

Fernanda Rodrigues Ricardo

**Uso do laser na prevenção e tratamento da mucosite oral em pacientes jovens em
tratamento oncológico**

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2020

Fernanda Rodrigues Ricardo

**Uso do laser na prevenção e tratamento da mucosite oral em pacientes jovens em
tratamento oncológico**

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2020

Fernanda Rodrigues Ricardo

**Uso do laser na prevenção e tratamento da mucosite oral em pacientes jovens em
tratamento oncológico**

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa

Como parte dos requisitos para a obtenção do grau de

Mestre em Medicina Dentária

(Fernanda Rodrigues Ricardo)

RESUMO

A mucosite é uma condição inflamatória dolorosa na mucosa oral induzida pelos efeitos tóxicos da quimioterapia e radioterapia. É uma das complicações mais frequentes que ocorrem durante e após o tratamento do cancro, afetando diretamente a qualidade de vida dos pacientes e familiares.

Dependendo da severidade destas úlceras, pode ocorrer limitação na mastigação e deglutição, levando a um estado nutricional deficiente nos pacientes submetidos a este tipo de tratamento. Muitas opções de tratamento estão disponíveis, mas não há um consenso terapêutico, especialmente em pacientes pediátricos.

O uso do laser de baixa potência, também chamado de fotobiomodulação, tem demonstrado ser particularmente interessante na prevenção e tratamento da mucosite oral, reduzindo a dor, severidade e duração da lesão.

O objetivo da presente revisão foi avaliar os efeitos e a viabilidade do laser de baixa potência na mucosite oral induzida pela quimioterapia e radioterapia em crianças e pacientes jovens.

Palavras-chave: Terapia a laser, mucosite oral, criança, pacientes jovens, cancro.

ABSTRACT

Oral mucositis is a painful inflammatory condition of the oral mucosa induced from the toxic effects of chemotherapy and radiotherapy. It is one of the most frequent complications that occurs during and after the cancer treatment, directly affecting the quality of life of patients and families.

Depending on the severity of the ulcers, it may cause limitation to mastication and swallowing, leading to poor nutritional status in patients undergoing these treatments.

Several treatment options are available, but there is no clear consensus therapeutic especially for the pediatric patients.

The use of low level laser, also called photobiomodulation, seems to be particularly interesting in the prevention and treatment of oral mucositis, significantly reducing the pain and the severity of the lesion.

The aim of this review was to evaluate the effects and feasibility of low level laser therapy in oral mucositis induced from chemotherapy and radiotherapy in children and young patients.

KEY-WORDS: Laser therapy, oral mucositis, child, young patients, cancer.

“Desistir...Eu já pensei seriamente nisso, mas nunca me levei realmente a sério; É que tem mais chão nos meus olhos do que cansaço nas minhas pernas, mais esperança nos meus passos do que tristeza nos meus ombros, mais estrada no meu coração do que medo na minha cabeça.”

Cora Coralina

DEDICATÓRIA

Aos meus pais José Antônio Ricardo e Maria do Céu Rodrigues Pires Ricardo, *in memoriam*, por terem ensinado a mim e às minhas irmãs tudo o que realmente importa; observar e amar as coisas simples da vida, prezar pela harmonia em nosso lar, ser bom naquilo que fazemos, estudar, viajar e levar a vida na “flauta”. A eles, dedico minha vida e tudo o que faço na certeza de que nos reencontraremos um dia.

Aos meus filhos amados, Gael e Maya, que mesmo pequenos, suportaram grandiosamente minha ausência durante esse período na Universidade Fernando Pessoa. Por eles e para eles dedico cada minuto da minha vida para que se tornem pessoas felizes, generosas e éticas.

Ao meu marido Alessandro Carvalho, que tanto me apoia e foi fundamental para que tudo isso fosse possível. Obrigada por ser meu melhor amigo e parceiro nesses 15 anos. Obrigada por ser um pai amoroso, divertido, presente e comprometido.

Às minhas irmãs, Fabiana e Flávia, que mesmo distantes, são meu porto seguro e minha referência de afeto, cumplicidade e amizade.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus filhos e marido por me apoiarem e compreenderem minha ausência durante a realização desse trabalho.

Os meus amigos da Universidade Fernando Pessoa, em especial à Renata Sesti, Débora Hitotuzi e Carla França pelo carinho, apoio emocional e bom humor de sempre.

Às minhas queridas amigas de Cascais, Maithe, Paula, Elisete e Ana Vieira, que são minha família portuguesa e me deram todo suporte durante esse período.

Agradeço especialmente à Professora Doutora Cristina Cardoso Silva por toda a orientação e disponibilidade desde o dia em que lhe pedi para que me orientasse.

A todos que contribuíram para a realização deste trabalho.

Obrigada.

ÍNDICE

RESUMO.....	v
ABSTRACT.....	vi
DEDICATÓRIA.....	viii
AGRADECIMENTOS.....	ix
ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS.....	xii
I. INTRODUÇÃO.....	1
1. Materiais e Métodos.....	3
i. Tabela 1.....	4
ii. Figura 1.....	5
II. DESENVOLVIMENTO.....	6
1. Equipamentos de Lasers.....	7
2. Classificação da Mucosite Oral.....	8
III. DISCUSSÃO.....	9
IV. CONCLUSÃO.....	16
V. BIBLIOGRAFIA.....	17

ANEXOS

ANEXO 1: TABELA 2. Análise comparativa dos resultados do estudo de Soto *et al.*, 2015, relacionando o número de pacientes com a severidade da MO nos grupos laser e controlo.

TABELA 3. Resultados comparativos do grau de severidade da MO entre o grupo prevenção e o grupo laser no estudo de Castro *et al.*, 2013.

