

Utilização da Terapia com Laser de Baixa Potência para Prevenção de Mucosite Oral: Revisão de Literatura

Low-Power Laser Therapy in the Prevention of Induced Oral Mucositis: Literature Review

Mariana Pereira Rampini¹, Elza Maria de Sá Ferreira², Carlos Gil Ferreira³, Héilton Spíndola Antunes⁴

Resumo

A utilização da quimioterapia e da radioterapia, isoladas ou em conjunto como protocolo para o tratamento oncológico, pode induzir a mucosite oral que é um dos principais efeitos colaterais agudos observados no paciente com câncer. Essa toxicidade surge em média de sete a dez dias após a quimioterapia e a partir da segunda semana de radioterapia. Apesar de ser uma toxicidade estudada há muito tempo, somente recentemente os mecanismos moleculares e celulares começaram a ser desvendados, o que contribuiu para o surgimento de novos protocolos de prevenção. No universo de modalidades terapêuticas estudadas na prevenção da mucosite oral e de inúmeros insucessos, a terapia com o laser de baixa potência se destaca como uma alternativa eficaz na prevenção e no tratamento da mucosite oral, apresentando-se como um tratamento não traumático, de baixo custo e com bons resultados. Diversos estudos randomizados com pacientes submetidos ao transplante de medula óssea e à radioterapia na região de cabeça e pescoço comprovaram a diminuição da incidência de mucosite oral e de dor durante o período de tratamento. O objetivo deste trabalho foi conceituar mucosite e fazer uma revisão de literatura sobre os estudos clínicos que utilizaram o laser de baixa potência para prevenir mucosite oral.

Palavras-chave: Terapia a laser de baixa intensidade; Estomatite; Quimioterapia; Radioterapia

¹Acadêmica do 9º período do Curso de Odontologia da Universidade do Grande Rio (UNIGRANRIO), Aluna de Iniciação Científica do Serviço de Pesquisa Clínica do Instituto Nacional de Câncer (INCA)

²Cirurgiã-dentista, Mestre, Professora colaboradora da Escola de Odontologia da UNIGRANRIO

³Médico, Doutor, Coordenador do Serviço de Pesquisa Clínica do INCA

⁴Cirurgião-dentista, Mestre, Staff do Serviço de Pesquisa Clínica do INCA, Doutorando do Curso de Pós-graduação Stricto Sensu em Oncologia do INCA, Professor do Núcleo Integrado de Estomatologia da Escola de Odontologia da UNIGRANRIO

Endereço para correspondência: Héilton Spíndola Antunes. Serviço de Pesquisa Clínica do INCA. Rua André Cavalcante, nº 37 - 2º andar - Centro - Rio de Janeiro (RJ), Brasil - CEP: 20231-050. *E-mail:* hspindola@inca.gov.br

INTRODUÇÃO

A mucosite oral (MO) é uma das complicações mais comuns e dolorosas induzidas pela radioterapia e/ou quimioterapia, sendo observada com muita frequência nos pacientes submetidos à quimioterapia em altas doses, ao transplante de medula óssea (TMO) e à radioterapia na região de cabeça e pescoço^{1,2}. Dependendo da localização, tipo histológico e estadiamento, a cirurgia, a quimioterapia (QT) e a radioterapia (RT) podem ser utilizadas de forma exclusiva ou combinadas e, dependendo da abordagem terapêutica, um aumento na incidência da MO poderá ser observado³. Fatores como hospitalização prolongada, mudança da microflora oral, uso de antibióticos de largo espectro, titulação positiva para o vírus do herpes simples, infecção dentária preexistente, higiene oral deficiente, dentes fraturados, estado nutricional precário e o hábito de fumar podem contribuir para o aumento da incidência e da severidade das complicações orais^{3,4,5}. Como a cavidade oral possui um grande número de micro-organismos residentes, pode servir como fonte de infecção durante uma mielossupressão severa, agravando as condições clínicas do paciente^{3,5}.

Não existe um consenso sobre a melhor abordagem terapêutica para MO. Os tratamentos são diversificados e buscam atenuar a sintomatologia dolorosa das lesões ou preveni-las. A crioterapia, o laser de baixa potência, antimicrobianos, anti-inflamatórios, citoprotetores, fator de crescimento de granulócitos e macrófagos, fator de crescimento de ceratinócitos e anestésicos locais são citados como agentes profiláticos e ou terapêuticos para a MO. Neste universo, a terapia com laser de baixa potência (TLBP) intraoral se destaca como uma alternativa eficaz na prevenção e no tratamento da MO⁶, pois tem bons resultados, é de baixo custo e não é traumática. Diversos estudos comprovaram a redução da incidência e da dor associada à MO em pacientes que receberam a TLBP⁷⁻¹⁴.

O objetivo deste trabalho foi conceituar mucosite e fazer uma revisão de literatura sobre os estudos clínicos que utilizaram o laser de baixa potência para prevenir mucosite oral.

