, a xerostomia nem sempre reflete diretamente a disfunção glandular, podendo ocorrer mesmo na presença de taxas salivares consideradas normais. Diversas abordagens terapêuticas têm sido propostas para o manejo dessa condição, incluindo intervenções farmacológicas e não farmacológicas; no entanto, muitas apresentam eficácia limitada ou efeitos de curta duração.

Nesse contexto, a fotobiomodulação (PBM) tem emergido como uma alternativa não invasiva promissora, baseada na aplicação de luz vermelha ou infravermelha próxima com efeitos biológicos moduladores. Apesar do crescente corpo de evidências, ainda não há consenso quanto aos parâmetros ideais de aplicação, e a maior parte dos estudos concentra-se em abordagens preventivas, realizadas antes ou durante a radioterapia, quando o parênquima glandular se encontra menos comprometido. Em contrapartida, a eficácia da PBM como estratégia terapêutica em pacientes com hipossalivação já estabelecida, bem como a duração de seus efeitos, permanece pouco elucidada. Diante dessa lacuna, o presente estudo tem como objetivo avaliar a eficácia da fotobiomodulação terapêutica na modulação da função salivar em pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia, além de investigar a persistência de seus efeitos ao longo do tempo.

Será conduzido um ensaio clínico randomizado, controlado, paralelo, com alocação 1:1, incluindo pacientes adultos submetidos à radioterapia, com ou sem quimioterapia concomitante, que apresentem hipossalivação. Os participantes serão randomizados em grupo experimental, submetido à PBM com laser de baixa potência, ou grupo controle, submetido a procedimento simulado (placebo). O desfecho primário será o fluxo salivar não estimulado (mL/min), sendo também avaliados o fluxo estimulado, a xerostomia subjetiva e a qualidade de vida relacionada à xerostomia.

Espera-se que os resultados contribuam para o avanço do conhecimento sobre o uso terapêutico da fotobiomodulação em pacientes irradiados, auxiliando na definição de protocolos clínicos mais eficazes e na melhoria da qualidade de vida dessa população.

TEMA: EFICÁCIA DA FOTOBIMODULAÇÃO SOBRE A HIPOSSALIVAÇÃO INDUZIDA PELA RADIOTERAPIA EM PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO E PLACEBO-CONTROLADO

1 INTRODUÇÃO

A radioterapia (RT) é uma modalidade de tratamento bem estabelecida para as neoplasias malignas da região de cabeça e pescoço, podendo ser empregada de forma isolada ou associada à cirurgia e à quimioterapia. O tratamento baseia-se na utilização de radiação ionizante, administrada em doses totais que geralmente variam entre 50 e 70 Gy, fracionadas em aplicações diárias de aproximadamente 1,8 a 2 Gy, com o objetivo de maximizar o efeito antitumoral e minimizar a toxicidade aos tecidos normais (CHENG *et al.*, 2011; MENDENHALL *et al.*, 2019).

Apesar da evolução tecnológica dos equipamentos de radioterapia e do aprimoramento das técnicas de planejamento, que possibilitaram maior precisão na entrega da dose ao volume tumoral e redução da exposição dos tecidos adjacentes, a toxicidade sobre estruturas normais ainda representa uma importante limitação clínica. Entre essas estruturas, destacam-se as glândulas salivares maiores, frequentemente incluídas no campo de irradiação em pacientes com câncer de cabeça e pescoço, ocasionando repercussões funcionais significativas e impacto direto sobre a qualidade de vida dos indivíduos submetidos ao tratamento (CHIU *et al.*, 2022; KIELBASSA *et al.*, 2006; MESIA *et al.*, 2021; GONZALEZ-ARRIAGADA *et al.*, 2018).

Nesse contexto, as glândulas salivares representam um exemplo peculiar de radiosensibilidade. Evidências experimentais e clínicas demonstram que as glândulas salivares constituem estruturas altamente radiosensíveis. A perda funcional dessas glândulas ocorre já nas primeiras semanas de radioterapia e se intensifica progressivamente à medida que a dose acumulada aumenta, caracterizando uma relação dose–efeito bem estabelecida. Esse comprometimento funcional resulta na redução do fluxo salivar e no desenvolvimento da hipossalivação, cuja gravidade depende, entre outros fatores, da dose de radiação recebida, do volume glandular irradiado e da realização concomitante de quimioterapia. O caráter dose-dependente desse

processo possui especial relevância clínica, pois indica que o dano glandular se instala ainda durante o curso da radioterapia e tende a progredir ao longo do tratamento (LI *et al.*, 2007; PINNA *et al.*, 2015; LE GUEVELOU *et al.*, 2024).

A hipossalivação decorrente da radioterapia constitui uma das complicações orais mais frequentes e incapacitantes do tratamento oncológico. Sua principal manifestação clínica é a xerostomia, definida como a sensação subjetiva de boca seca, condição que pode ou não estar acompanhada de redução objetiva do fluxo salivar. A saliva desempenha papel fundamental na manutenção da homeostase da cavidade oral, participando da lubrificação dos tecidos, proteção antimicrobiana, tamponamento do pH, remineralização dentária e facilitação da mastigação, deglutição, digestão inicial e fonação. Dessa forma, sua redução compromete múltiplas funções fisiológicas e aumenta significativamente o risco de cárie dentária, infecções oportunistas e outras complicações bucais (RIBEIRO *et al.*, 2021; YAMAMOTO *et al.*, 2021; GARCIA *et al.*, 2019; LOU *et al.*, 2018; PROCTOR, 2016; ASSY; BRAND, 2018).

A xerostomia e a hipossalivação não impactam apenas a função salivar, mas também resultam em alterações clínicas importantes na cavidade oral. Pacientes com boca seca frequentemente apresentam mucosa atrófica e eritematosa, fissuras labiais e perda de papilas linguais. Essas alterações favorecem o aparecimento de lesões traumáticas e dificuldades na mastigação, deglutição, fala e percepção do paladar, repercutindo diretamente na nutrição. Além disso, geram prejuízos emocionais e sociais relacionados ao trabalho, contribuindo para o desconforto contínuo, comprometendo a adesão ao tratamento oncológico e a qualidade de vida (PLEMONS *et al.*, 2014; NASCIMENTO *et al.*, 2019; MERCADANTE *et al.*, 2021; ORTIZ-COMINO *et al.*, 2022; SHUMAN *et al.*, 2012; VERDONCK-DE LEEUW *et al.*, 2022).

Embora diversas estratégias tenham sido propostas para prevenir ou minimizar a hipossalivação induzida pela radioterapia, incluindo técnicas avançadas de planejamento radioterápico, agentes farmacológicos, substitutos salivares e medidas de suporte, sua eficácia permanece variável e, em muitos casos, limitada. Até o momento, não existe uma abordagem terapêutica universalmente eficaz para restaurar de forma consistente a função das glândulas salivares após o dano induzido pela radioterapia (DIRIX *et al.*, 2008; MORGAN; SHER, 2020; GARCIA *et al.*, 2019).

Entre as alternativas, a fotobiomodulação (PBM), ou Low Level Laser Therapy (LLLT), que utiliza comprimentos de onda no espectro vermelho e infravermelho para modular processos metabólicos e estimular a regeneração tecidual, tem se mostrado promissora na prevenção e manejo da hipofunção salivar induzida por radiação, destacando-se pela simplicidade de aplicação, baixo custo, caráter indolor e ausência de toxicidade (HAMBLIN; NELSON; STRAHAN, 2018; RIBEIRO *et al.*, 2021; SALEH *et al.*, 2014; CHIARI, 2016).

Nos últimos anos, diversos estudos clínicos têm demonstrado resultados favoráveis da PBM na preservação e recuperação da função salivar em pacientes submetidos à radioterapia para câncer de cabeça e pescoço. Libik *et al.* (2017) observaram que a aplicação da fotobiomodulação foi capaz de reduzir a intensidade da dor associada à mucosite oral e minimizar os sintomas de xerostomia em pacientes submetidos ao tratamento oncológico, sugerindo efeito benéfico sobre os tecidos irradiados e melhora das condições clínicas durante a terapia.

De forma semelhante, Gonnelli *et al.* (2016) verificaram que pacientes submetidos à fotobiomodulação apresentaram preservação mais favorável do fluxo salivar após radioterapia e quimioterapia quando comparados aos indivíduos que não receberam a intervenção, indicando potencial efeito protetor sobre a função das glândulas salivares. Complementando esses achados, Palma *et al.* (2017) demonstraram melhora do fluxo salivar, do pH da saliva e da qualidade de vida relacionada à xerostomia em pacientes tratados com fotobiomodulação após a radioterapia, reforçando o potencial terapêutico da técnica na atenuação das alterações salivares radioinduzidas.

