



PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA MUCOSITE BUCAL: o papel fundamental do cirurgião-dentista - Revisão

Prevention and treatment of oral mucositis: the fundamental role of dentist - Review

Ophir Ribeiro Júnior^[a], Alexandre Meireles Borba^[a], Jayro Guimarães Júnior^[b]

^[a] MsC, Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP - Brasil, e-mail: ophirrij@usp.br

^[b] PhD, professor, Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP - Brasil.

Resumo

OBJETIVO: Revisar a literatura sobre mucosite, a complicação não hematológica mais frequente e dose-limitante do tratamento oncológico, e o papel do cirurgião-dentista no manejo desta severa complicação. **RESULTADOS:** A condição é sequela da aplicação da rádio e/ou quimioterapia no epitélio da mucosa bucal, resultando em ulcerações dolorosas que dificultam a nutrição e a ingestão de líquidos, predispondo a infecções secundárias. As lesões da mucosite bucal podem levar à interrupção da terapia e à piora do prognóstico oncológico, o que torna evidente a responsabilidade da odontologia na equipe multidisciplinar. **CONCLUSÃO:** O uso de medidas adequadas para prevenir e tratar essa complicação, além de proporcionar melhora na qualidade de vida dos pacientes, é fundamental como parte da terapia oncológica. No tratamento da mucosite, enfatiza-se a manutenção de boa higiene bucal, controle da xerostomia e tratamento de infecções oportunistas como a candidose, os principais cuidados da competência do cirurgião dentista.

Palavras-chave: Mucosa bucal. Mucosite. Diagnóstico bucal. Radioterapia. Quimioterapia.

Abstract

OBJECTIVE: To review the literature of mucositis, the most common and dose-limiting non-hematological complication to the oncologic treatment. **RESULTS:** This condition is caused by radio and/or chemotherapeutic effects in the epithelium of the oral mucosa, resulting in painful ulcerations that impair nutrition and liquid ingestion and increase the risk of secondary infections. For these reasons, oral mucositis lesions' may lead to therapy interruption and to the worse of the oncological prognosis, hence highlighting the responsibility of the odontology in the multidisciplinary team. **CONSLUSION:** The use of adequate measures to prevent and treat this complication, beyond providing better life quality to the patients, is fundamental as part of the oncological therapy. In the treatment of mucositis, oral good hygiene maintenance, xerostomia control and treatment of opportunistic infections as candidosis dental surgeon's care outstands.

Keywords: Mouth mucosa. Mucositis. Diagnosis oral. Radiotherapy. Drug therapy.

INTRODUÇÃO

O termo mucosite surgiu em 1980 para descrever reações inflamatórias na mucosa bucal de pacientes submetidos à rádio ou quimioterapia (1). Hoje, a mucosite bucal é considerada a mais severa complicação não hematológica da terapia do câncer, ocorrendo em 40 a 80% dos pacientes tratados com quimioterapia e em praticamente todos os pacientes tratados por radioterapia na região da cabeça e pescoço (2-4).

Durante a radioterapia e após a quimioterapia, as células basais do epitélio tornam-se incapazes de substituir adequadamente as células perdidas pela esfoliação, resultando em atrofia epitelial e consequente colapso mucoso (5, 6). Esse processo é resultante de efeitos diretos sobre o DNA e indiretos pela mielossupressão e pelo comprometimento imunológico do paciente (7).

A mucosite caracteriza-se por eritema, seguindo-se ulcerações dolorosas na mucosa bucal que interferem no estado nutricional e na qualidade de vida dos pacientes, podendo até mesmo limitar ou interromper a terapia oncológica (8). Sua evolução é complexa, pois é influenciada por outras complicações, como xerostomia, disgeusia, odinofagia e infecções oportunistas como a candidose. A mucosite bucal representa fator de risco para infecções sistêmicas, o que é mais significativo em pacientes mielossuprimidos por altas doses de quimioterapia (9).

A mucosite tem sido foco de vários estudos, pois seu tratamento permitiria doses terapêuticas mais agressivas para o tumor e aumento das taxas de sobrevivência (3). Vários métodos são utilizados na prevenção e no tratamento da mucosite, incluindo os cuidados da competência do cirurgião-dentista. O presente trabalho objetiva mostrar, pela revisão da literatura, a participação da Odontologia no controle da mucosite bucal.

