

FOTOTERAPIA COM LED – UMA OPÇÃO PARA O MANEJO DA MUCOSITE BUCAL

*Luiz Evaristo Ricci Volpato*¹

*Álvaro Henrique Borges*²

*Fabio Luis Miranda Pedro*³

*Alex Semenoff Segundo*⁴

*Maria Aparecida de Andrade Moreira Machado*⁵

RESUMO

A mucosite bucal persiste como grande problema a ser solucionado na oncologia clínica, proporcionando forte impacto negativo na qualidade de vida do paciente oncológico e no seu tratamento. Ainda assim, não existe um consenso acerca da melhor estratégia para sua prevenção e terapêutica. Nos últimos anos a fototerapia com o laser em baixa intensidade tem mostrado bons resultados e, mais recentemente, a terapia com o uso do LED tem mostrado resultados semelhantes aos do laser com as vantagens de ser mais segura e menos onerosa financeiramente. São apresentadas neste trabalho de revisão de literatura, informações atuais sobre a utilização da fototerapia com LED para o manejo da mucosite bucal induzida em pacientes sob tratamento do câncer. Este apresenta-se como uma opção terapêutica promissora na prevenção e tratamento da mucosite bucal induzida pela quimioterapia e radioterapia, sem efeitos colaterais e de baixo custo o que pode viabilizar sua utilização em saúde pública.

DESCRITORES

estomatite, fototerapia, mucosite, quimioterapia do câncer, terapia a laser de baixa intensidade, efeitos adversos

- 1 Professor Doutor da Universidade de Cuiabá; Odontopediatra do CEOPE/SES-MT e HCMT.
- 2 Professor Doutor da Universidade de Cuiabá.
- 3 Professor Doutor, Diretor da Faculdade de Odontologia da Universidade de Cuiabá.
- 4 Professor Doutor da Universidade de Cuiabá; Periodontista do CEOPE/SES-MT.
- 5 Professora Titular do Departamento de Odontopediatria, Ortodontia e Saúde Coletiva, Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo.

LED PHOTOTHERAPY – AN OPTION FOR ORAL MUCOSITIS TREATMENT

ABSTRACT

Oral mucositis remains a major problem to be solved in clinical oncology, providing strong negative impact on quality of life of cancer patients and on their treatment. Still, there is no consensus on the best strategy for its prevention and therapy. In recent years, phototherapy with low intensity laser has shown good results and, lately, therapy with the use of LED has shown similar results of laser's with the advantages of being safer and of lower cost. Current information on the use of LED phototherapy for the management of induced oral mucositis in patients undergoing cancer treatment is presented in this work of literature review. It seems to be a promising therapeutic option in the prevention and treatment of oral mucositis induced by chemotherapy and radiation therapy with no side effects and its low cost may allow its use in public health.

KEYWORDS

cancer chemotherapy, low-level laser therapy, mucositis, phototherapy, stomatitis, adverse effects

Introdução

A mucosite bucal é um efeito adverso freqüente e debilitante em pacientes submetidos à quimioterapia e radioterapia para tratamento das diversas neoplasias. Clinicamente ela consiste de inflamação com conseqüente ulceração da mucosa bucal e representa uma fonte potencial de infecções com risco de morte, principalmente no paciente imunodebilitado¹.

Sua importância como toxicidade limitante vem aumentando à medida que regimes terapêuticos agressivos têm sido mais utilizados. Com isso, seu controle é hoje uma prioridade na oncologia clínica².

O manejo da mucosite bucal é de fundamental importância na manutenção da qualidade de vida do paciente oncológico

bem como na viabilização da execução das terapias não cirúrgicas do câncer nas melhores doses e com o mínimo de interrupções possíveis.¹⁻⁴

Apesar de estudada durante muitos anos, nenhuma estratégia ou abordagem provou-se efetiva na sua prevenção e/ou tratamento. As mais diversas intervenções já foram investigadas com esse propósito (alopurinol, fatores de crescimento e colutórios à base de povidona, enzimas hidrolíticas, amifostina, antibióticos, gelo, entre outros⁵), no entanto, a força das evidências que suportam tais intervenções varia e os benefícios para pacientes com diferentes tipos de câncer são ainda desconhecidos². Dessa forma, até o momento não existe um consenso acerca da terapêutica padrão para a mucosite bucal.²

Em uma revisão abordando a utilização do laser em baixa intensidade para o manejo da mucosite bucal induzida pela quimioterapia e condicionamento para transplante de células hematopoiéticas, os autores concluem que, embora os mecanismos precisos de ação do laser no reparo tecidual e na redução da inflamação e da dor ainda não tenham sido elucidados, frente à comprovada eficácia e ausência de efeitos colaterais, sua utilização deveria ser continuada e mesmo encorajada enquanto são aguardados resultados de novos estudos que venham a definir os parâmetros³ ideais de aplicação para obtenção dos melhores resultados.