Apesar dos resultados promissores, os estudos disponíveis apresentam heterogeneidade quanto aos parâmetros de aplicação, incluindo comprimentos de onda, densidade de energia, frequência das sessões e momento de início da intervenção. Além disso, a maior parte das investigações concentra-se em protocolos preventivos, iniciados antes ou nas fases iniciais da radioterapia, existindo escassez de evidências acerca da utilização da fotobiomodulação como estratégia terapêutica para modular a redução do fluxo salivar após o estabelecimento inicial do dano glandular radioinduzido. Soma-se a isso o número limitado de estudos com acompanhamento longitudinal, capazes de avaliar se os efeitos da intervenção sobre a função salivar são mantidos após o

término do tratamento oncológico. Dessa forma, permanece uma lacuna científica quanto à eficácia e à persistência dos benefícios da fotobiomodulação quando empregada em um contexto terapêutico, justificando a realização do presente estudo que se propõe a investigar a eficácia da fotobiomodulação terapêutica na modulação da redução do fluxo salivar e a persistência de seus efeitos por meio de acompanhamento longitudinal de pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia, oferecendo uma estratégia segura, não invasiva e potencialmente eficaz para preservar a função salivar.

PERGUNTA CONDUTORA

Em pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia, a fotobiomodulação terapêutica, quando comparada ao placebo, é capaz de modular a função salivar e reduzir os sintomas de xerostomia?

HIPÓTESE

A aplicação terapêutica da fotobiomodulação é capaz de modular a progressão da redução do fluxo salivar não estimulado induzido pela radioterapia, preservando a função das glândulas salivares quando comparada ao placebo.

VERSÃO NULA E ALTERNATIVA

Hipótese nula (H_0): A fotobiomodulação terapêutica não modifica a evolução do fluxo salivar não estimulado radioinduzido em pacientes com câncer de cabeça e pescoço quando comparada ao placebo.

Hipótese alternativa (H_1): A fotobiomodulação terapêutica modifica a evolução do fluxo salivar não estimulado induzido por radioterapia em pacientes com câncer de cabeça e pescoço quando comparada ao placebo, atenuando sua redução ao longo do tratamento e do acompanhamento.

2. RELEVÂNCIA SOCIAL

A presente pesquisa apresenta relevante impacto social ao abordar a hipossalivação induzida por radioterapia, uma das complicações mais frequentes e debilitantes em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Essa condição compromete funções essenciais, como mastigação, deglutição, fala e proteção

da mucosa oral, resultando em prejuízos significativos à qualidade de vida, estado nutricional e saúde bucal dos indivíduos acometidos.

Embora os avanços terapêuticos tenham aumentado a sobrevida desses pacientes, as sequelas associadas ao tratamento oncológico permanecem um importante desafio clínico. As opções terapêuticas atualmente disponíveis para manejo da xerostomia e hipossalivação frequentemente apresentam eficácia limitada, efeitos adversos ou benefícios transitórios.

Nesse contexto, a fotobiomodulação surge como uma alternativa não invasiva e potencialmente eficaz, com possibilidade de aplicação clínica acessível e baixo risco associado. Além disso, o estudo busca contribuir para a padronização de protocolos terapêuticos e para o fortalecimento das evidências científicas sobre a duração dos efeitos da PBM em pacientes irradiados.

Assim, espera-se que os resultados obtidos possam contribuir para a melhoria da qualidade de vida e do cuidado integral de pacientes oncológicos submetidos à radioterapia em região de cabeça e pescoço.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a eficácia da fotobiomodulação terapêutica na modulação da função salivar em pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia, com ou sem quimioterapia concomitante.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar o efeito da fotobiomodulação sobre o fluxo salivar não estimulado e estimulado em pacientes submetidos à radioterapia para câncer de cabeça e pescoço;
- Comparar a intensidade da xerostomia subjetiva entre os grupos experimental e controle ao longo do acompanhamento;
- Comparar os escores de disfagia entre os grupos fotobiomodulação e placebo ao longo do acompanhamento clínico, por meio de instrumento validado de avaliação clínica.
- Avaliar o impacto da fotobiomodulação na qualidade de vida relacionada à saúde bucal;

- Investigar a manutenção dos efeitos da fotobiomodulação após o término da intervenção;
- Comparar a evolução clínica dos participantes nos diferentes momentos de avaliação do estudo;

4. MATERIAIS E MÉTODOS

Será realizado um ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, duplo-cego, paralelo, longitudinal e prospectivo, envolvendo pacientes submetidos à radioterapia para câncer de cabeça e pescoço, com ou sem quimioterapia concomitante, distribuídos em dois grupos: grupo experimental, submetido à terapia de fotobiomodulação extraoral e intraoral com laser infravermelho associada ao tratamento oncológico convencional da instituição, e grupo controle, submetido a aplicação placebo de fotobiomodulação, associada ao mesmo tratamento oncológico convencional preconizado pelo serviço.

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

O estudo terá delineamento longitudinal, com acompanhamento dos participantes durante o tratamento radioterápico e no período pós-radioterapia, visando avaliar os efeitos da fotobiomodulação sobre a função salivar, xerostomia, disfagia e qualidade de vida relacionada à saúde bucal. As avaliações serão realizadas em diferentes momentos do seguimento clínico, permitindo a análise temporal das alterações decorrentes da radioterapia e dos possíveis efeitos terapêuticos da fotobiomodulação ao longo do acompanhamento. Os participantes serão recrutados durante a fase inicial de instalação do dano glandular radioinduzido, correspondente a uma dose acumulada aproximada entre 20 e 30 Gy, geralmente compatível com a 10ª e a 15ª sessão de radioterapia em esquemas convencionais de fracionamento. Considerando esquemas convencionais de fracionamento de aproximadamente 1,8 Gy a 2 Gy por sessão, essa janela corresponde a uma dose acumulada aproximada entre 20 e 30 Gy.

Estudos demonstram que alterações funcionais das glândulas salivares podem ser observadas precocemente durante a radioterapia, com redução progressiva do fluxo salivar ao longo do tratamento (JASMER *et al.*, 2020; LE GUEVELOU *et al.*, 2024). A adoção dessa janela busca identificar pacientes que já apresentam alterações iniciais da função salivar, porém ainda em fase potencialmente responsiva à intervenção por fotobiomodulação, possibilitando a

avaliação do potencial modulador da fotobiomodulação em um cenário de dano tecidual em desenvolvimento, além de promover maior homogeneidade da amostra.

Todos os participantes do grupo experimental receberão exatamente o mesmo protocolo terapêutico e o mesmo número total de sessões de PBM, independentemente do momento do recrutamento dentro da janela estabelecida. A padronização do número total de sessões de fotobiomodulação para todos os participantes do grupo experimental foi adotada com o objetivo de uniformizar a dose terapêutica administrada e minimizar vieses decorrentes de diferentes exposições à intervenção, permitindo que eventuais diferenças observadas entre os grupos sejam atribuídas ao efeito da fotobiomodulação e não à variação na intensidade do tratamento recebido.

Após a triagem e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), os participantes serão submetidos às avaliações basais (fluxo salivar, xerostomia, disfagia e qualidade de vida), em seguida, os participantes serão randomizados entre os grupos experimental e controle, sendo então iniciada a intervenção proposta.

As avaliações clínicas e funcionais serão realizadas em diferentes momentos do acompanhamento: no momento do recrutamento, ao final da PBM e após 30, 60, 90, 120 e 180 dias do término da fotobiomodulação. Eventuais perdas de segmento serão registradas e consideradas nas análises estatísticas. O delineamento longitudinal permitirá a análise temporal das alterações decorrentes da radioterapia, bem como dos possíveis efeitos terapêuticos da fotobiomodulação sobre a função salivar, xerostomia, disfagia e qualidade de vida relacionada à xerostomia.

A randomização será realizada com o objetivo de garantir equilíbrio entre os grupos avaliados, reduzindo potenciais fatores de confusão. Além disso, o cegamento dos participantes e dos avaliadores será adotado com a finalidade de minimizar possíveis vieses relacionados à intervenção e à análise dos desfechos clínicos.

4.2 LOCAL DE REALIZAÇÃO

A pesquisa será realizada no Hospital Santa Águeda e na Clínica Escola de Odontologia do Centro Universitário Tabosa de Almeida – ASCES-UNITA, ambos localizados no município de Caruaru, Pernambuco. O Hospital Santa

Águeda constitui referência regional em radioterapia, realizando atendimento de pacientes oncológicos submetidos ao tratamento radioterápico para diferentes tipos de neoplasias elegíveis à radioterapia, incluindo câncer de cabeça e pescoço. O serviço dispõe de estrutura adequada para atendimento e acompanhamento clínico dos pacientes, sendo o principal local destinado ao recrutamento dos participantes, aplicação dos instrumentos da pesquisa, coleta de dados clínicos e acompanhamento durante o período radioterápico.

A Clínica Escola de Odontologia da ASCES-UNITA, especificamente no setor ambulatorial vinculado à Residência Multiprofissional, também será utilizada como campo de pesquisa complementar para captação e acompanhamento dos participantes. O serviço realiza acompanhamento odontológico de pacientes oncológicos com manifestações orais decorrentes da terapia antineoplásica, incluindo toxicidades associadas à radioterapia. O ambiente dispõe de infraestrutura adequada para atendimento clínico odontológico, incluindo cadeira odontológica, equipamentos auxiliares e espaço reservado para realização das avaliações clínicas e procedimentos relacionados à pesquisa.

