

Papel do cirurgião dentista frente ao paciente portador de mucosite oral com história de tratamento de câncer por quimioterapia ou radioterapia

The role of the dentist opposite the patient with oral mucositis with a history of cancer treatment by chemotherapy or radiotherapy

Wellington Dorigheito Andrade VIEIRA^I
Maria Inês da Cruz Campos^{II}
Celso Neiva CAMPOS^{III}
Fernando Monteiro AARESTRUP^{IV}
Beatriz Julião Vieira AARESTRUP^V

Correspondência para/Correspondence to:
Beatriz Julião Vieira AARESTRUP
beatrizaaarestrup@gmail.com

RESUMO

A mucosite oral é uma doença caracterizada por lesões ulceradas na mucosa de pacientes submetidos à radioterapia ou quimioterapia. Atualmente, é considerada a mais severa complicação da terapia antitumoral, acometendo de 40 a 80% dos pacientes submetidos à quimioterapia, e quase a totalidade daqueles submetidos à radioterapia na região de cabeça e pescoço. Apesar de não impedir o aparecimento das lesões, medicamentos para tratamento da mucosite oral se fazem necessários para minimizar sua agressividade clínica, melhorando a condição nutricional, a hidratação e a qualidade de vida dos pacientes afetados. Além disso, a prevenção e o controle das úlceras bucais são fundamentais para o prognóstico da doença, uma vez que o estabelecimento de lesões graves pode limitar ou interromper definitivamente o tratamento, comprometendo o controle oncológico. O presente trabalho se propôs a apresentar ao profissional da odontologia uma revisão sobre a doença, suas causas bem como a forma de tratamento para minimizar o sofrimento dos portadores.

Palavras-chave: Mucosite Oral. Prevenção e controle. Terapia. Patologia.

ABSTRACT

Oral mucositis is a disease characterized by ulcerated lesions on the mucosa of patients submitted to radio or chemotherapy. Nowadays, it is considered the most severe complication in anti-tumoral therapy, affecting from 40 to 80% of patients submitted to chemotherapy and almost the totality of those submitted to radiotherapy on the head and neck regions. Despite not avoiding the occurrence of lesions, medications for treatment of oral mucositis are necessary to minimize its clinical aggressiveness, improving nutritional condition, hydration and life quality of affected patients. Furthermore, prevention and control of oral ulcers are fundamental to disease prognosis, since the establishment of acute lesions might limit or completely interrupt treatment, compromising oncological control. The present work proposes to present the Dentistry professional a review on the disease, its causes as well as a way of treatment to minimize patient's suffering.

Keywords: Stomatitis. Prevention and Control. Therapeutics. Pathology.

^IAcadêmico de Odontologia, Bolsista de Iniciação Científica - SUPREMA/JUIZ DE FORA e membro convidado como autor no Centro da Biologia da Reprodução da Universidade Federal de Juiz de Fora Núcleo de Imunopatologia e Imunologia Clínica - Pós Graduação em Saúde da Faculdade de Medicina da UFJF. ^{II}Cirurgiã Dentista, Odontopediatra, Mestre e Doutora em Saúde - Reprodução da Universidade Federal de Juiz de Fora Núcleo de Imunopatologia e Imunologia Clínica - Pós Graduação em Saúde da Faculdade de Medicina da UFJF. ^{III}MD, DDS Endodontia, Universidade Federal de Juiz de Fora/Minas Gerais, Departamento de Clínica Odontológica, Universidade Federal de Juiz de Fora. ^{IV} MD, DDS, PhD Patologia, Universidade Federal de Juiz de Fora/Minas Gerais, Chefe do Laboratório de Imunopatologia e Imunologia Clínica, Universidade Federal de Juiz de Fora. ^VDDS, PhD Patologia, Departamento de Morfologia/Histologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Juiz de Fora.

