

# MODELO EXPERIMENTAL DE MUCOSITE ORAL E INTESTINAL EM RATOS WISTAR

## EXPERIMENTAL MODEL OF ORAL AND INTESTINAL MUCOSITIS IN WISTAR RATS

Wellington Dorigheto Andrade Vieira<sup>\*</sup>; Akinori Cardozo Nagato<sup>\*\*</sup>; Maria Inês da Cruz Campos<sup>\*\*\*</sup>

### RESUMO

**Introdução:** A mucosite oral é considerada um efeito colateral agudo frequente do tratamento antineoplásico, com lesões ulcerativas de sintomatologia dolorosa, que acometem a cavidade bucal, devido ao tratamento antineoplásico. Para estudar esses efeitos colaterais, são necessários estudos em animais de experimentação, conhecer qual o melhor medicamento e tratamento. O objetivo é apresentar alternativas do modelo experimental de mucosite oral utilizando outro tipo de roedor. **Métodos:** Foi realizada uma pesquisa em base de dados Pubmed, Lilacs e Scielo, selecionando estudos de relevância para o tema. **Discussão:** Mucosite oral é descrita como alterações na mucosa bucal decorrentes do tratamento anticâncer. Vários estudos vêm sendo desenvolvidos como forma de tratamento e até mesmo sua prevenção; para isso diversos estudos utilizam modelos animais, sendo o *hamster* o mais utilizado, porém há outros tipos de roedores que podem ser utilizados como os ratos *Wistars*. **Conclusão:** Na ausência de *hamsters* é possível utilizar outros roedores para estudo da mucosite oral.

### PALAVRAS-CHAVE

Mucosite Oral, Patologia, Hamsters, Modelos Animais

### ABSTRACT

**Introduction:** Oral mucositis is considered the frequent side effect of the antineoplastic treatment, ulcerative lesions of painful symptomatology that affect the oral cavity due to the antineoplastic treatment. To study these side effects, it is necessary to study experimental animals, to know the best medicine and treatment. The objective of this study is present alternatives of the experimental model of oral mucositis using another type of rodent. **Methods:** A study was carried out in a PubMed, Lilacs and Scielo database, selecting studies of relevance to the topic. **Discussion:** Oral mucositis is described as changes in the oral mucosa resulting from anticancer treatment. Several studies have been developed as a form of treatment and even its prevention; for that several studies use animal models, being the hamster the most used, however there are other types of rodents that can be used as Wistars rats. **Conclusion:** In the absence of hamsters it is possible to use other rodents to study oral mucositis.

### KEYWORDS

Oral Mucositis, Pathology, Hamsters, Animal Models

## INTRODUÇÃO/REVISÃO DA LITERATURA

Desde 1990, Sonis e colaboradores vêm estudando sobre a mucosite oral (MO) e intestinal como consequência dos tratamentos quimio e radioterápicos para câncer. Devido ao aumento no número de casos desta doença nos últimos anos, o estudo sobre a mucosite vem aumentando da mesma maneira. MO é o termo usado para descrever as alterações provocadas pela quimioterapia e radioterapia antineoplásicas sobre a mucosa oral. Esta síndrome caracteriza-se por eritema e ulceração, podendo resultar em dor e disfagia, comprometendo a nutrição e a higiene oral dos pacientes (LEITÃO et al., 2007).

A mucosite é descrita como a presença de lesões inflamatórias, erosivas e ulcerativas da mucosa bucal e gastrointestinal secundárias à terapia antineoplásica (KEEFE, GIBSON, HAUER-JENSEN, 2004; PAVESI et al., 2008). Alguns pacientes podem apresentar a mucosite limitada a placas eritematosas pouco sensíveis, enquanto outros apresentam áreas extensas de ulceração dolorida recoberta por pseudomembrana esbranquiçada. As lesões ulcerativas são extremamente sintomáticas, muitas

<sup>\*</sup> PPG Health Student, Intern in the Laboratory of Immunopathology and Clinical Immunology, Federal University of Juiz de Fora, Brazil.

