

Walter Domingos Niccoli Filho

**"EFICÁCIA DA RADIAÇÃO DE DOIS DIFERENTES TIPOS DE LASER DE
BAIXA ENERGIA (He-Ne e GaAlAs) NA PREVENÇÃO DE MUCOSITES ORAIS
EM PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA"**



Tese apresentada a Faculdade de Odontologia do "Campus" de São José dos Campos, da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", como parte dos requisitos para o concurso de Livre Docência da Disciplina de Semiologia, do Departamento de Diagnóstico e Cirurgia.

São José dos Campos

1995

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. PROPOSIÇÃO.....	13
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	14
4. RESULTADOS.....	24
5. DISCUSSÃO.....	28
6. CONCLUSÕES.....	37
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	38
APÊNDICES.....	63

1. INTRODUÇÃO

Foi na década de 50 que a técnica de transplante de medula óssea foi primeiramente empregada, especialmente após os clássicos trabalhos de JACOBSON et al (1950), LORENTZ et al (1951) e JACOBSON (1952). Em 1959 MATHÉ et al (1969) descrevem a tentativa dramática do emprego do transplante de medula óssea em 10 pacientes acidentados por radiação.

Este início foi visto com entusiasmo, tendo em vista a perspectiva de um tratamento efetivo para as displasias sanguíneas e doenças inerentes à medula óssea (THOMAS et al, 1975). Entretanto muitos problemas, que comprometiam a sobrevivência do paciente, adviram. Um estudo feito por BORTIN (1970), em 203 casos de transplante de medula óssea realizados nesta década e, parte da seguinte, mostrou que somente 22 casos (11%) desses transplantes obtiveram resultados satisfatórios.

Os maiores problemas que comprometiam o sucesso do transplante de medula óssea eram, principalmente, a rejeição, complicações hemorrágicas e infecciosas, problemas imunológicos e recidivas (SANTOS, 1983; SLOANE, 1990).

Os transplantes de medula óssea somente voltaram a ganhar grande impulso a partir de 1970, devido aos avanços nas áreas de histocompatibilidade, condicionamento pré-transplante, terapias imunossupressivas, técnicas e fármacos preventivos à hemorragias e controle de infecções, seleção de doadores e hiperalimentação parenteral (FLOWERS, 1990).

Hoje o transplante de medula óssea é considerado o mais efetivo tratamento nos casos de anemia aplástica severa, leucemias, linfoma de Hodgkins e não-Hodgkins, mieloma múltiplo, hemoglobinopatias, doenças genéticas do sangue e outros (THOMAS, 1983; O'REILLY, 1983; STORB et al 1984; JANDAL, 1987; FLOWERS, 1990; LENARSKY et al, 1990). Em 1991 foram efetuados cerca de 7000 transplantes de medula óssea nos Estados Unidos da América (KIRKPATRICK & ROWLANDS, 1992).

Para melhor compreensão dos procedimentos teóricos que envolvem o transplante de medula óssea, podemos afirmar que quando comparado ao procedimento cirúrgico de um transplante renal ou cardíaco, iremos constatar uma grande simplicidade do primeiro. A aspiração da medula óssea é por demais conhecida dos hematologistas, que a utilizam como um método rotineiro de diagnóstico das mielopatias e, por conseguinte, é da responsabilidade destes especialistas a coleta do tecido mielóide a ser transplantado.

A coleta pode se dar com algumas diferenças técnicas; a Unidade de Transplante de Medula Óssea do Fred Hutchinson Cancer Research Center - Seattle, WA, recomenda que não mais de 15 ml sejam retirados por vez, e que o volume final, que varia de 750 a 800 ml, deve conter uma média de 15×10^8 células mielóides/kg do receptor. A medula óssea, coletada das cristas ilíacas, é misturada imediatamente em um meio de cultura celular contendo heparina e logo após o término do procedimento, o material coletado é filtrado, a fim de se quebrar as moléculas maiores, para evitar-se a embolia pulmonar durante a reinfusão venosa. O material obtido poderá ser criopreservado ou simplesmente transferido para bolsas plásticas a fim de ser reinfundido. O tempo de infusão depende do volume a ser administrado, podendo ser de 20 minutos à 6 horas, e o dia do transplante é referido como dia 0 (zero).

O médico deverá acompanhar a reinfusão, pois sinais clínicos de microembolia pulmonar, tais como tosse seca, cefaléia, desconforto torácico, rubor facial, podem ocorrer (PARR et al, 1991; FLOWERS, 1990; POLIQUIN, 1990; DEEG, 1990). Após 5 dias do transplante de medula óssea, são feitos hemogramas seriados para acompanhar a evolução e contagem de células sanguíneas, visando verificar se o transplante está sendo bem sucedido ou não (DEEG, 1990).

Os transplantes de medula óssea dividem-se em três tipos, a saber:

- a) Autólogo: transplante de medula óssea do próprio indivíduo;
- b) Alogênico: transplante entre indivíduos que compartilhem de todo ou parte do complexo de histocompatibilidade. Neste caso o doador pode ser conhecido (parentes ou pessoas próximas ao receptor), ou desconhecido (doadores cadastrados no banco de medula óssea), e
- c) Singênico: transplante entre indivíduos geneticamente idênticos (gêmeos idênticos).

O transplante alogênico é o mais empregado e, nos portadores de leucemia aguda, o que apresenta melhores resultados.

Na anemia aplástica o transplante mais indicado é justamente o singênico, muito embora o número dos transplantes alogênicos, nesta patologia, seja bem maior, por razões óbvias.

As complicações presentes nos pacientes submetidos a este tipo de transplante, dependem do grau de comprometimento ligado a vários fatores, tais como: tempo decorrido entre sintomas / diagnóstico / tratamento, tipo de condicionamento pré e pós-transplante, presença de infecções, quimioterapia, radioterapia, rejeição, doença enxerto-versus-hospedeiro (GVHD)*, etc

*GVHD: Graft Versus Host Disease

(FRIEDRICH et al, 1982; LUBIMOVA & FAINSTEIN, 1989; POLIQUIN, 1990; WEISDORF et al, 1990; VOGELSANG & WAGNER, 1990; KESSINGER et al, 1990; DEEG, 1990; PARR et al, 1991).

Segundo alguns autores, um dos fatores mais importantes para a eficácia do transplante, além do diagnóstico precoce, é a habilidade da equipe responsável pela assistência intensiva a este tipo de paciente, pois dela depende atenção nos tempos pré, trans e pós-transplante (SCHUBERT et al, 1983, 1986; LOCKHART, 1983; FLOWERS, 1990). Desta equipe, o cirurgião-dentista tem participação importantíssima, pois a cavidade bucal é uma das sedes mais envolvidas, além da grande importância, em alguns casos, no diagnóstico precoce (WINSTON et al, 1979; McCLURE et al, 1985; SCHUBERT et al, 1984, 1986; BEARMAN et al., 1988; FLEMING, 1990; WINGARD, 1983, 1990; SQUIER, 1990, ROSENBERG, 1990; SCHUBERT & SULLIVAN, 1990; BARKER & BARKER, 1990).

Para termos uma idéia da importância quanto aos cuidados com a cavidade bucal em pacientes submetidos a transplante de medula óssea, as mucosites apresentam-se em cerca de 92% destes pacientes (SETO et al, 1985; WINGARD et al, 1991; ZERBE et al, 1992; McGUIRE et al, 1993). No regime de transplante de medula óssea, as mucosites aparecem, normalmente, entre os dias 3 a 6 pós-transplante e regride, na maioria dos casos, a partir do dia 21 pós-transplante (PETERSON & SONIS, 1982; WOO et al, 1993). As lesões mais severas são reportadas entre os dias 6 e 11 pós-transplante (PETERSON & SONIS, 1982; WOO et al, 1993).

Entre as complicações orais mais frequentes podemos citar: processos cariosos extensos, gengivites, periodontites, hemorragias de grau variado, lesões leucoplásicas e eritroplásicas, xerostomia, parotidites, descamações do epitélio de revestimento, necroses, infecções por fungos, bactérias e vírus,

edema, ulcerações, malignização de lesões primárias, hiperqueratoses e principalmente mucosites por histocompatibilidade (GVHD) (PETERSON et al, 1982; WILLIAMS & O'DWYER, 1983; LOCKHART, 1983; PETERSON, 1983; SCHUBERT et al, 1983, 1984; SLOANE, 1990; SQUIER, 1990; ROSENBERG, 1990; FLEMING, 1990; CARNEL et al. 1990; RIDER, 1991; MARCIANI & OWNBY, 1992; SCHUBERT & SULLIVAN, 1990; SCHUBERT, 1993).

As mucosites levam a um desconforto severo ao paciente, resultando em queda na qualidade de vida devido a dor, distúrbios funcionais (mastigação, deglutição e fonação), distúrbios do sono, má higienização da cavidade bucal, contribuindo ainda mais para o aumento no risco de infecções locais e/ou porta de entrada para as sistêmicas, comprometendo sobremaneira o seu estado geral, assim como contribuindo para o aumento do período de internação hospitalar (LOCKHART & SONIS, 1981; McCLURE et al, 1985; SCHUBERT et al, 1986; SQUIER, 1990; ROSENBERG, 1990; CARNEL et al, 1990; FLEMING, 1990; DREIZEN, 1990; MIASKOWSKI, 1990; SCHUBERT & SULLIVAN, 1990).

KOLBINSON (1983) observou que 95% dos pacientes submetidos a transplante de medula óssea possuíam algum tipo de lesão na cavidade bucal e/ou orofaringe.

De todas as lesões que acometem os pacientes transplantados a doença enxerto-versus-hospedeiro (GVHD) é, sem dúvida, aquela responsável pelo maior comprometimento, não só da cavidade bucal, mas do paciente como um todo (DREIZEN et al, 1982; SCHUBERT et al, 1983; SETO et al, 1985; BORTIN, 1987; WEISDORF et al, 1989; VOGELSANG & WAGNER, 1990; DEEG, 1990; SCHUBERT & SULLIVAN, 1990; WINGARD, 1990).

Entende-se como enxerto-versus-hospedeiro (GVHD) a reação imunológica iniciada pelo linfócito T do doador contra os órgãos-alvos do hospedeiro imunossuprimido (principalmente pele, aparelho digestivo e fígado)

e, também, as lesões desta agressão imunológica predispõe à infecção. Apesar da seleção do doador genotipicamente idêntico ao receptor e da supressão utilizada na fase de pré-transplante, visando a prevenção da GVHD, sua ocorrência incide em cerca de 70% dos pacientes submetidos a transplante de medula óssea (GALE, 1985; BORTIN, 1987; SLOANE, 1990; POLIQUIN, 1990; FLOWERS, 1990; VOGELSANG & WAGNER, 1990; WEISDORF et al, 1990, 1991).

É muito difícil distinguir, clinicamente, a infecção do tipo GVHD de outra diferente; portanto, quando há sinais clínicos compatíveis, a conduta terapêutica é instituída para dar cobertura a ambas, decorrente da alta incidência da associação.

A título informativo, a GVHD pode apresentar um curso agudo (GVHD aguda) ou mais indolente (GVHD crônica).

Segundo BORTIN (1987) a GVHD acomete 90% dos pacientes transplantados e é responsável por 40% das mortes destes. WEISDORF et al (1989) reporta que todos os esforços devem ser canalizados para a prevenção e tratamento da GVHD.

As causas de acometimento são variadas e na maioria dos casos representam a combinação de vários fatores, tais como: toxicidade resultante de quimioterapia e/ou radioterapia, susceptibilidade à infecções por queda na resposta do sistema imunológico, hemorragia, trauma, comprometimento nas condições gerais do paciente, etc (BLOZIS & ROBINSON, 1968; BUCKNER et al, 1978; WINSTON et al, 1979; KOLBINSON, 1983; NAVARI et al, 1984; PRETNAR et al, 1989; CARNEL et al, 1990; FLEMING, 1990; MATEJKA et al, 1990; SCHUBERT & SILVERMAM, 1990; SCHUBERT, 1991).

Para evitarmos transtornos que possam comprometer as condições orais do paciente e até do transplante propriamente dito, devemos tomar medidas terapêuticas nos três tempos do transplante (pré, trans e pós), como se segue:

1. Pré-transplante:

Exame clínico acurado da cavidade bucal e seus anexos, exames radiográficos, no sentido de identificar e eliminar possíveis áreas de trauma, cáries, problemas periodontais e endodônticos, além de estabelecer um programa de orientação e acompanhamento de higienização bucal rigorosa.

2. Trans e Pós-transplante:

2.1. Mucosites: bochechos com solução salina a 0,9%; anestésicos e antibióticos tópicos.

2.2. Infecções: Bactéria: antibiótico tópico e sistêmico.

Fungo: agentes tópicos e sistêmicos.

Vírus: agentes tópicos e sistêmicos.

2.3. Hemorragias: pressão direta e agentes hemostáticos tópicos.

2.4. Parotidites: tratamento sintomático, aplicação de gelo.

2.5. Xerostomia: bochechos com solução salina a 0,9%, saliva artificial, lubrificantes e/ou estimulantes para as glândulas salivares.

2.6. Mucosites por histocompatibilidade (GVHD): esteróides tópicos, bochechos com solução salina à 0,9%, medicação sistêmica (methotrexate).

FLEMING (1990), utilizando oxigenação hiperbárica em tecidos pós-irradiados obteve 95% de resultados efetivos para prevenção da osteorradionecrose. Resultados idênticos obtiveram MYERS & MARX (1990).

