

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM RESIDÊNCIA  
MULTIPROFISSIONAL INTEGRADA EM SISTEMA PÚBLICO DE  
SAÚDE**

**PREVALÊNCIA E MEDIDAS EMPREGADAS PARA O  
CONTROLE DA MUCOSITE ORAL INDUZIDA PELO  
USO DE ANTINEOPLÁSICOS EM CENTRO DE  
TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA**

**TRABALHO FINAL DE CONCLUSÃO  
- Modalidade Artigo Publicável -**

**Cláudia Giacomolli**

**Santa Maria, RS, Brasil**

**2012**

**PREVALÊNCIA E MEDIDAS EMPREGADAS PARA O  
CONTROLE DA MUCOSITE ORAL INDUZIDA PELO USO DE  
ANTINEOPLÁSICOS EM CENTRO DE TRANSPLANTE DE  
MEDULA ÓSSEA**

**Cláudia Giacomolli**

Trabalho final de conclusão - modalidade artigo publicável –  
apresentado ao Programa de Pós Graduação em Residência  
Multiprofissional Integrada em Sistema Público de Saúde, Ênfase  
Atenção Hospitalar, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM,  
RS), como requisito parcial para obtenção do grau de  
**Especialista em Gestão e Atenção Hospitalar no Sistema Público de  
Saúde, Ênfase Hemato-Oncologia**

**Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Rosmari Hörner**

**Santa Maria, RS, Brasil**

**2012**

**Universidade Federal de Santa Maria  
Centro de Ciências da Saúde  
Programa de Pós-Graduação em Residência Multiprofissional  
Integrada em Sistema Público de Saúde**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada,  
aprova o Trabalho Final de Conclusão – modalidade artigo publicável -

**PREVALÊNCIA E MEDIDAS EMPREGADAS PARA O  
CONTROLE DA MUCOSITE ORAL INDUZIDA PELO USO DE  
ANTINEOPLÁSTICOS EM CENTRO DE TRANSPLANTE DE  
MEDULA ÓSSEA**

Elaborado por

**Cláudia Giacomolli**

como requisito parcial para obtenção do grau de

**ESPECIALISTA EM GESTÃO E ATENÇÃO HOSPITALAR NO  
SISTEMA PÚBLICO DE SAÚDE, ÊNFASE HEMATO-ONCOLOGIA**

**Comissão Examinadora:**

---

**Rosmari Hörner, Dra. (UFSM)**  
(Presidente/orientador)

---

**Gizele Scotti do Canto, Dra. (UFSM)**

---

**Isolina Maria Alberto Fruet, Especialista. (HUSM)**

---

**Vânia Figuera Olivo, Dra. (UFSM)**

Santa Maria, 29 de março de 2012.

**Prevalência e medidas empregadas para o controle da mucosite oral  
induzida pelo uso de antineoplásicos em Centro de Transplante de Medula  
Óssea**

Prevalence and measures employed for the control of oral mucositis induced by  
used antineoplastic drugs in Bone Marrow Transplantation Center

Cláudia Giacomolli<sup>I</sup>

Helio Carvalho Friedrich<sup>II</sup>

Beatriz Unfer<sup>III</sup>

Rosmari Hörner<sup>IV</sup>

<sup>I</sup>Farmacêutica. Residência Multiprofissional Integrada em Gestão e Atenção Hospitalar no Sistema Público de Saúde – Área de Concentração Hemato-Oncologia, Universidade Federal de Santa Maria

<sup>II</sup>Cirurgião-dentista. Residência Multiprofissional Integrada em Gestão e Atenção Hospitalar no Sistema Público de Saúde – Área de Concentração Hemato-Oncologia, Universidade Federal de Santa Maria

<sup>III</sup> Professora Associada do Departamento de Estomatologia, Universidade Federal de Santa Maria

<sup>IV</sup> Professora Adjunta do Departamento de Farmácia, Universidade Federal de Santa Maria

Endereço para correspondência:

Prof<sup>a</sup> Dra. Rosmari Hörner – e-mail: rosmari.ufsm@gmail.com

Universidade Federal de Santa Maria

Depto. De Análises Clínicas e Toxicológicas - DACT – Centro de Ciências da Saúde CCS-  
Universidade Federal de Santa Maria – UFSM Prédio 26 – Segundo andar - Sala 1205

CEP 97 105 900 – Santa Maria, RS.