As avaliações clínicas e funcionais, bem como a aplicação dos questionários e acompanhamento longitudinal dos participantes, poderão ser realizadas em ambos os serviços, conforme fluxo assistencial e viabilidade de acompanhamento dos pacientes, buscando minimizar interferências no tratamento oncológico e reduzir desconfortos relacionados a deslocamentos e retornos adicionais.

A terapia de fotobiomodulação será realizada mediante utilização de equipamento laser de baixa potência disponibilizado pela pesquisadora responsável, devidamente adequado para uso clínico e compatível com os parâmetros terapêuticos estabelecidos no protocolo do estudo.

4.2 POPULAÇÃO

A população do estudo será composta por pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, de ambos os sexos, diagnosticados com câncer de cabeça e pescoço e candidatos ao tratamento radioterápico com dose mínima prevista de 60 Gy, com ou sem quimioterapia concomitante, atendidos no Hospital Santa Águeda e na Clínica Escola de Odontologia do Centro Universitário Tabosa de Almeida – ASCES-UNITA, no município de Caruaru, Pernambuco.

Os participantes elegíveis serão identificados a partir das filas de planejamento radioterápico do serviço de radioterapia do Hospital Santa Águeda, bem como durante os atendimentos odontológicos realizados no ambulatório da Residência Multiprofissional da Clínica Escola de Odontologia da ASCES-UNITA. O recrutamento ocorrerá de forma consecutiva, respeitando o fluxo assistencial dos serviços envolvidos e os critérios de elegibilidade previamente estabelecidos.

Os pacientes serão recrutados durante o tratamento radioterápico, em fase correspondente ao estabelecimento inicial do dano glandular radioinduzido, considerando dose acumulada aproximada de 20 a 30 Gy, geralmente compatível com a 10^a à 15^a sessão de radioterapia, a depender do protocolo terapêutico empregado. A escolha desse momento fundamenta-se em evidências científicas que demonstram que alterações funcionais das glândulas salivares e manifestações clínicas relacionadas à hipofunção salivar tornam-se mais evidentes a partir dessa faixa de dose acumulada.

Serão coletados dados sociodemográficos, clínicos e terapêuticos para caracterização da amostra, incluindo idade, sexo, raça/cor autodeclarada segundo classificação do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), tipo e estágio do tumor, localização anatômica da neoplasia, modalidade terapêutica associada, planejamento radioterápico, dose acumulada de radioterapia, uso de medicações, presença de comorbidades e demais informações pertinentes ao acompanhamento clínico dos participantes.

Por se tratar de pacientes em tratamento oncológico, considerados potencialmente vulneráveis em decorrência da condição clínica e terapêutica, a participação na pesquisa ocorrerá de forma voluntária, mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), garantindo autonomia, sigilo das informações e ausência de interferência na assistência oncológica convencional ofertada pelas instituições participantes.

5. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

5.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Pacientes com idade igual ou superior a 18 anos;
- Diagnóstico de câncer de cabeça e pescoço (cavidade oral, orofaringe, hipofaringe, laringe e carcinoma primário oculto), com indicação de

tratamento radioterápico com dose mínima prevista de 60 Gy, associado ou não à quimioterapia concomitante;

- Planejamento radioterápico envolvendo parcial ou totalmente as glândulas salivares maiores;
- Pacientes em acompanhamento radioterápico com dose acumulada aproximada de 30 Gy no momento do recrutamento;
- Capacidade de compreender e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE);
- Disponibilidade para acompanhamento clínico mínimo até 30 dias após o término da radioterapia.

5.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Pacientes com doenças salivares pré-existentes, incluindo síndrome de Sjögren;
- Pacientes portadores de doenças autoimunes ou doenças sistêmicas associadas à hipofunção salivar;
- Pacientes em tratamento radioterápico com finalidade paliativa;
- Gestantes e lactantes;
- Tumores ou campos de irradiação que não envolvam de forma significativa as glândulas salivares maiores ou que inviabilizem a aplicação segura da fotobiomodulação;
- Pacientes impossibilitados de comparecer às avaliações de acompanhamento propostas pelo estudo.

5.3 TAMANHO AMOSTRAL

O tamanho da amostra foi definido considerando o fluxo salivar não estimulado como desfecho primário, tomando como referência os resultados publicados por Lopez-Garzon *et al.* (2025), bem como a disponibilidade de pacientes elegíveis no serviço, a natureza longitudinal do estudo, o período de seguimento e a viabilidade operacional da pesquisa. Para a execução deste estudo, será adotada uma amostra de 40 participantes, distribuídos aleatoriamente entre o grupo fotobiomodulação ($n = 20$) e o grupo placebo ($n = 20$). A definição desse quantitativo considerou a disponibilidade de pacientes elegíveis atendidos no serviço durante o período previsto para a coleta de dados, a natureza longitudinal do acompanhamento, com avaliações realizadas até 180 dias após o término da intervenção, e a viabilidade operacional da pesquisa no

contexto de um programa de mestrado. Além disso, a amostra proposta é compatível com ensaios clínicos prévios na área de fotobiomodulação aplicada a pacientes com câncer de cabeça e pescoço, os quais utilizaram amostras de magnitude semelhante para investigar desfechos relacionados à função salivar e à xerostomia.

6. PROCEDIMENTOS DA PESQUISA

6.1 RANDOMIZAÇÃO E SIGILO DE ALOCAÇÃO

Os participantes elegíveis serão alocados aleatoriamente, na proporção 1:1, para o grupo experimental (fotobiomodulação) ou grupo controle (placebo). Considerando que o grau de comprometimento das glândulas salivares pode variar de acordo com o momento da radioterapia em que o paciente é recrutado, bem como pela realização de quimioterapia concomitante, será empregada randomização estratificada com o objetivo de minimizar potenciais fatores de confusão e garantir maior equilíbrio entre os grupos ao longo do estudo.

A estratificação será realizada com base em duas variáveis prognósticas:

Momento de recrutamento durante a radioterapia:

- 10^a a 12^a sessão;
- 13^a a 15^a sessão.

Realização de quimioterapia concomitante:

- Sim;
- Não.

A combinação desses fatores resultará em quatro estratos independentes:

- 10^a–12^a sessão de radioterapia com quimioterapia concomitante;
- 10^a–12^a sessão de radioterapia sem quimioterapia concomitante;
- 13^a–15^a sessão de radioterapia com quimioterapia concomitante;
- 13^a–15^a sessão de radioterapia sem quimioterapia concomitante.

A sequência de randomização será gerada eletronicamente por meio da plataforma Sealed Envelope (Sealed Envelope Ltd., Londres, Reino Unido), especializada na geração de sequências aleatórias para ensaios clínicos. O sistema será configurado para randomização estratificada com blocos permutados de tamanho variável e razão de alocação 1:1, produzindo listas independentes para cada estrato previamente definido.

A geração da sequência aleatória será realizada por pesquisador independente, sem participação nas etapas de recrutamento, aplicação das intervenções, coleta dos dados ou análise estatística.

A ocultação da alocação será assegurada por meio da utilização de envelopes opacos, selados e numerados sequencialmente, preparados previamente de acordo com as listas geradas pela plataforma. Após a confirmação dos critérios de elegibilidade e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), o participante será incluído no estrato correspondente e alocado conforme a sequência previamente estabelecida.

O estudo será conduzido sob delineamento duplo-cego. Os participantes e os avaliadores responsáveis pela coleta dos desfechos não terão conhecimento da alocação dos grupos. O pesquisador responsável pela aplicação da intervenção não participará das avaliações clínicas nem da análise dos dados.

No grupo controle, será realizada aplicação placebo utilizando o mesmo equipamento empregado no grupo experimental, porém sem emissão terapêutica de energia laser, mantendo-se os mesmos sinais operacionais, tempo de aplicação, posicionamento do dispositivo e interação com o participante, de modo a preservar o mascaramento dos grupos.

6.2 PROTOCOLO DE INTERVENÇÃO

A distribuição dos pontos de irradiação foi definida considerando a anatomia das glândulas salivares e a necessidade de promover uma cobertura homogênea do parênquima glandular potencialmente funcional. Essa estratégia foi elaborada com base na análise dos protocolos empregados em ensaios clínicos prévios e nas evidências disponíveis em revisões sistemáticas, que demonstram ampla variabilidade quanto ao número de pontos utilizados, mas convergem para a irradiação das glândulas parótidas, submandibulares e sublinguais de forma distribuída sobre sua extensão anatômica, visando maior reprodutibilidade e adequada entrega de energia ao tecido-alvo (CORREA *et al.*, 2025; OLIVEIRA *et al.*, 2024).

