

Efeito da clorexidina e do laser de baixa potência na prevenção e no tratamento da mucosite oral

Effect of chlorhexidine and low power laser in the prevention and treatment of oral mucositis

Caroline Argolo BRITO^a, Danilo dos Santos ARAÚJO^a, Juliana Guedes GRANJA^a, Sarah Mascarenhas SOUZA^b, Márcus Aluise Galvão LIMA^c, Márcio Campos OLIVEIRA^d

^aGraduando em Odontologia, UEFS – Universidade Estadual de Feira de Santana, 44036-900 Feira de Santana - BA, Brasil

^bCurso de Odontologia, UEFS – Universidade Estadual de Feira de Santana, 44036-900 Feira de Santana - BA, Brasil

^cMédico Radio-oncologista, UNACON – Unidade de Alta Complexidade em Oncologia, 44025-250 Feira de Santana - BA, Hospital Aristides Maltez, 40285-001 Salvador - BA, Brasil

^dMestre em Saúde Coletiva, UEFS – Universidade Estadual de Feira de Santana, 44036-900 Feira de Santana - BA, Brasil

Resumo

Introdução: A mucosite oral é um dos efeitos colaterais mais frequentes do tratamento oncológico, sendo responsável pelo maior declínio na qualidade de vida dos pacientes e causando importante morbidade. **Objetivo:** Este estudo tem como objetivo avaliar o efeito preventivo da clorexidina e o efeito terapêutico do laser de baixa potência em pacientes sob terapia antineoplásica, nos centros de oncologia da cidade de Feira de Santana, Estado da Bahia. **Material e método:** Foram avaliados 74 pacientes em tratamento quimio e/ou radioterápico, divididos em quatro grupos: grupo experimental I (n = 37), pacientes submetidos a bochechos com digluconato de clorexidina; grupo experimental II (n = 07), pacientes com mucosite oral submetidos a bochechos com digluconato de clorexidina e ao laser de baixa potência; grupo controle I (n = 37), pacientes submetidos ao protocolo dos centros de oncologia, e grupo controle II (n = 15), pacientes com mucosite submetidos ao protocolo dos centros de oncologia. Cada paciente foi avaliado ao final do tratamento, por meio de exame local, para detecção de mucosite. **Resultado:** Dos 74 pacientes, 22 desenvolveram mucosite, sendo 07 dos grupos controles (I e II) e 15 dos grupos experimentais (I e II). Dos pacientes que desenvolveram mucosite, 07 foram tratados com o laser. **Conclusão:** A solução de clorexidina não preveniu a instalação da mucosite oral, apesar de ter diminuído a gravidade das lesões. Com relação ao tempo de permanência das lesões, observou-se a importância do uso do laser no manejo da mucosite (p = 0,0106).

Descritores: Mucosite oral; quimioterapia; radioterapia; clorexidina; laser.

Abstract

Background: The oral mucositis is one of the most frequent side effects of oncology treatment and is responsible for the largest decline in quality of life of patients and causing significant morbidity. **Objective:** This study aimed to evaluate the preventive effect of chlorhexidine and treatment of low-energy laser in patients under antineoplastic therapy in three oncology centers in the city of Feira de Santana, Bahia. **Material and method:** 74 patients were evaluated on chemotherapy or radiotherapy treatment, divided into four groups: experimental group I (n = 37), patients undergoing mouthwash with chlorhexidine digluconate; experimental group II (n = 07), patients with oral mucositis undergoing mouthwashes with chlorhexidine digluconate and low laser power, control group I (n = 37), submitted to the protocol of the centers of oncology and control group II (n = 15) patients with mucositis protocol submitted to the centers of oncology. Each patient was evaluated at the end of treatment by local examination for the detection of oral mucositis. **Result:** From 74 patients, 22 developed mucositis, where 07 of the control groups and 15 of experimental groups. From patients who developed mucositis, 07 were treated by laser. **Conclusion:** The chlorhexidine did not prevent the installation of oral mucositis, although it decreased the severity of injuries. Regarding the time of permanence of the injuries, the value found (p = 0.0106) demonstrated the importance of laser using in the management of oral mucositis.

