

Efeitos da simvastatina na mucosite gastrointestinal induzida por 5-fluorouracil em ratos.

Effects of simvastatin on 5-fluorouracil-induced gastrointestinal mucositis in rats.

ALDO DA CUNHA MEDEIROS, ECBC-RN¹; ÍTALO MEDEIROS AZEVEDO¹; MARÍLIA LEITE LIMA¹; IRAMI ARAÚJO FILHO, TCBC-RN¹; MARÍLIA DANIELA MOREIRA¹

R E S U M O

Objetivo: examinar os efeitos da simvastatina na mucosite gástrica e intestinal após o tratamento com 5-fluorouracil (5-FU), determinados pela expressão de citocinas e histologia em ratos. **Métodos:** ratos pesando 270 ± 15 g foram divididos em dois grupos. O grupo 5-FU+salina foi tratado com 5-FU (50mg/kg) mais solução salina a 0,9% por gavagem uma vez ao dia por cinco dias. O grupo 5-FU+simvastatina foi tratado com 5-FU (50mg/kg), mais simvastatina (10mg/kg), da mesma forma. Foi feita a eutanásia dos animais no sexto dia. O estômago e o intestino foram fotografados e removidos para exame. Dosagens séricas de TNF- α , IL-1 β , IL-6 e histopatologia (coloração HE) do estômago e intestino foram realizadas. **Resultados:** o peso corporal diminuiu em ratos no grupo 5-FU+salina. A simvastatina não inibiu a perda de peso induzida pelo 5-FU. Danos significativos da mucosa no estômago e no jejuno foram observados em ratos que receberam apenas 5-FU. As dosagens séricas de citocinas foram significativamente menores no grupo 5-FU+simvastatina do que no grupo 5-FU ($p < 0,05$). A simvastatina causou efeitos protetores significativos contra as lesões da mucosa gástrica e jejunal induzidas por 5-FU. **Conclusão:** a simvastatina atenua a mucosite gástrica e intestinal relacionada à terapêutica com 5-FU. Nossos dados encorajam futuros estudos pré-clínicos e clínicos sobre a utilidade das estatinas na prevenção da mucosite gastrointestinal.

Descritores: Mucosite. Quimioterapia Adjuvante. Simvastatina. Roedores.

INTRODUÇÃO

A mucosite oral e gastrointestinal induzida por quimioterapia é um dos eventos adversos mais comuns da quimioterapia para o câncer¹. Está associada a um alto risco de infecção, dor, redução da dose de quimioterapia e morte relacionada à infecção. A diretriz de prática clínica para a prevenção e tratamento da mucosite gastrointestinal induzida pela quimioterapia do câncer foi publicada em 2004². Sonis *et al.* descreveram as perspectivas sobre a lesão da mucosa induzida pela terapia do câncer³.

Foram relatadas alterações quantitativas e qualitativas da mucina gastrointestinal em animais experimentais tratados com 5-fluorouracil (5-FU), demonstrando sua importância na barreira da mucosa gastrointestinal⁴. A mucosite gastrointestinal induzida durante o tratamento do câncer é considerada um efeito colateral grave da quimioterapia; promove ulceração grave e inflamação do trato gastrointestinal,

principalmente no intestino delgado^{5,6}. A interrupção do tratamento do câncer devido à mucosite geralmente leva a uma redução nas taxas de cura, aumenta os custos do tratamento, diminui a qualidade de vida e, conseqüentemente, agrava o prognóstico da doença⁷. Atualmente, não há intervenção curativa para a mucosite inflamatória induzida pelo tratamento do câncer. Medidas paliativas para a mucosite na clínica incluem crioterapia oral, aplicação de laser suave e administração sistêmica de medicamentos, como glicocorticoides, fatores de crescimento, e outros^{8,9}. Considerando o alto custo de alguns procedimentos terapêuticos para mucosite e sua baixa eficácia, tem sido considerado o desenvolvimento de tratamentos alternativos, estatinas e produtos naturais¹⁰.

Alguns dos efeitos benéficos das estatinas, independentes do colesterol ou "pleiotrópicos", incluem a melhora da função endotelial pela regulação positiva da óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), proliferação de macrófagos¹⁰, redução da atividade

1 - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Departamento de Cirurgia, Natal, RN, Brasil.

plaquetária¹¹, estabilização de placas ateroscleróticas¹², propriedades antioxidantes¹³, efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores¹⁴. Dada a importância do assunto, o presente estudo tem como objetivo analisar os efeitos da sinvastatina em um modelo experimental de mucosite gastrointestinal induzida por 5-FU, determinados por citocinas e marcadores histológicos.