PRETNAR et al (1989) e MATEJKA et al (1990), utilizando prostaglandina (PGE_2) em tabletes de dissolução oral observaram bons resultados no tratamento de mucosites resultantes de radioterapia.

Porém os tratamentos das mucosites orais são, na maioria dos casos, paliativas, combatendo muito mais os efeitos e sintomas, do que as causas (SCHUBERT et al, 1983,1986; CARNEL et al, 1990). Várias terapias têm sido sugeridas para minimizar os efeitos das mucosites. Assim, bochechos com soluções antibióticas (gluconato de clorexidina e peróxido de hidrogênio), solução tópica de lidocaína ou benzocaína, beta-caroteno, vitamina E, alopurinol, amikacin e crioterapia estão sendo utilizados em pacientes em regime de radioterapia, quimioterapia ou terapia imunossupressiva (PRADA & CHIESA, 1987; MILLS, 1988; BROWN et al, 1990; MAHOOD et al, 1991; ELZAWAWY, 1991; WADLEIGH et al, 1992; LeVEQUE et al, 1992; EPSTEIN & SCHUBERT, 1993; ROCKE et al, 1993; McGUIRE et al, 1993). Segundo vários autores, apesar dos progressos no campo da farmacologia, não há uma terapia efetiva que venha prevenir efetivamente as mucosites que acometem os pacientes submetidos a transplante de medula óssea (LOCKHART & SONIS, 1981; BEARMAN et al, 1988; KOLBINSON et al, 1988; WEISDORF et al, 1989; GALE, 1985; McCLURE et al, 1985; HILL et al, 1990; SCHUBERT et al, 1984, 1986, 1992; CARNEL et al, 1990; FLEMING, 1990; SCHUBERT & SULLIVAN, 1990; ROSENBERG, 1990; SQUIER, 1990).

O uso da radiação laser na medicina e na odontologia tem sido exaustivamente pesquisado nas últimas décadas. Recentes estudos têm indicado que a terapia com lasers de baixa energia podem reduzir a severidade e a velocidade de reparação de lesões da mucosa bucal associadas a

quimioterapia e radioterapia (BASFORD, 1989; POURREAU-SCHNEIDER et al, 1992; NOBLE et al, 1992; CIAIS et al, 1992; AL-WATBAN & ZHANG, 1994).

O desenvolvimento do laser (*Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*) deu-se a partir de 1917, quando Albert Einstein estudou a emissão estimulada, segundo a qual "partículas" de luz com energia específica poderiam estimular determinados elétrons a emitirem radiação de frequência igual à radiação incidente.

Comprovando a teoria de Einstein o físico soviético FABRIKANT, em 1940, observou que a intensidade de luz poderia ser intensificada através da exploração do fenômeno da emissão estimulada.

Foi após adequado desenvolvimento da teoria quântica, no período de 1953/1954 que WEBER (1953), BASOV & PROKHOROV (1954) e TOWNES (1954), independentemente, sugeriram o uso da emissão estimulada na amplificação de microondas (MASER). Em 1958 houveram novos estudos nesta área com a publicação, por SHALOW & TOWNES, de um trabalho sugerindo que os princípios básicos empregados na amplificação de microondas por emissão estimulada (MASER) poderiam ser aplicados à amplificação da luz (LASER). Este fato, associado a estudos subsequentes em Teoria Quântica Eletrodinâmica, levou TOWNES, BASOV e PROKHOROV ao recebimento do Prêmio Nobel de física em 1964.

O primeiro laser de rubi operante foi produzido por MAIMAN, em 1960, nos Estados Unidos. JAVAN et al (1967), em 1961, produziu o primeiro laser contínuo de Hélio-Neônio.

Em 1964 PATEL, nos Estados Unidos, trabalhando para os Laboratórios Bell, inventou o laser de dióxido de carbono (CO₂). Este laser, apenas três anos após sua invenção, já se encontrava em fase comercial.

O emprego dos raios laser na prática terapêutica foi desenvolvido por SINCLAIR em 1965 e KNOLL em 1966 (GARCIA & REBELLATO, 1987).

No Brasil, os primeiros grupos a usar tal tecnologia foram os próprios físicos, para fins puramente acadêmicos. O primeiro registro brasileiro de trabalho experimental com laser na área biológica de que temos notícia é da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, onde foi desenvolvida uma Dissertação de Mestrado. (NICOLA, 1970).

Simultaneamente aos fatos apresentados e a partir da invenção de PATEL, vários outros estudos teóricos e experimentais feitos por cientistas de várias comunidades, contribuíram para o estágio atual do conhecimento e desenvolvimento dos raios laser. Certamente muitos outros fatos históricos mereceriam ser aqui citados, entretanto, por conveniência, limitamo-nos aos fatos marcantes que interessam ao plano da presente tese.

Em resumo, o raio laser é um raio de luz, portanto, caracteriza-se primariamente por cor e intensidade. O que faz o raio laser ser diferente da luz comum são certas características e propriedades importantes, tais como: ser uma fonte de luz monocromática que pode atingir altíssimas intensidades, ser coerente e com brilho intenso, assim como unidirecional (JAGGER, 1967).

Cada uma destas propriedades, em separado ou em conjunto, possibilita aplicações específicas e de grandes resultados na área biológica (VERHULST & VERHULST, 1979; GOLDMAN, 1991, 1994).

Segundo vários autores (JAGGER, 1967; MESTER & YASZSAGI-NAGY, 1973; BRUNETAND & DECOMPS, 1982; BERNIS, 1983; GARCIA & REBELLATO, 1987; BREUGEL & DOPBAR, 1992; DEW et al, 1993; GOLDMAN, 1994), atuando a nível celular, a radiação laser provocará modificações bioquímicas, bioelétricas e bioenergéticas. Dentre os efeitos biológicos apresentados, salientamos:

1. liberação de substâncias mediadoras da resposta inflamatória (bradicinina, serotonina, histamina, etc);
2. exerce um estímulo na produção de ATP no interior mitocondrial e, conseqüentemente, provoca um maior aporte energético no transporte da membrana, na síntese protéica;
3. melhora a microvascularização loco-regional, com conseqüente ação antiedematosa, antinflamatória e estimulante do metabolismo celular;
4. ajuda no processo de reparo, com ação a nível de fibroblastos.

A laserterapia tem sido usada com sucesso no tratamento de feridas (BAILIN & WHEELAND, 1985; BRAVERMAN et al, 1989; FISZERMAN, 1994), sendo que os efeitos benéficos das propriedades fotobiológicas e fotoquímicas, estão fartamente documentados na literatura concernente (ROCHKIND et al, 1989; HANSSON, 1989; CARILLO et al, 1990; GARBNER, 1991; MEYERS, 1991; CONVISSAR & MASSOUMI-SOURNEY, 1992; ROSSMANN, 1994).

Estudos experimentais em animais (PASSARELLA et al, 1984; PASSARELLA, 1988; BECKER, 1990; BRAEKT et al, 1991; HONMURA et al, 1992; NICCOLI-FILHO et al, 1993; NICCOLI-FILHO & OKAMOTO, 1994), e com células de tecido humano (BALBONI et al, 1986; LYONS et al, 1987; HASS et al, 1990; BASFORD, 1993; ANDERS et al, 1993; KESZELI et al, 1994), mostraram evidências de que o laser de baixa potência, provocaram uma aceleração do processo de reparo. Segundo KANA et al (1981) este fenômeno pode ser atribuído à influência de um comprimento de onda seletiva de luz monocromática e polarizada na produção de colágeno. Esta afirmação é endossada por NICCOLI-FILHO et al (1993), pois os autores verificaram, usando laser do tipo He-Ne - 550 nm, que ao modificar-se o comprimento de onda, alterava-se a qualidade do processo de reparo.

KARU (1989) afirmou que a bioestimulação proporcionada pela radiação laser é um fenômeno fotobiológico, pois a presença de fotoreceptores primários componentes da cadeia respiratória, estimulariam o metabolismo celular, estando este fenômeno na dependência direta do comprimento de onda, dose e intensidade da radiação.

In vitro, o efeito direto da radiação laser He-Ne na produção de colágeno foi estudada por alguns autores que mostraram, através da microscopia eletrônica, que fibroblastos irradiados apresentavam microfibrilas agregadas à superfície da célula (BOSATRA et al, 1984; KUBASOVA et al, 1984; BALBONI et al, 1986). Em 1994, LOEVSCALL & ARENHOLT-BINDSLEV demonstraram, também in vitro, que ocorre um incremento na síntese do DNA em fibroblastos da cavidade bucal, após irradiação com laser.

Não têm sido feitas, até o momento, referências sobre a ação dos lasers do tipo Hélio-Neônio (632,8 nm) e Gálio-Alumínio-Arseniureto (904 nm) como tratamento preventivo de mucosites em pacientes submetidos a transplante de medula óssea, razão pela qual propusemo-nos a desenvolver a presente pesquisa.

2. PROPOSIÇÃO

Propomo-nos a analisar a eficácia de dois diferentes tipos de laser de baixa energia (Hélio-Neônio, 632,8 nm e Gálio-Alumínio-Arseniureto, 904 nm) como tratamento preventivo de mucosites orais que acometem pacientes submetidos a transplante de medula óssea.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Um total de cento e cinquenta pacientes, sendo 92 homens e 58 mulheres, com idade entre 18 e 53 anos, internados na Unidade de Transplante de Medula Óssea do Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle - WA, foram selecionados, através de critérios especificados abaixo:

INCLUSÃO:

1. pacientes que, após receberem as informações e instruções iniciais, tenham assinado o termo de autorização da presente pesquisa (Anexo 1);
2. pacientes que tenham aceitado as rotinas de higiene oral estabelecidas;

EXCLUSÃO:

1. pacientes menores de 12 anos de idade, ou incapacitados física ou mentalmente;
2. pacientes que estivessem recebendo drogas, em regime de pesquisa, para tratamento e/ou prevenção de mucosites;
3. pacientes com infecção viral, fungal e/ou bacteriana ativa;
4. pacientes que apresentassem hemorragias frequentes e/ou graves;
5. pacientes sob regime de isolamento absoluto (LAF-room: laminar-air-flow room).

Todos os pacientes selecionados foram primeiramente submetidos a uma avaliação odontológica (exame clínico da mucosa bucal, orofaringe e dentes e exame radiográfico), eliminando-se quaisquer problemas que pudessem comprometer a presente pesquisa (dentes extensamente cariados, necessidade de exodontia e/ou endodontia, trauma mecânico, problemas periodontais, etc).

Foi também estabelecida uma rotina de higiene bucal, supervisionada pelas higienistas do Departamento de Medicina Oral do Fred Hutchinson Cancer Research Center. Após esta sequência dividimos, aleatoriamente, os pacientes em três grupos, como segue:

GRUPO I (controle): cinquenta pacientes, sem qualquer medicação preventiva para mucosites, somente seguindo orientação de higiene oral e protocolo da Unidade de Transplante, que foram submetidos a toda sequência para aplicação de laser mas, na verdade, o aparelho emitiu somente sinal audível, porém sem emissão de radiação laser (placebo);

GRUPO II (tratado): cinquenta pacientes, idem ao GRUPO I, mas que receberam radiação laser do tipo Hélio-Neônio†, através de fibra óptica, com comprimento de onda de 632,8 nm, 15 mWatts de potência ($1,5 \text{ J/cm}^2$), diâmetro do foco de 1,5 mm e divergência máxima de 21° , por 60 minutos, sendo 1 minuto por ponto de aplicação (10 pontos por sítio), durante 7 dias pré-transplante, num total de 7 aplicações (dia -7 ao dia 0). Figuras 1 e 2.

GRUPO III (tratado): cinquenta pacientes, idem ao GRUPO I, mas que receberam radiação do tipo Gálio-Alumínio-Arseniureto‡, através de peça de mão, com comprimento de onda de 904 nm, 35 mWatts de potência (7 J/cm^2), diâmetro do foco de 2 mm e divergência máxima de 23° , por 12 minutos, sendo 12 segundos por ponto de aplicação, num total de 10 pontos por sítio, durante 7 dias pré-transplante, num total de 7 aplicações (dia -7 ao dia 0). Figuras 3 e 4.

Tanto a fibra óptica, quanto a peça de mão foram, antes de iniciar-se o tratamento, envoltas em filme plástico†† previamente esterilizado, assim como

† FRADAMA S.A. Medical Electronic - Geneva, Switzerland

‡ COHIR 904 BGR Company Fife - Washington, USA

†† Polyvinyl Films, Inc., Sutton - Massachusetts, USA

as unidades geradoras de laser. Figuras 5 e 6.

As aplicações de laser foram realizadas seguindo-se uma rotina pré-estabelecida, como segue:

1. paciente, após escovação supervisionada, enxaguou a boca com cerca de 15 ml de NaCl;
2. paciente posicionado semi-reclinado, na cama;
3. quando em presença de dor: uso de anestésico tópico, uso de descanso oclusal (na região dos molares) para evitar-se fadiga muscular, quando solicitado;
4. paciente e operador protegidos contra exposição accidental, por meio de óculos de segurança.

Durante cada seção, 6 áreas foram irradiados (Figura 7,8 e 9), a saber:

- a. Mucosa labial inferior
- b. Mucosa labial superior
- c. Mucosa jugal lado direito
- d. Mucosa jugal lado esquerdo
- e. Face lateral direita e esquerda da língua
- f. Face ventral da língua e soalho bucal

Ao final do tratamento (dia 0), era dado ao paciente um questionário, onde o mesmo respondia algumas questões sobre o tratamento, bem como comentários pessoais (Anexo 2).

