

MUCOSITE ORAL INDUZIDA POR RADIOTERAPIA E QUIMIOTERAPIA

LUÍS MONTEIRO*

RESUMO

Mucosite oral é uma complicação habitual e potencialmente severa provocada pela radioterapia e/ou quimioterapia, geralmente dolorosa, que afecta a qualidade de vida do paciente oncológico, podendo interferir negativamente no seu programa terapêutico. A sua etiopatogenia está relacionada com a inibição do ciclo celular do epitélio da mucosa oral, com consequente necrose e atrofia da mucosa, respectiva resposta inflamatória e eventual ulceração. A mucosite é um factor de risco importante para infecções sistémicas, principalmente em pacientes neutropénicos. Neste artigo são também revistos os vários procedimentos para a prevenção e tratamento da mucosite oral.

Palavras-chave: mucosite oral, prevenção, quimioterapia, radioterapia, tratamento

ABSTRACT

Oral mucositis is a frequent and potentially severe complication of radiotherapy and chemotherapy, usually painful, which affect the patient's quality of life and can interfere in anticancer treatment. The etiopathology of mucositis is related with cell cycle inhibition of oral mucosa epithelium, resulting in necrosis, mucosa atrophy, inflammation, and ulcer formation. mucositis is a important risk factor to systemic infections, particularly in neutropenic patients. The procedures to prevention and treatment of oral mucositis are reviewed too, in this article.

Key-words: oral mucositis, prevention, chemotherapy, radiotherapy, treatment

INTRODUÇÃO

A terapia oncológica tem como objectivo a morte das células neoplásicas, mas atinge também células normais, principalmente aquelas com maior taxa de renovação celular, como as da mucosa oral.

A mucosite oral é uma inflamação da mucosa oral causada pela radioterapia (RT) e/ou quimioterapia (QT). É geralmente uma situação dolorosa, que afecta a qualidade de vida do paciente, desencorajando-o a continuar o tratamento. Pode levar a complicações mais graves, sendo porta de entrada para infecções, até mesmo sistémicas.

A mucosite severa, pode determinar em muitos casos, a redução da RT / QT, ou até a sua suspensão, afectando negativamente o programa terapêutico e o prognóstico do doente oncológico.

ETIOPATOGENIA

A mucosite, processo inflamatório da mucosa, resulta de efeitos lesivos da terapia oncológica. Esta lesa e destrói células interferindo sobre a membrana celular, o DNA e sobre a divisão celular com inibição da divisão e respectiva proliferação e regeneração reparativa epitelial. Ocorre então necrose e atrofia da mucosa, resposta inflamatória e eventual ulceração⁽⁵⁾.

O nosso organismo é constituído por vários tipos de células, umas mais diferenciadas, com poucos ciclos proliferativos, e outras menos diferenciadas ou mesmo indiferenciadas, com maior taxa de divisão celular. O ciclo celular é composto essencialmente por quatro fases; G1, S, G2, e M. Na fase S há duplicação do DNA, e na fase M ocorre a mitose. Todo este ciclo é regulado por proteínas que activam, inibem,

*Médico Dentista Licenciado no ISCS-N

protegem todo o mecanismo de divisão celular. Os agentes anti-neoplásicos actuam ligando-se, muitas vezes, a locais específicos do ciclo, alterando o seu normal funcionamento.

Assim, a sensibilidade aos agentes anti-neoplásicos e à radiação ionizante pode variar, dependendo da taxa de renovação tecidual e da fase em que o ciclo celular se encontra. Por exemplo, o antimetabolito methotrexato é mais efectivo na fase S, enquanto que a daunorubicina e bleomicina são mais efectivos na fase G2⁽⁵⁶⁾. Em estudos usando populações celulares sincronizadas "in vitro", verificou-se que a sensibilidade à radiação era mais evidente durante a fase M, a seguir à fase G2⁽⁴⁶⁾. Deste modo, células como as do epitélio da orofaringe, da mucosa gastrointestinal, e da medula óssea, com uma maior taxa de divisão celular, são mais sensíveis à RT e à QT, que células com menor taxa de divisão celular e com um grau de senescência maior - que explica por um lado, a frequência da mucosite na cavidade oral.

Contudo, o processo de aparecimento da mucosite é porém mais complexo, não se limitando apenas à inibição do ciclo celular das células epiteliais, mas envolvendo uma interacção entre os tecidos da cavidade oral (epitélio, tecido conjuntivo, células sanguíneas, endotélio vascular), estado de saúde oral do indivíduo (tipo de microflora bacteriana, xerostomia, existência de lesões, fracturas, infecções dentárias e periodontais), e do estado de saúde geral que o paciente apresenta (existência de imunossupressão). Em toda esta dinâmica entre os diferentes tecidos, estão citocinas, moléculas chave na regulação e desencadeamento do processo de inflamação da mucosa⁽⁵⁶⁾.

Inicialmente, a RT e/ou a QT provocam a activação de vias de sinalização intracelulares e intercelulares que regulam a expressão de genes de proteínas específicas envolvidas na resposta imune e inflamatória, como as citocinas. Mesmo em doses que não causam lesão significativa nas células, já há libertação de citocinas do epitélio e do tecido conjuntivo. As primeiras alterações ocorrem provavelmente

nas células endoteliais e no tecido conjuntivo. É provável que a formação de radicais livres leve à ruptura do colagénio e fibronectina com a consequente activação de mediadores pró-inflamatórios. As citocinas que estão envolvidas neste processo incluem a Il-1 e o TNF- α ⁽⁵⁸⁾. A histamina, prostaglandinas, e a serotonina, deverão também estar envolvidas. A Il-1 que é libertada pelo endotélio, fibroblastos, e células epiteliais, induz uma resposta inflamatória, aumentando a quimiotaxia, a produção de prostaglandinas, e a permeabilidade vascular. O aumento da expressão de moléculas de aderência como as selectina E, ICAMS-1, integrinas b2(LFA-1), facilita a marginação, o "rolling", e a aderência dos leucócitos ao endotélio vascular, bem como a diapedese e a migração⁽⁶⁶⁾. O TNF- α pode causar lesão celular directa, apoptose e através da estimulação de mais citocinas como a Il-6, Il-1, além de iniciador é um acelerador da mucosite. Sendo assim, esta fase de estimulação da inflamação e o aumento da permeabilidade vascular facilita a injúria da RT e QT sobre o epitélio^(5,56,58).