MÉTODOS

O protocolo experimental foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Onofre Lopes-UFRN/CEUA (nº 07/17). Os animais foram tratados de acordo com os princípios estipulados pela Lei 11.794/2008 para o manuseio e manutenção de animais de laboratório.

Animais

Utilizamos ratos Wistar (*Rattus norvegicus albinus*, *Rodentia mammalia*) pesando 270 ± 18 g neste estudo. Esses animais eram do Centro de Ciências da Saúde da UFRN-Brasil. Eles foram alojados em gaiolas individuais em um ambiente controlado por temperatura e umidade, com um ciclo de luz escura de 12 horas. No início do período experimental, os animais foram pesados após jejum de 24h. Durante o tratamento abaixo mencionado, os ratos receberam alimentos (Prevence®) e água *ad libitum*.

Concepção do experimento e procedimentos

Os animais foram divididos aleatoriamente em dois grupos de seis ratos cada. Para todos os ratos, o 5-FU foi administrado oralmente por sonda gástrica (50mg/kg) uma vez por dia, durante cinco dias. No grupo experimental (5-FU/SIMV - n=6), a suspensão oral de sinvastatina (10mg/kg) foi administrada por gavagem, começando no primeiro dia da administração de 5-FU, por cinco dias. No grupo (5-FU/SAL - n=6), solução salina 0,9% foi administrada nas mesmas doses e limites de tempo. Os animais foram pesados diariamente para controle de peso.

Após cinco dias de tratamento com 5-FU, o sangue dos animais foi coletado por punção cardíaca sob anestesia com ketamina 70mg/kg e xilazina 10mg/kg por via intraperitoneal (ip) e os ratos foram mortos com overdose de tiopental sódico (100mg/kg) ip. O sangue foi centrifugado e o soro separado para dosagem de TNF- α , IL-1 β e IL-6 pela técnica ELISA, utilizando kits Peprotec, EUA, de acordo com as instruções do fabricante.

Após tricotomia e antissepsia da parede abdominal, foi realizada uma laparotomia mediana para documentação fotográfica da cavidade. O estômago e o intestino delgado foram então removidos para exame macroscópico e microscópico.

Exame macroscópico do estômago e do intestino delgado (jejuno)

O estômago foi aberto com incisão na grande curvatura, e o intestino (jejuno), com incisão longitudinal. Eles foram examinados quanto a edema, ulcerações e hemorragia, de acordo com os critérios: edema intenso (3 pontos), quando líquido era visto externamente e internamente na parede do estômago ou intestino; moderado (2 pontos), quando o edema estava confinado à mucosa; leve (1 ponto), entre normal e moderado; nenhum edema (pontuação 0), quando normal. A intensidade da hemorragia foi determinada da seguinte forma: coágulo e sangue intraluminal (3 pontos); hematomas mucosos e de parede (2 pontos); telangiectasia ou dilatação dos vasos (1 ponto); normal (pontuação 0).

Histopatologia

O estômago e o intestino foram fixados em formalina tamponada a 10%, embebidos em parafina, cortados a 5 μ m de espessura e corados com hematoxilina e eosina. O exame histopatológico foi realizado por um patologista sem conhecimento prévio dos grupos estudados, analisando cinco campos microscópicos de cada órgão por animal.

O material foi classificado de acordo com os escores padrão em uma escala de 0 a 3, de acordo com Lima *et al.*¹⁵: 0, tecido conjuntivo e epitelial sem vasodilatação, infiltrado celular inflamatório ausente ou discreto, ausência de hemorragia, edema, úlceras ou abscessos; 1, congestão vascular discreta, infiltração celular discreta de leucócitos mononucleares, ausência de hemorragia, edema, úlceras ou abscessos; 2, congestão vascular moderada, degeneração hidrópica epitelial (vacuolização), infiltrado celular moderado com predomínio de leucócitos polimorfonucleares, presença de áreas hemorrágicas, edema e pequenas úlceras ocasionais; 3, congestão vascular aguda, vasodilatação acentuada, infiltrado celular intenso, predominantemente polimorfonuclear, presença de áreas hemorrágicas, edema e úlceras extensas. Esses critérios foram adaptados para o estômago e intestino, com base no estudo da mucosite oral¹⁶.

