

# Prevenção da mucosite oral utilizando LASER terapêutico

## Prevention of oral mucositis using LASER therapy

Paulo Sérgio da Silva Santos<sup>1</sup>, Rafael Rodrigues Dias<sup>2</sup>, José Carlos de Almeida Barros<sup>3</sup>, Ronaldo Rodrigues de Freitas<sup>4</sup>

### Resumo

**Introdução:** A mucosite é a complicação bucal mais comum e dose limitante do tratamento antineoplásico, causada pelos efeitos da radioterapia e quimioterapia, principalmente no TMO. Nenhum tratamento proposto até hoje foi totalmente efetivo, pois a mucosite é de difícil prevenção e controle. Novas modalidades de tratamento vêm sendo colocadas à disposição, sendo uma delas o uso terapêutico do LASER de baixa potência, podendo ser usado profilaticamente, tendo poucas desvantagens. **Objetivo:** Avaliar o efeito do LASER terapêutico na prevenção da mucosite oral em pacientes submetidos a Transplante de Medula Óssea. **Métodos:** Foram avaliados 16 pacientes em um grupo de estudo (sob laserprofilaxia) e 23 pacientes em um grupo controle (sem laserprofilaxia) submetidos a transplante de medula óssea, avaliando os graus de mucosite pela escala da Organização Mundial de Saúde (OMS). **Resultados:** Foram observadas redução na gravidade, e leve redução da incidência da mucosite oral dos pacientes submetidos à laserterapia (GE) em relação ao grupo controle (GC). **Conclusão:** O uso do LASER é uma terapêutica auxiliar importante na prevenção da mucosite oral em pacientes submetidos a TMO, mas acreditamos que outros estudos prospectivos devam ser realizados para demonstrar sua efetividade.

**Descritores:** Mucosite/prevenção & controle, Mucosite/

terapia, Manifestações bucais, Terapia a laser de baixa intensidade, Transplante de medula óssea

### Abstract

**Background:** Oral mucositis is the most common and severe no hematological complication dose-limitation dose of the antineoplastic treatment, caused for the effect of the radiotherapy and chemotherapy, mainly in bone marrow transplant. Nowadays is considered fully effective, therefore oral mucositis represents difficult prevention and control. Therefore, new modalities of treatment need to be placed to the disposal, being the one of therapeutical use of the low-power laser can be used as profilatic, having few disadvantages. **Objective:** To evaluate the effect of laser therapy in the prevention of oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplantation. **Methods:** We evaluated 16 patients in a study group (under laser treatment) and 23 patients in a control group (without laser treatment) undergoing bone marrow transplantation, evaluating the degree of mucositis scale by the World Health Organization (WHO). **Results:** We observed reduction in severity, and mild reduction in the incidence of oral mucositis in patients undergoing laser (GE) in the control group (CG). The laser can be used in a secure manner to reduce the risk of injury of the oral mucositis in the treatment of existing lesions. **Conclusion:** The use of laser therapy is an important aid in the prevention of oral mucositis in patients undergoing BMT, but we believe that other studies should be conducted to demonstrate this effectiveness.

**Keywords:** Mucositis/prevention & control, Mucositis/therapy, Oral manifestations, Laser therapy low-level, Bone marrow transplantation

### Introdução

A mucosite oral (MO) é hoje considerada a complicação não hematológica mais comum do tratamento antineoplásico<sup>1,2</sup>. O estudo recente de sua patofisiologia e modo de ação trouxeram avanços significativos no entendimento da sua ocorrência e auxiliaram no desenvolvimento de técnicas profiláticas e terapias contra as consequências diretas da radioterapia (RxT) e quimioterapia (QT).

1. Cirurgião dentista – Assistente do Serviço de Cirurgia Bucomaxilofacial da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

2. Cirurgião dentista do Curso de Aperfeiçoamento do Serviço de Cirurgia Bucomaxilofacial da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

3. Médico responsável pelo Serviço de Transplante de Medula Óssea da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

4. Médico e cirurgião dentista Chefe do Serviço de Cirurgia Bucomaxilofacial da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

**Trabalho realizado:** Serviço de Cirurgia Bucomaxilofacial da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

**Endereço para correspondência:** Paulo Sérgio da Silva Santos. e@mail: paulosergiosilvasantos@gmail.com. Rua Aureliano Coutinho, 278 – cj. 21 – Vila Buarque – 01224-020 – São Paulo – SP - Brasil

Entretanto, a MO é de difícil controle, não existindo até hoje um protocolo de tratamento, podendo se afirmar que os que existem ainda não são totalmente efetivos. As consequências da MO no tratamento antineoplásico são importantes, podendo até mesmo levar à sua interrupção<sup>3,4</sup>.