REVISÃO DA LITERATURA

Vários estudos reforçam a importância da saúde bucal para reduzir as complicações do tratamento do câncer (1, 10-14). Avaliação estomatológica detalhada e a instituição de cuidados odontológicos antes e durante a terapia oncológica são importantes, pois suas complicações resultam em significativa morbidade e mortalidade (11, 15, 16).

Além de focos infecciosos, devem ser observadas patologias como penfigoide, líquen plano, leucoplasia, doença do enxerto versus hospedeiro e outras lesões que possam ser confundidas ou potencializadas mais tarde com a mucosite (1). É importante avaliar restaurações e próteses dentais, buscando eliminar fontes de trauma mecânico (15).

Intervenções odontológicas primárias visam ao tratamento de lesões cariosas e indutos, bem como o controle rigoroso da placa bacteriana (5, 14). Dentes com comprometimento pulpar devem ser tratados ou extraídos, dependendo do estado de conservação dental e possível recuperação futura (17). Após a adequação da boca, devem-se continuar os cuidados locais e sistêmicos durante toda a terapia oncológica, visando ao controle da incidência e à severidade das complicações, incluindo a mucosite (4, 11).

A motivação do paciente quanto à higiene bucal é essencial na redução de infecções e prevenção de mucosites severas (4, 5, 9, 18). Esse cuidado fundamental contribui para a manutenção do antineoplásico, quando associado a cuidados de ordem médica e nutricional (18). Para a higiene bucal, recomenda-se o uso de escovas macias, fio dental e colutórios não-alcoólicos para prevenir o desenvolvimento de ulcerações (16). Quando a mucosite impossibilita a escovação, alternativas como limpeza profissional semanal e bochechos com anestésicos antes da escovação podem ser considerados (15). Em casos de hemorragia trombocitopênica, cotonetes ou esponjas podem substituir escovas dentais (1). O uso do fio dental deve ser cuidadoso para não ferir a gengiva (17).

O uso tópico do flúor sobre a forma de gel ou bochecho pode ser útil para prevenir a cárie. As formas aciduladas devem ser evitadas, pois causam ardência em pacientes com mucosite bucal (15). Além da prevenção da cárie, o controle profissional rigoroso das doenças periodontais é imperativo no decorrer da terapia oncológica, para evitar infecção secundária das ulcerações.

Em alguns casos, os pacientes devem evitar o uso de próteses dentais durante o tratamento, exceto para comer (19). Aconselhamento nutricional é importante para diminuir a perda de peso e desidratação (17, 20). O tabagismo deve ser veementemente desencorajado. Recomenda-se o consumo de alimentos líquidos e pastosos à temperatura ambiente, evitando-se dieta

cariogênica ou irritante para a mucosa, como temperos, frutas cítricas, refrigerantes e bebidas com alto teor de ácido (refrigerantes gaseificados) ou álcool (4, 15, 17, 19). Na mucosite moderada ou severa, associada à perda de peso superior a 5%, pode ser indicada sonda nasogástrica ou nutrição parenteral (19, 21).

Medidas fisioterápicas como a aplicação de gelo na boca, minutos antes da quimioterapia, podem ser orientadas. A crioterapia baseia-se na vasoconstrição temporária da mucosa para reduzir a exposição do epitélio a agentes citotóxicos de pequena meia vida plasmática, como o 5-fluorouracil (5-FU) (1, 16, 18). Essa modalidade também é útil na fase inflamatória da mucosite já instalada, antes do surgimento das ulcerações (4).

O tratamento da xerostomia é importante no controle da severidade da mucosite. Vários métodos são utilizados para estimular o fluxo salivar: uso de balas ou chicletes sem açúcar, excetuando aromas irritantes como hortelã e canela, e bochechos com soluções salinas alcalinas. A limpeza mecânica do dorso da língua é aconselhável, pois permite melhor estimulação dos receptores gustativos e consequente melhora do estímulo salivar (1). Os substitutos de saliva à base de mucina ou salivas artificiais podem ser usados como paliativos (12, 15, 19).