Análise estatística

Os resultados dos dados macro e microscópicos foram expressos como média \pm desvio padrão, usando o teste t de Student e o software BioEstat 5.0. Diferenças entre os grupos foram consideradas significativas quando $p < 0,05$.

RESULTADOS

Nos registros de peso corporal, os ratos tratados com 5-FU/salina apresentaram maior perda de massa corporal que os ratos tratados com 5-FU/sinvastatina ($p < 0,05$).

Dosagem de citocina sérica

A expressão do TNF- α ocorreu em menor grau no soro de ratos tratados com 5-FU + sinvastatina ($172,6 \pm 18$ pg/ml) do que naqueles recebendo 5-FU + soro fisiológico ($347,5 \pm 63$ pg/ml).

A expressão de IL-1b foi significativamente maior no grupo que recebeu solução salina (5-FU/SAL, $122,9 \pm 26$ pg/ml) do que no grupo sinvastatina (5-FU/SIMV, $44,8 \pm 8$ pg/ml). A expressão de IL-6 também foi menor no grupo 5-FU/SIMV ($52,4 \pm 13$ pg/ml) do que no grupo 5-FU/SAL ($123,6 \pm 18$ pg/ml). Os dados estão resumidos na tabela 1.

Tabela 1. Valores de citocinas séricas de animais submetidos ao tratamento de 5-FU, associado com solução salina ou sinvastatina.

Grupos	TNF- α (pg/mL)	IL-1 β (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)
5-FU/SAL	$347,5 \pm 63$	$122,9 \pm 26$	$123,6 \pm 18$
5-FU/SIMV	$172,6 \pm 18^*$	$44,8 \pm 8^*$	$52,4 \pm 13^*$

* $p < 0,05$ em comparação com as dosagens dos ratos do grupo 5-FU/SAL, teste t de Student; 5-FU/SAL, grupo de ratos tratados com 5-fluorouracil e soro fisiológico; 5-FU/SIMV, grupo ratos tratados com 5-fluorouracil e sinvastatina.

Histopatologia

O estômago e jejuno nos órgãos expostos ao 5-FU apresentaram citoesqueleto deformado, aumento de contagem de células necróticas, redução de vilosidades, atrofia, criptas e camada muscular, associado a edema, ruptura de criptas, infiltrado inflamatório e vacuolização. Com o tratamento com sinvastatina, os sinais de citotoxicidade no estômago e no jejuno induzidos pela exposição ao 5-FU tiveram notáveis melhorias morfológicas, bem como, marcados pela redução do número de células necróticas e inflamação. A figura 1-A mostra fotomicrografias da imagem estomacal representativa de animal tratado com sinvastatina, e a 1-B, de um tratado com solução salina. A figura 2-A mostra fotomicrografia do intestino delgado de rato tratado com sinvastatina, e a 2-B, de animal tratado com solução salina. Comparando os escores extraídos das imagens histopatológicas, as diferenças na microscopia foram significativas ($p < 0,05$). Esses dados estão resumidos na tabela 2.