<sup>\*\*</sup> DDS. PhD Physiology. Federal University of Juiz de Fora/Minas Gerais. Head of the Laboratory of Immunopathology and Clinical Immunology, Federal University of Juiz de Fora, Brazil.

<sup>\*\*\*</sup> DDS. PhD Pathology. Department of Morphology/Histology, Institute of Biological Sciences, Federal University of Juiz de Fora, Brazil

<sup>(\*)</sup> Corresponding author: Maria Inês da Cruz Campos. Center of Reproduction Biology – Laboratory of Immunopathology and Clinical Immunology, Federal University of Juiz de Fora/Minas Gerais, Brazil. Tel.: + 55 32 2102-3250, FAX: + 55 32 2102-3255. Email: clinin@terra.com.br

vezes levando à necessidade de uso sistêmico de opióides e podem comprometer a alimentação e a qualidade de vida dos pacientes. Devido à presença destas lesões com quadros severos de ulceração e dor, pode ser necessário a modificação do tratamento antineoplásico ou, até mesmo, sua interrupção, promovendo, assim, uma redução da qualidade de vida e/ou da sobrevida do paciente (PAVESI et al., 2008).

A mucosite é associada ainda a febre, aumento do risco de infecção, interrupção do tratamento, aumento dos custos hospitalares e mortalidade (LIMA, 2004; ANTUNIASSI, 2005). Sabe-se que as alterações que ocorrem na mucosa, em geral, resultam em decréscimo da ingestão oral, acarretando deficiências nutricionais (McCARTHY et al., 1998; SANTOS, 2009), além de afetarem negativamente a qualidade de vida (ANTUNIASSI, 2005; LALLA et al., 2006).

Muitos são os pacientes que necessitam de tratamento prévio para prevenir o aparecimento destas lesões ulceradas na boca antes de se submeterem ao tratamento antineoplásico. As condutas atuais para prevenção e tratamento da MO ainda são paliativas (AUGUSTO et al., 2010; CAMPOS et al., 2014).

A indução de MO nos mais diversos estudos segue o protocolo de mucosite induzida pelo 5-FU em *hamsters* desenvolvido por Sonis et al. (1990), sendo que o mesmo já foi modificado por vários autores, porém esse modelo tem-se mostrado útil em estudos pré-clínicos de novas opções terapêuticas para MO. O modelo preconizado por Sonis et al. (1990) mimetiza as condições observadas em seres humanos tendo sido utilizados 20 *hamsters* Sírios Dourados com peso corporal entre 91 e 100g e 2 meses de idade. Os animais receberam injeções intraperitoneais de 5-fluorouracil (5-FU) nos dias 0, 5 e 10, na dose de 60mg/kg. A dose e a frequência de aplicação do quimioterápico foram determinadas em um estudo piloto prévio que comprovou o desenvolvimento de MO com mínima morbidade e mortalidade utilizando-se esse esquema terapêutico. Para reproduzir o efeito de uma irritação crônica, a mucosa jugal dos animais foi evertida e superficialmente arranhada com uma agulha durante um, dois ou três dias. Um grupo de quatro animais serviu como controle e recebeu somente a irritação superficial da mucosa jugal durante três dias. Os animais foram pesados diariamente e anestesiados com éter para que as mucosas fossem evertidas e fotografadas. Dois animais de cada grupo, tratados com 5-FU, foram aleatoriamente selecionados para a eutanásia nos dias 0, 2, 5, 10, 12, 14 e 16 para realização de coleta de sangue e biópsia excisional da mucosa jugal. Três dias após a exposição inicial ao 5-FU foi observado eritema

na mucosa de quatro animais sem sinais de ulceração do epitélio. No dia 5 (segunda injeção de 5-FU), o autor relatou presença de eritema com áreas localizadas de abscesso. No dia 7 houve ruptura do epitélio e ilhas de necrose. No dia 9 foi notado progressão do quadro caracterizado por amplas áreas de ruptura do epitélio e necrose superficial. No dia 16 quase todas as mucosas estavam completamente cicatrizadas.