A Laserterapia é uma das modalidades que vem ganhando espaço nos últimos anos, com evidências de melhora significativas na prevenção e tratamento da MO, proporcionando alívio da dor, controle de inflamação, manutenção da integridade da mucosa, melhor reparação tecidual e maior conforto ao paciente<sup>5-8</sup>.

O presente trabalho teve por objetivo avaliar os efeitos preventivos do laser de baixa potência na redução da incidência e gravidade da mucosite oral de pacientes submetidos a transplante de medula óssea.

## Revisão da literatura

O termo MO surgiu em 1980 para descrever reações inflamatórias na mucosa bucal de pacientes submetidos a RxT e QT<sup>9</sup>.

Santos, Magalhães (2006)<sup>10</sup> e Santos et al, 2009<sup>11</sup>, consideraram a mucosite como sendo uma reação tóxica inflamatória causada pela radioterapia e quimioterapia, que atinge todo o trato gastrointestinal, da boca ao ânus. Suas manifestações clínicas aumentam o tempo de internação hospitalar, os custos do tratamento e afetam diretamente o conforto e a qualidade de vida do paciente submetido à terapêutica oncohematológica<sup>10,11</sup>.

Segundo Wong et al (2006)<sup>12</sup>, as alterações clínicas são caracterizadas por eritema, inflamação e lesões ulceradas que ocorrem na mucosa da boca, faringe, esôfago e todo o resto do trato gastrointestinal.

Para Sonis (2004)<sup>13</sup>, a mucosite do trato gastrointestinal é uma complicação do tratamento anticâncer que ameaça a efetividade da terapia porque guia o tratamento para uma redução na dose, incrementa custos no cuidado de saúde e diminui a qualidade de vida dos pacientes. Sonis(2004)<sup>13</sup> e Niscola et al 2009<sup>14</sup>, consideram que a mucosite é um complexo processo, envolvendo todos os tecidos e elementos celulares da mucosa. Outros achados sugerem que alguns aspectos do risco da mucosite podem ser determinados geneticamente<sup>15,16</sup>. Sonis (2004)<sup>15</sup> demonstrou que a MO se divide em cinco fases de acordo com os eventos moleculares envolvidos, sendo eles: iniciação, super-regulação e geração de sinais mensageiros, sinalização e amplificação, ulceração e cicatrização<sup>15</sup>.

O quadro 1, gradua a mucosite segundo a escala da World Health Organization (WHO), que é a classificação mais utilizada, baseada em observações clínicas e queixas dos pacientes<sup>10</sup>.

Dentre outros fatores que influenciam no risco

### QUADRO 1

#### Escala de Graduação de MO (World Health Organization (WHO- 1979))<sup>17</sup>

Escala WHO

Grau 0 – sem alterações

Grau 1 – eritema, irrrigação, dor

Grau 2 – eritema, úlceras, pode alimentar-se com sólidos

Grau 3 – úlceras, requer somente dieta líquida

Grau 4 – impossível a alimentação

individual de desenvolvimento de MO estão o defeito do metabolismo de certas enzimas (ex. dihidropirimida desidrogenase) e mecanismos de reparo de DNA, deficiência de ácido fólico e vitamina B12, deficiência na eliminação de agentes antineoplásicos por atraso na função renal ou hepática, infusão pleural ou peritonial, ou a administração de antídotos específicos como a leucovorin<sup>18-20</sup>.

Franceschini et al (2003)<sup>21</sup>, relataram que a cavidade oral é um sítio comum para a mucosite e várias outras complicações (xerostomia, osteorradição), e que frente a neutropenia decorrente do tratamento antineoplásico, infecções por microrganismos oportunistas (*Candida albicans*, Herpes Simplex Vírus (HSV), citomegalovírus, *Varicela zoster*) são frequentes e tendem a potencializar os sinais e sintomas.