Fone: (55) 3220-8751

## **RESUMO**

A mucosite oral (MO) decorrente do uso de antineoplásicos constitui um dos eventos adversos mais comuns em pacientes submetidos ao transplante de medula óssea, e cuja gravidade, em alguns casos, leva à suspensão do tratamento comprometendo assim o seu prognóstico. O objetivo do nosso estudo foi identificar a prevalência e as medidas empregadas para o controle da MO induzida pelo uso de antineoplásicos no Centro de Transplante de Medula Óssea (CTMO) do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM), Santa Maria -RS. Esta pesquisa foi realizada por meio da análise retrospectiva dos prontuários dos transplantes efetuados no período compreendido entre janeiro de 2009 e outubro de 2011. A MO ocorreu em 95,5% dos pacientes. Os medicamentos mais utilizados foram o filgrastim, ciclofosfamida, ciclosporina A e bussulfano. As medidas terapêuticas foram realizadas em 71,12 % dos casos de MO. Sugerimos medidas de reforço de higiene oral com possível inclusão da laserterapia de baixa intensidade e ou Terapia Fotodinâmica.

Palavras-chave: mucosite, transplante medula óssea, quimioterapia.

## **ABSTRACT**

The oral mucositis (OM) resulting from the use of anticancer drug is one of the most common adverse events in patients undergoing bone marrow transplantation, and whose severity in some cases leads to suspension of treatment thereby its prognosis. The aim of our study was to identify the prevalence and the measures employed to control oral mucositis induced by the use of antineoplastic agents on Bone Marrow Transplant Center (BMTC) of the University Hospital of Santa Maria (UHSM), Santa Maria-RS. This research was carried out through retrospective analysis of patient records in the period between transplants performed January 2009 and October 2011. The OM occurred in 95.5%. The most common drugs used were the filgrastim, cyclophosphamide, cyclosporine A and busulfan. The therapeutic measures conducted in 71.12 % of OM instances. Recommend measures to

improve oral hygiene with possible inclusion of low intensity laser therapy or photodynamic therapy.

Keywords: mucositis, bone marrow transplantation, chemotherapy.

## INTRODUÇÃO

O Transplante de Medula Óssea (TMO) é o tratamento indicado para inúmeras doenças hematológicas, oncológicas e imunológicas. Durante todas as fases do transplante, a terapia medicamentosa é utilizada com a finalidade de erradicar as células malignas e destruir seu sistema imune<sup>1</sup>. Os medicamentos utilizados para esse fim são, entre outros, os imunossupressores e os antineoplásicos, que podem induzir complicações dos mais diversos graus<sup>2</sup>.

A mucosite oral (MO) é um dos efeitos colaterais mais comuns do tratamento antineoplásico, sendo encontrada em mais de 75% dos pacientes submetidos a transplantes alogênicos e autólogos de medula óssea<sup>3</sup>. Muitas vezes, em decorrência de sua morbidade, o tratamento antineoplásico é alterado ou suspenso, interferindo no controle tumoral e na sobrevida do paciente<sup>4</sup>, além de aumentar o tempo de internação, os custos do tratamento e afetar diretamente a qualidade de vida do transplantado<sup>5</sup>. Ela representa uma inflamação e ulceração da mucosa, é dolorosa, aparecendo normalmente na primeira semana após o início da quimioterapia e pode durar vários dias. Seu primeiro sinal é a presença de eritema, seguido de edema e ulceração. Dor, queimação e desconforto estão comumente presentes, sendo intensificados durante a alimentação. As principais queixas dos pacientes constituem a dificuldade de ingestão e de fala e o uso constante de agentes analgésicos narcóticos<sup>6</sup>.

