



## MUCOSITE NO PACIENTE EM TRATAMENTO DE CÂNCER

### MUCOSITIS RELATED-CANCER TREATMENT

Ana Paula Pinho\*  
José Carlos Misorelli\*\*  
Roberto Montelli\*\*  
Sergio Emerici Longato\*\*\*

#### RESUMO

O aumento da intensidade da quimioterapia e radioterapia no tratamento do câncer tem elevado a incidência de efeitos colaterais, em especial da mucosite bucal. Através de revisão bibliográfica procurou-se atualizar informações quanto à definição, características clínicas, incidência, etiologia, patofisiologia, morbidade associada, prevenção e tratamento dessa manifestação clínica. Estudos atuais definem a mucosite bucal como uma inflamação e ulceração dolorosa bastante frequente na mucosa bucal apresentando formação de pseudomembrana. Sua incidência e severidade são influenciadas por variáveis associadas ao paciente e ao tratamento a que ele é submetido. A mucosite é consequência de dois mecanismos maiores: toxicidade direta da terapêutica utilizada sobre a mucosa e mielossupressão gerada pelo tratamento. Sua patofisiologia é composta por quatro fases interdependentes: fase inflamatória/vascular, fase epitelial, fase ulcerativa/bacteriológica e fase de reparação. É considerada fonte potencial de infecções com risco de morte, sendo a principal causa de interrupção de tratamentos antineoplásicos. Algumas intervenções mostraram-se potencialmente efetivas para sua prevenção e tratamento. Entretanto, faz-se necessária a realização de novos estudos clínicos mais bem conduzidos para obtenção de melhor evidência científica acerca do agente terapêutico de escolha para o controle da mucosite bucal, permitindo a realização da quimioterapia e radioterapia do câncer em parâmetros ideais.

**DESCRIPTORES:** Mucosite • Quimioterapia • Radioterapia • Tratamento.

#### ABSTRACT

The increasing intensity of radiation therapy and chemotherapy in the management of cancer has increased the incidence of adverse effects, especially oral mucositis. A bibliographical review was conducted on the definition of oral mucositis, its clinical findings, the incidence, its etiology, the pathophysiology, associated morbidity, prevention and treatment. Current studies define oral mucositis as a very frequent and painful inflammation with ulcers on the oral mucosa that are covered by a pseudo membrane. The incidence and severity of lesions are influenced by patient and treatment variables. Oral mucositis is a result of two major mechanisms: direct toxicity on the mucosa and myelosuppression due to the treatment. Its pathophysiology is composed of four interdependent phases: an initial inflammatory/vascular phase; an epithelial phase; an ulcerative/bacteriological phase; and a healing phase. It is considered a potential source of life-threatening infection and often is a dose-limiting factor in anticancer therapy. Some interventions have been shown to be potentially effective to prevent and treat oral mucositis. Further intensive research through well-structured clinical trials to obtain the best scientific evidence over the standard therapy of oral mucositis is necessary to attain ideal parameters for radiotherapy and chemotherapy.

**DESCRIPTORS:** Mucositis • Drug therapy • Radiotherapy • Therapeutics

\* Professora da Disciplina de Gestão do Curso de Medicina da Universidade Cidade de São Paulo

\*\* Médicos do Hospital Santa Ana - Santana de Parnaíba

\*\*\* Médico Estagiário do Hospital Santa Ana - Santana de Parnaíba



### O PROBLEMA DA MUCOSITE NO CÂNCER

As mucosas servem como importante mecanismo de proteção. Essas camadas brandas, lisas e úmidas de células epiteliais e tecido conjuntivo revestem as passagens e cavidades do organismo que têm contato direto ou indireto com o meio externo. As mucosas intactas dos tratos gastrointestinal, urogenital e respiratório têm funções de proteção, sustentação, absorção de nutrientes e secreção de muco, enzimas e sais.

O revestimento mucoso é autorrenovante. As células-tronco, que formam uma membrana basal, sofrem replicação e diferenciação formando as diversas células da superfície epitelial. Essas células vivem cerca de 3 a 5 dias, resultando em renovação do revestimento epitelial externo a cada 7 a 14 dias (Sonis *et al.*<sup>1</sup>, 2004). Esse padrão de proliferação celular deixa a mucosa extremamente vulnerável a fontes de irritação, traumatismos ou lesão celular, como a causada pelos efeitos citotóxicos do tratamento do câncer. O resultado é a mucosite, termo geral que se refere à inflamação da mucosa.

### INCIDÊNCIA NO CÂNCER

A mucosite oral, denominada às vezes de estomatite, é uma das formas mais comuns e molestas da mucosite no indivíduo com câncer. Essa resposta inflamatória e ulcerativa da mucosa oral decorre dos efeitos fisiológicos de múltiplos agressores, como o câncer e seu tratamento. De todas as pessoas com diagnóstico recente de câncer, 40% virão a apresentar complicações orais relacionadas à doença ou a seu tratamento; dessas complicações, a mais comum é a mucosite. (Rubstein *et al.*<sup>2</sup>, 2004)

A mucosa oral, revestimento úmido e contínuo da boca, desempenha importante função de proteção. Essa membrana epitelial é parte integrante da defesa de primeira linha do organismo contra o meio ambiente. A mucosa junta-se à pele e ao revestimento do trato gastrointestinal para formar uma barreira completa contra microrganismos externos. As alterações da integridade do revestimento mucoso proporcionam porta de entrada para microrganismos, causando infecção localizada com potencial de disseminar-se através da corrente sanguínea. Assim, a cavidade oral pode servir de porta de entrada para infecções sistêmicas potencialmente letais. (Rubstein

*et al.*<sup>2</sup>, 2004) Essa possibilidade aumenta no indivíduo com comprometimento imunológico decorrente do tratamento do câncer. A capacidade de combater infecções nesse indivíduo é limitada pela diminuição do número de neutrófilos decorrente dos efeitos citotóxicos do tratamento do câncer nas células-tronco da medula óssea. Assim, a flora endógena normal da boca, que inclui bactérias gram-positivas e gram-negativas, fungos e vírus, pode infectar as áreas onde a integridade da mucosa está comprometida. As infecções localizadas podem transmitir-se com facilidade pela corrente sanguínea através dos ricos leitos capilares que perfundem a mucosa, acarretando septicemia. De fato, em estudos tem-se observado relação entre septicemia e infecções orais até em 54% dos indivíduos neutropênicos. (Hadon *et al.*<sup>3</sup>, 1996) Em uma instituição, a tendência ascendente a bacteriemia por gram-positivos mostrou relação significativa com o aumento da mucosite oral. (Samerfield *et al.*<sup>4</sup>, 2000)

### IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA

A mucosa oral também recebe e transmite estímulos táteis, função que confere à boca um papel importante na sensação e nutrição. A mucosite pode alterar os receptores gustativos, causando sensação de gosto desagradável, conhecida como disgeusia, ou ausência da sensação gustativa, denominada ageusia.

A mucosite oral quase sempre acompanha-se de dor oral. A dor decorre de exposição do revestimento do epitélio, ulceração e edema. Os neurotransmissores liberados no processo da resposta inflamatória estimulam o vasto leito de fibras nociceptivas da mucosa. A dor oral resultante dificulta a alimentação, a fala e a deglutição.

