

Mucosite oral: perspectivas atuais na prevenção e tratamento

Oral mucositis: recent perspectives on prevention and treatment

Paulo Sérgio da Silva SANTOS¹

Ana Cristina MESSAGGI²

Andrea MANTESSO¹

Marina Helena Cury Gallotini de MAGALHÃES¹

RESUMO

A mucosite oral é resultante de toxicidade e um dos efeitos colaterais mais comuns da radioterapia e da quimioterapia, no tratamento oncológico e para o transplante de células tronco hematopoiéticas. Clinicamente estas alterações se caracterizam por atrofia epitelial, edema, eritema e pelo aparecimento de ulcerações, que podem acometer toda a mucosa bucal, gerando dor e desconforto, prejudicando a fala, a deglutição e a alimentação. Além da importante sintomatologia, as ulcerações aumentam o risco de infecção local e sistêmica, comprometem a função oral e interferem no tratamento antineoplásico, podendo levar à sua interrupção. O diagnóstico, prevenção e estratégias terapêuticas de suporte à mucosite oral são de competência do cirurgião-dentista. Através de análise crítica da literatura, o presente trabalho busca apresentar a mucosite oral, sua etiopatogenia, características clínicas e tratamentos propostos nos dias atuais para a sua resolução ou controle, destacando a importância da atuação do cirurgião-dentista no manejo desta entidade.

Termos de indexação: assistência odontológica para doentes crônicos; estomatite; oncologia; quimioterapia.

ABSTRACT

Oral mucositis is a result of toxicity and one of the most common side effects of radiotherapy and chemotherapy in cancer treatment and in hematopoietic stem cell transplantation. Clinically these changes are characterized by epithelial atrophy, edema, erythema and the appearance of ulcerations that can affect the entire oral mucosa, causing pain and discomfort, impairing speech, and swallowing food. In addition to the major symptoms, the ulcers increase the risk of local and systemic infection, compromising function and interfering with oral antineoplastic treatment and may lead to it being discontinued. The diagnosis, prevention and therapeutic strategies in providing support in cases of oral mucositis are the dentist's responsibility. Through critical analysis of literature, the aim of this article is to present oral mucositis, its pathogenesis, clinical features and treatments offered today to address or control the condition, highlighting the importance of dentists' role in its management.

Indexing terms: dental care for chronically ill; stomatitis; medical oncology; drug therapy.

INTRODUÇÃO

A mucosite oral é uma sequela do tratamento citoreduutivo induzido por radioterapia e/ou quimioterapia, sendo a causa mais comum de dor oral durante o tratamento antineoplásico e a complicação mais comum em pacientes submetidos a transplante de medula óssea^{1,2}. Recentemente, alguns autores têm proposto o termo “mucosite do trato alimentar”, em substituição ao termo mucosite oral. Isto porque as alterações bucais constituem apenas parte de um grupo de alterações que ocorrem em todo o trato gastrointestinal. Desta forma, a terminologia proposta retrataria melhor as características dessa alteração³.

Os sinais e os sintomas iniciais da mucosite oral incluem eritema, edema, sensação de ardência, e sensibilidade aumentada a alimentos quentes ou ácidos. Cursa com

ulcerações dolorosas recobertas por exsudato fibrinoso (pseudomembrana)⁴ de coloração esbranquiçada ou opalescente. Essas úlceras podem ser múltiplas e extensas, levando à má nutrição e à desidratação⁵. Além da importante sintomatologia, as ulcerações aumentam o risco de infecção local e sistêmica, comprometem a função oral e interferem no tratamento antineoplásico, podendo levar à sua interrupção, o que compromete a sobrevida do paciente⁵.

Recentemente, Sonis et al.⁶ descreveram a mucosite como um processo biológico complexo, que pode ser dividido em cinco fases sequenciais: iniciação; sinalização; amplificação; ulceração e cicatrização. A iniciação é a fase assintomática em que ocorre lesão direta no DNA das células basais do epitélio e o aparecimento de radicais oxidativos. Na sinalização, enzimas podem ser ativadas diretamente pela radio e quimioterapia ou indiretamente pelos radicais oxidativos formados na fase anterior, induzindo a apoptose. Na

¹ Universidade de São Paulo, Departamento de Patologia Bucal, Faculdade de Odontologia. Av. Prof. Lineu Prestes, 2227, Cidade Universitária, 05508-000, São Paulo, SP, Brasil. Correspondência para / Correspondence to: PSS SANTOS. E-mail: <paulosss@usp.br>.