Apesar de ser uma complicação, ainda não há um consenso à respeito da sua prevenção ou tratamento. A mucosite pode ser um processo multifatorial, no qual estão envolvidos aspectos relativos à terapia antineoplásica, à doença de base e a fatores individuais do paciente, como idade e hábitos de higienização da cavidade oral, sendo que a situação

clínica do paciente direcionará a decisão de tratamento<sup>7-9</sup>. As medidas recomendadas atualmente são de caráter paliativo e envolvem instruções de higiene oral, alteração dietética, uso de clorexidina aquosa a 0,12% , bochecho com soluções salinas e bicarbonato de sódio, uso de analgésicos tópicos e corticosteróides, crioterapia, laserterapia e medidas alternativas, como o uso de chá de camomila o qual tem efeito anti-inflamaório sobre a mucosite oral (MO) porém são necessários mais estudos para a recomendação de seus bochechos de uma forma padronizada<sup>8,10</sup>. Estudos recentes têm demonstrado a eficácia do laser de baixa intensidade, obtendo resultados promissores na redução da severidade da mucosite<sup>11</sup>.

A adequação bucal, isto é, a remoção de quaisquer foco de infecção bucal realizada previamente ao TMO e a introdução de protocolos de higienização constituem maneiras de prevenir que a MO atinja lesões severas e justificam a presença do cirurgião-dentista no Centro de Transplante de Medula Óssea (CTMO)<sup>8</sup>.

Além do cirurgião-dentista, o farmacêutico também é parte importante da equipe multidisciplinar na terapia antineoplásica. Ele atua no processo de comunicação, fornecendo aos membros da equipe multidisciplinar informações sobre farmacocinética, farmacodinâmica, doses usuais, formas e vias de administração, doses máximas, toxicidade acumulativa, incompatibilidades físicas e químicas com outras drogas e estabilidade de medicamentos antineoplásicos. Ele deve ser capaz de fornecer, também, recomendações para minimizar os efeitos secundários da terapia, como a mucosite, bem como determinar os medicamentos que podem interferir na eficácia do tratamento<sup>12</sup>.

O objetivo do nosso estudo foi identificar a prevalência e as medidas empregadas para o controle da mucosite oral induzida pelo uso de antineoplásicos no Centro de Transplante de Medula Óssea (CTMO) do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM).

## **METODOLOGIA**

A pesquisa foi realizada no Serviço de Arquivo Médico e Estatístico (SAME) do Hospital Universitário de Santa Maria (RS). Foram coletados dados de prontuários de pacientes que realizaram transplante de medula óssea no Centro de Transplante de Medula Óssea (CTMO) entre Janeiro de 2009 e Outubro de 2011, totalizando 47 indivíduos. Na análise retrospectiva quantitativa foram observados idade, sexo, município de origem, patologia, data do transplante, medicamentos utilizados, ocorrência de mucosite oral e medidas para o seu controle. Os critérios de exclusão da pesquisa foram: prontuários com dados insuficientes e data de transplante anterior a estabelecida. A pesquisa foi realizada por dois examinadores, sendo eles os próprios pesquisadores, no período de 20 a 31 de Janeiro de 2012, após aprovação do Comitê de Ética.

A coleta dos dados ocorreu com a aprovação da Direção de Ensino, Pesquisa e Extensão da instituição e da autorização da chefia do SAME. Foram respeitados todos os aspectos éticos que englobam a pesquisa, conforme a Resolução n.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

Os dados coletados foram registrados em formulário específico, processados em planilha do software Microsoft Excel®, analisados através de estatística descritiva por porcentagens e distribuídos em tabelas e gráficos para apresentação dos resultados.