METODOLOGIA

Realizou-se a revisão de literatura em duas etapas: na primeira foi realizada uma revisão de literatura sobre TLBP e MO (incidência, fisiopatologia e tratamento) e na segunda uma revisão incluindo estudos clínicos que avaliaram a utilização do laser de baixa potência para prevenir MO em pacientes submetidos ao transplante de medula óssea e ao tratamento de tumores de orofaringe, cavidade oral e hipofaringe com radioterapia

e quimioterapia concomitantes. As publicações de casos clínicos não foram aproveitadas. Foram utilizadas as seguintes bases de dados na internet: Medline e Scielo, no período de 1987 a 2008. Os seguintes descritores foram empregados na busca das publicações: *oral mucositis, radiotherapy, chemotherapy, hematopoietic stem cell transplantation, head and neck cancer, low power laser*, mucosite oral, radioterapia, quimioterapia, transplante de medula óssea, câncer de cabeça e pescoço e laser de baixa potência. Respeitando-se o limite de 25 artigos e a cronologia de publicação, na primeira etapa foram recuperados 1 livro e 15 artigos científicos de periódicos nacionais e internacionais sobre laser, incidência, fisiopatologia e tratamentos da mucosite oral. Na segunda etapa, foram recuperados 9 artigos científicos de periódicos internacionais específicos sobre utilização do laser de baixa potência para prevenção de mucosite, sendo 5 sobre transplante de medula óssea, 3 sobre radioterapia na região de cabeça e pescoço e 1 sobre QT em altas doses, que atenderam aos objetivos da revisão. Durante a análise e seleção, foram considerados as informações contidas nos textos, significância estatística, consistência e os dados apresentados pelos autores.

REVISÃO DE LITERATURA

A MO é definida como um processo inflamatório que ocorre na mucosa oral causado pelo tratamento antineoplásico³. Clinicamente consiste na inflamação da mucosa com presença de eritema e edema, progredindo para o desenvolvimento de úlceras e formação de pseudomembrana. As áreas mais afetadas são o assoalho da boca, borda lateral da língua, ventre lingual, mucosa jugal e palato mole^{7,9}. A MO pode gerar importantes complicações, incluindo aumento de infecções sistêmicas, odinofagia intensa, dor intensa ao mastigar, resultando, muitas vezes, na necessidade de interrupção do tratamento e de nutrição enteral ou parenteral⁷.

As úlceras na mucosa servem de porta de entrada para micro-organismos que constituem a flora da cavidade oral, podendo gerar bacteremia e septicemia, principalmente em pacientes com neutropenia⁵. A abordagem odontológica deve ser realizada antes do início do tratamento oncológico, com a finalidade de diminuir o risco de infecções e complicações que possam agravar o estado de saúde do paciente. Esta abordagem inclui: exame dos tecidos moles, dentário e periodontal; radiografia panorâmica, remoção de aparelhos ortodônticos, remoção de cálculo sub e supragengival, remoção de próteses dentárias mal-adaptadas, extrações dentárias de dentes com prognóstico duvidoso, realização de restaurações, instrução de higiene oral e adequação do meio bucal com clorexidina a 0,12%^{3,4,9}.

O aparecimento da MO assim como a sua evolução clínica dependem da resposta individual do paciente ao protocolo utilizado, estando intimamente relacionada à toxicidade oral da QT, dose de radiação acumulada, campo irradiado e associação da RT com a quimioterapia. Pacientes considerados de alto risco são os que realizam protocolos quimioterápicos que resultam em mielossupressão prolongada como os pacientes em condicionamento para transplante de medula óssea, pacientes com leucemias, com tumores gastrintestinais e em pacientes submetidos à RT combinada com QT para tratamento de tumores dos seios maxilares, nasofaringe, orofaringe, hipofaringe, cavidade oral e glândulas salivares. Os considerados de risco moderado, são submetidos a protocolos quimioterápicos que não causam estomatotoxicidade e os considerados de baixo risco são os submetidos a protocolos com mielossupressão leve. A MO surge, em média de 7 a 10 dias após a QT e a partir da segunda semana de radioterapia^{3,4,5}.

FISIOPATOLOGIA DA MUCOSITE ORAL

Historicamente a MO sempre foi vista como um evento mediado pelo epitélio, causado por efeitos tóxicos não específicos da QT e RT na divisão celular. Acreditou-se durante muito tempo que somente a agressão direta da QT e RT na divisão das células epiteliais diminuía a capacidade de renovação celular, resultando na morte celular, atrofia epitelial e conseqüentemente ulceração. Esta linha de raciocínio que dominou os meios acadêmicos não foi capaz de explicar os eventos que foram descobertos em outras células e na matriz extracelular na submucosa.

Atualmente, entende-se que a MO não é um processo tão simples como sempre se acreditou, muito menos limitado ao epitélio. Sonis *et al.*¹⁵ referem que, ao microscópio eletrônico, foram observadas evidências morfológicas como danos no endotélio e no tecido conjuntivo antes de serem observados danos epiteliais na mucosa oral irradiada, sugerindo que a agressão aos tecidos mais profundos ocorre precocemente no desenvolvimento da MO.

Segundo Sonis⁵, a MO pode ser dividida em cinco estágios biológicos: iniciação, dano primário, sinal de amplificação, ulceração e cicatrização, os quais serão descritos abaixo:

1- Iniciação

O estágio inicial de agressão aos tecidos ocorre rapidamente com a administração da RT e/ou QT, acarretando a destruição ao nível do DNA ou não. A lesão no DNA pode ocorrer diretamente como resultado da agressão às células da camada basal do epitélio e da submucosa ou indiretamente através das espécies

reativas de oxigênio (ROS) que são produzidas simultaneamente. Embora a mucosa pareça estar absolutamente normal nesse estágio, a cascata de eventos iniciada na submucosa resultará na destruição da mucosa.

2-Dano primário

O DNA lesionado irá ativar algumas vias de transduções que ativam a transcrição de fatores como p53 e fator nuclear kapa-beta (NF-κB) que conseqüentemente estimula a produção de citocinas pró-inflamatórias, incluindo TNF-α, IL-1β e IL-6. A presença dessas proteínas agride precocemente o tecido conjuntivo, o endotélio e reduz a oxigenação epitelial, culminando com a morte das células basais do epitélio e com a injúria tecidual.