² Universidade Paulista, Faculdade de Odontologia. Campinas, SP, Brasil.

fase de amplificação ocorre uma série de ciclos retroalimentados, aumentando ainda mais a injúria celular, em virtude da produção exacerbada de citocinas inflamatórias. A fase ulcerativa caracteriza-se pela perda da integridade da mucosa, promovendo porta de entrada para bactérias, fungos e vírus, acompanhada de sintomatologia dolorosa. Na fase de cicatrização, observa-se proliferação, diferenciação e migração das células epiteliais, e restauração da integridade da mucosa (Figura 1).

Existem várias classificações usadas para graduar a gravidade da mucosite, para avaliar a sua incidência e para auxiliar na escolha do tratamento adequado. O Quadro 1 traz as classificações propostas pela Organização Mundial de Saúde, pela *Radiation Therapy Oncology*

Quando causada pela quimioterapia, a mucosite oral se manifesta mais frequentemente associada a agentes farmacológicos específicos, tais como o Metotrexato, 5-fluorouracil, Bleomicina, Doxorubicina, Cisplatina, Vinblastina e Vincristina. Essas drogas produzem toxicidade direta de alguns de seus antimitóticos, e outros agentes sintéticos como hidroxirúria e hidrocloreto de procarbazona, que levam à degeneração glandular, alterações no colágeno e à displasia epitelial⁷⁻⁹.

O mecanismo do estabelecimento da mucosite por radiação é semelhante ao da mucosite por quimioterapia, embora dependa de múltiplos fatores como tipo de radiação, volume de tecido irradiado, doses diárias e totais, esquema de fracionamento; e ainda fatores relacionados ao paciente como idade, hábitos e condição clínica⁵.

Assim como na quimioterapia, a mucosite oral decorrente da radioterapia também constitui um fator limitador para esse tratamento antineoplásico^{6,10}. A dor causada pelas úlceras costuma ser grave, e o quadro geral causa um aumento significativo da morbidade e mortalidade dos pacientes, com a necessidade de intensa terapia com analgésicos e, por vezes, nutrição por via enteral ou parenteral. Independente da causa, a mucosite pode levar a modificações no tratamento sistêmico e até à suspensão da terapia do câncer, com impacto direto na sobrevivência do paciente^{6,10-11}, além de prolongar o tempo de internação hospitalar, elevando os custos do tratamento^{2,8,12}.

A mucosite oral também ocorre após o transplante de medula óssea, uma vez que o regime mieloablativo, adotado para se receber o transplante, pode ser o quimioterápico e/ou o radioterápico. O mecanismo do estabelecimento da mucosite, nesse caso, é o mesmo descrito anteriormente para a quimioterapia e radioterapia.

A condição dental, o desequilíbrio da microbiota oral, causada por acúmulo de biofilme ou problemas periodontais, o consumo de bebidas alcoólicas e o fumo, são fatores que interferem na progressão da mucosite⁶.

Uma vez instalada, o tratamento da mucosite é sintomático e dependerá do seu grau de gravidade. A conduta recomendada pela Organização Mundial da Saúde tem sido

seguida pela maioria das Instituições Brasileiras, Americanas e Europeias. Sugere-se desde o uso de analgésicos tópicos até o uso de opióides, de acordo com a dor e gravidade da mucosite^{5,13}.

Os anestésicos tópicos podem minimizar a dor temporariamente, em casos de mucosite de pouca gravidade (graus 1 e 2)^{2,13}. A anestesia tópica é uma escolha óbvia para uma ação paliativa da dor pela mucosite, e com mínimas consequências sistêmicas. Os agentes mais utilizados são a lidocaína e a benzocaína¹⁴.

Os analgésicos de uso interno são quase sempre administrados. A associação com opióides dependerá da escala da dor na qual o paciente se encontra. Por exemplo, o Cloridrato de Tramadol, do grupo dos opiáceos, inibe a recaptação da serotonina e da dopamina, e tem sido utilizado para casos de dor importante em mucosite oral graus 3 e 4¹⁴.