## **RESULTADOS**

No período de Janeiro de 2009 à Outubro de 2011, foram realizados 48 transplantes em 47 pacientes (um indivíduo recebeu dois transplantes devido à recidiva da patologia). Foram localizados 45 prontuários, porém 1 foi excluído do estudo por apresentar dados incompletos, perfazendo um total de 44 prontuários ( $N_p=44$ ) e 45 transplantes ( $N_T=45$ )



incluídos para análise. Inicialmente, foi realizado um estudo piloto utilizando os 5 primeiros prontuários disponíveis, a fim de possibilitar a adequação do instrumento de coleta.

Do total de usuários ( $N_p=44$ ), 55,5% ( $n = 25$ ) eram do sexo masculino e 44,5% ( $n = 19$ ) eram do sexo feminino. Já a faixa etária que mais apresentou pacientes foi a 6ª década de vida (50 a 59 anos), correspondendo a 26,67% ( $n=12$ ), no dia do transplante, sendo que o paciente mais idoso tinha de 65 anos e a do mais jovem 2 anos.

Os pacientes foram provenientes de 31 municípios do Estado do Rio Grande do Sul (RS), sendo 6 de Santa Maria (13,6%), 3 de Santiago (6,8%), e os restantes 35 (79,5%) distribuídos entre outros 29 municípios do RS.

As patologias mais prevalentes diagnosticadas entre os 44 sujeitos incluídos no nosso estudo, nos quais foi efetuado o TMO, foram em ordem decrescente: leucemia mielóide aguda, mieloma múltiplo, linfoma não-Hodgkin e síndrome mielodisplásica.

Os medicamentos mais utilizados nos protocolos foram filgrastim em 55,56% ( $n=25$ ) dos transplantes, ciclofosfamida, prescrito em 48,89% ( $n=22$ ), ciclosporina A, em 40% ( $n=18$ ), bussulfano, em 33,34% ( $n =15$ ) e melfalana, metotrexato e folinato de cálcio foram administrados em 31,12% ( $n =14$ ). Seguindo a ordem decrescente ficaram o etoposídeo, fludarabina e carmustina (BCNU) e a carboplatina.

A ocorrência de mucosite foi de 95,5% ( $n = 43$  transplantes), e seu início, predominantemente, ocorreu nos dias -3 (dias negativos são considerados os dias antes da infusão da medula óssea) e + 1 (positiva é a contagem do tempo pós o transplante) para o TMO.

As medidas de controle da mucosite oral foram executadas em 71,12% (32) dos casos. Essas ações foram associadas de variadas formas, conforme descrito na Tabela 1.

**Tabela 1.** Medidas de controle da mucosite oral efetuadas nos pacientes internados no CTMO do HUSM no período compreendido entre Janeiro de 2009 e Outubro de 2011.

<b>Tipo de Cuidado</b>	<b>N ° de usos</b>
Chá de Camomila + Bicarbonato de Sódio + Folinato de Cálcio	1
Higiene Oral + Chá de Camomila + Xylocaína	1
Higiene Oral + Chá de Camomila + Xylocaína + Bicarbonato de Sódio	1
Chá de Camomila + Folinato de Cálcio (bochecho)	1
Chá de Camomila somente	2
Higiene Oral + Chá de Camomila + Bicarbonato de Sódio	2
Higiene Oral + Chá de Camomila + Xylocaína + Folinato de Cálcio	2
Chá de Camomila + Xylocaína + Bicarbonato de Sódio + Folinato de Cálcio	2
Higiene Oral + Folinato de Cálcio (bochecho)	3
Higiene Oral somente (uso de escova dental ou gaze)	4
Higiene Oral + Chá de Camomila	6
Folinato de Cálcio (bochecho) somente	7

Foram registrados 11 (25%) óbitos do total (n = 44) de prontuários analisados. Destes, 45,45% (n = 5) ocorreram em outros hospitais, 36,36% (n= 4) ocorreram nos 20 dias após o transplante, e 18,2% (2) foram relacionados com a ocorrência ou agravamento da mucosite.