3-Sinal de amplificação

Como conseqüência da ativação inicial dos fatores de transcrição, uma grande quantidade de proteínas biologicamente ativadas atinge a submucosa. Nesse grupo de proteínas, são encontradas as citocinas pró-inflamatórias que não só agridem o tecido, mas proporcionam um feedback positivo para amplificar os danos iniciais causados pelas QT e RT.

4-Ulceração

Aproximadamente dez dias após a administração de quimioterapia estomatotóxica, ou acúmulo de doses de radioterapia a partir de 30Gy, ocorre a desintegração e a ulceração do epitélio. A colonização das úlceras por bactérias, que habitam a cavidade oral, estimulam a produção de outras citocinas pró-inflamatórias. A úlcera pode conter fibrina e exsudato com bactérias, que é referido como uma pseudomembrana.

5-Cicatrização

A cicatrização espontânea ocorre em aproximadamente três semanas após o término da radioterapia ou da quimioterapia. A migração do epitélio para margem da lesão ocorrerá em conseqüência aos sinais das células mesenquimais e da matriz extracelular, os quais determinarão a proliferação, migração e diferenciação celular.

AVALIAÇÃO DA MUCOSITE ORAL

O paciente com MO deve ser avaliado minuciosamente para que possam ser definidos o grau de toxicidade e a terapêutica adequada. As escalas mais utilizadas para avaliação das manifestações clínicas da MO são a do *National Cancer Institute (NCI)* e a do *Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)* que foram elaboradas para avaliar, de forma global, a estomatotoxicidade dos diversos tratamentos oncológicos e derivam da escala da Organização Mundial da Saúde (OMS). Essas escalas são

de fácil aplicabilidade e podem ser utilizadas na clínica diária e em estudos clínicos¹⁵ (Quadro 1).

INCIDÊNCIA DA MUCOSITE ORAL

Como já citado anteriormente, a incidência da MO varia de acordo com o protocolo utilizado, ou seja, tipo de quimioterapia, sua dosagem, região atingida pela radioterapia e a dosagem acumulada. Algumas drogas como 5-FU, cisplatina e melfalano que têm potencial de estomatoxicidade estão associadas à toxicidade endotelial. O tecido conjuntivo também é alvo tanto da RT quanto da QT, incluindo quimioterápicos como Etoposido, Ara-C e Melfalano que são capazes de induzir, de forma aguda, a apoptose dos fibroblastos⁵.

Sonis *et al.*¹⁵ citam como risco de MO graus 3 e 4 os seguintes protocolos: Antraciclina + Docetaxel + 5-FU = 66%; Docetaxel + 5-FU = 46%; Paclitaxel + 5-FU + RT = 75%; Paclitaxel + Platina + RT = 60%; Docetaxel + Platina + 5-FU = 43%; Paclitaxel + Platina + 5-FU = 27%.

Antunes *et al.*⁹ referem que, em pacientes que receberam TMO autólogo ou alogênico (grupo placebo),

68,4% apresentaram MO graus 3 e 4 e 31,6% MO graus 1 e 2 ($p < 0,001$).

Trotti *et al.*¹⁶ revisaram 33 estudos, níveis de evidência I e II, com 6.181 pacientes e referiram que a incidência de MO, em qualquer grau, nos pacientes submetidos à RT exclusiva, RT hiperfracionada, RT associada à QT (platina e 5-FU), para tratamento de neoplasia maligna de orofaringe, hipofaringe e laringe foi de 97%, 100% e 89%, respectivamente, e MO nos graus 3 e 4 de 34%, 57% e 43%. Cita que desses pacientes 16% foram internados e que o tempo para cicatrização da lesão foi em média de 39 dias.

A avaliação preditiva da incidência de MO é importante para o acompanhamento do paciente, pois o profissional pode direcionar o tratamento preventivo assim como prevenir episódios de bacteremia oriundos da cavidade oral.

TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL

Os métodos profiláticos e terapêuticos propostos para o tratamento de MO consistem de aplicações tópicas e sistêmicas.

Quadro 1. Comparação das escalas de mucosite

Escola	Toxicidade	Grau 0	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	Grau 5
WHO	Mucosite oral	Sem alteração	Eritema	Eritema e úlcera A dieta sólida é tolerada	Eritema e úlcera Somente a dieta líquida é tolerada	Eritema e úlcera O paciente não consegue se alimentar	-----
NCI-CTC	Mucosite orofaríngea induzida por QT	Sem alteração	Eritema, úlcera indolor	Eritema com dor, edema ou úlcera O paciente consegue se alimentar	Eritema com dor, edema ou úlcera, Requer hidratação	Úlceração severa Requer nutrição parenteral ou enteral ou intubação profilática	Morte relacionada à MO
NCI-CTC	Mucosite orofaríngea induzida associada ao TMO	Sem alteração	Eritema, úlcera indolor	Eritema com dor, edema ou úlcera O paciente consegue se alimentar	Eritema com dor, edema ou úlcera Requer hidratação ou nutrição parenteral	Úlceração severa Requer intubação profilática ou resulta em pneumonia por aspiração	Morte relacionada à MO
NCI-CTC	Mucosite orofaríngea induzida associada RT	Sem alteração	Eritema, úlcera indolor	Eritema com dor, edema ou úlcera O paciente consegue se alimentar	Reação com Pseudomembrana	Necrose e/ou ulceração profunda ou sangramento não induzido por trauma Necessita de nutrição enteral ou parenteral	Morte relacionada à MO
RTOG	Mucosite oral aguda causada por RT	Sem alteração	Dor branda Não requer analgésico	Apresenta áreas de úlceras com sangramento Requer analgésicos	Úlceras confluentes Requer uso de narcóticos	Úlceração, hemorragia ou necrose	-----

