

Avaliação clínica e tratamento das complicações bucais pós quimioterapia e radioterapia

Recebido em: dez/2011

Aprovado em: mar/2012

Clinical evaluation and treatment of oral complications after chemotherapy and radiotherapy

Bruna Stuchi Centurion

Mestre em Estomatologia pela Faculdade de Odontologia de Bauru - Universidade de São Paulo (FOB/USP) - Doutoranda em Estomatologia, Departamento de Estomatologia da FOB/USP, São Paulo, Brasil

Alexandre Simões Garcia

Graduação em Biologia - Mestrando em Patologia Bucal, Departamento de Estomatologia da FOB/USP, São Paulo, Brasil

Izabel Regina Fischer Rubira-Bullen

Livre docente em Estomatologia - Professora Associada do Departamento de Estomatologia da FOB/USP, São Paulo, Brasil

Paulo Sérgio da Silva Santos

Doutor em Patologia Bucal - Professor Doutor do Departamento de Estomatologia da FOB/USP, São Paulo, Brasil

Termo de consentimento livre e esclarecido assinado pela paciente e enviado à Revista

Autor para correspondência:

Bruna Stuchi Centurion
Depto. de Estomatologia
Al. Dr. Otávio Pinheiro Brisolla, 9-75
Bauru - São Paulo - Brasil
17012-901
Brasil
brcenturion@usp.br

RESUMO

Este caso clínico se propõe a demonstrar a efetividade de opções terapêuticas para o tratamento de complicações bucais decorrentes da quimioterapia e radioterapia. Paciente do gênero feminino, 48 anos de idade, leucoderma, com histórico de neoplasia de cabeça e pescoço com recidivas, apresentou complicações decorrentes da quimioterapia e radioterapia: mucosite oral, xerostomia, candidíase pseudomembranosa e herpes simples. As lesões foram tratadas respectivamente com laser de baixa intensidade, saliva artificial e lanolina médica, bochechos com nistatina e aciclovir sistêmico. Todos os tratamentos foram efetivos e bem tolerados pela paciente. O conhecimento do Cirurgião-Dentista, especialmente do Estomatologista quanto ao diagnóstico e tratamento das complicações bucais decorrentes da terapia antineoplásica foram fundamentais para a melhora na qualidade de vida da paciente.

Descritores: neoplasias de cabeça e pescoço; estomatite; quimioterapia; radioterapia

ABSTRACT

This case report aims to demonstrate the effectiveness of therapeutic options for the treatment of oral complications after chemotherapy and radiotherapy. A female patient, a 48-year-old Caucasian with a history of head and neck neoplasms with recurrences, was referred to our clinic 1 month after the end of the radiotherapy sessions. She presented oral mucositis, hyposalivation, pseudomembranous candidiasis, and herpes simplex. The lesions were treated respectively with Low Level Laser Therapy, artificial saliva, medical lanolin, nystatin oral suspension, and systemic acyclovir. These treatments were successful and sustained by the patient. The knowledge of dentists, especially stomatologists, in the diagnosis and treatment of complications arising from oral antineoplastic therapy were fundamental to improving the patient's quality of life.

Descriptors: head and neck neoplasms; stomatitis; drug therapy; radiotherapy

RELEVÂNCIA CLÍNICA

Abordar a eficácia do tratamento das complicações bucais geradas pelo tratamento de radio e quimioterapia.

INTRODUÇÃO

Câncer de cabeça e pescoço é um termo coletivo definido por bases anatômico-topográficas para descrever tumores malignos do trato aerodigestivo superior. Esta região anatômica inclui a cavidade oral, laringe e faringe (compreende a orofaringe, hipofaringe e nasofaringe)¹. O carcinoma de nasofaringe tem diferente distribuição geográfica e étnica quando comparado a outros tumores de cabeça e pescoço, com 64.798 casos relatados em 2000², com incidência de 1:100.000 em caucasianos³.

