

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE ODONTOLOGIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO ESTOMATOLOGIA CLÍNICA

**EFEITO DO LASER DE BAIXA INTENSIDADE NA  
PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA MUCOSITE BUCAL**

TATIANA ANDREA SOARES PINTO

PORTO ALEGRE

2010

TATIANA ANDREA SOARES PINTO

**EFEITO DO LASER DE BAIXA INTENSIDADE NA  
PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA MUCOSITE BUCAL**

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, como parte dos requisitos para a obtenção do Título de Doutor em Odontologia, Área de Concentração em Estomatologia Clínica.

Orientadora: Profa. Dra. Liliane Soares Yurgel

PORTO ALEGRE

2010

*Acredite nos seus valores sempre...*

*...se verdadeiros, o vendaval irá apenas curvar-lhe...*

*...caso contrário, suas raízes não suportarão.*

*(Soares Pinto, TA)*

## AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

À minha **mãe**, pelo exemplo de garra e força frente às dificuldades. Por me ensinar que a vida é um eterno desafio, mas que isso é apenas para nos lembrar daquilo que somos capazes. Mãezinha, te amo e te agradeço pela amizade, admiração e respeito. Mais que tudo, por vivenciarmos comigo os meus sonhos e por teres uma enorme parcela na concretização de mais este, que representa o início de uma nova etapa da minha vida.

Ao **Lanza**, que através da sua dedicação, me proporcionou tranquilidade e tempo para eu me empenhar na etapa final deste estudo.

À **Ivânia**, um anjo que garantiu carinho e cuidado à minha família.

À **Nessa, Gi e Paola** pela torcida e auxílio.

À **Kuki, Elisa, Sabrina, Toco, Alex, Nega, Tiago, Adri, Clarisse** e a todos às demais pessoas que compartilharam este desafio e me proporcionaram momentos de lazer, alegria e paz. À **Vanessa**, em especial, por ter atenuado minhas falhas para que eu pudesse buscar alegria e foco para este objetivo.

Aos **pacientes** que possibilitaram, mesmo com suas ansiedades e dificuldades, a realização deste trabalho e de um grande aprendizado das questões da vida. Alguns que atendi, hoje encontro nas ruas sorrindo. Outros, somente encontrarei de novo no momento em que Deus determinar. E, nesta hora, recordaremos felizes o auxílio mútuo.

A **todos** que participaram da minha trajetória de vida. E, que apesar de hoje não estarem fisicamente presentes, agradeço pelo aprendizado e pelo amor que dedicaram ao meu crescimento.

A **Deus**, pela vida, saúde, equilíbrio, força, alegria e paz.

## AGRADECIMENTOS

À professora **Dra. Liliane Soares Yurgel**, por nunca deixar de acreditar que todos os obstáculos seriam transpostos. Muito obrigada pela orientação, confiança, oportunidade, paciência e compreensão, que viabilizaram a execução deste trabalho.

À professora **Dra. Vânia Regina Camargo Fontanella**, pela disponibilidade incansável, amizade, força e capacidade para me estimular a ir sempre além, mesmo nos momentos mais difíceis.

À professora **Dra. Karen Cherubini**, pelas conversas e companhia que em inúmeros momentos garantiram o meu bem-estar. Obrigada pelo exemplo de caráter, sabedoria e humildade.

Às professoras **Dra. Maria Antônia de Figueiredo** e **Dra. Fernanda Gonçalves Salum**, pela experiência e ensinamentos passados.

À professora **Dra. Maria Martha Campos**, pela dedicação e disponibilidade para me auxiliar neste desafio.

Aos demais **professores** do Programa de Pós-graduação em Odontologia da PUC/RS.

Ao **Serviço de Estomatologia e Prevenção do Câncer Bucomaxilofacial do Hospital São Lucas da PUC/RS**, pela experiência clínica e aprendizado teórico disponibilizado durante este doutorado.

Ao **Serviço de Quimioterapia do Hospital São Lucas da PUC/RS** pela vivência do atendimento aos pacientes oncológicos. Em especial, ao chefe do Serviço de Hematologia e Oncologia Dr. Bernardo Gancochea, por oportunizar este estudo.

Às enfermeiras e atendentes do **Serviço de Quimioterapia do Hospital São Lucas da PUC/RS** pelo apoio e exemplo de dedicação, boa vontade e caridade.

À coordenação do Programa de Pós-graduação em Odontologia da PUC/RS, na pessoa do professor **Dr. José Antônio Poli de Figueiredo**, pela compreensão e auxílio na etapa de conclusão deste curso.

Aos funcionários da secretaria do Programa de Pós-graduação em Odontologia da PUC/RS, **Ana Lúcia, Carlos Eduardo, Davenir e Marcos**, pela atenção dispensada durante a realização deste estudo.

Ao **Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico** (CNPq), pela possibilidade de concluir o doutorado como bolsista.

Ao **Eduardo Nogueira**, que viabilizou a parte técnica para a realização deste estudo.

A todos que, mesmo sem terem sido citados, colaboraram para a realização deste trabalho.

## RESUMO

O presente estudo comparou os resultados obtidos na prevenção e tratamento da mucosite bucal resultante da quimioterapia, a partir do uso do laser diodo (meio ativo: InGaAlP) em dois protocolos distintos: protocolos terapêutico e profilático-terapêutico. Além disso, foi avaliada a alteração do quadro de dor antes e após a laserterapia nos diferentes graus de mucosite. Pacientes (n=14) submetidos ao tratamento quimioterápico no Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (HSL/PUCRS) com ausência prévia de mucosite, foram distribuídos nos grupos terapêutico (grupo 1) e profilático-terapêutico (grupo 2). A ocorrência da mucosite foi avaliada em ambos os grupos e classificada segundo os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS). A partir da aplicação do laser de baixa intensidade no tratamento da mucosite, comparou-se a intensidade da dor pré e pós-laserterapia através da escala visual analógica (EVA). Verificou-se que o grupo 2 apresentou menor grau de mucosite ( $p=0,004$ ) e menor tempo de remissão ( $p=0,042$ ) em comparação ao grupo 1. A intensidade da dor pós laserterapia foi significativamente menor que a pré, nas mucosites graus II ( $p=0,002$ ) e grau III ( $p=0,005$ ). Mediante os resultados obtidos constatou-se que o uso do laser de baixa intensidade sob o protocolo profilático-terapêutico, quando comparado ao protocolo terapêutico, resulta em menor tempo de cicatrização e maior controle da gravidade da mucosite bucal resultante da quimioterapia.

### **PALAVRAS-CHAVE**

Mucosite, Laser, Quimioterapia, Câncer.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figure 1 Remission of grade 3 mucositis – at diagnosis (A), two (B), four (C), and six (D) days after the first session of laser therapy..... 36
- Figure 2 Simultaneous remission of grade 3 mucositis on right (1) and left (2) lateral surface of tongue – at diagnosis (A1-2), two (B1-2), four (C1-2), and six (D1-2) days after the first session of laser therapy..... 36



## LISTA DE TABELAS

Table 1	Characteristics of the sample.....	30
Table 2	Clinical grading of mucositis according to World Health Organization criteria.....	32
Table 3	Mucositis grading scores per group.....	33
Table 4	Time to complete remission of mucositis per group .....	34
Table 5	Mucositis and pain intensity grading scores before and after laser therapy.....	35

## SUMÁRIO

1. ANTECEDENTES E JUSTIFICATIVAS.....	11
2. COMPARISON OF PROPHYLACTIC/THERAPEUTIC AND THERAPEUTIC LOW LEVEL LASER PROTOCOLS IN THE MANAGEMENT OF CHEMOTHERAPY-INDUCED ORAL MUCOSITIS...	14
ABSTRACT.....	15
KEYWORDS.....	15
INTRODUCTION.....	16
METHODS.....	17
Sample characteristics.....	17
Laser therapy protocol.....	18
Therapeutic group.....	19
Prophylactic/therapeutic group.....	19
Method of evaluation.....	19
RESULTS.....	20
Degree of mucositis.....	20
Time to remission of mucositis.....	20
Pain intensity before and after laser therapy.....	21
DISCUSSION.....	22
REFERENCES.....	26
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	38
5. CONCLUSÃO.....	42
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	44
APÊNDICES.....	49
APÊNDICE A – Ficha para Coleta de Dados.....	50
APÊNDICE B – Protocolo Odontológico Padrão para Pacientes Oncológicos.....	51

<b>APÊNDICE C – Aparelho Photon Lase III – DMC Equipamentos Ltda.....</b>	<b>52</b>
<b>APÊNDICE D – Laudo de Calibração Photon Lase III.....</b>	<b>53</b>
<b>APÊNDICE E – Laserterapia no Ambulatório de Quimioterapia HSL/PUCRS.....</b>	<b>54</b>
<b>APÊNDICE F – Sítios Buciais para Aplicação Profilática de Laserterapia.....</b>	<b>55</b>
<b>APÊNDICE G – Ficha de Avaliação.....</b>	<b>56</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>57</b>
<b>Anexo A – Low-Level Laser Therapy for Prevention in Patients Undergoing Chemotherapy (In: Avnish K Varma; Marco Piemonte. (Org.). Oral Oncology. 1 ed. New Delhi: Northern Book Centre, 2006, v. 11, p. 192-195.).....</b>	<b>58</b>
<b>Anexo B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....</b>	<b>63</b>
<b>Anexo C – Carta de Aprovação pela Comissão Científica e de Ética da Faculdade de Odontologia - PUCRS.....</b>	<b>65</b>
<b>Anexo D – Carta de Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS.....</b>	<b>66</b>
<b>ANEXO E – Comprovante de Submissão no Periódico Applied Cancer Research.....</b>	<b>67</b>

**ANTECEDENTES E JUSTIFICATIVAS**

## 1. ANTECEDENTES E JUSTIFICATIVAS

A quimioterapia antineoplásica é um método que utiliza vários compostos químicos para o tratamento de neoplasias malignas. Pode ser usada isoladamente ou associada a outros tratamentos como a radioterapia e cirurgia para tentativa de cura dos pacientes portadores de câncer<sup>1</sup>.

A incidência de mucosite bucal, em pacientes submetidos à quimioterapia em altas doses, é de aproximadamente 36% a 100% dos casos<sup>2,3</sup>.

A alta sensibilidade da mucosa bucal aos efeitos tóxicos dos quimioterápicos ocorre devido ao seu alto grau de maturação epitelial e renovação celular<sup>4-6</sup>. A incidência e severidade das complicações bucais dependem do grau de estomatoxicidade do quimioterápico e do comprometimento mielossupressivo do paciente<sup>7-9</sup>.

