

# Laserterapia no tratamento da mucosite oral induzida por quimioterapia: relato de caso

## *Laserphototherapy on treatment of chemotherapy-induced oral mucositis: case report*

*Luana Campos*

*Cirurgiã-dentista - Aluna de Doutorado*

*Danielle Lima Corrêa de Carvalho*

*Cirurgiã-dentista - Aluna de Mestrado*

*Juliana Rodrigues de Castro*

*Graduação - Aluna de Graduação*

*Alyne Simões*

*Doutorado - Professora Doutora*

*da Faculdade de Odontologia da*

*Universidade de São Paulo*

Autor para correspondência:

Luana Campos

Depto. de Biomateriais e Biologia Oral

Av. Prof. Lineu Prestes, 2227.

Cidade Universitária – São Paulo – SP

05508-000

Brasil

luacampos@gmail.com

### RESUMO

A mucosite oral (MO) é uma inflamação aguda dolorosa que acomete pacientes submetidos ao tratamento antineoplásico, incluindo altas doses de quimioterapia e radioterapia na região de cabeça e pescoço. Nas últimas décadas, o laser de baixa potência tem sido utilizado como uma terapia eficaz na prevenção e tratamento destas lesões, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida destes pacientes, assim como a não interrupção do tratamento antineoplásico. Neste relato, abordaremos o efeito da fototerapia com laser em baixa intensidade (FLBI) no tratamento da MO (grau 3 - OMS) de uma paciente de 57 anos submetida à quimioterapia com cilplastina e 5-fluorouracil para o tratamento de um carcinoma espinocelular no intestino. A FLBI foi realizado com um laser de diodo de 0,04cm<sup>2</sup> de área de feixe, no comprimento de onda de 660nm, com 40mW, na dose de 6J/cm<sup>2</sup>, o que resulta em 0.24J por ponto. O modo de aplicação foi em contato e perpendicular à mucosa, em toda a cavidade oral. Após cinco sessões, foi observada cicatrização total das lesões, o que resultou na melhora das funções orais básicas e consequente aumento da qualidade de vida da paciente.

Descritores: Quimioterapia; Mucosite; Terapia a Laser de Baixa Intensidade

### ABSTRACT

Oral mucositis (OM) is a debilitating acute inflammation of patients undergoing cancer therapy including high doses of chemotherapy or head and neck radiotherapy. An increasing number of studies have been reported that support low intensity laser therapy (LILT) as an efficacious technique for the prevention and management of oral mucositis, increasing patient's quality of life. The aim of this study was evaluate the LILT as OM treatment through the report of a clinical case. A 57-year-old woman diagnosed with intestinal spinocellular carcinoma, showed OM score 3 (WHO) after 5-fluorouracil and cisplatin chemotherapy. A diode laser, 0.04 cm<sup>2</sup> of spot area, 660nm, 40mW, 6J/cm<sup>2</sup> and 0.24J per point was used. The irradiation mode was perpendicular and in contact throughout the oral cavity. After five applications it was observed a total wound healing, which improved the basic oral functions and increased the patient quality of life.

Descriptors: Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols; Mucositis, Laser Therapy, Low-level

## RELEVÂNCIA CLÍNICA

A mucosite oral é uma consequência comum e debilitante do paciente oncológico submetido a altas doses de quimioterapia ou radioterapia. Com isto, estes pacientes podem ter diminuição das funções orais básicas, como deglutição, fala e mastigação, o que prejudica a qualidade de vida destas pessoas. Além disso, quando severa, a mucosite oral é uma porta de entrada para microrganismos oportunistas, aumentando o risco de morbidade e mortalidade destes pacientes.

Este relato de caso auxiliará os cirurgiões-dentistas a diagnosticarem e tratarem as lesões de mucosite oral, através de um protocolo simples e eficaz para reparação e alívio da dor.

## INTRODUÇÃO

A quimioterapia, tratamento antineoplásico usado em mais da metade dos pacientes com câncer no Brasil, promove a inibição de processos celulares induzindo o aparecimento de lesões de mucosite na cavidade oral<sup>1</sup>. Alguns estudos indicam que mais de 50% dos pacientes submetidos à quimioterapia convencional, 80% dos submetidos à quimio e radioterapia em casos de condicionamento para transplante de células-tronco hematopoiéticas, e quase 100% dos pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço irão desenvolver algum grau de mucosite oral (MO) durante o tratamento<sup>2</sup>.