Os agentes quimioterápicos utilizados no tratamento do câncer afetam tanto as células normais como as neoplásicas, porém eles acarretam maior dano às células malignas do que às dos tecidos normais, devido às diferenças quantitativas entre os processos metabólicos dessas duas populações celulares. As diferenças existentes entre o crescimento das células malignas e os das células normais e as pequenas diferenças bioquímicas verificadas entre elas provavelmente se combinam para produzir seus efeitos específicos<sup>22</sup>.

Muitas drogas quimioterápicas têm sido relacionadas a complicações bucais, devido às suas propriedades estomatotóxicas diretas ou indiretas. A toxicidade direta é causada pela ação citotóxica do agente quimioterápico nas células da mucosa bucal, produzindo inflamação e ulceração do tecido. Os efeitos indiretos resultam do efeito da droga quimioterápica sobre outros grupos celulares, especialmente na medula óssea<sup>21</sup>.

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (1993)<sup>22</sup> os quimioterápicos não atuam exclusivamente sobre as células tumorais. As estruturas normais que se renovam constantemente, como a medula óssea, os pêlos e a mucosa do tubo digestório, são também atingidas pela ação dos quimioterápicos. No entanto, como as células normais apresentam um tempo de recuperação previsível, ao contrário das células anaplásicas, é possível que a QT seja aplicada repetidamente,

desde que observado o intervalo de tempo necessário para a recuperação da medula óssea e da mucosa do tubo digestório. Por este motivo, a QT é aplicada em ciclos periódicos<sup>22</sup>.

Antes de administrar altas doses de QT e resgate da medula óssea, em transplante de medula óssea (TMO), todos os pacientes deveriam idealmente passar por uma avaliação odontológica, incluindo radiografias, para certificar que nenhuma infecção oral oculta existente poderia se agudizar num abscesso ou sepsis quando a neutropenia se desenvolver<sup>21</sup>.

A palavra LASER significa Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation (Amplificação da luz por emissão estimulada de Radiação). Possui comprimento de onda específico e encontra-se no espectro de luz que varia do infravermelho ao ultravioleta<sup>23</sup>.

Os LASERs de baixa potência (LBP) são LASERs que possuem baixa energia, sem potencial fototérmico, sendo utilizados para biomodulação. Os mais usados estão na faixa do vermelho (632 a 780 nanômetros), com fótons de energia inferior a 2,0 elétron-volt (eV), portanto, inferior à energia da ligação das moléculas biológicas e do DNA, não podendo quebrar ligações químicas e não sendo capazes de induzir mutação e carcinogênese<sup>24,25</sup>.

Bensadoun (2006)<sup>26</sup> relata que são três os efeitos sugeridos para este tipo de LASER: analgésico, antiinflamatório e reparação tecidual, atualmente chamado de biomodulação tecidual.

O efeito produzido pela irradiação com LASER de baixa potência se baseia na capacidade de modulação de diversos processos metabólicos, mediante a conversão da energia luminosa aportada pelo LASER através de processos bioquímicos e fotofísicos, os quais transformam a luz LASER em energia útil para a célula. O LASER visível provoca reações nas mitocôndrias, com incremento na produção de adenosina trifosfato (ATP) mitocondrial, aumento do consumo de glicose celular, aumento dos teores de cálcio intracelular e do número de mitocôndrias celular<sup>25</sup>.

Os efeitos biológicos do LASER incluem ativação na produção de ATP's, auxílio na multiplicação de fibras de colágeno, formação de enzimas específicas, auxílio ao sistema linfático, benefícios no desenvolvimento de novos vasos sanguíneos (microcirculação), aumento significativo na síntese de proteínas e DNA<sup>23</sup>.

Na prática, o LASER de baixa potência com 25-60 mW Hélio-Neon, e sua efetividade na redução da severidade das lesões de mucosite foi primeiramente reportado em 1985, por Cialis et al<sup>5</sup>. A aplicação do LASER de baixa potência Hélio-Neon, demonstra ser uma técnica atraumática simples para tratamento de mucosite de várias origens<sup>26</sup>.