ANEXO 2: TABELA 4. Resultados comparativos obtidos ao sétimo e décimo primeiro dia entre o grupo laser e o grupo placebo no estudo de Gobbo *et al.*, 2018.

TABELA 5. Resultados comparativos entre o grupo laser e o grupo controlo ao oitavo e décimo quinto dia no estudo de Cruz *et al.*, 2007.

ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS

AsGaAl: Arsenieto de gálio alumínio

ATP: Adenosina tri-fosfato

CTC: Critério de toxicidade comum

DMC: *Dental Manufacturing Company*

EVA: Escala visual de analogia

FBM: Fotobiomodulação

InGaIP: Fosfato de arsênio índio gálio

ISOO: *International Society of Oral Oncology*

IV: Infra-vermelho

LAP: Laser de alta potência

LBP: Laser de baixa potência

MASCC: *Multinational Association of Supportive Care in Cancer*

MO: Mucosite oral

mW: miliwatts

nm: nanometro

OMS: Organização Mundial de Saúde

QT: Quimioterapia

RT: Radioterapia

I. INTRODUÇÃO

As novas drogas antineoplásicas que são administradas atualmente e os diversos protocolos terapêuticos implementados no tratamento contra o cancro, permitiram uma melhoria significativa nas taxas de sobrevivência de pacientes oncológicos. No entanto, estes dados têm sido associados a grande morbidade (Qutob *et al.*, 2013).

A mucosite oral (MO) é uma das maiores complicações durante e após a quimioterapia (QT). Ocorre em aproximadamente 52 a 80% das crianças submetidas ao tratamento contra o cancro (Mengxue *et al.*, 2018), em quase todos os pacientes submetidos a radioterapia (RT) de cabeça e pescoço e na maioria dos pacientes que receberam transplantes de células tronco (Scully *et al.*, 2006).

Definida como uma condição inflamatória dolorosa e debilitante, a MO é caracterizada por eritema generalizado e lesões erosivas e ulcerativas (Mead, 2002).

Crianças com MO sentem dor e desconforto ao falar, mastigar e deglutir. Apresentam dificuldade em realizar uma correta higiene oral, potenciando o risco de infecções locais e aumentando a possibilidade de desnutrição, perda de peso e necessidade de nutrição parenteral (Mead, 2002; Mengxue *et al.*, 2018).

A MO pode aumentar o período de internações hospitalares e os seus custos associados, prejudicando a qualidade de vida do doente jovem e dos seus familiares, além de diminuir indiretamente a taxa de sobrevivência devido a atrasos no tratamento ou reduções das doses dos medicamentos quimioterápicos (Rolston, 2004; Tomlinson *et al.*, 2008).

Muitas abordagens terapêuticas têm sido utilizadas para a prevenção e tratamento da MO em pacientes com todos os tipos de neoplasias malignas (Amadori *et al.*, 2016).

A terapia com o laser de baixa potência (LBP), também chamada de fotobiomodulação (FBM), é considerada um tratamento promissor e recomendado em *guidelines* para o tratamento da MO.

O uso do LBP na prevenção e tratamento da MO foi sugerido pela *Multinational Association of Supportive Care in Cancer/ International Society of Oral Oncology* (MASCC/ISOO) e recomendado juntamente com os protocolos de cuidados orais para os pacientes em tratamento oncológico, independentemente da idade (Lalla *et al.*, 2014).

A terapia com o LBP consiste num procedimento simples, não invasivo e bem tolerado para prevenção e tratamento da MO, e corresponde a uma simples aplicação na mucosa de um feixe estreito de luz coerente, monocromática de alta densidade com comprimento de onda de 620 a 830 nm (Simões *et al.*, 2009; Legoutè *et al.*, 2019).

Embora o mecanismo de ação da terapia a laser para a prevenção da MO ainda não esteja totalmente elucidado, o LBP melhora a capacidade de reparação do tecido lesionado, principalmente como resultado do aumento dos níveis de fatores de crescimento, ativação dos fibroblastos e células endoteliais (Gao e Xing, 2009; Lalla *et al.*, 2014).

Acredita-se que o LBP é capaz de induzir o efeito de analgesia ajudando na reparação tecidual ao aumentar a vascularização, mobilidade celular e reepitelização (Amadori *et al.*, 2016).

O mecanismo de ação do laser nos tecidos é descrito como um fenómeno fotobiológico no qual os fotoceptores primários (cromóforos) como os citocromos c oxidase, flavinas e porfirinas, absorvem certos comprimentos de onda causando um efeito em cascata na cadeia respiratória intracelular, resultando na produção de energia como combustível para os processos metabólicos celulares (Karu, 1999).

A facilidade do uso do LBP, a possibilidade de prevenir e tratar a MO em poucas sessões, o baixo custo do equipamento, a aceitação do paciente e os bons resultados que muitos estudos têm mostrado, fazem com que a terapia a laser seja viável e acessível para ser realizada em crianças e pacientes jovens em tratamento oncológico (Abramoff *et al.*, 2008).

1. Materiais e Métodos

Para realizar a presente revisão, foi efetuada uma pesquisa bibliográfica de artigos científicos na base de dados *Pubmed*, *Cochrane Library* e *Google* acadêmico. A pesquisa ocorreu nos meses de fevereiro e março de 2020. Na base de dados, a pesquisa foi realizada através das seguintes palavras-chave: *Laser therapy*, *photobiomodulation*, *mucositis*, *oral mucositis*, *cancer*, *children*, *pediatric*, *young patient*. As palavras-chave foram conjugadas entre si com o marcador booleano AND. Na tabela 1 é possível observar a estratégia de pesquisa utilizada.