WHO: World Health Organization; NCI-CTC: National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria; IV: intravenously; TMO: transplante de medula óssea; RTOG: Radiation Therapy Oncology Group; QT: quimioterapia; RT: radioterapia
Sonis, *et al.*¹⁵

Quadro 2. Agentes com evidência científica insuficiente para prevenir ou tratar MO

Agente	Objetivo
Adesivos à base de cianocrilatos	Tratamento da dor
Alginato de sódio	Tratamento
Amifostina	Prevenção
Análogos da Prostaglandina E ₂	Prevenção e tratamento
Antiácidos e protetores de mucosa	Tratamento da dor
Anti-inflamatórios não esteroidais	Tratamento
Azelastina	Prevenção
Camomila	Prevenção e Tratamento
Claritromicina	Prevenção
Clindamicina	Tratamento
Clorexidina	Prevenção
Creme de tretinoína 0,1%	Tratamento
Esteroides	Tratamento
Fatores de crescimento (G-CSF e GM-CSF)	Prevenção e tratamento
Gelclair	Tratamento
Imunoglobulinas	Prevenção
Nitrato de prata	Tratamento
Pilorcapina	Prevenção e tratamento
Polaprezina	Prevenção
Polimixina+tobramicina+anfotericina (PTA)	Tratamento
Polivinilpirrolidona iodo 10% (PVPi)	Prevenção
Traumeed S	Tratamento

Rubeinstein, *et al.*¹

Köstler¹⁷, em extensa revisão de 139 artigos, concluiu que, apesar do uso em grande escala, não existe suporte científico para a indicação do uso do sucralfato, misoprosol, pentoxifilina, uridina e alopurinol para prevenir MO.

A *Multinational Association of Supportive Care Cancer (MASCC)* através da *International Society of Oral Oncology (ISOO)* realizou uma revisão de literatura entre janeiro de 1966 e maio de 2002, sobre MO (tratamento, patogênese, epidemiologia e escalas de avaliação) e recomendou tratamentos com alto nível de evidência científica¹. Nesta revisão, os autores referem que a benzidamina sob a forma de bochechos é indicada para prevenir mucosite em pacientes submetidos à radioterapia na região de cabeça e pescoço (nível de evidência I; grau de recomendação A); a crioterapia é indicada em pacientes submetidos à infusão de 5-FU em bólus (nível de evidência II; grau de recomendação A) e o laser de baixa potência é indicado para prevenir MO em pacientes submetidos à QT, incluindo TMO (nível de evidência II; grau de recomendação B).

As preparações tópicas que são comumente usadas paliativamente para o alívio da dor e para tratar a MO, como lidocaína, benzocaína, leite de magnésia, kaolin, pectina e difenidramina entre outros, não têm suporte científico para o seu uso. Devido à absorção da lidocaína pela superfície da mucosa ulcerada, essas misturas

requerem novos estudos para determinar sua toxicidade e eficácia¹. A MASCC/ ISOO fez nova revisão de junho 2002 até maio de 2005 e cita resultados animadores com o uso do fator 1 de crescimento de ceratinócitos humanos recombinante (rhuKGF-1, palifermin) para prevenir MO em pacientes submetidos ao TMO autólogo¹⁸.

É importante lembrar que os antissépticos tópicos devem ser usados para prevenção da placa dental. Antifúngicos, antivirais e antibacterianos devem ser prescritos de acordo com suas respectivas indicações e não para prevenir MO. Os tratamentos que não foram recomendados pela ISOO estão relacionados no quadro 2.

LASER DE BAIXA POTÊNCIA

Com o passar dos anos, evidências clínicas e laboratoriais têm sido acumuladas dando suporte ao uso do laser de baixa potência. O uso terapêutico do laser de baixa potência tem sido eficaz na tentativa de reduzir a incidência de MO e fatores associados à dor em pacientes que receberam altas doses de RT e/ou QT¹⁰.

Estudos laboratoriais referem que os mecanismos primários e secundários da radiação laser, sobre as células, emitida da região do vermelho visível ao infravermelho próximo, ocorrem na mitocôndria pela excitação dos componentes da cadeia respiratória, aumentando o seu metabolismo¹⁹⁻²¹.

Alguns mecanismos primários de ação ocorrem como resultado da fotoexcitação de estados eletrônicos como mudança do estado redox dos componentes da cadeia respiratória, liberação de óxido nítrico (ON) do centro catalítico do citocromo c oxidase (reação redox), formação de oxigênio singleto, aquecimento transitório local de cromóforos absorvedores e aumento subsequente da produção do ânion superóxido (geração de espécies reativas de oxigênio-ROS). Após a estimulação dos fotorreceptores, ocorre uma cascata de reações bioquímicas na célula, que não precisa de posterior ativação da luz, sendo observadas a transdução do sinal e cadeias de amplificação²⁰.

Observa-se que uma variação buscando oxidação é associada à estimulação da vitalidade celular e uma variação buscando redução é ligada à inibição. Células com o pH mais baixo do que o normal (estado redox alterado na direção da redução) são consideradas mais sensíveis à ação estimuladora da luz do que aquelas com parâmetros próximos do padrão da normalidade. A transdução e amplificação do fotossinal na célula conduziriam a uma cascata de reações ligadas a alterações nos parâmetros da homeostase celular, resultando em um aumento do metabolismo celular e síntese de colágeno mais acentuada em fibroblastos^{20,21}.

Segundo Karu²¹, a regulação da cadeia respiratória é dividida em três fases:

1ª fase: inicia-se pelo controle do fotorreceptor sobre o nível de ATP intracelular já que pequenas mudanças nos seus níveis podem significar alterações no metabolismo. Embora, em muitos casos, a regulação da homeostasia da cadeia de oxirredução pode ser mais importante que o ATP.