Barasch et al (1995)<sup>27</sup> e Cowen et al (1997)<sup>6</sup> avaliaram o uso do LASER Hélio-Neon na prevenção da MO

induzida por altas doses de QT depois de transplante autólogo de medula óssea. Neste estudo concluíram que este tipo de tratamento foi muito bem tolerado em todos os casos e a MO causada por QT diminuiu. Porém as programações da Laserterapia, para um ótimo aproveitamento do tratamento, ainda devem ser melhor definidas<sup>27,6</sup>.

Em um estudo recente, Schubert et al (2007)<sup>28</sup> identificaram uma tendência de diminuição da graduação de mucosite, onde a aplicação do LASER foi executada profilaticamente durante o condicionamento para TMO.

Antunes et al (2007)<sup>29</sup> realizaram testes mostrando que o LASER é promissor no controle da dor e na prevenção da mucosite, porém seus estudos em pacientes ainda são pequenos. Em um trabalho de revisão Migliorati et al(2006) relataram que as dificuldades com as pesquisas publicadas sobre o uso do LASER para tratamento e prevenção de mucosite oral estão relacionados aos protocolos de uso que não são padronizados, os aparelhos utilizados são diferentes, com parâmetros variados, e, a graduação da mucosite não é uniforme. Portanto, ainda é impossível implementar protocolos de condutas<sup>30</sup>.

Os LASERs têm o efeito antiinflamatório e são eficazes na dor associada a mucosite, e, nos protocolos de condutas da The MASCC/ISOO (The Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society for Oral Oncology), foi proposto que, a Laserterapia, embora cara e requerendo o treinamento específico para sua utilização, parece ter efeitos benéficos<sup>30</sup>.

## Material e Métodos

Após aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, durante o período de 14 meses foram avaliados pelo mesmo profissional, 39 pacientes, escolhidos de forma aleatória, independente do diagnóstico da doença de base, fonte de células e tipo de transplante, dos quais 16 submetidos à laserterapia profilática (Grupo de Estudo – GE) e 23 sem laserprofilaxia em um grupo controle (GC), na unidade de TMO – Hemocentro da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

Foram considerados critérios de exclusão somente os pacientes que por alguma impossibilidade física ou clínica não puderam receber a terapia com o aparelho de LASER.

O equipamento utilizado para realizar a laserprofilaxia foi da marca MM Optics (Twin Laser), luz infravermelha (780nm), Os pacientes receberam o atendimento no leito, e foram utilizadas as normas de proteção ocular universais preconizadas para o

uso do laser terapêutico. As aplicações de laser foram realizadas logo após o final do condicionamento para o TMO, durante 5 dias consecutivos com laser de comprimento de onda de 780nm a 5 J/cm<sup>2</sup>. As áreas de aplicação pontual foram mucosas jugais e labiais, palato mole, bordo e ventre lingual.

A avaliação da incidência e gravidade da MO foi realizada durante todo o período de internação para o transplante, desde o início dos sintomas até o seu desaparecimento. A escala utilizada para graduar a MO foi a escala OMS(1979).

Foi aplicado o teste estatístico de Wilcoxon para avaliar a relevância dos resultados encontrados.

## Resultados

Quando comparados os pacientes dos GE e GC quanto a aplicação de laserprofilaxia encontramos: GE com 7(43,75%) dos pacientes com algum grau de MO e 9(56,25%) sem MO. No GC sem laserprofilaxia foram encontrados 12(52,50%) dos pacientes com algum grau de MO e 11(47,80%) sem MO. Utilizando o teste estatístico Wilcoxon rank test não foi encontrada relevância estatística quando comparados os dois grupos (p=0,1250) (Gráfico 1).

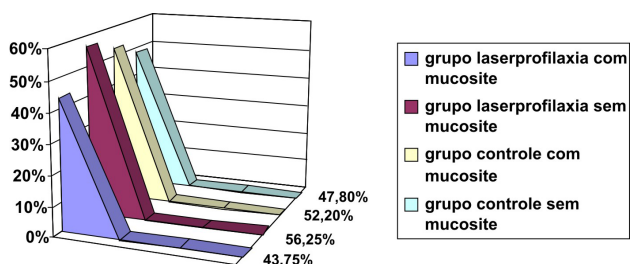


GRÁFICO 1 – Avaliação da incidência de Mucosite Oral

Na avaliação da gravidade da MO os resultados mostraram que a maioria dos pacientes analisados tiveram a mesma graduação segundo a escala OMS (Graus 1,2 e 4). Foram encontrados dois pacientes do GE e seis pacientes do GC que apresentaram MO grau 3 (OMS) (Gráfico 2).