Após o estabelecimento do modelo animal de indução de MO, Sonis et al., em 1992, realizaram outro estudo para verificar se a taxa de renovação do epitélio bucal é o principal fator na determinação da susceptibilidade da mucosa aos efeitos estomatotóxicos da quimioterapia. Para este novo estudo, sessenta *hamsters* receberam injeção intraperitoneal de 5-FU.

Após ter comprovado a relação entre a taxa de proliferação epitelial e o surgimento de MO, Sonis et al., em 1994, realizaram outro estudo aplicando o fator de transformação do crescimento beta 3 (TGF- $\beta$ 3), um potente regulador negativo de crescimento epitelial, para a prevenção da mucosite ulcerativa induzida por quimioterapia. O recombinante TGF- $\beta$ 3 foi aplicado topicamente na mucosa jugal de *hamsters* Sírios Dourados (4 doses de 20 $\mu$ g durante 24 horas) após a administração do quimioterápico 5-FU, no dia 0 do experimento. O 5-FU foi administrado intraperitoneal nos dias 0 (60mg/kg) e 2 (40 mg/kg). A mucosa jugal foi mecanicamente irritada no dia 4 para produzir eritema. As mensurações realizadas incluíram classificação do grau de mucosite, mudança de peso corporal e índice de sobrevivência.

Em 1995 e em 1997, Sonis et al. realizaram mais dois estudos no qual investigaram o papel de outra citocina muito importante no processo inflamatório, a interleucina-11 (IL-11). Foram empregados *hamsters* que passaram pelo mesmo processo de indução da MO através do 5-FU e a IL-11 foi administrada, subcutaneamente, duas vezes ao dia, do início do experimento ao dia 14. A mucosa jugal dos animais foi irritada superficialmente no dia 4 e, a partir do dia 6, fotografias foram realizadas diariamente para se fazer a classificação do grau de mucosite induzida.

Em 2000, Sonis et al. continuaram a linha de pesquisa sobre a ação da IL-11 na progressão da MO. Porém, neste estudo a MO foi induzida por radioterapia. Para execução deste estudo, foram utilizados trinta *hamsters* em uma única dose.

As vantagens deste modelo experimental para o estudo de potenciais fármacos que auxiliem na prevenção e tratamento da MO é que o *hamster* apresenta uma bolsa retro faríngea bilateral que favorece a retenção da substância que se deseja testar e possui um sítio amplo para se trabalhar. Os animais são

de fácil manipulação, são sensíveis aos inibidores de pirimidina e toleram as doses de 5-FU necessárias para a produção da MO sem uma taxa de mortalidade significativa. Adicionalmente, na literatura é descrito que as alterações bucais acompanham as variações no grau de mielossupressão dos animais e, tanto as avaliações clínicas como histológicas, mostram compatibilidade entre as lesões dos animais e aquelas vistas nos pacientes (SONIS et al., 1990; SONIS et al., 1994; SONIS et al., 1995; MITSUHASHI et al., 2006; LOURY et al., 1999; LIMA, 2004; AUGUSTO et al., 2010; LEOCÁDIO, 2013).

Dentre as desvantagens deste modelo experimental podemos citar que o epitélio de revestimento apresenta espessura de 28 a 50 $\mu$  e uma camada córnea que varia de 4 a 40 $\mu$ . Esta camada não é observada na mucosa jugal do humano e nitidamente interfere na absorção de substâncias; a MO em humanos surge nas mucosas não queratinizadas, e neste modelo, há a necessidade de um trauma externo, sem o qual não se obtém a úlcera; não há drenagem linfática no local, o que poderia alterar a resposta inflamatória; a bolsa é um sítio imunologicamente privilegiado, pois aceita enxertos de tecidos normais e neoplásicos. Não há nenhuma estrutura anatômica no homem semelhante à desta bolsa e, ainda, a bolsa não está sujeita às influências ambientais geralmente presentes na cavidade bucal (AUGUSTO et al., 2010).