O termo mucosite oral é definido como uma inflamação ou ulceração da mucosa bucal como resultado de agentes quimioterápicos e/ou radiações ionizantes<sup>10,11</sup>. Tal alteração inicialmente assume aspecto eritematoso evoluindo para ulcerações, que devido ao rompimento da integridade epitelial servem como porta de entrada para infecções bacterianas, fúngicas e virais<sup>12-14</sup>. As lesões afetam a mucosa bucal não queratinizada e localizam-se com frequência nos seguintes sítios: palato mole, mucosa jugal, borda lateral e os dois terços anteriores da língua, pilar tonsilar, lábios e soalho bucal<sup>10,15</sup>. A mucosite é classificada fisiopatologicamente em quatro fases: inflamatória ou vascular, epitelial, ulcerativa e de reparo<sup>16</sup>. Clinicamente é classificada de acordo com os critérios da Organização Mundial da Saúde em: mucosa normal (Grau 0), eritema (Grau 1), eritema e úlcera com possibilidade de ingestão de alimentos sólidos (Grau 2), ulceração e dieta exclusivamente líquida (Grau 3) e ulceração com impossibilidade de alimentação via oral (Grau 4)<sup>17</sup>.

No estágio em que a mucosite assume aspecto de úlcera, o paciente apresenta sintomatologia dolorosa exacerbada, ocasionando dificuldade de alimentação e restrição dos movimentos funcionais da boca<sup>16</sup>. A mucosite bucal grave pode exigir interrupção total ou completa da radioterapia e/ou quimioterapia

antes do regime planejado ser completado, aumentando o risco de proliferação das células tumorais e dificultando o controle do câncer<sup>2,16,18</sup>. Além disso, contribui para a ocorrência de perda de peso, depressão, diminuição da qualidade de vida do paciente e aumento dos custos com a manutenção da saúde<sup>11,13,19</sup>.

A palavra laser é a abreviação em inglês do seu próprio significado, (Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation) que significa amplificação da luz por emissão estimulada de radiação<sup>20</sup>. Os efeitos terapêuticos do laser de baixa potência são: ação analgésica, antiinflamatória e reparadora tecidual<sup>10,21,22</sup>. A partir da aplicação do laser de baixa intensidade no tratamento da mucosite induzida por 5-fluorouracil em hamsters, Lopes et al<sup>23</sup> constataram que, a laserterapia atua na redução da gravidade da mucosite, através da diminuição da resposta inflamatória pela inibição da COX-2.

Com o objetivo de avaliar a ocorrência de aceleração no processo de cicatrização tecidual através da aplicação do laser de baixa intensidade, Pugliese et al<sup>24</sup> verificaram que a laserterapia induz bioestimulação das fibras colágenas e elásticas.

Estudos prévios<sup>2,13,22,31,37</sup> relatam que o laser de baixa intensidade promove ação analgésica, antiinflamatória e reparadora tecidual. Porém, estes autores consideram a necessidade de novas pesquisas para reforçar tais evidências e estabelecer protocolos cada vez mais eficientes.

Partindo de um trabalho (Anexo A) que tenha por objetivo avaliar o efeito do laser de baixa intensidade no tratamento da mucosite bucal resultante da quimioterapia, o presente estudo visa comparar o uso do laser diodo (meio ativo: InGaAlP) em dois protocolos distintos: terapêutico e profilático-terapêutico. Além disso, mediante a comparação da intensidade da dor antes e imediatamente após a aplicação do laser nos diferentes graus de mucosite, busca-se avaliar os efeitos analgésicos da laserterapia.

**ARTIGO SUBMETIDO NO PERIÓDICO APPLIED CANCER RESEARCH**

**COMPARISON OF PROPHYLACTIC/THERAPEUTIC AND THERAPEUTIC LOW  
LEVEL LASER PROTOCOLS IN THE MANAGEMENT OF CHEMOTHERAPY-  
INDUCED ORAL MUCOSITIS**

Tatiana Andrea Soares Pinto, Ph.D; Liliane Soares Yurgel, Ph.D; Vânia Regina Camargo  
Fontanella, Ph.D; Maria Antônia Zancanaro de Figueiredo, Ph.D.

School of Dentistry, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Hospital São  
Lucas Oral Medicine Service, Rio Grande do Sul, Brazil.



**ABSTRACT**

**OBJECTIVES:** This study compared the results obtained in the prevention and treatment of chemotherapy-induced oral mucositis using InGaAlP diode laser in two different protocols: therapeutic and prophylactic/therapeutic treatment. In addition, we evaluated changes in the clinical picture of pain before and after laser therapy in different degrees of mucositis.

**METHODS:** Patients (n=14) treated with chemotherapy at Hospital São Lucas of Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Brazil, with no previous mucositis, were randomized into a therapeutic group (group 1) and a prophylactic/therapeutic group (group 2). The occurrence of mucositis was evaluated in both groups and classified according to World Health Organization (WHO) criteria. After low level laser application in the treatment of mucositis, we compared pain intensity before and after laser therapy using the visual analog scale (VAS).

**RESULTS:** Group 2 showed a lower degree of mucositis ( $p=0.004$ ) and shorter time to remission ( $p=0.042$ ) when compared to group 1. Pain intensity after laser therapy was significantly lower than before laser therapy in grade 2 ( $p=0.002$ ) and grade 3 ( $p=0.005$ ) mucositis.

**CONCLUSION:** The use of low level laser irradiation in the prophylactic/therapeutic protocol, when compared to the therapeutic protocol, results in shorter healing time and greater control over the severity of chemotherapy-induced oral mucositis.

**KEYWORDS:** Mucositis, Lasers, Chemotherapy, Cancer.

## INTRODUCTION

Since oral tissues are highly sensitive to the toxic effects of chemotherapeutic agents, mucositis is considered one of the most common complications resulting from antineoplastic therapy.<sup>1</sup> The incidence of oral mucositis in patients undergoing high-dose chemotherapy is approximately 36 to 100% of cases.<sup>2,3</sup> The main chemotherapeutic agents associated with the occurrence of mucositis are methotrexate, etoposide, 5-fluorouracil, and cisplatin.<sup>4-7</sup> Clinically, oral mucositis has an initial erythematous phase, accompanied by a burning sensation and discomfort. These clinical manifestations occur due to vascular alterations, with increased vascular permeability and congestion associated with decreased epithelial thickness.<sup>8</sup> The ulcerative phase of mucositis results in extremely painful lesions, causing patients to restrict their oral intake. Thus, the nutritional status of the patient may be affected, requiring the use of nasogastric feeding tubes to maintain adequate nutrition and hospitalization due to impaired general condition.<sup>2,8</sup> In addition to a decrease in the quality of life of patients and an increase in healthcare costs, mucositis may also lead to complete interruption of radiotherapy and/or chemotherapy, resulting in increased risk of tumor cell proliferation and jeopardizing cancer control.<sup>9-13</sup>

The therapeutic effects of low level laser irradiation include analgesic and anti-inflammatory action ( $\lambda=630-650$  nm,  $\lambda=780-900$  nm) and tissue repair ( $\lambda=632.8$  nm,  $\lambda=780-805$  nm).<sup>14,15</sup> Taking into account such effects, laser therapy has been considered an important alternative in the prevention and treatment of oral mucositis.<sup>16-19</sup>

Based on the criteria established by the World Health Organization (WHO)<sup>20,21</sup> to determine the degree of mucositis and the use of the visual analog scale (VAS)<sup>22,23</sup> to evaluate pain intensity, Arun Maiya et al.<sup>2</sup> verified that patients undergoing laser therapy ( $\lambda=632.8$  nm, 10 mW,  $1.8$  J/cm<sup>2</sup>) for the treatment of mucositis showed lower pain intensity ( $p < 0.001$ ) and lower degree of mucositis ( $p < 0.001$ ) when compared to controls. In a study

on low level laser irradiation ( $\lambda=685$  nm, 35 mW, 72 J/cm<sup>2</sup>) in the prevention and treatment of oral mucositis, Abramoff et al.<sup>24</sup> evaluated 13 patients (mean age of 14.6 years) and verified that 73% of them did not develop mucositis in the prophylactic group and, in the placebo group, only 27% developed mucositis ( $p=0.03$ ). Kuhn et al.,<sup>19</sup> comparing a therapeutic group ( $n = 9$ ) with a sham-placebo group ( $n=12$ ), demonstrated that laser therapy ( $\lambda=830$  nm, 100 mW, 4 J/cm<sup>2</sup>) promotes a reduction in the healing time of chemotherapy-induced oral mucositis. The mean duration of mucositis was  $5.8\pm 2$  days in the therapeutic group and  $8.9\pm 2.4$  days in the sham-placebo group ( $p=0.004$ ). In that study, the median degree of mucositis at diagnosis was 3.1 (2;4) in the therapeutic group and 3.4 (2;4) in the sham-placebo group.

Several studies have reported the use of low level laser therapy in the treatment of oral mucositis. However, due to variability in the treatment protocols used and studies with a limited number of patients, Arun Maiya et al.,<sup>2</sup> Bensadoun,<sup>15</sup> Cruz et al.,<sup>18</sup> Kuhn et al.,<sup>19</sup> Abramoff et al.,<sup>24</sup> Genot and Klustersky<sup>25</sup> and Schubert et al.<sup>26</sup> underscore the importance of further studies to complement the existing findings in order to optimize the results concerning the benefits of laser therapy.

In view of the foregoing, the present study evaluated the effects of InGaAlP diode laser in the prevention and treatment of chemotherapy-induced oral mucositis, comparing pain intensity before and after laser therapy in different degrees of mucositis.

## **METHODS**

### **Sample characteristics**

Sixteen patients treated with chemotherapy at Hospital São Lucas of Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (HSL/PUCRS), Brazil, during a 14-month

period, were selected for this study. The study protocol was approved by the Research Ethics Committee of PUCRS, and all participants gave written informed consent (Annexed B).

Only patients who did not show mucositis or any symptoms of oral pain at the first appointment were selected. All patients were followed up by HSL/PUCRS nutrition support team and underwent periodic medical evaluation of systemic conditions. In cases of fungal, bacterial or viral infections, the therapeutic regimen adopted followed the recommendations of HSL/PUCRS oral medicine team for each case. According to the criteria established by Arun Maiya et al.<sup>2</sup> and Abramoff et al.,<sup>24</sup> patients with presence of severe oral infections, systemic complications or oral cancer were excluded from the study.

Out of the 16 patients selected, two were excluded during the study: one patient developed diabetes during chemotherapy, and the other patient missed one follow-up appointment. Of the 14 patients who remained in the study, 8 men and 6 women, mean age of 63.43 years (21-79 years), 11 had intestinal cancer, 1 had Hodgkin's lymphoma, 1 had lymphoepithelioma of the nasopharynx, and 1 had hypopharyngeal cancer (Table 1). These patients were randomly assigned to one of two groups: therapeutic protocol (group 1) and prophylactic/therapeutic protocol (group 2).

At the first appointment, after completing the medical history form (Appendix A), all patients were instructed to carry out oral hygiene using an extra-soft toothbrush, gentle toothpaste, flossing, and 0.12% chlorhexidine gluconate oral rinse according to the norms established in the HSL/PUCRS standardized dental protocol for patients with cancer (Appendix B).