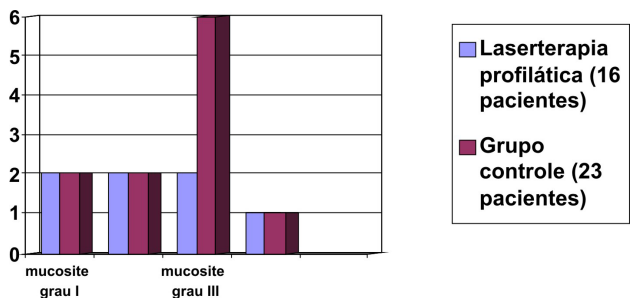


GRÁFICO 2 – Avaliação da gravidade da Mucosite Oral

Os resultados obtidos mostraram redução na gravidade, e leve redução da incidência da mucosite oral dos pacientes submetidos à laserterapia (GE) em relação ao grupo controle (GC).

## Discussão

A MO é considerada uma condição clínica de alta morbidade em pacientes submetidos à TMO, e merece atenção especial multi e interdisciplinar no diagnóstico, tratamento e reabilitação do paciente para que se alcance melhoria da qualidade de vida.

A laserprofilaxia e a laserterapia tem sido cada vez mais utilizadas neste grupo de pacientes para prevenção e tratamento da MO. Vários trabalhos se preocupam com a adequada utilização desta modalidade terapêutica quanto ao tipo de laser, dose, frequência e momento de suas aplicações. Nesta pesquisa conseguimos observar através dos resultados obtidos que houve clinicamente redução da incidência e gravidade da MO, apesar de não ter sido estatisticamente relevante. Segundo Antunes et al (2007)<sup>29</sup> estudando 38 pacientes submetidos a TMO utilizando laser vermelho visível (660nm/ 50mW/4J/cm<sup>2</sup>), obteve resultados estatisticamente significativos (p<0,001)<sup>29</sup>. Este estudo e outros mais recentes vêm demonstrando que a aplicação do laser em odontologia está atingindo resultados cada vez mais satisfatórios.

É válido salientar que as medidas de cuidados bucais prévios ao TMO e as terapias de suporte à MO durante o transplante são fundamentais para a redução dos sintomas nestes pacientes.

## Conclusão

Baseados nos resultados encontrados, concluímos que o uso da laserterapia é uma terapêutica auxiliar importante na prevenção da M.O. em pacientes submetidos a TMO, mas acreditamos que outros estudos prospectivos devam ser realizados para demonstrar esta efetividade.

## Referências Bibliográficas

- Berger AM, Kilroy, TJ. Oral complications. In: DeVita VT, Hellman S, Roseberg SA, editors. Cancer: principles and practice of oncology. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 2881-93.
- Gonçalves RCC. Estudo de fatores de risco, prevenção e controle da mucosite oral radioinduzida [Tese - Doutorado]. São Paulo: Fundação Antonio Prudente; 2001.
- Trotti A. Toxicity in head and neck cancer: a review of trends and issues. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000; 47:1-12.
- Worthington HV, Clarkson JE, Eden OB. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. Cochrane Database Syst Rev. 2009; (3):CD000978.
- Ciais G, Namer M, Schneider M, Demard F, Pourreau-Schneider N, Martin PM, et al. La laserthérapie dans la prévention et le