As opções de tratamento para o câncer de cabeça e pescoço são cirurgia, radioterapia e quimioterapia, as quais podem ser utilizadas de forma isolada ou combinada. A radioterapia e a quimioterapia são terapêuticas que causam toxicidade aos tecidos bucais desencadeando efeitos adversos que irão comprometer diretamente a qualidade de vida dos pacientes^{4,5}.

A literatura discute opções de esquemas terapêuticos para o tratamento das complicações da radioterapia e quimioterapia, porém não existem estudos randomizados e controlados para muitas das opções terapêuticas que são sugeridas para o uso clínico, logo elas devem ser utilizadas com precaução e com indicação precisa para cada caso^{5,6}.

Este caso clínico se propõe a demonstrar e confirmar a efetividade de algumas opções terapêuticas para a o tratamento de complicações bucais decorrentes da quimioterapia e da radioterapia.

RELATO DE CASO

Paciente do gênero feminino, 48 anos de idade, leucoderma, com diagnóstico há três anos de carcinoma pouco diferenciado de nasofaringe (lado direito), quando foi realizada a cirurgia para a remoção do tumor e esvaziamento ganglionar do lado direito, radioterapia convencional em face e região cervical com dose total de 4.500 CGy. Na sequência foi submetida a quimioterapia (Fluouracil + Cisplatina). Após dois anos do diagnóstico inicial do carcinoma de nasofaringe, houve metástase na região de borda lateral de língua do lado esquerdo, a paciente foi submetida a esvaziamento cervical esquerdo, e novas sessões de quimioterapia (Carboplatina + Epirrubicina + Etoposide). Após este último ciclo de quimioterapia houve o aparecimento de outra metástase na região de base de língua do lado direito, com esse diagnóstico foi instituída a terapia antineoplásica por radioterapia (IMRT – Terapia com intensidade modulada, dose total de 6956 CGy) e quimioterapia adjuvante.

Um mês após as últimas sessões de radioterapia, a paciente procurou o atendimento odontológico com queixa de dor bucal, sensação de boca seca, dificuldade na alimentação e na fala. Os diagnósticos clínicos para essas queixas foram mucosite oral, xerostomia, disfagia e disfasia. Diante das várias manifestações optamos por descrevê-las em tópicos juntamente

com as respectivas terapêuticas aplicadas.

MUCOSITE ORAL

Ao exame bucal foram visualizadas múltiplas lesões ulceradas, com fundo fibrinoso, envoltas por pseudomembranas confluentes localizadas nas regiões de mucosa jugal do lado direito e esquerdo, próximas à região de terceiros molares inferiores, nas regiões laterais de língua, assoalho bucal e palato mole (Figura 1). Classificamos como mucosite oral grau III (OMS, 1979) e a queixa de dor da paciente atingia nível máximo 10 pela graduação EVA (Escala Visual Analógica).

Para estes sinais e sintomas as opções terapêuticas medicamentosas foram cloridrato de benzidamina (6 x ao dia), digluconato de clorexidina a 0,12% sem álcool (2 x ao dia), para o alívio da dor e efeito antimicrobiano tópico respectivamente. Como terapia complementar, foram realizadas 15 sessões de laser terapêutico, infravermelho (LBII, 780nm, a 4J/cm²) pontual nas lesões. A paciente recebeu orientação de higiene oral, com escova dental ultramacia e dentífrico de baixa agressão sem corante, sacarina e lauril sulfato de sódio, instruções a respeito da dieta (evitar alimentos condimentados ou ácidos). Para o tratamento da disfagia e disfasia a paciente recebeu suporte do ambulatório de motricidade oral do serviço de fonoaudiologia.

Após sete dias da primeira aplicação de laser e dos cuidados terapêuticos, a paciente referiu redução das úlceras (Figura 2) e alívio da dor para 8 mensurada pela EVA (Gráfico 1).

Nesse caso acreditamos que a gravidade grau III (OMS, 1979) se deva a ação da radioterapia associado à quimioterapia prévia com histórico de mucosite.