INTRODUÇÃO

A mucosite oral é um dos principais efeitos colaterais agudos induzidos pelos tratamentos quimio e/ou radioterápico, surgindo a partir da segunda semana de tratamento. É caracterizada por ardência bucal até sintomatologia dolorosa intensa exigindo, em algumas situações, a interrupção do tratamento antineoplásico. Poucos estudos descrevem os aspectos histopatológicos e tratamentos propostos para a mucosite oral e apenas recentemente os mecanismos biológicos começaram a ser desvendados. Embora diversas modalidades terapêuticas sejam indicadas para a prevenção e tratamento desta alteração patológica, não existe consenso sobre o tratamento mais indicado. Uma melhor compreensão dos mecanismos biológicos e da sua histopatologia provavelmente contribuiria para a indicação de terapias mais eficazes na prevenção e manejo desta doença. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão de literatura a fim de discutir tais problemas proporcionando ao profissional da área da odontologia conhecimentos sobre a abordagem do paciente sob este tipo de tratamento.

MATERIAIS E MÉTODOS

Para a elaboração deste trabalho, foi realizada uma pesquisa em base de dados Pubmed, Lilacs e Scielo. Foram selecionados estudos atualizados e de relevância para o tema.

As palavras chaves utilizadas foram: Mucosite Oral, Prevenção, Controle, Terapia e Patologia. E as mesmas traduzidas para a língua inglesa utilizando os Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) da Bireme.

Para o desenvolvimento do tema, os artigos foram separados por relevância e ano de publicação mais atual, excluindo-se artigos que não contribuíam para o tema.

REVISÃO DA LITERATURA

O termo "mucosite" surgiu em 1980 para descrever lesões ulceradas na mucosa bucal de pacientes submetidos à

radioterapia ou quimioterapia. Atualmente, é considerada a mais severa complicação não hematológica da terapia antineoplásica, acometendo 40 a 80% dos pacientes submetidos à quimioterapia e quase a totalidade daqueles submetidos à radioterapia na região de cabeça e pescoço.¹⁻⁴

Nos pacientes tratados com radioterapia, a mucosite é considerada o efeito colateral agudo mais importante em cavidade bucal, enquanto que nos pacientes submetidos a quimioterápicos, a mucosite oral é a causa mais comum de morbidade, sendo mais incidente nos indivíduos com tumores sólidos que receberam quimioterapia mielossupressora. Em todos estes pacientes, a lesão bucal leva a considerável diminuição da qualidade de vida devido a disfagia (dificuldade para se alimentar) de alimentos sólidos e líquidos, disartria (má coordenação dos músculos da fala) e odinofagia (dor ou ardor ao deglutir), além de ser porta de entrada para infecções oportunistas.⁵⁻⁸

O efeito citotóxico dos quimioterápicos sobre a mucosa bucal é discreto nos primeiros dias de tratamento, tornando-se gradualmente mais severo a partir do fim da primeira semana (geralmente por volta de sete a dez dias). Após duas semanas do final do tratamento, há resolução das lesões bucais.^{1,9}

Macroscopicamente, a mucosite oral é inicialmente uma lesão em placa eritematosa que evolui para ulcerações, cuja história natural é influenciada por fatores próprios da cavidade bucal como xerostomia e colonização por microbiota oportunista. Fatores extrínsecos, como a não interrupção do tabagismo e do etilismo durante o tratamento radioterápico e/ou quimioterápico induzem o desenvolvimento de lesões exuberantes e, quando associadas a infecções fúngicas e má higienização bucal, o quadro de mucosite é considerado grave, podendo exigir interrupção parcial ou completa do tratamento antes da conclusão do protocolo planejado, o que influencia o prognóstico tumoral do paciente.^{3,4,10} Destaca-se que aproximadamente 11% dos casos de interrupção e de modificação do regime de tratamento antineoplásico ocorrem devido ao desenvolvimento de mucosite oral grave, sendo necessário o replanejamento do tratamento

e, em algumas situações, a internação do paciente.¹¹ A sintomatologia da mucosite oral varia de ardência bucal a dor intensa, com associação a sangramento espontâneo impedindo a alimentação rotineira e, eventualmente, conduzindo o paciente a caquexia e a nutrição parenteral através de sondas nasogástricas.^{5,12} Destaca-se que a dor é um componente significativo na mucosite oral contribuindo para a diminuição da qualidade de vida dos pacientes com câncer.¹³