Descriptors: Stomatitis; drug therapy; radiotherapy; chlorhexidine; laser.

INTRODUÇÃO

A mucosite oral é uma complicação frequente, que acarreta sérios problemas aos pacientes submetidos à terapia antineoplásica. Inicialmente, apresenta-se como eritema, edema e ardência na mucosa oral, podendo evoluir para úlceras, resultando em dor intensa e consequente comprometimento nutricional; a mucosite oral pode levar, dessa forma, à modificação ou à interrupção do tratamento contra o câncer^{1,2}. Além do desconforto local, as lesões ulcerativas podem sofrer invasão microbiana, predispondo o paciente a infecções locais e sistêmicas, causando importante morbidade e tendo impacto determinante na qualidade de vida dos pacientes³⁻⁵.

As apresentações clínicas da mucosite oral são semelhantes quando relacionadas a quimio e radioterapia, embora a associação entre as duas terapias produza efeito sinérgico, potencializando a severidade das lesões da mucosa oral^{2,4}.

A prevenção e o tratamento da mucosite oral ainda não estão bem estabelecidos, apesar de os numerosos estudos tentarem compreender e encontrar medidas para reduzir a sua gravidade e possíveis complicações. Entre os agentes mais estudados e utilizados para a profilaxia e o tratamento da mucosite oral, está o digluconato de clorexidina a 0,12%. Esta substância, amplamente utilizada na Odontologia, assume posição de destaque por suas propriedades antimicrobianas, efetividade e importância clínica^{6,7}. O laser de baixa potência também tem apresentado bons resultados no manejo da mucosite oral, sendo efetivo no controle sintomático e na redução da incidência e da severidade das lesões, em função dos processos de bioestimulação tecidual, da aceleração do processo de cicatrização e do alívio da dor⁸.

Este estudo tem o objetivo de avaliar, do ponto de vista clínico, a ação preventiva do digluconato de clorexidina a 0,12% e a terapêutica do laser de baixa potência na mucosite oral em pacientes portadores de câncer submetidos a quimioterapia e/ou radioterapia antineoplásica.

MATERIAL E MÉTODO

A amostra deste estudo foi representada por 74 pacientes com diagnóstico de câncer em tratamento antineoplásico, em três centros de oncologia da cidade de Feira de Santana-BA, no período de janeiro de 2008 a janeiro de 2009. A seleção destes indivíduos foi por amostragem de conveniência, respeitando os critérios de inclusão e exclusão da pesquisa.

Os sujeitos do estudo que atenderam aos critérios de inclusão e aceitaram participar do mesmo foram informados de seus objetivos, assinando um termo de consentimento livre e esclarecido, atendendo à resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Feira de Santana, conforme protocolo nº 082/2006.

Estabeleceram-se como critérios de inclusão os pacientes portadores de câncer em tratamento antineoplásico do tipo quimio e/ou radioterapia, maiores de 18 anos, atendidos em três centros de oncologia da cidade de Feira de Santana, sem distinção de gênero

e etnia. Foram incluídos os pacientes portadores de qualquer tipo de neoplasia maligna em tratamento de quimioterapia, utilizando como protocolo de administração um ou mais dos seguintes agentes quimioterápicos: metotrexato, 5-fluoruracil, doxorubicina, dactinomicina, bleomicina, adriplastina e cisplatina, e os pacientes portadores de neoplasias de cabeça e pescoço submetidos à radiação tumorocida em campos cervicofaciais.

Constituíram critérios de exclusão a rejeição em participar do estudo, a interrupção do tratamento de quimio ou radioterapia, a suspensão do uso da solução de clorexidina, a não realização do segundo exame clínico, a interrupção das sessões de laserterapia, as internações e os óbitos.