2ª e 3ª fases: a regulação das fases é feita através da célula em oxirredução. Este meio envolve transcrição de fatores da cadeia de oxirredução ou cascata de homeostasia celular da via citoplasmática da membrana celular para o núcleo.

Alexandratou²², utilizando microscópio confocal, observou que o fibroblasto após irradiação com laser de 647 nm apresenta um aumento no potencial da membrana mitocondrial, alcalinização celular e produção de ROS. Zhang²³ avaliou a expressão gênica de fibroblastos humanos com a técnica de cDNA *microarray* após irradiação com laser de baixa potência (LBP) com comprimento de onda de 628 nm e descreveu que a mesma pode afetar 111 genes agrupados em dez categorias de acordo com suas funções. Das dez categorias de genes, sete estão diretamente ou indiretamente envolvidas com a proliferação de fibroblastos, como por exemplo:

- Genes relacionados à proliferação celular: a irradiação com LBP, 628 nm, estimula o crescimento celular diretamente através da regulação de genes relacionados

com a proliferação celular, como o p38 MAPK (proteína quinase ativada por mitógeno) e PDGF (fator de crescimento derivado de plaquetas) e indiretamente através da regulação de genes responsáveis pela migração e remodelação celular, síntese e reparo de DNA, canais de íons, potencial de membrana e metabolismo celular. A estimulação do PDGF também pode aumentar a secreção do β -PDGFR (fator de crescimento das células endoteliais) o que pode ser considerado a base para o início do aumento da microcirculação no local da irradiação.

- Genes relacionados com atividade antioxidante: dois genes relacionados à atividade antioxidante são ativados após a irradiação com laser de baixa potência, como a selenoproteína W e a proteína antioxidante 1 (ATX 1).

- Genes relacionados à apoptose ou à resposta ao estresse: após a irradiação com o laser de baixa potência foi observada uma supressão de genes, incluindo: heat shock 70 kDa protein 1 A, stress-induced phosphoprotein 1, caspase 6 e ativação da JAK binding protein.

- Genes relacionados ao metabolismo: NADH dehydrogenase (ubiquinone) 1 beta subcomplex, 2, Electron-transfer-flavoprotein, beta polypeptide, ATP synthase, H₂ transporting, mitochondrial F0 complex, subunit d são ativados após a irradiação com laser de baixa potência.

- Genes relacionados à síntese e reparo de DNA: N-methylpurine-DNA glycosylase, Adenine phosphoribosyltransferase, Nudix (nucleoside diphosphate linked moiety X)-type motif 1 são ativados após a irradiação com laser de baixa potência.

A irradiação do fibroblasto com o laser de baixa potência estimula o seu crescimento diretamente através da regulação da expressão de genes relacionados à proliferação celular ou indiretamente através da regulação da expressão de genes relacionados com a migração e remodelação celular, síntese e reparo de DNA, canais iônicos e potencial de membrana e metabolismo celular. Esses eventos contribuem para a cicatrização das úlceras, através do aumento da síntese de colágeno, da microcirculação e da supressão da apoptose²³.

Atualmente, ao comparar os resultados dos estudos laboratoriais de Karu,¹⁹⁻²¹ Alexandratou²² e Zhang²³ com os resultados obtidos pelos estudos clínicos em oncologia que demonstram bons resultados com a TLBP na redução da incidência, severidade da MO e da dor, pode-se compreender melhor como ocorrem a proteção e a reparação do tecido.

LASER: ESTUDOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS COM PACIENTES SUBMETIDOS À RADIOTERAPIA

Bensadoun *et al.*¹⁰ realizaram um estudo prospectivo randomizado duplo-cego, em 30 pacientes, com diagnóstico de carcinoma de células escamosas (CEC)

de orofaringe, hipofaringe e cavidade oral, tratados com 65 Gy. A TLBP de He-Ne (632,8nm, 60mW, 2J/cm²) foi aplicada diariamente, preventivamente, durante sete semanas, cinco dias por semana, antes da sessão de radioterapia. Foram irradiados 9 pontos de 1cm²: 2 pontos no triângulo retromolar direito, 2 pontos no triângulo retromolar esquerdo, 3 pontos no palato mole, 1 ponto no pilar anterior direito e 1 ponto no pilar anterior esquerdo. Todos os pacientes (100%) desenvolveram mucosite em algum grau sendo que um paciente do grupo tratado apresentou apenas eritema (grau I). Tanto a severidade da mucosite quanto a intensidade da dor foram significativamente menores nos pacientes submetidos à laserterapia. Segundo o autor, a laserterapia foi eficaz para prevenção e tratamento da mucosite, reduzindo o pico da dor e melhorando a capacidade de ingestão. Este estudo utilizou a escala de avaliação de mucosite da OMS.

Arun-Maiya *et al.*¹¹, em estudo randomizado e controlado, também constataram melhora significativa na severidade da mucosite, com o uso da TLBP de He-Ne (632,8nm, 10mW, 1,8J/cm²), como técnica de prevenção e tratamento, em 50 pacientes com CEC na cavidade oral, tratados com 66Gy, 33 frações, cinco dias por semana. Os pacientes do grupo controle foram tratados com analgésicos orais e aplicações de anestésicos tópicos e povidine durante o curso da radioterapia. As áreas irradiadas foram: mucosa jugal, palato mole e parte anterior das tonsilas. As análises mostraram diferenças significativas na incidência de dor e MO entre os grupos. A média de dor no grupo de estudo mostra decréscimo ($2,6 \pm 0,64$) quando comparado ao grupo controle ($6,68 \pm 1,44$). No grupo laser, 18 pacientes desenvolveram MO grau 1 e 7 pacientes grau 2. No grupo-controle, 14 pacientes desenvolveram MO grau 3 e 11 pacientes MO grau 4. Este estudo também utilizou a escala de avaliação de mucosite da OMS.

