
MINERVA

STOMATOLOGICA

VOLUME 68 · SUPPLI · N.4 · AGOSTO 2019

**Stomatiti acute e croniche:
applicazione di un coating mucoso
composto da granuli naturali idratanti
dissolti in saliva**

Beniamino PALMIERI, Maria VADALÀ, Anna ASPIRO



EDIZIONI · MINERVA · MEDICA

PUBBLICAZIONE PERIODICA BIMESTRALE - POSTE ITALIANE S.P.A. - SPED. IN A.P.D.L. 353/2003 (CONV. IN L. 27/02/2004 N° 46) ART. 1, COMMA 1, DCB/CN - ISSN 0926-4970 TAXE PERÇUE

ARTICOLO ORIGINALE

Stomatiti acute e croniche: applicazione di un coating mucoso composto da granuli naturali idratanti dissolti in saliva

Beniamino PALMIERI^{1,2*}, Maria VADALÀ^{1,2}, Anna ASPIRO³

¹Dipartimento Chirurgico, Odontoiatrico e di Scienze Morfologiche con Interesse Trapiantologico, Oncologico e di Medicina Rigenerativa, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena, Italia; ²Medico Cura Te Stesso Onlus/Network del Secondo Parere, Modena, Italia; ³Esperta in Odontostomatologia, Modena, Italia

*Autore di contatto: Beniamino Palmieri, Medico Cura Te Stesso Onlus/Network del Secondo Parere, Modena, Italia.
E-mail: palmieri@unimore.it

RIASSUNTO

La sintomatologia principale della mucosite o stomatite del cavo orale è il dolore, spesso di carattere urente spontaneo o provocato dalla irritazione meccanica del cibo o di bevande sulle terminazioni nervose esposte dal processo ulcerativo di disepitelizzazione. Le terapie attualmente utilizzate hanno limitata efficacia sia preventiva che curativa, con un effetto blando e palatabilità sgradevole nel caso di trattamento locale. Allo scopo di ottenere un miglioramento sintomatico a fronte di precedenti e frustranti approcci curativi, 20 pazienti, di cui 6 medici, di età compresa tra 45 e 94 anni, affetti da patologie della mucosa orale si sono rivolti spontaneamente al nostro Network Medico Cura Te Stesso e del Secondo Parere (Modena, Italia). Dopo un colloquio anamnestico preliminare, tutti i soggetti sono stati reclutati in uno studio retrospettivo osservazionale e istruiti ad assumere un prodotto orale composto principalmente da sodio ialuronato, tre volte al die, direttamente sul cavo orale. I risultati hanno evidenziato una palatabilità gradevole nel 70% dei casi, e neutra nel restante 30%. Non sono stati osservati effetti collaterali e/o intolleranze. È stata inoltre osservata una riduzione della secchezza delle fauci nel 80% dei pazienti (16/20), delle algie orali nel 60% dei casi (12/20) e della disfagia nel 50% dei pazienti (10/20). Sono ovviamente necessari ulteriori studi clinici al fine di confermare quanto evidenziato ma, sulla base di questo studio semplice, aperto, possiamo ipotizzare la *safety* e l'efficacia del prodotto sia in mono-trattamento, che in associazione con terapie orali (vitaminici, calorici, pro-epitelizzanti).

PAROLE CHIAVE: Stomatite; Mucosite; Dolore; Palatabilità; Sodio ialuronato.

Le mucositi del cavo orale, indicate anche con il termine di stomatiti, presentano multiforme etiologia e si distinguono in acute e croniche, contemperando spesso una etiologia infettiva virale, batterica o micotica che viene trattata con chemioterapici mirati, spesso sullo sfondo di una meiorpragia immunitaria o carenziale o di fattori predisponenti e favorenti anche di eventuale competenza odontoiatrica, ortodontica e prostodontica.¹

La mucosite è, inoltre, una delle complicanze più frequenti associate al trattamento radiochemioterapico, con una prevalenza del 100% in pazienti sottoposti a radioterapia nel distretto capo-collo, del 40% in pazienti sottoposti a che-

mioterapia a dosi standard e del 75% in pazienti sottoposti a chemioterapia ad alte dosi.^{2,3}