Os sujeitos do estudo foram divididos em quatro grupos. O primeiro grupo, denominado grupo experimental I (n = 37): indivíduos com câncer, sob terapia antineoplásica submetidos à ação da solução de digluconato de clorexidina a 0,12%; o segundo grupo, denominado grupo experimental II (n = 07): indivíduos com câncer, sob terapia antineoplásica submetidos à ação da solução de digluconato de clorexidina a 0,12%, que desenvolveram mucosite oral e foram submetidos à ação do laser de baixa potência; o terceiro, grupo controle I (n = 37): indivíduos com câncer, sob terapia antineoplásica submetidos apenas ao protocolo preventivo do serviço de oncologia no qual estiveram em tratamento, e o quarto, grupo controle II (n = 15): indivíduos com câncer, que desenvolveram mucosite oral, submetidos ao protocolo terapêutico do serviço de oncologia no qual estiveram em tratamento.

Na semana de início do tratamento de quimio e/ou radioterapia, os pacientes foram submetidos a exame da cavidade oral e orientações de higiene oral com macromodelos e folders. Os dados referentes à identificação, ao diagnóstico, às informações sobre a doença, ao tratamento, aos exames laboratoriais e ao exame da cavidade oral foram devidamente arquivados em fichas de acompanhamento individual. Avaliações periódicas incluíram o exame clínico oral para verificação das alterações de mucosa e reorientações de higiene oral e dieta. Para os pacientes em quimioterapia, o segundo exame da cavidade oral foi realizado após 15 dias do início de cada ciclo de quimioterapia. Os pacientes em radioterapia foram avaliados a cada 48 horas e 07 dias após o final do tratamento. A gravidade da mucosite foi avaliada por uma escala baseada em aspectos clínicos, estabelecida pela Organização Mundial de Saúde (OMS), de acordo com o Quadro 1.

1. *Uso da Clorexidina*

No dia anterior ao primeiro ciclo de quimioterapia ou à primeira sessão de radioterapia, os pacientes do grupo experimental 01 iniciaram os bochechos com a solução de digluconato de clorexidina a 0,12%, meio aquoso, cedida pelo pesquisador, como colutório na quantidade de 10 mL durante 1 minuto, realizados duas vezes ao dia, cessando após 10 dias. O efeito preventivo da clorexidina foi avaliado pela presença ou não de mucosite oral e segundo o grau de severidade da lesão encontrada clinicamente. Ao final do tratamento antineoplásico, o exame da cavidade bucal foi repetido.

2. Uso do Laser de Baixa Potência

Os pacientes que participaram do grupo experimental I desenvolveram mucosite oral e foram incluídos no grupo experimental II, iniciando a terapia utilizando o laser de baixa potência de Arseneto de Gálio e Alumínio (Photon Lase modelo III DMC), com um comprimento de onda de 660 nm, potência de 30 mW e 2J/cm², a cada 48 horas, até o desaparecimento dos sinais e sintomas. O tempo de tratamento para cada ponto de aplicação foi de 1 minuto e 9 segundos, com uma média da densidade de energia liberada para cada ponto de aplicação de 2 J/cm². O efeito terapêutico do laser de baixa potência foi avaliado pelo tempo de permanência das lesões de mucosite oral, segundo o grau de severidade que apresentaram de acordo com a OMS, assim como pelo tempo de permanência de dor.

3. Análise dos Dados

Os dados foram digitados em planilha Excel (Word 2003) e a análise estatística realizada por meio do programa R Development Core Team (2008). Foi utilizado teste de associação do qui-quadrado para verificação da frequência de mucosite nos grupos de estudo e nas modalidades terapêuticas utilizadas pelos pacientes. Na análise da severidade das lesões de mucosite, foi utilizado o teste de Man-Whitney. O tempo de permanência das lesões foi avaliado por meio das curvas de sobrevivência, usando-se o teste Log-Rank para análise da diferença de curvas estatisticamente significativas.