A inclusão dos artigos científicos foi feita de acordo com os seguintes critérios: artigos com data de publicação a partir de 2005, que estivessem disponíveis em texto completo e sob a forma de meta-análise, revisão sistemática, guias práticos, ensaios e estudos piloto feitos em crianças ou pacientes jovens em tratamento oncológico, nos quais foi utilizado o LBP para prevenir ou tratar a MO.

Os critérios de exclusão foram os artigos que não contemplaram informação relevante para o tema, os que se referiam ao tratamento em adultos ou idosos, relatos de mucosite noutras partes do corpo, quando foi utilizado outro tipo de terapia ou quando não eram apresentados dados suficientes para a análise comparativa.

Da pesquisa bibliográfica efetuada, somando-se os resultados das diferentes bases de dados, foram encontrados 80 artigos. Destes artigos, 9 encontravam-se repetidos. Aplicando os critérios de inclusão e exclusão, e após a leitura do título e do resumo, foram excluídos 51 artigos. Dos 20 artigos restantes, 12 foram excluídos após a leitura completa do texto. Foram então selecionados 8 artigos para a realização da presente revisão sistemática. Na figura 1 observa-se a estratégia de selecção de artigos utilizada.

Outros artigos foram selecionados antes e após o período mencionado por apresentarem informações importantes para o conhecimento da MO, das suas características e particularidades, assim como os fundamentos, mecanismo de ação e protocolos de utilização do laser na cavidade oral em pacientes oncológicos.

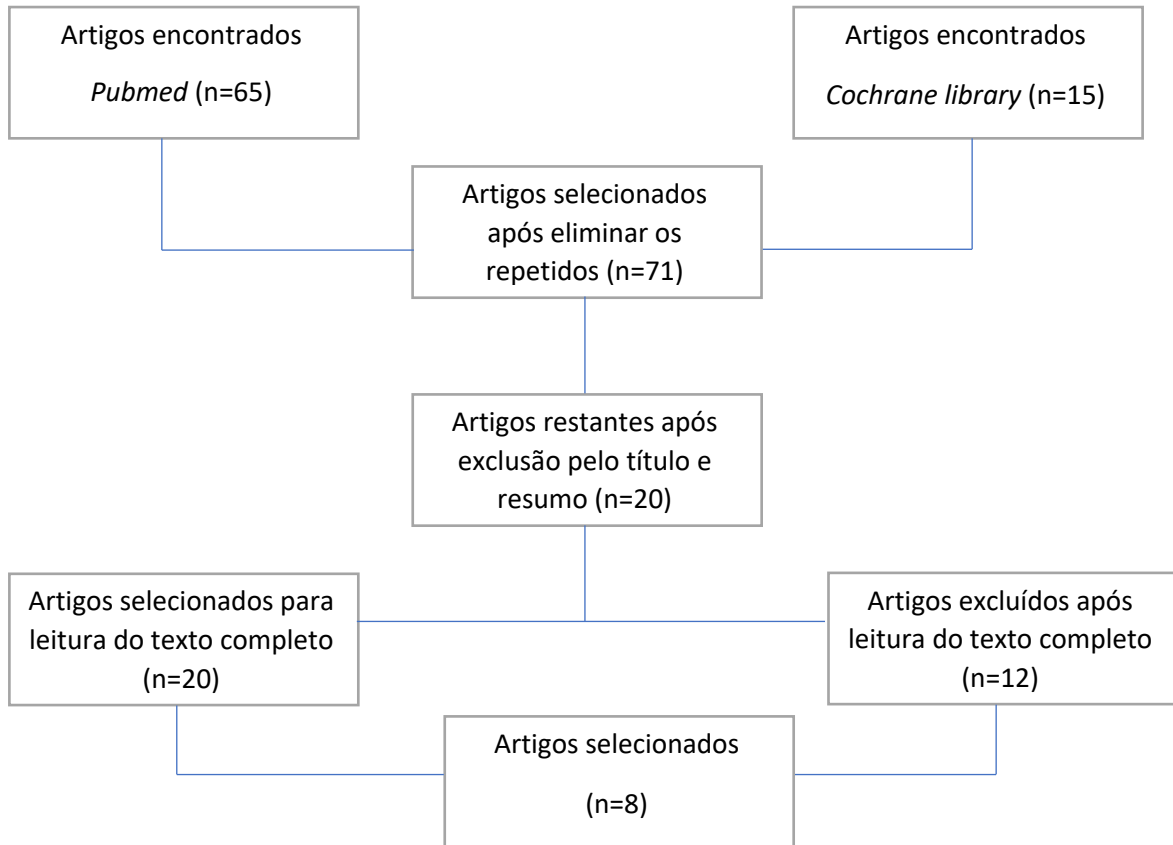
Uso do laser na prevenção e tratamento da mucosite oral em pacientes jovens em tratamento oncológico

Tabela 1. Identificação e seleção dos artigos.

	Artigos Encontrados	Artigos Repetidos	Eliminados pelo título e resumo	Eliminados por texto completo	Selecionados
<i>Laser and mucositis and cancer and children</i>	60	0	46	6	8
<i>Photobiomodulation and oral mucositis and cancer and pediatric</i>	5	2	1	2	0
<i>Laser therapy and oral mucositis and cancer and children</i>	15	7	4	4	0
Total	80	9	51	12	8

Uso do laser na prevenção e tratamento da mucosite oral em pacientes jovens em tratamento oncológico

Figura 1. Diagrama de prisma.



II. DESENVOLVIMENTO

O laser é luz, composta por fótons que se propagam fazendo a trajetória de uma onda, criando um campo eletromagnético ao seu redor. A distância entre duas cristas de onda é o comprimento da onda. Por esta razão, o laser é considerado uma radiação eletromagnética e classificado no espectro eletromagnético de acordo com o comprimento de onda (International Academy of Lasers in Dentistry, 2020).