### **Laser therapy protocol**

The InGaAlP Photon Lase III diode laser (DMC Equipamentos Ltda., São Carlos, SP, Brazil) (Appendix C and D) was used at 660 nm, 100 mW power, continuous mode, 0.7 J

per point, and fluency of approximately 25 J/cm<sup>2</sup>. The protocols for laser application and biosecurity followed the manufacturer's recommendations. Laser therapy was performed with the optical beam perpendicular to the tissue, and time corresponding to each point was 7 seconds (Appendix E).

### **Therapeutic group**

The laser therapy protocol was initiated only at the appointment in which the presence of oral mucositis was diagnosed. Laser applications were performed directly to mucositis every 48 hours until complete clinical remission of the lesion was achieved.

### **Prophylactic/therapeutic group**

The laser therapy protocol was performed for 5 consecutive days from start of chemotherapy regimen. Laser applications were performed on the normal mucosa to the following oral cavity sites: right and left buccal mucosa (four points on each side), inner portion of the mucosa of the upper and lower lip (two points in each quadrant), floor of the mouth (two points on each side), lateral surface of tongue (three points on each side), anterior tongue (one point), soft palate (one point on each side), and labial commissure (one point on each side) (Appendix F).

In cases of occurrence of mucositis subsequent to prophylactic treatment, the laser application protocol followed the same criteria established for the therapeutic group.

### **Method of evaluation**

All patients underwent oral clinical examination every 48 hours (Appendix G) to evaluate occurrence of mucositis, and its corresponding grade (Table 2), and presence of pain. Pain intensity was assessed before and immediately after laser therapy using VAS.<sup>22,23</sup>

## **RESULTS**

### **Degree of mucositis**

Of the nine (100%) patients evaluated in the therapeutic group, one (11.11%) had grade 4 mucositis, six (66.67%) had grade 3 mucositis, and two (22.22%) had grade 2 mucositis. Of the five (100%) patients evaluated in the prophylactic/therapeutic group, three (60%) did not develop mucositis and two (40%) had grade 2 mucositis (Table 1).

Regarding severity of mucositis, the therapeutic group showed a higher degree of mucositis than the prophylactic/therapeutic group (nonparametric Mann-Whitney test,  $p=0.004$ ) (Table 3).

### **Time to remission of mucositis**

#### *Therapeutic group*

The therapeutic application of laser resulted in remission from grade 4 to grade 3 mucositis after two days, and from grade 4 to grade 2 mucositis after four days. Among cases of grade 3 mucositis, five patients showed remission to grade 2 mucositis after one session of laser therapy. In two cases of grade 3 mucositis, complete remission was achieved six days after the first therapeutic laser application (Figures 1 and 2). In two other cases, complete remission of grade 3 mucositis occurred after four sessions of laser therapy. In the remaining cases of grade 3 mucositis, complete remission was achieved after five sessions, corresponding to a 10-day period. In one case of grade 2 mucositis, complete healing was observed after one session of laser therapy, totaling two days after start of therapeutic protocol. In the other case, complete remission of grade 2 mucositis was achieved after four sessions of laser therapy, corresponding to an 8-day period after start of therapeutic protocol.

### *Prophylactic/therapeutic group*

The two cases of mucositis observed in the prophylactic/therapeutic group corresponded to grade 2. In one case, there was complete healing after 48 hours of direct laser application to mucositis. In the other case, complete remission of grade 2 mucositis was achieved after four sessions of laser therapy, corresponding to an 8-day period after start of treatment.

Time to remission of mucositis in patients in the prophylactic/therapeutic group was significantly lower than that in the therapeutic group (Mann-Whitney test,  $p=0.042$ ) (Table 4).

### **Pain intensity before and after laser therapy**

When comparing mean VAS pain scores before and immediately after laser therapy for the different degrees of mucositis, we observed, immediately after laser application, a reduction of 45% in pain intensity in grade 4 mucositis, 40.25% in grade 3 mucositis, and 66.18% in grade 2 mucositis. All cases of grade 1 mucositis showed no pain prior to laser therapy.

When comparing the medians of pain intensity before and after laser therapy in different degrees of mucositis, we observed in 50% of cases of grade 3 mucositis a 48.89% reduction in pain intensity after direct laser application to the wound. In 50% of cases of grade 2 mucositis, reduction in pain intensity after laser therapy was 100%.

In all cases of mucositis in which the patient reported pain, pain intensity after laser therapy was lower than before laser therapy. Comparing pain before and immediately after laser therapy in different degrees of mucositis, a statistically significant difference was observed in grade 2 ( $p=0.002$ ) and grade 3 ( $p=0.005$ ) mucositis (Table 5).

## DISCUSSION

In the present study, patient selection was limited to patients undergoing chemotherapy protocols involving methotrexate, 5-fluorouracil, etoposide, and cisplatin, because the literature<sup>4-7</sup> indicates these drugs as the main chemotherapeutic agents associated with the occurrence of oral mucositis.

Several authors<sup>2,8,11</sup> have reported that, in the ulcerative phase of mucositis, pain hinders feeding and may result in the need for nasogastric feeding tubes to maintain adequate nutrition and hospitalization due to the impaired general condition of the patient. In this study, due to the development of grade 4 mucositis, one of the patients in the therapeutic protocol required the use of a nasogastric feeding tube and hospitalization. Nevertheless, after one session of laser therapy, mucositis decreased from grade 4 to grade 3 in a 48-hour interval. This factor enabled the patient to start intake of liquid diet. After the second session of direct application of low level laser irradiation to oral mucositis, there was a decrease from grade 3 to grade 2 mucositis after 48 hours. This allowed intake of solid diet and improved the patient's general condition. Hospital discharge of this patient occurred over a period of approximately less than half of the hospitalization time currently required for treatment of patients with mucositis at HSL/PUCRS. This is because laser therapy is not currently available to cancer patients in the hospital service routine.

Kuhn et al.<sup>19</sup> compared the results between a sham-placebo group and a therapeutic group and verified that mean duration of mucositis was  $5.8 \pm 2$  days in the therapeutic group and  $8.9 \pm 2.4$  days in the sham-placebo group ( $p=0.004$ ). Based on these results, they concluded that laser therapy promotes a reduction in the healing time of chemotherapy-induced oral mucositis. In addition, other studies have reported data that support the use of laser irradiation in the treatment of mucositis.<sup>17,24,25</sup> In the present study, we



decided not to compare our results with a sham-placebo group taking into consideration the suffering of patients during the manifestation of mucositis.

The results obtained by Abramoff et al.<sup>24</sup> and Schubert et al.<sup>26</sup> indicated a reduction in the occurrence of mucositis in patients undergoing the prophylactic laser therapy protocol, when compared to a placebo group. Considering the studies by Kuhn et al.,<sup>19</sup> Abramoff et al.<sup>24</sup> and Schubert et al.,<sup>26</sup> we identified a need to compare the results of the prophylactic protocol with those of a therapeutic protocol. Previous studies considered as patients of the prophylactic group all those who underwent laser therapy treatment prior to the occurrence of mucositis lesions and as patients of the therapeutic group all those with clinical manifestation of mucositis at the first appointment.<sup>24,26</sup> In the present study, we selected patients without oral mucositis for both the prophylactic/therapeutic and therapeutic groups. Such approach enabled us to introduce new parameters for evaluation of the severity and time to remission of mucositis, since we compared the results of patients undergoing a prophylactic/therapeutic protocol with those of patients undergoing only a therapeutic protocol.

Since comparing protocols with different energy doses was not the main objective of this study, we used the same fluency in both the therapeutic and prophylactic/therapeutic protocols. Satisfactory results were found with laser therapy in the control of mucositis in studies using fluencies of 4 to 72 J/cm<sup>2</sup>.<sup>19,24,27</sup> In the present study, we used fluency of 25 J/cm<sup>2</sup>, as indicated by the manufacturer.

Of the nine patients evaluated in the therapeutic group, six had grade 3 mucositis. Although this outcome represents a less satisfactory condition than that found in the prophylactic/therapeutic group, it is worth noting that, 48 hours after start of therapeutic protocol, five patients could tolerate intake of solid foods. Of these five patients, two achieved complete remission six days after start of therapeutic protocol, and other two patients, after

ten days. This period is similar to that obtained by Kuhn et al.,<sup>19</sup> who reported a total of  $5.8 \pm 2$  days as the mean duration of mucositis in the therapeutic group.

Of the five patients undergoing the prophylactic/therapeutic protocol, three did not develop mucositis and two had grade 2 mucositis. None of the patients required hospitalization due to the presence of mucositis. Considering WHO criteria,<sup>20</sup> all patients undergoing the prophylactic/therapeutic protocol were able to eat solid food from the beginning to the end of the chemotherapy cycle. Thus, we identified that, in the prophylactic/therapeutic group, we could have better control of the patient's nutritional status, offer a better quality of life, and reduce hospital costs, in comparison with the therapeutic group.

Based on the results obtained in this study, we verified that the prophylactic/therapeutic protocol resulted in lower grade mucositis ( $p=0.004$ ) and shorter healing time ( $p=0.042$ ), when compared to the therapeutic protocol. This result is likely to be related to the fact that anti-inflammatory and tissue repair effects<sup>14,15,28</sup> of laser irradiation might have acted simultaneously with the period corresponding to the administration of chemotherapeutic agents.

For the purpose of verifying the effect of 810-nm irradiation on bacterial proliferation, Nussbaum et al.<sup>29</sup> performed an *in vitro* study and found that the  $20 \text{ J/cm}^2$  laser irradiation promoted growth inhibition of *Pseudomonas aeruginosa* cultures ( $p=0.04$ ). In addition, other studies have investigated the control of bacterial and fungal infection using laser therapy.<sup>29,30,31</sup> Based on these data, we may consider that the protocols used in the present study played a role in the control of secondary infections and, thereby, enhanced the healing process of ulcers resulting from grade 2, 3 and 4 mucositis.

Several studies have reported the analgesic effect of low level laser therapy.<sup>2,15,17,23</sup> When comparing pain intensity before and after low level laser application,

pain decreased after laser therapy in all cases of mucositis. A statistically significant difference was found in pain reduction for cases of grade 2 ( $p=0.002$ ) and grade 3 ( $p=0.005$ ) mucositis.

Several authors have reported that grade 1 mucositis is clinically erythematous, causing a burning sensation and discomfort.<sup>8,10,11,13,20</sup> In the present study, 100% of cases of grade 1 mucositis showed absence of pain. Considering that all cases of grade 1 mucositis resulted from remission of grade 2 mucositis, the absence of pain in 100% of cases of grade 1 mucositis is likely to be a result of the analgesic effect of laser irradiation in the treatment of grade 2 mucositis.

Thus, we can state that the use of low level laser irradiation in the prophylactic/therapeutic protocol, when compared to the therapeutic protocol, produced better outcomes, resulting in shorter healing time and greater control over the severity of chemotherapy-induced oral mucositis. Additionally, the prophylactic/therapeutic protocol represents a proposal for further research aiming to optimize the results of the use of laser therapy in the prevention and treatment of mucositis.