Socono (2007) testou o efeito do LED (Light Emitting Diode) no tratamento da MO induzida por quimioterapia em *hamsters*. Os animais receberam injeção de 5-FU nos dias 0 e 2 do experimento e tiveram as mucosas direita e esquerda arranhadas nos dias 3 e 4. Como este tipo de animal possui as bochechas com a presença de bolsas, foi possível a eversão da mucosa jugal para serem fotografadas e as lesões foram classificadas por meio de uma escala de acordo com o grau de severidade da mucosite (de zero a 5).

Outra pesquisa realizada em *hamsters* foi o estudo publicado por Lima et al., em 2005. Os autores testaram os efeitos da inibição de citocinas pela pentoxifilina (PTX) e pela talidomida (TLD) na resposta inflamatória em um modelo experimental de indução de MO em *hamsters*.

Em 2007, Leitão et al. publicaram uma pesquisa sobre o papel do óxido nítrico na patogênese da mucosite induzida por quimioterapia em 72 *hamsters*. A produção do óxido nítrico é estimulada por citocinas e este gás pode produzir tanto efeitos benéficos quanto maléficis ao tecido, dependendo da situação em que é requerido. Pode exercer atividade antimicrobiana e de imunomodulação e, por outro lado, apresentar ação citotóxica, causando dor, lesão tecidual, apoptose e reabsorção óssea.

Percebe-se que modelos animais de mucosite que utilizaram outros roedores e metotrexato em substituição ao 5-FU, não conseguiram reproduzir as lesões com a mesma eficácia que o modelo proposto por Sonis et al. (1990), por isso, mesmo passados quase trinta anos do estabelecimento desta metodologia, ela ainda é a mais utilizada para o estudo da MO (Augusto et al., 2010).

Os prováveis mecanismos de desenvolvimento da MO envolvem eventos biológicos complexos mediados por várias citocinas inflamatórias, pelo efeito direto da droga no epitélio, no tecido conjuntivo e pelas modificações na microbiota local. No momento em que há a ulceração, ocorre a destruição da barreira epitelial e essa lesão torna-se uma porta de entrada para bactérias, vírus e fungos. Assim, aumenta o risco de infecção, principalmente nos imunossuprimidos. O modelo de MO induzida em *hamsters* ocasiona severa leucopenia entre os dias 4 e 10, sendo que a severidade da lesão coincide com a supressão imunológica dos animais (LIMA, 2004; CAMPOS et al., 2014).

Campos et al., (2014) trabalharam com a indução da MO em ratos *Wistar*. O protocolo seguido foi o mesmo de Sonis et al (1990) através de duas injeções de 5-FU nos dias 2 e 4 do início do experimento e escarificação das mucosas jugais dos animais nos dias 3 e 4, após anestesia dos animais. Os autores relataram que, devido à ausência da bolsa retro jugal nestes animais, o tamanho da mucosa é menor e não é possível a eversão da mesma para acompanhamento clínico. Entretanto, em suas pesquisas, perceberam que quando o protocolo é desenvolvido com cautela – principalmente a escarificação, que requer um adestramento do profissional que a irá realizar – os resultados são bastante favoráveis ao desenvolvimento da mucosite.

Para indução da mucosite intestinal (MI) induzida por 5-FU, a literatura relata a utilização de diferentes espécies, doses e períodos de administração do fármaco indicado (PRITCHARD et al., 1998; VON BÜLTZINGSLÖWEN et al., 2003; SOARES, 2008; STRINGER et al., 2009). Na maioria dos trabalhos pesquisados, utiliza-se o modelo adotado por Ferreira et al. (2008), com achados bioquímicos e histológicos que confirmam a indução da mucosite. O modelo contempla dose única de 5-FU por via intraperitoneal, em camundongos *Swiss*, com eutanásia no terceiro dia após a indução.

Bastos et al. (2014) utilizaram camundongos machos, *Swiss* albinos (*Mus musculus*), com idade entre 10 e 14 semanas, para indução de MI pela injeção intraperitoneal de 5-FU, em doses de 200mg/kg, no quarto dia de experimento, conforme

estabelecido por Wu et al. (2010). Neste experimento, a eutanásia foi realizada por aprofundamento anestésico com posterior deslocamento cervical.