O laser utilizado em medicina dentária tem início no espectro eletromagnético na faixa da luz visível vermelha (comprimento de onda a partir dos 630 nm), não sendo considerado uma radiação ionizante. A partir dos 700 nm, a luz passa a ser não visível, infravermelha (International Academy of Lasers in Dentistry, 2020).

A potência do laser é determinada em miliwatts (mW) e determina se o efeito será terapêutico, como o LBP, que modula a inflamação, acelera a reparação tecidual e possui efeito analgésico, ou laser de alta potência (LAP), utilizado em procedimentos cirúrgicos caracterizado pelo aumento da temperatura (International Academy of Lasers in Dentistry, 2020).

A terapia a laser tem sido investigada em várias áreas da medicina.

Acredita-se que há um fenômeno fotobiológico envolvendo a conversão da produção de energia da luz laser nos processos físicos e bioquímicos.

Ao aplicar o LBP no tecido lesado, os fotoceptores, como a enzima citocromo C oxidase, que está dentro da mitocôndria, absorvem certos comprimentos de onda, causando um efeito em cascata na cadeia respiratória intracelular que resulta na produção de energia (ATP) como combustível dos processos metabólicos com aumento da proliferação celular e síntese de proteína, promovendo a reparação tecidual (Karu, 1999).

O protocolo de terapia a laser utilizado é baseado na patogênese da mucosite, e os seus efeitos na angiogênese e controle do stress oxidativo são bem conhecidos. Sabe-se também que os danos epiteliais causados pela QT e RT são precedidos por mudanças vasculares endoteliais (Karu, 1999).

Após 24 a 36 horas do início da QT e RT, ocorre dano celular epitelial com libertação de citocinas, que aumentam a vascularização local causando uma resposta inflamatória. Em

poucos dias, as células basais do epitélio oral que se estão a dividir rapidamente, são afetadas provocando um declínio na divisão e remodelação celular. A má higiene oral e o trauma no epitélio levam ao aparecimento de úlceras, dor e infeção, concomitante com a neutropenia sistémica resultante do tratamento oncológico (Mead, 2002).

O LBP demonstrou, há muito tempo, ter potencial para estimular a angiogénese, o que pode ajudar a curar as úlceras, dependendo do seu tamanho (Karu, 1999).

A terapia com o LBP deve estar sempre associada ao cumprimento de protocolos eficientes de cuidados orais. A correta higiene da cavidade oral e conseqüentemente o bom estado de saúde geral no início da terapia, são fatores de extrema importância na redução da MO e na prevenção de infeções oportunistas (Eduardo *et al.*, 2015).

1. Equipamentos de lasers

Existe uma grande variedade de equipamentos de lasers disponíveis em todo o mundo.

Os equipamentos mais utilizados nos institutos e centros de pesquisa brasileiros são: flash Laser III da *Dental Manufactory Company* (DMC), laser de diódo GaAlAs (DMC), laser de diódo InGaAlP (therapy XT), laser de diódo AsGaAl (Thera Lase, DMC) e o laser portátil da *MMoptics*.

Em Itália, os equipamentos mais frequentemente utilizados são: laser de diódo class IV, *K-laser Cube series* e o laser de diódo portátil GaAlAs (DioBeam 830, CMS).

Para as sessões de terapia a laser com a luz visível vermelha, o comprimento de onda pode variar de 630 nm a 700 nm. Para a terapia com a luz não visível, infravermelha (IV), o comprimento de onda varia de 780 nm a 970 nm.

O uso de óculos de proteção específicos para o paciente e o operador durante as sessões de terapia a laser é imprescindível e as pontas dos equipamentos devem ser desinfetadas com álcool a 70% e recobertas com filme plástico protetor (Castro *et al.*, 2013; Eduardo *et al.*, 2015).

2. Classificação da MO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda a aplicação da escala que utiliza o critério de toxicidade comum (CTC) para classificar a severidade da lesão e que consiste em:

- 0- Sem mucosite
- 1- Eritema, úlceras não dolorosas ou dor leve na ausência de lesões
- 2- Eritema doloroso, edema ou úlceras com capacidade de alimentação normal
- 3- Eritema doloroso, edema ou úlceras com necessidade de hidratação intravenosa
- 4- Necessidade de nutrição enteral ou parenteral de suporte

A intensidade da dor pode ser avaliada pela Escala Visual de Analogia (EVA), que quantifica a dor numa escala de 0 a 10, numa régua com faces desenhadas. Cada face expressa de maneira lúdica a intensidade da dor (Amadori *et al.*, 2016).

III. DISCUSSÃO

Os estudos selecionados para a presente revisão sistemática foram realizados entre 2003 e 2015, e referem-se a estudos realizados nas cidades brasileiras de São Paulo, Porto Alegre e Recife, e nas cidades italianas de Bréscia e Trieste.

Ao todo, foram avaliados 421 pacientes com idades entre 1 mês e 23 anos que estavam em tratamento oncológico devido a neoplasias hematológicas, linfomas, tumores sólidos ou submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas.

Para todos os pacientes, foram estabelecidos protocolos de cuidados orais tais como o uso de escovas extra macias e orientações sobre técnicas atraumáticas de escovagem a serem realizadas após cada refeição. Em alguns estudos, foram indicados colutórios bucais com clorhexidina a 0,12% ou soluções de bicarbonato, dentífricos neutros com xilitol ou flúor e a utilização de fita dentária (Cruz *et al.*, 2007; Abramoff *et al.*, 2008; Kuhn *et al.*, 2009; Castro *et al.*, 2013; Eduardo *et al.*, 2015; Soto *et al.*, 2015).