Passamos então, a uma fase *epitelial* em que os agentes anti-tumorais actuam directamente sobre o epitélio da mucosa oral, causando lesão, resultando na morte celular, seja por necrose ou apoptose. O início da fase epitelial é contínuo com a fase de estimulação inflamatória, aparecendo 5 dias após a administração do fármaco. Por isso manifesta-se o eritema, por um lado pela fina e atrófica camada epitelial e por outra pelo fenómeno de inflamação com o aumento da permeabilidade vascular. A frágil barreira mucosa, agravada pela falta de lubrificação salivar devido à hipossalivação, é assim facilmente destruída com o trauma funcional, levando à ulceração⁽⁵⁶⁾.

A fase *ulcerativa/bacteriológica* começa uma a duas semanas após a administração da terapia e é muitas vezes coincidente com a neutropenia que se verifica na quimioterapia. Devido à ulceração e exposição do tecido conjuntivo com a sua rede de inervação própria, é uma fase bastante dolorosa, complexa, e a que mais afecta o bem estar do paciente^(56,70). A colonização bacteriana do tecido lesado, está facilitada,

nomeadamente pela situação de neutropenia que pode existir, levando a infecções secundárias, e eventualmente serve como fonte de disseminação para infecções sistémicas^(68,64). A flora bacteriana destes pacientes é rica em bactérias Gram-, além das bactérias típicas da cavidade oral^(70,63,65). As endotoxinas (lipopolissacáridos) da parede das bactérias Gram- penetram na camada submucosa e estimulam ainda mais a libertação de citocinas. Pensa-se que activam os histiócitos, células mononucleares, libertando IL-1, TNF- α , e NO (óxido nítrico), amplificando o fenómeno de mucosite⁽²⁹⁾.

Por fim, a mucosa regenera, com proliferação celular, diferenciação, reepitilização, normalização dos glóbulos brancos periféricos e controlo da flora microbiana, processo que se verifica 3 semanas após a administração do fármaco na ausência de infecções secundárias e neutropenia severa.

HISTOPATOLOGIA

Em modelos animais (*Hamsters*), as primeiras observações 24 horas após a administração de uma droga anti-neoplásica, mostram capilares dilatados, um aumento dos elementos celulares no tecido conjuntivo com infiltração perivascular de linfócitos, macrófagos e infiltração de neutrófilos. Ao 14º dia, observa-se epitélio escamoso estratificado, com áreas de paraqueratose, necrose de liquefacção, com áreas de ulceração e destruição epitelial com deposição extensa de fibrina (Fig.1).



Figura 1 – Úlcera com deposição de fibrina e reacção inflamatória. HE x320

A perda da membrana basal expõem o tecido

conjuntivo com a sua rede de terminações nervosas o que contribui para o aumento da dor. Foram observadas colonizações bacterianas em áreas epiteliais necróticas e de tecido conjuntivo degenerado^(25,61).

Com radioterapia a sequência histopatológica é semelhante embora, inicialmente se observe um predomínio de ruptura de fibras de colagénio, destruição das fibras elásticas e musculares, com o inerente processo inflamatório. Alterações vasculares com endartrites (destruição da íntima), são característicos. Numa fase mais adiantada, os tecidos afectados são muitas vezes ocupados por fibras colagénicas, tradução de fibrose tecidual^(5,16).

QUIMIOTERAPIA

A mucosite é uma complicação habitual e potencialmente severa da quimioterapia, com uma frequência de 40% em doses convencionais e cerca de 50% a 76% em regimes intensivos^(5,56,46,31,50). A mucosite pode ser limite tóxico de dose para vários protocolos de tratamento, nomeadamente com o 5 – fluoruracilo.

A mucosite envolve principalmente a mucosa não queratinizada. As áreas mais afectadas são: mucosa bucal, face vestibular dos lábios, palato mole, superfície ventral da língua, pavimento da boca. Começa por se manifestar como eritema que pode ser localizado ou difuso, com descamação e sucessiva atrofia do epitélio oral. Seguidamente pode ocorrer ulceração, acompanhada de dor severa, hemorragias, edema, disfagia, e odinofagia (Fig. 2).



Figura 2 – Mucosite na mucosa jugal

Estas complicações orais podem levar a um desconforto geral, alteração na comunicação, alterações afectivas, anorexia, a uma diminuição de aporte de nutrientes e água, com desidratação, perda de peso, e até mesmo alterações no sono^(65,12). Pode ser necessário o aumento do tempo de hospitalização, com o inerente agravamento económico⁽⁵⁹⁾.

Por outro lado, a mucosite actua como local de infecção secundária e porta de entrada para a flora endógena oral, sejam bactérias Gram+ (*Streptococcus viridans*, *Staphylococcus*), bactérias Gram- (Enterobacteriaceae e Actinobacter), ou fungos (*Candida albicans*)^(44,15). Devido à concomitante situação de neutropenia que muitas vezes se verifica com a mielosupressão induzida pela quimioterapia, a mucosite é um factor de risco importante para infecções sistémicas. Um paciente com mucosite e neutropenia tem um risco relativo de septicemia quatro vezes maior do que indivíduos sem mucosite⁽²⁴⁾. A origem de septicemia pela cavidade oral é de cerca de 25% a 50% em pacientes imunossuprimidos⁽²²⁾. Quase todos os casos de Candidíase sistémica originam-se na cavidade oral.

A mucosite aparece aproximadamente 5 a 10 dias após a administração da droga, com resolução em mais de 90% dos pacientes em 2 a 3 semanas, que coincide com a recuperação das células leucocitárias⁽⁷⁰⁾.

É contudo evidente, que o início, a duração, a frequência e gravidade da mucosite varia, influenciada por vários factores, nomeadamente factores relacionados com o paciente, como sejam a idade, o tipo de tumor, estado nutricional, nível de higiene oral antes e durante o tratamento, e factores ligados à terapia, como o tipo de droga, a dose, e frequência de administração.