RESULTADO

Durante a realização da pesquisa, 134 pacientes foram examinados e receberam orientação de higiene oral. Foram excluídos 60 indivíduos que não atenderam aos critérios de inclusão do estudo. A amostra avaliada foi de 74 pacientes, sendo representada por 31 (41,9%) homens e 43 (58,1%) mulheres, com idade média de 54,6 anos e faixa etária de 18 a 92 anos.

Na Tabela 1, observa-se a distribuição dos pacientes em tratamento antineoplásico de acordo com a modalidade terapêutica e o grupo de estudo. Na Tabela 2, verificou-se que, entre os 74 pacientes tratados nos três centros de oncologia, 22 (29,73%) apresentaram manifestação de mucosite oral, sendo 07 (31,82%) pacientes dos grupos controles e 15 (68,18%) dos grupos experimentais. Na Tabela 3, encontram-se os valores das razões de prevalência da mucosite de acordo com a modalidade terapêutica. Os resultados representados mostram que a prevalência de mucosite oral foi 2,45 vezes maior entre os que fizeram terapia combinada (químio e radioterapia) em relação aos que fizeram radioterapia isolada, 3,09 vezes maior quando comparada aos que fizeram quimioterapia isolada; também se observou que a prevalência da mucosite oral foi 26% maior nos que fizeram radioterapia isolada quando comparados aos que fizeram quimioterapia isolada. O teste qui-quadrado de Pearson mostrou que há uma associação estatisticamente significativa ($p = 0,0093$) entre a modalidade terapêutica empregada e o surgimento da mucosite oral, conforme descrito acima.

Numa análise consistente da gravidade das lesões, considerando-se clinicamente o grau zero como ausência de mucosite e excluindo-o do cálculo da mediana, obteve-se, como valor geral da severidade, o grau II de mucosite. Nos grupos controles (I e II) a mediana encontrada foi grau III; já nos grupos experimentais (I e II), a mediana foi representada pelo grau II. Comparando-se a severidade entre esses grupos, o valor encontrado pelo teste de Man-Whitney ($p = 0,208$) demonstrou que não existe diferença estatisticamente significativa entre eles.

Tanto a mucosite induzida por quimioterapia quanto a induzida por radioterapia, sem distinção de grupos de estudo, apareceram, em média, na segunda semana de tratamento. A duração das lesões variou de acordo com o regime terapêutico adotado. Houve um declínio diário dos graus de mucosite entre os grupos de estudo com completa cicatrização das lesões no tempo

Quadro 1. Classificação da mucosite de acordo com a OMS

Grau	Descrição
0	Nenhum sintoma
I	Presença de ulceração ou eritema
II	Presença de eritema e úlcera, com o paciente conseguindo alimentar-se com sólidos
III	Presença de úlceras que requerem dieta líquida unicamente
IV	Presença de úlceras que não permitem alimentação por via oral

Tabela 1. Distribuição do número de indivíduos submetidos à terapia antineoplásica. Feira de Santana-BA, 2009

Terapia	Grupo controle (I e II)	Grupo experimental (I e II)	Total
QT ^I	20	14	34
RT ^{II}	10	08	18
QT + RT ^{III}	07	15	22

^IQT: Quimioterapia; ^{II}RT: Radioterapia; ^{III}QT + RT: Quimioterapia e Radioterapia combinadas.

Tabela 2. Número de pacientes que desenvolveram mucosite em relação ao grupo de estudo e à modalidade terapêutica. Feira de Santana-BA, 2009

Grupo	QT	RT	QT + RT	Total
Controle (I e II)	02	02	03	07
Experimental (I e II)	04	02	09	15

Tabela 3. Razões de prevalência com relação às modalidades terapêuticas. Feira de Santana-BA, 2009

Terapias	Razão de Prevalência
RT + QT ^{III} /RT ^{II}	2,45
RT + QT ^{III} /QT ^I	3,09
RT ^{II} /QT ^I	1,26

^IQT: Quimioterapia; ^{II}RT: Radioterapia; ^{III}RT + QT: Quimioterapia e Radioterapia combinadas.

mínimo de 03 dias e máximo de 22 dias. O tempo de permanência e sobrevivência das lesões, referente aos grupos experimental II e controle II, foi representado pelas curvas de sobrevivência, de acordo com a Figura 1. A análise realizada por meio do teste de Log-Rank ($p = 0,0106$) evidenciou diferença estatisticamente significativa entre as curvas de sobrevivência observadas.