A crioterapia tem sido utilizada para prevenir ou reduzir a mucosite oral em pacientes utilizando 5-FU, edatrexate e em alguns estudos no uso de altas doses de Melfalan. A utilização deste mecanismo é simples e isento de efeitos adversos, apresentando bons resultados¹⁵.

Alguns autores têm indicado bochechos de gluconato de clorexidina, em solução aquosa, devido à evidência de que isso propiciaria a recuperação da mucosa, por diminuir a infecção secundária. A Solução de Clorexidina diminuiu a mucosite e a ulceração nos pacientes que passaram por quimioterapia, porém, apresentou pouco efeito naqueles que receberam radiação em altas doses^{13,16}. Existe conflito na literatura quanto ao uso da clorexidina. Enquanto alguns trabalhos mostram resultados satisfatórios, a *International Society of Oral Oncology* (ISOO) é contra a utilização deste produto na prevenção e no tratamento da mucosite¹⁴. Os bochechos com bicarbonato de sódio continuam sendo muito recomendados para o alívio da sintomatologia da mucosite, embora não existam trabalhos científicos desvendando seu mecanismo de ação^{2,4,13,17}.

Recentemente, a literatura tem reportado o uso do fator de crescimento de queratinócitos (Palifermin) para controle da mucosite oral¹⁸. O mecanismo de ação desta droga inclui a indução de proliferação celular, aumentando a espessura do epitélio, reduzindo o dano no DNA causado pelas terapias antineoplásicas, especialmente a quimioterapia. Promove o aumento das enzimas desintoxicantes que protegem o tecido da ação dos compostos oxidantes, diminuindo os níveis de citocinas inflamatórias e a apoptose. Este medicamento tem demonstrado bons resultados clínicos¹⁸.

O laser de baixa intensidade, como de Hélio-Neônio (He/Ne) e de diodo (Ga-Ar-Al), através de técnica simples e atraumática, também pode ser utilizados na prevenção e tratamento da mucosite^{11,19}. O uso da laserterapia reduziu a dor em pacientes com mucosite oral em 66,6% e a mucosite grau 4 foi reduzida em 75% após o início da terapia com laser de baixa potência, através de um estudo de Sandoval

et al.²⁰. Quanto à profilaxia da mucosite oral, Santos et al.²¹, através de um estudo comparativo com pacientes de TMO, escolhidos aleatoriamente, realizaram aplicações de laser em toda a mucosa bucal de forma pontual, após dois dias do final da quimioterapia. Foi utilizado o laser de diodo Ga-Ar-Al com comprimento de onda de 780nm e potência de 5J/cm², durante cinco dias. Os autores obtiveram como resultado a redução importante da mucosite oral graus 3 e 4 nos pacientes que receberam laserterapia, em relação ao grupo controle que não recebeu aplicações de laser²¹.

O uso do fator de estimulação de colônia macrófago - granulócito (GM-CSF), que é uma citocina que induz a proteção da mucosa durante a realização do tratamento antineoplásico, ainda é utilizado em alguns serviços, com resultados parcialmente satisfatórios na prevenção e tratamento da mucosite oral^{5,22-23}. A ação desse medicamento visa à recuperação da medula óssea do paciente, com posterior produção de seus elementos e, dessa forma, atua apenas indiretamente no tratamento da mucosite oral. Bultzingslowen et al.²⁴, em uma revisão de literatura recente, não recomendam o uso tópico deste medicamento, por haver algumas pesquisas mostrando aumento na incidência da mucosite oral, e sem evidências suficientes de efetividade desta medicação²⁴.

Como tratamento preventivo, Kannan et al.²², Santos & Magalhães²⁵ e McGuire et al.²⁶ têm salientado a importância da manutenção da saúde bucal, redução de focos infecciosos, e criteriosa higiene oral, como forma de minimizar a gravidade da mucosite.

Quadro 1. Classificação da mucosite segundo a Organização Mundial de Saúde, a *Radiation Therapy Oncology Group* e a *Estern Consortium for Cancer Nursing Research*.