## **DISCUSSÃO**

O TMO tem sido utilizado como medida terapêutica para doenças onco-hematológicas, distúrbios congênitos da hematopoese ou insuficiências medulares, tais como leucemias, linfomas, anemia aplástica grave e outros tipos de tumores<sup>8</sup>.

As complicações mais frequentes da terapia antineoplásica são as lesões da cavidade oral, devido à alta sensibilidade das mucosas aos efeitos tóxicos dos quimioterápicos<sup>13</sup>.

Os resultados encontrados nesse estudo corroboram com os dados da literatura, que os efeitos adversos da terapia antineoplásica são frequentes na cavidade oral, principalmente no desenvolvimento da MO, visto que houve sua ocorrência em 43 dos 45 transplantes realizados (95,5%) no HUSM<sup>7, 14-17</sup>.

Os agentes quimioterápicos induzem diferentes graus de citotoxicidade nos tecidos orais, sendo que o metotrexato e a ciclofosfamida estão entre os mais relacionados ao surgimento da mucosite oral<sup>18</sup>.

Os medicamentos mais utilizados no CTMO do HUSM, a ciclofosfamida, o bussulfano e a melfalana representam agentes alquilantes os quais são altamente tóxicos para células da mucosa em divisão, resultando em úlceras da mucosa oral e desnudação intestinal<sup>19</sup>.

A análise dos dados mostrou que em 32 casos (71,12%) foi realizada alguma medida de controle de mucosite. Houve dificuldade em determinar, para os outros 13 pacientes, pois não foram encontrados registro dos procedimentos, ou mesmo, se tais medidas foram executadas. Outro estudo relata a mesma observação<sup>18</sup>.

O bochecho com Folinato de Cálcio (Ácido Folínico – Leucovorin<sup>®</sup> 3mg) foi prescrito, juntamente com sua administração endovenosa, a todos os pacientes que fizeram uso de Metotrexato no período de imunoprofilaxia, a fim de reduzir a toxicidade deste medicamento. Contudo, as evidências científicas que recomendam o bochecho são bastante limitadas<sup>20,21</sup>.

As medidas empregadas para o controle da MO envolveram principalmente o estímulo à higiene oral sob a forma de escovação ou com a utilização de gaze e solução antisséptica. Mesmo havendo poucas evidências consistentes da ação preventiva ou terapêutica sobre a MO, constitui consenso que a higiene oral exerce um controle microbiano efetivo, reduzindo o risco de cárie e doença periodontal, que predisõem os tecidos bucais a sangramento e infecções, as quais agravam a MO<sup>14</sup>. A avaliação odontológica e a adequação bucal prévia, apesar de não diminuírem a incidência, reduzem significativamente o agravo da mucosite<sup>9</sup>.

Outros bochechos também foram frequentemente incentivados. O uso de bicarbonato de sódio foi abolido gradualmente nos últimos dois anos, especialmente devido à escassez de

evidências que comprovem sua efetividade<sup>23</sup>, além da baixa tolerabilidade dos pacientes. O bochecho com cloridrato de Lidocaína 2% (xylocaína<sup>®</sup> 2%), diluída em água destilada, tem efeito anestésico local e temporário, proporcionando alívio da dor e facilitando a alimentação. Atualmente o chá de camomila tem sido bastante difundido como enxaguante bucal para pacientes oncológicos. A camomila possui diversos agentes antiflogísticos, como os azulenos e flavonóides, que inibem a ação de prostaglandina E<sub>2</sub> e ciclooxigenase-2 (COX-2)<sup>24,25</sup>. Sugere-se que a ação cicatrizante deste chá ocorra devido à modulação do tecido de granulação e aumento da velocidade de epitelização *in vitro* e *in vivo*; porém, as evidências são controversas<sup>26-28</sup>. Contudo, acredita-se que o bochecho com chá de camomila tenha uma ação predominantemente analgésica sobre lesões de mucosa, o que, por si só, pode contribuir para uma melhor qualidade de vida do usuário<sup>29</sup>.

