

Uso do laser de baixa potência na prevenção de mucosite oral em pacientes oncológicos: uma análise comparativa.

Use of low power laser in preventing oral mucositis in cancer patients: a comparative analysis.

João Epaminondas Silva de Araújo^a, Luana Marielly da Silva Medeiros^b, Klaus Steyllon dos Santos^c, Cândida Feitoza Rocha^d, Maria de Lourdes da Silva Arruda Morais^e

^a Graduado em Odontologia. Aluno do Programa de Iniciação Científica PIBIC. Universidade Potiguar. epaminondaslopes@gmail.com

^b Graduado em Odontologia. Universidade Potiguar. luamariely@hotmail.com

^c Graduado em Odontologia. Universidade Potiguar. klaus_tim@hotmail.com

^d Graduado em Odontologia. Universidade Potiguar. candida_feitosa@hotmail.com

^e Doutora em Ciências da Saúde. Universidade Potiguar. lourd_arruda@hotmail.com

Resumo

A mucosite oral é uma inflamação da mucosa de efeito colateral agudo muito frequente em pacientes que são submetidos a quimioterapia e radioterapia de cabeça e pescoço. Este estudo teve como objetivo avaliar a eficácia do laser de baixa potência na prevenção de mucosite oral em pacientes com câncer em cabeça e pescoço, com prioridade em cavidade oral e orofaringe, sob tratamento de radioterapia, com ou sem quimioterapia associada. Foi realizado um estudo clínico randomizado, em pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço, no período de julho à outubro de 2015, aprovado pelo comitê de ética, os quais foram divididos em: grupo 1, submetidos a aplicação de laser de baixa potência e grupo 2, que não receberam o laser. A amostra foi composta por 17 pacientes, com predomínio do sexo masculino, sexta década de vida, raça parda, níveis de escolaridade e condições sociais baixos. A condição de higiene oral predominante foi regular e ruim, sendo a maioria dos pacientes edêntulos. Outras variáveis como: hipertensão, diabetes, tabagismo e etilismo, estágio do tumor e tratamento foram analisadas. O laser de baixa potência mostrou-se positivo no retardo e redução da gravidade da mucosite oral.

Palavras-chave: Laserterapia 1; Mucosite oral 2; Quimioterapia 3.

Abstract

Oral mucositis is inflammation of the mucosa of acute very frequent side effect in patients who are undergoing chemotherapy radiotherapy of head and neck. To evaluate the effectiveness of low-power laser on prevention of oral mucositis in patients with head and neck cancer, with priority in oral cavity and Oropharynx, under treatment of radiation therapy with or without chemotherapy. We conducted a randomized clinical study in patients with head and neck cancer, in the period from July to October 2015, approved by the Ethics Committee. Which were divided into: 1 group, submitted the application of low power laser and 2 group, who did not receive the laser. The sample was comprised of 17 patients with male dominance, sixth decade of life, race, levels of education and low social conditions. The predominant oral hygiene condition was regularly and bad, being most of the edentulous patients. Other variables such as: hypertension, diabetes, smoking and alcoholism, tumor stage and treatment were analyzed. Low power laser proved positive in the delay and reduction of severity of oral mucositis.

Keywords: laser therapy 1; Oral mucositis 2; Chemotherapy 3.

1. Introdução

O câncer é um problema de saúde pública, especialmente entre os países em desenvolvimento ^[1]. O Carcinoma epidermóide é considerado a neoplasia maligna mais comum na boca, encontrado de 90 a 95% das neoplasias malignas da cavidade oral ^[2]. A escolha para o tratamento do câncer pode ser cirúrgico, radioterápico ou quimioterápico, de forma associada ou isolada^[3].

