



ELSEVIER

Revista da ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA

www.ramb.org.br



Artigo original

Laser terapia no controle da mucosite oral: um estudo de metanálise[☆]

André Luiz Peixoto Figueiredo^a, Liliane Lins^{a,c,*}, Ana Carolina Cattony^a
e Antônio Fernando Pereira Falcão^b

^a Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, BA, Brasil

^b Faculdade de Odontologia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, Brasil

^c Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 25 de agosto de 2012

Aceito em 19 de agosto de 2013

On-line em 10 de outubro de 2013

Palavras-chave:

Laser terapia

Mucosite oral

Prevenção

Metanálise

R E S U M O

Objetivo: Realizar uma metanálise da eficácia da laser terapia (LT) na prevenção da mucosite oral (MO) em pacientes submetidos à oncoterapia.

Métodos: Foi realizada uma busca nas bases de dados MEDLINE, LILACS e Cochrane, utilizando as palavras-chave “laser therapy” e “oral mucositis”. Os estudos de caso-controle incluídos foram submetidos à análise do *odds ratio* (OR), cujo ponto de corte para a estatística foi MO grau > 3. Os cálculos foram realizados com o programa BioEstat 5.0, utilizando a análise estatística de Efeito Aleatório de DerSimonian-Laird.

Resultados: Doze estudos foram incluídos na revisão sistemática. A metanálise de sete deles evidenciou que a LT em pacientes submetidos à oncoterapia é aproximadamente nove vezes mais eficaz na prevenção de MO grau > 3 do que em pacientes sem o tratamento com laser (OR: 9,5281; intervalo de confiança de 95% 1,447-52,0354, $p = 0,0093$).

Conclusão: Esses dados demonstraram efeito profilático significativo de MO grau > 3 nos pacientes submetidos à LT. Estudos com maior tamanho amostral são necessários para melhor avaliação do efeito profilático de MO grau > 3 por LT.

© 2013 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Laser therapy in the control of oral mucositis: a meta-analysis

A B S T R A C T

Objective: To conduct a systematic review and meta-analysis of the effectiveness of Laser Therapy in the prevention of oral mucositis (OM) in patients undergoing oncotherapy.

Methods: To this systematic review and meta-analysis a search was performed in MEDLINE, LILACS and Cochrane using the keywords “laser therapy” and “Oral mucositis.” The case-control studies included were submitted to odds ratio (OR) analysis, which the cut-off point for statistic calculation was OM grade > 3. We carried out a meta-analysis by BioEstat 5.0, using the Random Effect DerSimonian-Laird statistical analysis.

Results: Twelve (studies were included in this systematic review, and the meta-analysis of seven of them showed that LT in patients undergoing oncotherapy is approximately nine

Keywords:

Laser therapy

Oral mucositis

Prevention

Meta-analysis

[☆] Trabalho realizado na Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, BA, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mails: lilianelinskusterer@bahiana.edu.br, liliane.lins@ufba.br, liliane@linsreabilitacao.com (L. Lins).

0104-4230/\$ – see front matter © 2013 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ramb.2013.08.003>

times more effective in the prevention of OM grade > 3 than in patients without laser treatment (OR: 9,5281, confidence interval 95% 1,447-52,0354, $p=0,0093$).

Conclusion: These data demonstrated significant prophylactic effect of OM grade > 3 in patients undergoing LT. Further studies, with larger sample sizes, are needed for better evaluation of the prophylactic effect of OM grade > 3 by LT.

© 2013 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

Grande parcela dos pacientes portadores de câncer é submetida a uma terapia inicial por radioterapia (RT), cirurgia e quimioterapia (QT). A RT é, geralmente, o tratamento de escolha para os casos que envolvem cabeça e pescoço, onde o campo de irradiação envolve a mucosa oral e as glândulas salivares.¹ Isoladamente ou aliada à QT, a RT tem boa resposta clínica no tratamento de câncer em estágios I e II. No entanto, a terapêutica para neoplasias está estreitamente relacionada à localização do tumor, seu estadiamento, tipo histológico, bem como às condições do paciente-alvo.² Além disso, em casos de doenças hematológicas malignas e não malignas, imunodeficiências severas e aplasia da medula óssea, um dos tratamentos preconizados corresponde ao transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH).³ Para tanto, o transplante de medula óssea requer a aplicação contínua de um regime de condicionamento responsável pela mieloblastose, com o objetivo de criar um espaço na medula óssea do receptor.⁴ A imunossupressão e a destruição das células neoplásicas, portanto, representam outros efeitos das elevadas doses de drogas quimioterápicas combinadas ou não à RT.

A inflamação de mucosa é uma complicação aguda frequente em pacientes portadores de neoplasias malignas submetidos à oncoterapia. Entre os pacientes com câncer de cabeça e pescoço tratados com RT, 90-97% dos mesmos apresentam algum grau de mucosite oral (MO).⁵ A literatura indica que a incidência de MO, em qualquer grau, associada à oncoterapia para TCTH varia entre 76,3% e 89%.⁶ No entanto, alguns fatores de risco parecem estar implicados na patogênese da MO, como o local do campo de radiação, preexistência de doença dentária, higiene oral precária, baixa produção de saliva, função imune comprometida e focos de infecção local.^{7,8} A toxicidade produzida pelo tratamento provoca as alterações manifestadas pela mucosite, tendo em vista sua ação em células com elevada atividade mitótica.⁹ Dessa forma, há um intenso acometimento da mucosa, com abolição da capacidade de suplantir a esfoliação processada de forma natural, bem como consequentes inflamação e edema. Associadas a um efeito lesivo direto sobre as células mucosas, citocinas pró-inflamatórias desempenham um papel na amplificação das lesões mucosas iniciais. O fator de necrose tumoral α (TNF- α), bem como a interleucina-1 β , a interleucina-11 e a interleucina-6 parecem desempenhar uma função importante no dano tecidual associado à oncoterapia.¹⁰ A literatura descreve¹¹ quatro estágios no processo de formação da lesão da mucosa: (1) esbranquiçamento, com edema intra e extracelular; (2) aparecimento de áreas eritematosas na mucosa, além de disfagia; (3) camadas superficiais da mucosa destacadas, com leito