**REFERENCES**

1. Buneyel L, Bonnaure-Mallet M. Oral pathoses caused by candida albicans during chemotherapy: Update on development mechanisms. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1996;82:161-5.
2. Arun Maiya G, Sagar MS, Fernandes D. Effect of low level helium-neon (He-Ne) laser therapy in the prevention & treatment of radiation induced mucositis in head & neck cancer patients. *Indian J Med Res* 2006;124:399-402.
3. 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 Endod* 2008;105:180-6, 186.e1.
4. Picco JL, A'vila-Garavito A, Naccache P. Mucositis: Its occurrence, consequences and treatment in the oncology setting. *Oncologist* 1998;3:446-51.
5. McCarthy GM, Awde JD, Ghandi H, Vincent M, Kocha WI. Risk factors associated with mucositis in cancer patients receiving 5-fluorouracil. *Oral Oncol* 1998;34:484-90.
6. Morse MA. Supportive care in the management of colon cancer. *Support Cancer Ther* 2006;3:158-70.
7. Peterson DE. New strategies for management of oral mucositis in cancer patients. *J Support Oncol* 2006;4(suppl 1):9-13.
8. Andrews N, Griffiths C. Dental complications of head and neck radiotherapy: Part 1. *Aust Dent J* 2001;46:88-94.
9. Dörr W, Hamilton CS, Boyd T, Reed B, Denham JW. Radiation-induced changes in cellularity and proliferation in human oral mucosa. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:911-7.

10. Sonis ST, Oster G, Fuchs H, Bellm L, Bradford WZ, Edelsberg J, et al. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2001;19:2201-5.
11. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer* 2004;100(9 Suppl):1995-2025.
12. Keefe DM. Mucositis management in patients with cancer. *Support Cancer Ther* 2006;3:154-7.
13. Silverman S Jr. Diagnosis and management of oral mucositis. *J Support Oncol* 2007;5(2 Suppl 1):13-21.
14. Sandoval RL, Koga DH, Buloto LS, Suzuki R, Dib LL. Management of chemo- and radiotherapy induced oral mucositis with low-energy laser: initial results of A.C. Camargo Hospital. *J Appl Oral Sci* 2003;11:337-41.
15. Bensadoun RJ. Low level laser therapy (LLLT): a new paradigm in the management of cancer therapy-induced mucositis? *Indian J Med Res* 2006;124:375-8.
16. Bensadoun RJ, Franquin JC, Ciais G, Darcourt V, Schubert MM, Viot M, et al. Low-energy He-Ne laser in the prevention of radiation-induced mucositis. *Support Care Cancer* 1999;7:244-52.
17. Fontanella V, Vier E, Soares Pinto TA. Low-level laser therapy for prevention and treatment of oral mucositis in patients undergoing chemotherapy. In: Avnish K Varma; Marco Piemonte, editors. *Oral Oncology*. New Delhi: Northern Book Centre 2006; p.192-5.
18. Cruz LB, Ribeiro AS, Rech A, Rosa LG, Castro CG Jr, Brunetto AL. Influence of low-energy laser in the prevention of oral mucositis in children with cancer receiving chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:435-40.

19. Kuhn A, Porto FA, Miraglia P, Brunetto AL. Low-level infrared laser therapy in chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized placebo-controlled trial in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31:33-7.
20. World Health Organization. Handbook for reporting results of cancer treatment. . Geneva: WHO Offset Publications 1979; p.15-22.
21. 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;51:290-315.
22. Collins SL, Edwards J, Moore RA, Smith LA, McQuay HJ. Seeking a simple measure of analgesia for mega-trials: is a single global assessment good enough? *Pain* 2001;91:189-94.
23. Nes AG, Posso MB. Patients with moderate chemotherapy-induced mucositis: pain therapy using low intensity lasers. *Int Nurs Rev* 2005;52:68-72.
24. Abramoff MM, Lopes NN, Lopes LA, Dib LL, Guilherme A, Caran EM, et al. Low-level laser therapy in the prevention and treatment of chemotherapy-induced oral mucositis in young patients. *Photomed Laser Surg* 2008;26:393-400.
25. Genot MT, Klastersky J. Low-level laser for prevention and therapy of oral mucositis induced by chemotherapy or radiotherapy. *Curr Opin Oncol* 2005;17:236-40.
26. 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. *Support Care Cancer*. 2007;15:1145-54.

27. Khouri VY, Stracieri AB, Rodrigues MC, Moraes DA, Pieroni F, Simões BP, Voltarelli JC. Use of therapeutic laser for prevention and treatment of oral mucositis. *Braz Dent J* 2009;20:215-20.
28. Reis SR, Medrado AP, Marchionni AM, Figueira C, Fracassi LD, Knop LA. Effect of 670-nm laser therapy and dexamethasone on tissue repair: a histological and ultrastructural study. *Photomed Laser Surg* 2008;26:307-13.
29. Nussbaum EL, Lilge L, Mazzulli T. Effects of low-level laser therapy (LLLT) of 810 nm upon in vitro growth of bacteria: relevance of irradiance and radiant exposure. *J Clin Laser Med Surg* 2003;21:283-90.
30. Maver-Biscanin M, Mravak-Stipetic M, Jerolimov V, Biscanin A. Fungicidal effect of diode laser irradiation in patients with denture stomatitis. *Lasers Surg Med* 2004;35:259-62.
31. Maver-Biscanin M, Mravak-Stipetic M, Jerolimov V. Effect of low-level laser therapy on *Candida albicans* growth in patients with denture stomatitis. *Photomed Laser Surg* 2005;23:328-32.

**Table 1.** Characteristics of the sample

Patient	Sex	Age	Group*	Diagnosis	Protocol	Mucositis	Site	Time to remission (days)
1	M	68	1	Intestinal cancer	5-Fluorouracil 425 mg/m <sup>2</sup> days 1-5 Leucovorin 20 mg/m <sup>2</sup> days 1-5	4	Palate, right and left buccal mucosa	12
2	M	63	1	Hodgkin's lymphoma	Etoposide 100 mg/m <sup>2</sup> days 1-3 Methotrexate 30 mg/m <sup>2</sup> days 1 and 8 Iomustine 100 mg/m <sup>2</sup> day 1	3	Lower lip, bilateral buccal mucosa, floor of the mouth	10
3	M	78	1	Intestinal cancer	5-Fluorouracil 670 mg/m <sup>2</sup> days 1-5 Folinic acid 32 mg/m <sup>2</sup> days 1-5	3	Lower lip	6
4	M	79	1	Intestinal cancer	5-Fluorouracil 670 mg/m <sup>2</sup> days 1-5 Folinic acid 32 mg/m <sup>2</sup> days 1-5	3	Lower and upper lip, left buccal mucosa	10
5	F	70	1	Intestinal cancer	5-Fluorouracil 425 mg/m <sup>2</sup> days 1-5 Leucovorin 20 mg/m <sup>2</sup> days 1-5	2	Lower lip, left buccal mucosa	8
6	M	78	2	Intestinal cancer	5-Fluorouracil 670 mg/m <sup>2</sup> days 1-5 Folinic acid 32 mg/m <sup>2</sup> days 1-5	0	_____	0
7	M	79	2	Intestinal cancer	5-Fluorouracil 670 mg/m <sup>2</sup> days 1-5 Folinic acid 32 mg/m <sup>2</sup> days 1-5	2	Left lower fundus of the sulcus	2
8	M	21	1	Lymphoepithelioma	5-Fluorouracil 1000 mg/m <sup>2</sup> days 1-4 Cisplatin 80 mg/m <sup>2</sup> day 1	3	Lower lip, right lateral surface of	6



							tongue, bilateral	
							buccal mucosa	
9	F	57	2	Intestinal cancer	5-Fluorouracil 680 mg/m <sup>2</sup> days 1-5 Leucovorin 32 mg/m <sup>2</sup> days 1-5	2	Lower lip, soft palate	10
10	M	65	1	Hypopharyngeal cancer	5-Fluorouracil 800 mg/m <sup>2</sup> days 1-4 Cisplatin 80 mg/m <sup>2</sup> day 1	2	Anterior lower fundus of the sulcus	2
11	F	57	2	Intestinal cancer	5-Fluorouracil 680 mg/m <sup>2</sup> days 1-5 Leucovorin 32 mg/m <sup>2</sup> days 1-5	0	_____	0
12	F	57	1	Intestinal cancer	5-Fluorouracil 680 mg/m <sup>2</sup> days 1-5 Leucovorin 32 mg/m <sup>2</sup> days 1-5	3	Bilateral ventral surface of tongue, lower lip	8
13	F	58	1	Intestinal cancer	5-Fluorouracil 680 mg/m <sup>2</sup> days 1-5 Leucovorin 32 mg/m <sup>2</sup> days 1-5	3	Left lateral and right ventral surface of tongue, lower lip	8
14	F	58	2	Intestinal cancer	5-Fluorouracil 680 mg/m <sup>2</sup> days 1-5 Leucovorin 32 mg/m <sup>2</sup> days 1-5	0	_____	0

---

\* Groups: 1 – therapeutic; 2 – prophylactic/therapeutic.

**Table 2.** Clinical grading of mucositis according to World Health Organization criteria<sup>20,21</sup>

<b>Grade</b>	<b>Occurrence of mucositis</b>
0	Normal mucosa
1	Erythema
2	Erythema and ulcers, patient is able to eat solid food
3	Ulcerations, patient is able to swallow liquids only
4	Oral feeding is impossible

**Table 3.** Mucositis grading scores per group

<b>Mucositis grade</b>	<b>Therapeutic group</b>	<b>Prophylactic/therapeutic group</b>	<b>Total</b>
0	0	3	3
1	0	0	0
2	2	2	4
3	6	0	6
4	1	0	1
<b>Total</b>	9	5	14

Nonparametric Mann-Whitney test,  $p=0.004$ .

**Table 4.** Time to complete remission of mucositis per group

<b>Time (days)</b>	<b>Therapeutic group</b>	<b>Prophylactic/therapeutic group</b>	<b>Total</b>
0	0	3	3
2	1	1	2
4	0	0	0
6	2	0	2
8	3	0	3
10	2	1	3
12	1	0	1
<b>Total</b>	9	5	14
Median (P25;P75)	8 (6;10)	0 (0;6)	

---

Nonparametric Mann-Whitney test, p=0.042.