São manifestações e consequências da mucosite oral a ulceração, a xerostomia ou boca seca, a ageusia, a dor, as infecções, o sangramento e a alteração do estado nutricional. As abordagens gerais desses sintomas discutem-se em detalhes em outros capítulos. A mucosite não constitui um simples fenômeno, mas pode encarar-se como componente de um complexo sintomático bastante intrincado. À medida que se acrescentam outros sintomas, aumentam a intensidade e a duração da mucosite. O impacto negativo da mucosite no conforto, na capacidade de alimentar-se e comunicar-se e no bem-estar geral do indivíduo pode diminuir significativamente a qualidade de vida.


**Fatores que Aumentam o Risco de Mucosite Oral no Indivíduo com Câncer**

Fator de Risco	Mecanismo de Ação	Estratégias de Prevenção
Idade		
Crianças	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não está bem esclarecido o aumento da prevalência, mas pode dever-se à imaturidade da resposta imunológica, ao aumento da proliferação celular, e à maior prevalência de malignidades hematológicas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Higiene oral frequente e cuidadosa</li> </ul>
Idosos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alterações degenerativas: diminuição do fluxo salivar, diminuição da queratinização da mucosa e aumento da prevalência de gengivite</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Higiene oral frequente e cuidadosa</li> <li>• Hidratação adequada</li> <li>• Umectantes bucais</li> <li>• Evitar traumatismos</li> <li>• Tratamento dentário da gengivite</li> </ul>
Exposição a álcool e tabaco	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Irritação crônica da mucosa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evitar ou limitar bebidas alcoólicas e produtos de tabaco, especialmente durante o tratamento</li> </ul>
Má higiene oral	<ul style="list-style-type: none"> <li>• O aumento de detritos favorece a infecção</li> <li>• Falta de estimulação para melhorar a circulação</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Higiene oral frequente e cuidadosa, incluindo escovação da língua e das gengivas</li> </ul>
Terapêutica com oxigênio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A umidade retirada da mucosa para o oxigênio causa secura do revestimento mucoso</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Umidificar o oxigênio</li> <li>• Umectantes orais</li> <li>• Hidratação adequada</li> </ul>
Aspiração oral ou nasogástrica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A sonda e o processo de aspiração causam rupturas traumáticas da integridade da mucosa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Minimizar a frequência e a duração das aspirações</li> </ul>
Alterações do padrão respiratório	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A taquipneia e a respiração oral ressecam a mucosa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Higiene oral frequente e cuidadosa</li> <li>• Umidificador de ambiente</li> </ul>
Certas drogas Anticolinérgicos e anti-histamínicos Fenitoína Corticosteroides	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diminuem o fluxo salivar</li> <li>• Hiperplasia gengival</li> <li>• Colonização com fungos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Higiene oral frequente e cuidadosa</li> <li>• Se possível, evitar essas drogas</li> </ul>
Dentaduras mal ajustadas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A movimentação irrita a mucosa e rompe a integridade</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Realinhar as dentaduras</li> <li>• Remover as dentaduras à noite e usá-las somente para alimentar-se, até ocorrer a cura</li> </ul>
Alimentos quentes, ácidos ou condimentados	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Os irritantes térmicos e químicos inflamam e traumatizam a mucosa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alimentos leves e macios</li> <li>• Evitar alimentos ácidos, apimentados e condimentados</li> <li>• Deixar os alimentos quentes esfriarem antes de ingeri-los</li> </ul>
Mau estado nutricional	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Os açúcares refinados aumentam as cáries dentárias</li> <li>• A má nutrição calórico-proteica retarda a cura</li> <li>• As deficiências de vitaminas causam complicações orais</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Minimizar os açúcares refinados</li> <li>• Dieta cotidiana bem balanceada, incluindo frutas, verduras, grãos e fontes de proteínas</li> <li>• Suplementação vitamínica diária</li> </ul>
Desidratação	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A extração de líquidos da mucosa e dos lábios como mecanismo de proteção acarreta secura e fissuras</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ingestão líquida diária mínima de 2000 mL</li> </ul>



## ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

### Fatores de Risco

A mucosite oral constitui problema comum e significativo no indivíduo com câncer. A etiologia da mucosite relaciona-se quer ao câncer em si, quer aos efeitos diretos e indiretos dos tratamentos do câncer. Essas causas primárias intensificam-se em alguns indivíduos pela existência de uma variedade de fatores que aumentam o risco de complicações orais. (Keefe<sup>5</sup>, 2006)

### Câncer

A mucosa oral pode ser agredida por uma variedade de entidades mórbidas. Os tumores orais, por exemplo, comprometem a integridade da mucosa e, com frequência, inflamam-se e infectam-se. (Keefe<sup>5</sup>, 2006) O tipo predominante é o epiteloma espinocelular, responsável por 90% das neoplasias orais. (Keefe et al.<sup>6</sup>, 2006) Os carcinomas orais, na maioria, diagnosticam-se em estádios avançados e, com frequência, manifestam-se como massas ulceradas e necróticas. No indivíduo com leucemia, os infartos decorrentes da infiltração de células malignas nos capilares podem acarretar exfoliação da mucosa. É frequente o indivíduo com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) apresentar lesões orais de sarcoma de Kaposi ou de linfoma não-Hodgkin, duas neoplasias comuns nessa população. (Peterson et al.<sup>7</sup>, 2006)

As neoplasias orais são responsáveis por menos de 5% de todos os tumores; as causas mais comuns de mucosite oral são os tratamentos do câncer, como a quimioterapia, a radioterapia e o transplante de medula óssea.

### Quimioterapia

Acredita-se que a quimioterapia tenha efeito estomatotóxico direto e indireto. O efeito direto na mucosa oral dá-se em nível celular. O processo de renovação epitelial constante torna a mucosa muito vulnerável aos efeitos dos antineoplásicos. (Jones et al.<sup>8</sup>, 2006) Muitas dessas drogas causam destruição de células em reprodução ativa, por interferirem no DNA, no RNA ou na síntese de proteínas. São particularmente sensíveis aos efeitos citotóxicos diretos dos antineoplásicos as regiões de proliferação acelerada, como, por exemplo, as células-tronco da mucosa oral. Decorrem redução da produção, diminuição da diferenciação e aceleração do destacamento das

células epiteliais, levando ao desnudamento da mucosa. (Antony et al.<sup>9</sup>, 2006) Uma vez rompida a continuidade do revestimento epitelial, a sequência de destruição tecidual, inflamação e infecção acarretam mucosite dolorosa e debilitante. (von Bultzingslowen et al.<sup>10</sup>, 2006)

Acredita-se que o efeito indireto das drogas quimioterápicas ocorra ao ser suprimida a função da medula óssea durante o nadir do tratamento, momento em que são mais baixos os números de plaquetas e granulócitos em decorrência do efeito citotóxico das drogas nas células precursoras da medula óssea. Nesse momento o indivíduo está imunossuprimido e extremamente suscetível a infecções. As pesquisas indicam que o aumento da estomatotoxicidade associa-se à diminuição dos números de granulócitos que ocorre durante o nadir. Acredita-se assim que a estomatotoxicidade indireta seja mediada através da supressão da resposta imunológica. (von Bultzingslowen et al.<sup>10</sup>, 2006)