Grau	0	1	2	3	4
Organização Mundial de Saúde	Não	Irritação, dor e eritema	Eritema, úlceras, pode alimentar-se com sólidos	Úlceras, requer somente dieta líquida	Impossível a alimentação
<i>Radiation Therapy Oncology Group</i>	Não	Eritema da mucosa	Reação desigual <1,5cm, não contíguo	Reação confluyente >1,5cm, contígua	Necrose ou profunda ulceração ± sangramento
<i>Estern Consortium for Cancer Nursing Research</i>	Lesões Não	Lesões: 01/abr	Lesões: >4	Lesões: Coalescendo	
	Cor: Rosa	Cor: Vermelho suave	Cor: Vermelho moderado	Cor: Muito vermelho	N/A
		Sangramento	Sangramento		
	Sangramento	N/A	espontâneo	Sangramento	
	Não			espontâneo	

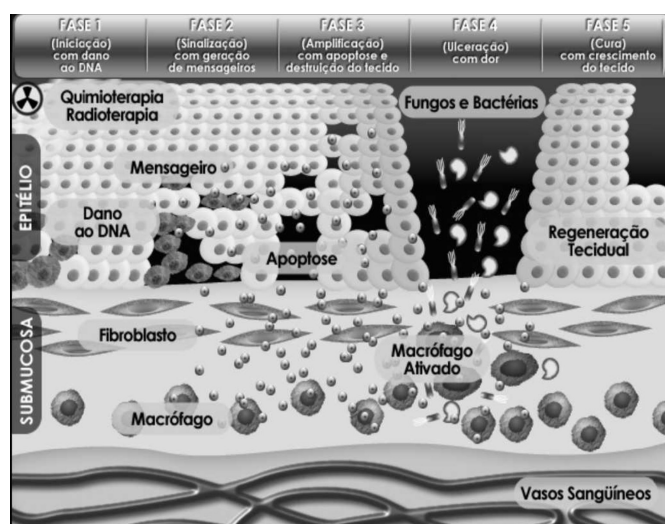


Figura 1. Progressão da mucosite oral de acordo com os sinais e sintomas. Fonte: Adaptação de Spielberger et al.¹⁸.

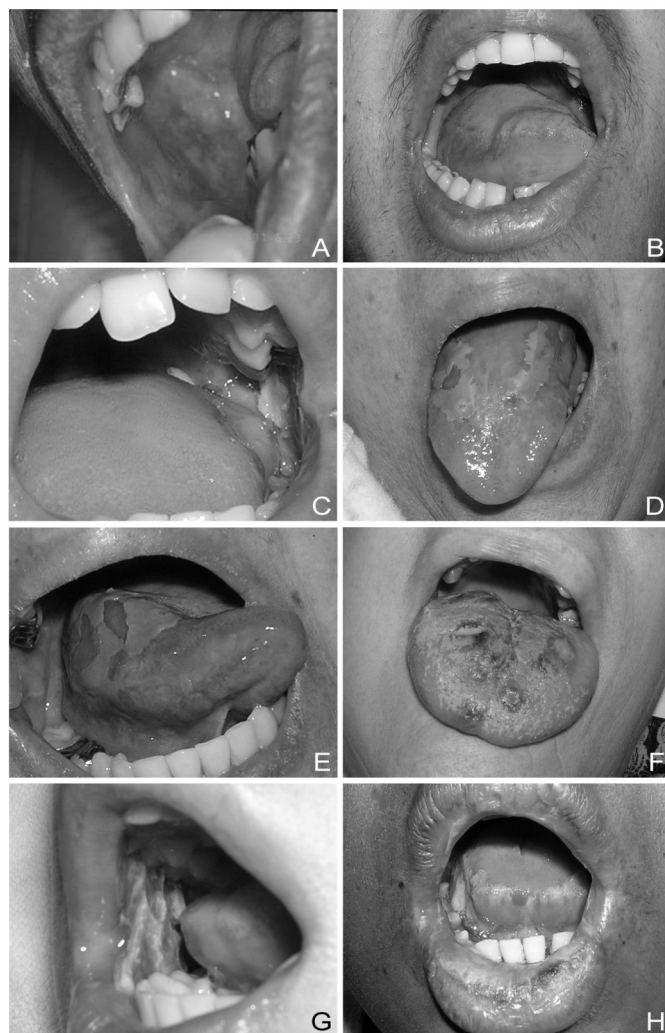


Figura 2. Aspectos clínicos da mucosite oral em diferentes graus de acometimento. A e B) Mucosite grau 1; C) Mucosite oral grau 2 pós-TMO; D e E) Mucosite oral grau 3 pós-TMO; F) Mucosite oral grau 2 pós-QT; G e H) Mucosite oral grau 4 pós-TMO. Fonte: Santos²⁷.