Os tempos de irradiação (60 minutos para He-Ne e 12 minutos para GaAlAs) foram calculados baseados na fórmula proposta por FRANQUIN (1993):

$$T(s) = \frac{E \text{ (joules/cm}^2\text{)} \times S \text{ (cm}^2\text{)}}{P \text{ (watt)}}$$

Onde: T(s): tempo em segundos S: superfície (6 cm²) E: energia P: potência

Após os 7 dias da aplicação de laser, os três grupos foram avaliados nos dias 0, 3, 6, 7, 11,14,16,18 e 21 pós-transplante (+/- 1 dia para compensação do fim-de-semana), pelas higienistas do Departamento e não pelo laserterapeuta, onde a cada dia anotava-se em formulário próprio (Anexo 3) as alterações bucais presentes ou não, seguindo-se critérios de avaliação preconizados por SCHUBERT et al (1992).

Há que se ressaltar que todos os pacientes, submetidos ou não à laserterapia, só eram conhecidos pelo laserterapeuta, portanto as avaliadoras das condições bucais, pós-aplicação de laser, não sabiam quais eram os pacientes realmente tratados ou não.

As fichas diárias com as observações clínicas do paciente eram lidas, através de scanner†, e os dados obtidos eram armazenados para posterior análise em computador‡, para procedermos a avaliação dos resultados .

† UMAX ScanOffice 1200 dpi, USA.

‡ COMPAQ Presario 633 DX66 System, USA.



FIGURA 3 - Fonte emissora de laser GaAlAs

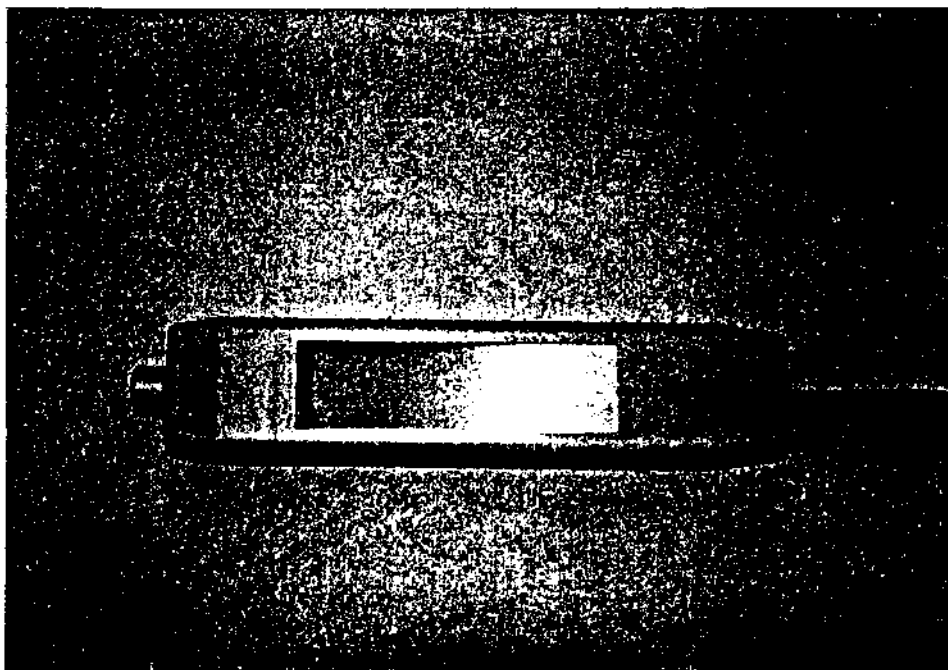


FIGURA 4 - Detalhe da peça de mão (GaAlAs)



FIGURA 5 - Colocação do filme plástico esterilizado



FIGURA 6 - Peça de mão pronta para uso

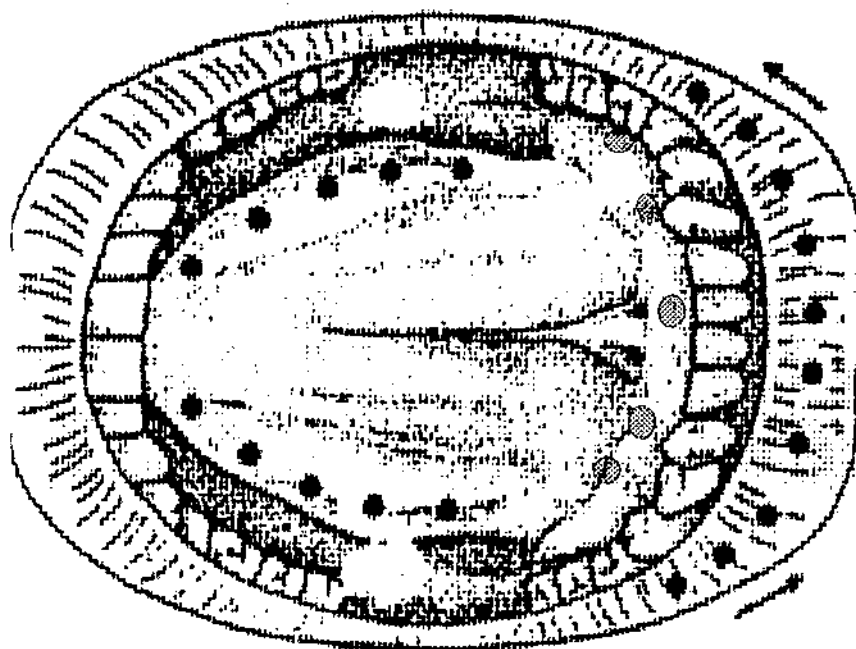
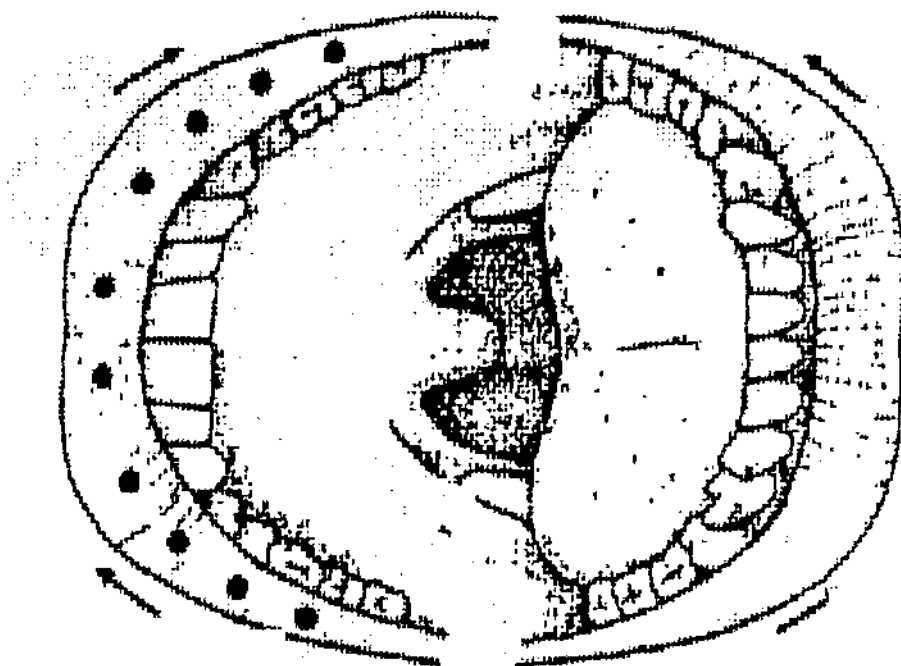


FIGURA 7 - Pontos de aplicação: mucosa do lábio superior e inferior, face ventral da língua e soalho bucal

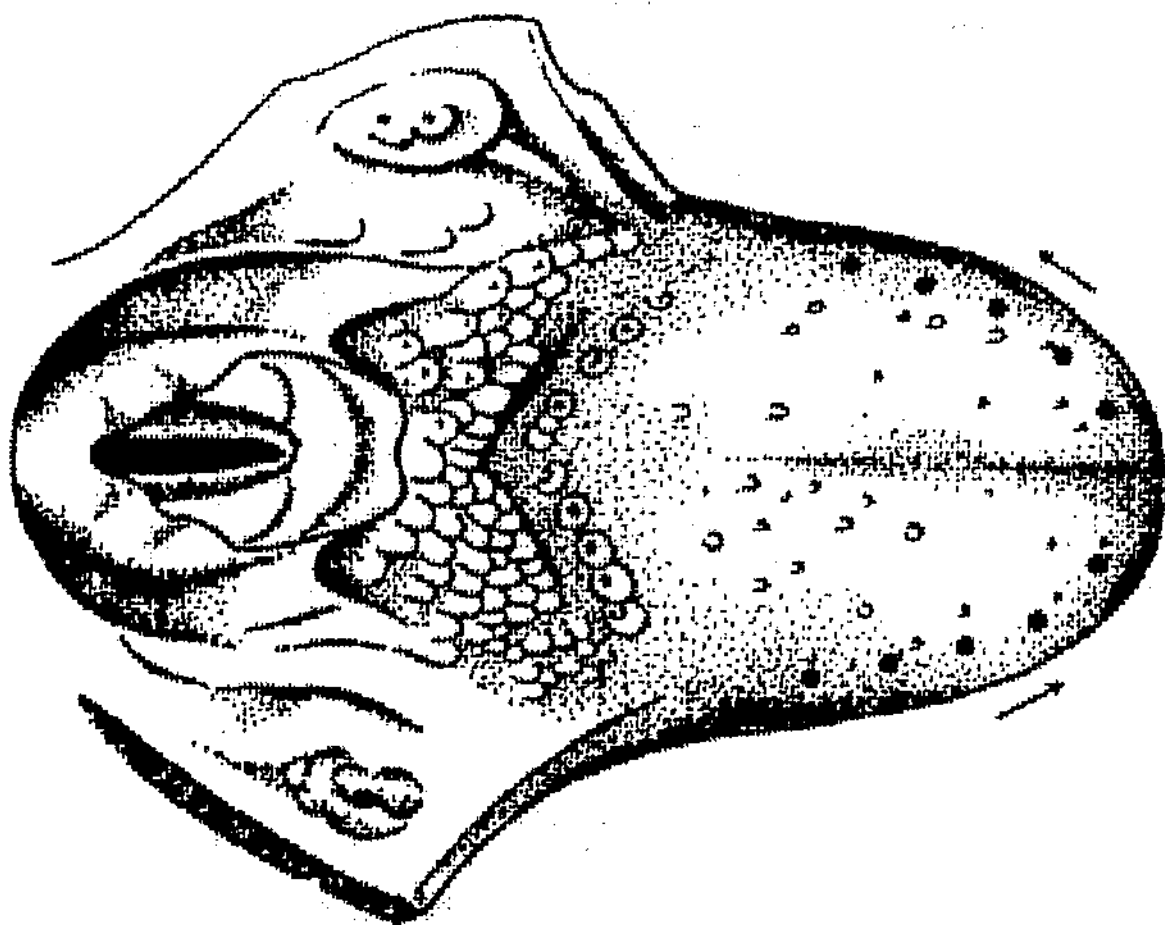


Figura 8 - Pontos de aplicação: face dorsal da língua

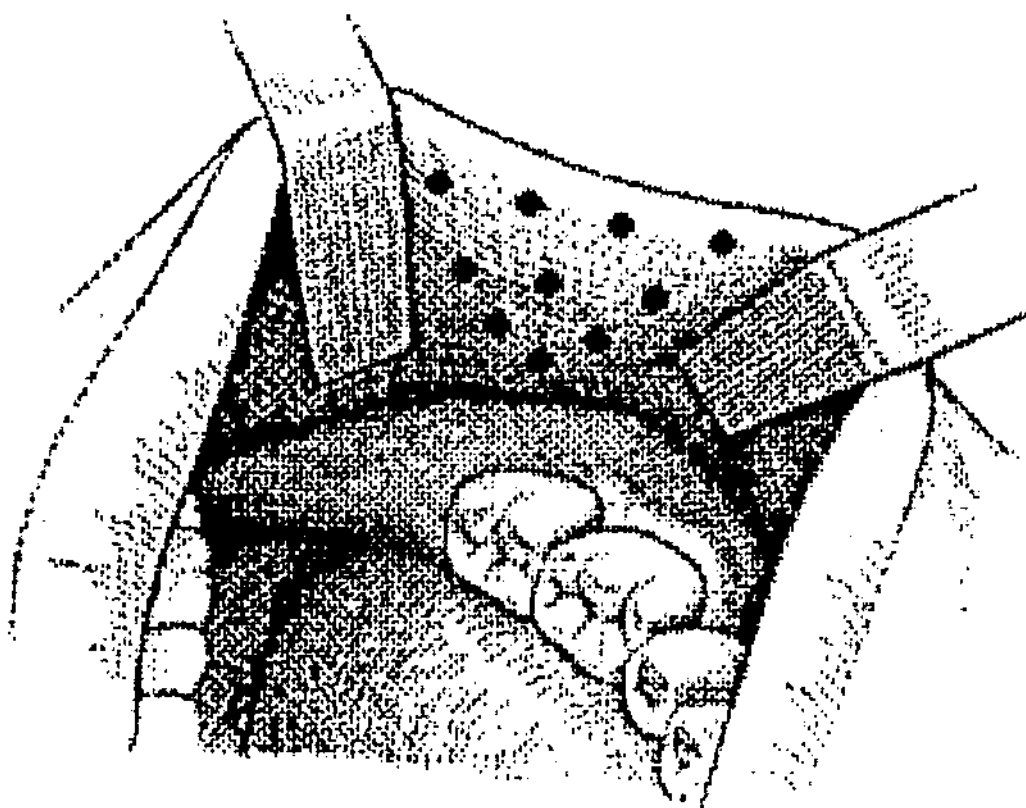


Figura 9 - Pontos de aplicação: mucosa jugal (direita e esquerda)

4. RESULTADOS

Os resultados estão expressos nas tabelas I e II, e nos gráficos de I e II, onde:

- GRAU 0: sem mucosite (valor de 0 a 5) † ‡

Clinicamente sem sinais de comprometimento da mucosa bucal, e sem queixa.