### Quimioterápicos com Alto Potencial de Causarem Estomatite

#### Antimetabólitos

Citarabina  
5-Fluorouracil  
Floxuridina  
Hidroxiureia  
6-Mercaptopurina  
Metotrexato  
6-Tioguanina

#### Fármacos que Interagem com o DNA

Actinomicina D  
Amsacrina  
Cloridrato de procarbazona  
Daunomicina  
Doxorrubicina  
Etoposido  
Idarrubicina  
Mitomicina C  
Mitoxantrona  
Mitramicina  
Sulfato de bleomicina

#### Fármacos que Interagem com a Tubulina

Docetaxel  
Paclitaxel  
Sulfato de vinblastina  
Sulfato de vincristina



Como nem todas as drogas quimioterápicas causam mucosite, é importante identificar as drogas específicas incluídas no esquema de tratamento.

As drogas de potencial estomatotóxico mais alto são os antimetabólitos, certos fármacos que interagem com o DNA, especialmente os antibióticos antineoplásicos, e os fármacos que interagem com a tubulina. (Barasch et al.<sup>11</sup>, 2006)

A mucosite causada pela quimioterapia pode ser profunda. O padrão da mucosite varia, tanto com o esquema farmacológico quanto com o indivíduo. A inflamação decorrente da estomatotoxicidade direta pode ocorrer pela primeira vez na faixa de 2 a 14 dias a partir do momento da administração da droga. A intensidade e a duração variam não somente com os tipos de drogas mas também com a posologia e a frequência de administração. A intensidade da mucosite aumenta com doses mais altas de drogas citotóxicas; até mesmo drogas que em geral não são estomatotóxicas (como a ciclofosfamida, por exemplo) podem causar dano celular à mucosa em altas doses. A duração da mucosite pode prolongar-se com a administração frequente, pois não há tempo para recuperação celular e cura.

Na maioria dos casos, administram-se combinações de drogas, e tem havido pouca pesquisa para descrever sistematicamente os padrões de resposta em protocolos variados. Como se descreveu anteriormente, a resposta inflamatória causa diminuição do paladar, dor e dificuldade de engolir. Em geral a resposta intensifica-se quando o indivíduo entra no nadir do tratamento. Sobrevêm ulceração, inflamação grave, infecção e sangramento em decorrência da perda da integridade mucosa, da destruição celular, da neutropenia e da trombocitopenia. A localização cronológica e a duração do nadir variam com o protocolo farmacológico, sendo frequente a quimioterapia de combinação acarretar períodos prolongados de imunossupressão devido à imbricação do nadir de uma droga com o de outra.

### Radioterapia

A radioterapia constitui tratamento localizado do câncer. A mucosite decorre da aplicação de radiação na região da cabeça e do pescoço quando a boca ou as glândulas salivares estão incluídas no campo de tratamento. Sobrevêm resposta inflamatória em decorrência da destruição das células mucosas ou glandu-

lares, influenciada pela profundidade de penetração, pelo total de Gy aplicados, e pelo número e frequência de tratamentos (Migliorati et al.<sup>12</sup>, 2006). O surgimento, a intensidade e a duração da mucosite variam de indivíduo para indivíduo, mas as mais das vezes o quadro tem início na segunda semana de radioterapia, ou após uma dose de cerca de 2000 cGy. A mucosa no campo de tratamento apresenta-se de início tumefacta e eritematosa, e à medida que o tratamento prossegue torna-se exposta, ulcerada e coberta de exsudato (Jones et al.<sup>8</sup>, 2006). São comuns a dor e o ardor, agravados por irritantes como alimentos ácidos ou condimentados. A mucosite persiste por várias semanas após concluídos os tratamentos. É frequente ocorrerem infecções secundárias, especialmente candidíase, que prolongam a duração da mucosite.

A mucosite pode complicar-se com o declínio dramático da produção salivar quando se irradiam todas as glândulas salivares maiores. A diminuição do fluxo salivar – xerostomia - é de rápida instalação, sobrevivendo em geral durante a primeira semana de tratamento. A xerostomia pode ser progressiva e irreversível, com declínio de cerca de 95% da produção salivar em 3 anos após o tratamento (McGuire et al.<sup>13</sup>, 2006) A xerostomia persistente torna-se efeito colateral danoso, já que, sem adequada e agressiva higiene oral e prevenção de cáries, observa-se uma escalada das cáries dentárias.

A radioterapia do câncer oral também causa perda do paladar por danificar as microvilosidades e a superfície exterior das células gustativas. A instalação é rápida e progressiva, ocorrendo ageusia ou cegueira oral após 3000 cGy. A acuidade gustativa em geral melhora no prazo de 2 a 4 meses do tratamento, embora em alguns indivíduos ocorra diminuição permanente da percepção gustativa.

### Terapêutica de transplante de medula óssea

Até 70% dos indivíduos transplantados com medula óssea apresentam complicações orais decorrentes da natureza agressiva e sinérgica das terapêuticas purgativas pré-transplante (McGuire et al.<sup>14</sup>, 2006). Utilizam-se antes do transplante esquemas de altas doses de antineoplásicos e irradiação corporal total na tentativa de destruir todas as células neoplásicas e induzir aplasia da medula óssea. Alguns dias após o início do tratamento, surgem placas esbranquiçadas, eritema, atrofia e aumento da vascularidade, que





se intensificam progressivamente durante o período pós-transplante. As ulcerações ocorrem, na maioria, em áreas não-queratinizadas, como a língua e a mucosa jugal e labial (McGuire *et al.*<sup>14</sup>, 2006). A terapêutica imunossupressora após o transplante e o surgimento da doença enxerto versus hospedeiro (DEVH) prolongam e agravam as complicações orais. São comuns as infecções bacterianas, fúngicas e viróticas. Em decorrência da irradiação, sobrevém xerostomia, presente durante todo o período pós-transplante. A dor que se associa à mucosite atinge seu pico cerca de 2 semanas após o transplante, quando em geral a cavidade oral está infectada e ulcerada.

Na DEVH crônica, a mucosa torna-se cronicamente irritada, mosqueada e friável. Há episódios intermitentes de inflamação aguda, frequentemente associada a infecções bacterianas, fúngicas e viróticas. A xerostomia persiste, e o risco de cáries é alto.

#### Terapêutica multimodal

As causas da mucosite, na maioria dos indivíduos com câncer, são multifatoriais. A terapêutica moderna do câncer é multimodal - combinam-se tratamentos para produzir o máximo efeito citotóxico. Infelizmente, esse efeito estende-se às células normais, como as da mucosa, acarretando profundos efeitos na mucosa oral. O câncer e seus tratamentos múltiplos interagem com os fatores de risco presentes no indivíduo com câncer. O resultado é exemplificado pelo desafio de se cuidar do indivíduo com tumor oral invasivo que tem história de abuso de álcool, é fumante, tem má higiene bucal e está em terapêutica com oxigênio. A terapêutica multimodal do câncer, consistindo em cirurgia extensa e combinação de radioterapia e quimioterapia, traumatiza a mucosa (lada *et al.*<sup>15</sup>, 2006). As sequelas de xerostomia, ulceração, dor e incapacidade de alimentar-se desencadeiam um círculo vicioso e persistente de intensa inflamação e infecção.