A irradiação será direcionada às principais glândulas salivares responsáveis pela produção de saliva, compreendendo as glândulas parótidas, submandibulares e sublinguais. A distribuição dos pontos de aplicação foi

estabelecida considerando a anatomia glandular e a necessidade de promover cobertura homogênea do parênquima potencialmente funcional. Dessa forma, serão irradiados seis pontos em cada glândula parótida, três pontos em cada glândula submandibular e dois pontos na região correspondente às glândulas sublinguais, totalizando vinte e dois pontos de aplicação por sessão. A maior quantidade de pontos destinada às glândulas parótidas justifica-se por seu maior volume anatômico e por sua importante contribuição para a secreção salivar estimulada, enquanto as glândulas submandibulares e sublinguais, de menores dimensões, serão irradiadas com menor número de pontos, mantendo-se uma distribuição uniforme da energia sobre o tecido-alvo. A definição da distribuição dos pontos também foi baseada na análise de protocolos previamente empregados em ensaios clínicos de fotobiomodulação para hipofunção salivar induzida por radioterapia, buscando garantir reprodutibilidade metodológica, biologicamente plausível e metodologicamente consistente para o presente estudo (LOPEZ-GARZON *et al.*, 2025; GONNELLI *et al.*, 2016).

6.2.1 GRUPO EXPERIMENTAL

Os participantes alocados no grupo experimental serão submetidos à terapia de fotobiomodulação (PBM) com o objetivo de mitigar a progressão da hipossalivação radioinduzida e preservar ou estimular a função residual das glândulas salivares parótidas, submandibulares e sublinguais após o estabelecimento inicial do dano glandular decorrente da radioterapia.

A terapia de fotobiomodulação será realizada utilizando um equipamento de laser terapêutico de diodo da MMOptics, operando em modo contínuo e com aplicação pontual em contato direto com os tecidos-alvo, mantendo o feixe o mais perpendicular possível à superfície irradiada. As aplicações serão padronizadas para todos os participantes do grupo experimental, independentemente do momento de inclusão no estudo.

A intervenção será iniciada após a inclusão do participante no estudo, entre a 10^a e a 15^a sessão de radioterapia, período correspondente aproximadamente ao acúmulo de 20 a 30 Gy de dose de radiação, faixa em que estudos prévios demonstram o início do comprometimento funcional das glândulas salivares, caracterizado pela redução progressiva do fluxo salivar e surgimento dos primeiros sintomas de xerostomia.

O protocolo terapêutico foi desenvolvido a partir da análise crítica dos estudos conduzidos por Gonnelli et al. (2016) e Palma et al. (2017), associados às evidências mais recentes sobre fotobiomodulação aplicada às glândulas salivares de pacientes submetidos à radioterapia para câncer de cabeça e pescoço. Considerando as diferenças anatômicas entre as glândulas salivares e a distinta capacidade de penetração óptica dos comprimentos de onda, optou-se pela utilização do espectro infravermelho.

As aplicações serão realizadas exclusivamente por cirurgião-dentista previamente treinado e calibrado para execução do protocolo, garantindo padronização da técnica durante todo o estudo. A distribuição dos pontos de aplicação foi estabelecida considerando a anatomia glandular, o volume das estruturas irradiadas e a necessidade de proporcionar cobertura homogênea do parênquima potencialmente funcional. Além disso, essa distribuição foi fundamentada nos protocolos previamente descritos na literatura, especialmente no estudo de Palma et al. (2017), visando maior reprodutibilidade metodológica e comparabilidade dos resultados.

Em cada sessão serão irradiados 22 pontos anatômicos, distribuídos bilateralmente da seguinte forma: seis pontos em cada glândula parótida, totalizando doze pontos; três pontos em cada glândula submandibular, totalizando seis pontos; e dois pontos em cada glândula sublingual, totalizando quatro pontos.

Para a irradiação das glândulas sublinguais será empregado comprimento de onda de 808 nm, potência de saída de 100 mW, energia de 1 J por ponto e tempo de exposição de 10 segundos por ponto.

Para as glândulas parótidas e submandibulares será utilizado comprimento de onda de 808 nm, potência de saída de 100 mW, energia de 4 J por ponto e tempo de exposição de 40 segundos por ponto, conforme a relação física entre energia, potência e tempo ($E = P \times t$). A utilização do comprimento de onda infravermelho justifica-se pela maior profundidade de penetração tecidual, característica importante para alcançar o parênquima dessas glândulas, localizadas em planos anatômicos mais profundos. A escolha da energia por ponto foi baseada na adaptação dos protocolos clínicos previamente publicados e na necessidade de fornecer dose terapêutica suficiente para promover

biomodulação celular, respeitando a janela terapêutica descrita para a fotobiomodulação e evitando efeitos térmicos deletérios.

Considerando os parâmetros estabelecidos, a energia administrada por sessão corresponderá a aproximadamente 76 J, resultante da soma de 48 J provenientes da irradiação das glândulas parótidas (12 pontos $\times$ 4 J), 24 J das glândulas submandibulares (6 pontos $\times$ 4 J) e 4 J das glândulas sublinguais (4 pontos $\times$ 1 J). A distribuição da energia entre diferentes estruturas anatômicas visa adequar a dose terapêutica às características morfofuncionais de cada glândula, em vez de concentrá-la em um único tecido.

As sessões serão realizadas duas vezes por semana, durante 6 semanas, em dias alternados, totalizando 12 sessões de fotobiomodulação para cada participante. A escolha de um protocolo seriado e padronizado fundamenta-se na evidência de que os efeitos biológicos da fotobiomodulação são dependentes de estímulos repetidos, capazes de modular progressivamente os processos celulares envolvidos na inflamação, no metabolismo energético e no reparo tecidual. Além disso, a padronização do número de sessões garante que todos os participantes recebam a mesma dose cumulativa de intervenção, reduzindo possíveis vieses relacionados ao momento de recrutamento durante a radioterapia. Caso a radioterapia seja concluída antes da realização das 12 sessões previstas, o participante será orientado a comparecer ao serviço exclusivamente para a continuidade e conclusão do protocolo terapêutico, assegurando uniformidade da intervenção entre todos os indivíduos do grupo experimental.

Durante todas as aplicações, tanto o participante quanto o operador utilizarão óculos de proteção específicos para os comprimentos de onda empregados. A fotobiomodulação é considerada uma intervenção não invasiva e de baixo risco, sendo os eventos adversos descritos na literatura raros e, quando presentes, geralmente limitados a desconforto local transitório. Qualquer evento adverso será registrado, monitorado e conduzido de acordo com os protocolos institucionais vigentes, podendo a intervenção ser interrompida temporária ou definitivamente caso ocorra intercorrência clínica que contraindique sua continuidade, caso o participante apresente desconforto significativo ou mediante solicitação de retirada da pesquisa.

6.2.2 GRUPO CONTROLE

Os participantes alocados no grupo controle serão submetidos a protocolo placebo, utilizando o mesmo equipamento Twin Laser® (MM Optics, São Carlos, SP, Brasil), configurado para não emitir energia terapêutica. Serão mantidos o mesmo posicionamento da ponteira, tempo de aplicação, sinais sonoros, contato com o profissional e duração total da sessão utilizados no grupo experimental.

A distribuição dos pontos anatômicos, a frequência das sessões e o período de acompanhamento serão idênticos aos empregados no grupo experimental. Dessa forma, os participantes não terão conhecimento acerca da alocação do tratamento recebido, contribuindo para a manutenção do mascaramento e para a redução de possíveis efeitos placebo.

Os avaliadores responsáveis pela coleta dos desfechos clínicos e pela análise dos dados permanecerão cegados quanto à alocação dos participantes durante todo o período da pesquisa. O profissional responsável pelas avaliações não participará das etapas de randomização ou aplicação da intervenção.

6.3 AVALIAÇÕES

Após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e confirmação dos critérios de elegibilidade, os participantes serão submetidos à avaliação inicial da função salivar por meio da mensuração do fluxo salivar não estimulado (FSNE) e do fluxo salivar estimulado (FSE), bem como à aplicação dos instrumentos destinados à avaliação da xerostomia, disfagia e qualidade de vida relacionada à saúde bucal.

As avaliações serão realizadas em sete momentos distintos: no recrutamento dos participantes (baseline), ao término da PBM e após 30, 60, 90, 120 e 180 dias do término da fotobiomodulação. O acompanhamento clínico ocorrerá de forma longitudinal durante e após o tratamento oncológico, permitindo monitorar a evolução da função salivar, da xerostomia e dos impactos clínicos decorrentes da toxicidade oral induzida pela radioterapia.

6.4 AVALIAÇÃO DA XEROSTOMIA

A xerostomia será avaliada de forma subjetiva e objetiva em diferentes momentos do acompanhamento clínico. A avaliação subjetiva será avaliada por meio da aplicação do Inventário de Xerostomia, instrumento validado para análise da percepção subjetiva de boca seca. A xerostomia será avaliada em diferentes momentos do acompanhamento clínico, em 7 pontos temporais: no momento basal (recrutamento dos participantes), ao término da PBM e após 30,

60, 90, 120 e 180 dias do término da fotobiomodulação. A avaliação subjetiva será realizada por meio da Escala Visual Analógica (EVA), em que os participantes marcarão a intensidade da sensação de boca seca (0 = ausência, 10 = máxima intensidade), e por questionário validado, o Inventário de Xerostomia (XI). O escore total varia de 11 a 55; valores mais altos indicam xerostomia severa. A avaliação objetiva consistirá na coleta da saliva não estimulada e estimulada.