DISCUSSÃO

A mucosite oral é uma doença de etiopatogenia complexa e essa complexidade se reflete na sua prevenção e no seu tratamento. Atualmente o tratamento da mucosite oral tem sido predominantemente sintomático, e pouco tem sido reportado sobre prevenção dessa condição. A *International Society of Oral Oncology* sugeriu recentemente a adoção do termo mucosite do trato alimentar, com o objetivo de padronização da terminologia e também uma forma de abordar a mucosite de uma forma global, em todo o trato gastrointestinal. Para a avaliação da mucosite em boca, ainda persiste a dificuldade de graduação e opção terapêutica, já que não são incomuns sinais como a odinofagia importante associada a uma ausência de lesões em mucosas da boca. Portanto, consideramos pertinente a discussão sobre a terminologia da mucosite, mas acreditamos serem necessárias mais opiniões sobre este tema.

A quimioterapia, radioterapia ou o tratamento mieloablativo vão influenciar na incidência e na severidade das lesões, uma vez que fatores como a toxicidade do quimioterápico; o volume de tecido irradiado, a dose e o esquema de fracionamento e, o tipo e quantidade de droga usada no tratamento mieloablativo vão estar diretamente relacionados ao surgimento e à gravidade dos sinais e sintomas da mucosite.

A mucosite decorrente da radioterapia tem diferentes graus de toxicidade, pois a terapêutica depende do tipo de doença de base. Quando se utiliza a radiação corporal total, nos casos de associação de quimioterapia em pré-transplante de medula óssea, as doses são menores que as do tratamento para neoplasias de cabeça e pescoço, bem mais elevadas e consequentemente de maior toxicidade e maior incidência e gravidade de mucosite oral¹⁶.

É importante salientar que, independentemente da causa, as manifestações clínicas da mucosite são semelhantes e, dessa forma, a conduta em relação ao tratamento baseia-se na gravidade das lesões, e não no tipo de tratamento antineoplásico causador da mucosite. Mas, conhecer as diferentes capacidades de induzir à mucosite é fundamental para preveni-la de modo mais eficaz.

A gravidade das lesões da mucosite interfere no tratamento sistêmico do indivíduo, uma vez que o grau de morbidade é alto e pode levar à suspensão da terapia antineoplásica. Dentro deste contexto, as classificações da mucosite, que têm por objetivo graduá-las segundo sua gravidade e danos ocorridos, têm importância fundamental, pois são instrumentos da avaliação do sucesso ou falha de determinada terapia. Em nossa introdução apresentamos três classificações de gravidade: a) Organização Mundial de Saúde; b) *Radiation Therapy Oncology Group*; c) *Eastern Consortium for Cancer Nursing Research*.

A classificação proposta pela Organização Mundial de Saúde leva em consideração aspectos anatômicos, funcionais e sintomáticos da mucosite, ao passo que as outras duas consideram apenas as mudanças anatômicas ocorridas. Se, por um lado, a classificação da Organização Mundial de Saúde é mais abrangente, as outras duas são mais fáceis de serem aplicadas e reproduzidas. Em especial, a classificação *Radiation Therapy Oncology Group* mostrou ser a de mais fácil reprodução, por estabelecer padrões mensuráveis e não subjetivos, com pouca variação quando executada nos mesmos pacientes por diferentes profissionais. A Figura 2 traz exemplos clínicos dos diversos graus, segundo classificação da Organização Mundial de Saúde, de mucosite oral causada por quimioterapia.