Do ponto de vista histopatológico, a lesão eritematosa da mucosa bucal caracteriza-se pela atrofia, associada à reação inflamatória na lâmina própria. Com a persistência do agente desencadeador no caso, a ação secundária do medicamento quimioterápico e/ou radioterápico, há ulceração em pontos isolados que terminam por confluir a lesões profundas maiores.¹³

Através de um grande número de observações clínicas e experimentais, Sonis⁷ (1998) propôs que a estômato-toxicidade dos medicamentos empregados leva ao desenvolvimento fisiopatológico complexo da mucosite oral, que teria sua história natural em quatro fases biológicas: fase inicial, vascular ou inflamatória, epitelial, de ulceração e de cicatrização. Lima et al.¹⁴ (2004) e Stringer¹⁵ (2013) relataram que esta última fase está associada à normalização do número de leucócitos circulantes e consequente controle da microbiota bucal.

Posteriormente, a mucosite oral teve sua história natural relatada em cinco fases descrita pela Organização Mundial de Saúde (WHO grade).^{8,11}

1. Fase inflamatória – fase inicial, vascular ou epitelial: ocorre devido ao efeito direto do medicamento quimioterápico que estimula a liberação de mediadores químicos por neutrófilos e de IL-1 precocemente por macrófagos e linfócitos; estas citocinas pró-inflamatórias desencadeiam resposta inflamatória rápida resultando no aumento da permeabilidade vascular no tecido conjuntivo subepitelial.¹⁴ Uma reação inflamatória aguda ocorrerá promovendo a diapedese predominante de neutrófilos que liberam mediadores vasoativos e quimiotáticos. Esta fase epitelial é a mais bem documentada, especificamente por aqueles agentes que são conhecidos por impactar

a divisão celular do epitélio da mucosa oral e inicia seu desenvolvimento por volta de quatro a cinco dias após o início da administração quimioterápica. Esta fase pode ser mais longa em termos de produção de lesões ulcerativa.

2. Fase de potencialização: liberação e ativação de fatores de crescimento que controlam a transcrição do DNA celular; citocinas dos queratinócitos, do endotélio e provenientes de células da lâmina própria potencializam o dano celular; concomitantemente, drogas quimioterápicas e radiação ativam enzimas que aumentam a apoptose (morte programada das células).

3. Fase de amplificação e de sinalização: predomínio de citocinas pró-inflamatórias que tem a capacidade de regular os fatores de transcrição; os níveis de alguns produtos produzidos pelas células estão aumentados na lâmina própria potencializando o dano celular, além de amplificar a ação dos fatores de transcrição.

4. Fase de ulceração: a integridade da mucosa é quebrada e terminações nervosas são expostas trazendo dor significativa ao paciente; haverá colonização da superfície ulcerada pela microflora bucal com liberação de toxinas para dentro dos tecidos com consequente liberação de citocinas adicionais que causam mais danos aos tecidos levando à diminuição do número de neutrófilos nos pacientes. Bactérias podem ainda invadir a lâmina própria, penetrar nas paredes vasculares e produzir bacteremia ou sepse. Esta fase da mucosite é responsável pela diminuição na saúde do paciente além de gastos excessivos associados com a doença.