avermelhado e recoberto por pseudomembrana serofibrinosa; (4) quando as áreas eritematosas ou com pseudomembrana não são recuperadas a tempo, há perda do revestimento mucoso, com aumento da dor, além de possível febre, com necessidade de interromper a terapêutica antineoplásica. O quadro inflamatório gera dor e desconforto, com prejuízo da fala, da deglutição e da alimentação, de forma que as lesões ulcerantes podem levar à desidratação e má nutrição. Além disso, as ulcerações trazem alto risco de invasão microbiana, acarretando predisposição a infecções locais ou mesmo sistêmicas.¹² O aumento da severidade da MO pode ocasionar febre, risco de infecção, necessidade de nutrição parenteral total, necessidade de uso de analgésicos intravenosos e mortalidade nos 100 primeiros dias.¹³

A severidade da MO é comumente avaliada pela Escala de Toxicidade Oral, numa graduação estabelecida pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Nessa escala estão preconizados critérios como presença de eritema e ulceração, dor local e capacidade de deglutição. Quando uma pontuação 0 (zero) é encontrada na escala, significa ausência de anormalidade detectada; a presença de eritema sem tratamento necessário caracteriza uma pontuação 1; pontuação 2 é assinalada quando há quadro doloroso sem necessidade de analgésicos, com dificuldade na alimentação; no caso de pontuação 3, há presença de ulceração dolorosa exigindo o uso analgésicos e impossibilitando a alimentação; por fim, caracteriza-se um grau 4 a presença de necrose com necessidade de nutrição parenteral.¹⁴ Outra forma possível de ser utilizada para avaliação da MO é pelos critérios de toxicidade preconizados pelo *National Cancer Institute* (NCI), que estabelece grau 0 na ausência de MO; grau 1 quando há úlceras indolores, eritema ou dor leve na ausência de úlceras; grau 2 na presença de eritema doloroso, edema ou úlceras, mas alimentar-se ou deglutir é possível; grau 3 na presença de eritema doloroso, edema, ou úlceras com necessidade de nutrição parenteral; grau 4 quando há ulceração grave ou necessidade de nutrição parenteral ou entubação profilática; e grau 5 em caso de morte relacionada à toxicidade.¹³ Entre outras escalas utilizadas para a classificação da gravidade da MO, pode-se destacar a do *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG), que também avalia, de forma geral, a toxicidade oral derivada do tratamento oncológico utilizado.¹³ O Índice de Mucosite Oral (IMO) corresponde a outro instrumento utilizado na classificação da MO.¹⁵ Em 1996, Tardieu et al. elaboraram a Escala Quantitativa de Mucosite Oral por TCTH, utilizada por alguns artigos para graduar a MO.¹⁶

Apesar de uma gama considerável de trabalhos realizados nos últimos dez anos a respeito da prevenção da MO, decorrente de tratamento oncológico, não há, até o momento, uma medida preventiva estabelecida para a inflamação da mucosa decorrente de oncoterapia.¹⁷ Há na literatura o registro do

emprego de mais de 20 medidas profiláticas para a mucosite provocada por oncotterapia,¹⁸ podendo ser citados: crioterapia, gluconato de clorexedina, higiene oral, glutamina, benzydâmica, sucralfato, vitamina E e enxágue bucal com sal e soda.^{19,20} No entanto, há uma escassez de evidências científicas no que se refere à prática clínica de agentes como a benzidamina e a crioterapia.²⁰ Atualmente, a prevenção da MO é predominantemente baseada nos cuidados paliativos (enxágues bucais, anti-inflamatórios e higiene bucal) e na prevenção de infecções secundárias. Alguns trabalhos, todavia, sugerem outras medidas profiláticas compostas por mecanismos biológicos envolvidos em cada fase da MO, a exemplo do uso de laser de baixa intensidade.¹²

A laserterapia tem conhecida habilidade de fomentar efeitos biológicos, a exemplo da abolição da dor e da ação moduladora da inflamação. A capacidade de modular uma gama de eventos metabólicos por meio de processos fotofísicos e bioquímicos explica os efeitos dessa modalidade terapêutica.^{21,22} A energia do laser é absorvida apenas por uma fina camada de tecido adjacente além do ponto atingido pela radiação. Por essa razão, hoje é recomendado que sejam utilizados lasers de baixo poder de penetração, com comprimentos de onda entre 640-940 nm, e que essa aplicação seja realizada de modo pontual à lesão.²³ Comparativamente, o diodo que emite luz vermelha visível tem menor poder de penetração, sendo mais indicado para reparação tecidual, enquanto o diodo com maior comprimento de onda e que, portanto, emite laser infravermelho, tem maior capacidade de penetração, com maior indicação para analgesia. Os lasers de baixa intensidade aumentam o metabolismo celular, estimulando a atividade mitocondrial,²⁴ atuando como analgésicos, anti-inflamatórios e reparadores da lesão mucosa.²⁵ Eles provocam diversos eventos biológicos, a exemplo da proliferação epitelial e de fibroblastos, bem como a maturação, locomoção e transformação dos mesmos em miofibroblastos.²⁶ Há, também, alterações celulares e vasculares que dependem, dentre outros fatores, do comprimento de onda do laser. Ainda ocorre produção de colágeno, elastina e proteoglicanos, revascularização, contração da ferida, aumento da fagocitose pelos macrófagos, aumento da proliferação e ativação dos linfócitos e da força de tensão, acelerando o processo cicatricial.