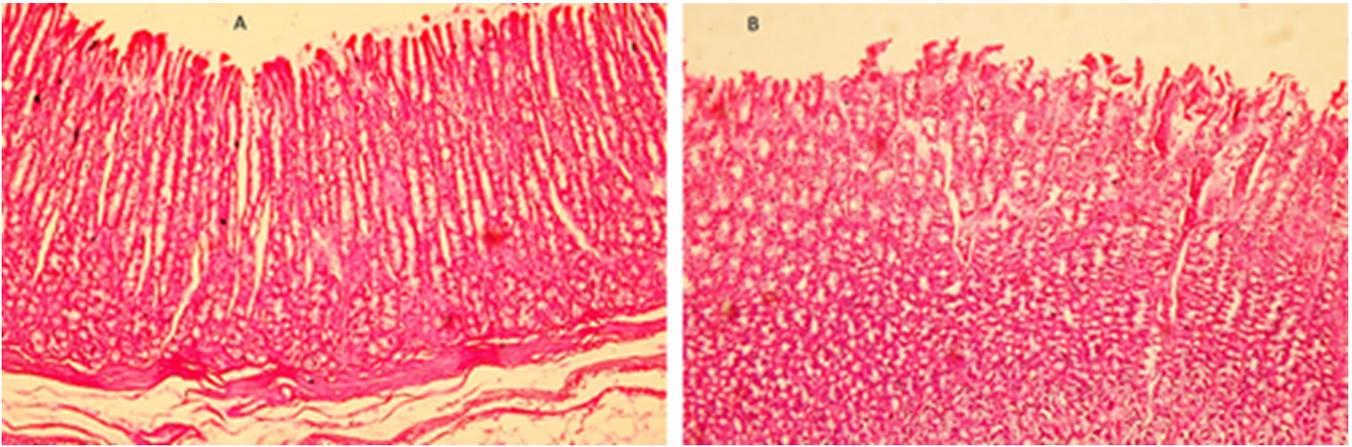


Figura 1. A) fotomicrografia de estômago de animal do grupo 5-FU/sinvastatina; B) estômago de rato do grupo 5-FU/salina. H-E 200x.

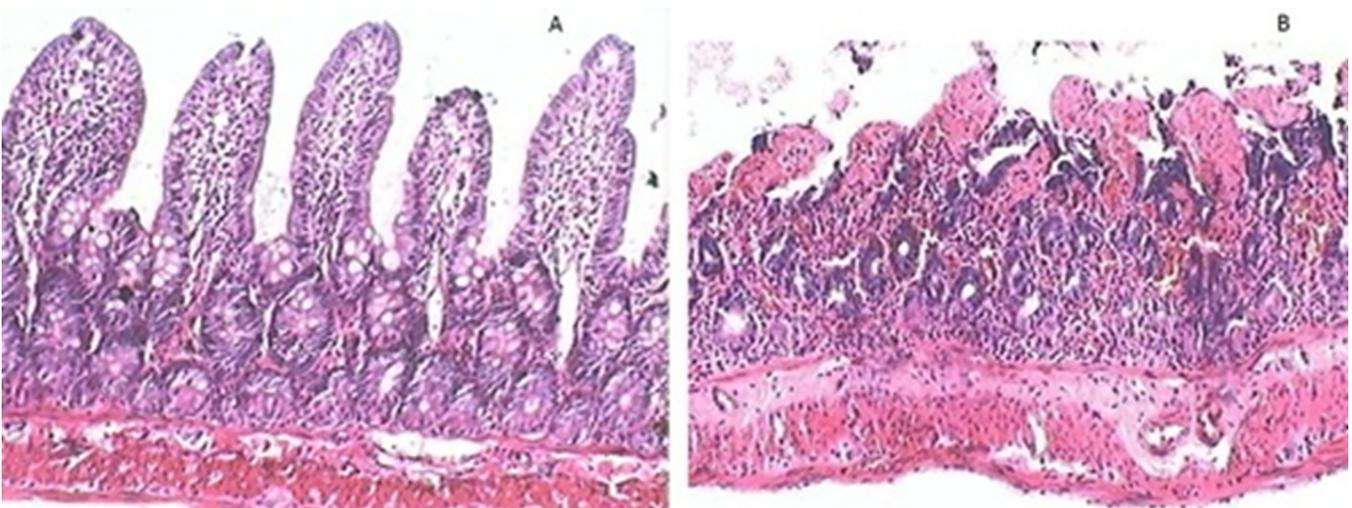


Figura 2. A) fotomicrografia de intestino de animal do grupo 5-FU/sinvastatina; B) intestino de rato do grupo 5-FU/salina. H-E 200x.

Tabela 2. Valores das pontuações histológicas no estômago e jejuno dos animais submetidos ao tratamento com 5-FU, solução salina ou sinvastatina.

Grupos	Estômago	Jejuno
5-FU/SAL	26±3,2	20±2,7
5-FU/SIMV	14±1,8*	9±2, 2*

* $p < 0,05$ quando comparadas as pontuações histológicas dos órgãos examinados pelo teste *t* de Student; 5-FU/SAL, grupo ratos tratados com 5-FU e soro fisiológico; 5-FU/SIMV, grupo ratos tratados com 5-FU e sinvastatina.

A macroscopia revelou sangue e coágulos no interior do estômago e do jejuno, bem como, ulcerações da mucosa gástrica em todos os animais tratados com solução 5-FU + salina (Figura 3). Estas alterações foram observadas apenas em um rato do grupo 5-FU + sinvastatina. Nos outros, a mucosa estava edemaciada, sem sangue e ulcerações.