**Table 5.** Mucositis and pain intensity grading scores before and after laser therapy

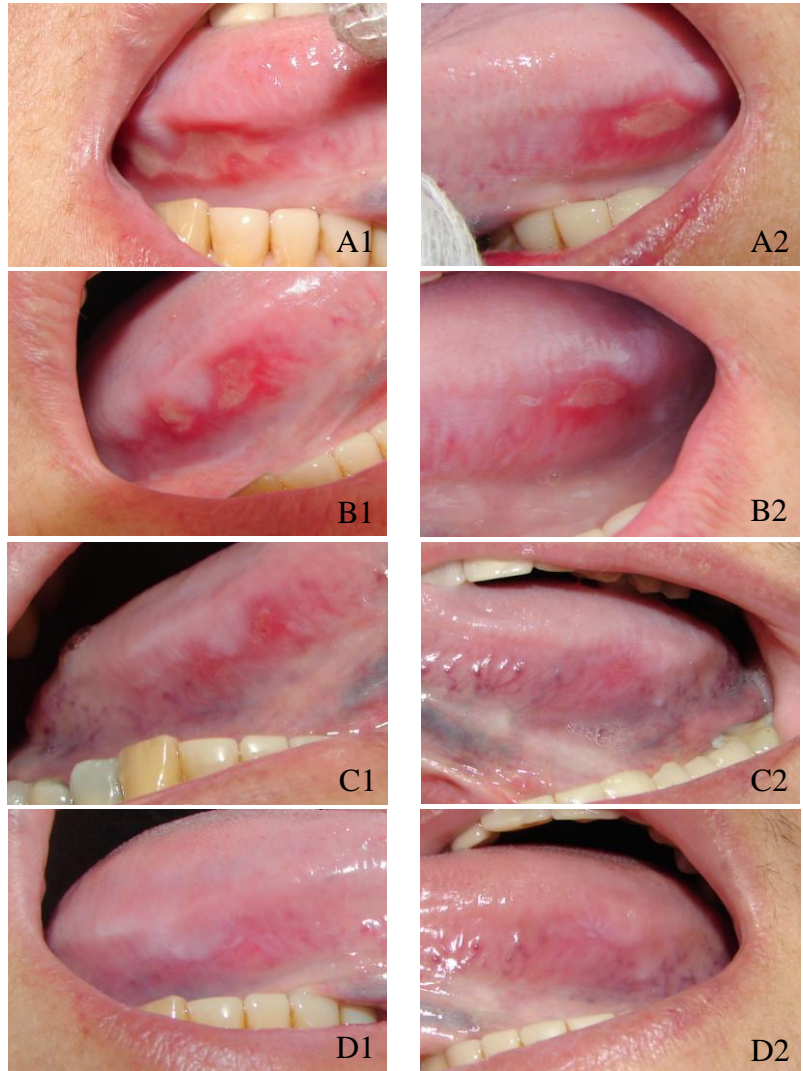
<b>Mucositis grade</b>	<b>Pre-VAS*</b>	<b>Post-VAS*</b>	<b>p**</b>
1	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)	-----
2	1.5 (0.0-3.38)	0.0 (0.0-0.75)	0.002
3	4.5 (3.4-7.9)	2.3 (0.0-5.0)	0.005

VAS = visual analog scale.

\*Median (P25;P75) \*\*Nonparametric Wilcoxon test.



**Figure 1.** Remission of grade 3 mucositis – at diagnosis (A), two (B), four (C), and six (D) days after the first session of laser therapy.



**Figure 2.** Simultaneous remission of grade 3 mucositis on right (1) and left (2) lateral surface of tongue – at diagnosis (A1-2), two (B1-2), four (C1-2), and six (D1-2) days after the first session of laser therapy.

**CONSIDERAÇÕES FINAIS**

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora existam diversas alternativas para o tratamento da mucosite bucal, nenhuma apresenta a capacidade de isoladamente promover a prevenção e o tratamento ao nível da exigência de todos os casos diagnosticados. Considerando tal aspecto, torna-se de grande relevância a realização de estudos que tenham por objetivo melhorar a qualidade de vida dos pacientes que sofrem pela dor e dificuldade de alimentação em decorrência da mucosite bucal.

Diversos grupos de pesquisa<sup>15,25-30</sup> focam os aspectos relacionados à etiopatogenia e tratamento da mucosite resultante da quimio e/ou radioterapia. Vários autores<sup>2,20,31-35</sup> comprovam a realização dos cuidados odontológicos prévios ao tratamento oncológico, como um fator indispensável na prevenção da mucosite e de outras patologias da boca. Com o intuito de otimizar os protocolos de cuidados bucais previamente adotados no Serviço de Quimioterapia do Hospital São Lucas da PUCRS, desenvolvemos o protocolo odontológico padrão (POP) para pacientes oncológicos. O POP foi constituído com base na literatura<sup>27,32-34,36</sup> e de resultados obtidos pela autora do presente estudo durante os dois anos de prática clínica no Serviço de Suporte ao Paciente Oncológico da Sociedade Brasileira dos Cirurgiões Dentistas (SOBRACID).

O atendimento aos pacientes oncológicos envolve uma equipe multidisciplinar. A partir das evidências clínicas obtidas neste estudo e do relato de pacientes quanto à melhora da qualidade de vida decorrente da adequação das condições bucais, concorda-se com diversos autores<sup>21,33,34,37</sup> quando estes enfatizam que o papel do estomatologista para a prevenção, diagnóstico e tratamento das patologias bucais é indispensável dentro da equipe médico-hospitalar.

O foco de nossas pesquisas foi avaliar o papel preventivo e terapêutico do laser de baixa intensidade na prevenção e tratamento da mucosite bucal resultante da quimioterapia. A decisão de realizar este estudo surgiu a partir da constante necessidade de promover a melhora da qualidade de vida do paciente oncológico e diminuir do tempo de internação hospitalar decorrente da mucosite bucal.



A ulceração presente nas mucosites graus II, III e IV predispõe a mucosa a infecções secundárias capazes de retardar o processo de cicatrização da lesão<sup>10,16</sup>. Na mucosite grau III, o indivíduo não consegue ingerir líquidos e na mucosite grau IV, exige uso de sonda nasogástrica para manter o quadro nutricional do paciente<sup>10,16</sup>. Tais aspectos reforçam a necessidade de estudos que tenham por objetivo prevenir e acelerar o processo de cicatrização da mucosite visando a melhora da qualidade de vida do paciente e diminuição dos custos com a internação hospitalar.

Com o objetivo de avaliar os efeitos do laser de baixa intensidade na prevenção e tratamento da mucosite bucal, comparamos os resultados do protocolo terapêutico (grupo 1) com o protocolo profilático-terapêutico (grupo 2). Em relação ao tempo de remissão da mucosite, verificamos que o grupo 1 apresentou maior tempo de remissão da mucosite em comparação ao grupo 2 (teste não-paramétrico de Mann-Whitney  $p=0,042$ ). Considerando a gravidade de manifestação da mucosite, observamos que o grupo 1 apresentou maior grau de mucosite em comparação ao grupo 2 (teste não-paramétrico de Mann-Whitney  $p=0,004$ ). Tais resultados comprovam os efeitos antiinflamatórios e de reparação tecidual<sup>20,21</sup> resultantes do uso do laser de baixa intensidade, bem como evidenciam que o protocolo profilático-terapêutico promove melhores resultados em relação ao controle dos graus de manifestação da mucosite e tempo de remissão das lesões.

A dor é uma das principais queixas dos pacientes com mucosite, sendo um importante fator na redução da qualidade de vida dos pacientes oncológicos<sup>2,19</sup>. Através do presente estudo, evidenciamos a diminuição da sintomatologia dolorosa pós-laserterapia em todos os graus de mucosite. Porém, devido ao número restrito de pacientes somente foram observados resultados estatisticamente significativos nas mucosites grau II ( $p=0,002$ ) e grau III ( $p=0,005$ ).

Os resultados obtidos no presente estudo comprovam que o laser de baixa intensidade é capaz de promover a prevenção e o tratamento da mucosite bucal resultante da quimioterapia. Considerando tais aspectos e a praticidade dos aparelhos atualmente fabricados possibilitando o atendimento inclusive junto ao leito do paciente, ressaltamos a possibilidade do uso da laserterapia como alternativa para a melhora da qualidade de vida dos pacientes oncológicos e redução de custos decorrentes do tempo de internação hospitalar.

A fluência ou densidade de energia (DE) é resultado do produto da potência expressa em Watts, pelo tempo de duração da sessão, expresso em segundos, dividido pela área da secção transversal do feixe laser, expressa em  $\text{cm}^2$  ( $DE=Pxt/A$ ). Estudos prévios<sup>2,31,35,38</sup> relatam resultados satisfatórios no tratamento da mucosite bucal utilizando fluências de 1,8 a  $4\text{J}/\text{cm}^2$ . Nestes estudos, os aparelhos utilizados consideravam para o cálculo da densidade de energia que a penetração do laser sempre atingia uma área de aproximadamente  $1\text{cm}^2$ . A partir disso, as doses indicadas pelos fabricantes para o tratamento de ulcerações variavam entre 1 a  $6\text{J}/\text{cm}^2$ . Atualmente, considera-se, como área para realização do cálculo da fluência, o valor correspondente à área da secção transversal do feixe laser. Essa diferença na consideração das áreas gerou fluências entre 25 e  $130\text{J}/\text{cm}^2$ . Para o presente estudo, foi utilizado o aparelho Photon Lase III que já possui em sua configuração os parâmetros atuais para o cálculo da fluência. Tal fator explica a ampla diferença das fluências entre estudos que visam igualmente a prevenção e o tratamento da mucosite bucal.

Considerando estudos recentes<sup>39-41</sup> sobre novas alternativas no tratamento da mucosite, verifica-se a possibilidade de associação da palifermina com a laseterapia para obtenção de melhores resultados. Devido ao acesso restrito para obtenção desta medicação, não foi possível viabilizar a comparação entre os protocolos adotados no presente estudo e o uso da palifermina. A partir dos dados obtidos, torna-se relevante novos estudos que tenham por objetivo comparar o protocolo profilático-terapêutico isolado com o protocolo profilático-terapêutico em associação ao uso da palifermina.

**CONCLUSÃO**

## **5. CONCLUSÃO**

O uso de protocolos que constituam na aplicação profilática do laser de baixa intensidade simultaneamente ao regime quimioterápico é capaz de prevenir e controlar o grau da mucosite bucal de pacientes submetidos à quimioterapia.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Massler CF Jr. Preventing and treating the oral complications of cancer therapy. *Gen Dent* 2000 Nov-Dec;48(6):652-5.
2. Arun Maiya G, Sagar MS, Fernandes D. Effect of low level helium-neon (He-Ne) laser therapy in the prevention & treatment of radiation induced mucositis in head & neck cancer patients. *Indian J Med Res* 2006 Oct;124(4):399-402.
3. 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 Endod.* 2008 Feb;105(2):180-6, 186.e1.
4. Peterson DE. Oral problems in supportive care: no longer an orphan topic? *Support Care Cancer* 2000 Sep;8(5):347-8.
5. McCarthy GM, Awde JD, Ghandi H, Vincent M, Kocha WI. Risk factors associated with mucositis in cancer patients receiving 5-fluorouracil. *Oral Oncol.* 1998 Nov;34(6):484-90.
6. Turhal NS, Erdal S, Karacay S. Efficacy of treatment to relieve mucositis-induced discomfort. *Support Care Cancer.* 2000 Jan;8(1):55-8.
7. Barker GJ. Current practices in the oral management of the patient undergoing chemotherapy or bone marrow transplantation. *Support Care Cancer.* 1999 Jan;7(1):17-20.
8. Biron P, Sebban C, Gourmet R, Chvetzoff G, Philip I, Blay JY. Research controversies in management of oral mucositis. *Support Care Cancer.* 2000 Jan;8(1):68-71.
9. Volpato LE, Silva TC, Oliveira TM, Sakai VT, Machado MA. Radiation therapy and chemotherapy-induced oral mucositis. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2007 Jul-Aug;73(4):562-8.