5. Fase de cura: resolução da lesão onde há o controle da microflora, diminuição gradativa da reação inflamatória e predomínio dos estímulos de reparo, com formação de tecido de granulação. A fase de cura é caracterizada pela remissão das lesões e, histopatologicamente, se associa à proliferação e diferenciação celular local; os eventos finais culminam com o restabelecimento hemodinâmico periférico e controle da flora bacteriana bucal.¹⁰

O controle da mucosite oral tem sido foco de vários estudos, destacando o aspecto de que seu tratamento permitiria doses terapêuticas mais agressivas para a efetividade do tratamento oncológico aumentando a

sobrevida dos pacientes^(3,11).

Dada sua alta incidência e importância clínica no prognóstico do paciente, estudos vêm sendo realizados para o controle da mucosite, especialmente no que se refere ao tratamento e prevenção.^{10,15-18}

Devido à sintomatologia dolorosa da mucosite e sua repercussão na qualidade de vida dos pacientes, o uso de anestésicos locais e analgésicos é mencionado por alguns autores.¹⁶⁻¹⁹

Além dos benefícios locais do tratamento da mucosite oral, o mesmo se faz necessário para melhorar a condição nutricional, a hidratação e a qualidade de vida dos pacientes afetados. Além disso, sua prevenção e controle são fundamentais para o prognóstico oncológico, uma vez que o estabelecimento de lesões graves pode limitar ou interromper definitivamente o tratamento, comprometendo o controle do tumor.¹⁴

A leucopenia secundária à quimioterapia é considerada uma das principais causas de descontinuidade do tratamento antineoplásico ressaltando, assim, a necessidade de monitoramento da imunocompetência por hemograma completo durante a realização da terapia.^{17,20}

A quimioterapia é o tratamento padrão para câncer e a leucopenia é o efeito colateral mais comum, estando relacionada diretamente com a sobrevivência do paciente.²¹

Destaca-se que diversos estudos abordam a influência da quimioterapia experimental induzida sobre a contagem total de leucócitos e estabelecimento da caquexia.^{9,17,21}

Cuidados bucais prévios à quimioterapia ou radioterapia

Com a intenção de minimizar as consequências da mucosite no paciente portador de câncer submetido a tratamento quimioterápico, diversos protocolos de higiene bucal são intensivamente aplicados e envolvem tratamento das lesões cariosas e manutenção da higienização. O objetivo principal destes programas é a redução da atividade metabólica da microflora bucal para

prevenir ou reduzir o desconforto associado com mucosite oral.^{1,2,5,17} A redução da quantidade de microrganismos objetiva a diminuição da probabilidade de aparecimento de infecção secundária às lesões primárias o que levaria a uma infecção das lesões presentes na boca.²²

Em 2007, Keefe et al²³ realizaram uma revisão de literatura publicada entre janeiro de 2002 e maio de 2005 elaborando um consenso baseado no critério da American Society of Clinical Oncology (Sociedade Americana de Clínica Oncológica). Diante dos dados observados, os autores elaboraram um guia de cuidados bucais com o objetivo de diminuir as consequências negativas na cavidade bucal causadas pelos tratamentos radio e/ou quimioterápicos.

Posteriormente, novos protocolos foram surgindo com o objetivo de minimizar os problemas causados pelos tratamentos quimio ou radioterápicos. É aconselhável que um exame da cavidade oral seja realizado antes do início da terapia para câncer. Um programa de cuidados preventivos orais deverá ser seguido para diminuir a incidência de complicações oriundas do tratamento quimioterápico. O protocolo pré-quimioterapia deve incluir raspagem radicular e profilaxia das coroas, tratamento das lesões cariosas, além de tratamento endodôntico, se necessário. Restaurações dentárias defeituosas, dentes fraturados ou próteses dentárias mal adaptadas podem contribuir para a exacerbação de tais lesões.²⁴ Em casos de patologias odontológicas severas, a extração dentária deverá ser considerada. O tratamento periodontal preliminar também é indicado para eliminar potenciais locais de infecção já que a doença periodontal crônica está associada com um crescente número de microrganismos nas bolsas periodontais.^{16,24}