Dos pacientes que desenvolveram mucosite oral, apenas 07 participaram do grupo experimental II, usando o laser de baixa potência como forma de tratamento. Esses pacientes descreveram melhoria significativa da sintomatologia dolorosa nas primeiras 48 horas. Todos os pacientes em radioterapia, tanto do grupo controle como do grupo experimental, relataram perda de paladar em algum momento do tratamento.

DISCUSSÃO

O prognóstico das doenças malignas vem evoluindo favoravelmente nas últimas décadas, havendo progressos significativos nos índices de resposta aos tratamentos e na sobrevivência dos pacientes, que vem se tornando de longo prazo. Os avanços no tratamento das neoplasias malignas decorrem de novas drogas e do aperfeiçoamento dos procedimentos cirúrgicos e radioterápicos¹. Todavia, o uso efetivo de tais tratamentos é limitado por seus efeitos adversos; entre os mais comuns, estão: vômitos, náuseas, diarreia, mielossupressão, sangramento, dor, xerostomia e mucosite^{4,9}. Entre as complicações decorrentes da terapia antineoplásica, a mucosite oral destaca-se como um efeito de alta frequência e o maior fator dose-limitante¹⁰.

Inúmeras drogas usualmente utilizadas nos protocolos de tratamento antineoplásico têm sido associadas com uma maior ocorrência da mucosite; entre estas, se destacam: metotrexato, 5-fluoracil, doxorubicina, dactinomicina, bleomicina, adriplastina e cisplatina^{2,3,9,11,12}. A ocorrência da mucosite está diretamente relacionada com a dose e o intervalo de tempo de administração das drogas, sendo tais aspectos provavelmente mais importantes do que sua dose total^{9,11}. Portanto, se uma droga pode causar mucosite quando administrada em dose única, pode não causar nenhuma alteração se administrada em doses menores e num período de tempo prolongado. Sendo assim, pode-se inferir que, neste estudo,

a toxicidade destas substâncias pode ter sido modificada pelos protocolos de tratamento aos quais os pacientes foram submetidos. Os ciclos longos com intervalos de administração das drogas em média de 21 dias explicam provavelmente a baixa prevalência de mucosite nos pacientes submetidos exclusivamente à quimioterapia.

Apesar de o tratamento da mucosite ser essencialmente paliativo, o presente estudo se propôs a avaliar a ação preventiva da solução de clorexidina. Os resultados demonstraram maior frequência de mucosite no grupo experimental (68,18%), o que indica que esta solução não possui ação direta sobre a gênese da mucosite. A maior efetividade do digluconato de clorexidina a 0,12% está provavelmente relacionada à sua ação bactericida¹³, atuando de forma ativa no controle da microbiota oral e diminuindo a severidade das lesões, o que não diminui sua importância ou a exclui do manejo da mucosite.

A diferença encontrada na severidade da mucosite entre os grupos controles (I e II) e experimentais (I e II) do estudo, embora não seja estatisticamente significativa, representa evolução considerável do ponto de vista clínico. Os graus II e III de mucosite apresentam-se como eritema e edema na cavidade oral, mas diferem um do outro pela forma de alimentação, sendo que o III está limitado à dieta exclusivamente líquida e o II permite dieta sólida. Desta forma, aqueles que apresentarem graus menores de severidade estão menos expostos aos riscos de comprometimento nutricional, permitindo fácil controle da mucosite e progressão da terapia sem maiores consequências para os pacientes portadores. Entende-se que o digluconato de clorexidina a 0,12%, apesar de não ter sido efetivo na prevenção da mucosite oral, permitiu, por meio de sua ação antimicrobiana, a redução da severidade das lesões, proporcionando maior conforto aos pacientes e evitando interrupções da terapia antineoplásica.