O uso de sialogogos sistêmicos é eficaz, como demonstrado pelo estudo de Awidi et al. (22). Os autores avaliaram 32 pacientes submetidos a 82 ciclos de quimioterapia, sendo metade dos ciclos associada com pilocarpina 5 mg e a outra metade com placebo na forma de comprimidos. Os pacientes receberam medicamento ou placebo 1 hora antes da quimioterapia, continuando o uso a cada 8 horas, por sete dias. Enquanto a mucosite ocorreu em 20 dos 41 ciclos quimioterápicos no grupo placebo, essa complicação foi observada em apenas seis ciclos nos pacientes medicados com pilocarpina.

A clorexidina, por causa de seu amplo espectro antibacteriano, atividade antifúngica e ligação às superfícies teciduais, tem sido estudada (23-25). Dodd et al. (25) conseguiram cessação de mucosites quimioinduzidas com o uso da clorexidina 0,12% num prazo de 12 dias. Ferretti et al. (23) observaram significativa redução nos índices de mucosite em 40 pacientes tratados com quimioterapia e nenhuma melhora em 30 pacientes submetidos a radioterapia. Outro estudo foi realizado por Foote et al. (24), com 52 pacientes em radioterapia, recebendo clorexidina ou placebo. Não houve

diferença entre os dois grupos, observando-se ardência, disgeusia e pigmentação dental como seqüela nos pacientes usuários de clorexidina.

O grande efeito antisséptico do iodopovidine (PVPI), associado à boa tolerância dos pacientes ao seu uso, faz dessa substância uma opção na terapêutica da mucosite induzida por radiação e quimioterapia (1). Contudo, faltam dados que comprovem sua eficácia quando não associada a outros agentes.

Uma vez que infecções oportunistas como a candidose agravam a mucosite, é adequado estabelecer terapêutica local ou sistêmica dessa infecção fúngica (1, 3, 4, 7, 9). Entre os antifúngicos utilizados, foram eficazes a nistatina, o clotrimazol, a tobramicina, o cetoconazol, o fluconazol e a anfotericina B (5, 26, 27). O uso local de antifúngicos eliminou a fase ulcerativa da mucosite no estudo de Symonds (5).

A utilização sistêmica de fluconazol e anfotericina B no tratamento das mucosites rádio e quimioinduzida foi avaliada por Lefebvre, Domenge (27). Cento e vinte e três pacientes receberam 50 mg de fluconazol uma vez ao dia e 120 receberam 0,5 g de anfotericina B três vezes ao dia, por 7 a 14 dias. Ambos foram igualmente eficazes no tratamento da mucosite, embora o fluconazol tenha apresentado maior resolução da candidose. Também se observou maior aceitação dos pacientes pelo fluconazol, pelo gosto mais agradável e pelo regime de única dose diária.

Por causa da repercussão dos sintomas da mucosite na qualidade de vida dos pacientes, o uso de anestésicos locais e analgésicos é mencionado por alguns autores (6, 7, 17). Dentre os anestésicos locais, formulações como lidocaína viscosa, tetracaína gel e hidrocloreto de diclonina são relatadas (1, 6, 28, 29). Nos casos severos, analgésicos de ação central como morfina, codeína ou tramadol podem ser prescritos (6, 8, 18).

Anti-histamínicos como o cloridrato de difenidramina são utilizáveis na forma de bochecho após a diluição de uma colher de chá do medicamento em parte de água (17). O hidrocloreto de benzidamina, que exibe ação anti-inflamatória, antimicrobiana e anestésica, é eficaz no controle tópico da dor na mucosite (1, 16). Recomenda-se a diluição de duas colheres de sopa em uma parte de água morna para bochechos diários. Os corticosteroides, também sob colutórios, são indicados para amenizar o processo inflamatório pela inibição de leucotrienos e prostaglandinas (2).

A ação do beta-caroteno na mucosite foi estudada, pois mostrou eficácia na regressão de leucoplasias por efeitos indutivos na diferenciação celular (1). A capsaicina, derivada da pimenta malagueta, é opção no controle tópico da dor, embora, paradoxalmente, cause ardência em alguns pacientes (2, 5). Outros agentes naturais, como a camomila, glicerina, salva e mirra, de ação antimicrobiana, foram mencionados na literatura para utilização na forma de bochechos, cerca de quatro vezes ao dia (16, 17, 30).