Os lasers He-Ne (Hélio-Neônio) e GaAlAs (Gálio-Alumínio-Arsênio) mostram bons resultados quando empregados em casos de MO decorrente de oncotterapia. Apesar de estudos apontarem um papel significativo da LT na abordagem da MO decorrente de oncotterapia,²⁷ mais estudos são necessários para examinar a eficácia da profilaxia com o laser terapêutico em baixas doses nas inflamações mais graves da mucosa oral. Diante da necessidade de maiores estudos a respeito da LT em pacientes com MO por oncotterapia, o objetivo do presente trabalho é realizar uma revisão sistemática e metanálise da eficácia da LT na prevenção do surgimento de MO ≥ 3 em pacientes submetidos a tratamentos oncológicos.

Metodologia

Estratégia de busca

No período de janeiro a fevereiro de 2012, foi desempenhada uma busca nas bases eletrônicas de dados LILACS,

MEDLINE e Cochrane, sem restrições quanto ano de publicação dos estudos. As palavras-chave utilizadas foram as mesmas em todas as bibliotecas virtuais (“*laser therapy*” e “*oral mucositis*”) com o objetivo de padronizar a pesquisa. Inicialmente, três pesquisadores analisaram os títulos e resumos dos estudos listados pelas bases de dados pesquisadas. Em seguida, os estudos selecionados após a avaliação de seus resumos foram igualmente analisados pelos pesquisadores citados. A partir dessa avaliação, os estudos seguiram os critérios de inclusão e exclusão para a metanálise.

Critérios de inclusão e exclusão dos estudos

Considerando-se a análise estatística prevista, foram incluídos os estudos onde (1) o diagnóstico é de MO provocada em pacientes durante e/ou após oncotterapia, (2) a abordagem da mucosa oral com laser terapia de baixa intensidade, cujos comprimentos de onda estão entre 632 e 1064 nm e (3) os desenhos do trabalho compreendem ensaios clínicos randomizados com grupo controle.

Coleta dos dados e qualidade dos estudos

Os dados relevantes para o trabalho foram extraídos por três pesquisadores por meio de ficha padronizada, elaborada a partir da identificação dos dados mais relevantes para o trabalho, contendo informações sobre autor, ano da publicação, país de origem e desenho do estudo. Os dados acerca da população de cada trabalho também foram acessados: amostra, tipo de neoplasia, tipo de oncotterapia, sexo, idade dos pacientes e dos controles, bem como o tipo de tratamento destinado ao grupo controle. O comprimento de onda aplicado por meio da LT (em nm), tipo do laser utilizado, a potência do laser (em mW), sua dose (em J/cm²), o tempo de irradiação (em segundos) e o número de sessões por semana também foram inseridos na padronização. Para avaliar a qualidade metodológica, os estudos incluídos foram analisados de acordo com a Escala de Qualidade Jadad.²⁸

Análise estatística

Para os dados encontrados, foi realizada a metanálise com o programa BioEstat 5.0, utilizando a análise estatística de Efeito Aleatório de DerSimonian-Laird, considerando a heterogeneidade dos estudos. O *odds ratio* (OR) e o intervalo de confiança de 95% (IC 95%) foram calculados para cada estudo individualmente e, em seguida, para a combinação dos estudos selecionados. Somente os valores de $p < 0,05$ foram considerados significantes. Para avaliar a eficácia da capacidade profilática da LT, utilizou-se como ponto de corte a presença de MO grau ≥ 3 ao final da laserterapia, em qualquer uma das escalas, graduação em que se observa presença de ulceração dolorosa exigindo o uso analgésicos e impossibilitando a alimentação.¹¹ A determinação de tal critério justifica-se pelo quadro doloroso, restrição alimentar e interrupção do tratamento quando da presença de uma inflamação grave da mucosa.

Tabela 1 – Dados preliminares dos estudos incluídos

N	Autor	Ano	País	Desenho de estudo	Amostra	Neoplasia	Oncoterapia
1	Cowen et al. ²⁹	1997	França	Prospectivo	30	LLA, LMA, LNH, MM	QT
2	Bensadoun et al. ³⁰	1999	França	Prospectivo	30	Cabeça e pescoço	RT
3	Arun-Maiya et al. ³¹	2006	Índia	Prospectivo	50	Cabeça e pescoço	RT
4	Cruz et al. ³²	2007	Brasil	Prospectivo	59	Leucemia/Linfoma: 35 Leucemia/Linfoma: 25	QT
5	Schubert et al. ³³	2007	Brasil	Prospectivo	70	Leucemia/Linfoma	QT
6	Abramoff et al. ³⁴	2008	Brasil	Prospectivo	22	Osteossarcoma LLA	QT
7	Kuhn et al. ³⁵	2008	Brasil	Prospectivo	23	Cabeça e pescoço	RT
8	Chor et al. ³⁶	2009	Brasil	Prospectivo	34	TCTH	QT
9	Khoury et al. ³⁷	2009	Brasil	Prospectivo	22	LMA, LLA, LMC, AA, SM	QT
10	Gouvêa de Lima et al. ³⁸	2010	Brasil	Prospectivo	75	Cabeça e pescoço	QT + RT
11	Carvalho et al. ³⁹	2011	Brasil	Prospectivo	70	Cabeça e pescoço	Cir + QT: 26 Cir + RT + QT: 27 RT + QT: 13
12	Silva et al. ⁴⁰	2011	Brasil	Prospectivo	42	Leucemia/Linfoma	QT
Total combinado: 527							

LLA, leucemia linfóide aguda; LMA, leucemia mieloide aguda; LNH, linfoma não Hodgkin; MM, mieloma múltiplo; QT, quimioterapia; RT, radioterapia; TCTH, transplante de células-tronco hematopoiéticas; LMC, leucemia mieloide crônica; AAS, anemia aplásica severa; SM, síndrome mielodisplásica; Cir, cirurgia.