#### Avaliação

A avaliação completa e sistemática da boca deve fazer parte da avaliação abrangente de todos os indivíduos com câncer. A avaliação sistemática requer equipamento e técnica apropriados.

A mucosa oral normal e sadia é rósea, úmida, limpa e intacta. Podem ocorrer: alterações da cor, como palidez, eritema de vários graus, placas esbran-

### Guia Clínico: Procedendo à Avaliação Oral

#### Avaliação Oral

1. Reunir o equipamento:
  - boa fonte de luz
  - luvas não estéreis
  - gaze
  - abaixador de língua
  - espelho dentário (opcional)
2. Lavar as mãos.
3. Calçar as luvas não estéreis.
4. Retirar todos os aparelhos dentários. Indagar quanto a ajuste de dentaduras e a alguma área machucada ou dolorosa.
5. Indagar sobre alterações da voz, do paladar, da capacidade de alimentar-se ou engolir, e desconforto.
6. Efetuar sistematicamente cada um dos procedimentos abaixo, usando luz direta para observar umidade, cor, integridade e limpeza:
  - a. Observar o exterior dos lábios.
  - b. Puxar o lábio inferior para baixo e levantar o lábio superior a fim de observar os dentes e o revestimento mucoso do vestibulo externo. (Nota: verificar a cor e o brilho dos dentes, e a presença de detritos ou cáries.)
  - c. Instruir a pessoa a abrir a boca para poder observar o palato mole e o palato duro.
  - d. Usar um dedo para deslocar e examinar a mucosa do interior das bochechas.
  - e. Observar a quantidade e a qualidade da saliva. (Nota: a saliva normal é rala e aquosa.)
  - f. Examinar o topo da língua. A seguir, solicitar à pessoa que dobre a língua para cima até o palato para se poder observar o lado de baixo da língua.
  - g. Usar a gaze para deslocar a língua para cada lado a fim de observar as faces laterais da língua.
  - h. Solicitar à pessoa que respire fundo para poder se observar a orofaringe, a parte posterior da língua e a úvula. Se essa técnica não permitir visualização adequada, usar o abaixador de língua suavemente e usar o espelho dentário para melhor visualização.
7. Com base nos resultados desta avaliação, pontuar cada categoria no instrumento de avaliação.



quiçadas, ou lesões ou úlceras discrômicas; alterações da umidade, que se refletem em textura e brilho alterados, aumento ou diminuição da quantidade de saliva, e modificação da qualidade e tenacidade das secreções; alterações da limpeza, representadas por acúmulos de detritos e películas, maus odores e mudanças da cor dos dentes; alterações da integridade, como rachaduras, fissuras, úlceras, vesículas, ou lesões isoladas, agrupadas, em placas, confluentes ou generalizadas; alterações da percepção, como diminuição ou ausência do paladar; rouquidão ou diminuição do tom audível e da força da voz; dificuldade de engolir, que pode ser precursora de esofagite; e dor, ardor ou sensação de picada.

O profissional de enfermagem deve procurar descrever com precisão a qualidade das alterações. O resultado da avaliação deverá ser uma lista específica de diagnósticos de enfermagem ou problemas colaborativos que estão ligados à possível etiologia.

Os resultados dessa avaliação física devem então abordar-se no contexto de uma avaliação abrangente, incluindo a triagem dos fatores de risco. O plano de assistência deve guiar-se pelos problemas reais ou potenciais.

Um guia de avaliação do tipo do Guia de Avaliação Física da Cavidade Oral proporciona um instrumento para a quantificação da intensidade da mucosite e também para a avaliação da limpeza e umidade orais.

Guia da Avaliação Física da Cavidade Oral: Pontuações Numéricas e Descritivas

Categoria	Pontuação	1	2	3	4
Lábios	1 2 3 4	Lisos, róseos, úmidos e intactos	Ligeiramente vincados e secos; uma ou mais áreas avermelhadas	Secos e um tanto edematosos; pode haver uma ou duas vesículas isoladas; linha ou demarcação inflamatória	Muito secos e edematosos; todo o lábio inflamado; vesículas ou ulcerações generalizadas
Gengiva e Mucosa Oral	1 2 3 4	Lisas, róseas, úmidas e intactas	Pálidas e ligeiramente secas; uma ou duas lesões isoladas, vesículas ou áreas avermelhadas	Secas e um tanto edematosas; eritema generalizado; mais que duas lesões isoladas, vesículas ou áreas avermelhadas	Muito secas e edematosas; toda a mucosa muito vermelha e inflamada; múltiplas úlceras confluentes
Língua	1 2 3 4	Lisa, rósea, úmida e intacta	Ligeiramente seca; uma ou duas áreas avermelhadas isoladas; papilas proeminentes, particularmente na base	Seca e um tanto tumefacta; eritema generalizado, mas com a ponta e as papilas mais vermelhas; uma ou duas lesões isoladas ou vesículas	Muito seca e edematosa; espessa e tumefacta; toda a língua muito inflamada; ponta muito vermelha e demarcada com películas; múltiplas vesículas ou úlceras
Dentes	1 2 3 4	Limpos, sem detritos	Mínimo de detritos, na maioria entre os dentes	Quantidade moderada de detritos aderentes à metade do esmalte visível	Dentes cobertos de detritos
Saliva	1 2 3 4	Delgada, aquosa, abundante	Aumento da quantidade	Saliva escassa, que pode estar um tanto mais espessa que o normal	Saliva espessa e filamentososa, viscosa ou mucosa
<b>PONTUAÇÃO DE DISFUNÇÃO ORAL</b>		Sem disfunção: 5	Disfunção leve: 6–10	Disfunção moderada: 11–15	Disfunção grave: 16–20
<b>TOTAL _____</b>					

Fonte: Beck SL, Yasko, JM. Guidelines for Oral Care (ed 2). Crystal Lake, IL. Sage, 1993. Reproduzido com autorização



O profissional de enfermagem pode utilizar tal instrumento para documentar padrões e avaliar alterações que possam ocorrer em consequência do tratamento do câncer ou de intervenções. Podem-se utilizar para descrever a intensidade da disfunção oral a pontuação numérica e os critérios descritivos verbais (como 'moderado', por exemplo).

#### Avaliação Diagnóstica

A extensão da avaliação diagnóstica depende do potencial de impacto da mucosite. No indivíduo imunocompetente, a abordagem de primeira linha é a terapêutica empírica com cuidadosa avaliação da melhora. No indivíduo imunocomprometido, é crítica para o diagnóstico acurado a cultura, já que a neutropenia pode impedir a manifestação habitual da inflamação mesmo nas infecções mais comuns. Em particular as infecções fúngicas e herpéticas podem não se manifestar da forma clássica e facilmente passarem despercebidas (Bensadoun *et al.*<sup>16</sup>, 2006) A cultura é o único meio preciso de diagnosticar a presença de infecção e identificar o microrganismo causador. Indica-se cultura da cavidade oral em caso de rotura da integridade da mucosa, como uma lesão, vesícula ou úlcera; na presença de mucosite generalizada moderada (pontuação de 11 a 15); ou na presença de exsudato.