Um dos efeitos colaterais de maior relevância do tratamento oncológico em pacientes portadores de câncer cabeça e pescoço é a mucosite oral ^[4]. De acordo com a literatura, alguns fatores parecerem estar relacionados com o seu surgimento tais como: nível de higiene oral, estado nutricional, idade, exposição ao álcool e tabaco, próteses dentárias mal ajustadas, presença de morbidades e susceptibilidade individual do paciente ^[4,5,6]. De acordo com a literatura, a mucosite oral é uma consequência de uma série de eventos biológicos complexos que tem início na submucosa e progridem até o epitélio. A sua fisiopatologia foi descrita em 5 fases distintas que são: iniciação, sinalização, amplificação, ulceração e a cicatrização. A iniciação é uma fase assintomática, onde ocorre a lesão direta no DNA das células basais do epitélio, nessa fase ocorre uma resposta local, apoptose e o dano celular. Na sinalização, enzimas podem ser ativadas pela quimioterapia e/ou radioterapia ou agentes citotóxicos, induzindo a apoptose. Na amplificação há o aumento das citocinas inflamatórias, o que acentua a injúria celular no tecido. Já na fase ulcerativa ocorre a perda da integridade da mucosa e a presença da dor. Na cicatrização há a renovação da mucosa ^[7,8,9].

A mucosite oral pode ser classificada, de acordo com o estágio de sua evolução clínica, como Grau I (presença de eritema), grau II (presença de eritema e úlceras, mas o paciente consegue alimentar-se com sólidos), grau III (presença de úlceras, o paciente alimenta-se apenas de líquidos) e grau IV (presença de úlceras com áreas necróticas; o paciente não consegue alimentar-se de sólidos e nem líquidos) ^[10]. Quanto maior o grau da mucosite, maior a possibilidade de provocar a interrupção do tratamento oncológico, atraso da recuperação do paciente, redução da dose no tratamento de câncer, aumento no custo e na frequência de internação dos pacientes ^[11,12].

O laser de baixa potência (LBP) tem ganhado espaço nos tratamentos para a mucosite, devido a sua capacidade de proporcionar ao organismo uma resposta mais efetiva a inflamação ^[12]. Considerada como uma técnica simples e não traumática para a prevenção da mucosite de várias origens, capaz de reduzir a gravidade e a duração da mucosite oral quando aplicada diariamente. Seus resultados mostraram uma redução da dor e uma melhora na ingestão de alimentos ^[13]. O tratamento com laser de baixa potência deve ser incentivado em ambiente hospitalar pela redução dos sintomas de dor e graus de acometimento da mucosite nos pacientes em tratamento oncológicos ^[14].

A emissão do laser de baixa potência tem capacidade de estimular as mitocôndrias e o metabolismo celular, acelerando a respiração mitocondrial e promovendo a maior produção de ATP, bem como a alteração de fibroblastos, sínteses de colágenos e a regulação das respostas inflamatórias, o que favorece a cicatrização tecidual, promovendo efeitos analgésicos e anti-inflamatórios ^[4, 15].

A atuação do laser na proteção da mucosa e no processo de cicatrização ainda hoje é pouco elucidada. Desta forma, este estudo tem como objetivo avaliar a eficácia do laser na prevenção de mucosite oral em pacientes com câncer em cabeça e pescoço, com prioridade em cavidade oral e orofaringe, sob tratamento de radioterapia, com ou sem quimioterapia associada, cadastrados em um hospital de referência para atendimento oncológico do nordeste brasileiro.

2. Métodos

Foi realizado um estudo clínico randomizado com pacientes cadastrados em um hospital de referência para atendimento oncológico do nordeste brasileiro, no período compreendido de agosto à outubro de 2015, aprovado pelo comitê de ética pelo parecer de número: 1.184.361 em 04/08/2015, onde avaliou-se a eficácia do laser na prevenção de mucosite oral em pacientes com câncer em cabeça e pescoço, com prioridade em cavidade oral e orofaringe, sob tratamento de radioterapia, com ou sem quimioterapia associada.