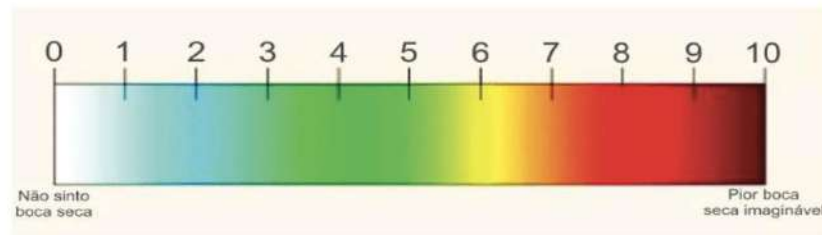


Figura 1. Escala Visual Analógica utilizada para avaliar a sensação de boca seca.

6.5 COLETA DA SALIVA

A função salivar será avaliada por meio da mensuração do fluxo salivar não estimulado (FSNE) e do fluxo salivar estimulado (FSE), considerados desfechos objetivos da presente pesquisa para avaliação da hipofunção salivar induzida pela radioterapia. As coletas serão realizadas em sete momentos distintos: no momento do recrutamento dos participantes (baseline), ao término da PBM e após 30, 60, 90, 120 e 180 dias do término da fotobiomodulação.

Com o objetivo de reduzir a influência das variações fisiológicas da secreção salivar, todas as coletas serão realizadas, sempre que possível, no mesmo período do dia para cada participante, em ambiente tranquilo e com temperatura ambiente. Os participantes serão previamente orientados a permanecer em jejum de alimentos e bebidas, exceto água, por no mínimo uma hora antes do procedimento, bem como a não fumar, mascar goma de mascar, consumir bebidas alcoólicas ou realizar higiene bucal durante esse mesmo intervalo.

Inicialmente, será realizada a coleta do fluxo salivar não estimulado. O participante permanecerá sentado confortavelmente, com a cabeça levemente inclinada para frente, evitando falar ou realizar movimentos desnecessários durante o procedimento. Após deglutir toda a saliva presente na cavidade oral, será orientado a permitir o acúmulo espontâneo da saliva, realizando sua expectoração em uma proveta graduada estéril sempre que necessário, durante

um período de cinco minutos. Ao término da coleta, o volume total obtido será registrado e o fluxo salivar não estimulado será calculado em mililitros por minuto (mL/min), mediante a divisão do volume coletado pelo tempo de coleta.

Em seguida, será realizada a coleta do fluxo salivar estimulado. Para esse procedimento, o participante mastigará uma goma base sem açúcar em ritmo constante durante um minuto para estímulo da secreção salivar. Após esse período inicial, toda a saliva produzida será descartada. A partir daí, o participante será orientado a expectorar a saliva em proveta graduada estéril, durante cinco minutos. O fluxo salivar estimulado será igualmente expresso em mililitros por minuto (mL/min), obtido pela divisão do volume total coletado pelo tempo de coleta.

Todas as coletas serão realizadas por examinador previamente treinado e calibrado, utilizando protocolo padronizado para todos os participantes, visando garantir a reprodutibilidade das medidas e minimizar a variabilidade decorrente do procedimento. Os dados obtidos serão registrados em formulários específicos e posteriormente inseridos em banco de dados eletrônico codificado, preservando o anonimato, a confidencialidade e a segurança das informações dos participantes.

Após a mensuração do volume e o registro dos resultados, as amostras remanescentes serão descartadas de acordo com as normas institucionais de biossegurança e gerenciamento de resíduos biológicos vigentes.

6.6 AVALIAÇÃO DA DISFAGIA

A avaliação da disfagia será realizada mediante aplicação de instrumento específico destinado à investigação das alterações do paladar associadas ao tratamento antineoplásico.

A disfagia será avaliada por meio do Eating Assessment Tool-10 (EAT-10), instrumento de autorrelato validado para triagem e mensuração da gravidade dos sintomas relacionados à deglutição. O questionário é composto por 10 itens, que investigam o impacto das dificuldades de deglutição sobre aspectos funcionais, físicos e emocionais da alimentação, incluindo esforço para engolir alimentos sólidos e líquidos, dor ao deglutir, sensação de alimento parado na garganta e interferência da disfagia nas atividades diárias.

Cada item é pontuado em uma escala do tipo Likert, variando de 0 a 4, em que 0 corresponde à ausência de problema e 4 à presença de problema

grave, resultando em escore total entre 0 e 40 pontos. Escores mais elevados indicam maior comprometimento da deglutição e maior impacto clínico da disfagia. De forma geral, valores iguais ou superiores a 3 pontos são considerados sugestivos de risco para disfagia e justificam investigação clínica complementar.

O questionário será aplicado por pesquisador previamente treinado, em ambiente reservado e tranquilo, mediante entrevista padronizada, garantindo que todos os participantes recebam as mesmas orientações quanto ao preenchimento dos itens. Caso o participante apresente dificuldades de leitura ou compreensão, as perguntas serão lidas pelo pesquisador de forma imparcial, sem indução de respostas, registrando-se fielmente a alternativa escolhida pelo participante.

Considerando o caráter longitudinal deste ensaio clínico, o EAT-10 será aplicado no momento basal (recrutamento dos participantes), e aos 30, 60, 90 e 180 dias após o término da PBM, permitindo o acompanhamento da evolução dos sintomas ao longo do tempo. A utilização do EAT-10 permitirá verificar se as alterações do fluxo salivar e da xerostomia são acompanhadas por modificações na percepção da função de deglutição, possibilitando uma avaliação complementar dos impactos funcionais da hipossalivação radioinduzida e da eficácia da fotobiomodulação sobre esse desfecho clínico.

6.7 QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À XEROSTOMIA

A qualidade de vida relacionada à xerostomia será avaliada por meio do Xerostomia-Related Quality of Life Scale (XeQoLS), instrumento específico desenvolvido para mensurar o impacto funcional e psicossocial da sensação de boca seca em indivíduos com disfunção das glândulas salivares. O XeQoLS foi elaborado especificamente para avaliar as repercussões clínicas da xerostomia, sendo amplamente utilizado em estudos envolvendo pacientes submetidos à radioterapia para câncer de cabeça e pescoço (BAGLEY *et al.*, 2020).

O instrumento é composto por 15 questões, distribuídas em quatro domínios: funcionamento físico, dor/desconforto, funcionamento pessoal/psicológico e funcionamento social, permitindo avaliar de forma abrangente o impacto da xerostomia sobre as atividades cotidianas e o bem-estar do participante.

Cada questão será respondida por meio de uma escala tipo Likert de cinco pontos, correspondente ao grau de impacto percebido pelo participante. As respostas serão convertidas em escores numéricos conforme as orientações do instrumento, sendo que pontuações mais elevadas indicam maior comprometimento da qualidade de vida relacionado à xerostomia. Para análise, poderão ser calculados tanto o escore global quanto os escores específicos de cada domínio, conforme a metodologia original do questionário.

O questionário será aplicado por pesquisador previamente treinado, em ambiente reservado, garantindo privacidade e confidencialidade das informações, sem indução das respostas. A avaliação será realizada longitudinalmente no recrutamento dos participantes (baseline), ao término da PBM e após 30, 60, 90, e 180 dias do término da fotobiomodulação, permitindo acompanhar a evolução do impacto da xerostomia na qualidade de vida ao longo do seguimento clínico.

7 DESFECHOS DO ESTUDO

7.1 DESFECHO PRIMÁRIO

O presente ensaio clínico possui como desfecho primário o fluxo salivar não estimulado (FSNE), expresso em mL/min, por constituir a medida objetiva mais fiel da função basal das glândulas salivares e por ser amplamente reconhecido na literatura como o principal indicador de hipofunção salivar. Diferentemente do fluxo salivar estimulado, o FSNE reflete a produção fisiológica espontânea de saliva, estando diretamente relacionado à sensação de umidade da cavidade oral e, conseqüentemente, à percepção clínica de boca seca. Além disso, a redução do fluxo salivar não estimulado representa uma das manifestações mais precoces e relevantes da hipossalivação induzida pela radioterapia em pacientes com câncer de cabeça e pescoço, motivo pelo qual foi adotado como variável principal para avaliação da eficácia da fotobiomodulação terapêutica.

7.2 DESFECHOS SECUNDÁRIOS

Como desfechos secundários, serão avaliados o fluxo salivar estimulado (FSE), a intensidade da xerostomia por meio da Escala Visual Analógica (EVA), a percepção subjetiva da xerostomia por meio do Inventário de Xerostomia (XI) e a qualidade de vida relacionada à xerostomia, avaliada pelo XeQoLS. A inclusão desses desfechos justifica-se pelo fato de que a hipossalivação constitui

um fenômeno multifatorial, cujos impactos ultrapassam a redução do volume de saliva produzido. Embora exista associação entre diminuição do fluxo salivar e xerostomia, essa relação não é absoluta, uma vez que alguns indivíduos podem apresentar importante sensação de boca seca mesmo com valores de fluxo relativamente preservados, enquanto outros apresentam redução objetiva do fluxo sem sintomas proporcionais.