A respeito de terapias efetivas no controle da mucosite, estudos têm relatado evidências favoráveis ao uso da terapia com *Laser* de baixa intensidade. A utilização do *Laser* na faixa de onda do vermelho tem mostrado eficácia de até 100% na diminuição da severidade da mucosite induzida por quimioterápicos<sup>30</sup>. Há fortes indícios de eficácia na prevenção e controle do agravo da mucosite<sup>31,32</sup>. A Terapia Fotodinâmica, também chamada de PDT (*Photodynamic Therapy*) utiliza o *Laser* de Baixa Intensidade associado a corantes específicos para produzir efeitos antimicrobianos sobre cepas de *Streptococcus mutans*<sup>33,34</sup>, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Candida albicans*<sup>35,36</sup>. Quando disponível nos Centros de Transplante de Medula Óssea, a laserterapia de baixa intensidade parece ser uma técnica segura, prática, eficaz e de baixo custo no tratamento da mucosite e no controle da microbiota oral. Talvez, possa ser citado como fator limitante para a difusão dessa técnica, o conhecimento e capacitação profissional para sua aplicação, com necessidade de investimento em recursos humanos, preparando o profissional para o atendimento ao paciente oncológico<sup>37</sup>.

## CONCLUSÃO

Existe alta prevalência de mucosite oral no Centro de Transplante de Medula Óssea do Hospital Universitário de Santa Maria devido, principalmente, aos quimioterápicos utilizados nos protocolos e à alta citotoxicidade destas substâncias.

Apesar de inexistirem rotinas ou procedimentos padronizados voltados à prevenção, controle e tratamento da mucosite oral, as ações realizadas pelos profissionais de saúde, encontram-se, na sua maior parte, adequadamente embasadas em evidências científicas.

Sugerimos medidas de reforço de higiene oral com possível inclusão da Laserterapia de Baixa Intensidade (LBI) e a Terapia Fotodinâmica (PDT), executadas por profissional capacitado e por meio de protocolos e normas operacionais elaboradas, em consenso, pela equipe multiprofissional da unidade.

Novos estudos devem ser desenvolvidos abordando a prevenção, tratamento e controle da mucosite oral, a partir de uma perspectiva interdisciplinar, com o propósito de aperfeiçoar a assistência e o cuidado prestados ao usuário submetido ao transplante de medula óssea.

## REFERÊNCIAS

1. Pontes, L; Guirardello, BE; Campos, CJG. Demandas de atenção de um paciente na unidade de transplante de medula óssea. *RevEscEnferm USP* 2007; 41(1):154-60.
2. Nicolau, JE; Melo, LMMP; Sturaro, D; Saboya, R; Dulley, FL. Evaluation of early hospital discharge after allogenic bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia. *São Paulo Med J*, 2007; 125(3): 174-9.
3. Epstein, JB; Schubert, MM. Oral mucositis in myelosuppressive cancer therapy. *Oral Surg Oral Med Oral PatholRadiolEndod*1999; 88(3):273-6.
4. Kelner, N, Castro, JFL. Laser de baixa intensidade no tratamento da mucosite oral induzida pela radioterapia: relato de casos clínicos. *RevBrasCancer* 2007; 53(1):29-33.
5. Santos, PSS. **Avaliação da mucosite oral em pacientes que receberam adequação bucal prévia ao transplante de medula óssea.** [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Odontologia; 2005.
6. Bellm, LA; Epstein, JB; Rose-Ped, AM; Fu, R; Martin, PJ; Fuchs, HJ. Assessment of various topical oral formulations by bone marrow transplant recipients. *Oral Oncol* 2001; 37:42-9.
7. Sonis, ST Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol* 1998; 34:39-43.
8. Sobrinho, RM; Coracin, FL; Santos, MMMC; Santos, PSS. Mucosite Oral em Pacientes Submetidos a Transplante de Medula Óssea. *Prática Hospitalar* 2009; 63:64-67.
9. Santos, PSS; Bitu, F; Coracin, FL; Sobrinho, RM; Lima, RB. Complicações orais associadas aos transplantados de órgãos e tecidos: revisão de literatura. *J BrasTranspl* 2009; 12:1064-1069.