Os pacientes selecionados para o estudo foram divididos em dois grupos. O Grupo 1 denominado “estudo”, corresponde aos pacientes que receberam a terapia à laser, a qual foi realizada durante os cinco primeiros dias consecutivos da radioterapia, seguido de uma aplicação semanal até o fim do tratamento. Grupo 2, denominado “controle” foram os pacientes que não receberam a terapia a laser.

Todos estes pacientes foram submetidos a tratamento odontológico previamente a terapia oncológica, avaliação clínica semanal, para acompanhamento e diagnóstico de possíveis alterações orais que pudessem aparecer, desde o primeiro dia da radioterapia até oitavo dia após o fim do tratamento. Durante o acompanhamento foi realizado também a coleta de dados como: sexo, idade, hábitos deletérios (etilismo e tabagismo) e comorbidades (hipertensão e diabetes). Todos estes dados, foram registrados em ficha clínica previamente elaborada.

A seleção dos pacientes foi realizada de acordo com a ordem de atendimento, de forma alternada. Foram incluídos na pesquisa: pacientes maiores de 18 anos, portadores de câncer em região de cabeça e pescoço, priorizando as lesões em cavidade oral e orofaringe, sob tratamento de radioterapia com dose maior ou igual a 60 Gy, associada ou não a quimioterapia e que concordaram em fazer parte da pesquisa, assinando o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

O protocolo proposto e baseado em um já existente porém com adaptações que se adquam a rotina do hospital, com a finalidade de otimização de tempo de aplicação passando após os cinco primeiros dias consecutivos a ser realizado semanalmente [16]. O aparelho de Laser utilizado na pesquisa foi o de baixa potência, do tipo DMC, com comprimento de onda de 600 a 690 nm, Potência de 100 mW, Energia de 2 joules a cada 20 segundos, aplicado durante 20 segundos em cada ponto anatômico, sendo eles: 3 pontos em mucosa jugal direita, 3 pontos em mucosa jugal esquerda, 3 pontos em borda lateral de língua direita, 3 pontos em borda lateral de língua esquerda, 2 pontos no assoalho de boca, 2 pontos em lábio superior, 2 pontos em lábio inferior, 1 pontos em palato duro, 1 ponto em palato mole. A área em que está localizado o tumor, assim como os pontos anatômicos que se encontrarem a menos de 2 cm² dessa área, não recebeu a aplicação. O tempo total de cada aplicação de 400 segundos, sendo realizada pela técnica de contato.

3. Resultados

A amostra inicial foi composta por 30 pacientes, onde 13 foram excluídos da pesquisa devido a óbito, falta de adesão ao tratamento, a interrupções e/ou não conclusão do tratamento oncológico. Ficando a amostra final da pesquisa com 17 pacientes, sendo 7 incluídos no grupo 1 (estudo) e 10 no grupo 2 (controle). Dentre os pacientes incluídos na pesquisa (n=17), observou-se a predominância do sexo masculino, raça parda, com níveis de escolaridade e condições sociais baixos. Já quando analisado a média de idade dos pacientes, observou-se predominância na quinta e sexta décadas de vida.

Um dos fatores analisados foi o nível de higiene oral e a condição dentária dos pacientes, correlacionado com o surgimento da mucosite oral, conforme mostra na tabela 1.

Tabela 1

Apresenta a condição de higiene oral dos pacientes e a estrutura dentária, com relação a presença ou não de dentes, e o desenvolvimento da mucosite oral.

	Desenvolveu Mucosite?		TOTAL
	Não	Sim	
Condição de higiene oral			
Boa	-	2	2
Regular	3	5	8
Ruim	2	5	7
Arcada dentária			
Completa	0	0	0
Parcial	0	7	7
Edêntulo	4	6	10

Outras variáveis analisadas no estudo foi a relação entre os hábitos de tabagismo e etilismo, comorbidades sistêmicas do tipo diabetes e hipertensão e o surgimento da mucosite oral.

Tabela 2

Mostra dados referentes ao uso do álcool e/ou tabaco, assim como a relação entre pacientes diabéticos e hipertensos e o desenvolvimento da mucosite oral.