XEROSTOMIA

Observamos que a paciente apresentava mucosas, língua e lábios ressecados, e queixa importante de secura oral. Para estes sinais e sintomas foi indicado o uso de saliva artificial e umectante labial a base de Lanolina médica.

Com a melhora do quadro clínico de mucosite oral e o uso das substâncias para a xerostomia, a paciente relatou melhora significativa dos sintomas e notamos clinicamente lubrificação bucal aumentada e formação de novas papilas linguais.

INFECÇÕES OPORTUNISTAS

Candidíase

Observamos lesões esbranquiçadas entremeadas por áreas eritematosas que se confundiam com as lesões de mucosite oral. Estas lesões em forma de placas brancas eram destacáveis, localizadas em mucosa jugal bilateral, região de borda e dorso de língua, comissura labial bilateral e face interna dos lábios superior e inferior. O tratamento estabelecido foi suspensão de Nistatina 300.000 UI/ml, três vezes ao dia.

O uso da Nistatina associado às outras terapêuticas para mucosite oral e xerostomia, associadas à melhora da higiene bucal da paciente, reduziram as lesões de candidíase oral em 30 dias.



FIGURA 1
Mucosite grau III (classificação da OMS) na região lateral de língua e assoalho bucal lado direito



FIGURA 2
Mucosite grau III (classificação da OMS) na região lateral de língua e assoalho bucal lado esquerdo

Herpes simples recorrente

Durante o tratamento da mucosite oral a paciente apresentou lesões vesiculares e bolhosas, com áreas de úlceras envolvendo língua, lábio e mucosa jugal, com suspeita clínica de infecção herpética secundária, com citologia negativa. O correto diagnóstico da infecção por herpes vírus foi dificultado pela condição clínica bucal da paciente (mucosite oral e candidíase). Com o diagnóstico clínico a paciente foi tratada com Aciclovir (800mg/dia/7dias) e houve resolução do quadro clínico.

DISCUSSÃO

Conhecer os efeitos colaterais do tratamento oncológico ajuda os clínicos a proporcionarem mais conforto aos seus pacientes e também reduzir a morbidade e mortalidade das terapias usadas para o câncer.

Infecções de origem odontogênica e/ou periodontal devem ser removidas previamente à quimioterapia e radioterapia para prevenir condições de infecção local e secundária em momentos de imunossupressão. Além disto, as complicações bucais podem ser agravadas pelo aumento de biofilme bucal e infecções bucais previamente existentes. Portanto, a adequação bucal e a orientação de cuidados na higiene oral são fundamentais antes do início da terapia antineoplásica⁴.

Baseado em critérios recentes da literatura seguimos a conduta de prevenção de colonização das úlceras da mucosite oral, tanto quimio quanto radioinduzidas, através da orientação técnica de higienização com escovação regular, fio dental e colutório a base de clorexidina 0,12%⁷.

Os principais quimioterápicos cuja toxicidade se relaciona ao aparecimento de lesões de mucosite oral são: Actinomicina D, Amsacrina, Bleomicina, Citarabina, Daunorrubicina, Docetaxel, Doxorubicina, Etoposide, Floxuridina, 5-Fluorouracil, Methotrexate, Mitoxantrone, Plimacina, Tioguanina, Vinblastina, Vindesine, Melfalano⁸. A associação terapêutica destes quimioterápicos à radioterapia potencializam a incidência e gravidade da mucosite oral. Neste relato de caso a paciente recebeu Etoposide, 5-Fluorouracil, Cisplatina, Epirrubicina e Carboplatina, além das sessões de radioterapia, o que contribuiu para a gravidade da mucosite oral.

Com relação ao tipo de radioterapia, o método IMRT faz com que a dose de radiação desejada atinja o tumor, evitando a irradiação de glândulas salivares maiores e de outras estruturas próximas. Estudos realizados em tumores de nasofaringe mostraram que 70% do fluxo salivar da glândula parótida podem ser preservados, com potencial melhora na irradiação do tumor⁹. A paciente deste caso recebeu em um segundo momento radioterapia pelo método IMRT e observamos que após a melhora de toda a sintomatologia decorrente das complicações do tratamento oncológico houve produção de saliva, fato este creditado a este método.