Vale ressaltar que, por ser uma técnica não-invasiva, simples e sem relatos clínicos de toxicidade⁶; a luz laser foi considerada ideal para o tratamento de tecidos sem risco de prejuízo para as células saudáveis⁷. Isto é particularmente interessante para pacientes oncológicos que já são submetidos a diferentes terapêuticas para o tratamento do câncer.

Entretanto, o laser em baixa intensidade não é a única fonte de luz cuja ação fotobiomoduladora, eficácia e aplicabilidade clínica têm sido investigadas. Pesquisas realizadas na última década têm apontado os diodos emissores de luz (LEDs) como uma alternativa promissora ao laser devido à sua semelhante eficiência fotobiomoduladora.⁷⁻¹³

Assim, o presente trabalho tem como objetivo apresentar, através de revisão da literatura pertinente, informações atuais sobre a utilização do LED no manejo da mucosite bucal induzida em pacientes sob tratamento oncológico.

Revisão de literatura

Diodos emissores de Luz (LEDs)

O termo “LED” é um acrônimo de *Light Emitter Diode* (Diodo Emissor de Luz), e corresponde a um diodo baseado em junções p-n (p – positivo; n – negativo) que, quando energizado, emite luz. Atualmente os LEDs têm sido utilizados na substituição de várias lâmpadas: as de sinalização, dos painéis de aparelhos, de instrumentos variados e das telas de televisores. As vantagens dos LEDs são: não possuir filamento que queima facilmente proporcionando um tempo de vida útil de 100.000 ou mais horas; não produzir calor e possuir menor consumo energético¹⁴.

O LED é semelhante ao laser, diferenciando-se na formação da luz. Enquanto o diodo de um laser está contido dentro de uma cavidade ressonântica, onde promove fótons que são amplificados pela emissão estimulada da luz e proporciona feixes de luz coerentes e colimados, o LED é desprovido dessa cavidade óptica, e a luz emitida não apresenta coerência e colimação, mas produz uma banda de espectro eletromagnético restrita, próxima à do laser.¹⁴

Fototerapia com o LED

Desde a introdução da fotobiomodulação na medicina, a efetividade de uma variedade de fontes de luz tem sido avaliada. Já em 1983, analisando os resultados da exposição a diferentes fontes de luz, Karu et al.¹⁵ afirmaram que não se pode concluir que os lasers têm maior potencial terapêutico que os LEDs. Os autores evidenciaram em experimentos desenvolvidos em nível celular que luz coerente e não coerente com o mesmo compri-

mento de onda, intensidade e tempo de irradiação promoveram o mesmo efeito biológico¹⁵. Tal observação foi confirmada posteriormente por diferentes autores.⁷⁻¹³

Uma teoria sobre o mecanismo intracelular responsável pela ação da fototerapia que vem sendo difundida, sugere que o efeito primário da luz no tecido seria a estimulação da citocromo c oxidase mitocondrial que, por sua vez, daria início a caminhos de sinalização celular secundários.^{16,18,19} O resultado global seria o aumento energético e a melhora da viabilidade celular, proporcionando os resultados clínicos e laboratoriais observados: ação no estímulo à adesão e síntese de colágeno e procolágeno¹⁸; promoção da angiogênese¹⁸ com incremento do número e diâmetro dos vasos sanguíneos¹⁴; estímulo de processos básicos de energia na mitocôndria¹⁹⁻²¹ e aceleração na taxa de proliferação e migração celular.^{12,18,22}