	Desenvolveu Mucosite?		TOTAL
	Não	Sim	
Tabagismo/ Etilismo			
Não tabagista e/ou não etilista	0	5	5
Tabagista e/ou etilista	4	8	12
Diabetes			
Não	4	10	14
Sim	0	3	3
Hipertensão Arterial Sistêmica			
Não	4	9	13
Sim	0	4	4

Com relação ao diagnóstico histopatológico, a maior prevalência foi o Carcinoma Epidermóide. As localizações mais acometidas foram língua, assoalho e orofaringe. Verificou-se ainda que os pacientes que apresentaram lesões em língua desenvolveram mucosite oral de forma mais precoce, com graus mais elevados e sintomatologia dolorosa elevada. A média do tamanho das lesões foi de 3,5 cm e a média de evolução clínica do tumor foi de 7,5 meses.

Tabela 3

Mostra os estádios dos tumores, o tipo de tratamento oncológico recebido pelos pacientes e a utilização do laser em associação com o surgimento da mucosite oral..

Estádio	Desenvolveu Mucosite?		Total Geral
	Não	Sim	
I	0	1	1
II	2	6	8
III	2	6	8
Quimioterapia / Radioterapia			
Quimioterapia mais Radioterapia	2	10	12
Radioterapia	2	3	5
Aplicação do laser			
Sim		7	7
Não	4	6	10

Quanto ao tipo de tratamento oncológico recebido pelo paciente nota-se que a associação da radioterapia com a quimioterapia apresenta maiores índices de desenvolvimento de mucosite oral. Já a radiação utilizada na radioterapia foi através de acelerados lineares, com uma média de 67 Gy. O tipo da radioterapia foi 90% convencional e 10% do tipo IMRT, sendo uma média de 33 sessões recebidas, para ambos os grupos.

Quanto a utilização do laser de baixa potência, os pacientes que receberam o laser de baixa potência apresentaram lesões menos agressivas quando comparado aos pacientes que não receberam o laser, foi observado também um retardo no início do aparecimento das lesões.

Todas as variáveis acima citadas foram submetidas ao teste Qui Quadrado, com nível de significância de 5% e em seguida ao teste exato de Fisher. No entanto, os valores encontrados não mostraram associação entre o desenvolvimento da mucosite oral e as variáveis da pesquisa.

4. Discussão

A mucosite oral induzida por radioterapia e quimioterapia é considerada como um dos principais efeitos agudos em pacientes submetidos a tratamentos de tumores em região de cabeça e pescoço ^[11]. Essa complicação da terapia antineoplásica acarreta sérios problemas aos pacientes oncológicos, comprometendo a sua qualidade de vida ^[17]. A falta de medidas adequadas de prevenção e tratamento de Mucosite oral à esses pacientes pode causar efeitos devastadores, como infecções oportunistas, febre, hemorragia, dor, disfagia e disgeusia, resultando numa degradação do estado geral do paciente ^[18].

Neste estudo, observou-se que a idade não foi um fator importante para o surgimento e evolução da mucosite oral, o que corrobora com estudo recente na literatura ^[11]. No entanto, ainda existe outras duas vertentes sobre a relação da mucosite oral e a faixa etária mais acometidas. Alguns pesquisadores afirmam que os pacientes mais idosos, apresentam um maior risco para o desenvolvimento da mucosite oral, provavelmente devido à dificuldade de reparação tecidual ^[19]. Contrariamente a esses achados, outros autores apontam que pacientes mais jovens sob radioterapia são mais propensos a desenvolverem mucosite oral, em virtude destes pacientes apresentarem células com altas taxas de atividades mitóticas o que a tornam mais sensíveis a ação da quimioterapia e da radioterapia ^[20].