Sabe-se que é necessário evitar o uso de enxaguatórios que contenham solução alcoólica e a base de peróxido de hidrogênio, devido aos seus efeitos irritantes e secantes sobre a mucosa oral⁵. O uso de colutórios como solução de bicarbonato de sódio, e solução salina isotônica, são produtos sugeridos para o tratamento da mucosite oral, porém nenhum efeito

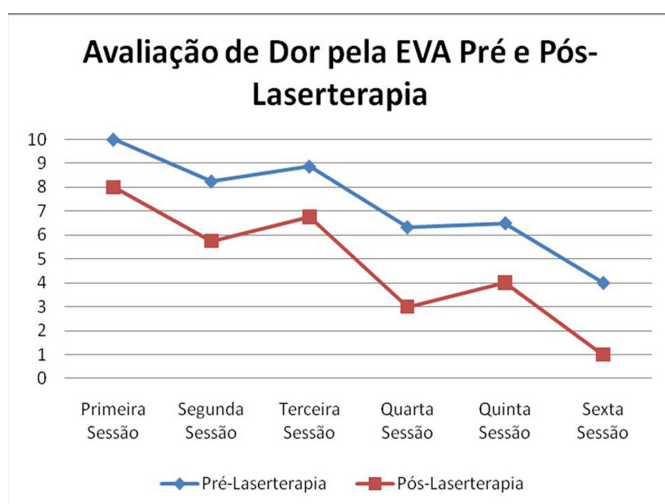


GRÁFICO 1

Avaliação de dor pela escala visual analógica pré e pós laserterapia



FIGURA 3

Mucosite grau III (classificação da OMS) na mucosa jugal e região retromolar lado direito

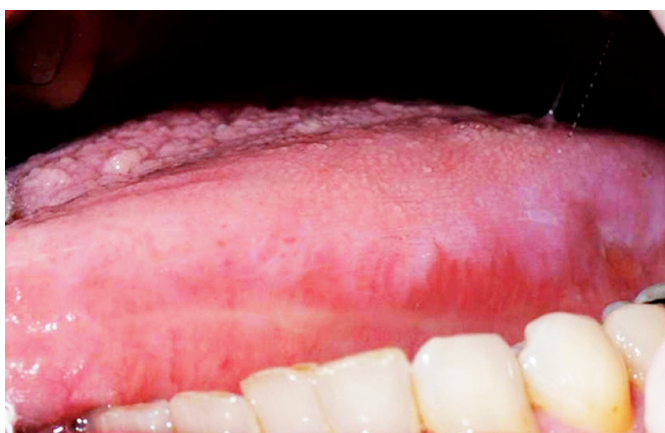


FIGURA 4

Mucosite grau III (classificação da OMS) na mucosa jugal e região retromolar lado esquerdo



FIGURA 5

Ausência de lesões de mucosite na mucosa jugal e região retromolar lado direito

benéfico destas soluções foi confirmado cientificamente. Embora o digluconato de clorexidina 0,12% possa diminuir os níveis de bactérias e fungos na boca, os estudos em pacientes submetidos à radioterapia não demonstraram efeito positivo⁶.

Para o alívio da dor são frequentemente utilizados anestésicos e analgésicos tópicos, e algumas vezes por via sistêmica⁶. No caso relatado o único fármaco utilizado para o controle da dor foi o cloridrato de benzidamina, um anti-inflamatório não esteroide, que possui propriedades analgésicas e antimicrobianas. Apesar do uso da benzidamina ser comprovadamente mais efetivo quando usada de forma profilática, não pudemos avaliar este efeito porque a nossa conduta foi somente terapêutica. O cloridrato de benzidamina é o único medicamento disponível que possui estudos duplo-cegos controle, que mostram uma redução no grau de mucosite e consequente-

mente na dor referida pelos pacientes¹⁰.