O objetivo deste estudo é apresentar uma alternativa do modelo experimental de MO em *hamster* utilizando outro tipo de roedor.

## DISCUSSÃO

Mucosite oral (MO) é o termo clínico usado para descrever as alterações provocadas pela quimioterapia e radioterapia antineoplásicas sobre a mucosa bucal. Esta síndrome, dependendo da sua gravidade, caracteriza-se por eritema e ulceração, podendo resultar em dor e disfagia, comprometendo a nutrição e a higiene oral. Pode estar ainda, associada à febre, aumento do risco de infecção, interrupção do tratamento, aumento dos custos hospitalares e mortalidade (LIMA, 2004; ANTUNIASSI, 2005). Sabe-se que as alterações que ocorrem na mucosa, em geral, resultam em decréscimo da ingestão oral, acarretando deficiências nutricionais (McCARTHY et al., 1998; SANTOS, 2009), além de afetar a qualidade de vida (ANTUNIASSI, 2005; LALLA et al., 2006).

A MO é uma das complicações orais mais incidentes relacionadas à quimioterapia uma vez que pode levar à interrupção do tratamento antineoplásico (AUGUSTO et al., 2010; CAMPOS et al., 2014).

O diagnóstico do câncer, assim como seu tratamento, altera aspectos da saúde e qualidade de vida do indivíduo. A quimioterapia é uma das terapias empregadas e tem como base a utilização de drogas que retardam ou inibem o crescimento de células tumorais. O 5-FU, um dos fármacos antineoplásicos mais utilizados, pode causar efeitos colaterais graves, entre eles destaca-se a mucosite. Esta patologia pode atingir não só a boca, mas também todo o trato gastrointestinal levando a alterações da permeabilidade intestinal, assim como causando dor abdominal, náuseas, vômitos e diarreia, além de levar à piora do estado nutricional. O tratamento com estes medicamentos objetiva a erradicação de células tumorais viáveis, com mínima lesão aos tecidos do hospedeiro. As drogas antineoplásicas induzem à morte ou comprometem as células tumorais susceptíveis, bloqueando vias metabólicas ou bioquímicas sensíveis às drogas (LIMA, 2004).

Percebe-se que cada quimioterápico tem um perfil de toxicidade distinto e os efeitos colaterais têm relação direta com a droga utilizada e o estado clínico do indivíduo (LIMA, 2004; VERDE, 2007). Neste sentido, o 5-FU é um dos quimioterápicos que causa importantes efeitos

colaterais (McCARTHY et al., 1998; LEITÃO et al., 2007). Mielotoxicidade, cistite, toxicidade pulmonar, cardiotoxicidade e mucosite são os efeitos adversos mais encontrados após o uso deste agente (LIMA, 2004; BOWEN et al., 2006; VERDE, 2007).

Indiscutivelmente, o número de novos agentes antineoplásicos, assim como a diversificação de suas associações nos regimes terapêuticos têm aumentado sobre maneira, principalmente nas últimas três décadas, o que tem contribuído para o aumento da sobrevida e da qualidade de vida de pacientes com inúmeros tipos de câncer. Todavia, de forma paralela, evidenciou-se o surgimento de efeitos colaterais limitantes como neutropenia, infecções, MO e intestinal, náuseas, vômitos, neuropatias periféricas, pneumonites intersticiais, cardiomiopatias, entre outros (LEITÃO et al., 2007).

Para que se possa entender melhor esses efeitos colaterais, são necessários estudos em animais de experimentação de modo a conhecer melhor qual medicamento é mais indicado para cada caso ou cada tratamento. As vantagens do modelo experimental para o estudo de potenciais fármacos que auxiliem na prevenção e tratamento da mucosite que foi preconizado por Sonis et al. em 1990, é que o *hamster* apresenta uma bolsa retro faríngea bilateral ampla, que favorece o tamanho da área da MO. Os animais são de fácil manipulação, são sensíveis aos medicamentos utilizados e toleram as doses de 5-FU necessárias para a produção da MO em uma taxa de mortalidade menor. Ainda, as alterações bucais acompanham as variações no grau de saúde dos animais, e tanto as avaliações clínicas como histológicas mostram compatibilidade entre as lesões dos animais e aquelas vistas nos pacientes.