Os pacientes jovens desenvolvem mucosite mais frequentemente que os adultos em casos de tumor semelhante e tratamento semelhante, facto provavelmente ligado à taxa de renovação celular. A má higiene oral, infecções periodontais, dentes fracturados com irregularidades, prótese mal adaptadas e irritantes, aumentam a frequência de mucosite^(68,57,19). A

existência de xerostomia e uma baixa contagem de neutrófilos, nomeadamente antes do início do tratamento, está associada ao aumento desta frequência⁽³⁹⁾. Por outro lado, a severidade e extensão da mucosite varia com o tipo de quimioterápico, com a frequência, e dose utilizada. Agentes antineoplásicos como o 5-fluoruracilo, bleomicina, doxorubicina, etoposide, vincristina, vinblastina, taxanos, cisplatina, e methotrexato estão associados a mucosite oral enquanto outros como asparaginase, ou carmustine raramente o estão^(64,31). Pacientes tratados com radioterapia e quimioterapia concomitantemente, têm uma probabilidade aumentada de apresentar mucosite severa^(70,31).

RADIOTERAPIA

Por sua vez, a mucosite radioinduzida apresenta uma frequência que se aproxima dos 100%^(46,64). Ao contrário da QT, a RT sendo localizada à zona do tumor, só tem manifestações a nível oral, quando o seu campo de irradiação inclui a região da cavidade oral. As características etiológicas e clínicas são relativamente semelhantes às observadas com a mucosite provocada pela quimioterapia. Contudo, os efeitos colaterais a longo prazo de doses elevadas de RT são mais evidentes e problemáticos. A irradiação elevada dos tecidos orais, além de provocar os fenómenos habituais de inflamação, e degenerescência tecidual, leva também a uma fibrose progressiva com características de irreversibilidade⁽¹⁹⁾. Pacientes que recebem mais de 60 Gy de radiação ionizante num campo de irradiação que inclui a cavidade oral, geralmente desenvolvem disfunção glandular permanente, com redução do fluxo salivar⁽¹⁴⁾. A fibrose muscular, com trismo muscular e limitação da abertura da cavidade oral, e até mesmo a fibrose de mucosas pode acontecer⁽³⁶⁾. Assim uma xerostomia crónica e acentuada, pode em alguns casos perpetuar graus variáveis de mucosite, mesmo meses após o fim do tratamento radioterápico. Felizmente, na maioria dos casos, a mucosa acaba por recuperar.

PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL

A mucosite oral é em regra uma situação auto-limitada, e sem tratamento efectivo. O médico dentista deve em primeiro lugar, consciencializar o paciente que a mucosite que poderá desenvolver é na maior parte dos casos temporária, e que vai acabar por desaparecer. Todos sabemos como é importante um pensamento positivo por parte do paciente nestes casos.

A existência de saúde oral e de um protocolo de higiene oral rigoroso, intensivo tem demonstrado uma redução significativa da frequência e gravidade da mucosite durante o tratamento anti-neoplásico⁽⁵⁵⁾. Por outro lado, a maioria dos pacientes em más condições orais, com uma má higiene, têm um aumento da frequência de mucosite e complicações orais durante o tratamento⁽⁴⁵⁾. Assim, antes da terapia oncológica começar é importante proceder à eliminação da placa bacteriana, do tártaro, de infecções dentárias e periodontais, eliminar dentes comprometidos sejam por cáries avançadas, fracturas, lesões periapicais, doença periodontal avançada, ou mau posicionamento. O ajuste e correcção de próteses mal adaptadas é fundamental^(36,19). O conhecimento dos campos de irradiação no caso da RT é imprescindível para efectuar os tratamentos dentários necessários, antes da terapia oncológica, assim como durante e após a terapia. As exodontias devem ser realizadas pelo menos duas semanas antes da RT começar, e cerca de 10 dias antes do paciente ficar mielossuprimido no caso da QT^(16,19).

A motivação e instrução de medidas de higiene incluem uma *escovagem* cuidadosa várias vezes ao dia, com escova média ou suave, utilizando uma pasta dentífrica rica em flúor (é necessário ter atenção aos excipientes que contêm), utilização de *fio dentário* (desde que o paciente não se encontre neutropénico—neutrófilos acima de 500/mm³ e plaquetas acima de 30000)⁽⁶⁾, aplicação de moldeiras com *flúor neutro* pelo médico dentista, utilização de gel de *fluoreto de sódio* em moldeiras de vinil

aplicadas pelo paciente diariamente (as moldeiras devem ser confeccionadas antes de iniciar a RT, ou QT)⁽¹⁵⁾. É recomendado também, a utilização de bochechos de soluções com flúor, soluções salinas, bicarbonato de sódio, ou antimicrobianos como a clorhexidina. Estas medidas devem começar pelo menos 1 semana antes do início da terapia anti-neoplásica, de modo a habituar o paciente a executá-las durante todo o tratamento. A utilização de produtos irritantes como o álcool em colutórios, elixires, deve ser evitada, de forma a não iniciar iatrogenicamente uma inflamação da mucosa oral que se agravará durante o tratamento anti-neoplásico.

A *crioterapia* contribui para a prevenção da mucosite, utilizando cubos ou pastilhas de gelo principalmente na quimioterapia, que causando uma vasoconstrição local, diminui a concentração dos agentes quimioterápicos na mucosa oral. Pacientes sob *crioterapia* por um período de 30 minutos, iniciada 5 minutos antes da administração do 5-FU tiveram uma redução aproximadamente de 50 % da frequência de mucosite oral⁽³⁷⁾. Contudo, é importante salientar que muitas vezes tal prática é complicada quando existe um grau elevado de sensibilidade dentária.

Durante a Radioterapia a utilização de *escudos protectores*, em zonas não envolvidas com o tumor, que estão dentro do campo de irradiação, mostra uma redução marcada das complicações da RT na região oral⁽⁴⁷⁾. Moldeiras com revestimento de chumbo devem ser utilizadas sempre que possível, em alguns tipos de cancro da cavidade oral, cujo campo de irradiação atinge as arcadas dentárias.

Durante a Radioterapia e a Quimioterapia a utilização de bochechos contendo anti-microbianos, analgésicos, anti-inflamatórios está amplamente enraizada embora vários estudos mostrem resultado contraditórios.

A *Clorhexidina* (CHD) é um anti-microbiano de largo espectro, com acção sobre bactérias, fungos, reduzindo a placa bacteriana e gengivites. Como anteriormente foi referido, a mucosite está bastante associada à colonização bacteriana, pelo que bochechos de *CHD* a

0.12% tem sido populares na prevenção e tratamento da mucosite oral. Embora existam estudos que mostrem que existe uma redução da frequência e severidade da mucosite oral com o uso da CHD^(40,27), outros há em que observa uma redução dos agentes patogénicos da cavidade oral, nomeadamente *Cândida albicans* mas sem alterações no aparecimento ou na severidade da mucosite oral^(26,22). Curiosamente outro estudo mostra um agravamento da mucosite com desconforto oral, alterações de gosto, pigmentação dentária⁽²⁸⁾. Algumas preparações comerciais devem ser evitadas por conter álcool, substância problemática nestes pacientes.