- GRAU I: mucosite leve (valor de 6 a 20) † ‡

Clinicamente há pequenas áreas avermelhadas (eritema), podendo haver alguma sensibilidade. O paciente relata leve xerostomia, e alimenta-se com dieta sólida normal, sem dificuldades.

- GRAU II: mucosite moderada (valor de 21 a 40) † ‡

Clinicamente há presença de moderadas áreas eritematosas e/ou ulceradas, com dor e xerostomia moderadas. O paciente alimenta-se com dieta semi-sólida ou pastosa, sem necessidade de aplicação de anestésicos tópicos.

- GRAU III: mucosite severa (valor = ou > 41) † ‡

Clinicamente há presença de extensas áreas eritematosas, hemorrágicas ou não, pseudomembrana, grande quantidade de muco e/ou restos necróticos, diminuição drástica do fluxo salivar, com dor intensa havendo pois, a necessidade de aplicação de anestésico local ou medicação entorpecente via sistêmica. O paciente alimenta-se de dieta líquida e, na impossibilidade desta, parenteral, havendo grande risco de entrar num quadro de aspiração, falência respiratória e renal, podendo advir septicemia e morte. Há grande perda de peso corporal, contribuindo para o agravamento do seu estado geral.

† SCHUBERT et al, 1992, ‡ SCHUBERT, 1993

	Controle	He-Ne	GaAlAs
Grau 0	3	5	4
Grau I	19	22	21
Grau II	14	18	18
Grau III	14	5	7
Total	50	50	50

Tabela I: Número de pacientes por grupo, após aplicação de laser

	Controle	He-Ne	GaAlAs
Grau 0	8	10	8
Grau I	37	44	42
Grau II	27	36	36
Grau III	28	10	14
Total	100%	100%	100%

Tabela II: Pacientes por grupo após aplicação de laser, em porcentagem

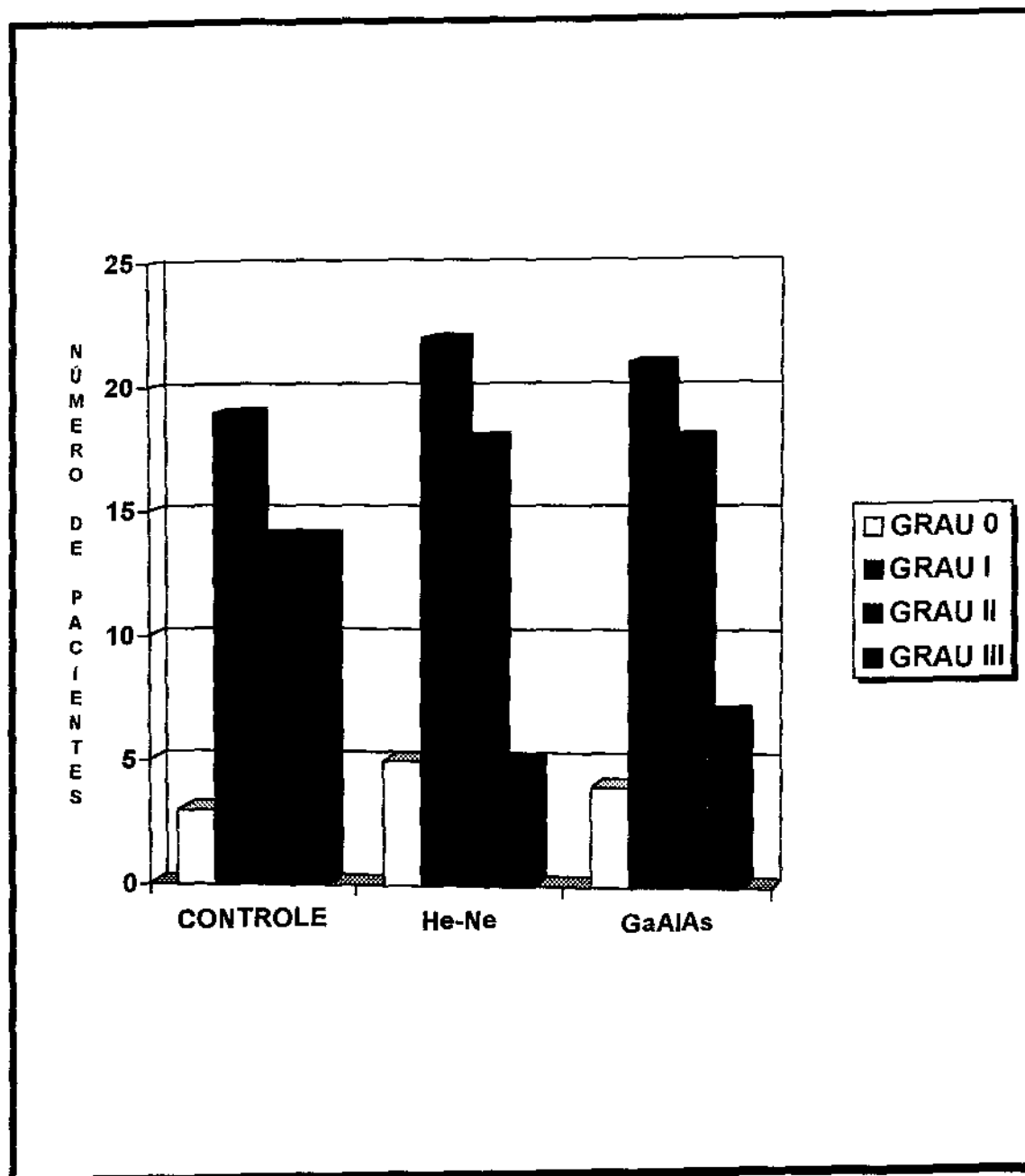


GRÁFICO I: Número de pacientes por grupo, após a aplicação de laser, e grupo controle.

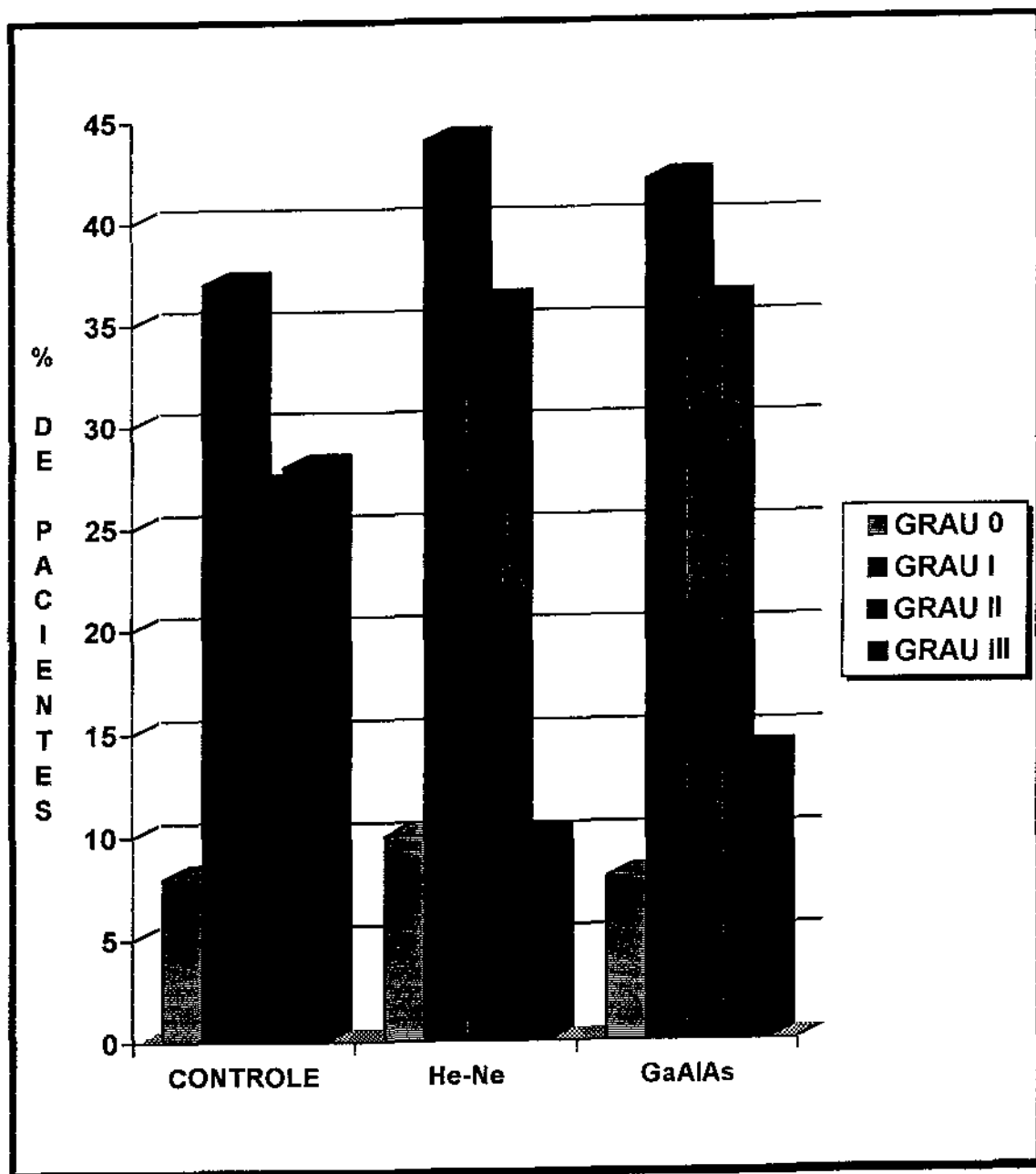


GRÁFICO II: Pacientes por grupo após aplicação de laser e grupo controle, em porcentagem

5. DISCUSSÃO

Hoje o transplante de medula óssea é o mais efetivo tratamento para um amplo número de doenças hematológicas. Nos casos de pacientes portadores de anemia aplástica, cerca de 80% destes obtém sucesso, com remissão total. Só por este fato, sem citarmos outras patologias que também podem ser tratadas por este meio, já justificariam plenamente seu emprego.

Porém, mesmo com minuciosa e cuidadosa procura por um doador histocompatível, os efeitos adversos advêm. No âmbito odontológico as mucosites resultantes do regime de transplante de medula óssea são, sem dúvida, muito severas, sendo passíveis de infecções e/ou porta de entrada para as mesmas e que podem, portanto, comprometer não só o tratamento instituído, mas o paciente como um todo.

Os efeitos da terapia anticancer (radioterapia e/ou quimioterapia) na mucosa da cavidade bucal motivam, dependendo da intensidade do tratamento, o aparecimento de ulcerações e hemorragias, resultantes de danos ao tecido conjuntivo, incluindo fibroblastos e vasos sanguíneos. Isto poderá resultar na hiliarização do colágeno, hipovascularização e isquemia. Efeitos indiretos da terapia instituída incluem, frequentemente, uma drástica diminuição do fluxo salivar, contribuindo para a susceptibilidade no aparecimento de processos cariosos extensos e problemas periodontais entre outras, assim como tornando a mucosa de revestimento vulnerável a infecções e/ou trauma (SQUIER, 1990).

A prevenção torna-se imperiosa, buscando-se minimizar os efeitos da terapia radioterápica e/ou quimioterápica. O emprego da radiação laser, pelas

suas propriedades terapêuticas mostrou, nesta pesquisa, uma melhora na qualidade e integridade da mucosa bucal, tanto para o Grupo II (He-Ne), quanto para o Grupo III (GaAlAs).

Para CONWAY (1952), na cicatrização de feridas, a formação do tecido de granulação é um dos fatores de maior importância. Para LINDNER (1962) esta formação de tecido de granulação está relacionada com o metabolismo dos fibroblastos, o que nos leva a crer que nos pacientes dos grupos submetidos a radiação laser devem ter ocorrido estímulos que, agindo sobre estas células, promoveriam a gênese precoce do tecido de granulação e consequente prevenção.

GLASSBERG et al (1988) demonstraram um incremento da síntese de proteína e colágeno usando laser de baixa energia em fibroblastos humanos. LABBÉ et al (1990) demonstraram que a fotoestimulação pelo laser do tipo GaAlAs, provocou um incremento na síntese do ácido ascórbico e na hidroxiprolina em cultura de fibroblastos, o que poderia gerar uma melhor qualidade final da reparação tecidual.

MESTER et al (1968, 1985) colocaram como base da atuação dos lasers de baixa energia, a fase de síntese de colágeno quando a radiação é aplicada em feridas cirúrgicas. Esta afirmação foi por eles confirmada através da microscopia eletrônica, sendo que os sinais de que houve ativação da síntese de proteína estavam presentes através da observação de uma hipertrofia e hiperplasia do retículo endoplasmático rugoso e complexo de Golgi. Há que se ressaltar que tanto GLASSBERG et al quanto MESTER et al não explicaram o(s) mecanismo(s) de ação responsável (s) por estas observações.

