

USO DE COLUTÓRIOS NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL

THE USE OF ORAL RINSES IN THE PREVENTION AND TREATMENT OF ORAL MUCOSITIS

José Narciso Rosa Assunção Júnior¹, Ricardo Raitz², Bruno Neves Cavalcanti³ e Victor Perez Teixeira⁴

1- Mestrando do Programa de Pós-graduação em Biodontologia, Universidade Ibirapuera; 2- Professor titular do curso de mestrado em Biodontologia, Universidade Ibirapuera; 3- Professor de Patologia do IME e Professor titular do curso de mestrado em Biodontologia, Universidade Ibirapuera; 4- Ex-aprimorando do Serviço de Cirurgia Buco-maxilo-facial do Hospital das Clínicas - FMUSP.

RESUMO

Nos tratamentos antineoplásicos, a boca é uma das estruturas mais acometidas pelos efeitos colaterais. A mucosite oral é a complicação aguda mais importante, gerando extremo desconforto do paciente durante o tratamento oncológico, o que o leva, muitas vezes a interrompê-lo, trazendo conseqüências desastrosas sobre a resposta tumoral. Tanto a quimioterapia quanto a radioterapia induzem ulcerações idênticas em mucosa oral, sendo que a única diferença entre elas é que a radioinduzida demora mais para aparecer. Inúmeros colutórios orais têm sido comercializados com a promessa de melhorar os quadros de mucosite severa, dentre eles a benzidamina e a camomila. Apesar de muitos estudos serem contraditórios ou inconsistentes, a maioria deles considera bastante efetivos tanto o uso da benzidamina quanto o da camomila nas lesões ulcerativas, por suas propriedades antiinflamatórias. Além disso, são bastante seguros e bem tolerados.

Palavras-chave: mucosite oral, colutório, radioterapia, quimioterapia.

ABSTRACT

Oral cavity is one of the most affected mucosas by the antineoplastic treatment. Oral mucositis is the most important acute complication causing extreme discomfort and pain to the patient under oncologic treatment. Many times this can make the patient to give up the treatment, what brings terrible consequences over tumor response. Both, radiotherapy and chemotherapy induce identical oral ulcerations. The only difference is that the former takes longer to begin. Many oral rinses, as benzydamine and chamomile, have been commercialized with the promise of improving the results of mucositis treatment. Although many researches are contradictory and inconsistent, most of them consider that benzydamine and chamomile are very effective because of their anti-inflammatory properties. Besides, they are safe and well tolerated.

Keywords: Oral mucositis, oral rinse, radiotherapy, chemotherapy

INTRODUÇÃO

Atualmente, nenhum tratamento antineoplásico disponível é capaz de destruir as células tumorais sem causar morte de, pelo menos, algumas células normais. A boca é comumente acometida por essas complicações tanto na forma aguda como na crônica, sendo a mucosite a principal delas (RUBENSTEIN *et al.*, 2004).¹ O quadro de mucosite acomete mais pacientes que fazem quimioterapia, particularmente aqueles com leucopenia (leucocytes <1.000/microL) (PITTEN *et al.*, 2003).²

A etiopatogênese da mucosite oral permanece pobremente conhecida. O tipo de radiação e de quimioterápicos, volume de tecido irradiado, doses total e diária, quantidade de droga quimioterápica, esquemas de fracionamento, estão geralmente implicados na alteração nociva sobre o tecido normal. A idade e a condição clínica do paciente também parecem estar relacionadas. Cheng *et al.* (2002)³ notaram que o número de pacientes pediátricos portadores de câncer, com história de mucosite, tem aumentado gradativamente e atribuem isso ao uso da quimioterapia com múltiplos agentes, utilizada recentemente, além das doses maiores.

Clinicamente, a mucosite quimioinduzida apresenta-se de maneira semelhante à radioinduzida, sendo que a primeira desenvolve-se após alguns dias do tratamento e a segunda, após aproximadamente duas semanas do início terapêutico, ou nos casos em que a dose for superior a 2.000 cGy (centigrays). Pode-se observar eritema, com variado grau de intensidade, e conseqüentemente, desconforto oral. Com o acúmulo de dose absorvida, pode haver evolução com esbranquiçamento da mucosa, formação de pseudo-membranas e ulcerações. O desaparecimento das lesões se dá de forma homogênea nos dois casos, aproximadamente duas semanas após o término do tratamento (SONIS *et al.*, 2004).⁴

Assim, a busca por terapias profiláticas ou terapêuticas tem sido grande ao longo dos anos, já que as lesões orais da mucosite são altamente debilitantes, podendo causar ulcerações com dor significativa, disfagia, alteração no status nutricional e risco aumentado de infecções locais, que se

espalham sistemicamente (CHENG, 2004)⁵.

Com o objetivo principal de evitar interrupção no tratamento radioterápico e quimioterápico por mucosite severa e, com o intuito de melhorar a qualidade de vida desses pacientes durante os tratamentos, medidas preventivas podem e devem ser tomadas. Inicialmente orientações com relação ao término de hábitos nocivos de tabagismo e etilismo devem ser aplicadas. Avaliações nutricionais também são de suma importância, além de higiene oral excelente. Inúmeros colutórios orais têm sido comercializados com a promessa de melhorar os quadros de mucosite severa. Dentre outros destacam-se: a benzidamina e a camomila (FOOTE *et al.*, 1994;⁶ HANNA, 2002;⁷ CHENG, 2004;⁵ MAZOKOPAKIS *et al.*, 2005⁸).