Uma vez que se verifica uma percentagem elevada de bacilos G- na flora oral destes pacientes⁽⁶⁵⁾, associações contendo anti-microbianos tem vindo a ser estudados de modo a produzir uma descontaminação selectiva. Associações contendo *Polimixina E*, *Tobramicina*, *Anfotericina B* demonstraram uma redução significativa da mucosite oral radioinduzida em pacientes com cancro da cabeça e pescoço, quando comparados com grupos de controle históricos retrospectivos com *bochechos de clorhexidina*, e bochechos placebo num estudo realizado por Spijkervet et al (1991)⁽⁶³⁾. Noutro estudo com uma amostra mais significativa, observou-se uma redução na distribuição da mucosite, da disfagia, e da perda de peso, mas com resultados mais modestos que os obtidos por Spijkervet⁽⁶⁵⁾. Bondi et al (1997), utilizando os mesmos antimicrobianos em pacientes de transplante de medula óssea, verificaram redução da mucosite, mas sem resultados clínicos significativos⁽⁶⁾. Noutro estudo realizado mais recentemente, embora se verifique uma redução da contagem das Bactérias Gram- na flora oral, não houve redução da mucosite radioinduzida⁽⁶⁹⁾. Por outro lado o custo elevado destes antibióticos, também deixam algumas reticências. Por isso mesmo, El Sayed et al (2002), desenvolveram uma associação antibiótica, utilizando pastilhas contendo *Bacitracina*, *Clotrimazol*, e *Gentamicina* (BCoG), mostrando ser uma abordagem pouco dis-

pendiosa e com eficácia no que diz respeito à redução da microflora oportunista da cavidade oral. Contudo os autores não referem quaisquer resultados em relação à redução da mucosite⁽¹³⁾. Apesar de tudo, a utilização de antibióticos de forma profilática não deixa de ter interesse, principalmente em pacientes imunossuprimidos, na prevenção de infecções sistémicas.

Rahn et al (1997), conseguiram uma redução da frequência, gravidade e duração da mucosite oral utilizando solução de *povidona-iodina*⁽⁵¹⁾.

A utilização de corticoides é ainda pouco clara pela falta de estudos randomizados, com grupos controle e com um número significativo de pacientes. Num estudo com 5 pacientes utilizando altas doses de *Bethametasona* verificou-se prevenção total de mucosite oral⁽¹⁾.

Soluções salinas acabam por ser um método de limpeza mecânica da cavidade oral sem efeitos secundários e tão efectivo como outras soluções antimicrobianas como a *clorhexidina*⁽²²⁾.

Quando a mucosite está estabelecida, o seu tratamento adquire um carácter essencialmente paliativo. Procura-se por um lado eliminar a dor, o desconforto, evitar complicações da mucosite e por outro lado, acelerar a regeneração da mucosa.

A higiene oral com escovagem cuidada, utilização de flúor, utilização de fio dentário deve ser mantida, excepto no caso do nível dos neutrófilos for inferior a 200/mm³ e o nº de plaquetas 30000⁽⁶⁾. A escovagem e a manutenção da higiene oral bem executada não está relacionada com o risco de infecções sistémicas⁽¹⁹⁾. Bochechos frequentes com soluções salinas, alteração da dieta, utilização de produtos tópicos protectores, analgésicos, antimicrobianos por via tópica ou sistémica podem ser necessários no tratamento da mucosite instalada.

A manutenção de uma alimentação calórica e saudável é diminuída nestes pacientes pelo desconforto e dor provocada pela mucosite. Assim tentamos por um lado reduzir o contacto entre os alimentos e a mucosa inflamada e por outro evitar alimentos ácidos, picantes, salgados, muito quentes, duros, ou secos. Deve-se dar preferência a alimentos que exijam pouca mastigação, moles, líquidos, fáceis de masti-

gar. Em certos casos a nutrição parentérica é necessária. Hábitos como o tabaco ou álcool devem ser evitados. O acompanhamento do doente por um nutricionista é importante, devendo-se elaborar um regime alimentar que tenha atenção às complicações orais da RT e QT e que deve ser proposto por uma equipe formada por um médico oncologista, um médico dentista, nutricionista e enfermeiro do doente.

O *sucralfato* é um sal de alumínio básico utilizado no tratamento da úlcera péptica. Actua formando uma capa citoprotectora em contacto com as proteínas da zona ulcerada, fomentando a angiogénese e a cicatrização. Vários estudos tem avaliado a eficácia do seu uso na mucosite oral com resultados contraditórios. Se uns mostram uma redução da mucosite oral, ou da sua severidade^(25,9), outros não mostram qualquer diferença na frequência de mucosite oral entre os grupos randomizados^(23,35,8). De qualquer forma verificou-se uma redução da dor na maioria dos estudos^(25,9,23,35,41). O baixo custo e a ausência de efeitos colaterais são factores a salientar.

A utilização tópica de um biofilme adesivo de *hidroxipropil-celulose* (HPC) é uma abordagem similar à anterior nas ulcerações mucosas aliviando a dor, e acelerando a cicatrização. LeVeque em 1992, utilizou este biofilme em associação à *benzocaína* 15% em pacientes tratados com radioterapia ou quimioterapia verificando-se um decréscimo no desconforto oral superior a 3 horas. Por outro lado, 71 % do filme permaneceu ligado à mucosa por um período superior a 3 horas. Complementarmente o *HPC* mostrou in vitro actividade anti-viral nomeadamente contra o vírus Herpes simplex HSV-1^(34,31).

Associações de alguns dos agentes descritos, existem actualmente num gel contendo também PVP-polivinilpirrolidona, hialuronato de sódio. Este tipo de gel funciona como solução tópica formando uma barreira protectora, reduzindo a dor e o desconforto, permitindo uma melhor alimentação. Os resultados clínicos são animadores, embora sejam necessários estudos randomizados controlados, com

amostras significativas.