BOSATRA et al (1984) comentaram que a síntese atribuída a seus resultados com laser de baixa potência, incrementando a formação de tecido de granulação, estava presente, mas que em termos de pesquisa, não foi possível

estabelecer se o processo de reparação foi beneficiado por um efeito direto da radiação laser sobre os fibroblastos, ou se em consequência indireta de outros fatores, tal como um bom aporte sanguíneo nos tecidos irradiados.

KARU (1989), através de extenso trabalho sobre os mecanismos de atuação da radiação laser He-Ne na reparação de feridas, afirma que em toda a área a ser reparada há a criação de condições que iriam prevenir a proliferação celular reparacional (baixa do pH e na concentração de oxigênio, bem como carência de nutrientes). Nesta fase inicial do processo de reparo, a luz laser serviria como um sinal de incremento para a proliferação celular, através de um processo de fotorecepção, processo este que levaria a uma excitação celular envolvendo principalmente mitocôndrias, que intensificariam o metabolismo, trazendo este efeito excitatório às células envolvidas na reparação (fibroblastos). Os primeiros fotoreceptores seriam componentes da cadeia respiratória sendo que a magnitude do efeito de bioestimulação dependeria do estado fisiológico das células antes de serem submetidas à radiação laser. Usualmente, na fase chamada exponencial de desenvolvimento, as células são mais fotosensíveis do que aquelas na fase estacionária de desenvolvimento. A mesma autora afirma ainda que os efeitos terapêuticos da radiação laser podem ser explicados pelo incremento na proliferação das células G_0 e G_1 , ou por mudanças na atividade fisiológica das células excitadas. Este fenômeno de respiração/excitação proporcionados pela luz laser a nível celular também foi observado por outros autores (LITWIN, 1972; FRAIKIN, 1986).

Um outro fator importante que tem sido observado quando estuda-se o incremento fibroblástico proporcionado pelos lasers de baixa potência, é o aumento no bFGF (basic Fibroblast Growth Factor). Este peptídeo multifuncional pode ser detectado nos tecidos e possui a propriedade de induzir a proliferação e diferenciação dos fibroblastos e células mesenquimais indiferenciadas

(também chamadas de células totipotentes), dando suporte ao processo de reparo. YU et al (1993) estudaram, in vitro, os efeitos da radiação laser sobre a liberação de bFGF em fibroblastos e observaram uma estimulação na liberação deste importante fator de crescimento. Os autores concluíram que o aumento da proliferação fibroblástica nas áreas irradiadas pelo laser seria devido ao aumento na produção e liberação bFGF dando, como consequência, uma maior velocidade e melhor qualidade na cronologia de reparo. Os mesmos pesquisadores observaram, através de análise imunohistoquímica, em lesões feitas com bisturi comum e com laser de CO₂ em ratos, que não haviam diferenças entre a produção de EGF (epidermal growth factor), PDGF (platelet-derived growth factor), TGF- β (transforming growth factor β) e bFGF (YU et al, 1994). Estes resultados são contrários àqueles obtidos pelos mesmos autores em 1993, porém devemos acrescentar que os laser usados nas duas pesquisas são completamente diferentes quanto ao comprimento de onda, potência e indicações.

Um dos efeitos mais benéficos e decisivos dos lasers de baixa potência para a melhoria da reparação tecidual em feridas cirúrgicas dá-se através do desenvolvimento de novos vasos sanguíneos (MESTER & YASZSAGI-NAGY, 1973; KOVACS et al, 1974; PÖNTINEN, 1992). Os resultados obtidos por estes autores mostraram que o desenvolvimento de um maior aporte sanguíneo foi significativamente influenciada pela aplicação da radiação laser.

Um fator importante, observado na prática clínica, para a utilização do laser é o perfeito conhecimento da relação dose/tempo de exposição e comprimento de onda adequado, pois estes fatores podem influenciar a resposta celular (BECKER, 1990; HONMURA et al, 1992; SMITH, 1992; NICCOLI-FILHO & OKAMOTO, 1994; LOEVSCALL & ARENHOLT-BINDSLEV, 1994).

NICCOLI-FILHO & OKAMOTO (1994) obtiveram uma melhora na reparação em feridas de extração dental em ratos quando usaram laser do tipo He-Ne com comprimento de onda de 632,8 nm (cor vermelha). Quando usaram o mesmo laser, mas com comprimento de onda de 550 nm (cor verde), no mesmo tipo de processo de reparo, não obtiveram nenhum resultado positivo, demonstrando, portanto, que ao modificarmos o comprimento de onda, modificamos sua resposta celular (NICCOLI-FILHO et al, 1993).

O comprimento de onda e o tempo de exposição usados na presente pesquisa mostraram-se, de acordo com a proposição, adequados, não apresentando, em nenhum momento, sinais de toxicidade por parte dos pacientes envolvidos, nem efeitos térmicos indesejáveis.

Na prática clínica a radiação laser tem sido usada não só para tratamento de lesões locais mas também com vistas a obtenção de efeitos sistêmicos, visto que foram observados efeitos distantes do local de irradiação (GAMALEYA, 1977; BASFORD, 1986; KRYUK et al, 1986; MELNICHENCO, 1992).

Os efeitos positivos da radiação laser nos casos sistêmicos podem ser explicados pelo fato de que a luz laser excitaria certas células (mitocondrias e neurônios). Este fato levaria à uma intensificação do metabolismo respiratório das células excitadas (SALET et al, 1979; UZDENSII, 1982; KARU, 1989).

Os efeitos benéficos trazidos pelo uso da radiação laser de baixa energia, em reparação tecidual, estão fartamente documentadas na literatura (ROCHKIND et al, 1989; POURREAU-SCHENIDER et al, 1989; HANSSON, 1989; FRENTZEN & KOORT, 1990; CARRILLO et al, 1990; TAUBE et al, 1990; GARBNER, 1991; CLOKIE et al, 1991; MEYERS, 1991; CONVISSAR & MASSOUMI-SOURNEY, 1992; POURREAU-SCHENIDER et al, 1992; VANGNESS & GHADERI, 1993; ROSSMANN, 1994; VENUGOPALAN, 1994; WALSH, 1994).

Um fator clínico importante e muito discutido, diz respeito a ação antiálgica atribuída aos laser de baixa potência.

O efeito analgésico dos lasers de baixa potência têm sido de grande valia e comumente usados como terapêutica em síndromes dolorosas, inclusive mucosites consequentes de tratamento radioterápico e/ou quimioterápico (TANNER et al, 1981; WALKER, 1983; FRANQUIN & COCHE, 1986; SEITZ & KLEINKORT, 1986; OSHIRO & CALDERHEAD, 1988; MIDDA & RENTON-HARPER, 1991; CIAIS et al, 1992; MELNICHENCO et al, 1992; HONMURA, et al, 1993; FLOCK et al, 1994; PICK, 1994).

21342
GAM et al (1993) consideram de vital importância a efetiva penetração dos raios laser na área a ser tratada para que o efeito atenuante da dor se processe com efetividade. PÖNTINEN (1992) enfatiza que lesões músculo-esqueléticas são de prognóstico mais difícil devido a profundidade tecidual, barreira óssea e baixa vascularização cartilaginosa, enquanto que em feridas abertas e, principalmente, em mucosa, o umbral de excitabilidade é aumentado em muito. Em mucosa fatos como tipo de tecido de revestimento, que permite a melhor passagem dos raios laser e vasta rede vascular, seriam decisivos para a obtenção de uma melhor analgesia.

Em neuralgias pós-herpéticas severas YAKSICH et al (1993), usando laser de baixa potência, reportam sucesso em 60% dos casos, com queda acentuada nos índices de dor. Em artrites reumatóides, HEUSSLER et al (1993) também obtiveram 72% de resultados positivos no que diz respeito ao decréscimo da dor. Importantes resultados foram descritos por ZAITSEV et al (1993) quando trataram pacientes com abscesso abdominal com laser do tipo He-Ne. Além da queda nos índices de dor, a redução na porcentagem de óbitos foi significativa, passando de 15.3% para 5.3%, assim como a duração do tratamento caiu de 37.1 dias para 28.8 dias.

Por outro lado, este efeito antiálgico é contestado por vários autores (RABL et al, 1983; JENSEN et al, 1987; LUNDBERG et al, 1987; WAYLONIS et al, 1988; WILDER-SMITH, 1988; JØNGEN & THORØE, 1990; DEVOR, 1990; BROCKHAUS & ELGER, 1990; KING et al, 1990; KLEIN & EEK, 1990; ROYNESDAL et al, 1993; HALL et al, 1994). Em estudos clínicos, estes autores não obtiveram nenhum resultado positivo quando usaram lasers de baixa potência (He-Ne e/ou GaAlAs), refutando portanto, quaisquer propriedades analgésicas destes tipos de lasers.

Na presente pesquisa a queda nos índices de dor nos pacientes submetidos a radiação laser não foram diferentes dos padrões normais nos casos de mucosites em pacientes sob regime de transplante de medula óssea citados na literatura assim como quando comparados ao grupo controle. Como consta do questionário distribuído a todos os pacientes ao final desta pesquisa, os paciente portadores de mucosite grau I (leve) não queixaram-se de desconforto durante ou após o tratamento (exceção a casos de xerostomia leve), e àqueles em que a dor estava presente (mucosite moderada - grau II), não obtivemos nenhum decréscimo significativo, quando comparados com o grupo controle. Nos pacientes portadores de mucosite do tipo severa (grau III), a avaliação da dor não foi possível, pois nestes casos os pacientes são sedados devido a gravidade do caso.

YANASE et al (1993) relatam que exposições de fibroblastos aos raios X são extremamente danosos à nível celular, pois este tipo de radiação inibe o crescimento dos fibroblastos e a consequente formação de colágeno, afetando também a organização de actina nos filamentos desta célula. Este raciocínio poderia ser válido quando do uso de radiação laser, mas TOMINAGA (1990) concluiu que fibroblastos irradiados pelo laser do tipo He-Ne, ao contrário da radiação X, estimula a síntese de DNA sem qualquer mudança ou risco de

cunho degenerativo, mostrando, portanto, que este tipo de laser não produz efeitos citotóxicos.

KIBEOM et al (1994), estudando feridas infectadas e irradiadas com laser dos tipos He-Ne e GaAlAs, concluíram que a incidência de edema que indicasse a presença de abscesso foi significativamente menor no grupo tratado. Os autores concluíram também que a atividade celular normal ao redor da ferida, predomina sobre o tecido "irritado" pelo crescimento bacteriano, levando a uma aceleração do reparo tecidual no grupo de animais irradiados. Esta propriedade é de relevante importância, pois levaria a uma melhor resposta tecidual nos pacientes portadores de mucosites com eventual possibilidade e/ou presença de infecção.

Acreditamos que a resposta fotobiológica obtida pelo uso da radiação laser é o resultado das mudanças fotoquímicas e/ou fotofísicas produzidas pela absorção da radiação eletromagnética ionizada. Na nossa opinião, julgamos que o sistema de sensibilidade fotoquímica de uma célula é produto de duas probabilidades, a saber:

- 1) a probabilidade de que a luz laser, em um determinado comprimento de onda, venha a ser absorvida a nível celular e,

- 2) a probabilidade que esta absorção cause mudanças químicas e/ou físicas benéficas a célula.

A ação antimitótica dos fármacos citotóxicos administrados durante a quimioterapia poderiam ser compensados pelo efeito bioestimulador dos lasers empregados, permitindo que os pacientes tratados, na sua maioria, não apresentassem mucosites de grau III (severa).

Os resultados da presente pesquisa, sugerem que o uso da radiação laser de baixa energia dos tipos Hélio-Neônio e Gálio-Alumínio-Arseniureto mostraram-se eficazes na prevenção de mucosites orais em pacientes

submetidos a transplante de medula óssea. Esta conclusão está embasada nas observações feitas por nós, visto que em 100 pacientes do grupo tratado, as mucosites severas (grau III) foram significativamente menores do que as observadas no grupo controle.

Apesar destes resultados, os materiais e métodos por nós utilizados não permitiram uma explicação para o fato. Baseado, no entanto, na bibliografia consultada e nos resultados de diversos autores, acreditamos que a atuação dos lasers de baixa potência dos tipos He-Ne e GaAlAs sobre a mucosa oral de pacientes submetidos a transplante de medula óssea estimularia a gênese do tecido reparacional, dando como resultado final melhores condições preventivas contra mucosites.

Dada a complexidade do assunto, acreditamos que o uso de tão sofisticada técnica merece novos experimentos no intuito de melhor conhecer-se o comportamento preventivo no que diz respeito à mucosites em pacientes sob regime de transplante de medula óssea, proporcionado pelos lasers de baixa potência, visto que a literatura mostra um vasto número de resultados positivos mas ainda carecendo de explicações sobre seu mecanismo de ação.

6. CONCLUSÕES

Baseados nos materiais e métodos usados e nos resultados obtidos nesta pesquisa, julgamos poder concluir que:

- 1) A radiação laser de baixa energia mostrou-se eficaz como preventiva à mucosites severas (Grau III), quando comparada ao grupo controle;
- 2) Não houve diferenças significativas entre a eficácia na prevenção de mucosites pelos lasers de Hélio-Neônio e Gálio-Alumínio-Arseniureto, quando comparados entre si, em nenhum dos grupos, e
- 3) Não houve diferenças significativas entre os grupos tratado e controle, quanto à prevenção de mucosites leves (Grau I) e/ou moderadas (Grau II).