A razão de prevalência da mucosite em relação às terapias antineoplásicas representa provavelmente uma das mais importantes variáveis a serem consideradas em relação às lesões de mucosite. Estes resultados reforçam outros estudos da literatura³ que descrevem a maior prevalência de mucosite em pacientes submetidos à terapia combinada (quimioterapia e radioterapia), em relação às terapias isoladas. Neste estudo, comprovou-se que indivíduos que realizam terapia combinada têm uma prevalência

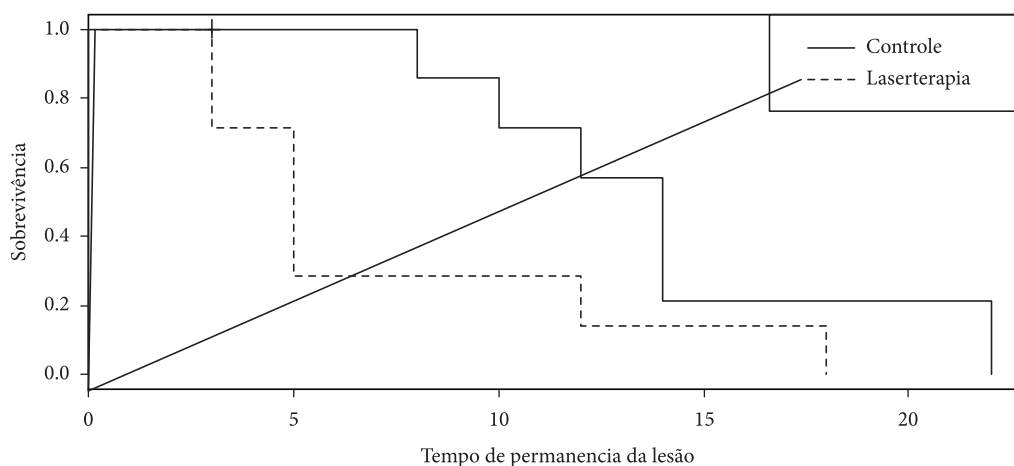


Figura 1. Curvas de sobrevivência em relação aos tempos de permanência das lesões. Feira de Santana-BA, 2009.

de mucosite 2,45 e 3,09 vezes maior do que aqueles que realizam radioterapia e quimioterapia isoladas, respectivamente. O teste qui-quadrado de Pearson evidenciou uma associação estatisticamente significativa ($p = 0,0093$) entre modalidade terapêutica e surgimento de mucosite. Esses dados apontam para a necessidade de se ter atenção redobrada com os pacientes que fazem terapia combinada, pois estão muito mais propensos à mucosite e, por isso, podem sofrer as decorrências desse quadro.

Neste estudo, todos os pacientes em radioterapia exclusiva ($n = 18$) ou associada à quimioterapia ($n = 22$), em algum momento do tratamento queixaram-se de alterações no paladar. Embora alguns estudos^{3,13,14} relatem a disgeusia como efeito adverso do tratamento prolongado com a solução de digluconato de clorexidina a 0,12%, esse efeito não foi relacionado ao uso da solução e sim às modalidades terapêuticas às quais eram submetidos os pacientes, já que nenhum outro paciente tratado exclusivamente por quimioterapia ($n = 34$) relatou qualquer tipo de manifestação de disgeusia.

As manifestações de mucosite desaparecem lentamente de duas a quatro semanas após o término do tratamento. A dor e o desconforto são significativos e podem ficar mais acentuados ao longo do tratamento, podendo levar a perda de peso, anorexia, caquexia e desidratação, e conduzindo à necessidade de nutrição parenteral, aumentando a duração da hospitalização e os recursos financeiros utilizados^{2,3,5}.