Dessa forma, a avaliação conjunta de medidas objetivas (FSNE e FSE) e subjetivas (EVA, XI e XeQoLS) permitirá uma análise mais abrangente da eficácia da fotobiomodulação, contemplando tanto a recuperação da função glandular quanto sua repercussão sobre os sintomas percebidos pelos pacientes e sua qualidade de vida. Essa abordagem multidimensional possibilitará verificar se eventuais alterações no fluxo salivar são acompanhadas por benefícios clínicos relevantes, proporcionando uma interpretação mais completa dos efeitos da intervenção.

8 ANÁLISE DOS DADOS

Os dados coletados serão digitados e organizados em banco de dados eletrônico no software IBM SPSS Statistics, na versão 20.0, mediante dupla conferência para verificação de consistência e minimização de erros de digitação. Posteriormente, os dados obtidos serão submetidos à análise descritiva, sendo as variáveis quantitativas apresentadas por médias e desvios-padrão ou medianas e intervalos interquartis, conforme sua distribuição, e as variáveis qualitativas descritas por frequências absolutas e relativas.

A normalidade da distribuição das variáveis quantitativas será verificada por meio do teste de Shapiro-Wilk. As características basais dos grupos serão comparadas utilizando os testes estatísticos apropriados para cada tipo de variável, empregando-se o teste t de Student ou o teste de Mann-Whitney para variáveis quantitativas e o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher para variáveis categóricas, quando pertinente.

Considerando que os participantes serão avaliados longitudinalmente em diferentes momentos do estudo, a análise dos desfechos será realizada por meio de modelos lineares mistos (Linear Mixed Models), método apropriado para

medidas repetidas e capaz de considerar a correlação entre as observações obtidas do mesmo indivíduo ao longo do tempo. Nos modelos, serão avaliados os efeitos do grupo de intervenção, do tempo de acompanhamento e da interação entre grupo e tempo, tendo como desfecho primário o fluxo salivar não estimulado (FSNE). Os desfechos secundários, incluindo o fluxo salivar estimulado (FSE), a intensidade da xerostomia avaliada pela Escala Visual Analógica (EVA), o Inventário de Xerostomia (XI) e a qualidade de vida relacionada à xerostomia (XeQoLS), serão analisados utilizando a mesma abordagem estatística, conforme a natureza das variáveis.

Quando identificadas diferenças estatisticamente significativas, serão realizadas comparações múltiplas com os ajustes apropriados. Será adotado nível de significância de 5% ($p < 0,05$), e as análises serão realizadas em software estatístico apropriado, como o IBM SPSS Statistics® ou o R.

9. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O presente projeto de pesquisa será submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Pernambuco (UPE) por meio da Plataforma Brasil, seguindo as diretrizes e normas estabelecidas pela Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, observando ainda as disposições da Norma Operacional CNS nº 001/2013 do Sistema CEP/CONEP.

9.1 REGISTRO DO ENSAIO CLÍNICO

Por se tratar de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado, o presente estudo será registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) antes do início do recrutamento dos participantes, em conformidade com as recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS), do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) e das diretrizes nacionais aplicáveis à condução de pesquisas clínicas envolvendo seres humanos.

O registro tem como finalidade promover a transparência científica, a rastreabilidade metodológica e a divulgação pública das informações essenciais do estudo, incluindo objetivos, delineamento, critérios de elegibilidade,

intervenções, desfechos e cronograma de execução. Após a aprovação ética e a conclusão do processo de registro, o número de identificação do ensaio será informado nos relatórios e publicações científicas decorrentes da pesquisa.

Eventuais alterações relevantes no protocolo de pesquisa após o registro serão devidamente atualizadas na plataforma, garantindo a integridade e a confiabilidade das informações disponibilizadas publicamente.

9.2 GARANTIAS ÉTICAS AOS PARTICIPANTES DA PESQUISA

A participação nesta pesquisa será inteiramente voluntária, sendo condicionada à leitura, compreensão e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), elaborado em conformidade com a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde e demais normativas aplicáveis. Antes da assinatura, todos os participantes receberão informações claras e acessíveis acerca dos objetivos da pesquisa, procedimentos envolvidos, potenciais riscos e benefícios, bem como sobre seus direitos enquanto participantes.

Será garantido ao participante o direito de recusar a participação ou desistir da pesquisa a qualquer momento, sem necessidade de justificativa e sem qualquer prejuízo ao seu atendimento, acompanhamento clínico ou tratamento na instituição onde recebe assistência.

Para assegurar a privacidade e a confidencialidade das informações, cada participante receberá um código numérico de identificação, que será utilizado em todas as fichas de coleta, bancos de dados e amostras biológicas, substituindo qualquer informação nominal. Dessa forma, os dados serão analisados e armazenados de maneira codificada, impossibilitando a identificação direta dos participantes nas etapas de processamento e divulgação dos resultados.

Os documentos contendo informações identificáveis, como o TCLE e a lista de correspondência entre nomes e códigos, serão armazenados separadamente dos bancos de dados da pesquisa, em local seguro, sob responsabilidade do pesquisador responsável e da orientadora, com acesso restrito apenas à equipe autorizada do estudo. Os arquivos eletrônicos serão

protegidos por senha e armazenados em equipamentos institucionais ou mídias digitais seguras, com adoção de medidas destinadas à prevenção de acessos não autorizados, perda ou divulgação indevida das informações.

Os resultados da pesquisa serão apresentados de forma coletiva e anonimizada, em publicações científicas, dissertações, teses e eventos acadêmicos, não sendo divulgada qualquer informação que permita a identificação individual dos participantes.

As amostras de saliva coletadas para esta pesquisa serão identificadas exclusivamente por código numérico, de modo a preservar a confidencialidade dos participantes. A saliva será utilizada apenas para os procedimentos previstos neste estudo, consistindo na mensuração do fluxo salivar estimulado e não estimulado. Após a realização das avaliações e o registro dos dados, as amostras serão descartadas de acordo com as normas institucionais de biossegurança e gerenciamento de resíduos de serviços de saúde vigentes.

9.3 RISCOS E MEDIDAS PROTETIVAS

A presente pesquisa caracteriza-se como um estudo de risco mínimo, uma vez que emprega procedimentos não invasivos ou minimamente invasivos, amplamente utilizados na prática clínica odontológica e respaldados pela literatura científica. Ainda assim, reconhece-se que toda pesquisa envolvendo seres humanos pode apresentar riscos físicos, psicológicos, de desconforto ou relacionados à privacidade das informações, os quais serão devidamente monitorados durante todo o estudo.

Os riscos físicos estão relacionados principalmente à aplicação da fotobiomodulação e à coleta de saliva. A fotobiomodulação é considerada uma terapia segura quando aplicada dentro dos parâmetros recomendados, podendo, eventualmente, ocasionar discreto desconforto local ou sensação transitória durante a aplicação. Para minimizar esses riscos, todos os procedimentos serão realizados por pesquisadores previamente treinados e capacitados, seguindo protocolos padronizados e normas de biossegurança. A aplicação da fotobiomodulação utilizará equipamento regularmente calibrado e registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), respeitando parâmetros considerados seguros na literatura científica. Durante as aplicações, participante

e operador utilizarão óculos de proteção específicos para os comprimentos de onda empregados.

A coleta salivar consiste em procedimento não invasivo, podendo gerar apenas leve desconforto decorrente do tempo de permanência durante a coleta ou da mastigação do agente estimulador utilizado para obtenção do fluxo salivar estimulado. O participante será orientado previamente sobre todas as etapas do procedimento e poderá solicitar interrupção ou pausa a qualquer momento caso apresente desconforto. A coleta será realizada em ambiente adequado, por pesquisador treinado, respeitando o tempo necessário para o procedimento e garantindo o bem-estar do participante durante toda a sua realização.

A aplicação dos instrumentos de pesquisa poderá demandar um tempo prolongado de participação, podendo ocasionar cansaço físico ou mental. Além disso, algumas perguntas relacionadas às condições de saúde, hábitos de vida, aspectos emocionais ou experiências pessoais poderão gerar desconforto, constrangimento ou incômodo momentâneo durante o preenchimento dos questionários. Para minimizar tais riscos, os participantes serão previamente informados sobre os objetivos e procedimentos da pesquisa, bem como sobre o tempo estimado para a aplicação dos instrumentos. A coleta será realizada em ambiente reservado e acolhedor, garantindo privacidade e confidencialidade das informações. O tempo estimado para responder aos questionários é de aproximadamente 10 a 15 minutos. Os participantes poderão solicitar pausas, deixar de responder qualquer pergunta que lhes cause desconforto ou interromper sua participação a qualquer momento, sem qualquer prejuízo. Os pesquisadores permanecerão disponíveis para esclarecimentos e acolhimento durante toda a coleta de dados.