DISCUSSÃO

O 5-FU continua sendo um dos quimioterápicos mais utilizados no tratamento do câncer gástrico avançado devido à sua extensa atividade antitumoral, bem como, ao sinergismo com outros fármacos antineoplásicos¹⁷. No entanto, a sua eficácia é relativamente baixa, devido à alta frequência das suas toxicidades hematológica e gastrointestinal. A mucosite gastrointestinal é um efeito colateral comum induzido pelo 5-FU, levando a interrupções e atrasos no tratamento de tumores, um dos principais determinantes da morbidade e mortalidade na oncologia¹⁸. Apesar das tentativas de reduzir a incidência e a intensidade da mucosite, atualmente não há tratamento profilático e/ou terapêutico efetivo².

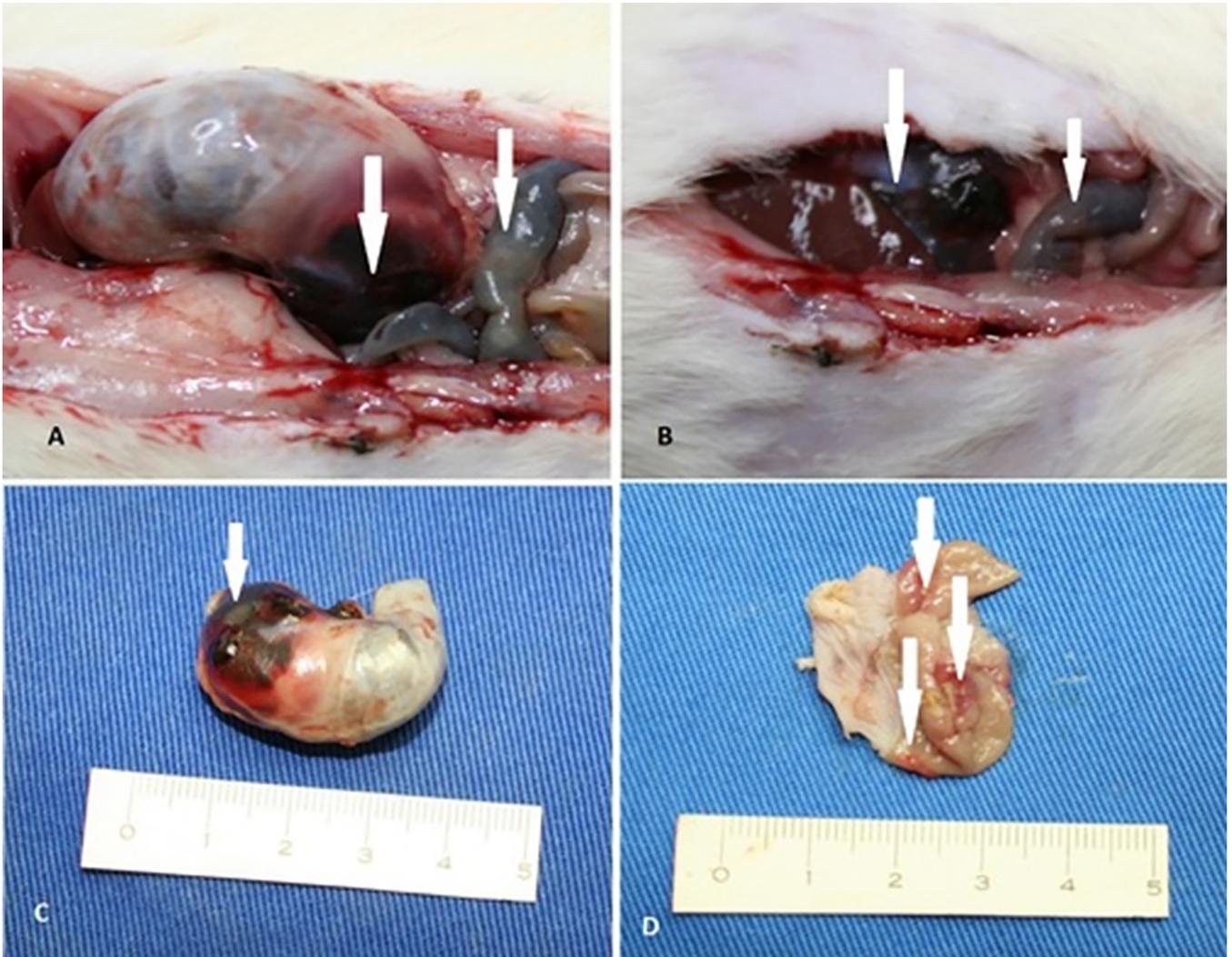


Figura 3. A) abdome de um rato do grupo 5-FU/salina, aberto por laparotomia. Estômago e intestino (setas) cheios de sangue; B) intestino cheio de sangue (setas); C) sangue visto pela transparência no estômago do rato (seta); D) estômago aberto, mostrando úlceras mucosas (setas).

Alguns estudos demonstraram um papel protetor das estatinas contra a citotoxicidade induzida pela radioterapia e doxorubicina em células endoteliais *in vitro*¹⁹, bem como, contra citotoxicidade e respostas inflamatórias *in vivo*^{20,21}. Estes dados apontam para um papel organoprotetor mais geral das estatinas contra o dano tecidual causado por drogas antineoplásicas e radioterapia. Assumindo que as células endoteliais são de particular relevância para as respostas inflamatórias, a proteção das células endoteliais pelas estatinas é indicativa da sua atividade antimucosite no tratamento com 5-FU *in vivo*. Esta hipótese corrobora dados que mostram que as estatinas previnem danos à mucosa e inflamação em hamsters após administração de 5-FU²².