Diferentes terapêuticas têm sido utilizadas visando à melhora da sintomatologia dolorosa e à prevenção de infecções secundárias, destacando-se recentemente o uso do laser de baixa potência^{2,7,11,15}. Por ser uma terapia não invasiva, é considerada bem tolerada pelos pacientes, promovendo alívio da dor desde a primeira aplicação e acelerando o processo de cicatrização^{7,16,17}. Esses fatos vêm sendo associados à liberação de β -endofirna nas terminações nervosas próximas das lesões e à bioestimulação dos tecidos, respectivamente^{14,15,18}.

Neste estudo, de modo geral, notou-se que todos os pacientes que utilizaram o laser como terapia relataram, nas primeiras 48 horas, melhoras significativas com relação à sintomatologia dolorosa. Além disso, a análise estatística dos resultados confirmou

a eficiência do laser em relação ao processo de cicatrização, uma vez que, ao se correlacionarem as curvas de sobrevivência das lesões de mucosite nos dois grupos, experimental II e controle II, o valor encontrado foi estatisticamente significativo ($p = 0,016$), obtido por meio do teste de Man-Whitney. Estes resultados demonstraram-se satisfatórios, do ponto de vista clínico, em relação ao uso do laser no tratamento da mucosite oral, evidenciando sua eficácia como método terapêutico, uma vez que reduz o tempo de permanência das lesões e a sintomatologia dolorosa; dessa forma, o uso do laser proporciona maior conforto aos indivíduos afetados, não permitindo a interrupção da terapia antineoplásica, o que aumenta substancialmente a efetividade da mesma.

Alguns pontos precisam ser avaliados quando se analisarem os resultados deste estudo: seleção da amostra e quantidade de indivíduos participantes, e controle do uso da clorexidina (por não ser um estudo realizado com pacientes internados, fica difícil averiguar o uso desta substância). Assim, necessita-se de mais estudos com desenho metodológico semelhante ou randomizado para especificar as condutas preventiva e terapêutica mais eficientes para a mucosite oral, uma vez que esta interfere na qualidade de vida dos pacientes submetidos à terapia antineoplásica.

CONCLUSÃO

Os achados do presente estudo demonstraram que, embora a clorexidina não tenha prevenido a instalação da mucosite oral, ela diminuiu a gravidade das lesões, favorecendo o quadro clínico e o estado nutricional dos pacientes. Além disso, salienta-se a necessidade do controle da microbiota oral, com auxílio de higiene oral eficiente.

O laser de baixa potência mostrou-se eficiente no manejo da mucosite oral, diminuindo o tempo de permanência das lesões, por meio da aceleração do processo de cicatrização, e reduzindo a sintomatologia dolorosa.

Este trabalho foi subvencionado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia - FAPESB, com termo APR 0214/2008.

REFERÊNCIAS

1. Vieira ACF, Lopes FF. Mucosite oral: efeito adverso da terapia antineoplásica. *Rev Cienc Méd Biol.* 2006; 5: 268-74.
2. Santos PSS, Messaggi AC, Mantesso A, Magalhães, MHCG. Mucosite oral: perspectivas atuais na prevenção e tratamento. *RGO: Rev Gaúcha Odontol.* 2009; 57: 339-44.
3. Epstein JB, Schubert MM. Oral mucositis in myelosuppressive cancer therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999; 88: 273-6. [http://dx.doi.org/10.1016/S1079-2104\(99\)70026-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1079-2104(99)70026-0)
4. Kelne N, Castro JFL. Laser de baixa intensidade no tratamento da mucosite oral induzida pela radioterapia: relato de casos clínicos. *Rev Bras Cancerol.* 2007; 53(1): 29-33.
5. Cardoso MFA, Novikof S, Tresso A, Segreto RA, Cervante O. Prevenção e controle das seqüelas bucais em pacientes irradiados por tumores de cabeça e pescoço. *Radiol Bras.* 2005; 38:107-15.
6. Wolfgang D, Stefan, MD. Reduction of radiochemotherapy-induced early oral mucositis by recombinant keratinocyte growth factor (Palifermin): Experimental studies in mice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 62: 881-7. PMID:15936573. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.03.050>
7. Sandoval RL, Koga DH, Buloto LS, Suzuki R, Dib LL. Manejo da mucosite oral induzida por quimioterapia e radioterapia com laser de baixa potência: resultados iniciais do Hospital A.C. Camargo. *J Appl Oral Sci.* 2003; 11: 337-41. PMID:21394411.