La sintomatologia principale è il dolore, spesso di carattere urente spontaneo o provocato dalla irritazione meccanica del cibo o di bevande con pH acido o alcalino, a temperatura elevata, sulle terminazioni nervose esposte dal processo ulcerativo di disepitelizzazione; spesso il paziente rifiuta l'assunzione di alimenti, innescando un meccanismo ipercatabolico, che rallenta a sua volta il processo di guarigione.^{4,5}

Numerosi fattori influenzano l'estensione e la severità della mucosite: farmaci quali i chemioterapici (methotrexate, etoposide, 5-fluoruracile,

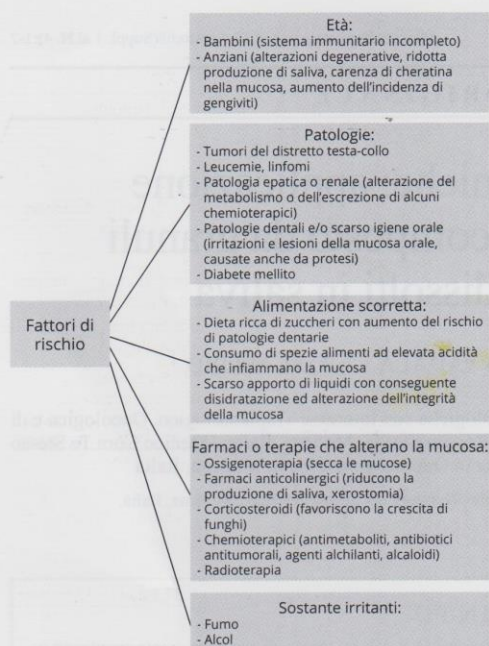


Figura 1.—Fattori di rischio delle mucositi.

cisplatino, citarabina, irinotecan, paclitaxel e dacarbazina), che possono essere secreti nella saliva, aumentando la loro tossicità sulla mucosa; patologie pre-esistenti del cavo orale (malattia periodontale, carie); scarso igiene orale; fumo, alimentazione scorretta; età, radiazioni ionizzanti (Figura 1).⁶⁻¹⁰

Uno o più di questi fattori portano alla compromissione della funzionalità e della struttura delle cellule epiteliali che ricoprono il cavo orale, con l'attivazione di una reazione infiammatoria e conseguente danno tissutale.^{3, 11} Le stomatiti sono state osservate più frequentemente nei bambini, soprattutto in trattamento chemioterapico (52-80%), e negli adulti con età ≥ 50 anni.^{12, 13}

Uno studio clinico osservazionale ha evidenziato che queste condizioni infiammatorie possono avere un profondo impatto sulle attività quotidiane, sull'interazione sociale, influenzando negativamente sulla qualità di vita.¹⁴ La loro valutazione, prevenzione e trattamento nella pratica clinica risultano ancora poco soddisfacenti e limitati molte volte al solo esame obiettivo medico e alla terapia farmacologica (analgesici,

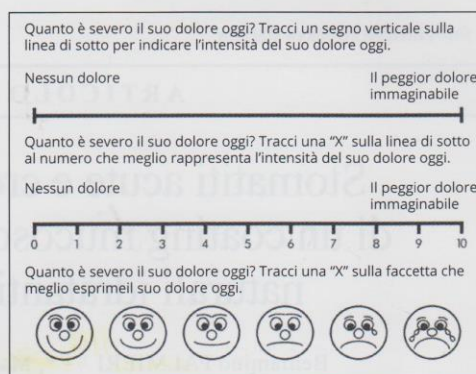


Figura 2.—Scala VAS.

narcotici) e/o nutrizionale, al fine di gestire le complicanze.¹⁵⁻¹⁹

Per la valutazione del grado di mucosite del cavo orale si utilizzano cinque scale a livello internazionale:

- scala *World Health Organization* (WHO);
- scala *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG);
- scala *Oral Mucositis Assessment Scale* (OMAS), espressa sommando i punteggi (da 0 a 5) relativi al grado di eritema, delle ulcere e delle pseudomembrane in determinate regioni del cavo orale;
- scala *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria* (NCI-CTC);
- scala *Oral Assessment Guide* (OAG), espressa sommando i punteggi (da 0 a 24): 0-8 punti: nessuna mucosite; 9-16 punti: mucosite moderata; 17-24 punti: mucosite grave (Tabella I, II).