Neste estudo, os pacientes que tinham uma higiene bucal deficiente apresentaram maiores índices de mucosite, o que levaria a suposição de que a má higiene oral pode está intimamente ligada ao surgimento desse tipo de lesão. Esses achados corroboram com a literatura referente a maioria dos estudos que examina

o uso dos protocolos de cuidados com higiene bucal para a prevenção da mucosite oral ^[21]. Os pacientes com melhores condições estomatológicas desenvolvem mucosite com menor frequência e duração, em comparação com aqueles com higiene oral deficiente ^[22,19]. A boa condição de higiene oral, independente da mucosite oral, pode possibilitar a redução da microbiota bacteriana nos pacientes que estão sob tratamento antineoplásico ^[23]. É válido enfatizar que a condição de higiene oral é um fator relevante para a saúde bucal e sistêmica e primordial na resposta positiva ao tratamento oncológico para o controle da progressão e surgimento da mucosite oral.

Outro ponto analisado na pesquisa é a presença de estrutura dentária. Os pacientes dentados parciais parecem apresentar um índice maior de mucosite oral em comparação com os pacientes edêntulos. Isso pode ser explicado pelo fato de que remanescentes dentários podem atuar como um fator de atrito com a mucosa oral, deixando-a mais susceptível ao trauma e possivelmente mais sensível ao desenvolvimento da mucosite oral. Não foi encontrada na literatura nenhuma discussão sobre essa variável.

No que se refere aos hábitos deletérios como tabagismo e etilismo, foi visto que a maioria dos pacientes cadastrados nesta pesquisa relatou ter o hábito de beber e fumar, concomitantemente ou não, no entanto não foi observado neste estudo que o etilismo e o tabagismo fosse condição predisponente ao surgimento da mucosite oral. Porém, é válido ressaltar que essa variável não apresentou relevância estatística. Pesquisadores apontam que os pacientes etilistas e tabagistas, apresentaram uma taxa maior de mucosite, bem como um aumento em sua severidade, relatam ainda que os pacientes tabagistas apresentam grau de severidade mais elevados, em comparação com os pacientes que não fazem uso do cigarro ^[11].

Nesta pesquisa, todos os pacientes portadores de diabetes e/ou hipertensão arterial, apresentaram mucosite oral. Isso nos leva a pensar que pacientes diabéticos e hipertensos podem possuir maior tendência ao desenvolvimento de mucosite oral. Em harmonia com esse raciocínio, uma pesquisa aborda essa temática e afirma que pacientes diabéticos submetidos à radioterapia e quimioterapia, apresentam predisposição para o desenvolvimento de mucosite de maior gravidade uma vez que já possuem fatores que sensibilizam a mucosa oral ^[20]. Em relação a hipertensão arterial, há estudos que sugere que o aumento da pressão sistólica pode influenciar na reação da pele durante a radioterapia, no entanto não correlaciona a hipertensão como fator de predisposição para mucosite oral ^[24].

Neste estudo o tipo histopatológico mais comum foi o carcinoma epidermóide, o tamanho médio das lesões foi maior que 3 cm, com localização predominante em língua e assoalho, observou-se nesta pesquisa que os pacientes que apresentaram lesões em língua desenvolveram mucosite oral mais precocemente, com graus mais elevados e com alta sintomatologia dolorosa, necessitando de intervenção médica para suspensão temporária da radioterapia. Na literatura não foi encontrado nenhum relato sobre essas variáveis relacionadas à mucosite oral.

Neste estudo observou-se também que os pacientes com estádios mais elevados, do tipo II e III, tiveram maiores índices de desenvolvimento de mucosite oral. Isso pode ter sido motivado pelo fato de que nos estadiamentos mais avançados a área a ser tratada é maior, o que acarreta maior incidência de radiação local, bem como maior dosagem de drogas quimioterápicas e condição imunológica induzida pelo tumor. No entanto, esta análise não foi realizada, mas mereceria buscas mais criteriosas.