10. Bensadoun RJ, Magné N, Marcy PY, Demard F. Chemotherapy- and radiotherapy-induced mucositis in head and neck cancer patients: new trends in pathophysiology, prevention and treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2001 Nov;258(9):481-7.
11. Silverman S Jr. Diagnosis and management of oral mucositis. *J Support Oncol* 2007 Feb;5(2 Suppl 1):13-21.
12. Raber-Durlacher JE. Current practices for management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer.* 1999 Mar;7(2):71-4.
13. Genot MT, Klastersky J. Low-level laser for prevention and therapy of oral mucositis induced by chemotherapy or radiotherapy. *Curr Opin Oncol* 2005 May;17(3):236-40.
14. Nicolatou-Galitis O, Athanassiadou P, Kouloulis V, Sotiropoulou-Lontou A, Dardoufas K, Polychronopoulou A, Gonidi M, Kyprianou K, Kolitsi G, Skarleas C, Pissakas G, Papanikolaou IS, Kouvaris J. Herpes simplex virus-1 (HSV-1) infection in radiation-induced oral mucositis. *Support Care Cancer.* 2006 Jul;14(7):753-62. Epub 2006 Jan 10.
15. Raber-Durlacher JE, Weijl NI, Abu Saris M, de Koning B, Zwinderman AH, Osanto S. Oral mucositis in patients treated with chemotherapy for solid tumors: a retrospective analysis of 150 cases. *Support Care Cancer.* 2000 Sep;8(5):366-71.
16. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer* 2004 May 1;100(9 Suppl):1995-2025.
17. Organização Mundial da Saúde. Handbook for reporting results of cancer treatment. WHO Offset Publications. Geneva, Switzerland. 1979; 48:15-22.
18. Dörr W, Hamilton CS, Boyd T, Reed B, Denham JW. Radiation-induced changes in cellularity and proliferation in human oral mucosa. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Mar 15;52(4):911-7.

19. Nes AG, Posso MB. Patients with moderate chemotherapy-induced mucositis: pain therapy using low intensity lasers. *Int Nurs Rev* 2005 Mar;52(1):68-72.
20. Sulewski JG. Historical survey of laser dentistry. *Dent Clin North Am.* 2000 Oct;44(4):717-52.
21. Sandoval RL, Koga DH, Buloto LS, Suzuki R, DIB LL. Management of chemo-and radiotherapy induced oral mucositis with low-energy laser : initial results of A. C. Camargo Hospital. *J Appl Oral Sci* 2003;11(4):337-341.
22. Bensadoun RJ. Low level laser therapy (LLLT): a new paradigm in the management of cancer therapy-induced mucositis? *Indian J Med Res* 2006 Oct;124(4):375-378.
23. 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. *Support Care Cancer.* 2009 Nov;17(11):1409-15. Epub 2009 Feb 22.
24. Pugliese LS, Medrado AP, Reis SR, Andrade Zde A. The influence of low-level laser therapy on biomodulation of collagen and elastic fibers. *Pesqui Odontol Bras.* 2003 Oct-Dec;17(4):307-13. Epub 2004 Apr 19.
25. Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol* 1998 Jan;34(1):39-43.
26. Plevová P. Prevention and treatment of chemotherapy- and radiotherapy-induced oral mucositis: a review. *Oral Oncol* 1999 Sep;35(5):453-70.
27. Köstler JK, Hejna M, Wenzel C, et al. Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy. Options for prevention and treatment. *CA Cancer J Clin* 2001;51:290–315.
28. Keefe DM. Mucositis management in patients with cancer. *Support Cancer Ther* 2006 Apr 1;3(3):154-7.



29. Migliorati CA, Oberle-Edwards L, Schubert M. The role of alternative and natural agents, cryotherapy, and/or laser for management of alimentary mucositis. *Support Care Cancer* 2006 Jun;14(6):533-40.
30. Stone R, Potting CM, Clare S, Uhlenhopp M, Davies M, Mank A, Quinn B. Management of oral mucositis at European transplantation centres. *Eur J Oncol Nurs* 2007;11 Suppl 1:S3-9.
31. Abramoff MM, Lopes NN, Lopes LA, Dib LL, Guilherme A, Caran EM et al. Low-level laser therapy in the prevention and treatment of chemotherapy-induced oral mucositis in young patients. *Photomed Laser Surg* 2008 Aug;26(4):393-400.
32. Scully C, Epstein JB. Oral health care for the cancer patient. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1996 Sep;32B(5):281-92.
33. Raghianti MS, Gregghi SLA, Capelozza ALA, Resende DRB. Tratamento radioterápico: Parte I: Reações adversas na cavidade bucal. *Salusvita* 2002;21(1):77-86.
34. Raghianti MS, Gregghi SLA, Capelozza ALA, Resende DRB. Tratamento radioterápico: Parte II - Estratégias de atendimento clínico. *Salusvita* 2002;21(1):87-95.
35. Kuhn A, Vacaro G, Almeida D, et al. Low-level infrared laser therapy for chemo- or radiotherapy-induced oral mucositis: a randomized, placebo-controlled study. *J Oral Laser Appl* 2007;7:175-181.
36. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 2004 May 1;100(9 Suppl):2026-46.
37. Kuhn A, Porto FA, Miraglia P, Brunetto AL. Low-level infrared laser therapy in chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized placebo-controlled trial in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009 Jan;31(1):33-7.
38. Fontanella V, Vier E, Soares Pinto TA. Low-level laser therapy for prevention and treatment of oral mucositis in patients undergoing chemotherapy. In: Avnish K Varma; Marco Piemonte. (Org.). *Oral Oncology*. 1 ed. New Delhi: Northern Book Centre 2006;11:192-195.

39. Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, Gentile T, Weisdorf D, Kewalramani T, Shea T, Yanovich S, Hansen K, Noga S, McCarty J, LeMaistre CF, Sung EC, Blazar BR, Elhardt D, Chen MG, Emmanouilides C. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *N Engl J Med*. 2004 Dec 16;351(25):2590-8.
40. Rosenthal DI, Trotti A. Strategies for managing radiation-induced mucositis in head and neck cancer. *Semin Radiat Oncol*. 2009 Jan;19(1):29-34.
41. Khouri VY, Stracieri AB, Rodrigues MC, Moraes DA, Pieroni F, Simões BP, Voltarelli JC. Use of therapeutic laser for prevention and treatment of oral mucositis. *Braz Dent J*. 2009;20(3):215-20.



## APÊNDICE A – Ficha para Coleta de Dados



### HOSPITAL SÃO LUCAS DA PUCRS SERVIÇO DE ESTOMATOLOGIA

#### DADOS DO PACIENTE

Nome: \_\_\_\_\_

Nome da mãe: \_\_\_\_\_

Data nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Raça: \_\_\_\_\_ Sexo: F  M

Profissão: \_\_\_\_\_

Rua: \_\_\_\_\_ Nº: \_\_\_\_\_ Apto: \_\_\_\_\_

Bairro: \_\_\_\_\_ Cidade: \_\_\_\_\_ UF: \_\_\_\_\_

CEP: \_\_\_\_\_ Telefone residencial: ( ) \_\_\_\_\_

Telefone comercial: ( ) \_\_\_\_\_ Celular: ( ) \_\_\_\_\_

#### HISTÓRIA DO PACIENTE

Fumo Tipo: \_\_\_\_\_ Quantidade/dia: \_\_\_\_\_

Álcool Tipo: \_\_\_\_\_ Quantidade/dia: \_\_\_\_\_

Outros hábitos: \_\_\_\_\_

#### HISTÓRIA MÉDICA

Especialidade: \_\_\_\_\_ Dr. \_\_\_\_\_ Tel. ( ) \_\_\_\_\_

Motivo do tratamento/internação: \_\_\_\_\_

Utiliza medicação fotossensível? ( ) sim ( ) não

Qual o regime quimioterápico adotado? \_\_\_\_\_

#### HISTÓRIA ODONTOLÓGICA

Realiza profilaxia prévia para mucosite? ( ) sim ( ) não

Qual(is) a(s) medicação(ões) e protocolo(s) utilizado(s)?

## APÊNDICE B – Protocolo Odontológico Padrão para Pacientes Oncológicos

- a) Uso orientado de escova extra-macia e fio dental, após as refeições;
- b) utilização de dentifrício fluoretado específico para bocas sensíveis, podendo ser substituído por dentifrício infantil sem essência mentolada;
- c) bochechos com digluconato de clorexidina 0,12%, durante 1 minuto, de 12 em 12 horas;
- d) bochechos com chá de camomila frio ou em temperatura ambiente, 5 vezes ao dia;
- e) bochecho com solução de fluoreto de sódio a 0,2% à noite;
- f) uso de saliva artificial, nos casos de ressecamento da mucosa decorrente da xerostomia;
- g) uso de protetor solar labial FPS 30 diário somente na ausência de mucosite;
- h) pacientes portadores de prótese total ou parcial foram instruídos a higienizá-las e mantê-las durante à noite imersas em solução de hipoclorito de sódio (próteses sem componente metálico) e em solução composta por uma colher de chá de bicarbonato de sódio dissolvida em um copo de 200ml de água (próteses metalizadas). Após imersão noturna, foram orientados a enxaguá-las abundantemente em água corrente antes do uso. Nos casos em que se verificou desadaptação da prótese, o paciente foi orientado a restringir ao máximo o seu uso e substituí-la por uma nova logo que possível, devido aos riscos de dano à mucosa decorrentes do traumatismo.
- i) Nos casos em que os pacientes, no decorrer do tratamento oncológico, desenvolveram candidíase, foram prescritos bochechos com Nistatina 100.000 UI, durante 2 minutos, 4 vezes ao dia, até 48h após remissão clínica total.

### APÊNDICE C – Aparelho Photon Lase III – DMC Equipamentos Ltda.



#### Normas de Biossegurança

- a) utilizar óculos de proteção com densidade óptica apropriada;
- b) nunca direcionar o laser para o olhos;
- c) o local deve conter sinalização adequada para que outras pessoas não entrem na sala enquanto o laser estiver em uso;
- d) superfícies reflexivas devem ser evitadas nesta área para prevenir a reflexão do raio e eventuais acidentes;
- e) quando o paciente estiver utilizando algum fármaco fotossensível, o laser não deverá ser aplicado.

## APÊNDICE D – Laudo de Calibração Photon Lase III



### Laudo de Calibração

O equipamento Photon Lase com número de série **7361** foi aferido utilizando o conjunto medidores da Coherent LM-10 HTD e Coherent Smart Sensor Interface Module.

Características dos lasers utilizados no equipamento Photon Lase:  
Laser vermelho: comprimento de onda 660 nm, 100mW de potência líquida.

Laser Infravermelho: comprimento de onda 808 nm, 100mW de potência líquida.