As desvantagens deste modelo experimental são que o epitélio de revestimento apresenta espessura diferente da apresentada pelo ser humano e uma camada córnea que é inexistente neste último. Esta camada, nitidamente, interfere na absorção de substâncias sendo necessária a realização de um trauma externo, sem o qual não se obtém a úlcera. Para isso, é necessária a realização de ranhuras ou escarificação das mucosas para simular o atrito dos dentes sobre esta região.

Para Sonis et al. (1990), modelos animais de MO que utilizaram outros roedores e metotrexato não conseguiram reproduzir as lesões coma mesma eficácia que o modelo proposto pelos mesmos, por isso, esta metodologia ainda é a mais utilizada para o estudo da MO.

Para a realização dos estudos com 5-FU, a escolha de Campos et al., em 2014, pelo rato *Wistar* se deu em função

do tamanho e da facilidade de obtenção do mesmo. Mesmo não havendo outros estudos prévios que utilizassem este modelo, foi realizado um estudo piloto com seis animais obtendo um resultado favorável ao desenvolvimento da MO. Os autores realizaram a mesma metodologia de Sonis et al (1990) através da injeção de 5-FU, em dois momentos diferentes e dosagens diferentes. Os animais receberam injeção intraperitoneal nos dias 0 (60mg/Kg) e dia 2 (40mg/Kg); nos dias 3 e 4, os animais foram anestesiados e receberam escarificação nas bochechas através da utilização de agulhas estéreis, após anestesia com Quetamina (100mg/Kg) e Xilazina (10mg/Kg), sendo duas ranhuras horizontais e duas verticais, totalizando quatro ranhuras em cada mucosa jugal. Os animais foram eutanasiados nos dias 8, 11 e 15 do experimento e apresentaram fases diferentes da doença nestes três dias. Dessa forma, os pesquisadores concluíram que, apesar da ausência da bolsa retrofaringeana em outros roedores, é possível repetir o experimento quando da impossibilidade de se trabalhar com *hamsters*.