10. Gomes, DQC; Araújo, AMM; Paiva, MDEB; Costa, LJ. Mucosite oral radioinduzida: etiologia, características clínico-histopatológicas, complicações e tratamento. *Odontologia Clín. -Científic* 2009; 8(3):203-207.
11. Vigorito, AC; Corrêa, MEP. Mucosite. In: Voltarelli, JC; Pasquini, R; Ortega, ETT, organizadores. *Transplante de Células-tronco Hematopoiéticas*. 1 ed. Rio de Janeiro: Atheneu; Cap. 31.12, p. 815-823, 2009.
12. Andrade, CC. Farmacêutico em Oncologia: interfaces administrativas e clínicas. In: Farmácia Hospitalar (Encarte). *Revista Pharmacia Brasileira*; n. 70, 2009.
13. Bunetel, L.; Bonnaure-Mallet, M. Oral pathoses caused by *Candida albicans* during chemotherapy: Update on development mechanisms. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1996; 82(2):161-165.
14. Rubenstein, EB; Peterson, D; Schubert, M; Keefe, D; McGuire, D; Epstein, J; Elting, L; Fox, P; Cooksley, C; Sonis, S. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 2004; 100(9 Suppl):2026-46.
15. Epstein JB, Schubert MM. Oropharyngeal mucositis in cancer therapy. Review of pathogenesis, diagnosis and management. *Oncology* 2003;17: 1787-9.
16. Scully, C; Epstein, J; Sonis, S. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy and radiochemotherapy: part I, pathogenesis and prophylaxis of mucositis. *Head & Neck* 2003;25:1057-70.
17. Castro, CG Jr., Gregianin, LJ, Brunetto, AL. Análise clínica e epidemiológica do transplante de medula óssea em um serviço de oncologia pediátrica. *Jornal de Pediatria* 2003; 79(5):413-422.

18. Hespanhol, FL; Tinoco, E; Teixeira, H; Falabella, M; Assis, N. Manifestações bucais em pacientes submetidos à quimioterapia. *Ciência & Saúde Coletiva* 2010; 15(Supl.1):1085-1094.
19. Goodman, LS; Gilman, A. *Goodman & Gilman: As bases farmacológicas da terapêutica*. 10 ed. Trad. Carla de Mello Vorsatz et al. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2005.
20. Fiore, JJ; Kemeny, NE; Mehta, BM; Geller, N; Grossano, D; Murphy, D . Systemic absorption of a leucovorin mouth wash: a pharmacologic study. *Cancer Invest* 1987; 5(2): 109-11.
21. Bruckner, HW; Bertino, JR Absorption of Leucovorin (NSC-3590) from a “mouthwash”. *Cancer Chemother Rep* 1975; 59(3): 575-6.
22. Sonis, ST; Oster, G; Fuchs,H;Bellm, L; Bradford,WZ;Edelsberg, J; Hayden,V;Eilers, J; Epstein,JB;LeVeque, FG; Miller, C; Peterson, DE; Schubert, MM;Spijkervet, FK; Horowitz, M. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. *J ClinOncol* 2001;19(8):2001-5.
23. Eduardo, FP;Bezinelli, L;Hamerschlak, N. Oral care in Brazilian bone marrow transplant centers. *Rev Bras HematolHemoter*2011;33(1):15-20.
24. Srivastava, JK; Shankar, E; Gupta, S. Chamomile: A herbal medicine of the past with bright future. *Molecular medicine reports* 2010; 3(6):895-901.
25. Gupta, V; Mittal, P; Bansal, P; Khokra, S. Pharmacological potential of *Matricaria recutita*-A review. *Int J Pharm Sci Drug Res* 2010; 2(1):12-16.
26. Martins, MD; Marques,MM;Bussadori, SK; Martins,MA;Pavesi, VC; Mesquita-Ferrari, RA; Fernandes, KP. Comparative analysis between *Chamomilla recutita* and corticosteroids on wound healing. An in vitro and in vivo study. *Phytother Res* 2009; 23:274-8.