Clinicamente, a MO é caracterizada por irritação/dor e eritema e, quando severa, por lesões ulcerativas acompanhadas de dor moderada à intensa, o que limita as funções orais básicas, como alimentação, deglutição e fonação, diminuindo a qualidade de vida do paciente<sup>2-4</sup>. Além disso, estas lesões podem ser porta de entrada para microrganismos oportunistas, o que contribui para o aumento na morbidade e até mesmo da mortalidade destes pacientes.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) classifica a mucosite oral de acordo com seus aspectos clínicos e as funções orais do paciente, sendo escore 0 - sem alteração na mucosa; escore 1 - irritação ou eritema; escore 2 - eritema e lesões ulcerativas que ainda permitem uma dieta sólida; escore 3 - lesões ulcerativas em que o paciente se restringe a uma dieta líquida; escore 4 - quando a alimentação oral não é possível<sup>5</sup> (Figura 1 e 2). Além da escala da OMS, outras escalas podem ser utilizadas como a do "National Cancer Institute (NCI)"<sup>6</sup> (Figura 2).

Os fatores de risco para o desenvolvimento destas lesões ulcerativas são relacionados ao paciente e à terapia antineoplásica<sup>7, 8</sup>. Idade, higiene oral, função renal, fatores genéticos, tratamento antineoplásico prévio, dentre outros, são fatores vinculados ao paciente; enquanto que, a dose da quimio e radioterapia, o quimioterápico utilizado e o modo de aplicação são fatores relacionados com a terapia.

É importante ressaltar que a mucosite oral severa (graus 3 e 4 - OMS) pode ter significativo efeito no curso do tra-

tamento contra o câncer e muitos esforços são feitos com o objetivo de prevenir ou tratar estas lesões. A MO severa relaciona-se com a piora no prognóstico da doença, atraso no término do tratamento e até mesmo a interrupção do mesmo. Além disso, a presença de MO pode aumentar a frequência de internações, o risco de infecções, aumento de dias com nutrição parenteral e o custo geral do tratamento<sup>8</sup>.

O tratamento para a MO ainda é basicamente paliativo, porém estudos recentes apontam os benefícios da fototerapia com laser em baixa intensidade (FLBI) no tratamento destas lesões e no controle da dor<sup>4,9-14</sup>. O efeito básico da FLBI está relacionado com a biomodulação tecidual que resulta em diminuição do dano, reparação e efeito analgésico<sup>12,13</sup>.

Na literatura, observamos que quase todas as células respondem à irradiação com a luz monocromática originada dos lasers e LEDs, alterando seu metabolismo. A mitocôndria é, de maneira geral, aceita como o sítio inicial da ação da luz, sendo a citocromo C oxidase o principal cromóforo<sup>15-17</sup>. Este é o principal evento para as mudanças subsequentes no metabolismo celular<sup>17</sup>, incluindo alterações na via do ATP<sup>18</sup>, o qual é sabidamente importante como fonte de energia e, mais recentemente, foi descrito como uma molécula de sinalização crítica para comunicação celular e tecidual<sup>18</sup>, além de ter sido relacionado com proliferação celular e alívio da dor<sup>19</sup>, fatores importantes no tratamento da MO.

Outros efeitos da FLBI importantes no tratamento da mucosite oral foram descritos em alguns estudos, como a proliferação de fibroblastos e produção/organização de colágeno<sup>20</sup>, redução da COX-2 (21), IL-1B, TNF- $\alpha$ <sup>22, 23</sup> e do infiltrado neutrofílico, aumento na angiogênese<sup>24</sup> e atuação na via do NFkB<sup>25</sup>. Com relação à analgesia, sabe-se que a FLBI atua na hiperpolarização da membrana<sup>26</sup> e aumento da concentração de ATP, além do aumento na produção de opióides<sup>27</sup> endógenos e diminuição da produção de prostaglandina E2<sup>28</sup>.

O objetivo do presente estudo é relatar um caso clínico onde a FLBI foi utilizada no tratamento da MO, aumentando a qualidade de vida de uma paciente submetida a altas doses de quimioterapia.