Na literatura, vários são os estudos que abordam a correlação do tipo de tratamento oncológico recebido pelo paciente e o surgimento e evolução da mucosite oral. A incidência e severidade da mucosite oral são influenciadas pelo tipo de tratamento antineoplásico administrado e por fatores relacionados aos pacientes,

casos mais graves da mucosite oral são observados durante radioterapia e quimioterapia simultânea [25, 26, 9, 27]. Nessa pesquisa esta relação confirma o que descreve a literatura, já que os maiores índices de mucosite oral foram notados nos pacientes que fizeram radioterapia e quimioterapia concomitante.

Recentemente, pesquisas têm focado nos efeitos da laserterapia de baixa intensidade como uma nova modalidade para o gerenciamento desse problema via efeito de fotobiomodulação. No tecido acometido pela mucosite o laser atua sobre enzimas celulares que aumentam o mecanismo da cadeia oxidativa nas mitocôndrias e resulta em um aumento na produção de trifosfato de adenosina (ATP) [4,28], com os quais produzem espécies reactivas de oxigênio intracelulares[4]. Um fator determinante para o reparo dessas lesões está relacionado ao comprimento de onda que atuam em diferentes níveis de tecido, em particular a luz de 632 a 660 nm trabalha nas camadas superficiais e nos tecidos epiteliais reparando mais rápido lesões de mucosite[29].

Diversos são os estudos nos quais mostram a relevância do uso do laser de baixa potência para a prevenção de mucosite oral nos pacientes que estão em tratamento oncológico de cabeça e pescoço. Em metanálise desenvolvida para mostrar o efeito do laser de baixa potência no controle da mucosite, observou-se forte evidência, no controle, prevenção e redução da sintomatologia desse tipo de lesão [30]. A literatura relata que a laserterapia de baixa potência apresenta redução na severidade das lesões e controle da sintomatologia dolorosa [31]. Ressalta também que o laser foi eficaz na redução da incidência e duração da mucosite oral grave, diminuindo a progressão da MO no sentido de graus mais elevados [32], porém aponta a necessidade de levantamentos mais precisos sobre o tema. Tendências semelhantes foram encontradas em nosso estudo, pois foi observado que o uso do laser de baixa potência foi eficaz no combate da mucosite oral, no que diz respeito ao retardo do início das lesões e também na não evolução da mucosite oral para os graus 3 e 4. Porém, o efeito do laser não preveniu o surgimento da lesão.

5. Conclusão

A terapia com laser tem se mostrado um método eficiente e promissor no retardo e redução da gravidade da mucosite oral, no entanto não foi capaz de inibir o desenvolvimento da lesão. Porém, mais estudos científicos controlados, com amostragens significativas, são necessários para melhor elucidação do assunto e quem sabe reduzir e até coibir o surgimento desta morbidade secundária ao tratamento oncológico, como também promover melhor qualidade de vida a estes pacientes.

Referências

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (Brasil). Estimativa 2016 – Incidência de Câncer no Brasil. INCA, 2016.124. 16
2. Drumond JPN, Armond, JE. Incidência do câncer oral na cidade de São Paulo: Estudo retrospectivo de 6 anos. Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço, 2015.44, 1, 1-6.
3. Freitas, D. A. et al. A saúde oral e a radioterapia de cabeça e pescoço. AMB: Arquivos Catarinenses de Medicina, Santa Catarina. 2011. 40 3, 12-16
4. Fekrazad, R; Chiniforush, N. Oral mucositis prevention and management by therapeutic laser. J Lasers Med Sci; 2014 1-7- 5.
5. Figueiredo, A. L. P; LINS, L; Cattony; A. C. F et al. Laser terapia no controle da mucosite oral: um estudo de metanálise. Rev. Assoc. Med. Bras.2013; 467-474- 59.