Em caso de exodontias durante o tratamento, é necessário o controle da neutropenia (diminuição do número de neutrófilos chegando entre 500 a 1000/microL) e uma profilaxia antibiótica para promover uma cobertura apropriada para microrganismos Gram-positivos e anaeróbios.²⁴

Tratamentos para a mucosite oral

Há diversas opções de tratamento para a mucosite oral

que incluem a crioterapia, o emprego de lasers do tipo Helio-neon e a construção de campos de radiação para proteger tecidos orais envolvidos durante a radiação. Também são recomendados uma variedade de bochechos com atividades anti-inflamatória, anestésica, analgésica, antipirética e antimicrobiana. Métodos farmacológicos de aplicação sistêmica como a pentoxifilina, talidomida e sinvastatina têm demonstrado correlação com desenvolvimento e severidade de todas as complicações relatadas em transplantes. Estas drogas têm mostrado reduzir a frequência e severidade das maiores complicações incluindo mucosite oral em trabalhos clínicos.¹⁸

Trabalho utilizando hidrogel contendo L-glutamina aplicado com cotonete na região intra-oral demonstrou ser eficaz na diminuição da sensibilidade de lesões inflamatórias.²⁵

A crioterapia é uma prática muito indicada para alívio das lesões causadas pela mucosite. O ato de chupar pequenos cubos de gelo, fazendo-os circular por toda a boca, por cerca de 30 minutos, oferece alívio para as lesões presentes além de prevenir que surjam novas lesões.^{8,26}

Uma inovação medicamentosa, a palifermina, apresentou capacidade de estimular a proliferação e diferenciação das células epiteliais da boca e do trato gastrointestinal. Os benefícios apresentados pelo uso profilático do medicamento necessitam de mais estudos para demonstrar a evidência da eficácia, uma vez que a literatura ainda é insuficiente. Seu alto custo é outro motivo que dificulta sua indicação como forma de prevenção da mucosite bucal.²⁷⁻²⁸

A laserterapia com um laser Helio-neon, que utiliza laser de baixa intensidade, é indicado como pré-tratamento para reduzir a severidade da mucosite em pacientes submetidos à quimioterapia. Como este tipo de tratamento requer equipamentos de alto custo e operadores especializados, seu uso é limitado e restrito a poucos pacientes.^{17,18,29,30}

O uso de clorexidina, peróxido de hidrogênio, fosfato de cálcio ou alopurinol na forma de bochechos são opções apontadas na literatura, contudo não fornecem

comprovação científica de sua eficácia.¹

Uma dieta que limita certos tipos de alimentos pode ajudar na diminuição da sintomatologia dolorosa das lesões causadas pela mucosite. Alimentos ácidos, salgados ou quentes devem ser evitados.³⁰

Um dos produtos disponíveis no mercado mais populares, que promove uma barreira física sobre a superfície da mucosa afetada, e protege do efeito de alimentos sólidos, líquidos e até saliva é o agente para cobertura da mucosa oral. Entre eles temos o Gelclair em Orabase que é uma pomada aderente à mucosa que contém maltodextrina e hialuronidase sódica, sem álcool ou agente anestésico.⁵