Os produtos tópicos podem aliviar a dor referente às lesões de mucosite oral, e, portanto como consequência permite a redução no uso de analgésicos sistêmicos, incluindo os opioides, logo há também uma diminuição dos efeitos colaterais que são consequências desses fármacos. Entretanto, os efeitos da lidocaína, difenidramina e do bicarbonato de sódio, têm sido relatados como efeitos de curta duração pelos pacientes com mucosite. Esses efeitos geralmente persistem por menos do que meia hora, portanto pouco efetivos¹¹.

O uso do laser terapêutico é atualmente considerado como uma das terapias promissoras para a prevenção e o tratamento da mucosite oral, reduzindo sua gravidade e duração¹².

Uma revisão sistemática da literatura com meta análise, concluiu que o nível de evidência é de moderado a forte a



FIGURA 6
Ausência de lesões de mucosite na mucosa
jugal e região retromolar lado esquerdo



FIGURA 7
Ausência de lesões de mucosite na região
lateral de língua e assoalho bucal lado direito



FIGURA 8
Ausência de lesões de mucosite na região
lateral de língua e assoalho bucal lado esquerdo

favor da aplicação do laser terapêutico, para a prevenção, o alívio da dor, redução da gravidade e da duração das lesões de mucosite. Porém, ainda há algumas limitações, devido ao pequeno número de amostra nos estudos e ainda custo alto para esta terapêutica¹³.

O uso do laser terapêutico como auxiliar no tratamento da mucosite oral associado à quimioterapia tem sido sugerido pela literatura, porém não há estudos com recomendações específicas para essa terapia no manejo da mucosite oral radioinduzida¹⁴. Carvalho e cols, 2011 mostraram efetividade durante o tratamento relacionado ao controle da intensidade da mucosite e na intensidade da dor relacionada aos sintomas. Os resultados mostram que a laserterapia durante a radioterapia foi efetiva no que diz respeito ao controle da

intensidade da mucosite e na dor relacionada à lesão. Porém, apesar do resultado ser promissor, os autores sugerem mais estudos para a definição da dose e quantidade de sessões para os pacientes oncológicos¹⁵.

A xerostomia é a sensação subjetiva de secura na boca, está associada à condição de hipossalivação que é uma das principais complicações bucais pós-radioterapia na região de cabeça e pescoço¹⁶. Isto se deve ao comprometimento do parênquima das glândulas salivares e consequente instalação de hipofunção na secreção de saliva. Esta condição afeta de 30 a 70% dos pacientes, e altera de forma impactante a qualidade de vida dos pacientes. A prevenção e tratamento da xerostomia e hipossalivação em pacientes irradiados não têm fortes evidências na literatura quanto a efetividade das terapias tópicas. Portanto, estudos controles randomizados de tratamentos tópicos para boca seca são necessários para fornecer evidências que guiem o tratamento clínico¹⁷.

No caso relatado optamos por utilizar somente produtos de reposição e lubrificação da mucosa oral e lábios. A maioria dos produtos disponíveis no mercado é à base de carboxymetilcelulose. Dentre eles, o Oral Balance Gel® é a opção mais bem tolerada pelos pacientes, além de maior durabilidade do efeito, também observado pela nossa paciente¹⁸.

O estudo de Warde *et al.* demonstrou que metade dos pacientes da amostra avaliada que fizeram uso dos produtos Biotene e do Oral Balance Gel®, relataram alívio da sensação de boca seca depois de dois meses de uso dos produtos, e muitos pacientes notaram melhora no desconforto oral e durante a alimentação. Essas manifestações de melhora corroboram com a do caso clínico em questão, porém a paciente nesse caso relatou melhora do quadro clínico de xerostomia após a 1ª semana de uso do dentífrico Biotene e do Oral Balance Gel®, mas deve ser levado em consideração o uso concomitante de todas as substâncias já relatadas¹⁹.