Também poderão ocorrer desconfortos relacionados ao tempo despendido para participação nas avaliações clínicas e retornos programados. Para minimizar tais riscos, os participantes serão previamente informados sobre os objetivos e procedimentos da pesquisa. Além disso, as avaliações serão realizadas em ambiente adequado, garantindo conforto, privacidade e respeito aos participantes.

Existe ainda um risco mínimo de quebra de confidencialidade das informações coletadas, inerente a qualquer pesquisa envolvendo dados pessoais. As informações obtidas serão identificadas apenas por códigos

alfanuméricos, armazenadas em banco de dados protegido por senha e acessíveis exclusivamente à equipe de pesquisa, preservando o sigilo e a confidencialidade.

Caso ocorra qualquer intercorrência relacionada à pesquisa, o participante receberá assistência imediata pela equipe responsável, sendo o evento registrado, acompanhado e conduzido de acordo com as normas institucionais e com a Resolução CNS nº 466/2012. Se houver necessidade, o participante poderá ser encaminhado para atendimento especializado na própria instituição, sem prejuízo de seu tratamento oncológico e sem qualquer ônus decorrente de sua participação na pesquisa. A participação é voluntária, podendo o participante retirar seu consentimento e desistir do estudo a qualquer momento, sem qualquer prejuízo à continuidade de sua assistência ao tratamento.

9.4 BENEFÍCIOS ENVOLVIDOS

Os participantes poderão obter benefícios diretos decorrentes do acompanhamento sistemático de sua função salivar e de suas condições de saúde bucal durante e após a radioterapia, além da possibilidade de receber uma intervenção terapêutica potencialmente capaz de modular a redução do fluxo salivar radioinduzida. Entretanto, não há garantia de benefício clínico individual, uma vez que a eficácia da intervenção constitui precisamente o objeto de investigação desta pesquisa.

Como benefícios indiretos, espera-se que o estudo contribua para o avanço do conhecimento científico acerca da utilização terapêutica da fotobiomodulação em pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia, auxiliando na padronização de protocolos clínicos e na produção de evidências de maior qualidade para o manejo da hipofunção salivar radioinduzida.

Os resultados obtidos poderão subsidiar futuras diretrizes clínicas, favorecer a incorporação de terapias não farmacológicas baseadas em evidências e contribuir para a melhoria da qualidade de vida dessa população. Ao término da pesquisa, os resultados serão divulgados em eventos científicos

e periódicos especializados, preservando-se o anonimato dos participantes, e serão disponibilizados às instituições envolvidas e aos participantes que manifestarem interesse em conhecê-los.

Considerando o princípio do retorno social da pesquisa, os participantes terão acesso às orientações decorrentes das avaliações realizadas durante o estudo e, caso a fotobiomodulação demonstre benefício clínico, as evidências produzidas poderão fundamentar futuras estratégias assistenciais voltadas ao atendimento de pacientes submetidos à radioterapia para câncer de cabeça e pescoço.

10. DIVULGAÇÃO DOS RESULTADOS

A divulgação e a devolutiva dos resultados desta pesquisa serão pautadas pelo compromisso ético e pela transparência, assegurando o retorno do conhecimento gerado tanto para a comunidade acadêmica quanto para a sociedade. No âmbito institucional, o progresso da investigação será registrado na Plataforma Brasil por meio de relatórios parciais e finais, e os achados servirão de base para pesquisas científicas, além de serem submetidos para publicação em periódicos científicos especializados contribuindo para o avanço do conhecimento na área da oncologia e da fotobiomodulação aplicada à Odontologia, conferindo visibilidade à produção técnica da Universidade de Pernambuco. Em todas as formas de divulgação científica, serão observados os princípios da integridade acadêmica, com o devido reconhecimento e atribuição de créditos aos pesquisadores e colaboradores envolvidos no estudo.

Como forma de garantir o retorno dos benefícios à população participante, será disponibilizada uma devolutiva dos principais resultados da pesquisa em linguagem clara, objetiva e acessível, permitindo que os participantes compreendam as conclusões do estudo e sua relevância para a assistência em saúde. Em todas as divulgações, será assegurada a confidencialidade das informações e o anonimato dos participantes, não sendo divulgado qualquer dado que possibilite sua identificação, respeitando rigorosamente o sigilo e o anonimato, em conformidade com a Lei Geral de Proteção de Dados (LGPD), assegurando que o avanço do conhecimento científico ocorra sem prejuízo à privacidade e dignidade dos envolvidos.

No âmbito assistencial, a pesquisa possui potencial para gerar impacto direto sobre os serviços de saúde onde será desenvolvida, uma vez que os resultados poderão fornecer evidências científicas capazes de subsidiar a elaboração de protocolos institucionais para prevenção e manejo da hipossalivação radioinduzida.

Espera-se também que o conhecimento gerado possa subsidiar futuras pesquisas e contribuir para o aperfeiçoamento de protocolos clínicos voltados ao manejo da hipossalivação e da xerostomia induzidas pela radioterapia, beneficiando pacientes e os profissionais de saúde.

11. ORÇAMENTO FINANCEIRO E FONTES DE FINANCIAMENTO

A presente pesquisa será desenvolvida sem financiamento por agência de fomento ou empresa privada. Os custos decorrentes da execução do estudo serão custeados pela pesquisadora responsável e pela equipe de pesquisa, utilizando recursos próprios e apoio institucional do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento Sócio Ambiental da Universidade de Pernambuco através de editais de auxílio à Pesquisa (APQ) internos e externos, quando aplicável.

O orçamento contempla despesas relacionadas à impressão de documentos, aquisição de materiais de consumo, equipamentos de proteção individual, materiais para coleta e armazenamento das amostras biológicas, materiais de escritório, deslocamentos da equipe de pesquisa, processamento e análise dos dados, bem como demais insumos necessários à execução do estudo.

O equipamento de fotobiomodulação utilizado na pesquisa (Twin Laser®, MM Optics) é de propriedade da pesquisadora responsável e será disponibilizado integralmente para a execução do estudo, não gerando custos adicionais para a instituição ou para os participantes. O equipamento encontra-se em condições adequadas de funcionamento, sendo utilizado conforme as especificações do fabricante e as normas de biossegurança aplicáveis.

A participação dos voluntários será inteiramente gratuita, não havendo qualquer ônus financeiro decorrente dos procedimentos da pesquisa. Os participantes também não receberão pagamento ou incentivo financeiro pela sua

participação, em conformidade com os princípios éticos estabelecidos pela Resolução CNS nº 466/2012. Caso seja necessária a realização de deslocamentos exclusivamente relacionados às atividades da pesquisa, distintos daqueles previstos para o tratamento oncológico habitual, será assegurado o ressarcimento das despesas devidamente comprovadas, conforme previsto na legislação ética vigente e de acordo com a disponibilidade institucional.

Não há patrocínio por empresas privadas ou instituições comerciais, inexistindo conflitos de interesse de natureza financeira relacionados ao desenvolvimento desta pesquisa.

ITEM	QUANTIDADE	VALOR UNITÁRIO R\$	VALOR TOTAL R\$
Impressões de documentos	200 folhas	0,20 centavos	R\$ 40,00
Equipamentos de proteção individual (luvas, máscaras e toucas)	1 lote	R\$ 150,00	R\$ 150,00
Proveta, funil e mini funil	1 lote	R\$ 50,00	R\$ 50,00
Tubo de látex para estímulo salivar	5m	R\$4,0	R\$ 20,00
Transporte da equipe de pesquisa	40 deslocamentos	R\$ 20,00	R\$800,00
CUSTO TOTAL	-	-	R\$ 1.060,00

CRONOGRAMA DE EXECUÇÃO

Atividades planejadas para execução do projeto de pesquisa	Meses																							
	06/ 2026	07	08	09	10	11	12	01/ 2027	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	01/ 2028	02			
1) Revisão de literatura	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x									
2) Apreciação pelo comitê de ética em pesquisa	x	x	x																					
3) Registro do Ensaio clínico no REBEC				x																				
4) Treinamento e calibração dos pesquisadores		x	x	x																				
5) Recrutamento dos pacientes				x	x	x																		
6) Coleta de dados e intervenção				x	x	x																		
7) Coleta da saliva				x	x	x	x	x	x															
8) Seguimento longitudinal					x	x	x	x	x	x														
9) Organização do banco de dados						x	x	x	x	x														
10) Relatório parcial								x																
11) Análise estatística dos dados											x													
12) Qualificação da dissertação de mestrado									x															
13) Interpretação dos resultados											x	x												
14) Redação da dissertação/artigo científico												x	x											
15) Relatório parcial															x									
16) Defesa da dissertação de mestrado																	x							
17) Relatório final																								x
18) Revisão para submissão/publicação científica																				x				x

REFERÊNCIAS

ASSY, Z.; BRAND, H. S. A systematic review of the effects of acupuncture on xerostomia and hyposalivation. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 18, n. 1, p. 57, 2018.