Resultados

A busca na literatura revelou 149 trabalhos para os descritores “oral mucositis” e “laser therapy”. Foram selecionados 41 artigos para avaliação pormenorizada dos critérios de inclusão e exclusão, sendo considerados estudos potencialmente relevantes. Desses, cinco eram artigos de revisão, quatro tratavam de estudo de caso, quatro abordavam a LT apenas como medida terapêutica, quatro não utilizaram grupo controle em seus experimentos e dois não contemplaram oncoterapia na análise. Além disso, dois estudos não tratavam de LT e dois trabalhos eram comentários de artigos e foram excluídos.

A amostra final consistiu de 12 estudos prospectivos randomizados, publicados entre 1997 e 2011, com uma amostra total de 527 pacientes. O número total de pacientes submetidos à LT incluídos nos 12 estudos foi de 276, enquanto nos grupos controle o número total foi de 251. Nos pacientes da amostra, a frequência geral de portadores de neoplasias de cabeça e pescoço foi de 47%, enquanto 53% da amostra estavam submetidos a tratamento para doenças hematológicas (tabela 1).

Descrição dos estudos

Dos artigos incluídos, dois estudos^{29,30} foram conduzidos na França, um foi realizado na Índia³¹ e outros nove trabalhos foram desenvolvidos no Brasil.³²⁻⁴⁰ Todos os estudos incluídos eram de caso-controle, e três deles^{31,34,39} referiam seguimento prospectivo. Nos estudos selecionados, não fica claro se houve diferença metodológica na avaliação dos pacientes, apresentando critérios variados de inclusão na amostra. Em sete trabalhos,^{31,32,34-37,40} ao início dos experimentos, não havia MO tanto no grupo submetido à LT quanto no grupo controle.

Quatro estudos^{29,30,33,38} não informaram o estado da mucosa oral ao início do seu estudo.

No que se refere ao tipo de oncoterapia, três estudos^{30,31,36} trataram seus pacientes exclusivamente com RT, ao passo que em outros seis artigos^{29,33,34,36,37,40} a QT foi aplicada como medida exclusiva no tratamento antineoplásico. Um estudo subdividiu a amostra submetida à oncoterapia em um grupo tratado com QT para TCTH, e um grupo no qual a QT representou o tratamento convencional de tumores sólidos.³² Outro artigo descreveu a terapêutica dos seus pacientes restritamente com QT e RT combinadas.³⁸ No mesmo raciocínio, outros autores³⁹ utilizaram quatro tipos de combinações entre os tratamentos com cirurgia, QT e RT.

Com relação aos dados demográficos, o grupo de pacientes submetidos à LT era composto, em sua maioria, por homens^{30,32,35,37-40}. A média de idade dos pacientes submetidos à LT foi igual ou superior a 50 anos em quatro dos estudos^{30,31,38,39} e, nos controles, em quatro deles.^{30,31,38,39} Dois dos estudos incluídos realizaram o trabalho apenas com pacientes pediátricos.^{32,34}

A escala da OMS foi utilizada em quatro trabalhos,^{30,31,35,37,39,40} ao passo que a escala de toxicidade oral do NCI foi utilizada em três deles.^{32,34,38} Um estudo³³ realizou a avaliação da MO por meio do Índice de Mucosite Oral.¹⁵ No entanto, essa mesma pesquisa estabeleceu um grau de comparação entre o IMO e a escala preconizada pela OMS, de forma que os números baseados nesta última foram utilizados pelo presente trabalho. Um trabalho³⁹ utilizou as escalas da OMS e do NCI, encontrando resultados similares, sendo que a classificação do NCI revelou maior porcentagem de MO grau 3 que a graduação da OMS. Dois estudos^{29,36} avaliaram a MO por meio da escala de Tardieu.¹⁶

A medida utilizada para prevenção de MO nos grupos controle apresentou uma variação significativa. Oito trabalhos^{30,33-36,38-40} fizeram uso de laser placebo, dos quais um deles³⁹ aplicou, no grupo controle, o mesmo laser do

Tabela 2 – Resultados dos estudos incluídos

N	Autor	Escala MO	Prevenção MO	LT		Controle	
				G < 3	G ≥ 3	G < 3	G ≥ 3
1	Cowen et al. ^{a,b}	Tardieu	—	—	—	—	—
2	Bensadoun et al. ^a	OMS	Placebo	—	—	—	—
3	Arun-Maiya et al.	OMS	Analgésicos orais Anestésicos Solução salina a 0,9% Antisséptico	25	0	0	25
4	Cruz et al. ^b	NCI	—	26	2	28	3
5	Schubert et al. ^x	IMO	Placebo	—	—	—	—
6	Abramoff et al.	NCI	Placebo	11	0	10	1
7	Kuhn et al.	OMS	Placebo	11	0	5	7
8	Chor et al. ^c	Tardieu	Placebo	—	—	—	—
9	Khoury et al.	OMS	Enxague bucal	12	0	5	5
10	Gouvêa de Lima et al.	NCI	Placebo	29	8	29	9
11	Carvalho et al. ^a	OMS/NCI	Placebo	—	—	—	—
12	Silva et al. ^b	OMS	Enxague bucal	21	0	15	6
Total combinado:				135	2	92	107

G < 3, MO grau < 3; G ≥ 3, MO grau ≥ 3; Tardieu, Escala Quantitativa de Mucosite Oral por TCTH de Tardieu (Tardieu et al., 1996), Índice Diário de Mucosite; OMS, Escala de Toxicidade Oral da Organização Mundial de Saúde (1979); NCI, Escala de Toxicidade do *National Cancer Institute*; RTOG, Escala de toxicidade oral do *Radiation Therapy Oncology Group*; IMO, Índice de Mucosite Oral.