Como consequência, esses substitutos salivares ajudam a facilitar a fala e a alimentação. Além destes cuidados, a orientação nutricional quanto a evitar o uso de alimentos apimentados, e frutas cítricas são importantes diante da friabilidade e hipersensibilidade das mucosas²⁰.

A candidíase oral juntamente com o herpes simples recorrente são as infecções oportunistas mais comuns em pacientes irradiados de cabeça e pescoço, principalmente quando associado à xerostomia e hipossalivação²¹.

Considerando-se que grande parte dos pacientes sob radio e quimioterapia podem desenvolver candidíase oral, e suas lesões pseudomembranosas podem ser confundidas com áreas de mucosite oral, recomenda-se fazer o tratamento preventivo para esta condição. O tratamento da candidíase oral é feito por antifúngico tópico e/ou sistêmicos. Entre os agentes sistêmicos mais utilizados estão o itraconazol e o fluconazol, já entre os agentes tópicos destacam-se a anfotericina B e a nistatina. Enxaguatórios bucais a base de digluconato de clorexidina possuem propriedades antifúngicas, antibacterianas e efeito antiplaca, porém seu uso não pode ser concomitante ao uso da Nistatina, pois elas se ligam e tornam-se ineficazes^{22, 23}.

A infecção pelo vírus do herpes simples em pacientes com mucosite oral ocorre normalmente em lesões mais avançadas

(graus III e IV), podendo acometer de 30 a 50% dos pacientes sob terapia antineoplásica²⁴. O tratamento normalmente escolhido para este tipo de infecção é a aplicação tópica ou sistêmica de Aciclovir²² e a laserterapia de baixa potência²⁵. Utilizamos o aciclovir sistêmico e a laserterapia, e acreditamos que esta associação terapêutica proporcionou efetividade do caso relatado após sete dias.

A escolha do tratamento dessas infecções se dá principalmente pelo aspecto clínico, pois isolar o vírus das lesões é um processo extremamente complicado, já que essas aparecem normalmente junto às úlceras da mucosite oral, locais extremamente dolorosos e de difícil manuseio. O tratamento do herpes simples recorrente traz um ganho muito alto na qualidade de vida do paciente, já que sua manifestação é muito dolorosa e exacerba os sintomas da mucosite oral²².

CONCLUSÃO

Os resultados descritos estão relacionados a apenas um caso clínico, cujo tratamento escolhido foi efetivo e proporcionou melhora na qualidade de vida da paciente. A participação do Estomatologista no diagnóstico e manejo odontológico destes pacientes é fundamental para o estabelecimento das terapêuticas e a ação em parceria com a equipe multidisciplinar, tornando o tratamento do paciente oncológico individualizado.