Características do meio de transmissão:

Fibra óptica de 1 mm de diâmetro, 78mm de comprimento e abertura numérica 0,48.

O equipamento foi submetido a uma calibração geral, que inclui todas as potências intermediárias e também a verificação das Tensões e Correntes dos sensores de cavidade óptica e calibração.

Os testes realizados após sua aferição foram satisfatórios, atendendo todos os requisitos necessários para o seu pleno funcionamento.

Aferido por

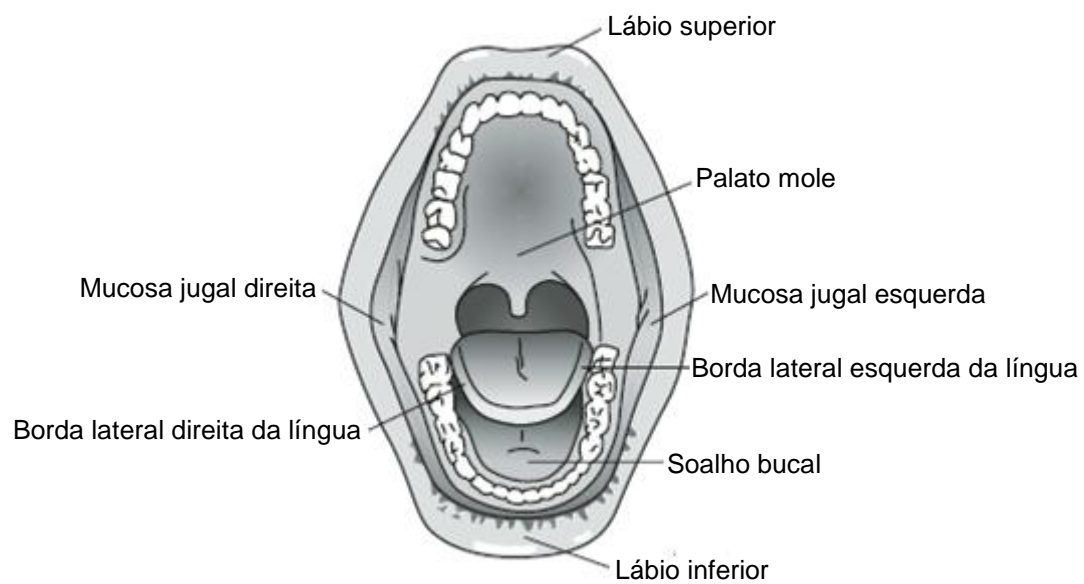
Fernando Nogueira  
Gerente Produtivo.

DMC Equipamentos LTDA  
São Carlos, 14 de Agosto de 2007

**APÊNDICE E – Laserterapia no Ambulatório de Quimioterapia HSL/PUCRS**



## APÊNDICE F – Sítios Bucais para Aplicação Profilática de Laserterapia



## APÊNDICE G – Ficha de Avaliação



### HOSPITAL SÃO LUCAS DA PUCRS SERVIÇO DE ESTOMATOLOGIA

Nome: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

#### **Dieta**

Indicar qual o tipo de dieta que o paciente consumiu nas últimas 24 horas.

( ) sólida ( ) apenas líquida ( ) nada por via oral

Se o paciente está consumindo apenas líquidos ou nada por via oral, isto ocorre devido à presença de mucosite? ( ) sim ( ) não Obs: \_\_\_\_\_

#### **Sangramento**

Algum sítio bucal apresenta sangramento? ( ) sim ( ) não

#### **Despilação**

Observa-se ocorrência de língua despilada? ( ) sim ( ) não

#### **Saliva**

Como o paciente relata a condição do fluxo salivar? ( ) normal ( ) diminuído ( ) nulo

#### **Mucosite**

Ulceração					Eritema				
Não = normal (mucosa intacta) Sim = presença de ulceração ou pseudomembrana NE = não avaliado					Não = coloração normal da mucosa Sim = mucosa avermelhada NE = não avaliado				
Lábio superior		Sim	Não	NE	Lábio superior		Sim	Não	NE
Lábio inferior		Sim	Não	NE	Lábio inferior		Sim	Não	NE
Mucosa jugal direita		Sim	Não	NE	Mucosa jugal direita		Sim	Não	NE
Mucosa jugal esquerda		Sim	Não	NE	Mucosa jugal esquerda		Sim	Não	NE
Borda/ventre língua direito		Sim	Não	NE	Borda/ventre língua direito		Sim	Não	NE
Borda/ventre língua esquerda		Sim	Não	NE	Borda/ventre língua esquerda		Sim	Não	NE
Dorso língua		Sim	Não	NE	Dorso língua		Sim	Não	NE
Palato		Sim	Não	NE	Palato		Sim	Não	NE
Soalho bucal		Sim	Não	NE	Soalho bucal		Sim	Não	NE

Gradação Clínica da Mucosite (OMS)	
OMS= 0	Mucosa normal
OMS= 1	Eritema
OMS= 2	Eritema e ulceração – possível dieta sólida
OMS= 3	Ulceração – dieta apenas líquida
OMS= 4	Ulceração – não é possível alimentação via oral

**Dor:** O valor zero corresponde à ausência de dor e o valor dez à dor de altíssima intensidade.

**VAS (pré-laserterapia):**

\_\_\_\_\_ 0 \_\_\_\_\_ 10

**VAS (pós-laserterapia):**

\_\_\_\_\_ 0 \_\_\_\_\_ 10



**ANEXO A – Low-Level Laser Therapy for Prevention in Patients Undergoing Chemotherapy** (In: Avnish K Varma; Marco Piemonte. (Org.). Oral Oncology. 1 ed. New Delhi: Northern Book Centre, 2006, v. 11, p. 192-195.)

**ORAL ONCOLOGY**  
**Volume 11**

INTERNATIONAL CONGRESS ON ORAL CANCER

Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e Odontoiatri

RAO  
Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica

SIOMF  
Società Italiana di Chirurgia Maxillo-Facciale

SCO  
Società Italiana di Chirurgia Oncologica

Società Italiana di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale

Lum

Lum

Lum

Lum

Editors  
**Avnish K Varma • M Piemonte**

# Low-level Laser Therapy for Prevention and Treatment of Oral Mucositis in Patients Undergoing Chemotherapy

<sup>1</sup>Vania Regina Camargo Fontanella, <sup>2</sup>Elisa Vier and  
<sup>3</sup>Tatiana Andrea Soares Pinto

<sup>1</sup>PhD, Stomatology, Chair of the Department of Graduate Studies in Stomatology,  
Universidade Luterana do Brasil. Canoas, Brazil

<sup>2</sup>Dentist, Graduate Student in Stomatology, Department of Graduate Studies in Stomatology,  
Universidade Luterana do Brasil, Canoas, Brazil

<sup>3</sup>MS, Oral Pathology, Professor, Department of Graduate Studies in Stomatology, Universidade  
Luterana do Brasil. Canoas, BRAZIL

## INTRODUCTION

Oral mucositis is an inflammation of the oral mucosa induced by chemotherapy or radiotherapy agents and sometimes complicated by local factors<sup>1</sup>. Lesions have an initial erythematous aspect that progresses to ulcerations, which become open doors to infections due to the breaks in epithelial integrity<sup>2</sup>.

The World Health Organization recommends the use of a clinical scoring system for oral mucositis, also described by Köstler<sup>3</sup>: Grade 0 – normal mucosa; grade 1 – erythema; grade 2 – erythema and ulcers, patient can eat solid foods; grade 3 – ulcers, patients can eat only liquid foods; grade 4 – oral feeding is not possible.

In the stage when mucositis is characterized by ulcers, the patient has exacerbated pain, which causes difficulties in eating and restricts the functional movements of the mouth<sup>4</sup>. Severe oral mucositis may demand total interruption or discontinuation of radiotherapy or chemotherapy before the planned regimen is completed, which increases the risks of tumor cell proliferation and complicates the control of cancer<sup>4,5</sup>. Therefore, oral mucositis increases mortality and morbidity, as well as treatment cost, of cancer patients<sup>6</sup>.

Low-level laser therapy triggers photochemical, photophysical and photobiological effects when applied to tissues and cells. Depending on the dosage, it will induce lymphocyte stimulation, mast cell activation, production of mitochondrial ATP, and proliferation of several types of cells. Some of its therapeutic effects are analgesia, anti-inflammatory action and tissue repair<sup>7</sup>.

PUGLIESE et al<sup>8</sup> reported that laser therapy induced biostimulation of collagen and elastic fibers. Also, they found that a dosage of 4 j/cm<sup>2</sup> promoted better results than 8 j/cm<sup>2</sup>. GENOT et al<sup>2</sup> reported that most studies have focused on the use of low-level laser therapy to prevent mucositis, but further studies should be conducted to produce evidence of its effectiveness as a treatment to reduce pain and accelerate healing in patients undergoing cancer treatment.

This pilot study investigated clinical changes of mucositis and changes in factors associated with pain using low-level laser therapy.

## MATERIAL AND METHODS

All patients undergoing chemotherapy in our hospital in a 2-week interval were enrolled in the study, regardless of treatment stage. Of the 7 patients selected, 3 had non-Hodgkin's lymphoma, 1 Hodgkin's lymphoma, 1 leukemia, 1 Burkitt's lymphoma, and 1 multiple myeloma. Patients were evaluated daily by clinical examination of the oral cavity. Low-level laser was applied at 4 j/cm<sup>2</sup> (Easy Laser – Clean Line® - Taubaté, SP, Brazil) on each lesion at 48-hour intervals up to a limit of 30 j/day for each patient. Before and after each application, mucositis severity was scored using the WHO scoring system, and pain was measured using a visual analogue scale (VAS).

## RESULTS

The clinical evaluation of mucositis revealed that, of the 7 patients seen, 3 (42.86%) already had oral lesions: two had grade 2 mucositis, and one, grade 3. Patients receiving chemotherapy regimens with methotrexate had more severe mucositis (Table 1).

**Table 1.** Main antineoplastic agents, pathologies and mucositis grade.

<i>Patients (N)</i>	<i>Pathology</i>	<i>Regimen</i>	<i>Mucositis</i>
1	Burkitt's lymphoma	Methotrexate	Grade 3
2	Hodgkin's lymphoma	Methotrexate	Grade 2
3	Multiple myeloma	Methotrexate	Grade 2
4	Leukemia	Fludarabine	Grade 0
5	Non-Hodgkin's lymphoma	Folinic acid	Grade 0
6	Non-Hodgkin's lymphoma	Folinic acid	Grade 0
7	Non-Hodgkin's lymphoma	Folinic acid	Grade 0

Twenty-four hours after the first laser application, one of the grade 3 patients had complete remission of the lesion (Figure 1). The two grade 2 patients improved to grade 1 (Figure 2). None of the grade 0 patients developed mucositis during the therapy. Mean baseline VAS score for the 3 patients with mucositis was 8.25±1.00, and all reported immediate pain relief after laser application (1.00±0.82).