O estabelecimento da situação clínica na qual o paciente se encontra, em relação à mucosite, é o que direcionará seu tratamento. Por essa razão, a equipe ou o cirurgião-dentista que irá tratar a mucosite devem estar familiarizados com estas classificações.

Embora a detecção dos primeiros sinais de mucosite deva indicar o início do seu tratamento, não está claro o quanto essa intervenção interfere no curso da mucosite. Ou o quanto ela é capaz de prevenir ou diminuir o risco de possíveis complicações sistêmicas, como sepsis e necessidade de nutrição parenteral. Isso porque se trata de um processo evolutivo, que se inicia antes de qualquer sinal clínico aparecer, conforme demonstrou Sonis et al.⁶. De qualquer forma, sempre o tratamento deve ser instituído, pois ele é paliativo e irá confortar o paciente e terá o objetivo de possibilitar a continuidade do tratamento antineoplásico ou mieloablativo.

Já as drogas recentemente lançadas para o tratamento da mucosite, representadas por fatores de crescimentos de queratinócitos, interferem nas fases iniciais do processo biológico da evolução das lesões. Elas se propõem a combater os danos no DNA, antes do aparecimento das lesões ulceradas ou da atrofia epitelial. No entanto, as evidências *in vitro* e em animais de experimentação, de aparecimento de tumores como efeito colateral indesejado, tem limitado o uso destes fármacos. Porém, em estudos clínicos randomizados, foi observado que o uso de fator de crescimento de queratinócitos reduziu a incidência, gravidade e duração da mucosite oral, quando utilizado de forma profilática. A utilização em maior escala deste medicamento deve trazer, em breve, maiores informações sobre suas repercussões sistêmicas.

A importância da prevenção da instalação ou do agravamento da mucosite é inquestionável. Estudo realizado por Santos et al.⁶ demonstrou a importância da avaliação odontológica prévia ao tratamento mieloablativo, na redução da severidade das

mucosites, com impacto considerável na qualidade de vida do paciente. Dentre 35 pacientes que receberam adequação bucal prévia ao transplante de medula óssea, 86% exibiram mucosite de grau leve e moderado, e 14% grave. Ao contrastarmos esses achados com a literatura, os autores concluíram que não houve redução na incidência de mucosite, mas sim significativa redução da gravidade da mucosite ²⁷.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os achados nesta revisão de literatura reforçam a importância da necessidade da presença de um cirurgião-dentista na equipe que provê o tratamento geral destes pacientes, em âmbito hospitalar e ambulatorial. O

cirurgião-dentista tem importante papel na prevenção de mucosites graves, adequando a boca do paciente antes deste receber a quimioterapia e/ou a radioterapia, e no tratamento da mucosite instalada. Cabe ao profissional optar pelas diversas possibilidades terapêuticas discutidas neste artigo.

Colaboradores

PSS SANTOS e AC MESSAGGI participaram do levantamento bibliográfico e redação do artigo. A MANTESSO foi responsável pelo desenho do artigo e redação do artigo. MHCG MAGALHÃES foi responsável pelo desenho do artigo, redação e supervisão do artigo.