Podem também ajudar, no diagnóstico de infecções, alterações de sinais vitais como elevação de temperatura e aumento de frequência cardíaca, e achados laboratoriais como anormalidades do hemograma completo (com contagem diferencial de leucócitos). No indivíduo normal, a infecção pode ser indicada

pelo desvio da contagem diferencial manifestando-se através do aumento do número e da percentagem de granulócitos imaturos. No paciente imunocomprometido, essa tendência pode não evidenciar-se devido ao baixo número de leucócitos. A neutropenia grave (número absoluto de neutrófilos por mm<sup>3</sup> inferior a 500) indica risco extremamente alto de infecção. As lesões orais localizadas podem, nesse indivíduo, evoluir para sepse sistêmica potencialmente letal.

#### Graus de Toxicidade

No âmbito dos ensaios clínicos oncológicos, há critérios estabelecidos para monitorar os graus de toxicidade (Brennam *et al.*<sup>17</sup>, 2006). Tais critérios de gradação constituem apenas um indicador grosseiro do grau de toxicidade, e têm sido alvo de críticas devido à inconsistência das variáveis em cada um dos níveis. Os guias de avaliação oral geram pontuação numérica que pode traduzir-se em pontuação de intensidade da disfunção oral - leve, moderada e grave. Tais pontuações podem projetar-se em gráfico a fim de avaliar os padrões de mucosite com o tempo.

#### Conduta nos sintomas

Há muitas abordagens de tratamento da mucosite; nenhum fármaco único demonstrou ser mais eficaz. Não é surpresa a conduta na mucosite variar de instituição para instituição (Trotti *et al.*<sup>18</sup>, 2003). O clínico deve personalizar os cuidados para com cada indivíduo baseando-se numa visão dual, qual seja, dos problemas reais e potenciais identificados pela avaliação e pelos objetivos da assistência. Apresentam-se,

#### Diretrizes Clínicas de Prevenção e Conduta na Mucosite Oral

PROBLEMA: MUCOSITE, potencial ou real

META: MANTER A LIMPEZA E PREVENIR INFECÇÕES

META: MANTER A INTEGRIDADE E PROMOVER A CURA DA MUCOSA

- Escovar os dentes com escova de cerdas de nylon macias e dentífrico fluoretado com bicarbonato de sódio no prazo de 30 minutos após as refeições e na hora de deitar-se. A escovação antes das refeições pode estimular o apetite.
- Limpar e massagear a língua e a mucosa oral com escova de cerdas macias e dentífrico com bicarbonato de sódio após escovar ou retirar dentaduras. Pode-se utilizar um aplicador com ponta esponjosa para limpar os dentes e a língua caso a escovação cause desconforto ou sangramento.
- Enxaguar a boca com 30 mL de salina, sal e bicarbonato, água da torneira ou peróxido de hidrogênio a 1,5% por 1 a 2 minutos. Caso se utilize salina ou peróxido, enxaguar com água para intensificar a limpeza mecânica e minimizar o sabor residual.





- Retirar e escovar as dentaduras no prazo de 30 minutos após as refeições e na hora de deitar-se, depois deixá-las de molho em peróxido de hidrogênio a 1,5% por vários minutos.
- Passar fio dental uma vez por dia após a escovação. Não passar fio dental se ele causar dor, se o número de plaquetas por mm<sup>3</sup> for inferior a 40 000, ou se o número de leucócitos por mm<sup>3</sup> for inferior a 1500.
- Usar de especial cautela para evitar aspiração em caso de comprometimento do reflexo nauseoso.
- Consumir dieta de alto teor protéico com suplementos vitamínicos.
- Aplicar produtos para proteção da mucosa e promoção da cura, como, por exemplo, substratos de antiácidos ou sucralfato.
- Manter ingestão ótima de líquidos e nutrientes evitando alimentos irritantes.
- Verificar com o médico e nutricionista a necessidade de nutrição entérica ou parenteral.

**PROBLEMA:** XEROSTOMIA, potencial ou real

**META:** UMIDIFICAR A CAVIDADE ORAL

- Aplicar umectante (como, por exemplo, gel de petrolato) com frequência nos lábios e na mucosa. Usar lubrificante hidrossolúvel (como, por exemplo, gel K-Y ou Mouth-Moisturizer) no interior da boca se a pessoa estiver usando oxigênio ou se houver perigo de aspiração.
- Salvo contraindicação, tomar 300- mL de líquido por dia.
- Aplicar frequentemente aerossol, solução ou esfregaço de saliva sintética.
- Usar goma de mascar ou balas sem açúcar para estimular o fluxo salivar.
- Verificar com o médico a necessidade de epilcarpinol.
- Usar umidificador de ambiente.
- Caso a xerostomia se prolongue, instituir profilaxia de cáries com fluoreto/ clorexidina diariamente.

**Nota:** Não usar esfregaços de limão ou glicerina, pois são secantes e irritantes.

**PROBLEMA:** DOR RELACIONADA À MUCOSITE

**META:** PROMOVER BEM-ESTAR E MINIMIZAR A DOR

- Usar anestésicos tópicos, como, por exemplo, benzocaína ou diclonina, antes das refeições e conforme necessário para o controle da dor.
- Evitar irritantes, como o álcool e o tabaco, por exemplo.
- Usar analgésicos para o controle da dor: 1,5 h antes das refeições; em intervalos regulares nas 24 horas se a dor for constante.
- Evitar alimentos que causem irritação térmica, mecânica ou química.

**PROBLEMA:** INFECÇÃO RELACIONADA À MUCOSITE

**META:** TRATAR A INFECÇÃO

- Monitorar a temperatura do paciente a cada 4 horas e comunicar toda elevação acima de 38o C.
- Utilizar antibióticos, antifúngicos e antiviróticos, tópicos ou sistêmicos, de acordo com a prescrição.

**Nota:** É crítica no indivíduo imunocomprometido a realização de cultura oral para identificar o microrganismo causador.

**PROBLEMA: SANGRAMENTO DECORRENTE DA MUCOSITE****META: CONTROLAR O SANGRAMENTO**

- Monitorar os sinais vitais a cada 4 horas.
- Avaliar a função plaquetária mediante hemograma completo.
- Inspeccionar a mucosa e comunicar todo sangramento.
- Enxaguar a boca com água gelada e/ou aplicar pressão a uma área de sangramento descontrolado utilizando um pedaço de gaze embebida em água gelada ou um saquinho de chá molhado e congelado.
- Verificar com o médico a necessidade de trombina ou ácido aminocaproico. (Usar com cautela em pessoas com trombocitopenia, pois pode ocorrer coagulação intravascular disseminada.)

Fonte: Beck SL, Yasko, JM. Guidelines for Oral Care (ed 2). Crystal Lake, IL. Sage, 1993.

assim, diretrizes específicas para prevenir e abordar problemas relacionados à mucosite oral no contexto de cinco possíveis problemas e metas.