## DISCUSSION

The use of low-level laser therapy accelerates the healing process in mucositis because the energy delivered intensifies cell biochemical reactions, which promotes increases in mitotic activity, number of fibroblasts, synthesis of collagen, and neovascularization of the lesion site<sup>8</sup>. All this phenomena were clinically observed in this study, and all patients had a lower mucositis grade after each single low-level laser therapy session.

Laser therapy at 2 j/cm<sup>2</sup> relieves pain of patients with mucositis, and improves problems in eating and speaking<sup>7</sup>. To obtain results in analgesia, anti-inflammatory action and tissue repair, Pugliese et al<sup>8</sup> recommended a dosage of up to 4 j/cm<sup>2</sup> applied daily or 3 times a week. This study found that this protocol yielded excellent results, with substantial pain relief in 100% of the patients after the first application. The scanning low-level laser technique, recommended as a preventive strategy, was not used in this study. However, no lesions progressed, and we suggest that the use directly on mucositis lesions may also be preventive.





**Figure 1:** Remission of grade 3 lesion (above) 48 h after first laser application.

**Figure 2:** Grade 2 lesion (above) improved to grade 1 (below) 48 h after first laser application.

In the ulceration phase of mucositis, bacteria proliferate and accelerate tissue damage, which complicates healing. Ulcers are preferential sites for bacterial proliferation, and pro-inflammatory infiltrate cytokines are produced and released. In patients with neutropenia, bacteria often invade the connective tissue and cause bacteremia. Because of such events, patients have to be administered complementary medication for their general health status, which increases treatment costs<sup>4,6</sup>. These facts and the results of this study confirm that the use of low-level laser accelerates the healing process in mucositis, minimizes the risks of secondary infections and reduces the use of medication for the patient's general health. Such management is directly related to a decrease in treatment costs.

This pilot study showed that low-level laser has excellent results in the prevention and treatment of chemotherapy-induced mucositis.

#### REFERENCES

1. Peterson DE. Research advances in oral mucositis. *Curr Opin Oncol* 1999;11:261-6.
2. Genot MT, Klastersky J. Low-level laser prevention and therapy of oral mucositis induced by chemotherapy or radiotherapy. *Curr Opin Oncol* 2005;17:236-40.
3. 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;51:292-315.

4. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: Pathogenesis, Measurement, Epidemiology, and Consequences for Patients. *Cancer* 2004; 100:1995-2025.
5. Dörr W, Hamilton CS, Boyd T, Reed B, Denham JW. Radiation-induced changes in cellularity and proliferation in human oral mucosa. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:911-7.
6. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 2004; 100:2026-46.
7. Sandoval RL, Koga DH, Buloto LS, Suzuki R, Dib LL. Management of chemo-and radiotherapy induced oral mucositis with low-energy laser: initial results of A. C. Camargo Hospital. *J Appl Oral Sci* 2003;11: 337-41.
8. Pugliese LS, Medrado AP, Reis SR, Andrade ZA. The influence of low-level laser therapy on biomodulation of collagen and elastic fibers. *Pesqui Odontol Bras* 2003;17:307-13.



## ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



### HOSPITAL SÃO LUCAS DA PUCRS DOUTORADO EM ESTOMATOLOGIA CLÍNICA

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

##### IDENTIFICAÇÃO DO PROJETO DE PESQUISA

Título do Projeto: EFEITO DO LASER DE BAIXA INTENSIDADE NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA MUCOSITE BUCAL

Curso: Odontologia

Unidade: Ambulatório de Estomatologia Clínica

Instituição onde será realizado: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

Nome do aluno(a) pesquisador(a): Tatiana Andrea Soares Pinto

Nome do professor(a) orientador(a): Profa.Dra. Liliane Soares Yurgel

Você está sendo convidado(a) para participar do projeto de pesquisa acima identificado. O documento abaixo contém todas as informações necessárias sobre a pesquisa que estamos realizando. Sua colaboração neste estudo será de grande importância para o tratamento das lesões de boca causadas pela quimioterapia, mas se desistir, a qualquer momento, isso não causará nenhum prejuízo no tratamento que está sendo realizado neste hospital.

##### I. Justificativa e objetivos para realização desta pesquisa

Mucosite é definida como uma inflamação da mucosa bucal que ocorre nos pacientes que estão fazendo o tratamento que você está fazendo. Clinicamente, pode ser observada como uma ferida que provoca dor, podendo resultar em dificuldade de fala e de alimentação. Tal condição dificulta a mastigação e deglutição, aumenta a possibilidade de infecções e piora do estado de saúde geral do indivíduo. Como vários estudos têm mostrado bons resultados com o uso de laser de baixa potência, devido à aceleração do processo de cicatrização das lesões e da promoção do alívio da dor, serão feitas aplicações de laser de baixa intensidade nas lesões bucais presentes.

##### II. Procedimentos a serem utilizados

Os dados para este estudo serão obtidos através das informações que constam em seu prontuário. Mediante o exame da boca, será avaliada a presença ou ausência de mucosite. A laserterapia será realizada através da aplicação de um feixe de luz sobre a lesão nos casos terapêuticos e/ou superfície da mucosa bucal sem presença de lesão nos casos de uso preventivo. Tal método é indolor e dura apenas alguns segundos. A documentação da presença das lesões será feita a cada consulta mediante a realização de fotografias digitais. Também lhe será solicitada sua opinião sobre a intensidade da dor em relação à presença da mucosite.

##### III. Desconfortos ou riscos esperados

A metodologia utilizada para este estudo não resulta em dano de qualquer natureza ao paciente.

**IV. Benefícios que se pode obter**

Este estudo tem por finalidade promover alternativas que visam a diminuição da dor e possibilitem a redução do tempo para cicatrização da mucosite colaborando para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes submetidos ao tratamento contra o câncer e diminuição do tempo de internação hospitalar. Além disso, através da análise dos dados obtidos, busca-se complementar as informações presentes na literatura sobre a utilização do laser de baixa intensidade no tratamento da mucosite.

**V. Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos**

A utilização de medicamentos de rotina neste Hospital para o tratamento das alterações bucais causadas pela quimioterapia será realizada em todos os casos de mucosite com ou sem associação de laserterapia.

**VI. Garantia de resposta a qualquer pergunta**

O senhor(a) será informado a qualquer momento sobre dúvidas que poderão surgir no decorrer do estudo.

**VII. Liberdade de abandonar a pesquisa sem prejuízo para si**

O senhor(a) poderá recusar, desistir ou interromper a colaboração nesta pesquisa no momento em que desejar. A sua desistência não causará nenhum prejuízo ao tratamento a que vem sendo submetido neste Hospital.

**VIII. Garantia de privacidade**

Os resultados obtidos durante este estudo poderão ser divulgados em publicações científicas, mas seus dados pessoais não serão mencionados.

**IX. Compromisso com informação atualizada do estudo**

O senhor(a) poderá obter informações, a qualquer tempo, dos procedimentos e métodos utilizados neste estudo, bem como dos resultados, parciais e finais, desta pesquisa. Para tanto, poderá consultar o **pesquisador responsável**.

**X. Garantia de que custos adicionais serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa**

A participação do paciente no trabalho é isenta de despesas e ressarcimento de qualquer natureza.

Caso o senhor(a) tiver novas perguntas sobre este estudo, pode chamar Dra.Liliane Soares Yurgel (pesquisador responsável) no telefone (51) 3331-5233 ou (51) 9981-1697 e Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS (CEP) no telefone (51) 33203345.

Declaro que recebi cópia do presente Termo de Consentimento.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Paciente

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Nome do Paciente

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Pesquisador

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Nome do Pesquisador

Este formulário foi lido para \_\_\_\_\_ (nome do paciente) em \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ pelo \_\_\_\_\_ (nome do pesquisador) enquanto eu estava presente.

\_\_\_\_\_  
Assinatura de testemunha

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Nome da Testemunha

**ANEXO C – Carta de Aprovação pela Comissão Científica e de Ética da  
Faculdade de Odontologia – PUCRS**



*Comissão Científica e de Ética  
Faculdade da Odontologia da PUCRS*

---

**Porto Alegre 14 de maio de 2008**

**O Projeto de: Tese**

**Protocolado sob nº:** 0097/07  
**Intitulado:** Efeito do laser de baixa intensidade na prevenção e tratamento da mucosite bucal  
**Pesquisador Responsável:** Profa. Dra. Liliane Soares Yurgel  
**Pesquisadores Associados** Tatiana Andrea Soares Pinto  
**Nível:** Doutorado

Foi **aprovado** pela Comissão Científica e de Ética da Faculdade de Odontologia da PUCRS em **30 de novembro de 2007**.

*Este projeto deverá ser imediatamente encaminhado ao CEP/PUCRS*

**Prof. Dr. Eraldo Luiz Batista Júnior**  
Presidente da Comissão Científica e de Ética da  
Faculdade de Odontologia da PUCRS

## ANEXO D – Carta de Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

OF.CEP-1653/09

Porto Alegre, 07 de dezembro de 2009.

Senhora Pesquisadora,

O Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS apreciou e aprovou seu protocolo de pesquisa registro CEP 09/04860 intitulado **“Efeito do laser de baixa intensidade na prevenção e tratamento da mucosite bucal”**.

Os relatórios parciais e final deverão ser encaminhados a este CEP.

Atenciosamente,

  
Prof. Dr. José Roberto Goldim  
Coordenador do CEP-PUCRS

Ilma. Sra.  
Profª. Liliâne Soares Yurgel  
Faculdade de Odontologia  
Nesta Universidade

**PUCRS**

**Campus Central**  
Av. Ipiranga, 6690 – 3º andar – CEP: 90610-000  
Sala 314 – Fone Fax: (51) 3320-3345  
E-mail: [cep@pucrs.br](mailto:cep@pucrs.br)  
[www.pucrs.br/prppg/cep](http://www.pucrs.br/prppg/cep)

## ANEXO E – Comprovante de Submissão no Periódico Applied Cancer Research

# APPLIED

CANCER RESEARCH e-ISSN 1980-5578 print ISSN 1808-5512

---

HOME ABOUT USER HOME SEARCH CURRENT ARCHIVES

ANNOUNCEMENTS THESIS ABSTRACTS

Home > User > Author > **Active Submissions**

## Active Submissions

**ACTIVE** ARCHIVE

ID	MM-DD SUBMIT	SEC	AUTHORS	TITLE	STATUS
320	04-29	Org	Pinto, Yurgel, Fontanella, Figueiredo	<a href="#">COMPARISON OF PROPHYLACTIC/THERAPEUTIC AND THERAPEUTIC...</a>	Awaiting assignment

1 - 1 of 1 Items

[CLICK HERE TO START THE SUBMISSION PROCESS](#)

[OPEN JOURNAL SYSTEMS](#)

[Journal Help](#)

**USER**  
You are logged in as...  
**vania**

- [My Journals](#)
- [My Profile](#)
- [Log Out](#)

**AUTHOR**  
Submissions

- [Active](#) (1)
- [Archive](#) (0)
- [New Submission](#)

**LANGUAGE**

English ▾