CONCLUSÃO

As neoplasias malignas representam a segunda causa de morte por doença no mundo e, dentre os pacientes diagnosticados com algum tipo de câncer, 70% receberão quimioterapia no decorrer do tratamento. Diante desta grande indicação, a busca por terapias antioncológicas cada vez mais específicas associadas a menos efeitos colaterais vêm despertando a atenção de pesquisadores em vários países. Várias são as sequelas deste tipo de tratamento: diminuição do número de leucócitos circulantes, dificuldade na fala, dificuldade de deglutição e aparecimento de lesões ulceradas na boca e no trato gastrointestinal. Assim sendo, antes que o paciente se submeta a este tipo de tratamento, é importante a realização de uma avaliação clínica com um profissional da odontologia. Além da profilaxia profissional regular, alguns outros procedimentos são necessários com o intuito de minimizar áreas de atrito sobre as mucosas da cavidade bucal. É necessário que o cirurgião dentista remova dentes fraturados, cálculos gengivais, promova a saúde bucal através da confecção de restaurações em dentes cariados ou fraturados. O acompanhamento ainda se faz necessário durante todo o tratamento oncológico orientando sobre a higienização e prevenção de lesões ulceradas através da ingestão de uma alimentação saudável durante todo o processo.

A mucosite oral é considerada uma consequência

dolorosa do tratamento quimio e/ou radioterápico para câncer. Quase 90% dos pacientes que se submetem a este tipo de tratamento podem desenvolver este tipo de seqüela. É importante que o profissional da Odontologia saiba como intervir para ajudar evitando a interrupção do tratamento antineoplásico. Medidas preventivas podem ajudar a minimizar sua sintomatologia, entretanto mais trabalhos são necessários com o objetivo de prevenir as lesões antes do início do tratamento. O dentista pode ajudar seu paciente através da instrução de higiene bucal e da realização de pequenos tratamentos odontológicos previamente ao início da quimioterapia ou radioterapia.

REFERÊNCIAS

1. Dodd MJ, Dibble SL, Miaskowski C, Masphall L, Greenspan D, Paul SM. Randomized clinical trial of the effectiveness of 3 commonly used mouthwashes to treat chemotherapy-induced mucosites. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000; 90(1):39-47.
2. El-Housseiny AA, Saleh SM, El-Masry AA, Allam AA. The effectiveness of vitamin E in the treatment of oral mucosites in children receiving chemotherapy. *J Clin Pediatr Dent.* 2007; 31(3):167-70.
3. Negrin RS, Bedard JF, Toljanic JA. Oral toxicity associated with chemotherapy. UpToDate [Internet]. 2012 [citado 2012 Set 14]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/oral-toxicity-associated-with-chemotherapy>.
4. Sonis ST. Pathobiology of mucositis. *Semin Oncol Nurs.* 2004;20(1):11-5.
5. Barber C, Powell R, Ellis SA, Hewett J. Comparing pain control and ability to eat and drink with standard therapy vs Gelclair: a preliminary, double center, randomized controlled trial on patients with radiotherapy-induced oral mucosites. *Support Care Cancer.* 2007; 15(4):427-40.
6. Sonis ST. Efficacy of palifermin (keratinocyte growth factor-1) in the amelioration of oral mucositis. *Core Evid.* 2010; 4:199-205.
7. Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol.* 1998;34(1):39-43.
8. Steinmann D, Eilers V, Beynenson D, Buhck H, Fink M. Effect of Traumeel S on pain and discomfort in radiation-induced oral mucosites: a preliminary observational study. *Altern Ther Health Med.* 2012;18(4):12-8.
9. Fekrazad R, Chiniforush N. Oral mucositis prevention and management by therapeutic laser in head and neck cancers. *J Lasers Med Sci.* 2014;5(1):1-7.
10. Yeoh AS, Gibson RJ, Yeoh EE, Bowen JM, Stringer AM, Giam KA, et al. A novel animal model to investigate fractionated radiotherapy-induced alimentary mucosites: the role of apoptosis, p53, nuclear factor-kappaB, COX-1, and COX-2. *Mol Cancer Ther.* 2007;6(8):2319-27.
11. Lalla RV, Sonis ST, Peterson DE. Management of oral mucosites in patients with cancer. *Dent Clin North Am.* 2008; 52(1):61-8.
12. Azevedo IM, Kumakura HS, Alloufa SL, Mourão TS, Souza PM, Carvalho MDF, et al. Effect of simvastatin in attenuation of mucositis induced by methotrexate in rats. *J Surg Clin Res.* 2010;1(1):22-32
13. Lima V, Vidal FDP, Rocha FAC, Brito GAC, Ribeiro RA. Effects of TNF – inhibitors pentoxifylline and thalidomide on the alveolar bone loss in short-term experimental periodontal disease in rats. *J Periodontol.* 2004;75(1):162-8.
14. Stringer AM. Interaction between host cells and microbes in chemotherapy-induced mucosites. *Nutrients.* 2013;5(5):1488-99.
15. Silverman S J. Diagnosis and management of oral mucositis. *J Support Oncol.* 2007;5(2 Suppl 1):13-21.
16. Campos MIC, Vieira WDA, Campos CN, Aarestrup FM, Aarestrup BVJ. Atorvastatin and trans-caryophyllene for