## REFERÊNCIAS

- ANTUNIASSI, A.R. Ocorrência e grau de severidade da mucosite bucal em relação ao fluxo salivar de pacientes sob quimioterapia. Dissertação de mestrado. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP, 2005. 62p.
- AUGUSTO, C.M.J.; BORRA, R.C.; GAGIOTI, S.M.; FRANÇA, C.M. Assessment of the *Uncaria tomentosa* extract in the prevention of induced oral mucositis: an experimental study in animals. **Rev Odontol Bras Central**. v. 18, n. 48, p. 57-61, 2010.
- BASTOS, D.A.; FELDMAN, D.R. The role of high-dose chemotherapy in the management of germ cell tumors. **Curr Opin Oncol**. v. 26, n. 3, p. 284-93, 2014.
- BOWEN, J.M.; GIBSON, R.J.; CUMMINS, A.G.; KEEFE, D.M.K. Intestinal mucositis: the role of the Bcl-2 family, p53 and caspases in chemotherapy-induced damage. **Support Care Cancer**. v. 14, p. 713-31, 2006.
- CAMPOS, M.I.C.; CAMPOS, C.N.; AARESTRUP, F.M.; AARESTRUP, B.J.V. Oral mucositis in cancer treatment: Natural history, prevention and treatment (Review). **Mol Clin Oncol**. v. 2, n. 3, p. 337-40, 2014.
- FERREIRA, T.M.; LEONEL, A.J.; MELO, M.A.; SANTOS, R.R.G.; CARA, D.C.; CARDOSO, V.N.; CORREIA, M.I.T.D. Oral supplementation of butyrate reduces mucositis and intestinal permeability associated with 5-Fluorouracil administration. **Lipids**. v. 47, p. 669-78, 2008.
- KEEFE, D.M.; GIBSON, R.L.; HAUER-JENSEN, M. Gastrointestinal mucositis. **Semin Oncol Nurs**. v. 20, p. 38-47, 2004.
- LALLA, R.V.; SHUBERT, M.M.; BENSADOUN, R.J.; KEEFE, D. Anti-inflammatory agents in the management of alimentary mucositis. **Support Care Cancer**. v. 14, p. 558-65, 2006.
- LEITÃO, R.F.C.; RIBEIRO, R.A.; BELLAGUARDA, E.A.L.; MACEDO, F.D.B.; SILVA, L.R.; ORIÁ, R.B.; VALE, M.L.; CUNHA, F.Q.; BRITO, G.A.C. Role of nitric oxide on pathogenesis of 5-Fluorouracil induced experimental oral mucositis in hamster. **Cancer Chemother Pharmacol**. v. 59, p. 603-12, 2007.
- LEOCÁDIO, P.C.L. Efeito do pré-tratamento com L-arginina na mucosite intestinal induzida por 5-Fluorouracil em camundongos. Dissertação de mestrado. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais, 2013.
- LOURY, D.J.; EMBREE, J.R.; STEINBERG, D.A.; SONIS, S.T.; FIDDES, J.C. Effect of local application of the antimicrobial peptide IB-367 on the incidence and severity of oral mucositis in hamsters. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**. v. 87, n. 5, p. 544-51, 1999.
- LIMA, V.; VIDAL F.D.; ROCHA, F.A.; BRITO, G.A.; RIBEIRO, R.A. Effects of tumor necrosis factoralpha inhibitors pentoxifylline and thalidomide on alveolar bone loss in shortterm experimental periodontal disease in rats. **J Periodontol**. v. 75, p. 16268, 2004.
- LIMA, V.; BRITO, G.A.C.; RIBEIRO, R.A. Effects of the tumour necrosis factor- $\infty$  inhibitors pentoxifylline and thalidomide in short-term experimental oral mucositis in hamsters. **Eur J Oral Sci**. v. 113, n. 3, p. 210-17, 2005.
- McCARTHY, G.M.; AWDE, J.D.; GHANDI, H.; VINCENT, M.; KOCHA, W.I. Risk factors associated with mucositis in cancer patients receiving 5-Fluorouracil. **Oral Oncol**. v. 34, n. 6, p. 484-90, 1998.
- MITSUHASHI, H.; SUEMARU, K.; LI, B.; CUI, R.; ARAKI, H. Evaluation of topical external medicine for 5-fluorouracil-induced oral mucositis in hamsters. **Eur J Pharmacol**. v. 3, n. 551, p. 1-3, 2006.
- PAVESI, V.C.S.; GUEDES FILHO, J.E.; FERNANDES, K.P.S.; BUSSADORI, S.K.; BACH, E.E.; BIASOTTO-GONZALEZ, D.A.; MARTINS, M.D. Effect of medicinal mushrooms on rehabilitation of chemotherapy induced inflammation. **Rev Bras Cir Cabeça Pescoço**. v. 37, n. 1, p. 10-14, 2008.
- PRITCHARD, D.M.; POTTEN, C.S.; HICKMAN, J.A. The relationships between p53-dependent apoptosis, inhibition of proliferation, and 5-fluorouracil-induced histopathology in murine intestinal epithelia. **Cancer Res**. v. 1, n. 23, p. 5453-65, 1998.