Foram excluídos os pacientes que apresentavam condição clínica instável, infecções oportunistas orais severas (virais, fúngicas ou bacterianas) e malignidades na região de cabeça e pescoço (Abramoff *et al.*, 2008).

Pacientes que receberam medicamentos para o tratamento e prevenção da mucosite ou tinham abertura de boca reduzida (<1cm), também foram excluídos (Amadori *et al.*, 2016).

Os estudos que aplicaram o protocolo da terapia a laser para a prevenção da MO, iniciaram as sessões no primeiro dia da QT ou no dia após a primeira dose de QT e continuaram por 4/5 dias consecutivos ou até a completa cura da lesão (Cruz *et al.*, 2007; Abramoff *et al.*, 2008; Castro *et al.*, 2013). Soto *et al.*, 2015, fizeram as aplicações 4 dias na semana (segunda, terça, quinta e sexta), completando 22 dias de terapia.

As aplicações ocorreram pontualmente com a ponta de laser perpendicular e em contato com a mucosa. Os pontos intraorais foram: mucosa jugal bilateral, mucosa labial superior e inferior, porção lateral da língua bilateral, ponta da língua, palato mole e pavimento da boca.

Eduardo *et al.*, 2015, avaliaram desde bebês a adolescentes, e utilizaram procedimentos diferentes para cada faixa etária. Nos bebês e crianças pequenas, o laser era aplicado

preferencialmente enquanto dormiam, mantendo o encosto da cabeça numa inclinação $>45^\circ$ e introduzindo gentilmente uma fibra ótica de 660 μm na comissura labial para alcançar todas as regiões intraorais, com exceção do palato e pavimento oral, que só eram irradiados com o paciente acordado. Nas crianças maiores e adolescentes, a irradiação acontecia com os pacientes acordados e nos mesmos pontos já mencionados e, quando bem tolerado, aplicavam também na úvula e regiões adjacentes.

No estudo de Soto *et al.*, 2015, que realizaram a terapia a laser na região extraoral (combinada com a aplicação intraoral), utilizaram a luz infravermelha em 4 pontos na região submandibular, seguindo o corpo da mandíbula bilateralmente e um ponto acima do osso hioide.

Os estudos que aplicaram o protocolo da terapia a laser para o tratamento da MO, iniciaram as sessões logo após o diagnóstico da lesão e continuaram até o seu completo desaparecimento (Abramoff *et al.*, 2008; Kuhn *et al.*, 2009; Castro *et al.*, 2013; Eduardo *et al.*, 2015; Amadori *et al.*, 2016; Gobbo *et al.*, 2018).

O laser foi aplicado diretamente sobre a lesão de maneira pontual e perpendicular, utilizando a luz vermelha ou infravermelha, com exceção de Gobbo *et al.*, 2018, que utilizaram a luz vermelha e infravermelha combinadas num equipamento de laser de alta potência (320 mw/cm^2), porém aplicando a luz de maneira desfocada e sem contato com a lesão, conseguindo assim o efeito fotobiomodulador do LBP. Em muitos países da Europa e nos Estados Unidos, parece ser comum esse tipo de procedimento, pelo fácil acesso aos equipamentos de laser de alta potência. No Brasil, por exemplo, pelo alto custo dos equipamentos de alta potência, o tratamento terapêutico é realizado quase exclusivamente pelos equipamentos de baixa potência.

Os resultados de alguns ensaios publicados utilizando a luz do laser para prevenir e tratar a MO são difíceis de serem comparados pela falta de normatização de protocolos e grandes variações de comprimentos de onda testados. Além disso, é difícil determinar os parâmetros apropriados do laser para o uso em pacientes pediátricos, pois a densidade de energia utilizada é diferente para cada estudo avaliado. Deve-se ter em consideração também a variabilidade relativa à habilidade do operador do equipamento de laser.

Todos os estudos mostraram que a terapia a laser foi bem tolerada pelos pacientes e não apresentaram efeitos adversos.

Soto *et al.*, 2015, fizeram um estudo piloto inovador, utilizando a combinação da técnica de aplicação de laser intraoral e extraoral, já que quase todos os estudos relativos a MO anteriormente realizados referiram-se à aplicação do laser somente na região intraoral. Foram 24 pacientes avaliados, separados em 2 grupos. No grupo laser, 12 pacientes receberam o protocolo combinado do LBP intraoral e extraoral para a prevenção. Os outros 12 pacientes fizeram parte do grupo controle e não receberam o laser. Foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na severidade clínica da MO, apesar do pequeno número de pacientes avaliados (anexo 1, tabela 2).

Quando comparadas as duas fontes de luz (vermelha e infravermelha), o espectro de luz infravermelho (com comprimento de onda >700 nm) penetra mais profundamente no tecido (entre 3 a 5 cm) do que a luz vermelha (com comprimento de onda entre 600 e 700 nm, penetrando de 2 a 5 cm). Por esta razão, os autores utilizaram 830 nm no protocolo extraoral para que atingisse a mucosa da orofaringe através da pele. O resultado deste estudo indicou que a aplicação extraoral na área da orofaringe resultou numa melhoria nos resultados funcionais relacionados com a dieta e a deglutição (Karu, 1999; Soto *et al.*, 2015).

Castro *et al.*, 2013, dividiram os 40 pacientes em 2 grupos. O grupo A, prevenção: A1 utilizando a luz vermelha e A2 utilizando a luz infravermelha; e o grupo B, tratamento: B1 luz vermelha e B2 luz infravermelha. Em ambos os grupos A e B, 75% dos indivíduos não tiveram dor e nenhum paciente necessitou de suporte nutricional. Dentro do grupo A, 40% dos pacientes desenvolveram MO e no grupo B foram 75% dos pacientes que desenvolveram MO.