No entanto, ainda que tenha ação clínica semelhante, o uso do LED apresenta uma série de vantagens em relação ao laser como: possibilidade de emitir luz com intensidade e densidade energética homogêneas atingindo extensas áreas com uma única aplicação através de pontas de grande diâmetro, reduzindo sobremaneira o tempo clínico^{9,11,18,23}; maior facilidade de emissão de luz em comprimentos de onda combinados¹⁸; não produção de calor, eliminando o risco de danos teciduais^{11,18}; por ser uma luz não-focada e, conseqüentemente, ter menor irradiância, o LED oferece menor risco aos olhos e à pele^{18,19,23}; além de ser uma terapêutica financeiramente menos onerosa^{9,11}. Outra vantagem apontada foi a possibilidade de ser autoaplicada com um dispositivo simples e de baixo custo⁸ o que seria um benefício, principalmente para pacientes que necessitam se deslocar em grandes distâncias para se submeter ao tratamento.

Assim sendo, a fototerapia com dispositivos de LED tem sido indicada para o tratamento da acne vulgar¹¹, de úlceras diabéticas crônicas²⁴ e psoríase crônica recalcitrantes¹¹, de feridas infectadas, isquêmicas, hipóxicas e outras alterações em tecido mole¹⁹, acelerando sua cicatrização^{19,24} e reduzindo a dor e/ou desconforto associados.²⁴

LED e mucosite bucal

Diante do exposto, apreende-se que os clínicos e principalmente os pacientes poderiam se beneficiar sobremaneira com a utilização do LED para a prevenção e tratamento das lesões de mucosite bucal induzidas pelo tratamento do câncer. Tal assertiva vem sendo confirmada por trabalhos recentes envolvendo diferentes grupos de pesquisa⁷⁻⁹.

Em 2006, Corti et al.⁸ avaliaram a efetividade do LED no tratamento da mucosite bucal. Em seu estudo, a fototerapia com luz não coerente foi aplicada em 12 pacientes com mucosite bucal induzida pela quimioterapia e o grupo controle foi composto por 12 pacientes com neoplasias hematológicas que desenvolveram mucosite bucal após quimioterapia de alta dose. Os pacientes pertencentes ao grupo de estudo foram tratados com fototerapia três vezes ao dia (manhã, tarde, noite), durante sete dias consecutivos. Cada sessão durou cinco minutos. A luz foi aplicada na cavidade bucal, diretamente na zona afetada pela mucosite, através da utilização de um dispositivo de LED emissor de luz vermelha polarizada não coerente num comprimento de onda de $645 \text{ nm} \pm 15 \text{ nm}$. A energia total administrada foi igual a $2,34 \text{ J}$ e fluência de $0,99 \text{ J/cm}^2$. Durante a primeira sessão, os pacientes foram instruídos sobre a correta utilização do dispositivo e nas sessões seguintes a fototerapia foi auto-aplicada. Os doentes tratados com fototerapia foram avaliados através do índice diário de mucosite (Mucosite Daily Index - DMI) no primeiro dia (início do tratamento) e sétimo dia (final de tratamento). Os pacientes pertencentes ao grupo controle foram avaliados através do DMI diariamente a fim de construir uma adequada parcela de referência mostrando a evolução da doença na ausência de fototerapia. A dor foi auto-avaliada pelos pacientes através de uma escala visual analógica (Visual Analogic Scale - VAS) variando de 1 a 10. Seus resultados sugeriram fortemente que a fototerapia com luz não coerente poderia ser utilizada com sucesso no tratamento da mucosite bucal induzida por quimioterapia, aumentando significativamente a taxa de cura, principalmente se aplicado na

fase do platô do processo (6 a 8 dias após o aparecimento dos primeiros sintomas).