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AL-WATBAN, F.A.H. & ZHANG, X.Y. Laser bioestimulator and bioinhibitor. *Laser Surg. Med.*, supl.6, p.9, 1994.
2. ANDERS, J.J.; BORKE, C.R.; WOOLERY, S.K., Van De MERWE, W.P. Low power laser irradiation alters the rate of regeneration of the rat facial nerve. *Laser Sug. Med.*, v.13, p.72-82, 1993.
3. BAILIN, P.L. & WHEELAND, R.G. CarbonDioxide laser perforation of exposed cranial bone to stimulate granulation tissue. *Plast. Reconstruct. Surg.*, v.75, p.898-902, 1985.
4. BALBONI, C.G.; BRANDI, M.L.; ZONEFRATI, R. & REPIECE, F. Effects of HeNe/I.R. laser irritation on two lines of normal human fibroblasts in vitro. *Arch. Ital. Anat. Embriol.*, v.91, p.179-88, 1986.
5. BARKER, B.F. & BARKER, G.L. Oral complications and management of radiation therapy to head and neck. *Northwest Dent.*, v.69, p.19-23, 1990.
6. BASFORD, J.R. Low energy laser treatment of pain and wounds: hype, hope or hokum? *Mayo Clin. Proc.*, v.6, p.671-5, 1986.
7. BASFORD, J.R. Low-energy laser therapy: controversies and new research findings. *Laser Surg. Med.*, v.9, p.1-5, 1989.

8. BASFORD, J.R. Laser therapy: scientific basis and clinical role. *Orthopedics*, v.16, p.541-6, 1993.
9. BASOV, N.G. & PROKHOROV, M.A. In: GOLDMAN, L. *Biomedical aspects of the laser*. New York: Springer-Verlag, 1967. p.1.
10. BEARMAN S. I.; APPELBAUM, F. R.; BUCKNER, C.D.; PETERSEN, F.B.; FISHER, L.D.; CLIFT, R.A. & THOMAS, E.D. Regimen-related toxicity in patients undergoing bone marrow transplantation. *J. Clin. Oncol.*, v.6, p.1562-8, 1988.
11. BECKER, J. Bioestimulation of wound healing in rats by combined soft and middle power lasers. *Biomed. Tech.*, v.35, p.98-101, 1990.
12. BERNIS, M.W. Lasers in Biomedicine. *Laser Focus*, v.1, p.66-71, 1983.
13. BLOZIS, G. G. & ROBINSON, J.E. Oral tissue changes caused by radiation therapy and their management. *Dent. Clin. North Am.*, v.12, p.643-56, 1968.
14. BORTIN, M.M. Acute and chronic GVHD. *Transp. Proc.*, v.19, p.2655-7, 1987.
15. BORTIN, M.M. A compendium of reported human bone marrow transplantats. *Transplantation*, v.9, p.571-87, 1970.
16. BOSATRA, M.; JUCCI, A.; OLLIARO, P. QUACCI, D. & SACCHI, S. In vitro fibroblast and dermis fibroblast activation by laser irradiation at low energy. *Dermatologica*, v.168, p.157-62, 1984.

17. BRAEKT, M.M.H.; ALPHEN, F.A.M.; KUIJIPERS-JAGTMAN, Q.M. & MALTHA, J.C. Effect of low level laser therapy on wound healing after palatal surgery in beagle dogs. *Laser Surg. Med.*, v.11, p.462-70, 1991
18. BRAVERMAN, B.; MCCARTHY, R.; IVANKOVICH, A.D.; FORDE, D.E.; OVERFIELD, M & BAPNA, M.S. Effect of helium-neon and infrared laser irradiation on wound healing in rabbits. *Laser Surg. Med.*, v.9, p.50-58, 1989.
19. BREUGEL, H. & DOPBAR, P.R. Power density and exposure time of He-Ne laser irradiation are more important than total energy dose in photobioestimulation of human fibroblasts in vitro. *Laser Surg. Med.*, v.12, p.528-37, 1992.
20. BROCKHAUS, A. & ELGER, C.E. Hypalgesic efficacy of acupuncture on experimental pain in man. Comparison of laser acupuncture and needle acupuncture. *Pain*, v.43, p.181-85, 1990.
21. BROWN, A.T.; SHUPE, A.J. & SIMS, E.R. In vitro effect of clorhexidine and amikacin on oral gram negative bacilli from bone marrow transplant recipients. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, v.70, p.715-9, 1990.
22. BRUNETAND, J.M. & DECOMPS, B. Les Laser en Medicine. *La Recherche*, v.13, p.1122-29, 1982.
23. BUCKNER, C.D.; CLIFT, R. A.; SANDERS, J. E.; MEYERS, J. D.; COUNTS, G.W.; FAREWELL, V.T. & THOMAS, E.D. Protective environment for marrow transplant recipients: a prospective study. *Ann. Intern. Med.*, v.89, p.893-901, 1978.

24. CARNEL, S. B.; BLAKESLEE, D. B.; OSWALD, S. G. & BARNES, M. Treatment of radiation and chemotherapy-induced stomatitis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, v.102, p.326-30, 1990.
25. CARRILLO, J.S.; CALATAYUD, J.; MANSO, F.J.; BARBERIA, E.; MARTINEZ, J.M. & DONADO, M. A randomized double-blind clinical trial on the effectiveness of helium-neon laser in the prevention of pain, swelling and trismus after removal of impacted third molars. *Int. Dent. J.*, v.40, p.31-6, 1990.
26. CIAIS, G.; NAMER, M.; SCHNEIDER, M.; DEMARD, F.; POURREAU-SCHENIDER, N.; MARTIN, P.M.; SOUDRY, M.; FRANQUIN, J.C. & ZATTARA, H. Soft-laser therapy for prevention and treatment of mucositis-induced cancer chemotherapy. *Bull. Cancer*, v.79, p.183-91, 1992.
27. CLOKIE, C.; BENTLEY, K.C. & HEAD, T.W. The effects of the helium-neon laser on postsurgical discomfort: a pilot study. *Can. Dent. Ass. J.*, v.57, p.584-6, 1991.
28. CONVINSAR, R.A. & MASSOUMI-SOURNEY, M. Recurrent aphthous ulcers: ethiology and laser ablation. *Gen. Dent.*, v.12, p.512-5, 1992.
29. CONWAY, H. Principles of wound healing with indication for use on several types of skin grafts. *Surg. Clin.*, v.32, p.419-44, 1952.
30. DEEG, H.J. Delayed complications and long-term effects after bone marrow transplantations. *Hematol./Oncol. Clin. North Am.*, v.4, p.641-57, 1990.

31. DEVOR, M. What's in a laser beam for pain therapy? *Pain*, v.43, p.139-42, 1990.
32. DEW, D.K.; SUPIK, L.; DARROW, C.R. & PRICE, G.F. Tissue repair using lasers: a review. *Orthopedics*, v.16, p.581-7, 1993.
33. DREIZEN, S.; McCREDIE, K.B.; KEATING, M.J.; & BODEY, G.P. Oral infections associated with chemotherapy in adults with acute leukemia. *Postgrad. Med.*, v.1, p.133-46, 1982.
34. DREIZEN, S. Description and incidence of oral complications. *NCI Monograph.*, v.9, p.11-5, 1990.
35. ELZAWAWY, A. Treatment of 5-fluorouracil-induced stomatitis by allopurinol mouthwashes. *Oncology*, v.48, p.282-4, 1991.
36. EPSTEIN, J.B. & SCHUBERT, M.M. Management of orofacial pain in cancer patients. *Eur. J. Cancer*, v.4, p.243-50, 1993.
37. FABRIKANT, V.A. In: WOLBARSHT, M.L. *Laser applications in medicine and biology*. New York: Plenum, 1977. v.3, p.1.
38. FISZERMAN, R. Treatment of non-healing wounds with 904 nm low energy laser therapy. *Laser Surg. Med.*, suppl. 6, p.62, 1994.
39. FLEMING, T.J. Oral tissues changes of radiation-oncology and their management. *Dent. Clin. North Am.*, v.34, p.223-37, 1990.

40. FLOCK, S.; ANDERSON, G.; STERN, S. & WANER, M. Photothermal induced changes in the optical and thermal properties of tissue. *Laser Surg. Med.*, supl. 6, p.3, 1994.
41. FLOWERS, M.E.D. Transplante de medula óssea. In: MARINHO, H.M. *Hematologia*. Sarvier, São Paulo, 3ª ed. p. 305-13, 1990.
42. FRAIKIN, G.G. Visible radiation lethality in yeast cells. Abstract. *1st Euro. Congr. Photobiol.*. France, Grenoble, p. 155, 1986.
43. FRANQUIN, J.C. & COCHE, P. Principes d'utilisation clinique du laser hélium-néon en odontologie. *Quest. Odont. Stom.*, v.11, p.217-31, 1986.
44. FRANQUIN, J.C. Comunicação pessoal, 1993.
45. FRENTZEN, M. & KOORT, H.J. Lasers in dentistry: new possibilities with advancing laser technology. *Int. Dent. J.*, v.40, p.323-32, 1990.
46. FRIEDRICH, W.; O'REILLY, R.J.; KOZINER, B.; GEBHARD, D.F.; GOOD, R.A. & EVANS, R.L. T-lymphocyte reconstitution in recipients of bone marrow transplants with and without GVHD: imbalances of T-cell subpopulations having unique regulatory and cognitive function. *Blood*, v.59, p.696-701, 1982.
47. GALE, R.P. Graft-versus-Host-Disease. *Imunol. Rev.*, v.88, p.193-214, 1985.

48. GAM, A.N.; THORSEN, H. & LØNNBERG, F. The effect of low-level laser therapy on musculoskeletal pain: a meta-analysis. *Pain*, v.52, p.63-6, 1993.
49. GAMALEYA, N. F. Laser biomedical research in the U.S.S.R. In: WOLBARSTH, M. *Laser application in medicine and biology*. New York, Press, 1977, v.3, p.1-75.
50. GARBNER, D.A. Dental lasers: myths, magic and miracles? Part 1: Introduction to lasers in dentistry. *Compend. Contin. Educ. Dent.*, v.12, p.448-54, 1991.
51. GARCIA, V.G. & REBELLATTO, R.J. utilização do raio laser na área médica-odontológica. *Rev. Reg. Araçatuba - A.P.C.D.*, v.8, p.21-2, 1987.
52. GLASSBERG, E. ; LASK, G. & UITTO, J. Biological effects of low-energy laser irradiation. *Laser Surg. Med.*, v.8, p.186-8, 1988.
53. GOLDMAN, L. Laser non-surgical medicine new challenges for an old application. Lancaster-Basel, England, 1ª. ed., 1991.
54. GOLDMAN, J. A. Bioestimulation: or what light can do for you. *Laser Surg. Med.*, supl. 5, p.38, 1994.
55. HALL, J.; CLARKE, A.K.; ELVINS, D.M. & RING, E.F. Low level laser therapy is ineffective in the management of rheumatoid arthritic finger joints. *Brit. J. Reumathol.*, v.33, p.1452-7, 1994.

56. HANSSON, T.L. Infrared laser in the treatment of craniomandibular disorders, arthrogenous pain. *J. Prosth. Dent.*, v.61, p.614-7, 1989.
57. HASS, A. H.; ISSEROFF, R. & WHEELAND, R. Low-energy helium-neon laser irradiation increases the motility of cultured human keratinocytes. *J. Invest. Dermatol.*, v.94, p.339-43, 1990.
58. HEUSSLER, J.K.; HINCHEY, G.; MARGIOTTA, E.; QUINN, R.; BUTLER, P. MARTIN, J. & STURGESS, A.D. A double blind randomised trial of low power laser treatment in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, v.52, p.703-6, 1993.
59. HILL, H.F.; KORNEILL, J.A.; SULLIVAN, K.M. & SAEGER, L.C. Self-administration of morphine on bone marrow transplant patients reduces drug requirement. *Pain*, v.40, p.121-9, 1990.
60. HONMURA, A.; YANASE M. OBATA, J. & HARUKI, E. Therapeutic effect of GaAlAs diode laser irradiation on experimentally induced inflammation in rats. *Laser Surg. Med.*, v.12, p.441-9, 1992.
61. HONMURA, A.; ISHII, A.; YANASE, M.; OBATA, J. & HARUKI, e. Analgesic effect of GaAlAs diode laser irradiation on hyperalgesia in carrageenin-induced inflammation. *Lasers Med. Surg.*, v.13, p.463-9, 1993.
62. JACOBSON, L.O.; SIMMONS, E.L. & MARKS, E.K. The role of the spleen in radiation injury and recovery. *J. Lab. Clin. Med.*, v.35, p.746-70, 1950.
63. JACOBSON, L.O. Evidence for a humoral factors (or factors) concerned in recovery from radiation injury: a review. *Cancer Res.*, v.12, p.315-25, 1952.