Una ulteriore valutazione fondamentale è la valutazione del dolore con l'impiego della scala VAS (Figura 2).²⁰⁻²²

Materiali e metodi

In questa indagine retrospettiva osservazionale aneddotica compassionevole, 20 pazienti, di cui 6 medici (7 uomini e 13 donne), di età compresa tra 45 e 94 anni (età media 67.6 anni), affetti da patologie della mucosa orale si sono rivolti spontaneamente al counseling del Network del Secondo Parere (Modena, Italia) nel tentativo di ottenere qualche miglioramento sintomatico a

TABELLA I.—Parametri di valutazione delle scale più utilizzate per la diagnosi di mucosite.

Grado di valutazione	Scala WHO	Scala RTOG	Scala OMAS	Scala NCTI-CTCI
0	Nessun sintomo	Mucosa integra	Nessun cambiamento di colore della mucosa Nessuna lesione	Nessun sintomo
1	Dolore alla mucosa senza ulcere	Eritema della mucosa	Aumento dell'intensità di colore della mucosa Superficie delle lesioni <1 cm ²	Asintomatica Sintomi lievi: irritazione della mucosa
2	Dolore alla mucosa con ulcere o pseudomembrane Alimentazione e deglutizione nella norma	Placche e aree di lesione ≤1.5 cm	Mucosa di color sangue vivo Superficie delle lesioni ≤3 cm ²	Dolore moderato, nessuna interferenza con l'assunzione di cibo solido/liquido
3	Il paziente riesce ad assumere solo liquidi Ulcere confluenti o pseudomembrane Sanguinamento al minimo trauma	Aree di lesione ≥1,5 cm	Superficie delle lesioni ≥3 cm ²	Dolore severo alla deglutizione (odinofagia), difficoltà nel deglutire cibi solidi e liquidi
4	Il paziente non riesce ad alimentarsi e a idratarsi	Severe ulcerazioni Sanguinamento spontaneo Necrosi tissutale	/	Indicato intervento urgente
5	/	/	/	Exitus relativa a tossicità

TABELLA II.—Scala di valutazione OAG per la diagnosi di mucosite.

Categoria	Valutazione	Misurazione	Classificazione numerica e descrittiva		
			1	2	3
Voce	Uditiva	Conversazione col paziente	Normale	Bassa o rauca (disfonia)	Difficoltà o dolore a parlare
Deglutizione	Osservazione	Chiedere al paziente di deglutire e valutare il riflesso faringeo	Deglutizione normale	Dolore alla deglutizione (Odinofagia)	Impossibilità a deglutire
Labbra	Visivo-palpatoria	Toccare e osservare l'aspetto dei tessuti	Mucosa liscia, idratata e colorito roseo	Secche e screpolate	Ulcerate o sanguinanti
Lingua	Visivo palpatoria	Toccare e osservare l'aspetto dei tessuti	Colorito roseo, mucosa idratata e papille presenti	Papille assenti o ricoperte di aree biancastre. Presenza o meno di eritema	Presenza di vesciche o mucosa screpolata
Saliva	Abbassalingua	Toccare il centro della lingua e il pavimento del cavo orale	Normale	Densa o vischiosa	Assente
Mucosa orale	Visiva	Osservare l'aspetto dei tessuti	Colorito roseo e idratata	Arrossata o ricoperta da aree biancastre. Ulcere assenti	Ulcere, presenza o meno di sanguinamento
Gengiva	Abbassalingua	Premere le gengive con la punta dell'abbassalingua	Colorito roseo e compatta	Edematosa, presenza o meno di eritema	Sanguinamento spontaneo o successivo alla pressione
Denti o protesi	Visiva	Osservare i denti o l'area che sostiene la protesi	Puliti	Placca dentaria localizzata	Placca dentaria generalizzata (gengive e denti)