Em 2008, Sacono et al.⁹ avaliaram o efeito do LED sobre a diminuição da incidência e da severidade da mucosite bucal induzida por agente quimioterápico associada à lesão superficial em mucosa jugal em modelo animal. No estudo, 70 camundongos machos de seis a oito semanas de idade foram divididos aleatoriamente em três grupos: Grupo I (n = 32), animais submetidos ao protocolo de indução experimental de mucosite e à terapia com LED; Grupo II (controle positivo; n = 32), os animais foram submetidos ao protocolo de indução de mucosite mas não foram tratados com LED e Grupo III (controle negativo; n = 6), os animais não foram submetidos ao protocolo de indução da mucosite. O protocolo de indução de mucosite consistiu na injeção intraperitoneal de um agente quimioterápico (5-fluoruracil) associada a lesões experimentais na mucosa jugal dos hamsters. A terapia com LED foi realizada utilizando um protótipo de LED emitindo luz com comprimento de onda de $630 \text{ nm} \pm 10 \text{ nm}$ e potência de saída 160 mW nos dias 3, 4, 6, 8, 10, 12 e 14 do experimento. A densidade de energia utilizada foi de 12 J/cm^2 , tempo de 37,5 segundos, totalizando 6 J de energia de cada lado (direito e esquerdo). Nos Grupos I e II, as características clínicas das lesões bucais foram avaliadas nos dias 4, 6, 8, 10, 12 e 14. No Grupo III, o exame clínico foi realizado no dia do sacrifício (dia 5). Na avaliação clínica, o examinador não sabia a que grupo pertencia cada animal. Foi observado que a pontuação média do Grupo II (controle positivo) foi sempre superior à do Grupo I (LED), indicando que a gravidade das lesões foi reduzida pela terapia com o LED. Esta redução foi estatisticamente significativa entre o 5^o e o 9^o dia. Na análise histológica, também foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos tratados e não tratados, com uma marcada diminuição da gravidade da inflamação quando a terapia com LED foi realizada. A análise histológica dos tecidos biopsiados revelou que, além de diminuir a gravidade da inflamação, a irradiação com LED também participou efetivamente na cura da ferida. Os autores

concluíram que uma única aplicação de 37,5 segundos com dois dias de intervalo totalizando sete aplicações do LED foi eficaz na redução da gravidade da mucosite induzida por quimioterapia e contribuiu para a cicatrização das úlceras bucais, embora sem impedir completamente a sua ocorrência.

Em um relato de caso publicado também em 2008, Lang-Bicudo et al.²⁵ descreveram que o paciente de 34 anos de idade, sob tratamento quimioterápico para linfoma de Hodgkin irradiado com LED infravermelho (comprimento de onda de 880 nm, potência de 74 mW e dose aproximada de 3,6 J/cm²) não apresentou lesão alguma de mucosite bucal, sendo o primeiro caso da unidade de tratamento a não apresentar tal complicação com o regime de quimioterapia utilizado. Os autores concluíram que a terapia com LED mostrou ser um método seguro e eficaz de prevenção da mucosite bucal em um paciente submetido à quimioterapia para a doença de Hodgkin.

Considerações finais

Frente aos bons resultados observados, a simplicidade e comodidade do tratamento e ausência de efeitos adversos, a fototerapia vem se firmando como um importante aliado no manejo da mucosite bucal induzida pela quimioterapia e radioterapia do câncer. Entretanto, ainda existem parâmetros (comprimento de onda, potência, densidade de potência, energia, densidade de energia, duração do tratamento, tempo de intervenção, distância da ponteira e momento da intervenção, intervalo entre as aplicações) que devem ser analisadas em outros estudos para a definição do melhor protocolo clínico. Assim, esforços deveriam ser empregados para a realização de ensaios clínicos bem controlados objetivando encontrar os melhores parâmetros para a fototerapia com dispositivos de LED.

Referências bibliográficas

Biron P, Sebban C, Gourmet R, Chvetzoff G, Philip I, Blay JY. Research

controversies in management of oral mucositis. *Support Care Cancer* 2000; 8: 68-71.

Volpato LER, Silva TC, Oliveira TM, Sakai VT, Machado MAAM. Mucosite bucal rádio e quimioinduzida. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2007; 73 (4): 562-8.

Volpato LER, Volpato MCPF, Castro PHS, Oliveira RC, Machado MAAM. The use of low-level laser therapy in the prevention and treatment of chemotherapy-induced oral mucositis. *Applied Cancer Research* 2009; 29(3):105-110.

Maiya GA, 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.

Clarkson JE, Worthington HV, Eden OB. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, *Issue 2*, 2005. Oxford: Update Software.

Bensadoun R-J. Low level laser therapy (LLLT): A new paradigm in the management of cancer therapy-induced mucositis? *Indian J Med Res* 2006; 124: 375-8.

Yeager RL, Oleske DA, Sanders RA, Watkins III JB, Eells JT, Henshel DS. Melatonin as a principal component of red light therapy. *Medical Hypothesis* 2007; 69: 372-6.