64. JAGGER, J. In: WOLBARSHT, M.L. *Laser application in medicine and biology*. New York: Plenum, 1971. v.1, p. 67.
65. JANDAL, J.H. *Blood. Textbook of Hematology*. Little, Brown & Company, Borton, 1^a ed., 1987.
66. JAVAN, A.; BENNET, W.B. & HERRIOTT, T.R. In: GOLDMAN, L. *Biomedical aspects of laser*. New York: Springer-Verlag, 1967. p. 2.
67. JENSEN, H.; HARREBY, M. & KJER, J. Is infrared laser effective in painful arthrosis of knee? *Ugesk. Laeg.*, v.149, p.3104-6, 1987.
68. JØNGEN, H & THORØE, U. Low power laser biostimulation of chronic orofacial pain. A double-blind placebo controlled cross-over study in 40 patients. *Pain*, v.43, p.169-179, 1990.
69. KANA, J.S.; HUTSCHENREITER, G.; HAINA, D. & WAIDELICH, W. Effect of low-power density laser radiation on healing of open skin wounds in rats. *Arch. Surg.*, v.116, p.293-6, 1981.
70. KARU, T. I. Photobiology of low-power laser therapy. *Lasers Scien Technol: an international handbook*. Harwood Academic Publishers, New York, v. 8, 1989.
71. KESSINGER, A.; NADEMANEE, A.; FORMAN, S.J. & ARMITAGE, J.O. Autologous bone marrow transplantation for Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. *Hematol./Oncol. Clin. North Am.*, v.4, p.577-87, 1990.

72. KESZELI, A.C.; SIMPSON, G.T. & CAMPBELL, J.H. Growth effects of low intensity laser irradiation on culture epithelial cells. *Laser Surg. Med.*, suppl. 6, p.8, 1994.
73. KIBEOM, K.; PHILYEON, L. & KISUK, K. Effects of low incident energy levels of He-Ne and GaAlAs irradiation on healing of infected open skin wounds in rats. *Ann. 4th Int. Congress Lasers Dent.*, Singapore. p.47, 1994.
74. KING, C.E.; CLELLAND, J.A.; KNOWLES, C.L. & KACKSON, J.R. Effect of He-Ne laser auriculotherapy on experimental pain threshold. *Phys. Ther.*, v.70, p.24-30, 1990.
75. KLEIN, R.G. & EEK, B.C. Low-energy laser treatment and exercise for chronic low back pain: double-blind controlled trial. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, v.71, p.34-7, 1990.
76. KIRKIPATRICK, C.H. & ROWLANDS, D.T. Transplantation immunology. *J. Am. Med.Ass.*, v.20, p.2952-8, 1992.
77. KOLBINSON, D. A. *Early oral changes following bone marrow transplantation*. Department of Oral Medicine, School of Dentistry, University of Washington. /Master Degree Thesis, 1983.
78. KOLBINSON, D.A.; SCHUBERT, M.M.; FLOURNOY, N. & TRUELOVE, E. Early oral changes following bone marrow transplantation. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, v.66, p.130-8, 1988.

79. KOVACS, I.B.; MESTER, E. & GOROG, P. Laser-induced stimulation of vascularization on the healing wound. An ear chamber experiment. *Experimentia*, v.30, p.341-3, 1974.
80. KRYUK, A.S.; MOTOVNIKOV, B.A.; KHOKHLOW, I.V. & SADYUCHARCO, N.S. The therapeutic efficiency of low-intensity laser light. *Sci. Tech. Publ.*, v.23, p.110-9, 1986.
81. KUBASOVA, T.; KOVACS, L.; SOMOSY, Z.; UNK, P. & KOKAI, A. Biological effect of He-Ne laser: investigations on functional and micromorphological alterations of cell membranes, in vitro. *Laser Surg. Med.*, v.4, p.381-8, 1984.
82. LABBÉ, R.; SKOGERBOE, K.; DAVIS, H. & RETTMER, R. Laser photobioactivation mechanisms: in vitro studies using ascorbic acid uptake and hydroxyproline formation as biochemical markers of irradiation response. *Laser Surg. Med.*, v.10, p.201-7, 1990.
83. LENARSKY, C.; KOHN, D.B.; WEIBER, K.I. & PARKMAN, R. Bone Marrow transplant for genetic diseases. *Hematol./Oncol. Clin. North Am.*, v. 4, p.577-87, 1990.
84. LeVEQUE, F.G.; PARZUCHOWSKI, J.B. & FARINACCI, G.C. Clinical evaluation of MGI 209, an anesthetic, film forming agent for relief from painful oral ulcers associated with chemotherapy. *J. Clin. Oncol.*, v. 10, p.1963-8, 1992.
85. LINDNER, I. Die morphology der wundeheilung longenbecks. *Ach. Klin. Chin.*, v.301, p.39-70, 1962.

86. LITWIN, J. The effect of light on aging of human diploid fibroblasts. *Exp. Geront.*, v.7, p.381-6, 1972.
87. LOCKHART, P.B. & SONIS, S.T. Alterations in the oral mucosa caused by chemotherapeutic agents. *J. Dermatol. Surg. Oncol.*, v.7, p.1019-25, 1981.
88. LOCKHART, P.B. Dental management of patients receiving chemotherapy. In: PETERSON, D.E. & SONIS, S.T. *Oral complications of cancer chemotherapy*. Boston, Martinus Nijhoff, p.79-91, 1983.
89. LOEVSCALL, H. & ARENHOLT-BINDSLEV, D. Effect of low level diode laser irradiation of human oral mucosa fibroblasts in vitro. *Laser Surg. Med.*, v.14, p.347-54, 1994.
90. LORENTZ, E.; UPHOFF, D. & REID, T.R. Modification of irradiation injury in mice and guinea pigs by bone marrow injections. *J. Natl. Cancer Inst.*, v.12, p.197-201, 1951.
91. LUBIMOVA, L. S. & FAINSTEIN, F. E. Complications in early post transplantation period in the patients with allogenic and autological bone marrow transplantation. *Folia Hematol.*, v.116, p.581-3, 1989.
92. LUNDBERG, T. HODE, L. & ZHOU, J. A comparative study of pain-relieving effect of laser treatment and acupuncture. *Acta Physiol. Scand.*, v.131, p.161-2, 1987.
93. LYONS, R.; ABERGEL, R.; WHITE, R.; LAYER, R.; CASTEL, J. & VITTO, J. Bioestimulation of wound healing in vivo by a helium-neon laser. *Ann. Plast. Surg.*, v.18, p.78-84, 1987.

94. MAHOOD, D.J.; DOSE, A.M. & LOPRINZI, C.L. Inhibition of fluorouracil-induced stomatitis by oral cryotherapy. *J. Clin. Oncol.*, v.9, p.449-52, 1991.
95. MAIMAN, T. Stimulated optical radiation in ruby. *Nature*, v.187, p.493-4, 1960.
96. MARCIANI, R.D. & OWNBY, H.E. Treating Patients before and after irradiation. *J. Am. Dent. Assoc.*, v.123, p.108-11, 1992.
97. MATEJKA, M.; NELL, A.; KMENT, G.; SCHEIN, A.; LEUKAUF, M.; PORTEDER, H.; MAILATH, G. & SINZINGER, H. Local benefit of prostaglandin E2 in radiochemotherapy-induced oral mucositis. *British J. Oral Maxillofac. Surg.*, v.28, p.89-91, 1990.
98. MATHÉ, G.; JAMMDT, H. & PENDIC, B. Transfusion et greffes de moelle osseuse Homologues des humains irradiés à haute dose accidentellement. *Rev. Fr. Ét. Clin. Biol.*, v.4, p.226-38, 1969.
99. McCLURE, D.; BARKER, G.; BARKER, B. & FEIL, P. *Oral management of cancer patient*. Monograph. University of Missouri-Kansas City, School of Dentistry (33p), 1985.
100. McGUIRE, D.B.; ALTOMONTE, V.; PETERSON, D.E.; WINGARD, J.R.; JONES, R.J. & GROCHOW, L.B. Patterns of mucositis and pain in patients receiving preparative chemotherapy and bone marrow transplantation. *Oncol. Nurs. Forum*, v.20, p.1493-502, 1993.

101. MELNICHENCO, E.M.; ORDA, E.M.; MOSTOVINIKOV, V.A.; KHOKHLOV, I.V.; NECHAEV, S.V. & ORDA, V.N. The clinico-experimental validation of the use of low-intensity laser radiation for the treatment of exacerbated recurrent herpetic stomatitis in children. *Stomatol. (Mosk)*, v.6, p.76-8, 1992.
102. MESTER, E.; SELLYEA, M. & TOTA, G.J. Laserstrahlenwirkung aut das Wachstum des Ehrlichen Aszitestumours: Vorlaeufige Mitteilung. *Arch. Geschwulstforsch*, v.32, p.201-6, 1968.
103. MESTER, E. & YASZSAGI-NAGY, E. The effect of laser radiation on wound healing and collagen synthesis. *Stud. Biophys.*, v.35, p.227-30, 1973.
104. MESTER, E. MESTER, A.F. & MESTER, A. The biomedical effects of laser application. *Laser Surg. Med.*, v.5, p.31-9, 1985.
105. MEYERS, M.L. The effect of laser irradiation on oral tissues. *J. Prosth. Dent.*, v.66, p.395-7, 1991.
106. MIASKOWSKI, C. Management of mucositis during therapy. *NCI Monograph.*, v.9, p.95-98, 1990.
107. MIDDA, M. & RENTON-HARPER, P. Lasers in dentistry. *Brit. Dent. J.*, v.170, p.343-6, 1991.
108. MILLS, E.E.D. The modifying effect of beta-carotene on radiation and chemotherapy-induced oral mucositis. *Br. J. Cancer*, v.57, p.416-7, 1988.

109. MYERS, R.A.M. & MARX, R.E. Use of hyperbaric oxygen in postradiation head and neck surgery. *NCI Monograph.*, v.9, p.151-7, 1990.
110. NAVARI, R.M.; BUCKNER, C.D.; CLIFT, R.A.; STORB, R.; SANDERS, J.E.; STEWART, P.; SULLIVAN, K.M.; WILLIAMS, B.; COUNTS, G.W.; MEYERS, J.D. & THOMAS, E.D. Prophylaxis of infection in patients with aplastic anemia receiving allogenic marrow transplants. *Am. J. Med.*, v.76, p.564-72, 1984.
111. NICCOLI-FILHO, W.D.; OKAMOTO, T.; CARDENUTTO, N. & PICON, L.C. Efeitos dos raios laser do tipo He-Ne verde (550nm) no processo de reparo em feridas de extração dental. Estudo histológico em ratos. *Rev. Odontol. UNESP*, v.22, p.213-21, 1993.
112. NICCOLI-FILHO, W.D. & OKAMOTO, T. The effect of He-Ne laser on the healing of extractions wounds. Histological study in rats. *J. Laser Appl.*, v.6, p.237-40, 1994.
113. NICOLA, J.H. *Construção de um laser de He-Ne e uso em estudo experimental do efeito Faraday*. Porto Alegre. Faculdade de Medicina - UFRGS, 1970. /Dissertação de Mestrado.
114. NOBLE, P.; SHIELDS, E.; BLECHER, P. & BENTLEY, K. Locomotory characteristics of fibroblasts within a three-dimensional collagen lattice: modulation by helium-neon soft laser. *Laser Med. Surg.*, v.12, p.669-74, 1992.
115. O'RELLY, R.J. Allogenic bone marrow transplantation: current status and future directions. *Blood*, v.62, p.941-64, 1983.

116. OSHIRO, T. & CALDERHEAD, R.G. *Low level laser therapy: a practical introduction*. John Wiley & Sons, New York, 1988.
117. PARR, M.D.; MESSINO, M.J. & McINTYRE, W. Allogenic bone marrow transplantation: procedures and complications. *Am. J. Hosp. Pharm.*, v.48, p.127-37, 1991.
118. PASSARELLA, S.; CASAMASSIMA, E.; MOLINARI, S.; PASTORE, D.; QUAGLIARIELLO, E.; CATALANO, I.M. & CINGOLANI, A. Increase of proton electrochemical potential and ATP synthesis in rat liver mitochondria irradiated in vitro by helium-neon laser. *F.E.B.S. Lett.*, v.175, p.95, 1984.
119. PASSARELLA, S. The effect of helium-neon laser irradiation on structure and function of isolated mitochondria in vitro. **1st OMEGA Low Power Laser Seminar**. Guys Hospital, London. April, 1988.
120. PATEL, C.K. Continuous-wave laser action on vibrational rotational transitions of CO₂. *Phys. Rev.*, v.136, p.1187-93, 1964.
121. PETERSON, D.E.; OVERHOLSER, C.D. & WILLIAMS, L.T. Endodontic therapy in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Proc. J. Dent. Res.*, v.61, p.276-8, 1982.
122. PETERSON, D. E. & SONIS, S. T. Oral complications of cancer chemotherapy: present status and future studies. *Cancer Treat. Rep.*, v.66, p.1252-6, 1982.