A *Azelastina*, um potente antihistamínico e anti-oxidante reduz a sintomatologia e a severidade das úlceras aftosas e da doença de Bechets. Num estudo em pacientes tratados com QT e RT nos quais foram administradas *azelastina*, *vitamina C*, *Vitamina E* e *Glutathione*, verificou-se uma redução da mucosite oral embora não clinicamente significativa⁽⁴³⁾.

A *Mesalazina* (ác.-aminosalicílico) é um anti-inflamatório que também mostrou eficácia no tratamento de úlceras aftosas e da doença de Bechets. No tratamento da mucosite oral pode vir a ter alguma utilidade segundo alguns autores⁽⁵²⁾.

A *Benzidamina* é um anti-inflamatório não esteroide, analgésico, anestésico e antimicrobiano. Uma redução significativa da mucosite oral foi verificada em estudos assim como uma redução da dor e desconforto^(32,49,20). Um estudo utilizando *CHX a 0.2% vs Benzidamina a 0.15%* não demonstrou diferenças entre os grupos randomizados quanto à frequência da mucosite oral, além de que 92% dos pacientes utilizando benzidamina sentiram dor, ardor quando utilizavam o bochecho, tendo 50% destes recusado a continuar com a benzidamina⁽⁵³⁾. Já recentemente, um grupo de investigadores como Epstein, Peterson, Silverman e outros, realizaram um estudo randomizado, em que compararam a *benzidamina a 0.15%* com uma solução placebo. O grupo que utilizou benzidamina mostrou uma redução do eritema, de úlceras, e uma reduzida necessidade do uso de analgésicos sistémicos. Os efeitos adversos não foram significativos⁽¹⁸⁾.

A utilização de anestésicos tópicos é uma abordagem na terapêutica da dor, utilizada em casos de mucosite oral grave. A *Lidocaína viscosa a 2%* alivia temporariamente a dor, mas por um curto período de tempo, necessitando assim de aplicações muito frequentes, provocando ardor, reflexo de vômito, alteração de paladar, podendo eventualmente agir sobre o sistema cardiovascular e sistema nervoso central. Em lesões localizadas, a *benzocaína* pode ser uma opção. Contudo estes produtos acabam por não ser bem tolerados pelos pacientes prin-

principalmente pela sensação de anestesia de toda a cavidade oral. Outros anestésicos podem ser utilizados, como a *diclonina*, melhor tolerada pelos pacientes em relação aos anteriores, a *cocaína* a 1% em bochechos ou sprays, que é utilizada nos USA, mesmo com o risco de abuso⁽¹⁷⁾. A *capsaína*, ingrediente activo das malaguetas, reduz temporariamente a dor, induzindo também a reepitelização⁽⁴⁾.

Em casos de mucosites com dor severa, os analgésicos por via sistémica são particularmente importantes. O recurso a agentes opioides como a *codeína*, *morfina*, ou agentes do tipo do *tramadol*, pode ser necessário, mantendo-se o paciente sob um processo de analgesia controlada (PAC).

Novas abordagens na prevenção e tratamento da mucosite utilizam suplementos como vitaminas, por via tópica, nomeadamente a *vitamina E*, um anti-oxidante que inibe os radicais tóxicos do oxigénio, a *tretionina*, um derivado da *vitamina A* que estimula a cicatrização e promove o crescimento epitelial. Ambas as vitaminas têm mostrado resultados promissores⁽⁴⁸⁾. O *beta-caroteno*, um derivado da *vitamina A* administrado sistemicamente, assim como a *glutamina* têm a capacidade de modificar a proliferação da mucosa oral reduzindo a mucosite e a sua severidade em alguns estudos^(11,42).

A *doxepina*, é um antidepressivo tricíclico relacionado com as vias da serotonina, nor-adrenalina, com os receptores da adenosina, além de inibir os receptores H1/H2. Epstein et al (2001), utilizaram um bochecho a 0.5% de *doxepina* em 41 pacientes e verificaram uma redução da intensidade da dor em mais de 50% dos casos, com um alívio superior a 3 horas, com boa tolerância. Contudo falta alargar a amostra clínica e realizar estudos de forma controlada e randomizada para mostrar uma real utilidade da droga face às muitas que já existem⁽²¹⁾.

Como todo o processo inflamatório está mediado por citocinas, várias são as tentativas de as usar na prevenção e tratamento da mucosite oral. Produtos na forma de bochecho ou gel com factor de estimulação de colónias

de granulócitos e macrófagos (*GM-CSF*), factor de crescimento epidérmico (*EGF*), tem mostrado resultados pouco animadores^(30,67). Contudo quando administrados sistemicamente no caso do *G-CSF* e *GM-CSF*, verifica-se um efeito protector da mucosa com redução da mucosite, efeito devido à estimulação das células leucocitárias da medula óssea que estão diminuídas principalmente durante a QT e RT total, e provavelmente pela própria acção destas citocinas na regeneração da mucosa oral^(10,38). Não obstante, são necessários mais estudos para obter resultados com maior significância, para estudar as doses e modo de administração. O problema do custo elevado desta terapia é um factor que desencoraja o seu uso corrente. A *interleucina-11*, uma citocina pleomórfica, estudada in vitro por Sonis e colaboradores, mostrou resultados bastante positivos com redução da frequência, severidade e duração da mucosite, talvez por inibir a apoptose e a expressão de citocinas pró-inflamatórias⁽⁶⁰⁾. Em estudo em pacientes, a utilização da *IL-11* mostrou resultados bastante animadores⁽⁵⁴⁾. O factor de crescimento tumoral beta 3 (*TGF-β3*) tem demonstrado uma eficácia também promissora em estudos animais⁽⁶²⁾.

A amifostina é um citoprotector dos tecidos normais expostos a QT e/ou RT, que tem sido amplamente utilizada seja por via endovenosa ou subcutânea, minutos antes da administração da terapia anti-tumoral. Vários estudos evidenciam uma redução da severidade e duração da mucosite^(33,7). Contudo, alguns casos de intolerância à amifostina foram verificados (vómitos, alteração do metabolismo hepático, eritema generalizado)⁽⁷⁾. Suplementos como a *Leucovorina*, um derivado de folatos, quando administrada sistemicamente conjuntamente com os quimioterápicos, reduz também a toxicidade do methotrexato, do 5-fluoruracilo, diminuindo assim a frequência da mucosite⁽²⁾.