REFERÊNCIAS

- Dobrossy L. Epidemiology of head and neck cancer: magnitude of the problem. *Cancer Metastasis Rev.* 2005 Jan;24(1):9-17.
- Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer.* 2001 Oct;37 Suppl 8:S4-66.
- Breda E, Catarino RJ, Azevedo I, Lobao M, Monteiro E, Medeiros R. Epstein-Barr virus detection in nasopharyngeal carcinoma: implications in a low-risk area. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2010 May-Jun;76(3):310-5.
- Santos PSS ; FERNANDES KS. Complicações bucais da quimioterapia. *Prática Hospitalar.* 2006;44:29-31.
- Hancock PJ, Epstein JB, Sadler GR. Oral and dental management related to radiation therapy for head and neck cancer. *J Can Dent Assoc.* 2003 Oct;69(9):585-90.
- Carl W. Local radiation and systemic chemotherapy: preventing and managing the oral complications. *J Am Dent Assoc.* 1993 Mar;124(3):119-23.
- Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, Sonis ST, Epstein JB, Raber-Durlacher JE, et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer.* 2007 Mar 1;109(5):820-31.
- Kostler WJ, Hejna M, Wenzel C, Zielinski CC. Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. *CA Cancer J Clin.* 2001 Sep-Oct;51(5):290-315.
- Pelisser FR, MI; Figueiredo, MA et al. Considerações sobre as modalidades radioterapêuticas empregadas para o tratamento de neoplasias na região de cabeça e pescoço. . *RFO.* 2008 janeiro/abril;v. 13(n. 1):p. 75-9.
- Epstein JB, Silverman S, Jr., Paggiarino DA, Crockett S, Schubert MM, Senzer NN, 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 15;92(4):875-85.
- Kramp LF, Eleazer PD, Scheetz JP. Evaluation of prilocaline for the reduction of pain associated with transmucosal anesthetic administration. *Anesth Prog.* 1999 Spring;46(2):52-5.
- Cauwels RG, Martens LC. Low level laser therapy in oral mucositis: a pilot study. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2011 Apr;12(2):118-23.
- Bjorndal JM, Bensadoun RJ, Tuner 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. *Support Care Cancer.* 2011 Aug;19(8):1069-77.
- Rosenthal DI, Trotti A. Strategies for managing radiation-induced mucositis in head and neck cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2009 Jan;19(1):29-34.
- Carvalho PA, Jaguar GC, Pellizzon AC, Prado JD, Lopes RN, Alves FA. Evaluation of low-level laser therapy in the prevention and treatment of radiation-induced mucositis: a double-blind randomized study in head and neck cancer patients. *Oral Oncol.* 2011 Dec;47(12):1176-81.
- Madaya ML. Oral complications from cancer therapy: Part 2--Nursing implications for assessment and treatment. *Oncol Nurs Forum.* 1996 Jun;23(5):808-19.
- Furness S, Worthington HV, Bryan G, Birchenough S, McMillan R. Interventions for the management of dry mouth: topical therapies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;12:CD008934.
- Epstein JB, Emerton S, Le ND, Stevenson-Moore P. A double-blind crossover trial of Oral Balance gel and Biotene toothpaste versus placebo in patients with xerostomia following radiation therapy. *Oral Oncol.* 1999 Mar;35(2):132-7.
- Warde P, Kroll B, O'Sullivan B, Aslanidis J, Tew-George E, Waldron J, et al. A phase II study of Biotene in the treatment of postradiation xerostomia in patients with head and neck cancer. *Support Care Cancer.* 2000 May;8(3):203-8.
- Nieuw Amerongen AV, Veerman EC. Current therapies for xerostomia and salivary gland hypofunction associated with cancer therapies. *Support Care Cancer.* 2003 Apr;11(4):226-31.
- Chen YK, Hou HA, Chow JM, Chen YC, Hsueh PR, Tien HF. The impact of oral herpes simplex virus infection and candidiasis on chemotherapy-induced oral mucositis among patients with hematological malignancies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011 Jun;30(6):753-9.
- Nicolatou-Galitis O, Dardoufas K, Markoulatos P, Sotiropoulou-Lontou A, Kyprianou K, Kolitsi G, et al. Oral pseudomembranous candidiasis, herpes simplex virus-1 infection, and oral mucositis in head and neck cancer patients receiving radiotherapy and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) mouthwash. *J Oral Pathol Med.* 2001 Sep;30(8):471-80.
- Sena MFG, L.A.M.; Souza, G.C.A.; Ferreira, M.A.F.; Lima, K.C. . Tratamento de candidíase oral em pacientes com câncer de cabeça e pescoço: uma revisão sistemática. *Revista da AMRIGS.* 2009 jul.-set;53 ((3)): 241-5.
- Nicolatou-Galitis O, Athanassiadou P, Kouloulas V, Sotiropoulou-Lontou A, Dardoufas K, Polychronopoulou A, et al. Herpes simplex virus-1 (HSV-1) infection in radiation-induced oral mucositis. *Support Care Cancer.* 2006 Jul;14(7):753-62.
- Lopes AL. Laser in Dentistry: Reality and Myths. . *Brazilian Dental Journal* 2004;15(64).