123. PETERSON, D.E. Bacterial infections: periodontal and dental disease. In: PETERSON, D.E. & SONIS S.T. *Oral complications of cancer chemotherapy*. Boston, Martinus Nijhoff, p. 70-91, 1983.
124. PICK., R.M. Laser in dentistry. *Laser Surg. Med.*, suppl. 6, p:36, 1994.
125. POLIQUIN, C.M. Post-bone marrow transplant patient management. *Yale J. Biol. Med.*, v.63, p.495-502, 1990.
126. PÖNTINEN, P.J. *Low level laser therapy as a medical treatment modality*. Art Urpo Ltd, Tampere, 1a. ed., 1992.
127. POURREAU-SCHENIDER, N.; SOUDRY, M.; REMUSAT, M.; FRANQUIN, J.C. & MARTIN, P.M. Modifications of growth dynamics and ultrastructure after helium-neon laser treatment of human gingival fibroblasts. *Quintessence Int.*, v.20, p.887-93, 1989.
128. POURREAU-SCHENIDER, N.; SOUDRY, M.; FRANQUIN, J.C.; ZATTARA, H.; MARTIN, P.P.; CIAIS, G.; NAMER, M.; SCHNEIDER, M.; CHAUVEL, P. & DEMARD, F. Soft-laser therapy for iatrogenic mucositis in cancer patients receiving high-dose fluorouracil: a preliminary report [letter]. *J. Nat. Cancer Inst.*, v.84, p.358-9, 1992.
129. PRADA, A. & CHIESA, F. Effects of benzydamine on the oral mucositis during antineoplastic raditherapy and/or intra arterial chemotherapy. *Intl. J. Tiss. React.*, v.9, p.115-9, 1987.
130. PRETNAR, J.; GLAZAR, D.; MLAKAR, U. & MODIC, M. Prostaglandin E2 in the treatment of oral mucositis due to radiochemotherapy in patients with hematological malignancies. *Hematol. Klin.*, v.4, p.106, 1989.

131. RABL, V.; HERTZ, H.; BOCHDANSKY, T.; KERN, H. & MENG A.
Anwendung verschiedener Formen der Akupunktur und Therapie mit
Lokalanästhetika im Rahmen der unfallchirurgischen Nachbehandlung
(English Abstract). *Unfallheilkunde*, v.86, p.370-77, 1983
132. RIDER, C.A. Oral mucositis: a complication of radiotherapy. *J. Colorado
Dent. Ass.*, v.69, p.23-5, 1991.
133. ROCHKIND, S.; ROUSSO, M.; NISSAN, M.; VILLARREAL, M.; BARR-NEA,
L. & REES, D.G. Systemic effects of low-power laser irradiation on the
peripheral and central nervous system, cutaneous wounds and burns.
Laser Surg. Med., v.9, p.174-82, 1989.
134. ROCKE, L.K.; LOPRINZI, C.L. & LEE, J.K. A randomized clinical trial of two
different durations of oral cryotherapy for prevention of 5-fluorouracil-
related stomatitis. *Cancer*, , v.72, p.2234-8, 1993.
135. ROSENBERG, S.W. Chronic dental complications. *NCI Monograph.*, v.9,
p.173-8, 1990.
136. ROSSMANN, J.A. Laser use in guided tissue regeneration wound healing.
Laser Surg. Med., suppl. 6, p.15, 1994.
137. ROYNESDAL, A.K.; BJORNLAND, T. ; BARKVOLL, P. ; HAANAES, H.R.
The effect of soft-laser application on postoperative pain and swelling.
A double-blind, crossover study. *Int. J. Oral Surg. Maxillofac. Surg.*,
v.22, p.242-5, 1993.

138. SALET, C.; MORENO, G. & VINZENS, P. A study of beating frequency of a single myocardial cell III. Laser microirradiation of mitochondria in presence of KCN or ATP. *Exp. Cells Res.*, v.120, p.25-9, 1979.
139. SANTOS, G. History of bone marrow transplantation. *Clin. Haematol.*, v.12, p.611-39, 1983.
140. SCHUBERT, M.M.; SULLIVAN, K.M.; IZUTSU, K.T. & TRULOVE, E.L. Oral complications of bone marrow transplantation. In: PETERSON, D.E. & SONIS, S.T. *Oral complications of cancer chemotherapy*. Boston, Martinus Nijhoff, p. 79-91, 1983.
141. SCHUBERT, M. M.; SULLIVAN, K. M.; MORTON, T. H.; IZUTSU, K. T.; PETERSON, D.E.; FLOURNOY, N.; TRUELOVE, E.L.; SALE, G.E.; BUCKNER, R.S. & THOMAS, E.D. Oral manifestations of Chronic-v-Host Disease. *Arch. Intern. Med.*, v.144, p.1591-5, 1984.
142. SCHUBERT, M.M.; SULLIVAN, K.M. & TRUELOVE, E.L. Head and neck complications of bone marrow transplantation. In: PETERSON, D.E. & SONIS, S.T. *Head and neck management of the cancer patient*. Boston, Martinus Nijhoff, p. 401-28, 1986.
143. SCHUBERT, M.M. & SILVERMAN, S. Jr. Leukemia and lymphoma. In: SILVERMAN, S. *Oral cancer*. The American Cancer Society, Inc. 3a ed., p.95-109, 1990.
144. SCHUBERT, M. M & SULLIVAN, K. M. Recognition, incidence, and management of oral graft-versus-hostdisease. *NCI Monograph.*, v.9, p.135-42, 1990.

145. SCHUBERT, M. M. Oral manifestations of viral infections in immune compromised patients. *Curr. Op. Dent.*, v.1, p.384-97, 1991.
146. SCHUBERT, M.M.; WILLIAMS, B.E.; LLOYD, M.E.; DONALDSON, G. & CHAPKO, M.K. Clinical assessment scale for rating of oral mucosal changes associated with bone marrow transplantation. *Cancer*, v.69, p.2469-77, 1992.
147. SCHUBERT, M.M. Measurement of oral tissue damage and mucositis pain. In: CHAPMAN, C.R. & FOLEY, K.M. *Current and emerging issues in cancer pain*. Raven Press Ltd., New York, p. 247-65, 1993.
148. SEITZ, L.M. & KLEINKORT, J.A. Low-power laser; its applications in physical therapy. In: MICHLOVITZ, S.L. *Thermal agents in rehabilitation*. Davis, Philadelphia, p.217-38, 1986.
149. SETO, B.; KIM, M. & WOLINSKY, L. Oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplantation. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, v.60, p.493-7, 1985.
150. SHALOW, A.L. & TOWNES, C.H. He-Ne Maser. *Phys. Rev.*, v.112, p.1940-5, 1958.
151. SLOANE, J. P. Graft-Versus Host-Disease: a histological perspective. *Blood Rew.*, v.4, p.196-203, 1990.
152. SMITH, K.C. Light and life: the photobiological basis of the therapeutic use of radiation from lasers. *Prog. Laser Ther.*, v.2, p.11-8, 1992.
153. SQUIER, C.A. Mucosal alterations. *NCI Monograph.*, v.9, p.169-72, 1990.

154. STORB, R. ; THOMAS, E.D.; BUCKNER, C.D.; APPLEBAUM, F.R.; CLIFT, R.A.; DEEG, H.J.; DONEY, K.; HANSEN J.A.; PRENTICE, R.L.; SANDERS, J.; STEWART, P.; SULLIVAN, K.M. & WITHERSPOON, R.P. Marrow transplantation for aplastic anemia. *Semin. Hematol.*, v.21, p.27-35, 1984.
155. TANNER, N.S.; STANFORD, I.F. & BENNETT, A. Plasma prostaglandins in mucositis due to radiotherapy and chemotherapy for head and neck cancer. *Br. J. Cancer*, v.43, p.767-71, 1981.
156. TAUBE, S.; PIIRONEN, J. & YLIPAAVALNIEMI, P. Helium-neon laser therapy in the prevention of postoperative swelling and pain after wisdom tooth extraction. *Proc. Finn. Dent. Soc.*, v.86, p.23-7, 1990.
157. THOMAS, E.D.; STORB, R. & CLIFT, R.A. Bone-marrow transplantation, *N. Engl. J. Med.*, v.282, p.832-43, 1975.
158. THOMAS, E.D. Marrow transplantation for malignant diseases (Karnofsky Memorial Lecture). *J. Clin. Oncol.*, v.1, p.517:31, 1983.
159. TOMIGANA, R. Effects of He-Ne laser irradiation on fibroblasts derived from scar tissue of rat palatal mucosa. *J. Stomatol. Soc.*, v.57, p.580-94, 1990.
160. TOWNES, C.H. Production of Coherent Radiation by Atoms and Molecules. 1964, Nobel Lecture. *I.E.E.E. Spectrum*, Aug., 1965.
161. UZDENSII, A.B. On selectivity and locality of the effects upon the laser microirradiation of cells. *Cytology*, v.24, p.1119-32, 1982.

162. VANGNESS, C.T. & GHADERI, B. A literature review of lasers and articular cartilage. *Orthopedics*, v.16, p.593-600, 1993.
163. VENUGOPALAN, V. Effect of optical penetration depth on the mechanism of pulsed laser ablation of biological tissue. *Laser Surg. Med.*, suppl. v.6, p.4, 1994.
164. VERHULST, J. & VERHULST, D. Le laser in Otholaryngologie. *Rev. Laryngol.*, v.100, p.247-58, 1979.
165. VOGELSANG, G.B. & WAGNER, J.E. Graft-versus-host disease. *Hematol./Oncol. Clin. North Am.*, v.4, p.577-87, 1990.
166. WADLEIGH, R.G.; REDMAN, R.S. & GRAHAM, M.L. Vitamin E in the treatment of chemotherapy-induced mucositis. *Am. J. Med.*, v.92, p.481-4, 1992.
167. WALKER, J. Relief from chronic pain by low power irradiation. *Neurosc. Lett.*, v.43, p.339-44, 1983.
168. WALSH, J.T. A comparative analysis of UV and IR laser ablation of tissue. *Laser Surg. Med.*, suppl. 6, p.4, 1994.
169. WAYLONIS, G.W.; WILKE, S.; O'TOOLE, D.; WAYLONIS, D.A. & WAYLONIS, D.B. Chronic myofascial pain: management by low-output helium-neon laser therapy. *Arch. Phys. Med. Rehab.*, v.69, p.1017-20, 1988.
170. WEBER, J. In: GOLDMAN, L. *Biomedical aspects of the laser*. New York: Springer-Verlag, 1967. p. 1.

171. WEISDORF, D. J.; BOSTRON, B. & ROETHER, D. Oropharyngeal mucositis complicating bone marrow transplantation: prognostic factors and the effect of chlorhexidine mouth rinse. *Bone Marrow Transpl.*, v.4, p.89-95, 1989.
172. WEISDORF, D.J.; HAAKE, R.; BLAZAR, B.; MILLER, W.; McCLAVE, P.; RAMSAY, N.; KERSEY, J. & FILIPOVICH, A. Treatment of moderate/severe acute graft-versus-host disease after allogenic bone marrow transplantation: an analysis of clinical risk features and outcome. *Blood*, v.75, p.1024-30, 1990.
173. WEISDORF, D.J. HAAKE, R.; BLAZAR, B.; MILLER, W.; McGLAVE, P.; RAMSAY, N.; KERSEY, J. & FILLIPOVICH, A. Risk factors for acute graft-versus-host disease in histocompatible donor bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transpl. Prog.*, v.51, p.1197-1203, 1991.
174. WILDER-SMITH, P. The soft laser: therapeutic tool or popular placebo. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, v.66, p.654-8, 1988.
175. WILLIAMS, L.T. & O'DWYER, J.L. Guidelines for oral hygiene, denture care and nutrition in patients with oral complications. In: PETERSON, D.E. & SONIS, S.T. *Oral complications of cancer chemotherapy*. Boston, Martinus Nijhoff, p.151-68, 1983.
176. WINGARD, J.R. Infect lines for oral hygiene, denture care and nutrition in patients with oral complications. In: PETERSON, D.E. & SONIS, S.T. *Oral complications of cancer chemotherapy*. Boston, Martinus Nijhoff, p.151-68, 1983.

177. WINGARD, J.R. Infectious and noninfectious systemic consequences. *NCI Monograph.*, v.9, p. 21-6, 1990.
178. WINGARD, J.R.; NIEHAUS, C.S. & PETERSON, D.E. Oral mucositis after bone marrow transplantation. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, v.72, p. 419-24, 1991.
179. WINSTON, D.J.; GALE, R.P.; MEYER, D.V. & YOUNG, L.S. Infections complications of human bone marrow transplantation. *Medicine*, v.58, p.1-31, 1979.
180. WOO, S.B.; SONIS, S.T.; MONOPOLI, M.M. & SONIS, L.A. A longitudinal study of oral ulcerative mucositis in bone marrow transplant recipients. *Cancer*, v.72, p.1612-7, 1993.
181. YAKSICH, I.; TAN, L.C. & PREVIN, V. Low energy laser therapy for treatment of post-herpetic neuralgia. *Ann. Acad. Med.*, v.22, p.441-2, 1993.
182. YANASE, A.; UEDA, M.; KANEDA, T; TORII, S. & MATSUYAMA, M. Irradiation effects on wound contractions using a connective tissue model. *Ann. Plast. Surg.*, v.30, p.435-40, 1993.
183. YU, W.; NAIM, J.O. & LANZAFAME, R.J. The effect of laser irradiation on the release of fibroblast growth factor from 3T3 fibroblasts in vitro. *Lasers Surg. Med.*, suppl. 5, p.10, 1993.

184. YU, W.; NAIM, J.O. & LANZAFAME, R.J. Expression of growth factors in early wound healing in rat skin. *Lasers Surg. Med.*, v.15, p.281-289, 1994.
185. ZAITSEV, V.T., GUSAK, I.V.; KRIVORUCHKO, I.A. & KLIMOVA, E.M. Helium-Neon laser in the combined treatment of postoperative abdominal abscess. *Klin. Khirurg.*, v.6, p.3-5, 1993.
186. ZERBE, M.B.; PARKERSON, S.G.; ORTLIEB, M.L. & SPITZER, T. Relationships between oral mucositis and treatment variables in bone marrow transplant patients. *Cancer Nurs.*, v. 15, p.196-205, 1992.