27. Fidler,P;Loprinzi, CL; O'Fallon, JR; Leitch, JM; Lee, JK; Hayes, DL; Novotny, P; Clemens-Schutjer,D;Bartel,J;Michalak, JC. Prospective evaluation of a chamomile mouthwash for prevention of 5-FU-induced oral mucositis. *Cancer* 1996; 77(3):522-525.
28. Duarte, CM; Quirino, MR; Patrocínio, MC; Anbinder, AL. Effects of *Chamomillarecutita* (L.) on oral wound healing in rats. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2011;16 (6):e716-21.
29. Ramos-e-Silva, M; Ferreira, AF; Bibas, R; Carneiro, S. ClinicalevaluationoffluidextractofChamomillarecutita for oral aphthae. *J DrugsDermatol*2006; 5(7):612-7, 2006.
30. Cunha, CB. *Avaliação da eficácia do tratamento para mucosite oral induzida por cinco-fluoracil, com uso de laser de baixa potência em diferentes comprimentos de onda.*[Dissertação] – Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.
31. Bjordal,JM;Bensadoun,RJ;Tunèr,J;Frigo,L;Gjerde, K; Lopes-Martins, RA. A systematic review with meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) in cancer therapy-induced oral mucositis. *Sup care cancer* 2011; 19(8):1069-77.
32. Lima, AG; Antequera, R; Peres, MPSM; Snitcosky, IML; Federico, MHH; Villar, RC. Efficacy of low-level laser therapy and aluminum hydroxide in patients with chemotherapy and radiotherapy-induced oral mucositis. *Braz Dent J* 2010; 21(3):186-92.
33. Vahabi, S; Fekrazad, R; Ayremlou, S; Taheri, S; Zangeneh, N. The effect of antimicrobial photodynamic therapy with radachlorin and toluidine blue on streptococcus mutans: an in vitro study. *Journal of dentistry (Tehran, Iran)* 2011; 8(2):48-54.

34. Costa, AC; Chibebe, J Jr.; Pereira, CA; Machado, AK; Beltrame Jr, M; Junqueira, JC; Jorge, AOC. Susceptibility of planktonic cultures of *Streptococcus mutans* to photodynamic therapy with a light-emitting diode. *Brazilian oral research* 2010; 24(4):413-8.
35. Pupo, YM; Gomes, GM; Santos, EB; Chaves, L; Michel, MD; Koslowsky Jr, V; Gomes, OMM; Gomes, JC. Susceptibility of *Candida albicans* to photodynamic therapy using methylene blue and toluidine blue as photosensitizing dyes. *ActaOdontolLatinoam* 2011; 24(2):188-92.
36. Peloi, LS; Soraes, RRS; Biondo, CEG; Souza, VR; Hioka, N; Kimura, E. Photodynamic effect of light-emitting diode light on cell growth inhibition induced by methylene blue. *J Biosci*2008; 33:231–237.
37. Rampini, MP; Ferreira, EMS; Ferreira, CG; Antunes, HS. Utilização da terapia com laser de baixa potência para prevenção de mucosite oral: revisão de literatura. *RevBrasCancer*2009; 55(1):59-68, 2009.