TABELLA III.—*Caratteristiche cliniche dei pazienti.*

Tipologia Stomatite	N° pazienti
Stomatite aftosa ricorrente (RAS)	8
Stomatoglossite atrofica (SA)	1
Stomatite chimica (SCH)	4
Sindrome della bocca urente (SBU)	2
Scialolitiasi	1
Stomatite candidosica	1
Stomatite da radioterapia	2
Stomatite in sideropenia cronica (SSC)	1

fronte di precedenti e frustranti approcci curativi (Tabella III). Il Network del Secondo Parere è un "Counseling service" per casi clinici complessi, non risolti adeguatamente, oppure non sufficientemente soddisfatti sotto il profilo della diagnosi e/o della terapia prescritta, che ricorre in tempo reale a un panel di esperti specialisti, sotto la guida di una regia unificata, al fine di risolvere un problema di salute e conseguire possibilmente guarigione o miglioramento della qualità della vita, eseguendo al tempo stesso uno scouting su nuove possibilità terapeutiche spesso ideate e create dal team *ad hoc*. Il Network si addentra nella ricerca del nesso causale e delle possibili terapie efficaci, evitando la cosiddetta "Web Babel Syndrome o Sindrome di Babele del web", ossia la ricerca ripetitiva e talora ossessiva, da parte del paziente, di soluzioni terapeutiche attraverso siti web spesso autoreferenziali. Scopo infine del Network del Secondo Parere è quello di raccogliere e pubblicare dati epidemiologici e statistici sulle patologie più frequenti, oggetto di insoddisfazione diagnostico terapeutica per il paziente, e il loro outcome con questo pragmatico approccio analitico e problem-solving.²³⁻²⁷

Durante la nostra osservazione, condotta in accordo con la Dichiarazione di Helsinki, ogni paziente ha letto e accettato un consenso informato relativo all'assunzione di un prodotto orale galenicamente da noi formulato avendo riscontrato tale necessità formulativa da parte di pazienti affetti da questo tipo di sintomatologia nell'ambito di somministrazioni aneddotiche compassionevoli del Network del Secondo Parere.

Il composto orosolubile e gelificabile in situ è stato oggetto di una valutazione retrospettiva *ex post* su tutti i pazienti che avevano ricevuto identico trattamento al fine di valutarne il reale outcome e la compliance all'assunzione della cura.

Dopo un colloquio anamnestico preliminare (inerente età, condizioni cliniche, patologie concomitanti, fattori di rischio), tutti i soggetti reclutati sono stati istruiti ad assumere il prodotto tre volte al die direttamente sul cavo orale, consentendo una sua gelificazione con la saliva e mantenendo umettata la superficie della bocca per un tempo adeguato a lenire il dolore, e quindi spontaneamente lasciandolo deglutire in esofago come nella fisiologica clearance salivare.

Tale prodotto è stato pianificato e formulato per concertazione di un gruppo di medici odontoiatri aderenti al Network Medico Cura Te Stesso, sulla base di una attenta valutazione fisio-patologica e selezionando rimedi naturali idonei a ottenere un definito beneficio. Il Network Medico Cura Te Stesso è un sistema di aggregazione di medici che tengono in particolare cura la propria salute fisica, psichica e cognitiva con periodiche conventions e skype conferences, sottoponendosi anche alla pari dei pazienti a trial pilota spontanei di gruppo quando affetti da specifiche patologie accumulabili in una coorte omogenea. Da tale Network è stato generato il Secondo Parere proprio come service di fruizione ai cittadini in casi di comorbidità o di malattie complesse, per finalizzare al meglio il rapporto medico-paziente ai fini di una migliore qualità di vita o di guarigione.²⁸⁻³⁰

I composti identificati nella formulazione sono stati sodio ialuronato, mannitolo, sodio idrogeno carbonato, sorbitolo, acido citrico, vitamina C, e citrato di zinco diidrato, carbomer e xanthan gum (Tabella IV), e noi abbiamo richiesto a una azienda produttrice a norma di legge l'approntamento di una congrua campionatura per essere testata su medici, parenti di medici e pazienti.