A utilização de Laser de baixa energia como o de Helio-Neon promove uma redução da dor, do edema, da inflamação, e estimula a regeneração, verificando-se uma redução significativa da mucosite⁽³⁾. Contudo a aparelhagem de que necessita é dispendiosa, e limita de alguma

forma o acesso a todos os pacientes.

A *modificação do regime de Quimioterapia ou Radioterapia* pode ter repercussão na mucosa oral. Os vários protocolos de dosagem, frequência de RT e QT devem ser estudados e utilizados de modo a obter o maior efeito antitumoral possível, mas com os menores efeitos colaterais tóxicos. Aliás, sendo a mucosite limite tóxico nomeadamente do 5-FU, os protocolos deveriam atender primariamente a prevenção de complicações orais graves, como mucosite severa, permitindo ao paciente capacidade para receber uma maior dose de QT ou RT, com conseqüente maior taxa de sucesso terapêutico.

CONCLUSÃO

A mucosite oral continua a ser uma complicação frequente da terapêutica oncológica, e limite tóxico de dose de vários protocolos de tratamento. Uma nova compreensão da sua etiopatogenia, com um carácter multifactorial, abriu novos horizontes para investigação de novas terapêuticas. Destas novas abordagens, destacam-se factores de crescimento (GM-CSF; G-CSF), interleucinas (IL-11), vitaminas, utilização de laser de baixa energia, que poderão vir a ter um importante papel num futuro próximo.

Da longa lista de procedimentos que existem actualmente no tratamento da mucosite, poucos são aqueles que geram consenso, na maior parte dos especialistas. Prova disto são os resultados contraditórios de vários estudos que abordam substâncias como anti-sépticos, anti-inflamatórios, etc. Por outro lado, muitos dos estudos existentes não são representativos, não são controlados, ou randomizados, com grande dificuldade na interpretação dos resultados obtidos.

Não existe “elixir milagroso” para o tratamento da mucosite, mas sim um conjunto de medidas que incluem o acompanhamento, a monitorização do paciente, promoção da saúde oral com utilização de flúor em elevadas concentrações, eliminação de focos infecciosos, utilização de escudos protectores durante a RT,

crioterapia, utilização de anti-microbianos, anestésicos locais, analgésicos, entre outros. Não nos podemos esquecer que cada paciente é um caso, sendo necessário adaptar medidas terapêuticas a cada doente.

Mais estudos randomizados bem elaborados, são necessários, nomeadamente sobre protocolos terapêuticos, sobre a eficácia e eficiência dos vários produtos que estão a ser utilizados.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer ao Professor Doutor Oliveira Torres, e ao Dr. Luís Medeiros, pelos conselhos e colaboração prestada.

BIBLIOGRAFIA

1. Abdelaal AS, Barber DS, Fergusson MM. Treatment for irradiation-induced mucositis. *Lancet* 1989;1:97
2. Ackland SP, Scilsky RL. High-dose methotrexate: a critical reappraisal. *J Clin Oncol* 1987;5:2017-31
3. Bensadoun RJ, Franquin JC, Ciais G, Darcourt V, Schubert MM, Viot M, Dejou J, Tardieu C, Benery K, Nguyen TD, Laudoyer Y, Dassonville O, Poissonnet G, Vallicioni J, Thyss A, Hamdi M, Chauvel P, Demard F. Low-energy He/Ne laser in the prevention of radiation-induced mucositis. A multicenter phase III randomized study in patients with head and neck cancer. *Support care Cancer* 1999;7(4):244-52
4. Berger A, Henderson M, Nadoolman W et al. Oral capsaicin provides temporary relief for oral mucositis pain secondary to chemotherapy/radiation therapy. *J Pain Symptom Manage* 1995;10:243-248
5. Berger AM, Kilroy TJ. Oral Complications. In: DeVita V., Hellman S., Rosenberg S, eds. *Cancer – Principles & Practice of Oncology*. 6th ed., vol. 2; Lippincott Williams Wilkes: 2884-2892
6. Bondi E, Baroni C, Prete A, Gatti M, Carrassi A, Lodi G, Porter SR. Local antimicrobial therapy of oral mucositis in paediatric patients undergoing bone marrow Transplantation. *Oral Oncol* 1997; 33:322-6
7. Bourhis J, De-Crevoisier R, Abdulkarim B, Deutsch E, Lusinchi A, Lubinski B, Wibault P, Eschwege F. A randomized study of very accelerated radiotherapy with and without amifostine in head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46(5): 1105-8
8. Carter DL, Hebert ME, Smink K, Leopold KA, Clough RL, Brizel DM. Double blind randomized trial of sucralfate vs placebo during radical radiotherapy for head and neck cancers. *Head and Neck* 1999;21(8):760-6