Corti L, Chiarion-Sileni V, Aversa S, Ponzoni A, D'Arcais R, Pagnutti S, et al. Treatment of Chemotherapy-Induced Oral Mucositis with Light-Emitting Diode. *Photomedicine and Laser Surgery* 2006; 24 (2): 207-13.

Sacono NT, Costa CAS, Bagnato VS, Abreu-e-Lima FCB. Light-Emitting Diode Therapy in Chemotherapy-Induced Mucositis. *Lasers in Surgery and Medicine* 2008; 40: 625-33.

Smith KC. Laser (and LED) therapy is phototherapy. *Photomedicine and Laser Surgery* 2005; 23 (1): 78-80.

Ablon G. Combination 830-nm and 633-nm Light-Emitting Diode Phototherapy Shows Promise in the Treatment of Recalcitrant Psoriasis: Pre-

liminary Findings. *Photomedicine and Laser Surgery* 2009; 00:1-6.

Souza APCde, Santos JN, Reis Jr JAdos, Ramos TA, Souza Jde, Cangasú MCT, Pinheiro ALB. Effect of LED Phototherapy of Three Distinct Wavelengths on Fibroblasts on Wound Healing: A Histological Study in a Rodent Model. *Photomedicine and Laser Surgery* 2009; 00:1-6.

Corazza AV, Jorge J, Kurachi C, Bagnato VS. Photobiomodulation on the Angiogenesis of Skin Wounds in Rats Using Different Light Sources. *Photomedicine and Laser Surgery* 2007; 25 (2): 102-6.

Corazza AV. *Fotobiomodulação comparativa entre o laser e LED de baixa intensidade na angiogênese de feridas cutâneas em ratos*. Dissertação de Mestrado – Escola de Engenharia de São Carlos/Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Carlos. 2005.

Karu TI, Tiphlova OA, Letokhov VS, Lobko VV. Stimulation of E.coli growth by laser and incoherent red light. *II Nuovo Cimento* 1983 2 (4): 1138-44.

Karu TI, Pyatibrat LV, Kalendo GS. Photobiological modulation of cell attachment via cytochrome c oxidase. *Photochem. Photobiol. Sci.* 2004; (3): 211-6.

Eduardo FP, Mehnert DU, Monezi TA, Zezell DM, Schubert MM, Eduardo CP, et al. Cultured Epithelial Cells Response to Phototherapy with Low Intensity Laser. *Lasers in Surgery and Medicine* 2007; 39: 365-72.

Desmet KD, Paz DA, Corry JJ, Eells JT, Wong-Riley MTT, Henry MM, et al. Clinical and Experimental Applications of NIR-LED Photobiomodulation. *Photomedicine and Laser Surgery* 2006; 24 (2): 121-8.

Whelan HT, Buchmann EV, Whelan NT, Turner SG, Cevenin V, Stinson H, et al. NASA Light Emitting Diode Medical Applications From Deep Space to Deep Sea. *Space Tech. Appl. Intl. Forum* 2001; 552, 35-45.

Gao X, Xing D. Molecular mechanisms of cell proliferation induced by low power laser irradiation. *J Biomed Sci.* 2009; 16(1): 4.

Kaššák P, Przygodzki T, Habodášzová D, Bryszewska M, Šikurová L. Mitochondrial Alterations Induced by 532 nm Laser Irradiation. *Gen.*

Physiol. Biophys. 2005; 24: 209-20.

Zhang L, Xing D, Gao X, Wu S. Low-Power Laser irradiation promotes cell proliferation by activating PI3K/Akt pathway. *J. Cell. Physiol* 2009; 219: 553-62.

Bozkurt A, Onaral B. Safety assessment of near infrared light emitting diodes for diffuse optical measurements. *BioMedical Engineering OnLine* 2004; 3: 9.

Minatel DG, Frade MAC, França SC, Enwemeka CS. Phototherapy promotes healing of chronic diabetic leg ulcers that failed to respond to other therapies. *Lasers in Surgery and Medicine* 2009; 41:433-441.

Lang-Bicudo L, Eduardo FdeP, Eduardo CdP, Zezell DM. LED Phototherapy to prevent mucositis: a case report. *Photomedicine and Laser Surgery* 2008; 26(6):609-613.