Esta apresentação difere das diretrizes baseadas na intensidade da mucosite e destina-se a facilitar a elaboração de um plano de assistência para ir ao encontro da resposta única do indivíduo ao câncer e seu tratamento.

**Higiene Oral**

A melhor forma de se obter higiene oral efetiva é escovando, enxaguando, passando fio dental e umidificando.

A escovação requer a utilização de uma escova estreita de cerdas de nylon macias e uma técnica efetiva de aplicação de movimentos curtos, horizontais ou circulares, com pressão suave na junção entre dentes e gengivas (Cella *et al.*<sup>19</sup>, 2003). As superfícies oclusais são massageadas com movimentos mais longos; a língua é suavemente escovada para estimular a circulação e remover detritos. A Associação Dentária Americana recomenda creme dental fluoretado para prevenir cáries dentárias. Os cremes dentais de bicarbonato são limpadores efetivos, ajudam a dissolver o muco e reduzem a acidez decorrente da inflamação.

O fio dental melhora o processo de limpeza ao remover detritos localizados entre os dentes. Enrola-se fio dental, encerado ou não, ao redor dos dedos, segura-se com firmeza e força-se suavemente para cima e para baixo nas superfícies entre os dentes desde a linha da gengiva até a extremidade de cada dente.

São enxaguantes recomendados a água, salina, sal e bicarbonato, e peróxido de hidrogênio de meia potência (Keefe<sup>5</sup>, 2006). Devem-se evitar enxaguantes

buciais comerciais, por conterem altas percentagens de álcool, que pode irritar e ressecar a mucosa (Cleland *et al.*<sup>20</sup>, 2003). A água e a salina são soluções neutras não irritantes que proporcionam enxágue mecânico. Sal e bicarbonato (mistura de água, sal e bicarbonato de sódio) têm ainda a vantagem de diminuir a acidez, tendo demonstrado eficácia comparável à do peróxido de hidrogênio de meia potência (Dodd *et al.*<sup>21</sup>, 2004)

Múltiplos estudos têm falado a favor da utilização de peróxido de hidrogênio (Eilers e Epstein<sup>22</sup>, 2004; Elting *et al.*<sup>23</sup>, 2004). que não somente tem efeito limpador mecânico como também quimicamente terapêutico. A peroxidase salivar libera o oxigênio do peróxido, causando reação borbulhante que solta o muco e os detritos. O peróxido de hidrogênio exerce ainda efeito antimicrobiano. A utilização de peróxido, no entanto, tem sido objeto de certa controvérsia no que diz respeito à sua segurança (Miakowski *et al.*<sup>24</sup>, 2004). Não se documentaram efeitos danosos do peróxido de hidrogênio a 1,5% em indivíduos com mucosite. Fazem-se necessárias mais pesquisas para avaliar a segurança e a eficácia do peróxido.

A clorexidina pode ser benéfica se a meta for evitar infecções. Atua contra numerosas bactérias e fungos. A preparação disponível comercialmente nos Estados Unidos contém 9,6% de álcool e causa sensação de picada e ardor. Outro importante efeito colateral da clorexidina é a coloração acastanhada dos dentes; essas manchas podem ser removidas com oxidantes e abrasivos. São inconsistentes os achados de pesquisa relacionada à clorexidina (Ilman *et al.*<sup>25</sup>, 2005; Kin *et al.*<sup>26</sup>, 2005). que embora possa reduzir os potenciais patógenos não tem mostrado eficácia claramente do-



cumentada na redução da mucosite.<sup>25,26,27,28.</sup>

O fluoreto atua diminuindo a desmineralização e aumentando a remineralização das lesões dentárias. Embora haja controvérsias quanto ao valor dos enxágues diários com fluoreto no adulto, é essencial a aplicação diária de fluoreto tópico na pessoa em alto risco de vir a apresentar cáries dentárias em decorrência de irradiação das glândulas salivares. Os enxágues com clorexidina podem aumentar os efeitos protetores do fluoreto nesses pacientes de alto risco (Peterson e Sonis<sup>29</sup>, 2004)

Há várias formas de se intensificar a umidade da mucosa oral. É essencial a hidratação adequada mediante ingestão frequente de líquidos. Chupar balas ou mascar goma sem açúcar estimula o fluxo salivar. Devem-se aplicar com frequência, especialmente à noite, umectantes como manteiga de cacau, gel de petrolato, bálsamos em bastão ou lubrificantes aquosos nos lábios. As pesquisas documentam a eficácia dos produtos de saliva sintética (Sonis *et al.*<sup>30</sup>, 2006) Aerossóis, soluções e esfregaços contendo saliva artificial são agentes neutros que mimetizam a viscosidade e o teor mineral da saliva; é necessário aplicá-los com frequência, por terem efeito de curta duração. A pilocarpina é um sialagogo, que atua por estimulação direta das células das glândulas salivares. Graças aos resultados de ensaios clínicos, essa droga colinérgica tem hoje aprovação para ser usada na xerostomia decorrente de radiação (McGuire<sup>31</sup>, 2003; Stokman *et al.*<sup>32</sup>, 2003).

#### INTERVENÇÕES PROTETORAS

Podem também utilizar-se, na prevenção e no tratamento da mucosite, intervenções visando proteger as células da mucosa. Uma dessas abordagens é a crioterapia, utilizando sucção de fragmentos de gelo por 5 minutos antes e 25 minutos depois da administração de fluorouracil em bolus. A intenção é minimizar os efeitos citotóxicos do fluorouracil na mucosa por redução da circulação durante os períodos de pico dos níveis sanguíneos. A eficácia dessa intervenção demonstrou-se em vários ensaios clínicos.<sup>33,34,35</sup> Embora o risco pareça ser baixo, há indicação de pesquisas adicionais.

Outra forma de intervenção é a aplicação tópica de substratos de antiácidos ou suspensão de sucralfato, sal de alumínio básico usado no tratamento de úlceras gástricas. Acredita-se que o sucralfato atue

formando cobertura de proteção sobre as proteínas de superfície danificadas da mucosa. Pode também aumentar a produção local de prostaglandina E2, intensificando o fluxo sanguíneo e a produção de muco (kouvaris *et al.*<sup>36</sup>, 2002). Sua utilização em indivíduos com mucosite tem sido apoiada por relatos de estudos de casos. Em ensaio clínico randomizado em crianças, o sucralfato associou-se a diminuição não-significativa da incidência de mucosite. A dor foi significativamente menor no grupo de sucralfato (Ben-Josef *et al.*<sup>37</sup>, 2002). Pesquisas subsequentes falam a favor dos efeitos analgésicos do sucralfato, mas os achados relativos à sua eficácia na redução da mucosite são conflitantes.<sup>38,39,40,41</sup>

O uso de fatores de crescimento hematológicos tornou-se abordagem padrão na assistência ao paciente em quimioterapia com alto potencial de causar mielossupressão. No momento, a maioria das evidências não falam a favor da utilização de fatores de crescimento na prevenção da mucosite (Migliorati *et al.*<sup>12</sup>, 2006).