9. Cengiz M, Ozyar E, Ozturk D, et al. Sucralfate in the prevention of radiation-induced oral mucositis. *J Clin Gastroenterol* 1999;28:40-43
10. Chi KH, Chen WK, Chan WK, Chow KC, Chen SY, Yen SH, Chao JY, Chang CY and Chen KY. Effect of granulocyte-macrophage colony stimulating factor on oral mucositis in neck cancer patients after cisplatin, fluorouracil and leucovorin chemotherapy. *J Clin Oncol* 1995; 13:2620-2628
11. Cockerham MB, Weinberger BB, Lerchie SB. Oral glutamine for the prevention of oral mucositis associated with high-dose paclitaxel and melphalan for autologous bone marrow transplantation. *Ann Pharmacother* 2000;34(3):300-3
12. Dodd MJ, Dibble S, Miaskowski C, Paul S, Cho M, Macphail L, Greenspan D, Shiba G. A comparison of the affective state and quality of life of chemotherapy patients who do and do not develop chemotherapy-induced oral mucositis. *J Pain Symptom Manage* 2001;21(6):498-505
13. El-Sayed S, Epstein J, Minish E, Burns P, Hay J, Lankkanen E. A pilot study evaluating the safety and microbiologic efficacy of an economically viable antimicrobial lozenge in patients with head and neck cancer receiving radiation therapy. *Head and Neck* 2002;24(1):6-15
14. Eneroth CM, Henriksen CO, Jakobsen PA. Effects of fractionated radiotherapy on salivary gland function. *Cancer* 1972;30:1147
15. Epstein JB, Chin EA, Jacobson JJ, Rishiraj B, Le N. The relationships among fluoride, cariogenic oral flora, and salivary flow rate during radiation therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Oral Endod* 1998;86:286-92
16. Epstein JB, Emerton S, Lunn R, Le N, Wong FLW. Pretreatment assessment and dental management of patients with nasopharyngeal carcinoma. *Oral Oncol* 1999;35:33-39
17. Epstein JB, Schubert MM. Oral mucositis in myelosuppressive cancer therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1999; 88(3): 273-6
18. Epstein JB, Silverman SJr, Paggiarino DA, Crockett S, Schubert MM, Senzer NN, Lockhart PB, Gallagher MJ, Peterson DE, Leveque FG. Benzydamine HCL for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis: results from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Cancer* 2001;92(4):875-85
19. Epstein JB, Stevenson-Moore. Periodontal disease and periodontal management in patients with cancer. *Oral Oncol* 2001;37:613-619
20. Epstein JB, Stevenson-Moore P, Jackson S, Mohamed JH, SpinelliJJ. Prevention of oral mucositis in radiation therapy: a controlled study with benzydamine hydrochloride rinse. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:1571-1575
21. Epstein JB, Truelove EL, Oien H, Allison C, Le ND, Epstein MS. Oral topical doxepin rinse: analgesic effect in patients with oral mucosal pain due to cancer therapy. *Oral Oncol* 2001;37:632-637
22. Epstein JB, Vickars L, Spinelli J, Reece D. Efficacy of chlorhexidine and nystatin rinses in prevention of oral complications in leukemia and bone marrow transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;73:682-689
23. Epstein JB, Wong FL. The efficacy of sucralfate suspension in the prevention of oral mucositis due to radiation therapy. *Int J radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28: 693-8
24. Eting LS, Bodey GP, Keefe BH. Septicemia and shock syndrome due to viridans: a case-control study of predisposing factors. *Clinical Infections Diseases* 1992;14:1201-1207
25. Etiz D, Erkal HS, Serin M, Kuçuk B, Hepari A, Elhan AH, Tulunay O, Çakmak A. Clinical and histopathological evaluation of sucralfate in prevention of oral mucositis induced by radiation therapy in patients with head and neck malignancies. *Oral Oncol* 2000;36:116-120
26. Ferretti GA, Ash RC, Brown AT, Parr MD, Romond EH, Lillich TT. Control of oral mucositis and candidiasis in marrow transplantation: a prospective, double-blind trial of chlorhexidine digluconate oral rinse. *Bone Marrow Transplant* 1988;3:483
27. Ferretti AG, Raybould TB, Brown AT, MacDonald JS, Greenwood M, Maruyama Y, Geil J, Lillich TT, Ash RC. Chlorhexidine prophylaxis for chemotherapy and radio-induced stomatitis: a randomized double-blind trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990;69:331-8
28. Foote RL, Loprinzi CL, Frank AR, O Fallon JR, Gulavita S, Tewfik HH, Ryan MA, Earle JM, Novotny P. Randomized trial of a chlorhexidine mouthwash for alleviation of radiation-induced mucositis. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2630-3
29. Gifford GE, Lohmann-Matthes ML. Gamma interferon priming of mouse and human macrophages for induction of tumor necrosis factor by bacterial lipopolysaccharides. *J Natl Cancer Inst* 1987;78:121-124
30. Girdler NM, McGurk M, Aqual S, Prince M. The effect of epidermal growth factor mouthwash on cytotoxic-induced oral ulceration. A phase I clinical trial. *Am J Clin Oncol* 1995;18:403-6
31. Karthaus M, Rosenthal C, Ganser A. Prophylaxis and treatment of chemo- and radiotherapy-induced oral mucositis-are there new strategies?. *Bone Marrow Transplant* 1999;24(10):1095-108
32. Kim JH, Chu FC, Lakshmi V, Honde R. Benzydamine HCL, a new agent for treatment of radiation mucositis of the oropharynx. *Am J Clin Oncol* 1986;9:132-4
33. Koukourakis MI, Kyrias G, Kakolyris S, Kouroussis C, frangiadaki C, Giatromanolaki A, Retalis G, Georgoulas V. Subcutaneous administration of amifodine during fractionated radiotherapy: a random-