6. Carvalho PA, Jaguar GC, Pellizzon AC, et al. Evaluation of low-level laser therapy in the prevention and treatment of radiation-induced mucositis: a double-blind randomized study in head and neck cancer patients. *Oral Oncol* 2011; 47 .1176-81.
7. Sonis, S. T. The Pathobiology of Mucositis. *Nature reviews cancer*. 2004; 277-84-4.
8. Sonis, S. T. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol*, Oxford. 1998. 39-43- 34.
9. Santos PSS, Messaggi AC, Mantesso A, Magalhães MHCG. Mucosite oral: perspectivas atuais na prevenção e tratamento. *RGO*. 2009; 57:339-44.
10. Organização Mundial da Saúde. Classificação dos tumores: tumores de cabeça e pescoço. Genebra: OMS; 2005
11. Holmes, T.S.V. Manuela, G. C. S, I; Danúbia, R.M.N et AL. Factores relacionados con la aparición y e la clasificacion de la mucositis oral inducida por la radiacione. *Rev. Cubana de Estomatol*. 2014; 71 – 79-51.
12. Florentino ACA, Macedo DR, David EF et al .Tratamento da mucosite oral com laser de baixa potência: revisão sistemática de literatura. *Rev. Ciênc. Méd.*, 2015 24,2:85-92.
13. Jadaub, E; bensadoun, R. J. Low-level laser therapy: a standard of supportive care for cancer therapy-induced oral mucositis in head and neck cancer patients? *Lase Therapy* 2012, 21, 4, dec. 2012.
14. Silva GB, Sacono NT, Othon-Leite AF, et al. Effect f low-level laser therapy on inflammatory mediator release during chemotherapy-induced oral mucositis: A randomized preliminary study. *Lasers Med Sci*. 2015; 30.1:11726
15. Henriques, Á. C. G.; Cazal, C.; Castro, J. F. L et al. Ação da laserterapia no processo de proliferação e diferenciação celular: revisão da literatura. *Rev. Col. Bras. Cir*. 2010; 295-302-37.
16. Antunes HS, Herchenhorn D, Small IA, Araújo CM, Viégas CM, Cabral E, et al. Phase III trial of low-level laser therapy to prevent oral mucositis in head and neck cancer patients treated with concurrent chemoradiation. *Radiother Oncol* 2013.
17. Vieira, A. C. F.; LOPES, F. F. Mucosite oral: efeito adverso da terapia antineoplásica. *Ver. de Ciências Médicas e biológicas*, Salvador. 2006 53, 268-274.
18. Ferreira, B.; Silveira, F.M.M.; Orange, F.A. Low-level laser therapy prevents severe oral mucositis in patients submitted to hematopoietic stem cell transplantation: a randomized clinical trial. *Support Care Cancer*. August 2015. 24:1035–1042.
19. Suresh , A.V. S. et al. Risk scoring system for predicting mucositis in patients, of head and neck cancer receiving concurrent chemo radiotherapy. *J Cancer Res Ther*, 2010.6 4-448-51.
20. Santos, R. C. S et al. Mucosite em pacientes portadores de cancer de cabeça e pescoço submetidos à radioquimioterapia. *Rev. Esc. Enferm. USP*. 2011,45; 6.1338-1344.
21. Lalla, RV .et al. Joanne B, Andrei B et al MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*, 2014.120 10.1453-1461.