Estão hoje em investigação numerosas outras abordagens para proteger a mucosa. São intervenções de interesse as vitaminas tópicas, as prostaglandinas, as bandagens orais e o alopurinol tópico.

#### Conduta nas Complicações da Mucosite

São complicações comuns associadas à mucosite a dor, a infecção e o sangramento. A conduta em cada um desses problemas pode ser de natureza local ou sistêmica.

Os anestésicos locais (como, por exemplo, a benzocaína a 20% ou a lidocaína viscosa) e as misturas contendo tais anestésicos (como Orabase, por exemplo) produzem redução temporária da dor. A dormência resultante também diminui a percepção gustativa e térmica. Está hoje em investigação a capsaicina oral em forma de balas para o tratamento da dor oral (Braun *et al.*<sup>42</sup>, 2002). As bandagens orais (como, por exemplo, Orahesive) e as formulações de gel que se solidifica formando cobertura oclusiva (como, por exemplo, Zilactin e Oratect) proporcionam alívio significativo da dor, com duração até de 6 horas (Sonis<sup>43</sup>, 2004). Constitui abordagem sistêmica de conduta na dor aguda e persistente associada à mucosite a administração contínua de analgésicos no decorrer das 24 horas. Recomendam-se na mucosite moderada combinações de drogas opiáceas e não opiáceas, como



acetaminofeno com codeína. Quando não há alívio da dor, ou a mucosite é grave, pode ser necessário administrar doses orais de liberação prolongada ou infusões intravenosas contínuas de morfina até que ocorra a cura.

As infecções da cavidade oral podem ser de origem bacteriana, fúngica ou virótica, devendo selecionar-se os antibióticos de acordo com o microrganismo causador. Podem-se aplicar os antibióticos topicamente em pomadas (como, por exemplo, a bacitracina ou o aciclovir), bastões ou pastilhas (como, por exemplo, a nistatina) ou tabletes (como, por exemplo, o clotrimazol). Podem indicar-se também antibióticos sistêmicos sensíveis, especialmente no indivíduo imunocomprometido. No indivíduo soropositivo para herpes simples e em alto risco de imunossupressão, como, por exemplo, antes de um transplante de medula óssea, recomenda-se a utilização profilática do antivirótico aciclovir (Meropol *et al.*<sup>44</sup>, 2003). Tem-se relatado também nessa população a utilização profilática de antifúngicos.

O risco de sangramento secundário à mucosite é especialmente alto no indivíduo com baixo número de plaquetas (<50 000/mm<sup>3</sup>). Pode-se obter o controle local do sangramento aplicando-se pressão com gaze embebida em água gelada ou irrigações com água gelada. A vasoconstrição promove a hemostasia. Podem-se utilizar trombina tópica ou xarope de ácido aminocapróico para promover a coagulação (Spielberg *et al.*<sup>45</sup>, 2004). A terapêutica sistêmica limita-se a transfusões de plaquetas.

À medida que aumenta a intensidade da mucosite, torna-se cada vez mais provável que seja necessário incluir no plano de assistência uma ou mais dessas intervenções; a frequência de intervenções, ademais, deve aumentar em relação com a intensidade. A omissão de cuidados, mesmo por algumas horas, pode anular esforços terapêuticos anteriores. Se a mucosite for leve, recomenda-se higiene oral a cada 2 a 4 horas. Com o aumento da intensidade, podem-se indicar cuidados de hora em hora. É de especial importância prosseguir com os cuidados orais durante a noite a fim de manter os progressos feitos durante o dia.

#### Conduta Dentária

Recomenda-se assistência odontológica profissional, incluindo exame, raios X, limpeza, remoção

de placas e aplicação tópica de fluoreto, pelo menos uma vez por ano. Exame e profilaxia dentária antes do início do tratamento do câncer podem diminuir a possibilidade de complicações orais e melhorar a probabilidade de o paciente vir a tolerar doses ótimas de tratamento. São essenciais o tratamento de cáries e doença periodôntica e a extração de dentes propensos a problemas antes de começar tratamentos de câncer como quimioterapia ou radioterapia de cabeça e pescoço. Uma vez iniciada a terapêutica, a neutropenia e a trombocitopenia constituem contraindicações à manipulação dentária. Uma vez concluída a radioterapia e diminuídos os efeitos colaterais orais agudos, o dentista deve acompanhar o paciente a cada 4 a 8 semanas nos primeiros 6 meses (Aisa *et al.*<sup>46</sup>, 2006).

#### Educação do Paciente

A educação do paciente deve levar em conta a importância da saúde e higiene oral, e identificar as possíveis causas de disfunções orais. Com o surgimento da mucosite, as abordagens de natureza preventiva devem expandir-se de forma a incluir intervenções que mantenham a integridade e promovam a cura, promovam bem-estar, combatam infecções e controlem sangramentos.

#### Avaliação

A avaliação da assistência decorre da verificação contínua da resposta do indivíduo ao tratamento. A utilização consistente de um guia de avaliação numérica proporciona forma definitiva de monitorar a resposta. Também os progressos no sentido de se atingirem as metas da assistência devem monitorar-se e documentar-se.

#### CONCLUSÃO

A mucosite oral constitui sintoma complexo e significativo no indivíduo com câncer. A abordagem sistemática de avaliação oral facilita a detecção precoce e a contínua avaliação das complicações orais. A indicação de culturas no indivíduo imunossuprimido deve-se ao fato de que as manifestações típicas da infecção podem não ocorrer. A prevenção e a conduta requerem plano de assistência personalizado e abrangente envolvendo o indivíduo e o prestador de assistência na manutenção da higiene oral e no combate a problemas como xerostomia, infecções, sangramento e dor.

**REFERÊNCIAS:**

1. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer*. 2004 May; 100( 9 suppl): 1995-2025.
2. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer*. 2004 May; 100( 9 suppl): 2026-46
3. Hadorn DC, Baker D, Hodges JS, Hicks N. Rating the quality of evidence for clinical practice guidelines. *J Clin Epidemiol*. 1996 Jul; 49(7):749-54.
4. Somerfield M, Padberg J, Pfister D, et al. ASCO clinical practice guidelines: process, progress, pitfalls, and prospects. *Classic Pap Curr Comments*. 2000; 4: 881-6.
5. Keefe DM. Mucositis guidelines: what have they achieved, and where to from here? *Support Care Cancer*. 2006 Jun; 14(6):489-91.
6. Keefe DM, Peterson DE, Schubert MM. Developing evidence-based guidelines for management of alimentary mucositis: process and pitfalls. *Support Care Cancer*. 2006 Jun; 14(6): 492-98.
7. 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 Jun; 14(6): 499-504.
8. Jones JA, Avritscher EB, Cooksley CD, Michelet M, Bekele BN, Elting LS. Epidemiology of treatment-associated mucosal injury after treatment with newer regimens for lymphoma, breast, lung, or colorectal cancer. *Support Care Cancer*. 2006 Jun; 14(6): 505-515.
9. Anthony L, Bowen J, Garden A, Hewson I, Sonis S. New thoughts on the pathobiology of regimen-related mucosal injury. *Support Care Cancer*. 2006 Jun; 14(6): 516-8.
10. von Bultzingslowen I, Brennan MT, Spijkervet FK, et al. Growth factors and cytokines in the prevention and treatment of oral and gastrointestinal mucositis. *Support Care Cancer*. 2006 Jun; 14(6): 519-27.
11. 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: 528-532.
12. Migliorati CA, Oberle-Edwards L, Schubert M. The role of alternative and natural agents, cryotherapy, and/or laser for the management of alimentary mucositis. *Support Care Cancer*. 2006 Jun; 14(6): 533-40.
13. 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 Jun; 14(6): 541-7.
14. McGuire DB, Johnson J, Migliorati C. Promulgation of guidelines for mucositis management: educating health care professionals and patients. *Support Care Cancer*. 2006 Jun; 14(6): 548-57.