- ized phase II study. *J Clin Oncol* 2000;18(11):2226-33
34. LeVeque FG, Parzuchowski JB, Farinacci GC, Redding SW, Rodu B, Johnson JT, Ferreti GA, Eisenberg PD, Zimmer MB. Clinical evaluation of MGI 209, an anesthetic film-forming agent for relief from painful oral ulcers associated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 1992;10:1963-8
 35. Loprinzi CL, Ghosh C, Camoriano J, Sloan J, Steen PD, Michalak JC, Schaefer PL, Novotny PJ, Gerstner JB, White DF, Hatfield AK, Quella SK. Phase III controlled evaluation of sucralfate to alleviate stomatitis in patients receiving fluorouracil-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997
 36. Mackie AM, Epstein JB, Wu JSY, Stevenson-Moore P. Nasopharyngeal carcinoma: the role of the dentist in assessment, early diagnosis and care before and after cancer therapy. *Oral Oncol* 2000;36:397-403
 37. Mahood DJ, Dose AM, Loprinzi CL, Veeder MH, Athmann LM, Therneeau TM, Sorenson JM, Gainey DK, Mailliard JA, Gusa NL, Finck GK, Johnson C, Goldberg RM. Inhibition of fluorouracil-induced stomatitis by oral cryotherapy. *J Clin Oncol* 1991;9:449-52
 38. Mascarin M, Franchin G, Minatel E, Gobitti C, Talamini R, De-Maria D, Trovo MG. The effect of granulocyte colony-stimulating factor on oral mucositis in head and neck cancer patients treated with hyperfractionated radiotherapy. *Oral Oncol* 1999;35(2):203-8
 39. McCarthy GM, Awde JD, Ghandi H, Vincent M, Kocha WI. Risk factors associated with mucositis in cancer patients receiving 5-fluorouracil. *Oral Oncol* 1998;34:484-490
 40. McGaw WT, Belch A. Oral complications of acute leukemia: prophylactic impact of chlorhexidine mouth rinse regimen. *Oral Surg Med Oral Pathol* 1985;60:275-80
 41. Meredith R, Salter M, Kim R, Spenser S, Weppelmann B, Rodu B, Smith J, Lee J. Sucralfate for mucositis: results of a double-blind randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:275-9
 42. Mills EED. The modifying effect of beta-carotene on radiation and chemotherapy-induced oral mucositis. *Br J Cancer* 1988;57:416-7
 43. Osaki T, Ueta E, Yoneda K, Hirota J, Yamamoto T. Prophylaxis of oral mucositis associated with chemoradiotherapy for oral carcinoma by Azelastine hydrochloride with other antioxidants. *Head Neck* 1994;16:331-9
 44. O'Sullivan EA, Duggal MS, Bailey CC, Curzon MEJ, Hart P. Changes in the microflora during cytotoxic chemotherapy in childrens being treated for acute leukemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;76:161-168
 45. Overholser CD jr. Oral care for the cancer patient. In Klastersky J (ed). *Supportive Care*. Marcel Dekker, New York, 1996 Volume No 9 pp 125-146
 46. Parulekar W, Mackenzie R, Bjarnason G, Jordan RCK. Scoring oral mucositis. *Oral Oncol* 1998;34:63-71
 47. Perch SJ, Machtay M, Markiewicz DA, Klingerman MM. Decreased acute toxicity by using midline mucosa-sparing blocks during radiation therapy for carcinoma of the oral cavity, oropharynx, and nasopharynx. *Radiology* 1995;197:863-6
 48. Plevová P. Prevention and treatment of chemotherapy- and radiotherapy- induced oral mucositis: a review. *Oral Oncol* 1999; 35: 453-470
 49. Prada A, Chiesa F. Effects of benzydamine on the oral mucositis during antineoplastic radiotherapy and/or intra-arterial chemotherapy. *Int J Tin Reac* 1987;9:115-9
 50. Raber-Durlacher JE, Weijl NI, Abu-Saris M, de-Koning B, Zwinderman AH, Osanto S. Oral mucositis in patients treated with chemotherapy for solid tumors: a retrospective analysis of 150 cases. 2000;8(5):366-71
 51. Rahn R, Adamietz la, Bottcher HD, Schafer V, Reimer K, Fleischer W. Povidone-iodine to prevent mucositis in patients during antineoplastic radiochemotherapy. *Dermatology* 1997;195(2):57-61
 52. Rymes N, Glick L, Holmes JA. Topical mesalazine in the treatment of chemotherapy and radiotherapy-induced oral mucositis. *Bone Marrow Transplant* 1996;18:484(letter)
 53. Samaranayake LP, Robertson AG, MacFarlane TW, Hunter IP, MacFarlane G, Soutar DS, Tergreson MM. The effect of chlorhexidine and benzydamine mouthwashes on mucositis induced by therapeutic irradiation. *Clin Radiol* 1988;39:291-294
 54. Schwerkoske J, Schwartzberg L, Weaver CH et al. A phase I double masked, placebo-controlled study to evaluate tolerability of Neumega (rhIL-11) to reduce mucositis in patients with solid tumors or lymphoma receiving high dose chemotherapy with autologous peripheral blood stem cell reinfusion. *Proc 35th ASCO, Atlanta, Georgia 1999, ABStr.2256*
 55. Shieh SH, Wang ST, Tsai ST, Tseng CC. Mouth care for nasopharyngeal cancer patients undergoing radiotherapy. *Oral Oncol* 1997;33:36-41
 56. Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of a chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol* 1998; 34: 39-43
 57. Sonis S, Clark J. Prevention and management of oral mucositis induced by antineoplastic therapy. *Oncology* 1991;5:11-1
 58. Sonis S, Edwards L, Lucey C. The biological basis for the attenuation of mucositis: a exemple of interleukin-11. *Leukemia* 1999; 13: 831-834
 59. Sonis ST, Oster G, Fuchs H, Bellm L, Bradford WZ, Edelsberg J, Hayden V, Eilers J, Epstein JB, LeVeque FG, Miller C, Peterson DE, Schubert MM, Spijkervet FK, Horowitz M. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2001;19(8):2201-5

60. Sonis ST, Peterson RL, Edwards LJ, Edwards LJ, Lucey CA, Wang L, Mason L, Login G, Ymankawa M, Moses G, Bouchard P, Hayes LL, Bedrosian C, Dorner AJ. Defining mechanisms of action of interleukin-11 on the progression of radiation-induced oral mucositis in hamsters. *Oral Oncol* 2000;36(4):373-81
61. Sonis S, Tracey C, Shklar G, et al. An animal model for mucositis induced by cancer chemotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990;69:437-443
62. Sonis ST, Van Vugt AG, Brien JP et al. Transforming growth factor-beta 3 mediated modulation of cell cycling and attenuation of 5-fluorouracil induced oral mucositis. *Oral Oncol* 1997;33:47-54
63. Spijkervet FKL, Van Saene HKF, Van Saene JJM, Panders AK, Vermey A, Mehta DM, Fidler V. Effect of selective elimination of the oral flora on mucositis in irradiated head and neck cancer patients. *J Surg Oncol* 1991;46:167-73
64. Symonds RP. Treatment-induced mucositis: an old problem with new remedies. *Br J Cancer* 1998;77(10): 1689-1695
65. Symonds RP, McIlroy P, Khorrami J, Paul J, Pyper E, Alcock SR, McCallum I, Speekenbrink AB, McMurray A, Lindemann E, Thomas M. The reduction of radiation mucositis by a selective decontamination antibiotic pastilles: a placebo-controlled double-blind trial. *Br J Cancer* 1996;74:312-7
66. Torres FO. Biopatologia da inflamação. *Arq Med* 219-228
67. Van-der-Lelie H, Thomas BL, Van-Oers RH, Ek-Post M, Sjamsoedin AS, Van-Dick-Overtom ML, Timmer JG, Von-dem-Borne. Effect of locally applied GM-CSF on oral mucositis after stem cell transplantation: a prospective placebo-controlled double-blind study. *Ann Hematol* 2001;80(3):150
68. Wilkes JD. Prevention and treatment of Oral Mucositis Following Cancer Chemotherapy. *Semin Oncol* 1998; 25(5): 538-551
69. Wijers OB, Levendag PC, Harms ER, Gan-Teng AM, Schmitz PI, Hendriks WD, Wilms EB, Van-der-est H, Visch LL. Mucositis reduction by selective elimination of oral flora in irradiated cancers of the head and neck: a placebo-controlled double-blind randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50(2):343-52
70. Woo SB, Sonis ST, Monopoli MM, Sonis AL. A longitudinal study of oral ulcerative mucositis in bone marrow transplant recipients. *Cancer* 1993;72:161