^a Informa apenas as médias dos graus de MO ao fim do trabalho.

^b Não houve tratamento para o grupo controle.

^c Informa apenas o valor de “p” nos resultados.

grupo estudo, mas com potência e dose inferiores. Por outro lado, os demais estudos controlados com placebo utilizaram a mesma máquina de laser do grupo submetido à LT, mas a mesma estava desligada na aplicação do grupo controle. Um trabalho³¹ adotou uma combinação de analgésicos orais, anestésicos, solução salina a 0,9% e antisséptico como instrumento profilático do grupo controle. As informações sobre o tipo de medida profilática escolhida para os grupos controle, a escala de avaliação da MO utilizada e o ponto de corte analisado no presente estudo estão distribuídas na tabela 2.

No que se refere à LT, cinco estudos^{33-36,38} utilizaram apenas o laser GaAsAl (Gálio-Alumínio-Arsênio), quatro artigos^{29-31,39} realizaram suas pesquisas com o laser He-Ne, um trabalho⁴⁰ aplicou apenas o laser de InGaAlP (Índio-Gálio-Alumínio-Fósforo), enquanto outro³⁷ utilizou dois tipos de laser em dias alternados, um emitindo luz vermelha visível (660 nm) – InGaAlP – e um outro infravermelho (780 nm) – GaAlAs, em dias alternados. Um artigo³² não informou o tipo de laser utilizado na prevenção dos pacientes submetidos à QT. Apenas um estudo³³ subdividiu o grupo submetido à LT com GaAlAs em dois menores: um subgrupo submetido a um comprimento de onda de 650 nm, dose de 2J e potência de 40 mW, e outra parcela submetida a laser de 780 nm, 2J de potência de 60 mW. Quatro dos 12 trabalhos não apresentaram perdas em suas amostras,^{29-31,34} enquanto três deles não descreveram as perdas durante os experimentos.³⁶⁻³⁸ Dois pacientes em um estudo³³ evoluíram a óbito por complicações relacionadas à MO. Em um estudo,³⁹ oito pacientes foram excluídos da amostra. Um outra pesquisa³² iniciou seus trabalhos com uma amostra de 62 pacientes, dos quais dois foram excluídos por não cumprirem o protocolo estabelecido pelos autores. Além disso, ao final dos experimentos, os pesquisadores³² avaliaram apenas 59 dos 60 pacientes incluídos, não havendo sido justificado o procedimento. Um artigo pretendeu avaliar

30 pacientes, mas apenas 23 completaram o tratamento com LT. Além disso, sem justificativa reportada, os autores³⁵ não incluíram o paciente de número 12 em sua amostra relatada na publicação. Outro trabalho⁴⁰ pretendia avaliar 56 pacientes; no entanto, 14 indivíduos foram excluídos do mesmo por não apresentarem os critérios estabelecidos para inclusão no experimento.

Qualidade dos estudos

A avaliação dos estudos foi realizada de acordo com a escala Escala de Qualidade Jadad.²⁸ evidenciando graduações similares na metodologia. Oito estudos foram considerados de elevada qualidade,^{29,30,32-35,38,39} três deles foram classificados como moderada qualidade^{31,37,40} e um, como baixa qualidade.³⁶

Metanálise

Apenas 7 dos 12 estudos incluídos nesta revisão forneceram dados suficientes para classificar os sucessos (grau MO < 3) e insucessos (grau MO ≥ 3). A metanálise foi realizada com base nos sete artigos referidos,^{31,32,34,35,37,38,40} totalizando uma amostra com 293 pacientes. O OR combinado dos estudos foi de 9,5, com valor de p = 0,0093, contido em um IC 95% de 1,447-52,0354, cujo limite inferior está acima de 1. O resultado refuta a hipótese de nulidade e evidencia que a eficácia na prevenção de MO grau ≥ 3 por LT é, aproximadamente, nove vezes (OR: 9,5) maior que nos indivíduos não tratados com LT (p = 0,0093).

O gráfico em floresta evidencia a análise do efeito da LT na prevenção de MO grau ≥ 3, comparado com o não tratamento. Os resultados à direita indicam os valores dos estudos favoráveis à LT, sendo o efeito combinado representado pelo losango

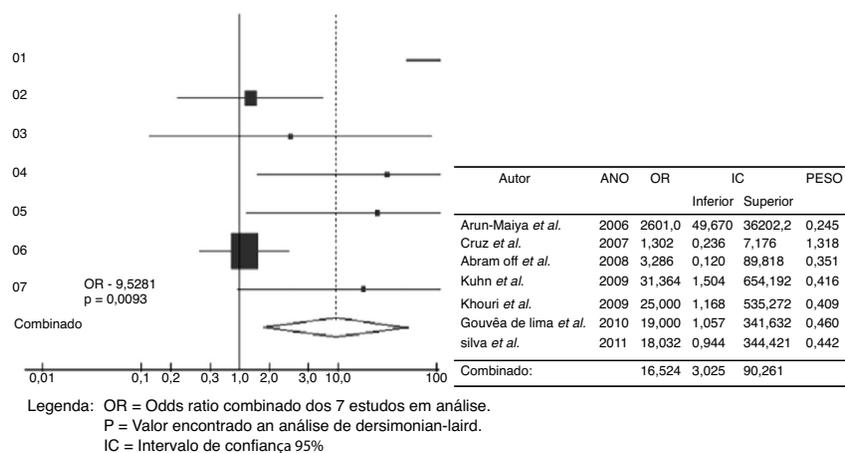


Figura 1 – Gráfico Forest plot dos estudos incluídos na análise do efeito aleatório e odds-ratio combinado e dos estudos incluídos.