No entanto, os anti-inflamatórios não hormonais não atenuaram a mucosite oral induzida por radiação no modelo do camundongo²³, mostrando que opções preventivas e terapêuticas alternativas são necessárias. Nossos resultados demonstraram que a sinvastatina exerceu efeitos significativos na proteção da mucosa gástrica e intestinal em ratos tratados com 5-FU. Os mecanismos subjacentes ao desenvolvimento desta mucosite foram investigados; uma hipótese relatada é que a via da ciclo-oxigenase exerce papel na lesão e na dor tecidual por meio da suprarregulação da prostaglandina E2 que evoca a dor e das citocinas pró-inflamatórias^{24,25}. De fato, nossos resultados

demonstraram que os níveis séricos de TNF- α , IL-1 β e IL-6 estavam elevados em ratos tratados com 5-FU, e o tratamento com sinvastatina reduziu significativamente a expressão dessas citocinas pró-inflamatórias. Um estudo anterior do nosso laboratório que examinou a cistite induzida pela ciclofosfamida concluiu que o pré-tratamento com sinvastatina atenuou a inflamação do urotélio e diminuiu a atividade das citocinas²⁶.

Zeigler *et al.* observaram efeitos inibitórios da lovastatina em queratinócitos humanos *in vitro*, após tratamento com dois tipos diferentes de mucosite induzida por quimioterapia antineoplásica. Além disso, verificou-se que a estatina é genoprotetora nos queratinócitos e também revelou atividade citoprotetora, relacionada à inibição da morte celular por apoptose²⁷.

Nossos resultados *in vivo* sugerem que a sinvastatina pode ser útil para a profilaxia e tratamento da mucosite gastrointestinal, em vez de melhorar o repovoamento do epitélio danificado, que é uma estratégia terapêutica preferida. Nossos dados pré-clínicos fornecem uma base promissora para futuros estudos clínicos que abordam a questão de se estatinas, isoladamente ou em combinação com drogas que estimulam processos regenerativos, podem melhorar as medidas de suporte com o objetivo de aliviar a mucosite induzida por quimioterapia.

Em conclusão, a sinvastatina atenua a mucosite gástrica e intestinal relacionada à terapêutica com 5-FU em modelo animal. Estes dados encorajam futuros estudos clínicos e *in vivo* abordando a utilidade das estatinas na prevenção da mucosite gastrointestinal.