22. Almeida, P. N. M. et al. Avaliação epidemiológico-clínica da mucosite oral radioinduzida em pacientes com neoplasias malignas na região de cabeça e pescoço. *Rev. Odontol UNESP*, 2009 38. 4, 211-216.
23. Schirmer, E. M.; Ferrari, A.; trindade, L. C. T. Evolução da mucosite oral após intervenção nutricional em pacientes oncológicos no serviço de cuidados paliativos. *Rev. Dor*. 2012 .13.2, 141-146.
24. Turesson I, Nyman J, Holmberg E, Odén A. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Prognostic factors for acute and late skin reactions in , radiotherapy patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996, 36, 5, 1065-1075.
25. Menezes AC, Rosmaninho É, Raposo B, Alencar MJS. Abordagem clínica e terapêutica da mucosite oral induzida por radioterapia e quimioterapia em pacientes com câncer. *Rev. Bras. Odontol*. 2014 , 71: 35-38.
26. Caballero, R., Lagares, T., Garcia, R. et al. Cancer treatment-induced oral mucositis: a critical review. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg*. 2012; 41: 225-38.
27. Elting, L. S.; Cooksley, C.D; Mark S. Chambers et al. Risk outcomes, and costs of radiation-induced oral mucositis among patients with head-and-neck malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007.68.4.1110-1120.
28. Gautam, A.P.; Fernandes, D.J.; Vidyasagar, M.S.; Maiya, A.G.; Nigudgi, S. Effect of low-level laser therapy on patient reported measures of oral mucositis and quality of life in head and neck cancer patients receiving chemoradiotherapy-A randomized controlled trial. *Support. Care Cancer* 2013, 21, 1421–1428.
29. Arbabi-Kalati F, Arbabi-Kalati F, Moridi T. Evaluation of the effect of low level laser on prevention of chemotherapy-induced mucositis. *Acta Medica Iranica* 2013.51(3):157-162.
30. Bjordal J.M.; Bensadoun R.J.; Tuner J.; Frigo L. et al. A systematic review with meta-analysis of the effect of low- level laser therapy LLLT in cancer therapy- induced oral mucositis. *Support Care Cancer*. 2011.19,8, 1069-1077.
31. CLARCKSON, J. E. et al. Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev*, Oxford, 2010. 8.
32. Gautam, A.P.; Fernandes, D.J.; Vidvasagar, M.S.; et al. Low level laser therapy against radiation induced oral mucositis in elderly head and neck cancer patients-a randomized placebo controlled trial. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. March 2015. 144: 51–56.
29. Mei X, Mu TH, Han JJ. Composition and physicochemical properties of dietary fiber extracted from residues of 10 varieties of sweet potato by a sieving method. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2010; 58: 7305–10.
30. Waramboi JG, Dennien S, Gidley MJ, Sopade PA. Characterisation of sweet potato from Papua New Guinea and Australia: Physicochemical, pasting and gelatinisation properties. *Food Chemistry*. 2011; 126: 1759–70.
31. Nascimento KO, Lopes DS, Takeiti CY, Barbosa JL Jr, Barbosa MIMJ. Physicochemical characteristics of tubers from organic sweet potato roots. *Revista Caatinga*. 2015; 28(2): 225 – 34.
32. Cartier A, Woods J, Sismour E, Allen J, Ford E, Githinji L, Xu Y. Physicochemical, nutritional and antioxidant properties of fourteen Virginia-grown sweet potato varieties. *Food Measure*. 2017; 11: 1333-41.

33. Bovell-Benjamin AC. Sweet potato: A review of its past, present, and future role in human nutrition. *Advances in Food and Nutrition Research*. 2007; 52: 1–59.
34. Leonel M, Jackey S, Cereda MP. Processamento industrial de fécula de mandioca e batata doce - um estudo de caso. *Ciência e Tecnologia de Alimentos*. 1998 Ago; 18(3): 343-5.
35. Leonel M, Cereda P. Caracterização Físico-química de algumas tuberosas Amiláceas. *Ciências e Tecnologia de Alimentos*. 2002 Jan; 22(1): 65-69.
36. Teow CC, Truong VD, McFeeters RF, Thompson RL, Pecota KV, Yencho GC. Antioxidant activities, phenolic and b-carotene contents of sweet potato genotypes with varying flesh colours. *Food Chemistry*. 2007; 103: 829–38.
37. Rós AB, Narita N, Hirata ACS. Produtividade de batata-doce e propriedades físicas e químicas de solo em função de adubação orgânica e mineral. *Semina: Ciências Agrárias*. 2014 Jan; 35(1): 205-14.
38. Giuntini EB, Lajolo FM, Menezes EW. Potencial de fibra alimentar em países ibero-americanos: alimentos, produtos e resíduos. *Archivos Latinoamericanos de Nutricion*. 2003; 53 (1): 14-20.