No subgrupo A1, 30% desenvolveram MO e no A2 foram 50%. Nenhum paciente do grupo A desenvolveu úlceras extensas. No subgrupo B1, 70% desenvolveram MO e 80% no B2. No grupo B, 7,5% dos pacientes apresentaram úlceras extensas. Outros resultados podem ser observados no anexo 1, tabela 3.

Numa meta-análise, Bensadoum *et al.*, 2012, demonstraram uma forte evidência a favor dos efeitos clínicos relevantes quando o LBP é aplicado em doses otimizadas no tratamento da MO induzida pela QT e recomendam o LBP vermelho ou infravermelho com potência de 10 a 100 mw, não excedendo 1 cm² (tamanho do ponto); densidade de energia de 2-3 J/cm² para a

prevenção e 4 J/cm² para efeito terapêutico; aplicação pontual e diária, ou um mínimo de 3 aplicações por semana, até alcançar a cura.

No estudo de Castro *et al.*, 2013, o laser foi utilizado nos comprimentos de onda de 660 nm e 830 nm, com uma potência de 100 mW e uma densidade de energia de 35 J/cm² para prevenção e 70 J/cm² para tratamento. Esta densidade de energia foi muito maior que a sugerida por Bensadoun *et al.*, 2012, pois o tamanho de cada ponto era de 0,028 cm². Para se determinar a densidade de energia (DE), divide-se a energia em joules (J) pela área (A).

A avaliação clínica do estudo de Castro *et al.*, 2013, revelou que o LBP foi eficiente na prevenção e redução da incidência da MO com uma diferença significativa, sugerindo que a terapia a laser teve um efeito positivo na redução da severidade da MO em pacientes pediátricos em tratamento oncológico.

O estudo clínico piloto de Abramoff *et al.*, 2008, dividiu os seus pacientes em 3 grupos; grupo laser profilático, grupo placebo e grupo laser terapêutico. Na terceira avaliação, 73% dos pacientes do grupo profilático não apresentaram MO, enquanto apenas 27% dos indivíduos do grupo placebo não tiveram MO.

No grupo terapêutico, na primeira avaliação, 29% apresentaram dor leve e 71% dor moderada. Na segunda avaliação, 71% apresentaram dor leve e 29% dor moderada. Na terceira avaliação, 80% não apresentaram MO severa e puderam comer normalmente e continuar o tratamento oncológico.

Abramoff *et al.*, 2008, concluíram que a redução da dor foi o efeito mais marcante nos indivíduos em estudo. Esse alívio permitiu que os pacientes melhorassem o seu estado nutricional e, conseqüentemente, o seu estado geral de saúde. Neste estudo, o uso do LBP para prevenção da MO, mostrou resultados mais satisfatórios quando comparado ao seu uso para o tratamento da MO. Na terapia a laser para o tratamento da MO, os pacientes notaram alívio na dor e não houve relatos de agravamento da MO após as sessões.

Com resultados semelhantes, Amadori *et al.*, 2016, dividiram os pacientes em grupo laser e grupo placebo. Os dois grupos apresentavam MO grau 3 ao iniciar o estudo. No quarto dia do tratamento, os pacientes dos dois grupos apresentaram, em média, MO 2. No oitavo dia de tratamento, os pacientes do grupo laser apresentaram, em média, MO 0 e os do grupo placebo apresentaram MO 1, não havendo diferença significativa entre os dois grupos em relação ao

grau de MO. Na avaliação da dor, o grupo laser apresentou EVA inferior ao grupo placebo, necessitando de menos analgesia adicional (paracetamol, tramadol ou morfina).

A diminuição da dor pode ser atribuída às propriedades do próprio laser que inibem seletivamente o sinal nociceptivo proveniente da inervação periférica bloqueando a entrada da dor (Silva, 2015).

O ensaio randomizado de Kuhn *et al.*, 2009, que utilizou a luz infravermelha no tratamento da MO iniciando o estudo no sexto dia da QT, notou que o pavimento da boca e os bordos laterais da língua foram os locais mais afetados pela MO. Dividiram os pacientes em grupo laser e grupo placebo e observaram uma redução do grau de MO nos dois grupos. No sétimo dia do tratamento, apenas 1 paciente dos 9 do grupo laser e 9 dos 12 pacientes do grupo placebo apresentaram MO 2 ou maior. A duração média da MO no grupo laser foi de 5,8 dias \pm 2, enquanto que no grupo placebo esse período foi de 8,9 \pm 2,4 dias.

O ensaio de Kuhn *et al.*, 2009, confirmou os resultados que os autores tinham alcançado num estudo anterior realizado em adultos, mostrando que o LBP pode reduzir significativamente a duração da MO induzida pela QT. A duração da MO foi significativamente menor nos pacientes que receberam o laser comparado com os do grupo controlo, com uma diferença de 3,1 dias.

Embora muitos estudos tenham preconizado o uso do laser durante 5 dias consecutivos, Kuhn *et al.*, 2009, sugeriram que, para aqueles pacientes que continuavam com qualquer grau de MO após o quinto dia, a terapia deveria ser prolongada até a completa remissão da lesão.

Gobbo *et al.*, 2018, fizeram um ensaio duplo cego randomizado para tratamento da MO dividindo os pacientes em grupo laser e grupo placebo. Todos os pacientes apresentavam MO grau 3 ou 4 no início do estudo. Ao final do estudo, relataram que tanto no grupo laser quanto no grupo placebo houve uma tendência para a resolução da MO na maioria dos pacientes, mas uma diferença consistente entre os grupos foi evidente ao sétimo dia de avaliação e persistiu também ao décimo primeiro dia de avaliação, com um grande número de pacientes ainda sofrendo com MO severa no grupo placebo (anexo 2, tabela 4). A dor relatada pelos próprios pacientes foi significativamente reduzida neste ensaio, e este facto é de grande interesse no tratamento da MO e ainda mais relevante em crianças que podem experimentar efeitos adversos

quando há necessidade de serem administrados analgésicos e outras drogas para o alívio da dor (Damani *et al.*, 2016).