ABSTRACT

Objective: *simvastatin has pleiotropic anti-inflammatory and immunomodulatory effects potentially useful to prevent chemotherapy-induced gastrointestinal mucositis. Studies on this are scarce. This study aimed to examine the effects of simvastatin on gastric and intestinal mucositis after 5-fluorouracil (5-FU) treatment in rats.* **Methods:** *rats weighing 270±18g were divided into two groups. The 5-FU+saline group (5-FU/SAL) rats were treated with 5-FU (50mg/kg) plus 0.9% saline orally (gavage) once daily for five days. The 5-FU+simvastatin (5-FU/SIMV) group was treated with 5-FU (50mg/kg), plus simvastatin (10mg/kg), in the same way. The rats were euthanased on the sixth day, then their stomach and intestine were photographed and removed for exams. Dosages of serum TNF- α , IL-1 β , IL-6 and histopathology were done for stomach and intestine.* **Results:** *body-weight was significantly lower in rats treated with 5-FU+saline than the weight loss of the 5-FU/SIMV group rats. TNF- α expression was lower in 5-FU/SIMV group (172.6±18pg/ml) than in 5-FU/SAL (347.5±63pg/ml). Serum IL-1 β was lower in 5-FU/SAL group (134.5±23pg/ml) than in 5-FU/SIMV (48.3±9pg/ml). Serum IL-6 was 61.8±15pg/ml in 5-FU/SIMV and 129.4±17pg/ml in 5-FU/SAL groups. These differences were significant (p<0.05). Mucosal damage in stomach and jejunum were observed in rats receiving 5-FU alone. In the stomach and jejunum, simvastatin caused significant protective effects against 5-FU-induced mucosal injury.* **Conclusion:** *simvastatin attenuated gastric and intestinal mucositis related to 5-FU therapeutics in animal model. These data encourage forthcoming clinical studies addressing the usefulness of statins in the prevention and treatment of gastrointestinal mucositis.*

Keywords: *Chemotherapy, Adjuvant. Mucositis. Simvastatin. Rodentia.*

REFERÊNCIAS

1. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, Sonis ST, Epstein JB, Raber-Durlacher JE, Migliorati CA, McGuire DB, Hutchins RD, Peterson DE; Mucositis Study Section of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and the International Society for Oral Oncology. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer*. 2007;109(5):820-31.
2. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J, Elting LS, Fox PC, Cooksley C, Sonis ST; Mucositis Study Section of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer; International Society for Oral Oncology. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer*. 2004;100(9 Suppl):2026-46.

3. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, Bekele BN, Raber-Durlacher J, Donnelly JP, Rubenstein EB; Mucositis Study Section of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer; International Society for Oral Oncology. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer* 2004;100(9 Suppl):1995-2025.
4. Saegusa Y, Ichikawa T, Iwai T, Goso Y, Okayasu I, Ikezawa T, et al. Changes in the mucus barrier of the rat during 5-fluorouracil-induced gastrointestinal mucositis. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43(1):59-65.
5. Yeoh AS, Gibson RJ, Yeoh EE, Bowen JM, Stringer AM, Giam KA, et al. A novel animal model to investigate fractionated radiotherapy-induced alimentary mucositis: the role of apoptosis, p53, nuclear factor-kappaB, COX-1, and COX-2. *Mol Cancer Ther*. 2007;6(5):2319-27.
6. Han X, Wu Z, Di J, Pan Y, Zhang H, Du Y, et al. CXCL9 attenuated chemotherapy-induced intestinal mucositis by inhibiting proliferation and reducing apoptosis. *Biomed Pharmacother*. 2011;65(8):547-54.
7. Touchefeu Y, Montassier E, Nieman K, Gastinne T, Potel G, Bruley des Varannes S, et al. Systematic review: the role of the gut microbiota in chemotherapy- or radiation-induced gastrointestinal mucositis - current evidence and potential clinical applications. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(5):409-21.
8. Keefe DM. Gastrointestinal mucositis: a new biological model. *Support Care Cancer*. 2004;12(1):6-9.
9. Lalla RV, Schubert MM, Bensadoun RJ, Keefe D. Anti-inflammatory agents in the management of alimentary mucositis. *Support Care Cancer*. 2006;14(6):558-65.
10. Aikawa M, Rabkin E, Sugiyama S, Voglic SJ, Fukumoto Y, Furukawa Y, et al. An HMG-CoA reductase inhibitor, cerivastatin, suppresses growth of macrophages expressing matrix metalloproteinases and tissue factor in vivo and in vitro. *Circulation*. 2001;103(2):276-83.
11. Huhle G, Abletshauser C, Mayer N, Weidinger G, Harenberg J, Heene DL. Reduction of platelet activity markers in type II hypercholesterolemic patients by a HMG-CoA-reductase inhibitor. *Thromb Res*. 1999;95(5):229-34.
12. Rosenson RS, Brown AS. Statin use in acute coronary syndromes: cellular mechanisms and clinical evidence. *Curr Opin Lipidol*. 2002;13(6):625-30.
13. Stoll LL, McCormick ML, Denning GM, Weintraub NL. Antioxidant effects of statins. *Drugs Today (Barc)*. 2004;40(12):975-90.
14. Shin SK, Cho JH, Kim EJ, Kim EK, Park DK, Kwon KA, et al. Anti-inflammatory and anti-apoptotic effects of rosuvastatin by regulation of oxidative stress in a dextran sulfate sodium-induced colitis model. *World J Gastroenterol*. 2017;23(25):4559-68.
15. Lima V, Brito GA, Cunha FQ, Rebouças CG, Falcão BA, Augusto RF, et al. Effects of the tumor necrosis factor-alpha inhibitors pentoxifyline and thalidomide in short-term experimental oral mucositis in hamsters. *Eur J Oral Sci*. 2005;113(3):210-7.
16. Wanzeler AMV, Júnior SMA, Gomes JT, Gouveia EHH, Henriques HYB, Chaves RH, et al. Therapeutic effect of andiroba oil (*Carapa guianensis* Aubl.) against oral mucositis: an experimental study in golden Syrian hamsters. *Clin Oral Investig*. 2017;22(5):2069-79.
17. Wöhrer SS, Raderer M, Hejna M. Palliative chemotherapy for advanced gastric cancer. *Ann Oncol*. 2004;15(11):1585-95.
18. Rolston KV. The burdens of cancer therapy: clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. *Cancer*. 2004;100(6):1324-5; author reply 1325-6.
19. Damrot J, Nübel T, Epe B, Roos WP, Kaina B, Fritz G. Lovastatin protects human endothelial cells from the genotoxic and cytotoxic effects of the anticancer drugs doxorubicin and etoposide. *Br J Pharmacol*. 2006;149(8):988-97.
20. Haydont V, Bourgier C, Pocard M, Lusinchi A, Aigueperse J, Mathé D, et al. Pravastatin inhibits the Rho/CCN2/extracellular matrix cascade in human fibrosis explants and improves radiation-induced intestinal fibrosis in rats. *Clin Cancer Res*. 2007;13(18 Pt1):5331-40.

21. Henninger C, Huelsenbeck J, Huelsenbeck S, Grösch S, Schad A, Lackner KJ, et al. The lipid lowering drug lovastatin protects against doxorubicin induced hepatotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2012;261(1):66-73.
22. Medeiros CA, Leitão RF, Macedo RN, Barboza DR, Gomes AS, Nogueira NA, et al. Effect of atorvastatin on 5-fluorouracil-induced experimental oral mucositis. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011;67(5):1085-100.
23. Haagen J, Krohn H, Röllig S, Schmidt M, Wolfram K, Dörr W. Effect of selective inhibitors of inflammation on oral mucositis: preclinical studies. *Radiother Oncol.* 2009;92(3):472-6.
24. Lalla RV, Pilbeam CC, Walsh SJ, Sonis ST, Keefe DM, Peterson DE. Role of the cyclooxygenase pathway in chemotherapy-induced oral mucositis: a pilot study. *Support Care Cancer.* 2010;18(1):95-103.
25. Morales-Rojas T, Viera N, Morón-Medina A, Alvarez CJ, Alvarez A. Proinflammatory cytokines during the initial phase of oral mucositis in patients with acute lymphoblastic leukaemia. *Int J Paediatr Dent.* 2012;22(3):191-6.
26. Dantas AC, Batista-Júnior FF, Macedo LF, Mendes MN, Azevedo IM, Medeiros AC. Protective effect of simvastatin in the cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis in rats. *Acta Cir Bras.* 2010;25(1):43-6.
27. Ziegler V, Albers A, Fritz G. Lovastatin protects keratinocytes from DNA damage-related proapoptotic stress responses stimulated by anticancer therapeutics. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1863(6 Pt A):1082-92.

Recebido em: 03/02/2018

Aceito para publicação em: 28/08/2018

Conflito de interesse: nenhum.

Fonte de financiamento: CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico).

Endereço para correspondência:

Aldo da Cunha Medeiros

E-mail: aldom@uol.com.br

aldo@ufrnet.br