Tale prodotto è stato fornito inizialmente in

TABELLA IV.—*Composizione del prodotto.*

Peso netto (mg)
Mannitolo
Idrossipropilmetilcellulosa
Sodio ialuronato
Sodio idrogeno carbonato
Sorbitolo
Acido citrico
Vitamina C
Citrato di zinco diidrato
Aroma
Carbomer
Gomma xanthan

TABELLA V.—Valutazione mucosite secondo O.M.S.

Livello	Sintomi
0	Nessun disturbo
1	Ulcerazioni/eritema (senza algie)
2	Eritema (con algie) Ulcere
3	Paziente in grado di ingerire cibi solidi Ulcere
4	Necessità di un regime dietetico solo con cibi liquidi Gravi disturbi Alimentazione non possibile

forma di granulato (trial pilota) ma successivamente si è proceduto alla creazione di compresse, il cui tempo di scioglimento consentiva un rilascio molto più graduale del principio attivo e soprattutto un più omogeneo coating del biofilm sulle mucose di rivestimento di tessuti molli e duri del cavo orale.

Per la valutazione del quadro patologico di ogni paziente, abbiamo utilizzato la scala di misurazione dell'infiammazione delle mucose, in accordo con le indicazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), rappresentata nella Tabella V, nonché un sistema di misurazione soggettivo da parte del paziente per la valutazione dell'intensità algica, della sensazione di "fastidio" nel cavo orale, della secchezza delle fauci/lingua e della disfagia, con riferimento del tempo intercorso fino alla remissione definitiva della lesione nel caso in cui si potesse ottenere

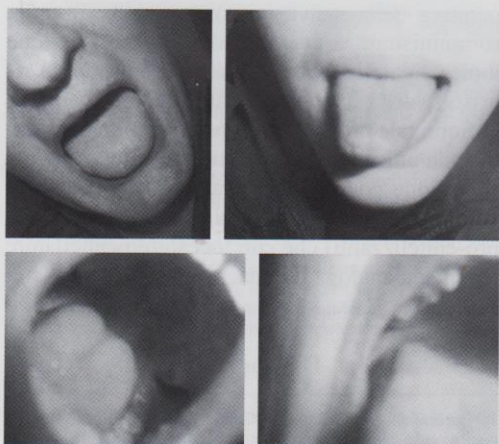


Figura 3.—Mucositi di alcuni dei pazienti prima del trattamento.

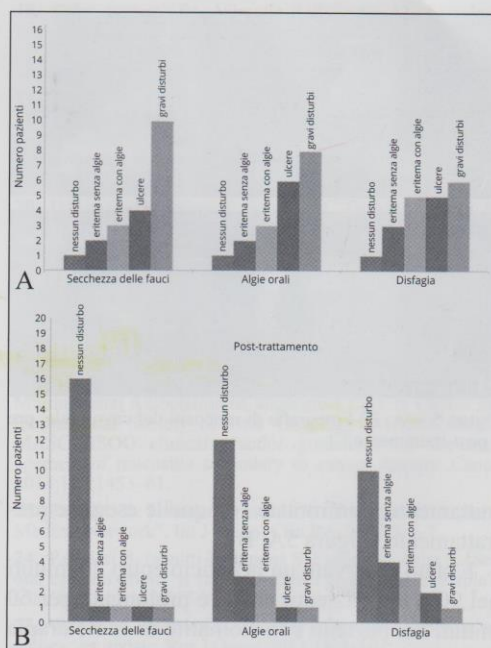


Figura 4.—Rappresentazione grafica della gravità dei principali sintomi (secchezza delle fauci, algie orali, disfagia/difficoltà ad alimentarsi) pre- (A) e post-trattamento (B).

un confronto storico con precedenti episodi. I pazienti sono stati monitorati almeno una volta ogni due giorni per un totale di 7 giorni di trattamento (Figura 3).