O sucrato é um sal de alumínio usado na terapêutica da úlcera péptica e também na mucosite (2, 28). Quando contata a mucosa ulcerada, forma camada protetora por meio de ligações iônicas com o tecido, além de estimular indiretamente a proliferação epitelial (1). Seu uso tópico mostrou diminuição na severidade da mucosite no estudo de Cengiz et al. (31). Pode ser administrado na forma de comprimidos mastigáveis ou na forma de solução para bochecho (17).

O emprego de bochechos diários com hidróxido de alumínio e magnésio é preconizado por alguns autores na profilaxia e tratamento da mucosite (3, 19). Segundo Berger, Kilroy (2), esse agente apresenta propriedades citoprotetoras.

O laser de baixa intensidade, por causa de sua ação bioestimuladora, foi utilizado para cicatrização em pacientes com mucosite bucal. Barasch et al. (32) avaliaram 20 pacientes conduzidos para transplante de medula óssea (TMO), aplicando laser hélio-neon num dos lados da mucosa bucal. A terapia iniciou-se um dia antes da infusão do transplante, continuando por quatro dias. A mucosite ocorreu em todos os pacientes, bilateralmente, sem diferença de sintomatologia em ambos os lados. Contudo, a cicatrização procedeu cerca de 3 dias antes nas áreas tratadas, em torno de 18 dias após o transplante.

Cowen et al. (33) realizaram estudo semelhante com 30 pacientes preparados para receber TMO após altas doses de quimio e radioterapia. O laser hélio-neon foi aplicado um a cinco dias antes do transplante; a avaliação foi realizada no período de 20 dias após. Observou-se redução da dor e do uso de morfina nos pacientes estudados, mas sem diminuição da necessidade de nutrição parenteral.

Bensadoun et al. (34) estudaram o efeito do laser no controle da mucosite radioinduzida em 30 pacientes, ao quais receberam laser hélio-neon de baixa intensidade ou placebo durante a terapia. Mucosites severas ocorreram em 35,2% dos pacientes no grupo controle e em 7,6% no

grupo tratado com laser. Apenas 1,9% dos pacientes desenvolveu dor severa nesse grupo, comparado com 23,8% do grupo controle.

DISCUSSÃO

O tratamento da mucosite bucal é necessário para melhorar a condição nutricional, a hidratação e a qualidade de vida dos pacientes afetados (17, 20). Além disso, sua prevenção e controle são fundamentais para o prognóstico oncológico, uma vez que pode limitar ou interromper definitivamente o tratamento, comprometendo o controle do tumor (19).

Um fator bem definido no controle da mucosite é a manutenção da saúde bucal, que, após a adequação estomatológica, consiste basicamente na manutenção da higiene, controle da xerostomia e conduta nas infecções oportunistas (5, 11, 15, 17). Demonstrou-se exaustivamente que a higiene bucal rigorosa, associada a suporte médico e nutricional adequados, pode prevenir a interrupção do tratamento oncológico (19). É importante salientar que a participação do paciente em relação a esses cuidados é de fundamental importância para o sucesso do tratamento (18).

Apesar de a clorexidina ser bastante usada no controle da mucosite, os estudos mostram resultados controversos, com pouca eficiência na mucosite radioinduzida (23, 24). Além da baixa efetividade nesse tipo de mucosite, a clorexidina é associada com ardência oral e disgeusia (24). Essa inabilidade em pacientes submetidos à radioterapia é sugerida pelos efeitos da radiação na composição química da saliva, que reduz os níveis de mucina e glicoproteínas necessárias à ligação da clorexidina no epitélio (23). Outra desvantagem dessa substância é o alto teor alcoólico observado em algumas formulações, embora veículos aquosos possam ser utilizados.

O uso de antifúngicos diminui a incidência de ulcerações, limitando a mucosite a áreas de eritema (5). Fármacos como a nistatina e o clotrimazol podem ser usados nas candidoses brandas, enquanto os casos severos ou refratários devem ser tratados com fluconazol ou anfotericina B (7). O fluconazol permite maior adesão dos pacientes ao tratamento pelo gosto aceitável e de seu regime em única dose diária; portanto, é preferível quando a medicação sistêmica está indicada (27). Nesses casos, a forma

de suspensão é recomendável pela inabilidade desses pacientes em ingerir cápsulas.