REFERÊNCIAS

1. Sonis S, Kunz A. Impact of improved dental services in the frequency of oral complications of cancer therapy for patients with non-head-and-neck malignancies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1988;65(1):19-22.
2. Epstein JB, Schubert MM. Oral mucositis in myelosuppressive cancer therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod*. 1999;88(3):273-6.
3. Peterson DE, Keefe DM, Hutchins RD, Schubert MM. Alimentary tract mucositis in cancer patients: impact of terminology and assessment on research and clinical practice. *Support Care Cancer*. 2006;14(6):499-504.
4. Meraw SJ, Reeve CM. Dental considerations and treatment of oncology patient receiving radiation therapy. *J Am Dent Assoc*. 1998;129(2):201-5.
5. Köstler WJ, Hejna M, Wenzel C, Zielinski CC. Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. *CA Cancer J Clin*. 2001;51(5):290-315.
6. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer*. 2004;100(Suppl):1995-2025.
7. Bensaidoun RJ, Magné N, Marcy PY, Dermard F. Chemotherapy- and radiotherapy-induced mucositis in head and neck cancer patients; new trends in pathophysiology, prevention and treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2001;258(9):481-7.
8. Pico JL, Avila-Garavito A, Naccache P. Mucositis: its occurrence, consequences, and treatment in the oncology setting. *Oncologist*. 1998;3(6):446-51.
9. Epstein JB, Tsang AH, Warkentin D, Ship JA. The role of salivary function in modulation chemotherapy-induced oropharyngeal mucositis: a review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2002;94(1):39-44.
10. Stiff P. Mucositis associated with stem cell transplantation: current status and innovative approaches to management. *Bone Marrow Transplant*. 2001;27(suppl. 2):S3-S11.
11. Bensaidoun RJ, Franquin JC, Ciais G, Darcourt V, Schubert MM, Viot M, et al. 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.
12. Andrews N, Griffiths C. Dental complications of head and neck radiotherapy: Part 2. *Aust Dent J*. 2001;46(3):174-82.
13. Donnelly JP, Bellm LA, Epstein JB, Sonis ST, Symonds RP. Antimicrobial therapy to prevent or treat oral mucositis. *Lancet Infect Dis*. 2003;3(7):405-12.
14. Barasch A, Elad S, Altman A, Damato K, Epstein J. Antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, analgesics, and nutritional supplements for alimentary tract mucositis. *Support Care Cancer*. 2006;14(6):528-32.
15. Migliorati CA, Oberle-Edwards L, Schubert MM. The role of alternative and natural agents, cryotherapy, and/or laser for management of alimentary mucositis. *Support Care Cancer*. 2006;14(6):533-40.
16. Neville BW. *Patologia oral & maxilofacial*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998.

17. Caielli C, Martha PM, Dib L. Seqüelas orais da radioterapia: atuação da odontologia na prevenção e tratamento. *Rev Bras Cancerol.* 1995;41(4):231-41.
18. Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, Gentile T, Weisdorf D, Kewalramani T, et al. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *N Engl J Med.* 2004;16;351(25):2590-8.
19. Van Hamme AS, Malevez C, Ferster A, Abbeele AV. Evaluation of HeNe laser therapy in prevention and healing of chemotherapy induced oral mucositis lesions in children. *Int J Paediatr Dent.* 2003;13(suppl 1):33.
20. Sandoval RL, Koga DH, Buloto LS, Suzuki R, Dib LL. Management of chemo- and radiotherapy induced oral mucositis with low-energy laser: initial results of A.C. Camargo hospital. *J Appl Oral Sci.* 2003;11(4):337-41.
21. Santos PSS, David RV, Castro NS, Barros JCA. Profilaxia de mucosite oral com laser de baixa potência em pacientes transplantados de medula óssea [resumo]. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2004;26(1):55.
22. Kannan V, Bapsy PP, Anantha N, Doval DC, Vaithianathan H, Banumathy G, et al. Efficacy and safety of granulocyte macrophage – colony stimulating factor (GM – CSF) on the frequency and severity of radiation mucositis in patients in patients with head and neck carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;37(5):1005-10.
23. Nicolatou O, Sotiropoulou-Lontou A, Skarlatos J, Kyprianou K, Kolitsi G, Dardoufas K. A pilot study of the effect of granulocyte – macrophage colony – stimulating on oral mucositis in head and neck cancer patients during x-radiation therapy: a preliminary report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;42(3):551-6.
24. Bültzingslöwen IV, Brennan MT, Spijkervet FKL, Logan R, Stringer A, Raber-Durlacher JE, et al. Growth factors and cytokines in the prevention and treatment of oral and gastrointestinal mucositis. *Support Care Cancer.* 2006;14(6):519-27.
25. Santos PSS, Magalhães MHCG. Avaliação da mucosite oral em pacientes que receberam adequação bucal prévia ao transplante de medula óssea. *RPG Rev Pos Grad.* 2006;13(1):77-82.
26. McGuire DB, Correa MEP, Johnson J, Wienandts P. The role of basic oral care and good clinical practice principles in the management of oral mucositis. *Support Care Cancer.* 2006;14(6):541-7.
27. Santos PSS. Avaliação da mucosite oral em pacientes que receberam adequação bucal prévia ao transplante de medula óssea [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2005.

Recebido em: 15/2/2008
Aprovado em: 3/4/2008