(fig. 1). O teste de heterogeneidade aplicado na análise de DerSimonian-Laird foi significativo ($p = 0,0018$), evidenciando estatisticamente o efeito da LT na prevenção de MO grau ≥ 3 . A análise do Qui-quadrado de heterogeneidade dos sete estudos incluídos na metanálise^{31,32,34,35,37,38,40} revelou $p = 0,0006$, com seis graus de liberdade, o que foi significativo, indicando a existência de heterogeneidade entre os estudos e justificando a escolha do teste de DerSimonian-Laird.

Todos os estudos incluídos nesta metanálise investigaram a possibilidade de efeitos adversos associados à laserterapia. Nenhum estudo incluído evidenciou efeitos colaterais durante seus trabalhos.²⁹⁻⁴⁰

Discussão

A aplicação de laser de baixa intensidade na mucosa oral é capaz de prevenir a ocorrência de MO grau ≥ 3 em pacientes submetidos à oncoterapia; nos indivíduos submetidos à LT, esta profilaxia é cerca de nove vezes mais eficaz que a ausência de LT nos controle (OR: 9,52). Esses resultados diferem de alguns dados da literatura – por exemplo, dentre os 12 estudos incluídos no presente trabalho, três não observaram, de uma maneira geral, a eficácia da LT na prevenção da MO em pacientes sob terapia antineoplásica.^{32,36,38}

Tendo realizado uma revisão sistemática com o objetivo de combinar estudos em uma metanálise, foi possível observar que os estudos não eram idênticos quanto ao efeito da prevenção de MO grau ≥ 3 por meio de LT. Consequentemente, as diferenças foram investigadas e a alternativa encontrada para a heterogeneidade foi a utilização de um modelo de efeitos aleatórios – análise do efeito aleatório de DerSimonian-Laird. Este teste leva em conta a existência não apenas da variação dentro de cada trabalho incluído, mas também das diferenças entre os estudos. Pode-se inferir que o modelo de efeitos aleatórios não considera os estudos como idênticos, mas admite que uma distribuição de probabilidade estabelece uma relação entre os trabalhos. Por meio da análise de sensibilidade, evidenciou-se uma heterogeneidade entre os estudos da metanálise, que pode ser atribuída às diferenças

metodológicas e às diferentes medidas profiláticas utilizadas no grupo controle. Dessa forma, o presente estudo buscou reduzir ao máximo os vieses que poderiam interferir na interpretação e qualidade dos resultados, utilizando os critérios discutidos a seguir.

A revisão de literatura foi realizada de forma ampla e abrangente, na busca de reduzir o viés de publicação pela não restrição de idiomas durante a pesquisa nas bases de dados, da inclusão de trabalhos publicados em periódicos de menor visibilidade científica, bem como de trabalhos com resultado negativo sobre a eficácia da LT na prevenção de MO grau ≥ 3 em pacientes submetidos à oncoterapia. A seleção dos trabalhos realizada de acordo com os critérios de desenho de estudo (caso-controle), de diagnóstico de MO e laser terapia como única forma de prevenção da MO grau ≥ 3 induzida por oncoterapia, buscou reduzir a heterogeneidade dos trabalhos incluídos, sem deixar de abranger a situação clínica proposta pela pergunta do projeto (A LT de baixa intensidade é eficaz no controle da MO grau ≥ 3 induzida por oncoterapia?).

A utilização de uma ficha padronizada, elaborada em reunião anterior ao início da coleta de dados, além da participação de três pesquisadores para a extração dos dados, contribuíram para a redução do viés na etapa de coleta de dados. Após as etapas de busca e coleta de dados dos estudos, foram selecionados 7 dos 12 artigos incluídos na revisão sistemática. A análise de sensibilidade, pelo teste do Qui-quadrado, demonstrou existência de heterogeneidade entre eles. Dessa forma, levando em consideração as diferenças clínicas e metodológicas dos estudos incluídos, o teste de efeito aleatório de DerSimonian-Laird foi escolhido para cálculo do OR combinado, como sugerido pela literatura.⁴¹

Pesquisadores¹³ apontam evidências de que um aumento da severidade da MO tem a capacidade de repercutir sistemicamente por febre, risco de infecção, dependência de nutrição parenteral total, uso de analgésicos intravenosos e mortalidade nos 100 primeiros dias. Portanto, a confirmação dos efeitos profiláticos da LT corroborando a grande monta de trabalhos desenvolvidos nesse âmbito nos últimos 20 anos representaria uma forma de diminuir a limitação ao tratamento oncológico. A literatura relata^{42,43} o tumor local pode

ser mais bem controlado com uso de LT, podendo haver aumento da sobrevivência em pacientes portadores de câncer, com melhora na qualidade de vida dos mesmos.

Com relação à remissão de sintomatologia dolorosa, apenas dois estudos^{32,38} incluídos na metanálise não demonstraram evidência de alívio da dor com uso de laserterapia. Cabe salientar que um desses estudos³⁸ relata a interrupção do tratamento oncológico dos pacientes pertencentes ao grupo placebo como uma possível limitação do mesmo em relação aos seus achados. Os demais estudos^{31,34,35,37,40} apresentam evidências de redução da sintomatologia dolorosa, assim como controle da progressão da MO.