Arora *et al.*¹², em estudo controlado, dividiu os pacientes em grupo I (laser) e grupo II (controle). Utilizou a TLBP de He-Ne (632,8nm, 10mW, 1,8J/cm²), como técnica de prevenção de MO, em 24 pacientes com CEC na cavidade oral, tratados com 66Gy em 33 frações, cinco dias por semana. Nos primeiros oito dias, os pacientes do grupo laser receberam TLBP pulsado a 10Hz por cinco minutos e nos 25 dias restantes aplicação pontual. As áreas irradiadas foram: mucosa jugal, dorso e ventre da língua, mucosa labial, assoalho bucal e palato. As análises mostraram que não houve diferença significativa em relação ao consumo de analgésicos e na incidência de MO grau 3 entre os grupos (grupo I = 53,8% e grupo II = 45,5). Este estudo utilizou a escala de avaliação de mucosite da RTOG.

LASER: ESTUDOS CLÍNICOS COM PACIENTES SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

Barasch *et al.*⁷ conduziram um estudo duplo-cego, buscando validar o uso da TLBP de He-Ne (632,8nm, 25mW e 1,0J/cm²) preventiva do D -1 até o D +3, em 22 pacientes submetidos ao TMO (21 pacientes TMO autólogo e 1 paciente TMO alogênico HLA idêntico). Durante o estudo, os pacientes do grupo laser receberam tratamento unilateral, na região de mucosa jugal, mucosa labial, borda e ventre lingual, assoalho bucal e palato mole. O outro lado da cavidade oral foi utilizado como controle. Ocorreu diminuição da severidade da mucosite oral, embora todos os pacientes tenham desenvolvido úlceras bilaterais. Todos os pacientes (100%) relataram dor grau oito pela escala analógica visual. Neste estudo, a TLBP foi considerada bem tolerada pelos pacientes e a sua aplicação responsável pela redução da severidade de MO nos pacientes submetidos ao TMO.

No estudo duplo-cego realizado por Cowen *et al.*¹⁴, 30 pacientes que receberam TMO autólogo foram tratados com laser He-Ne (632,8nm, 60mW e 1,5J/cm²) preventivo do D -5 até o D -1 em 57 pacientes. Foram irradiadas cinco áreas distintas: mucosa jugal, mucosa labial, ventre e borda lateral da língua e assoalho bucal. Cada área foi irradiada em 15 pontos durante 10s por ponto. Os resultados mostraram redução da intensidade, severidade e duração da mucosite, além da diminuição na duração da dor e da administração de morfina. Por outro lado, todos os pacientes (100%) desenvolveram úlceras e as áreas mais afetadas em frequência foram a língua, mucosa jugal, gengiva e lábios, respectivamente. A melhora de incidência de úlcera para o grupo tratado com laser foi de 46,1% para os lábios, 40,9% para a gengiva, 36,2% para a mucosa jugal e 27,1% para a língua. Este estudo utilizou a escala de Walsh para avaliação de mucosite oral.

Antunes *et al.*⁹ promoveram um estudo randomizado, cego e controlado em 38 pacientes submetidos ao TMO (28 alogênicos e 10 autólogos) que receberam TLBP InGaAlP (660nm, 50mW e 4J/cm²) diariamente do D-7 até a recuperação medular, objetivando a prevenção da MO e a redução da dor associada à MO. Utilizou-se para todos os pacientes fluconazol e aciclovir do D-2 até a recuperação medular. Foram irradiados os lábios inferior e superior, mucosa jugal, dorso, ventre e lateral de língua; assoalho de boca e palato mole. A avaliação do paciente e o laser preventivo foram realizados diariamente. O potencial do laser na prevenção e no tratamento da mucosite foi constatado, pois, no grupo tratado, 12 pacientes não tiveram úlceras na cavidade oral (MO graus 0 e 1), 6 pacientes desenvolveram MO grau 2 e somente 1 paciente desenvolveu MO grau 4, se contrapondo a 13 pacientes do grupo controle que desenvolveram MO graus 3 e 4, 4 pacientes grau 2 e 2

pacientes grau 1. Este estudo utilizou a escala de avaliação de mucosite da OMS e a escala de Sonis²⁴ (OMAS).

Schubert *et al.*⁸ realizaram um estudo randomizado, duplo-cego e controlado com TLBP em 70 pacientes submetidos ao TMO, sendo 8 autólogos e 62 alogênicos. O estudo consistiu na comparação de dois lasers de GaAlAs com diferentes níveis de intensidade, 650nm (40mW) e 780nm (60mW) na densidade de 2J/cm², na prevenção de MO do D -7 ao D +2. Os pacientes receberam antifúngico e antibacteriano profiláticos. Durante a sessão do laser, seis áreas foram tratadas: mucosa labial inferior, mucosa jugal direita e esquerda, borda lateral da língua direita e esquerda e ventre lingual. Os pacientes foram avaliados nos dias 0, 4, 7, 11, 14, 18, e 21. Foi constatado que nos pacientes do grupo placebo a MO surgiu precocemente e com uma maior severidade do que nos pacientes do grupo laser. Os resultados obtidos foram: no grupo placebo, 24,3 ± 2,9; grupo laser 780nm, 16,7 ± 2,9; grupo laser 650nm, 20,6 ± 2,9. Segundo o autor, a MO graus 3 e 4 (OMS) equivalem a OMI >25.