## RELATO DE CASO E DISCUSSÃO

A paciente V.L., gênero feminino, 57 anos, diagnosticada com carcinoma espinocelular em intestino, foi submetida ao tratamento quimioterápico com a associação dos fármacos 5-Fluorouracil e Cisplatina. Após o segundo ciclo de quimioterapia, a paciente chegou ao Laboratório Especial de Laser em Odontologia (LELO), da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (FOUSP), com queixa de dor severa em cavidade oral, xerostomia, augesia e dificuldade para se alimentar.

Ao exame clínico, foram observadas úlceras com mais de 1,5 cm<sup>2</sup> em lábio inferior e borda lateral de língua, o que limitava a sua dieta para somente líquidos, caracterizando grau 3 de MO (Escala da Organização Mundial de Saúde - OMS) (Figura 3 A-B)<sup>10</sup>.

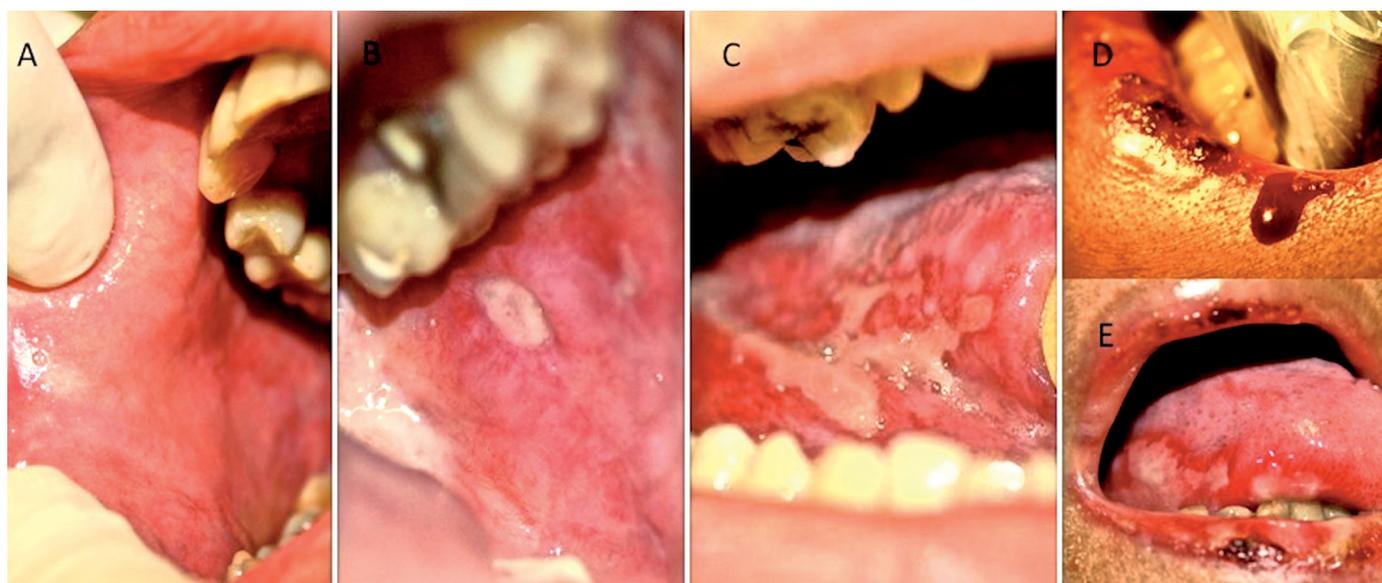


FIGURA 1  
Classificação da mucosite oral segundo a OMS: escore 1 (A), 2 (B), 3 (C) e 4 (D e E) (5)

<b>Classificação das Lesões de Mucosite Oral</b>					
	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>OMS</b>	Nenhuma alteração	Presença de eritema	Presença de eritema, úlceras e alimentação sólida	Presença de úlceras e alimentação líquida	Não consegue se alimentar via oral
<b>NCI Função e sintoma</b>	Nenhuma alteração	Sintomas mínimos, alimentação sólida	Presença de dor e dieta modificada	Alimentação oral não é possível	Sintomas associados com risco de morte
<b>NCI Exame clínico</b>	Nenhuma alteração	Presença de eritema	Presença de úlceras ou pseudomembranas	Úlceras confluentes ou pseudomembranas, sangramento ao leve trauma	Necrose, sangramento espontâneo, risco de morte