Em concordância com esses resultados, Eduardo *et al.*, 2015, num ensaio clínico, utilizaram o LBP em todos os 51 pacientes. Todos eles desenvolveram MO grau 1 e 2. As crianças maiores apresentaram mais locais ulcerados, se comparado com as crianças mais novas. O número de dias de duração da MO foi significativamente maior em adolescentes do que em bebês e crianças pequenas. Observaram que houve bons resultados no controle da severidade da MO e na redução da dor em todos os pacientes.

Eduardo *et al.*, 2015, relataram que os cuidados orais e o LBP nos pacientes analisados tiveram um efeito positivo na manutenção da integridade da mucosa oral. Uma grande parte da baixa severidade da MO pode estar atribuída à adoção de protocolos de cuidados orais intensos e sessões diárias de aplicação do LBP. A baixa frequência de ulcerações com a subsequente redução dos riscos de infecção e a redução de opióides prescritos, foram os principais ganhos obtidos pelos pacientes avaliados.

Resultados opostos foram obtidos por Cruz *et al.*, 2007, que relataram no seu estudo que a prevalência da MO foi quase idêntica entre o grupo laser e o grupo controle, mostrando não haver evidências que suportem a recomendação do laser na prevenção da MO, como pode ser observado no anexo 2, tabela 5. Adicionalmente, notaram que houve uma tendência para um maior grau de MO no grupo laser. Este estudo ainda mostrou evidências de que o uso de medidas de higiene oral e um bom estado de saúde oral no início da terapia representam fatores cruciais na redução dos riscos da MO severa, por serem fatores de proteção associados à diminuição de bactérias aeróbias e anaeróbias da flora bucal.

Os resultados negativos do LBP na prevenção e tratamento da MO podem ser consequência do protocolo escolhido, podendo ser necessário um tratamento mais longo para ser mais efetivo. Adicionalmente, a dificuldade de demonstrar a eficácia do laser em pacientes oncológicos com MO pode ser resultado da grande variedade de cancros existentes e dos diversos protocolos de QT e RT (Cruz *et al.*, 2007; Abramoff *et al.*, 2008).

O LBP foi bem tolerado, mesmo quando os pacientes apresentavam lesões severas, tornando a terapia a laser viável em todas as crianças, até mesmo em bebês e crianças pequenas.

Uso do laser na prevenção e tratamento da mucosite oral em pacientes jovens em tratamento oncológico

É importante mencionar que, para adotar protocolos eficazes de cuidados orais e do uso do LBP em crianças de todas as idades que estão em tratamento oncológico, deve existir uma intensa participação dos familiares dos pacientes e de uma equipa multidisciplinar que inclui médicos, médicos dentistas e enfermeiros.

IV. CONCLUSÃO

Apesar da falta de normatização dos protocolos para o uso do LBP na prevenção e tratamento da MO em crianças e pacientes jovens submetidos a tratamento oncológico, o LBP mostrou ser efetivo na diminuição da severidade e duração da MO e, principalmente, na redução da dor causada pela MO, tendo um papel importante no que diz respeito à capacidade de mastigação e deglutição, melhorando o estado nutricional e, conseqüentemente, a qualidade de vida do paciente e familiares.

O seu uso na prevenção da MO parece ser mais efetivo do que no tratamento, e as sessões de terapia a laser devem ser realizadas até a total remissão da lesão.

Não há dúvidas de que a associação do LBP com protocolos efetivos de higiene oral, representa um fator crucial na redução do risco de desenvolver MO severa e infecções oportunistas graves.

O uso do LBP mostrou ser seguro, viável, efetivo e bem tolerado pelos pacientes, devendo ser recomendado em todos os pacientes pediátricos em tratamento oncológico.

V. BIBLIOGRAFIA

Abramoff, M.M.F. *et al.* (2008). Low laser level therapy in the prevention and treatment of chemotherapy-induced oral mucositis in young patients. *Photomedicine and Laser Surgery*. 26, pp. 393-400.

Amadori, F., Bardelline, E., Conti, G. e Pedrini, N. (2016). Low-level laser therapy for treatment of chemotherapy-induced oral mucositis in childhood: a randomized double-blind controlled study. *Lasers in Surgery and Medicine*. 48, pp, 1231-1236.

Bensadoun, R.J. e Nair, R.G. (2012). Low -level laser therapy in the prevention and treatment of cancer therapy-induced mucositis: 2012 state of the art based on literature review and meta-analysis. *Current Opinion in Oncology*. 24, pp, 363-370.

Castro, J.F.L. *et al.* (2013). Low-level laser in prevention and treatment of oral mucositis in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Photomedicine and Laser Surgery*. 31, pp, 613-618.

Cruz, L.B., Ribeiro, A.S., Rech, A., Rosa, L.G.N., Castro, C.G. e Brunetto, A.L. (2007). Influence of low-energy laser in the prevention of oral mucositis in children with cancer receiving chemotherapy. *Pediatric Blood & Cancer*. 48, pp, 435-440.

Damani, A., Salins, N., Ghostal, A. e Muckaden, M.A. (2016). Specialist pediatric palliative care prescribing practices: large 5 years retrospective audit. *Indian Journal of Palliative Care*. 22, pp, 274-281.

International Academy of Lasers in Dentistry Home Page. [Em linha]. Disponível em <www.ialaserdentistry.com>. [Consultado em 16/03/2020].