Jaguar *et al.*¹³ promoveram um estudo comparativo entre dois grupos de pacientes submetidos ao transplante de medula óssea: grupo L+, 24 pacientes (21 autólogos e 3 alogênicos) que receberam aplicação profilática da TLBP e o grupo L- (controle histórico), 25 pacientes (23 autólogos e 2 alogênicos) que não receberam a aplicação profilática. Foi utilizado um diodo laser GaAlAs (660nm, 10mW e 2,5 J/cm²). Foram irradiados quatro sítios anatômicos da mucosa oral: mucosa jugal direita e esquerda; mucosa labial superior e inferior; borda lateral da língua, ventre lingual e assoalho bucal. A aplicação do laser preventivo ocorreu desde o início do condicionamento até o D +2; e a avaliação do paciente foi realizada a partir do início do condicionamento até o D +30. Todos os pacientes do grupo L+ fizeram crioterapia intraoral cinco minutos antes da QT e continuaram por mais 30 minutos. Os resultados obtidos foram: grupo L+ 50% apresentou MO graus 3/4; grupo L- 84% apresentou MO graus 3/4. Embora a diferença entre os dois grupos não tenha sido estatisticamente significativa, foi constatada redução na incidência de MO, no tempo da dor oral e diminuição do consumo de morfina, nos pacientes tratados com laser de baixa potência. Este estudo utilizou a escala de avaliação de mucosite da OMS.

LASER: ESTUDO CLÍNICO COM PACIENTES SUBMETIDOS À QT EM ALTAS DOSES

Cruz *et al.*²⁵ realizaram um estudo randomizado com 60 pacientes com idade entre 3 e 18 anos divididos em grupo laser (n=29) e controle (n=31), submetidos ao TMO, ICE (ifosfamida, carboplatina, etoposido, irinotecan) e metotrexate =1g/m² (tumores sólidos,

linfomas e leucemias). Foi utilizado um diodo laser de GaAlAs (780nm, 60mW e 4 J/cm²) e foram irradiadas cinco áreas anatômicas da mucosa oral: mucosa jugal, mucosa labial, borda lateral da língua, palato mole e ventre lingual. A TLBP foi iniciada no dia da infusão da QT e durante cinco dias consecutivos.

Os pacientes foram avaliados no D1, D8 e D15, no D8 foi observada MO grau 2 em 5 pacientes no grupo laser e em 1 do grupo controle; MO grau 3 em 2 pacientes do grupo laser e 1 paciente do grupo-controle. No D15, foi observada MO grau 2 em 4 pacientes do grupo laser e em 1 paciente do grupo controle; MO grau 3 em 2 pacientes do grupo laser e em 3 pacientes do grupo controle. A incidência de mucosite oral foi baixa em ambos os grupos, não sendo observada diferença estatisticamente significativa. Este estudo utilizou a escala de avaliação de mucosite da RTOG.

Apesar da diferença de protocolos, em todos os estudos clínicos que utilizaram a TLBP preventivamente em adultos, observou-se que houve redução da incidência e severidade da MO. No único estudo realizado em crianças, não foi observada diferença entre os grupos, porém em relação ao protocolo de quimioterapia foi o grupo de pacientes mais heterogêneo.

CONCLUSÃO

Foram analisados artigos originais, revisões e meta-análises sobre laser de baixa potência e MO durante o tratamento oncológico e suas consequências, buscando medidas de prevenção e tratamento.

Apesar dos inúmeros trabalhos publicados sobre prevenção de MO, poucos apresentam evidência científica para serem aproveitados na prática clínica como a benzidamina, a crioterapia, a palifermina e o laser de baixa potência. Os demais medicamentos pesquisados não têm suporte científico para serem usados com os protocolos que foram estudados, restando a opção de novas pesquisas com protocolos diferentes ou com novos produtos.

Em atenção ao uso do laser em oncologia, parâmetros como período de início e término da aplicação do laser, potência do equipamento, comprimento de onda, densidade de energia, área da fibra ótica e frequência da aplicação são fatores que influenciam no resultado do tratamento, o que pode explicar os diferentes resultados encontrados nos artigos selecionados.

Apesar do pequeno número de estudos e da diferença de metodologia empregada nos estudos citados que utilizaram o laser, observou-se redução da morbidade nos pacientes tratados quando comparados com os pacientes controles (simulação) com consequente melhora da qualidade de vida em todos os resultados.

O investimento para compra de um aparelho de laser

de baixa potência é relativamente baixo em face da redução da morbidade. No entanto, um potencial limitante é a falta de capacitação do cirurgião-dentista. Faz-se necessário um investimento em recursos humanos, preparando o cirurgião-dentista para o atendimento ao paciente oncológico e dentro deste universo instruí-lo a manusear o aparelho citado, entre outros.

Conclui-se que, dessa forma, a terapia com o laser de baixa potência para prevenção de MO nos pacientes oncológicos se apresenta como uma opção viável, de baixo custo e sem efeitos colaterais.

Declaração de conflito de interesses: nada a declarar.