Risultati

Il prodotto ha mostrato una palatabilità gradevole nel 70% dei pazienti, e neutra nel restante 30%. Non sono stati osservati intolleranze e/o effetti collaterali. Nella Figura 4A, B sono stati riportati i risultati relativi a tre principali sintomi: secchezza delle fauci, algie orali, disfagia, calcolati secondo le linee guida OMS, all'inizio e alla fine del trattamento, e che evidenziano una significativa riduzione ($P < 0.01$) della gravità di ogni singolo sintomo. Nello specifico: 1) riduzione della secchezza delle fauci nel 80% dei pazienti (16/20); 2) riduzione delle algie orali nel 60% dei casi (12/20); 3) riduzione della disfagia nel 50% dei pazienti (10/20). Tali risultati sono stati confermati anche dalle foto eseguite dopo 7 gg di

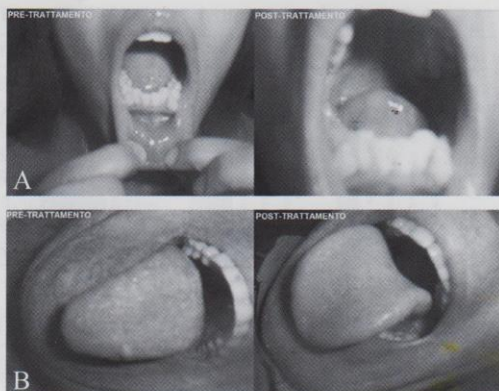


Figura 5.—A, B) Fotografie di mucositi del cavo orale, pre e post-trattamento.

trattamento, confrontate con quelle eseguite pre-trattamento (Figura 5A, B).

È stato osservato un beneficio entro 20 minuti nel 90% dei pazienti, che si è prolungato per 60 minuti nei pazienti con stomatite da radioterapia (10%) e chimica (20%), con riscontro, in questi ultimi, di minori difficoltà nella deglutizione di cibo solido a temperatura ambiente. Il beneficio sul bruciore, dolore e parestesie si è procrastinato mediamente per le tre ore successive nei casi risultati responsivi.

Discussione

Le terapie attualmente utilizzate (farmacologiche a base di antinfiammatori analgesici, anestetici locali, composti nutrizionali in grado di mascherare fisicamente le aree dolorabili) per la mucosite del cavo orale hanno limitata efficacia sia preventiva che curativa. L'effetto del trattamento locale è blando e incostante e le medicazioni hanno spesso sapore sgradevole.³¹

I risultati del nostro studio confermano che il prodotto da noi configurato ha una significativa attività analgesica come evidenziato dal sollievo del dolore indotto anche in quello iatrogenico da radioterapia. È stato infatti osservato un effetto analgesico pari all'80% nella prima ora, 50% nella seconda ora e 30% nella terza ora, misurato con test di assunzione e masticazione di una quantità standard (10 g) di mollica di pane ogni 60 minuti. Quanto alla durata complessiva della

malattia eventualmente modulata dall'apporto del biofilm protettivo, i pazienti affetti da stomatite cronica hanno concordemente affermato che la durata della malattia è risultata più breve dopo il trattamento rispetto a pregressi episodi stomatitici di pari intensità alle cui recidive, questa coorte di pazienti appare congenitamente esposta, migliorando l'acme doloroso mediamente intorno alla quarta giornata, mentre nelle precedenti esperienze esso arrivava a 7-15 giorni.

L'effetto coating del mix somministrato si completa evidentemente con un'azione cicatrizzante e riepitelizzante, tipica del mucopolisaccaride, acido ialuronico in virtù della stimolazione dei fibroblasti, essendo la molecola di acido ialuronico attiva a livello recettoriale CD44 e di conseguenza in grado di attivare chemiotassi di cellule staminali riparative, e dotata anche, in base ai nostri studi originali, di specifiche azioni antivirali.³²⁻³⁴

Conclusioni

In conclusione, l'effetto bulking della idrossipropilmetilcellulosa unitamente ai principi attivi a essa integrati offre una protezione adeguata a controllare i sintomi dolorosi delle stomatiti in senso lato, interrompendo con effetto coating e indirettamente cicatrizzante l'invalidante sintomatologia dolorosa che impedisce normale alimentazione e idratazione.