the prevention of leukopenia in an experimental chemotherapy model in Wistar rats. *Mol Clin Oncol*. 2015;3(4):825-828.

17. Kuhn A, Porto FA, Miraglia P, Brunetto AL. Low-level infrared laser therapy in chemotherapy-induced oral mucosites: a randomized placebo-controlled trial in children. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009;31(1):33-7.

18. Migliorati C, Hewson I, Lalla RV, Antunes HS, Estilo CL, Hodgson B, et al. Systematic review of laser and other light therapy for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013;21(1):333-41..

19. Roopashri G, Jayanthi K. Radiotherapy and chemotherapy induced oral mucosites – prevention and current therapeutic modalities. *Indian J Dental Advancements*. 2010; 2(2):174-9.

20. Sonis ST. New thoughts on the initiation of mucositis. *Oral Dis*. 2010;16(7):597-600.

21. Liu W, Zhang CC, Li K. Prognostic value of chemo-therapy induced leukopenia in small cell lung cancer. *Cancer Biol Med*. 2013; 10(2): 92 8.

22. Alvariño-Martín C, Sarrión-Pérez MG. Prevention and treatment of oral mucositis in patients receiving chemotherapy. *J Clin Exp Dent*. 2014; 6(1):74-80.

23. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, Sonis ST, Epstein JB, Raber-Durlacher JE, et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucosites. *Cancer*. 2007; 109: 820-31.

24. Campos MIC, Campos CN, Aaerstrup FM, AaerstrupBVJ. Oral mucositis in cancer treatment: Natural history, prevention and treatment (Review). *Mol Clin Oncol*. 2014; 2(3):337-40.

25. Jain P, Keservani RK, Dahima R. In-vivo characterization of hydrogel for treatment of chemo-radiotherapy induced oral mucosites. *Pharmacol Online*. 2010; 1:1016-25.

26. Peterson DE, Ohrn K, Bowen J, Fliedner M, Lees J, Loprinzi C, et al. Systematic review of oral cryotherapy for management of oral mucositis caused by cancer therapy. *Support Care Cancer*. 2013;21(1):327-32.

27. LI E, Trovato JA. New developments in management of oral mucositis in patients with head and neck cancer or receiving targeted anticancer therapies. *Am J Health Syst Pharm*. 2012;69(12):1031-7.

28. Raber-Durlacher JE, Von Bultzingslowen I, Logan RM, Bowen J, Al-Azri AR, Everaus H, et al. Systematic review of cytokines and growth factors for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013;21(1):343-55.

29. Siddiqui MA, Wellington K. Palifermin: in myelotoxic therapy-induced oral mucositis. *Drugs*. 2005; 65(15):2139-49.

30. GautamAP, FernandesDJ, VidyasagarMS, MaiyaAG, VadhiraBM. Low level laser therapy for concurrent chemoradiotherapy induced oral mucosites in head and neck cancer patients – a triple blinded randomized controlled trial. *Radiother Oncol*. 2012;104(3):349-54.

Recebido em: 24 ago. 2015

Aprovado em: 19 ago. 2016