- SANTOS, S.B. O efeito da vitamina E e do selênio na prevenção da mucosite em pacientes com tumores malignos nas vias aerodigestivas superiores submetidos a radioterapia, concomitantemente ou não com quimioterapia. Dissertação de mestrado. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2009.
- SOARES, P.M.G.; MOTA, J.M.S.C.; GOMES, A.S.; OLIVEIRA, R.B.; ASSREUY, A. M.S.; BRITO, G.A.C.; SANTOS, A.A.; RIBEIRO, R.A.; SOUZA, M.H.L.P. Gastrointestinal dysmotility in 5-Fluorouracil-induced intestinal mucositis outlast s inflammatory process resolution. **Cancer Chemother Pharmacol.** v. 63, p. 91–98, 2008.
- SOCONO, N.T. Uso de led vermelho em mucosite induzida por quimioterapia. Dissertação de Mestrado. Araraquara: Faculdade de Odontologia, UNESP, 2007.
- SONIS, S.T.; TRACEY, C.; SHKLAR, G.; JENSON, J.; FLORINE, D. An animal model for mucositis induced by cancer chemotherapy. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol.** v. 69, n. 4, p. 437-43, 1990.
- SONIS, S.T.; COSTA JUNIOR, J.W.; EVITTS, S.M.; LINDQUIST, L.E.; NICOLSON, M. Effect of epidermal growth factor on ulcerative mucositis in hamsters that receive cancer chemotherapy. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol.** v. 74, n. 6, p. 749-55, 1992.
- SONIS, S.T.; LINDQUIST, L.; VAN VUGT, A.; STEWART, A.A.; STAM, K.; QU, G.Y.; IWATA, K.K.; HALEY, J.D. Prevention of chemotherapy-induced ulcerative mucositis by transforming growth factor beta 3. **Cancer Res.** v. 1, n. 5, p. 1135-8, 1994.
- SONIS, S.T.; CASTLE, J.; DUGGAN, C. Infant nutrition: implication for somatic growth, adult onset diseases, and oral health. **Curr Opin Pediatr.** v. 9, n. 3, p. 289-97, 1997.
- SONIS, S.T.; MUSKA, A.; O'BRIEN, J.; VAN VUGT, A.; LANGER-SAFER, P.; KEITH, J. Alteration in frequency, severity and duration of chemotherapy-induced mucositis in hamsters by interleukin-11. **Eur J Cancer B Oral Oncol.** v. 31b, n. 4, p. 261-6, 1995.
- SONIS, S.T.; PETERSON, R.L.; EDWARDS, L.J.; LUCEY, C.A.; WANG, L.; MASON, L.; LOGIN, G.; YMAMKAWA, M.; MOSES, G.; BOUCHARD, P.; HAYES, L.L.; BEDROSIAN, C.; DORNER, A.J. Defining mechanisms of action of interleukin-11 on the progression of radiation-induced oral mucositis in hamsters. **Oral Oncol.** v. 36, n. 4, p. 373-81, 2000.
- STRINGER, A.M.; GIBSON, R.J.; LOGAN, R.M.; BOWEN, J.M.; YEOH, S.J.A.; HAMILTON, J.; KEEFE, D.M.K. Gastrointestinal microflora and mucins may play a critical role in the development of 5-Fluorouracil-induced gastrointestinal mucositis. **Exp Biol Med.** v. 234, p. 430-41, 2009.
- VERDE, S.M.M.L. Impacto do tratamento quimioterápico no estado nutricional e no comportamento alimentar de pacientes com neoplasia mamária e suas conseqüências na qualidade de vida. Dissertação de Mestrado. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP, 2007
- VON BÜLTZINGSLÖWEN I.; ADLERBERTH I.; WOLD, A.E.; DAHLÉN, G.; JONTELL, M. Oral and intestinal microflora in 5-fluorouracil treated rats, translocation to cervical and mesenteric lymph nodes and effects of probiotic bacteria. **Oral Microbiol Immunol.** v. 18, n. 5, p. 278-84, 2003.
- WU, Z.Q.; HAN, X.D.; WANG, Y.; YUAN, K.L.; JIN, Z.M.; DI, J.Z.; YAN, J.; PAN, Y.; ZHANG, P.; HUANG, X.Y.; WANG, Z.G.; ZHENG, Q. Interleukin-1 receptor antagonist reduced apoptosis and attenuated intestinal mucositis in a 5-Fluorouracil chemotherapy model in mice. **Cancer Chemother Pharmacol.** v. 68, p. 87–96, 2010.