BAGLEY, A. F. *et al.* Xerostomia-related quality of life for patients with oropharyngeal carcinoma treated with proton therapy. **Radiotherapy and Oncology**, v. 142, p. 133–139, 2020. DOI: 10.1016/j.radonc.2019.07.012.

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, Seção 1, p. 59, 13 jun. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Carta Circular nº 172, de 20 de abril de 2017. Esclarecimentos referentes à seleção de Área Temática. Brasília, DF, 2017. Disponível em: <https://www.gov.br/conselho-nacional-de-saude/pt-br/atos-normativos/resolucoes/2011/resolucao-cns-no-441.pdf/view>. Acesso em: 15 jun. 2026

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 441, de 12 de maio de 2011. Aprova diretrizes para análise ética de projetos de pesquisa que envolvam armazenamento de material biológico humano ou uso de material armazenado em pesquisas anteriores. Brasília, DF, 2011. Disponível em: <https://www.gov.br/conselho-nacional-de-saude/pt-br/atos-normativos/resolucoes/2011/resolucao-cns-no-441.pdf/view>. Acesso em: 15 jun. 2026.

CHENG, S. C. H. *et al.* Assessment of post-radiotherapy salivary glands. **British Journal of Radiology**, v. 84, n. 1001, p. 393–402, 2011. DOI: 10.1259/bjr/66754762.

CHIARI, S. Photobiomodulation and lasers. **Frontiers of Oral Biology**, v. 18, p. 118–123, 2016.

CHIU, Y.H., *et al.* Radiation-induced swallowing dysfunction in patients with head and neck cancer: a literature review. **Journal of the Formosan Medical Association**, v. 121, n. 1, pt. 1, p. 3-13, 2022.

CORREA, L. *et al.* Photobiomodulation in the parotid and submandibular glands: a Monte Carlo simulation of photon penetration using 525-nm, 660-nm, and 850-nm wavelengths. **Lasers in Medical Science**, v. 40, n. 1, art. 269, 2025. DOI: 10.1007/s10103-025-04507-7.

DIRIX, P. *et al.* The influence of xerostomia after radiotherapy on quality of life: results of a questionnaire in head and neck cancer. **Support Care Cancer**, v. 16, n. 2, p. 171–179, 2008.

GARCIA, M. K., *et al.* Effect of true and sham acupuncture on radiation-induced xerostomia among patients with head and neck cancer: a randomized clinical trial. **JAMA Network Open**, v. 2, n. 12, e1916910, 2019.

GONÇALVES, B. F. T. et al. Adaptação cultural e validação do instrumento Eating Assessment Tool (EAT-10) no Brasil. *CoDAS*, v. 26, n. 5, p. 384-389, 2014.

GONNELLI, F. A. S. et al. Low-level laser for mitigation of low salivary flow rate in head and neck cancer patients undergoing radiochemotherapy: a prospective longitudinal study. **Photomedicine and Laser Surgery**, v. 34, n. 8, p. 326–330, 2016. DOI: 10.1089/pho.2016.4104.

GONZALEZ-ARRIAGADA, W. A., et al. Efficacy of low-level laser therapy as an auxiliary tool for management of acute side effects of head and neck radiotherapy. **Journal of Cosmetic and Laser Therapy**, v. 20, n. 2, p. 117-122, 2018.

HAMBLIN, M. R.; NELSON, S. T.; STRAHAN, J. R. Photobiomodulation and cancer: what is the truth? **Photomedicine and Laser Surgery**, v. 36, n. 5, p. 241–245, 2018.

JASMER, K. J. et al. Radiation-induced salivary gland dysfunction: mechanisms, therapeutics and future directions. **Journal of Clinical Medicine**, v. 9, n. 12, p. 4095, 2020. DOI: 10.3390/jcm9124095.

JELLEMA, A. P., et al. Impact of radiation-induced xerostomia on quality of life after primary radiotherapy among patients with head and neck cancer. **International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics**, v. 69, n. 3, p. 751-760, 2007.

KIELBASSA, A. M. et al. Radiation-related damage to dentition. **Lancet Oncology**, v. 7, n. 4, p. 326-335, abr. 2006.

LE GUEVELOU, J. et al. Assessment and prediction of salivary gland function after head and neck radiotherapy: a systematic review. **Cancer Medicine**, v. 13, n. 24, e70494, 2024. DOI: 10.1002/cam4.70494.

LI, Y. et al. The impact of dose on parotid salivary recovery in head and neck cancer patients treated with radiation therapy. **International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics**, v. 67, n. 3, p. 660–669, 2007. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.09.021.

LIBIK, T. V. et al. Management of cancer therapy-induced oral mucositis pain and xerostomia with extra- and intraoral laser irradiation. **AIP Conference Proceedings**, v. 1882, art. 020044, 2017. DOI: 10.1063/1.5001623.

LOPEZ-GARZON, M. et al. Photobiomodulation for restoring salivary flow after radiotherapy in head and neck cancer: a randomised placebo-controlled trial. **BMC Oral Health**, v. 25, p. 1468, 2025. DOI: 10.1186/s12903-025-06735-3.

LOU, J. et al. Parotid gland radiation dose-xerostomia relationships based on actual delivered dose for nasopharyngeal carcinoma. **Journal of Applied Clinical Medical Physics**, v. 19, n. 3, p. 251-260, 2018.

LOURENÇO, R. S. P. Tradução e validação da Xerostomia – Related Quality of Life Scale (XeQoLS). Repositório da Universidade de Lisboa.

MENDENHALL, W. M. et al. Radiation oncology for head and neck cancer: current standards and future changes. **Oral and Maxillofacial Surgery Clinics**

of North America, v. 31, n. 1, p. 31–38, 2019. DOI: 10.1016/j.coms.2018.08.003.

MERCADANTE, V. *et al.* Interventions for the management of radiotherapy-induced xerostomia and hyposalivation: a systematic review and meta-analysis. **Oral Oncology**, v. 6, n. 6, p. 64-74, 2017.

MERCADANTE, V. *et al.* Salivary Gland Hypofunction and/or Xerostomia Induced by Nonsurgical Cancer Therapies: ISOO/MASCC/ASCO Guideline. **Journal of Clinical Oncology**, v. 39, p. 2825–2843, 2021.

MESIA, R. *et al.* SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer. **Clinical and Translational Oncology**, v. 23, n. 5, p. 913–921, 2021.

MORGAN, H. E.; SHER, D. J. Adaptive radiotherapy for head and neck cancer. **Cancers of the Head & Neck**, v. 5, n. 1, p. 1–9, 2020.

NASCIMENTO, M. L. *et al.* Impact of xerostomia on the quality of life of patients submitted to head and neck radiotherapy. **Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal**, v. 24, p. 770-775, 2019.

OLIVEIRA, S. V. *et al.* The supportive use of photobiomodulation on salivary glands: a narrative review and meta-analysis. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, v. 281, n. 6, p. 3133–3145, 2024. DOI: 10.1007/s00405-023-08425-8.

ORTIZ-COMINO, L. *et al.* Factors influencing quality of life in survivors of head and neck cancer: a preliminary study. **Seminars in Oncology Nursing**, v. 38, n. 4, p. 151256, Aug. 2022.

PALMA, L. F. *et al.* Impact of low-level laser therapy on hyposalivation, salivary pH, and quality of life in head and neck cancer patients post-radiotherapy. **Lasers in Medical Science**, v. 32, n. 4, p. 827–832, 2017. DOI: 10.1007/s10103-017-2180-3.

PLEMONS, J. M. *et al.* Managing xerostomia and salivary gland hypofunction: executive summary of a report from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. **Journal of the American Dental Association**, v. 145, n. 8, p. 867-873, 2014.

PROCTOR, G. B. The physiology of salivary secretion. **Periodontology 2000**, v. 70, n. 1, p. 11-25, 2016.

RIBEIRO, L. N. *et al.* Evaluation of the salivary function of patients in treatment with radiotherapy for head and neck cancer submitted to photobiomodulation. **Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal**, v. 26, e14– e20, 2021.

SALEH, J. *et al.* Effect of low-level laser therapy on radiotherapy-induced hyposalivation and xerostomia: a pilot study. **Photomedicine and Laser Surgery**, v. 32, n. 10, p. 546–552, 2014.

SHUMAN, A. G. *et al.* Predictors of pain among patients with head and neck cancer. **Archives of Otolaryngology– Head & Neck Surgery**, v. 138, n. 12, p. 1147–1154, 2012.

THOMSON, W. M. *et al.* The Xerostomia Inventory: a multi-item approach to measuring dry mouth. **Community Dentistry and Oral Epidemiology**, v. 27, n. 1, p. 1–7, 1999.

VERDONCK-DE LEEUW, I. *et al.* European Head and Neck Society recommendations for head and neck cancer survivorship care. **Oral Oncology**, v. 133, p. 106047, Oct. 2022.

YAMAMOTO, K. *et al.* Protease inhibitor concentrations in the saliva of individuals experiencing oral dryness. **BMC Oral Health**, v. 21, p. 661, 2021.