Eduardo, F.P., Bezinelli, L.M. *et al.* (2015). Oral mucositis in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: clinical outcomes in a context of specialized oral care using low-level laser therapy. *Pediatric Transplantation*. 19, pp, 316-325.

Gao, X. e Xing, D. (2009). Molecular mechanisms of cell proliferation induced by low power laser irradiation. *Journal of Biomedical Science*. 12, pp. 16-24.

Gobbo, M. *et al.* (2018). Multicenter randomized, double-blind controlled trial to evaluate the efficacy of laser therapy for the treatment of severe oral mucositis induced by chemotherapy in children: IaMPO RCT. *Pediatric Blood & Cancer*. <https://doi.org/10.1002/pbc.27098>.

Karu, T.I. (1999). Primary and secondary mechanisms of action of visible to near-IR radiation on cells. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 49, pp. 1-17.

Uso do laser na prevenção e tratamento da mucosite oral em pacientes jovens em tratamento oncológico

Kuhn, A., Porto, F.A., Miraglia, P. e Brunetto, A.L. (2009). Low-level infrared laser therapy in chemotherapy-induced oral mucositis: A randomized placebo-controlled trial in children. *Journal of Pediatrics Hematology/Oncology*. 31, pp, 33-37.

Lalla, R.V., Bowen, J., Barasch, A., Elting, L., Epstein, J. e Keefe, D.M. (2014). MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 120, pp, 1453-1461.

Legoutè, F. *et al.* (2019). Low-level laser therapy in treatment of chemoradiotherapy-induced mucositis in head and neck cancer: results of a randomized, triple blind, multicenter phase III trial. *Radiation Oncology*. 14, pp, 83-94.

Mead, G.M. (2002). Management of oral mucositis associated with cancer chemotherapy. *The Lancet*. 359, pp, 815-816.

Mengxue, H., Binghua, Z., Nanping, S., Na, W. e Jiwen, S. (2018). A systematic review and meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) on chemotherapy-induced oral mucositis in pediatric and young patients. *European Journal of Pediatrics*. 177, pp, 7-17.

Qutob, A.F., Gue, S., Revesz, T., Logan, R.M. e Keefe, D. (2013). Prevention of oral mucositis in children receiving cancer therapy: a systematic review and evidence-based analysis. *Oral Oncology*. 49 (2), pp, 102-107.

Rolston, K.V.I. (2004). The burdens of cancer therapy: clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. *American Cancer Society*. 100, pp, 1324-1326.

Scully, C., Sonis, S. e Diz, P.D. (2006). Mucosal Disease Series: Oral Mucositis. *Oral Diseases*. 12, pp, 229-241.

Silva, G.B. (2015). Effect of low laser level laser therapy on inflammatory mediator release during chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized preliminary study. *Lasers in Medical Science*. 30 (1), pp, 117-126.

Simões, A. *et al.* (2009). Laser Phototherapy as topical prophylaxis against head and neck cancer radiotherapy-induced oral mucositis: comparison between low and high/low power lasers. *Laser in Surgery and Medicine*. 41, pp, 264-270.

Soto, M. *et al.* (2015). Pilot study on the efficacy of combined intraoral and extraoral low-level laser therapy for prevention of oral mucositis in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Photomedical Laser Surgery*. 33(11), pp, 540-546.

Tomlinson, D., Judd, P., Hendershot, E., Maloney, A.M. e Sung, L. (2008). Establishing literature-based items for an oral mucositis assessment tool in children. *Journal of Pediatric Oncology Nursing*. 25(3), pp, 139-147.

ANEXO 1

Tabela 2. Análise comparativa dos resultados do estudo de Soto *et al.*, 2015, relacionando o número de pacientes com a severidade da MO nos grupos laser e controle.

	GRUPO LASER	GRUPO CONTROLO
SEM MUCOSITE	3	0
SOMENTE ERITEMA	4	0
MO GRAU 1	0	1
MO GRAU 2	4	6
MO GRAU 3	1	4
MO GRAU 4	0	1
ALIMENTAÇÃO NORMAL	7	4
DIETA MODIFICADA	3	2
INCAPAZES DE ENGOLIR	2	6

Tabela 3. Resultados comparativos do grau de severidade da MO entre o grupo prevenção e o grupo laser no estudo de Castro *et al.*, 2013.

	A PREVENÇÃO	B TRATAMENTO
	A1 e A2	B1 e B2
DIA 2	8 PACIENTES MO2	15 PACIENTES MO3
DIA 3	3 PACIENTES MO2	1 PACIENTE MO3
DIA 6	1 PACIENTE MO2	4 PACIENTES MO3

ANEXO 2

Tabela 4. Resultados comparativos obtidos ao sétimo e décimo primeiro dia entre o grupo laser e o grupo placebo no estudo de Gobbo *et al.*, 2018.

	LASER	PLACEBO
DIA 7	1 PACIENTE MO4 2 PACIENTES MO3	8 PACIENTES MO4 6 PACIENTES MO3
DIA 11	1 PACIENTE MO3	5 PACIENTES MO4 5 PACIENTES MO3

Tabela 5. Resultados comparativos entre o grupo laser e o grupo controlo ao oitavo e décimo quinto dia no estudo de Cruz *et al.*, 2007.

	LASER	CONTROLO
DIA 8	6 PACIENTES MO1 5 PACIENTES MO2 2 PACIENTES MO3	5 PACIENTES MO1 1 PACIENTE MO2 1 PACIENTE MO3
DIA 15	7 PACIENTES MO1 4 PACIENTES MO2 2 PACIENTES MO3	7 PACIENTES MO1 1 PACIENTE MO2 3 PACIENTES MO3