FIGURA 2  
Comparação de algumas escalas de mucosite oral (5, 6)

Com o objetivo de cicatrizar as lesões e diminuir a dor, a paciente recebeu orientação de higiene oral e a FLBI foi realizada diariamente até a cicatrização total das lesões. Se-

guindo o protocolo de Simoes, *et al.*, 2009, o Laser de diodo (MMOptics®, São Carlos, Brasil), com a área do feixe de aproximadamente 0,04 cm<sup>2</sup>, com comprimento de onda de



FIGURA 3  
Classificação da mucosite oral segundo a OMS:  
escore 1 (A), 2 (B), 3 (C) e 4 (D e E) (5)



FIGURA 4  
Modo de aplicação perpendicular, pontual e em  
contato do laser de 660nm na mucosa jugal direita

660nm, potência de 40mW, densidade de energia de 6J/cm<sup>2</sup>, energia por ponto de 0,24J e tempo de 6 segundos por ponto foi usado em contato em toda cavidade oral<sup>4</sup> (Figura 4).

Sabendo que a quimioterapia atua de forma sistêmica e que não somente a região ulcerada foi afetada, a FLBI foi realizada de forma preventiva em toda a cavidade oral e curativa para a MO já instalada (Figura 4).

Com a aplicação diária de 82 pontos, sendo 4 em palato mole, 12 em mucosa jugal (bilateral), 12 em dorso de língua, 6 em borda lateral de língua (bilateral), 6 em ventre lingual, 6 em assoalho de boca, 1 ponto em cada comissura labial e 8 pontos em lábio superior e inferior, em apenas 5 dias de tratamento com FLBI, houve total reparação da MO, sem aparecimento de novas lesões (Figura 3 C-D).

Na primeira sessão de FLBI a paciente relatou melhora de mais de 50% da dor e alívio no sintoma de xerostomia. Após o terceiro dia não havia mais queixa de dor e a alimentação já podia ser feita normalmente.

Os parâmetros utilizados na laserterapia são importantes para alcançar o resultado esperado. No presente relato, além da reparação das lesões, a paciente relatou melhora da dor com a FLBI no comprimento de onda do vermelho, muito embora o infravermelho seja o comprimento de onda mais indicado nos casos onde a analgesia é o principal objetivo. Esse resultado está de acordo com diversos trabalhos que demonstraram o alívio na sintomatologia dolorosa das lesões de mucosite oral mesmo com o laser vermelho<sup>4, 9, 14</sup>.

Além disso, a paciente relatou melhora no seu sintoma de boca seca, a xerostomia. Alguns trabalhos recentes têm demonstrado que a laserterapia pode ser auxiliar em casos de hipofunção das glândulas salivares com melhora da sintomatologia<sup>14, 29, 30</sup>.

Além do comprimento de onda, outros parâmetros são importantes como a potência, que normalmente se encontra na faixa de 10-100mW, a energia por ponto que varia grandemente nos trabalhos sobre mucosite oral, mas estão entre 0,08 e 2J e a área do feixe do equipamento ou da superfície irradiada, dentre outros<sup>4, 9, 31</sup>. É importante relatar que todos os parâmetros devem ser informados para que os clínicos e os leitores saibam exatamente o tratamento que foi realizado e que, se assim o desejarem, possam reproduzir o mesmo protocolo com o seu paciente.

O número de irradiações também é questionável. Enquanto que, para radioterapia o ideal seja aplicação de laser todos os dias, uma vez que a radioterapia é normalmente um tratamento contínuo e feito em apenas "um ciclo", nos casos de quimioterapia vai depender muito de cada caso, quanto ao paciente, ao quimioterápico recebido e o modo de recebimento deste medicamento, dentre outros fatores.

No presente relato, o tratamento quimioterápico da paciente se estendeu por mais 2 ciclos, os quais tiveram intervalo de 21 dias, sendo utilizado o mesmo protocolo, só que uma vez por semana, e agora de maneira preventiva e não mais curativa. Com a prevenção da mucosite oral, a paciente conseguiu finalizar o tratamento quimioterápico sem dor em cavidade oral e se alimentar normalmente, resultando em um evidente aumento da sua qualidade de vida.