O uso de anestésicos locais para controlar os sintomas da mucosite é questionado, uma vez que o alívio é curto, permanecendo a ardência em muitos pacientes (6). Tal conduta também interfere no paladar, reduzindo o estímulo salivar como consequência, e pode facilitar a aspiração de alimentos quando precede a ingestão de alimentos (1,17).

A aplicação de laser hélio-neon de baixa intensidade tem mostrado eficácia na diminuição da dor e permitido a redução do uso de morfina em alguns pacientes (33, 34). Barasch et al. (32) não confirmaram a eficácia do laser hélio-neon na redução da sintomatologia, mas observaram diminuição da duração da mucosite, assim como nos outros estudos (33-34).

CONCLUSÕES

A mucosite bucal limita o tratamento do câncer e interfere no prognóstico de cura. Por isso, seu tratamento é indispensável para o sucesso da terapia oncológica. Manutenção de boa higiene bucal, controle da xerostomia e tratamento de infecções oportunistas são essenciais para diminuir sua severidade, principalmente quando associadas a suporte médico e nutricional adequados. Diversas soluções para bochechos e medicamentos de ação tópica são úteis no controle da dor e da inflamação, atuando como coadjuvantes no tratamento. O uso do laser Hélio-Neon de baixa intensidade diminui a duração da mucosite, podendo reduzir a sintomatologia em alguns casos. A ausência de um modelo ideal de tratamento para a mucosite reforça a necessidade da multidisciplinaridade, sendo indispensável a participação do cirurgião-dentista na equipe oncológica.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam que não há conflito de interesses no presente manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. 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.
2. Berger AM, Kilroy, TJ. Oral Complications. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer: principles and practice of oncology.* 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 2881-91.
3. Gonçalves RCC. Estudo de fatores de risco, prevenção e controle da mucosite oral radioinduzida [tese]. São Paulo: Fundação Antônio Prudente; 2001.
4. Bonan PRF, Lopes MA, Alves FA, Almeida OP. Aspectos clínicos, biológicos, histopatológicos e tratamentos propostos para a mucosite oral induzida por radioterapia: revisão da literatura. *Rev Bras Cancerol.* 2005;51(3):235-42.
5. Symonds RP. Treatment-induced mucositis: an old problem with new remedies. *Br J Cancer.* 1998;77(10):1689-95.
6. Parulekar W, Mackenzie R, Bjarnason G, Jordan RCK. Scoring oral mucositis. *Oral Oncol.* 1998;34(1):63-71.
7. Wilkes JD. Prevention and treatment of oral mucositis following cancer chemotherapy. *Semin Oncol.* 1998;25(5):538-51.
8. Wong PC, Dodd MJ, Miaskowski C, Paul SM, Bank KA, Shiba GH, et al. Mucositis pain induced by radiation therapy: prevalence, severity, and use of self-care behaviors. *J Pain Symptom Manage.* 2006;32(1):27-37.
9. Napeñas JJ, Brennam MT, Bahrani-Mougeot FK, Phox PC, Lockhart PB. Relationship between mucositis and changes in oral microflora during cancer chemotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006 (in press). [cited 2006 Ago 23]. Available from: URL:<http://www.sciencedirect.com/science/journal/10792104>
10. Lindquist SF, Hickey AJ, Drane JB. Effect of oral hygiene on stomatitis in patients receiving cancer chemotherapy. *J Prosthet Dent.* 1978;40(3):312-4.
11. DePaola LG, Peterson DE, Overholser CD, Suzuki JB, Minah, GE, Williams LT, et al. Dental care for patients receiving chemotherapy. *J Am Dent Assoc.* 1986;112(3):198-203.
12. Dib LL, Curi MM. A odontologia na oncologia. *Âmbito Hospitalar.* 1993;4(1):39-44.
13. Lockhart PB, Clark J. Pretherapy dental status of patients with malignant conditions of the head and neck. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994;77(3):236-41.