REFERÊNCIAS

- Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert MM, Keefe D, McGuire D, Epstein J, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral gastrointestinal mucositis. *Cancer*. 2004;100 Suppl 9: S2026- 46.
- Jham BC, Freire ARS. Oral complications of radiotherapy in the head and neck. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2006;72(5);704-8.
- Antunes HS, Crelier AC, Matos VD, Mayhe R, Pinheiro CT, Pereira MA, et al. Como o cirurgião-dentista deve atender o paciente oncológico? *Rev Int Estomatol*. 2004;1(1):30-8.
- Barker GJ. Current practices in the oral management of the patients undergoing chemotherapy or bone marrow transplantation. *Support Care Cancer* 1999;7(1):17-20.
- Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(4):277-84.
- Bensadoun JR. Low level laser therapy (LLLT): A new paradigm in the management of cancer therapy-induced mucositis? *Indian J Med Res*. 2006;124(4):375-8. Comment on: *Indian J Med Res*. 2006;124(4):399-402.
- Barasch A, Peterson DE, Tanzer JM, D'Ambrosio JA, Nuki K, Schubert MM, et al. Helio-neon laser effects on conditioning-induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients. *Cancer*. 1995;76(12):2550-6.
- Schubert MM, Eduardo PF, Guthrie KA, Franquin JC, Bensadoun RJ, Migliorati CA, et al. A phase III randomized double-blind placebo-controlled clinical trial to determine the efficacy of low level laser therapy for the prevention of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation. *Support Care Cancer*. 2007;15(10):1145-54. Epub 2007 Mar 29.
- Antunes HS, de Azevedo AM, Bouzas LFS, Adão CAE, Pinheiro CT, Ferreira CG, et al. Low power laser in the prevention of induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients: a randomized trial. *Blood*. 2007;109(5):2250-5. Epub 2006 Oct 19.
- Bensadoun RJ, Franquin JC, Ciais G, Darcorurt V, Schubert MM, Viot M, et al. Low-energy He-Ne laser in the prevention of radiation-induced mucositis: a multicenter phase III randomized study in patients with head and neck cancer. *Support Care Cancer*. 1999;7(4):244-52. Comment in: *Support Care Cancer*. 1999;7(4):217-8.
- Arun Maiya G, Sagar MS, Fernandes D. Effect of low helium-neon (He-Ne) laser therapy in the prevention e treatment of radiation-induced mucositis in head e neck cancer patients. *Indian J Med Res*. 2006;124(4):399-402. Comment in: *Indian J Med Res*. 2006;124(4):375-8.
- Arora H, Pai KM, Maiya A, Vidyasagar MS, Rajeev A. Efficacy of He-Ne laser in the prevention and treatment of radiotherapy-induced oral mucositis in oral cancer patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Oral Endod*. 2008;105(2):180-6.
- Jaguar GC, Prado JD, Nishimoto IN, Pinheiro MC, de Castro DO Jr, da Cruz Perez DE, Alves FA. Low-energy laser therapy for prevention of oral mucositis in hematopoietic stem cell transplantation. *Oral Dis*. 2007;13(6):538-43.
- Cowen D, Tardeu C, Schubert M, Peterson D, Resbeut M, Faucher C, et al. Low energy Helion-neon laser in the prevention oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplantation: results of a double blind randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;38(4):697-703.
- Sonis ST, Elting LS, Keef D, Peterson DE, Schubert MM, Jensen MH, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury. *Cancer*. 2004;100 Suppl 9:S1995-2025.
- Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, Gwede CK, et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother Oncol*. 2003;66(3):253-62.
- Köstler WJ, Hejna M, Wenzel C, Zielinski CC. Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. *CA Cancer J Clin*. 2001;51(5):290-315.
- Bültzingslöwen I, Brennan MT, Spijkervet FKL, Logan R, Stringer A, Raber-Durlacher JE, et al. Growth factors and cytokines in the prevention and treatment of oral and gastrointestinal mucositis. *Support Care Cancer*. 2006;14(6):519-27.
- Karu T. Primary and secondary mechanisms of action of visible to near-IR radiation on cells. *J Photochem Photobiol B*. 1999;49(1):1-17.
- Karu T, Pyatibrat L, Kalendo G. Photobiological modulation of cell attachment via cytochrome c oxidase. *Photochem Photobiol Sci*. 2004;3:211-6.
- Karu T. How the cellular signaling works? In: Karu T. Ten lectures on basic science of laser phototherapy. Grängesberg:

- Prima Books; 2007. cap. 7. p. 195-223.
22. Alexandratou E, Yova D, Handris P, Kletsas D, Loukas S. Human fibroblast alterations induced by low power laser irradiation at the single cell level using confocal microscopy. *Photochem Photobiol Sci.* 2002;1(8):547-52.
 23. Zhang Y, Song S, Fong C, Tsang C, Yang Z, Yang M. cDNA microarray of gene expression profiles in human fibroblast cells irradiated with red light. *J Invest Dermatol.* 2003;120(5):849-57.
 24. Sonis ST, Eilers JP, Epstein JB, LeVeque FG, Liggett WH, Mulagha MT, et al. validation of a new scoring system for the assessment of clinical trial Research of oral mucositis induced by radiation or chemotherapy. *Câncer.* 1999;85(10):2103-13.
 25. Cruz LB, Ribeiro AS, Rech A, Rosa LGN, Castro CG Jr, Bruneto AL. Influence of low-energy laser in the prevention of oral mucositis in children with cancer receiving chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;48(4):435-40.

Abstract

The usage of chemotherapy and radiotherapy isolated or together as protocol for oncology treatment may induce oral mucositis, which is one of the main acute side effects observed in patients who presented cancer. Such toxicity appears, in average, from seven to ten days after chemotherapy and from the second week of radiotherapy. Although it has been a highly studied toxicity, only recently have the molecular mechanisms started to be discovered, which has assisted the appearance of new protocols to prevent it. Among the therapeutic methods studied to prevent oral mucositis and several unsuccessful cases, the low power laser therapy has received good reviews as an efficient alternative in the prevention and treatment of oral mucositis presented as a low cost non-traumatic treatment, with good results. Various randomized studies with patients who underwent bone marrow transplants and radiotherapy in the region of the head and neck have proved the decrease of oral mucositis incidence as well as a decrease of pain during treatment. The objective of this paper is to revisit some concepts on mucositis and to review the literature concerning the clinical studies that have used low power laser in order to prevent oral mucositis.

Key words: Laser therapy, low-level; Stomatitis; Drug therapy; Radiotherapy