Recentemente, uma metanálise⁴⁴ foi desempenhada acerca dos efeitos do laser terapêutico de baixa intensidade na MO induzida por oncoterapia, cujos resultados do OR combinado foram semelhantes ao encontrado no presente estudo ($p < 0,0001$ e análise do Qui-quadrado combinado de 32,93). Os critérios de inclusão utilizados na metanálise relatada, no entanto, foram muito abrangentes, o que provavelmente acarretou em maior heterogeneidade da mesma. Outra recente metanálise⁴⁵ incluiu estudos que avaliam o efeito do laser, do sucralfato e do cloridrato de benzidamina no tratamento da MO em pacientes submetidos à oncoterapia, incluindo QT, RT ou ambos procedimentos. Das terapêuticas analisadas, apenas a laserterapia parece reduzir a mucosite severa. Cabe salientar que assim como no presente estudo, as metanálises sobre laserterapia incluem diferentes amostras em relação à idade, diferentes modalidades de tratamento oncológico, diferentes características do laser, dosagem terapêutica e escalas de graduação da mucosite.

O atual estudo não levou em consideração os fatores demográficos na análise da eficácia da LT na prevenção de MO grau ≥ 3 , uma vez que os mesmos não parecem influenciar no resultado final. A presente revisão sistemática com metanálise revelou evidências moderadas a altas da eficácia da laserterapia de baixa intensidade na profilaxia da MO induzida por oncoterapia. Uma limitação ao nosso estudo pôde ser representada pela carência de trabalhos abordando exclusivamente prevenção da MO induzida por oncoterapia através da LT de baixa intensidade. De uma forma geral, a qualidade científica dos estudos foi metodologicamente aceitável, mas os procedimentos profiláticos heterogêneos, bem como a dosagem utilizada, podem ter causado conflito. Além disso, a pequena amostra de pacientes relatados na literatura responde por uma limitação importante imposta ao presente estudo.

Conclusão

De acordo com os resultados obtidos pela análise estatística evidenciada nesta metanálise, é possível afirmar que a LT, quando aplicada em pacientes submetidos à oncoterapia, é eficaz no controle da MO grau ≥ 3 . Os estudos têm demonstrado a importância da prevenção da MO severa no curso da terapia antineoplásica, ressaltando, na prática, as limitações impostas por MO grau ≥ 3 , podendo levar até mesmo à interrupção do tratamento. Com relação à utilização do laser de baixa densidade, fatores como o comprimento de onda, a dose, a duração da irradiação, potência do equipamento e o

número de sessões têm notável influência no resultado da prevenção, o que pode explicar os variados resultados entre os estudos e a heterogeneidade.

Embora tenha sido realizada uma grande quantidade de estudos sobre a prevenção de MO em pacientes oncológicos, ainda são poucas as evidências científicas publicadas capazes de firmar o uso LT em larga escala na prática clínica. Para uma maior acurácia da avaliação do efeito profilático de MO grau ≥ 3 por LT em pacientes submetidos a algum tipo de oncoterapia, são necessários mais estudos com maior tamanho amostral.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- Shi A, Miakowski C, Dodd MJ, Stotts NA, Mc Pahl L. Mechanisms for radiation induced oral mucositis and the consequences. *Cancer Nurs*. 2003;26:222-9.
- Perez CA. Perspectivas futuras em radioterapia (para o século XXI). In: Salvajoli JV, Souhami L, Faria SL Radioterapia em oncologia Rio de Janeiro: Medsi;. 1999:19-34.
- Holoqiecki J. Indications for hematopoietic stem cell transplantation. *Pol Arch Med Wewn*. 2008;118:658-63.
- Paton EJA, Coutinho MA, Voltarelli JC. Diagnosis and treatment of acute complications of hematopoietic stem cell transplantation. *Medicine*. 2000;33:264-77.
- Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, Gwede CK, et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother Oncol*. 2003;66:253-62.
- Wardley AM, Jayson GC, Swindell R, Morgenstern GR, Chang J, Bloor R, et al. Prospective evaluation of oral mucositis in patients receiving myeloablative conditioning regimens and hematopoietic progenitor rescue. *Br J Haematol*. 2000;110:292-9.
- Stone R, Flidner MC, Smiet ACM. Management of oral mucositis in patients with cancer. *Eur J Oncol Nurs*. 2005;9:524-32.
- Duncan M, Grant G. Oral and intestinal mucositis: causes and possible treatments. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18:853-90.
- Velez I, Tamara LA, Mintz S. Management of oral mucositis induced by chemotherapy and radiotherapy: an update. *Quintessence Int*. 2004;35:129-36.
- Genot MT, Klustersky J. Low-level laser for prevention and therapy of oral mucositis induced by chemotherapy or radiotherapy. *Curr Opin Oncol*. 2005;17:236-40.
- Dib LL, Curi MM. Complicações orais na oncologia: parte A. Atuação odontológica em pacientes portadores de câncer. In: Salvajoli JV, Souhami L, Faria SL Radioterapia e oncologia Rio de Janeiro: Medsi;. 1999:p.1145-64.
- 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.
- Sonis ST, Eilers JP, Epstein JB, Le Veque FG, Liggett Jr WH, Mulagha MT, et al. Validation of a new scoring system for the assessment of clinical trial research of oral mucositis induced by radiation or chemotherapy. *Am Cancer Soc*. 1999;85:2103-13.