14. Precioso VC, Esteves ARF, Souza AM, Dib LL. Complicações orais da quimioterapia em oncologia pediátrica: o papel da odontologia preventiva. *Acta Oncol Bras.* 1994;14(4):147-52.
15. Caielli C, Martha PM, Dib LL. Seqüelas orais da radioterapia: atuação da odontologia na prevenção e tratamento. *Rev Bras Cancerol.* 1995;41(4):231-41.
16. 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.
17. Guimarães Júnior J. Tratamento das manifestações estomatológicas antes, no decorrer e depois da químio e radioterapia. In: Marcucci G. Fundamentos de odontologia: estomatologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005. p. 205-12.
18. Stone R, Fliedner MC, Smiet ACM. Management of oral mucositis in patients with cancer. *Eur J Oncol Nurs.* 2005;9(Suppl 1):S24-32.
19. Dib LL, Gonçalves RCC, Kowalski LP, Salvajoli JV. Abordagem multidisciplinar das complicações orais da radioterapia. *Rev APCD.* 2000;54(5): 391-6.
20. Wadleigh RG, Redman RS, Graham ML, Krasnow SH, Anderson A, Cohen MH. Vitamin E in the treatment of chemotherapy-induced mucositis. *Am J Med.* 1992;92(5):481-4.
21. Hejna M, Kostler WJ, Raderer M, Steger GG, Brodowicz T, Scheithauer W, et al. Decrease of duration and symptoms in chemotherapy-induced oral mucositis by topical GM-CSF: results of a prospective randomised trial. *Eur J Cancer.* 2001;37(16):1994-2002.
22. Awidi A, Homsy U, Kakail RI, Mubarak A, Hassan A, Kelta M. Double-blind, placebo-controlled cross-over study of oral pilocarpine for the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis in adult patients with cancer. *Eur J Cancer.* 2001;37(16):2010-14.
23. Ferretti GA, Raybould TP, Brown AT, McDonald JS, Greenwood M, Maruyama Y, et al. Chlorhexidine prophylaxis for chemotherapy- and radiotherapy-induced stomatitis: a randomized double-blind trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1990;69(3):331-8.
24. Foote RL, Loprinzi CL, Frank Ar, O'Fallon JR, Gutavita S, Tewfik HH, et al. Randomized trial of a chlorhexidine mouthwash for alleviation of radiation induced mucositis. *J Clin Oncol.* 1994;12(12):2630-3.
25. Dodd MJ, Dibble SL, Miaskowski C, MacPhail L, Greenspan D, Paul SM, et al. Randomized clinical trial of the effectiveness of 3 commonly used mouthwashes to treat chemotherapy-induced mucositis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000;90(1):39-47.
26. Barrett AP. Evaluation of nystatin in prevention and elimination of oropharyngeal candida in immunosuppressed patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1984;58(2):148-51.
27. Lefebvre JL, Domenge C. A comparative study of the efficacy and safety of fluconazole oral suspension and amphotericin B oral suspension in cancer patients with mucositis. *Oral Oncol.* 2002;38(4):337-42.
28. Barker G, Loftus L, Cuddy P, Barker B. The effects of sucralfate suspension and diphenhydramine syrup plus kaolin-pectin on radiotherapy-induced mucositis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1991;71(3):288-93.
29. Alterio D, Jereczek-Fossa BA, Zuccotti GF, Leon ME, Omodeo Sale E, Pasetti M, et al. Tetracaine oral gel in patients treated with radiotherapy for head-and-neck cancer: final results of a phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64(2):392-5.
30. Fidler P, Loprinzi CL, O'Fallon JR, Leitch JM, Lee JK, Hayes DL, et al. Prospective evaluation of a chamomile mouthwash for prevention of 5-FU-induced oral mucositis. *Cancer.* 1996;77(3):522-5.
31. Cengiz M, Oziar E, Ozturk D, Akyol F, Atahan IL, Hayran M. Sucralfate in the prevention of radiation-induced oral mucositis. *J Clin Gastroenterol.* 1999;28(1):40-3.
32. Barasch A, Peterson DE, Tanzer JM, D'ambrosio JA, Nuki K, Schubert MM. Helium-Neon laser effect on conditioning-induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients. *Cancer.* 1995;76(12):2550-6.
33. Cowen D, Tardieu C, Schubert M, Peterson D, Resbeut M, Faucher C, et al. Low energy Helium-Neon laser in the prevention of oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplant: results of a double blind randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;38(4):697-703.
34. Bensadoun 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.

Recebido: 15/06/2009
Received: 06/15/2009

Aceito: 02/09/2009
Accepted: 09/02/2009