- traitement des mucites liées à la chimiothérapie anticancéreuse. *Bull Cancer*. 1992;79:183-91.
6. Cowen D, Tardieu C, Schubert M, Peterson D, Resbeut M, Faucher C, et al. **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.
  7. Bensadoun RJ, Franquin JC, Ciais G, Darcourt V, Schubert MM, Viot M, et al. **Low-energy He/Ne laser in prevention of radiation-induced mucositis. A multicenter phase III randomized study in patients with head and neck cancer.** *Support Care Center*. 1999; 7:244-52.
  8. Khouri VY, Stracieri AB, Rodrigues MC, Moraes DA, Pieroni F, Simões BP, et al. **Use of therapeutic laser for prevention and treatment of oral mucositis.** *Braz Dent J*. 2009;20:215-20.
  9. Peterson DE. **Research advances in oral mucositis.** *Curr Opin Oncol*. 1999; 11:261-6.
  10. Santos PSS, Magalhães MHCG. **Avaliação da mucosite oral em pacientes que receberam adequação bucal prévia ao transplante de medula óssea.** *RPG Rev Pós Grad*. 2006;13:77-82.
  11. Santos PSS, Messagi AC, Mantesso A, Magalhães MHCG. **Mucosite oral: perspectivas atuais na prevenção e tratamento - RGO (Porto Alegre).** 2009; 57:339-44.
  12. Wong PC, Dodd MJ, Miaskowski C, Paul SM, Bank KA, Shiba GH, et al. **Mucositis pain induced by radiation therapy: prevalence, severity, and use of self-care behaviors.** *J Pain Symptom Manage*. 2006; 32:27-37.
  13. Sonis ST. **Pathobiology of mucositis.** *Sem Oncol Nurs*. 2004; 20:11-5.
  14. Niscola P, Scaramucci L, Giovannini M, Ales M, Bondanini F, Cupelli L, et al. **Palifermin in the management of mucositis in hematological malignancies: current evidences and future perspectives.** *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2009; 7:305-12.
  15. Sonis ST. **The pathobiology of mucositis.** *Nat Rev Cancer*. 2004; 4:277-84.
  16. Anthony L, Bowen J, Garden A, Hewson I, Sonis S. **New thoughts on the pathobiology of regimen-related mucosal injury.** *Support Care Cancer*. 2006; 14:516-8.
  17. World Health Organization. **Handbook for reporting results of cancer treatment.** Geneva: WHO: 1979. p. 15-22. (WHO Offset publication No. 48)
  18. Poon MA, O'Connell MJ, Moertel CG, Wieand HS, Cullinan SA, Everson LK, et al. **Biochemical modulation of fluorouracil: evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma.** *J Clin Oncol*. 1989;7:1407-18.
  19. Lee JS, Murphy WK, Shirinian MII, Pang A, Hong WK. **Alleviation by leucovorin of the dose-limiting toxicity of edatrexate: potential for improved therapeutic efficacy.** *Cancer Chemother Pharmacol*. 1991;28:199-204.
  20. Woo SB, Sonis ST, Monopoli MM, Sonis AL. **A longitudinal study of oral ulcerative mucositis in bone marrow transplant recipients.** *Cancer*. 1993;72:1612-7.
  21. Franceschini C, Jung JE, Amante CJ. **Mucosite oral pós-quimioterapia em pacientes submetidos à supressão de medula óssea** *Rev Bras Patol Oral*. 2003; 2:40-3.
  22. Instituto Nacional do Câncer. **Quimioterapia.** [on line]. Rio de Janeiro: Pro-Onco. 1993. [citado em 12 fev 2009] Disponível em: [http://www.inca.gov.br/conteudo\\_view.asp?id=101](http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=101)
  23. Brugnara Junior A, Santos AECG, Bologna ED, Ladalardo TCCG. **Atlas de laserterapia aplicada à clínica odontológica.** São Paulo: Santos; 2003. 119p.
  24. Brugnara Junior A, Pinheiro ALB. **Lasers na odontologia moderna.** São Paulo: Pancast; 1998. 356p.
  25. Cisneros Vela JL, Camacho Martínez F. **Láser y fuentes de luz pulsada intensa em dermatologia y dermatocósmética.** Madrid: Aula Médica Ediciones; 2000. 316p.
  26. Bensadoun RJ. **Comentary. Low level LASER therapy (LLLT): A new paradigm in the management of cancer therapy-induced mucositis?** *Indian J Med Res*. 2006;124:375-8.
  27. Barasch A, Peterson DE, Tanzer JM, D'Ambrosio JA, Nuki K, Schubert MM, et al. **Helium-neon LASER effects on conditioning-induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients.** *Cancer*. 1995; 76:2550-6.
  28. 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.
  29. Antunes HS, Azevedo AM, Bouzas LFS, Adão CAE, Pinheiro CT, Mayhe R, et al. **Low-power laser in the prevention of induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients: a randomized trial.** *Blood*. 2007;109:2250-5.
  30. 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;14:533-40.

Trabalho recebido: 03/04/2009

Trabalho aprovado: 23/09/2009