## CONCLUSÃO

Baseado no protocolo utilizado neste caso clínico, a FLBI foi eficaz no tratamento e prevenção da mucosite oral, atuando como analgésico, anti-inflamatório e biomodulador, e aumentando a qualidade de vida da paciente submetida à quimioterapia com 5-FU e Cisplatina.

## AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer ao Laboratório Especial de Laser em Odontologia – LELO pelo suporte com a paciente e ao apoio financeiro da FAPESP através dos auxílios: 2010/03662-6 e 2011/14013-1.

## REFERÊNCIAS

- Vissink A, Jansma J, Spijkervet FK, Burlage FR, Coppes RP. Oral sequelae of head and neck radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2003;14(3):199-212. Epub 2003/06/12.
- 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. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2003;66(3):253-62. Epub 2003/05/14.
- Gautam AP, Fernandes DJ, Vidyasagar MS, Maiya AG, Nigudgi S. Effect of low-level laser therapy on patient reported measures of oral mucositis and quality of life in head and neck cancer patients receiving chemoradiotherapy—a randomized controlled trial. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2012. Epub 2012/12/12.
- Simoes A, Eduardo FP, Luiz AC, Campos L, Sa PH, Cristofaro M, et al. Laser phototherapy as topical prophylaxis against head and neck cancer radiotherapy-induced oral mucositis: comparison between low and high/low power lasers. *Lasers in surgery and medicine*. 2009;41(4):264-70. Epub 2009/04/07.
- WHO. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva: World Health Organization; 1979.
- NCI. Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE). 2006 [2012]; Available from: [http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae3.pdf](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf).
- Pratesi N, Mangoni M, Mancini I, Paiar F, Simi L, Livi L, et al. Association between single nucleotide polymorphisms in the XRCC1 and RAD51 genes and clinical radiosensitivity in head and neck cancer. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2011;99(3):356-61. Epub 2011/06/28.
- Murphy BA. Clinical and economic consequences of mucositis induced by chemotherapy and/or radiation therapy. *J Support Oncol*. 2007;5(9 Suppl 4):13-21. Epub 2007/12/01.
- Schubert MM, Eduardo FP, 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. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2007;15(10):1145-54. Epub 2007/03/30.
- Silva GB, Mendonca EF, Bariani C, Antunes HS, Silva MA. The prevention of induced oral mucositis with low-level laser therapy in bone marrow transplantation patients: a randomized clinical trial. *Photomedicine and laser surgery*. 2011;29(1):27-31. Epub 2010/10/26.
- Zanin T, Zanin F, Carvalhosa AA, Castro PH, Pacheco MT, Zanin IC, et al. Use of 660-nm diode laser in the prevention and treatment of human oral mucositis induced by radiotherapy and chemotherapy. *Photomedicine and laser surgery*. 2010;28(2):233-7. Epub 2009/09/22.
- Bensadoun RJ, Nair RG. 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. *Curr Opin Oncol*. 2012;24(4):363-70. Epub 2012/03/28.
- Bjordal JM, Bensadoun RJ, Tuner J, Frigo L, Gjerde K, Lopes-Martins RA. A systematic review with meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) in cancer therapy-induced oral mucositis. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2011;19(8):1069-77. Epub 2011/06/11.
- Campos L, Simoes A, Sa PH, Eduardo Cde P. Improvement in quality of life of an oncological patient by laser phototherapy. *Photomedicine and laser surgery*. 2009;27(2):371-4. Epub 2008/09/20.
- Karu TI. Photobiology of low-power laser effects. *Health physics*. 1989;56(5):691-704. Epub 1989/05/01.