8. Galvão V, Castro CHBC, Consolaro A. Mucosite severa em pacientes com leucemia: uma abordagem terapêutica. *Rev Cir Traumatol Buco-Maxilo-Fac.* 2006; 6(2): 35-40.
9. Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol.* 1998; 34: 39-43. [http://dx.doi.org/10.1016/S1368-8375\(97\)00053-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1368-8375(97)00053-5)
10. Ikebe T, Seki K, Nakamura S, Takenoshita Y, Nakayama H, Shinohara M, et al. Severity of oral mucositis correlates with the response of oral cancer to preoperative radiochemotherapy. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2005; 34: 642-5. PMID:15869866. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijom.2005.03.007>
11. Sonis ST, O'Donnella KE, Popata R, Bragdon C, Phelana S, Cocks D, et al. The relationship between mucosal cyclooxygenase-2 (COX-2) expression and experimental radiation-induced mucositis. *Oral Oncol.* 2004; 40: 170-6. [http://dx.doi.org/10.1016/S1368-8375\(03\)00148-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1368-8375(03)00148-9)
12. Sonis ST, Peterson RL, Edwards LJ, Lucey CA, Wang L, Mason L, et al. Defining mechanisms of action of interleukin-11 on the progression of radiation-induced oral mucositis in hamsters *Oral Oncol.* 2000; 36:373-81. [http://dx.doi.org/10.1016/S1368-8375\(00\)00012-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1368-8375(00)00012-9)
13. Plevová P. Prevention and treatment of chemotherapy- and radiotherapy-induced oral mucositis: a review. *Oral Oncol.* 1999; 35: 453-70. [http://dx.doi.org/10.1016/S1368-8375\(99\)00033-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1368-8375(99)00033-0)
14. Silva MG, Mendonça FE, Rodrigues, Silva GB. O papel do laser de baixa intensidade e da clorexidina 0,12% no tratamento da mucosite bucal em crinaças leucêmicas submetidas à quimioterapia. *ROBRAC: Rev Odontol Brasil Central.* 2006; 15(39): 24-31.
15. Pinheiro ALB, Nascimento SC, Vieira ALB, Rolim AB, Silva PS, Brugnera Júnior A. Does LLLT stimulate laryngeal carcinoma cells? An in vitro study. *Braz Dent J.* 2002; 13: 109-12. PMID:12238800. <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-64402002000200006>
16. Logan RM, Gibson RJ, Sonis ST, Dorothy MK. Nuclear factor- κ B (NF- κ B) and cyclooxygenase-2(COX-2) expression in the oral mucosa following cancer chemotherapy. *Oral Oncol.* 2007; 43: 395- 401. PMID:16979925. <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2006.04.011>
17. 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. PMID:17159255.
18. White JM, Chaudhry SI, Kudler JJ, Sekandari N, Schoelch ML, Silverman Jr S. Nd: YAG and CO2 laser therapy of oral mucosal lesions. *J Clin Laser Med Surg.* 1998; 16: 209-304. PMID:10204434.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

AUTOR PARA CORRESPONDÊNCIA

Márcio Campos Oliveira
Rua Coronel Procópio, 96, casa 17, Condomínio Residencial Paul Cezanne,
Bairro Brasília, 44088-564 Feira de Santana – BA, Brasil
e-mail: marciopatologiaoral@gmail.com

Recebido: 10/06/2012

Aprovado: 19/07/2012