14. World Health, Organization. Handbook for reporting results of cancer treatment. Geneve.: World Health Organization. 1979:15-22.
15. Schubert MM, Williams BE, Lloid ME, Donaldson G, Chapko MK. Clinical assessment scale for the rating of oral mucosal changes associated with bone marrow transplantation: development of an Oral Mucositis Index. *Cancer*. 1992;69:2469-77.
16. Tardieu C, Cowen D, Thirion X, Franquin JC. Quantitative scale of oral mucositis associated with autologous bone marrow transplantation. *Eur J Cancer B Oral Oncol*. 1996;38:1-7, 32B:.
17. França CM, França CM, Nuñez SC, Prates RA, Noborikawa E, Faria MR, et al. Low-intensity red laser on the prevention and treatment of induced-oral mucositis in hamsters. *Photochem Photobiol*. 2009;94:25-31.
18. Santos P, Messaggi AC, Mantesso A, Magalhaes MHCG. Mucosite oral: perspectivas atuais na prevenção e tratamento. *RGO Rev Gauch Odontol*. 2009;57:1.
19. Albuquerque ILS, Camargo TC. Prevenção e tratamento da mucosite oral induzida por radioterapia: revisão de literatura. *Rev Bras Cancerol*. 2006;53:195-209.
20. Rampini MP, Ferreira EMS, Ferreira CG, Antunes HS. Utilização de terapia com laser de baixa potência para prevenção da mucosite oral: revisão de literatura. *Rev Bras Cancerol*. 2009;55:59-68.
21. Karu TI, Kolyakov SF. Exact action spectra for cellular responses relevant to phototherapy. *Photomed Laser Surg*. 2005;23:355-61.
22. Pinheiro ALB, Brugnara Júnior A, Zanin FAA. Aplicação do laser na odontologia São Paulo: Santos;. 2010.
23. Rocha JCT, Terapia laser. cicatrização tecidual e angiogênese. *Rev Bras Promoção Saúde*. 2004;17:44-8.
24. Silveira PC, Streck EL, Pinho RA. Evaluation of mitochondrial respiratory chain activity in wound healing by low-level laser therapy. *J Photochem Photobiol B*. 2007;86:279-82.
25. Bourguignon-Filho AM, Feitosa ACR, Beltrão GC, Pagnocelli RM. Utilização do laser de baixa intensidade no processo de cicatrização tecidual. Revisão de literatura *Rev Port Estomatol Cir Maxilofac*. 2005;46:37-43.
26. Medrado ARAP, Pugliese LS, Reis SRA, Andrade ZA. Influence of low level laser therapy on wound healing and its biological action upon myofibroblasts. *Lasers Surg Med*. 2003;32: 239-44.
27. Lino MD, Carvalho FB, Oliveira LR, Magalhães EB, Pinheiro AL, Ramalho LM. Laser phototherapy as a treatment for radiotherapy-induced oral mucositis. *Braz Dent J*. 2011;22:162-5.
28. Jadad AR, Moore RA, Carrol D, Jenkinson C, Reynolds JM, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17:1-12.
29. Cowen D, Tardieu C, Schubert M, Peterson D, Resbeut M. Low energy helium-neon laser in the prevention of oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplant: results of a double-blind randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;38:697-703.
30. Bensadoun RJ, Franquin JC, Ciais G, Carcout V, Schubert MM, Viot M, et al. Low-energy He/Ne laser in the prevention of radiation-induced mucositis. A multicenter phase III randomized study in patients with head and neck cancer. *Supp Care Cancer*. 1999;7:244-52.
31. 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.
32. Cruz LB, Ribeiro AS, Rech A, Rosa LGN, Castro Jr CG, 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.
33. 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. *Supp Care Cancer*. 2007;48:435-40.
34. Abramoff MM, Lopes NN, Lopeas 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.
35. Kuhn A, Heinzmann G, Silva CA, Stobbe C, Knack MA, Basualdo A, et al. Low-level infrared laser therapy to prevent radiotherapy-induced oral mucositis: a randomized placebo controlled study. *J Oral Laser Appl*. 2008;8:219-24.
36. Chor A, Torres SR, Maiolino A, Nucci M. Low-power laser to prevent oral mucositis in autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Haematol*. 2010;84:178-9.
37. Khouri VY, Stracieri AB, Rodrigues MC, Moares DA, Pieroni F, Simões BP, Volaterlli JC. Use of therapeutic laser for prevention and treatment of oral mucositis. *Braz Dent J*. 2009;20:215-30.
38. Gouvêa de Lima A, Villar RC, Castro Jr G, Antequera R, Gil E, Rosalmeida MC, et al. Oral mucositis prevention by low-level laser therapy in head-and-neck cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy: a phase III randomized study. *Int Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;82:270-5.
39. Carvalho PA, Jaguar GC, Pellizzon AC, Prado JD, Lopes RN, Alves FA. Evaluation of low-level laser therapy in the prevention and treatment of radiation-induced mucositis: a double-blind randomized study in head and neck patients. *Oral Oncol*. 2011;47:1176-81.
40. Silva GBL, Mendonça EF, Bariani C, Antunes HS, Silva MAG. The prevention of induced oral mucositis with low-level laser therapy in bone marrow transplantation patients: a randomized clinical trial. *Photomed Laser Surg*. 2011;29: 27-31.
41. Berwager O, Suzumura EA, Buehler AN, Oliveira JB. Como avaliar criticamente revisões sistemáticas e metanálises? *Rev Bras Ter Intensiva*. 2007;19:192-6.
42. World Association for Laser Therapy (WALT). Recommended treatment doses for low level laser therapy. Updated Abril de 2010. [cited 2012 jan 28]. Available from: <http://www.walt.nu/dosage-recommendations.html>
43. Arora H, Pai KM, Maiya A, Vidyasagar MS, Rajeew 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.
44. Bjordal JM, Bensadoun RJ, Tuner J, Frigo L, Gjerde K, Lopes-Martins RA. A systematic review with meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) in cancer-therapy induced oral mucositis. *Supp Care Cancer*. 2011;19: 1069-77.
45. Clarkson JE, Worthington HV, Furness S, McCabe M, Khalid T, Meyer S. Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010. CD001973.