- Karu TI. [Molecular mechanism of the therapeutic effect of low-intensity laser irradiation]. *Dokl Akad Nauk SSSR*. 1986;291(5):1245-9. Epub 1986/01/01. O molekuliarnom mekhanizme terapevticheskogo deistviia izlucheniia nizkointensivnogo lazernogo sveta.
- Karu TI. Multiple roles of cytochrome c oxidase in mammalian cells under action of red and IR-A radiation. *IUBMB life*. 2010;62(8):607-10. Epub 2010/08/04.
- Karu T. Mitochondrial mechanisms of photobiomodulation in context of new data about multiple roles of ATP. *Photomed Laser Surg*. 2010;28(2):159-60. Epub 2010/04/09.
- Burnstock G. Purinergic receptors and pain. *Current pharmaceutical design*. 2009;15(15):1717-35. Epub 2009/05/16.
- Lopes NN, Plapler H, Lalla RV, Chavantes MC, Yoshimura EM, da Silva MA, et al. Effects of low-level laser therapy on collagen expression and neutrophil infiltrate in 5-fluorouracil-induced oral mucositis in hamsters. *Lasers in surgery and medicine*. 2010;42(6):546-52. Epub 2010/07/28.
- Lopes NN, Plapler H, Chavantes MC, Lalla RV, Yoshimura EM, Alves MT. Cyclooxygenase-2 and vascular endothelial growth factor expression in 5-fluorouracil-induced oral mucositis in hamsters: evaluation of two low-intensity laser protocols. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2009;17(11):1409-15. Epub 2009/02/24.
- Gavish L, Perez L, Gertz SD. Low-level laser irradiation modulates matrix metalloproteinase activity and gene expression in porcine aortic smooth muscle cells. *Lasers Surg Med*. 2006;38(8):779-86. Epub 2006/08/09.
- Simunovic-Soskic M, Pezelj-Ribaric S, Brumini G, Glazar I, Grzic R, Miletic I. Salivary levels of TNF-alpha and IL-6 in patients with denture stomatitis before and after laser phototherapy. *Photomed Laser Surg*. 2010;28(2):189-93. Epub 2009/10/03.
- Franca CM, Franca CM, Nunez SC, Prates RA, Noborikawa E, Faria MR, et al. Low-intensity red laser on the prevention and treatment of induced-oral mucositis in hamsters. *J Photochem Photobiol B*. 2009;94(1):25-31. Epub 2008/11/04.
- Chen AC, Arany PR, Huang YY, Tomkinson EM, Sharma SK, Kharkwal GB, et al. Low-level laser therapy activates NF-kB via generation of reactive oxygen species in mouse embryonic fibroblasts. *PLoS one*. 2011;6(7):e22453. Epub 2011/08/05.
- Chow RT, David MA, Armati PJ. 830 nm laser irradiation induces varicosity formation, reduces mitochondrial membrane potential and blocks fast axonal flow in small and medium diameter rat dorsal root ganglion neurons: implications for the analgesic effects of 830 nm laser. *J Peripher Nerv Syst*. 2007;12(1):28-39. Epub 2007/03/22.
- Hagiwara S, Iwasaka H, Okuda K, Noguchi T. GaAlAs (830 nm) low-level laser enhances peripheral endogenous opioid analgesia in rats. *Lasers Surg Med*. 2007;39(10):797-802. Epub 2007/12/18.
- Mizutani K, Musya Y, Wakae K, Kobayashi T, Tobe M, Taira K, et al. A clinical study on serum prostaglandin E2 with low-level laser therapy. *Photomed Laser Surg*. 2004;22(6):537-9. Epub 2005/02/03.
- Simoes A, de Campos L, de Souza DN, de Matos JA, Freitas PM, Nicolau J. Laser phototherapy as topical prophylaxis against radiation-induced xerostomia. *Photomedicine and laser surgery*. 2010;28(3):357-63. Epub 2009/10/10.
- Simoes A, Platero MD, Campos L, Aranha AC, Eduardo Cde P, Nicolau J. Laser as a therapy for dry mouth symptoms in a patient with Sjogren's syndrome: a case report. *Special care in dentistry : official publication of the American Association of Hospital Dentists, the Academy of Dentistry for the Handicapped, and the American Society for Geriatric Dentistry*. 2009;29(3):134-7. Epub 2009/11/26.
- Abramoff MM, Lopes NN, Lopes LA, Dib LL, Guilhaume A, Caran EM, et al. Low-level laser therapy in the prevention and treatment of chemotherapy-induced oral mucositis in young patients. *Photomedicine and laser surgery*. 2008;26(4):393-400. Epub 2008/08/30.