Il potenziamento dell'azione detergente e riparativa della saliva per mezzo della formula somministrata concentra sulle lesioni un'azione topica riparativa, consentendo un più rapido ripristino della funzione deglutitoria e alimentare.

Sotto tale profilo, il composto può definirsi attivo sia utilizzato in mono-trattamento, sia in associazione con somministrazioni orali (antibiotici, antimicotici, vitaminici, plastico energetici, pro-epitelizzanti) che con tocchature/pennellature locali con analoga finalità.

Bibliografia

1. Baronciani D, Pettinau M, Cepau C, Zaccheddu F. La mucosite orale. Hematology Meeting Reports 2008;2:96-9.
2. Motallebnejad M, Akram S, Moghadamnia A, Moulana Z, Omid S. The effect of topical application of pure honey

- on radiation-induced mucositis: a randomized clinical trial. *J Contemp Dent Pract* 2008;9:40-7.
3. Nagarajan K. Chemo-radiotherapy induced oral mucositis during IMRT for head and neck cancer - An assessment. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2015;20:e273-7.
 4. Wilkes JD. Prevention and treatment of oral mucositis following cancer chemotherapy. *Semin Oncol* 1998;25:538-51.
 5. Sonis ST, Eilers JP, Epstein JB, LeVeque FG, Liggett WH Jr, Mulagha MT, *et al.*; Mucositis Study Group. Validation of a new scoring system for the assessment of clinical trial research of oral mucositis induced by radiation or chemotherapy. *Cancer* 1999;85:2103-13.
 6. Cheng KK, Molassiotis A, Chang AM, Wai WC, Cheung SS. Evaluation of an oral care protocol intervention in the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis in paediatric cancer patients. *Eur J Cancer* 2001;37:2056-63.
 7. Raber-Durlacher JE, Weijl NI, Abu Saris M, de Koning B, Zwiderman AH, Osanto S. Oral mucositis in patients treated with chemotherapy for solid tumors: a retrospective analysis of 150 cases. *Support Care Cancer* 2000;8:366-71.
 8. McGuire DB. Mucosal tissue injury in cancer therapy. More than mucositis and mouthwash. *Cancer Pract* 2002;10:179-91.
 9. Gibson RJ, Bowen JM, Inglis MR, Cummins AG, Keefe DM. Irinotecan causes severe small intestinal damage, as well as colonic damage, in the rat with implanted breast cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:1095-100.
 10. Sonis ST, Fey EG. Oral complications of cancer therapy. *Oncology (Williston Park)* 2002;16:680-6, discussion 686, 691-2, 695.
 11. Smeltzer S, Hinkle J. Brunner Suddarth: Infermieristica medico-chirurgica. Quarta edizione. Rozzano, Milano: CEA; 2010.
 12. Cheng KK, Chang AM, Yuen MP. Prevention of oral mucositis in paediatric patients treated with chemotherapy; a randomised crossover trial comparing two protocols of oral care. *Eur J Cancer* 2004;40:1208-16.
 13. de Koning BA, Philipsen-Geerling B, Hoiyer M, Hählen K, Büller HA, Pieters R. Protection against chemotherapy induced mucositis by TGF-beta(2) in childhood cancer patients: results from a randomized cross-over study. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:532-9.
 14. Cheng KK. Oral mucositis: a phenomenological study of pediatric patients' and their parents' perspectives and experiences. *Support Care Cancer* 2009;17:829-37.
 15. Peterson DE, Bensadoun RJ, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO clinical recommendations. *Ann Oncol* 2009;20(Suppl 4):174-7.
 16. Murphy BA, Beaumont JL, Isitt J, Garden AS, Gwede CK, Trotti AM, *et al.* Mucositis-related morbidity and resource utilization in head and neck cancer patients receiving radiation therapy with or without chemotherapy. *J Pain Symptom Manage* 2009;38:522-32.