15. Lalla RV,Schubert MM,Bensadoun RJ,Keefe D. Anti-inflammatory agents in the management of alimentary mucositis. *Support Care Cancer*. 2006 Jun; 14(6): 558-65.
16. Bensadoun RJ,Schubert MM,Lalla RV,Keefe D. Amifostine in the management of radiation-induced and chemo-induced mucositis. *Support Care Cancer*. 2006 Jun; 14(6): 566-72.
17. Brennan MT,Bultzingslowen I,Schubert MM,Keefe D. Alimentary mucositis: putting the guidelines into practice. *Support Care Cancer*. 2006 Jun; 14(6): 573-9.
18. Trotti A,Colevas AD,Setser A, et al. Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol*. 2003 Jul; 13(3): 176-81.
19. Cella D,Pulliam J,Fuchs H, et al. Evaluation of pain associated with oral mucositis during the acute period after administration of high-dose chemotherapy. *Cancer*. 2003 Jul; 98(2):406-12.
20. Cleeland CS,Bennett GJ,Dantzer R, et al. Are the symptoms of cancer and cancer treatment due to a shared biologic mechanism? A cytokine-immunologic model of cancer symptoms. *Cancer*. 2003 Jun 1; 97(11):2919-25.
21. Dodd MJ,Miaskowski C,Lee KA. Occurrence of symptom clusters. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2004; (32): 76-8.
22. Eilers J,Epstein JB. Assessment and measurement of oral mucositis. *Semin Oncol Nurs*. 2004 Feb; 20(1):22-9.
23. Elting LS,Sonis ST,Keefe DM. Treatment-induced gastrointestinal toxicity in patients with cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2004; 536-41
24. Miaskowski C,Dodd M,Lee K. Symptom clusters: the new frontier in symptom management research. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2004; (32): 17-21.
25. Illman J,Corringham R,Robinson D Jr, et al. Are inflammatory cytokines the common link between cancer-associated cachexia and depression? *J Support Oncol*. 2005 Jan-Feb; 3(1):37-50.
26. Kim HJ,McGuire DB,Tulman L. Symptom clusters: concept analysis and clinical implications for cancer nursing. *Cancer Nurs*. 2005 Jul-Aug; 28(4):270-82 quiz 283-4.
27. Sonis ST,Peterson DE,McGuire DB,Williams DA, eds. Mucosal injury in cancer patients: new strategies for research and treatment. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2001; (29): 1-54.
28. Keefe DM. Gastrointestinal mucositis: a new biological model. *Support Care Cancer*. 2004; 12(1):6-9.
29. Peterson DE,Sonis ST. Executive summary. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2004; 32: 3-5.
30. Sonis S,Elting L,Keefe D. Burden of illness and economic impact of mucosal injury (MUI) in solid tumour - a multinational prospective observational study design. *MASCC abstract*. *Support Care Cancer*. 2006; 14: 633. Abstract 16-101.





31. McGuire DB. Barriers and strategies in implementation of oral care standards for cancer patients. *Support Care Cancer*. 2003 Jul; 11(7): 435-441.
32. Stokman MA, Spijkervet FK, Burlage FR, et al. Oral mucositis and selective elimination of oral flora in head and neck cancer patients receiving radiotherapy: a double-blind randomised clinical trial. *Br J Cancer*. 2003 Apr 7; 88(7):1012-6.
33. El-Sayed S, Nabid A, Shelley W, et al. Prophylaxis of radiation-associated mucositis in conventionally treated patients with head and neck cancer: a double-blind, Phase III, randomized, controlled trial evaluating the clinical efficacy of an antimicrobial lozenge using a validated mucositis scoring system. *J Clin Oncol*. 2002 Oct; 20(19): 3956-63.
34. Dodd MJ, Miaskowski C, Greenspan D, et al. Radiation-induced mucositis: a randomized clinical trial of micronized sucralfate versus salt and soda mouthwashes. *Cancer Invest*. 2003; 21(1):21-33.
35. Ben-Josef E, Han S, Tobi M, et al. Intrarectal application of amifostine for the prevention of radiation-induced rectal injury. *Semin Radiat Oncol*. 2002 Jan; 12(1 suppl 1):81-5.
36. Kouvaris J, Kouloulis V, Kokakis J, et al. Cytoprotective effect of amifostine in radiation-induced acute mucositis: a retrospective analysis. *Onkologie*. 2002 Aug; 25(4): 364-9.
37. Ben-Josef E, Han S, Tobi M, et al. A pilot study of topical intrarectal application of amifostine for prevention of late radiation rectal injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Aug; 53(5):1160-4.
38. Athanassiou H, Antonadou D, Coliarakis N, et al. Protective effect of amifostine during fractionated radiotherapy in patients with pelvic carcinomas: results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Jul; 56(4):1154-60.
39. Kouvaris J, Kouloulis V, Malas E, et al. Amifostine as radioprotective agent for the rectal mucosa during irradiation of pelvic tumors. A Phase II randomized study using various toxicity scales and rectosigmoidoscopy. *Strahlenther Onkol*. 2003 Mar; 179(3):167-74.
40. Lorusso D, Ferrandina G, Greggi S, et al. Phase III multicenter randomized trial of amifostine as cytoprotectant in first-line chemotherapy in ovarian cancer patients. *Ann Oncol*. 2003 Jul; 14(7): 1086-93.
41. Epstein JB, Silverman S Jr, Paggiarino DA, et al. Benzydamine HCl for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis: results from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Cancer*. 2001 Aug; 92(4): 875-85.
42. Braun S, Hanselmann C, Gassmann MG, et al. Nrf2 transcription factor, a novel target of keratinocyte growth factor action which regulates gene expression and inflammation in the healing skin wound. *Mol Cell Biol*. 2002 Aug; 22(15): 5492-505.
43. Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer*. 2004 Apr; 4(4):277-84.
44. Meropol NJ, Somer RA, Gutheil J, et al. Randomized Phase I trial of recombinant human keratinocyte growth factor plus chemotherapy: potential role as mucosal protectant. *J Clin Oncol*. 2003 Apr 15; 21(8):1452-8.



45. Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, et al. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *N Engl J Med.* 2004 Dec; 351(25): 2590-8.
46. Aisa Y, Mori T, Kudo M, et al. Oral cryotherapy for the prevention of high-dose melphalan-induced stomatitis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Support Care Cancer.* 2006 Apr; 14(4):392-5.