 17. Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T, Green DM, Meropol NJ, Wasserman TH, *et al.* American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants. *J Clin Oncol* 2009;27:127-45.
 18. Kuhn A, Porto FA, Miraglia P, Brunetto AL. Low-level infrared laser therapy in chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized placebo-controlled trial in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31:33-7.
 19. Schmid I, Schmitt M, Streiter M, Meilbeck R, Albert MH, Reinhardt D, *et al.* Parenteral nutrition is not superior to replacement fluid therapy for the supportive treatment of chemotherapy induced oral mucositis in children. *Eur J Cancer* 2006;42:205-11.
 20. D'Angelo D, Vellone E, Salvatori C, De Marinis MG, Alvaro R. Validity and reliability of the Italian version of the oral assessment guide. *Prof Inferm* 2013;66:117-24.
 21. Gussgard AM, Jokstad A, Hope AJ, Wood R, Tenenbaum H. Radiation-Induced Mucositis in Patients with Head and Neck Cancer: Should the Signs or the Symptoms Be Measured? *J Can Dent Assoc* 2015;81:f11.
 22. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, *et al.*; Mucositis Guidelines Leadership Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer* 2014;120:1453-61.
 23. Palmieri B, Laurino C, Vadalà M. The "Second Opinion Medical Network". *Int J Pathol Clin Res* 2017;3:1-7.
 24. Palmieri B, Iannitti T, Capone S, Fistetto G, Arisi E. [Second opinion clinic: is the Web Babel Syndrome treatable?]. *Clin Ter* 2011;162:575-83. Italiano.
 25. Wunsch A, Palmieri B. The role of second opinion in oncology: an update. *Eur J Oncol* 2013;18:3-10.
 26. Palmieri B, Iannitti T. The Web Babel syndrome. *Patient Educ Couns* 2011;85:331-3.
 27. Di Cerbo A, Palmieri B. The economic impact of second opinion in pathology. *Saudi Med J* 2012;33:1051-2.
 28. Palmieri B, Iannitti T, Capone S, Monaco M, Cecchini L. Prima inchiesta italiana su alcuni aspetti della salute dei medici: indagine statistica. *Clin Ter* 2012;163:105-8.
 29. Palmieri B, Vadalà M, Laurino C. L'autosperimentazione in medicina: una filosofia emergente dal Network "Medico cura te stesso". *Minerva Med* 2018;109:1-6.
 30. Palmieri B, Corazzari V, Pepe V, Vadalà M. Medico Cura Te Stesso, un progetto per tutelare la salute psico-fisica di MMG e specialisti. *Medico e paziente* 2019;24-26.
 31. Locke LK, Loprinzi CL, Lee JK, Kunselman SJ, Iverson RK, Finck G, *et al.* A randomized clinical trial of two different durations of oral cryotherapy for prevention of 5-fluorouracil-related stomatitis. *Cancer* 1993;72:2234-8.
 32. Cermelli C, Cuoghi A, Scuri M, Bettua C, Neglia RG, Ardizzoni A, *et al.* In vitro evaluation of antiviral and virucidal activity of a high molecular weight hyaluronic acid. *Viral J* 2011;8:141.
 33. Iannitti T, Bingöl AÖ, Rottigni V, Palmieri B. A new highly viscoelastic hyaluronic acid gel: rheological properties, biocompatibility and clinical investigation in esthetic and restorative surgery. *Int J Pharm* 2013;456:583-92.
 34. Ardizzoni A, Neglia RG, Baschieri MC, Cermelli C, Caratuzzolo M, Righi E, *et al.* Influence of hyaluronic acid on bacterial and fungal species, including clinically relevant opportunistic pathogens. *J Mater Sci Mater Med* 2011;22:2329-38.

Conflitti di interesse.—Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse con alcuna ditta legata al contenuto del manoscritto. Manoscritto accettato: 11 luglio 2019. - Manoscritto ricevuto: 11 luglio 2019.