Nosso objetivo neste trabalho é revisar o papel de colutórios bucais, como a benzidamina e a camomila, na prevenção e tratamento da mucosite oral radio e quimio induzidas.

REVISÃO DA LITERATURA E DISCUSSÃO

A radioterapia e/ou quimioterapia são largamente utilizadas na terapia oncológica, incitando complicações tanto de uma forma aguda quanto crônica (RIDER, 1990).⁹ A mucosite oral é a complicação aguda mais importante gerando extremo desconforto do paciente durante o tratamento oncológico, o que o leva, muitas vezes a interrompê-lo, trazendo conseqüências desastrosas sobre a resposta tumoral. Os fatores modificadores relacionados ao aparecimento da mucosite pós terapia antineoplásica são: estado geral do paciente e sexo, sendo o feminino o mais acometido (FIDLER *et al.*, 1996;¹⁰ EPSTEIN *et al.*, 2001¹¹).

As lesões de mucosite por radioterapia e por quimioterapia são praticamente idênticas. A única diferença entre elas é que a por radioterapia começa a aparecer aproximadamente na segunda semana de tratamento. Já a induzida por quimioterapia, aparece apenas alguns dias após a administração da droga. Ambas desaparecem após duas ou três semanas do término do tratamento. Primeiramente, o tecido fica mais esbranquiçado, em virtude da falta de descamação epitelial (**Figura 1**). Porém, depois, o epitélio é perdido,



Figura 1 – Múltiplas e extensas úlceras, presentes em toda mucosa bucal de paciente jovem, durante tratamento quimioterápico. Notar persistência de membrana esbranquiçada em assoalho bucal e comissura labial. Presença de exsudato fibrino-hemorrágico e formação de crostas hemorrágicas no lábio inferior podem ser notadas.



Figura 2 – Mucosa eritematosa em palato duro e palato mole. Há discretos resquícios do epitélio perdido, confirmado pela presença de pequenos pontos esbranquiçados em algumas áreas. Notar modificação da viscosidade da saliva.

expondo conjuntivo, que fica recoberto por mucosa atrófica, eritematosa, friável (**Figuras 2 e 3**). Assim, haverá várias áreas de perdas subseqüentes dessa mucosa, provocando formações de membrana amarelada, fibrinopurulenta e que cede com facilidade (**Figuras 1 e 3**). Como conseqüência, dor, queimação e intenso desconforto estarão presentes tanto na alimentação quanto na higiene oral (NEVILLE *et al.*, 2004).¹²

São inúmeras as condutas preconizadas tanto para a



Figura 3 – Múltiplas e extensas úlceras em mucosa labial inferior. Comissura labial e mucosa jugal durante tratamento radioterápico. Presença de placa esbranquiçada persistente no rebordo gengival pode ser notada, além de cárie de radiação nas superfícies linguais dos dentes.

prevenção quanto para o tratamento da mucosite, desde o uso do laser de baixa potência, até o uso de uma gama enorme de colutórios, como exemplo a Benzidamina, a Clorexidina e a Camomila. Embora muitas estratégias e terapias mostrem-se promissoras, a mucosite oral ainda traz bastante preocupação tanto para profissionais como para pacientes, já que muitos resultados conseguidos não são considerados consistentes ou são até mesmo contraditórios (SHIH *et al.*, 2002)¹³.

Pitten *et al.*, em seu estudo em 2003,² mostraram que, apesar de a clorexidina reduzir significativamente a contagem de microrganismos no tecido, não trouxe benefícios clínicos para pacientes em quimioterapia para câncer de boca. Ao contrário, para eles, parece estar relacionada ao aumento do risco da mucosite e seqüelas clínicas. Por outro lado, Cheng *et al.*, (2001)¹⁴ desenvolveram um protocolo de três semanas, que consistia em escovação, bochecho com solução a 0.2% de clorexidina e bochecho com solução salina a 0.9%. As crianças em tratamento oncológico que fizeram parte do protocolo apresentaram redução de 38% de incidência de mucosite ulcerativa, comparadas com o grupo controle.

Infelizmente, apesar da importância dos cuidados orais, muitos pacientes são relutantes e, às vezes, não aceitam ou não toleram algumas práticas de higiene bucal, sobretudo alguns colutórios bucais (CHENG, 2004).⁵ Muitos pacientes não seguem rigorosamente o

pedido do profissional, simplesmente por não tolerar o gosto ou sensação de ardência. Tal fato é ainda mais agravado nas crianças. Cheng (2004)⁵ concluiu em seu estudo que tanto a clorexidina quanto a benzidamina são aceitas e bem toleradas por crianças, acima de 6 anos. Cinquenta e nove por cento das crianças consideraram que a sensação de ardência da benzidamina era mais aceitável que o da clorexidina. O gosto desses agentes também foi aceito por 50% das crianças. Para 60% das crianças, a clorexidina ajudou mais do que a benzidamina na diminuição da mucosite.

Embora a aceitação individual da clorexina seja melhor que a da benzidamina, há muito pouca diferença entre esses dois colutórios, no que diz respeito ao controle da dor e da mucosite ou no desenvolvimento de microrganismos teciduais locais. (SAMARANAYAKE *et al.*, 1988).¹⁵

BENZIDAMINA

A Benzidamina é uma droga não esteroideal, que possui propriedades anestésicas, analgésicas, antiinflamatórias e antimicrobianas (EPSTEIN e STEVENSON-MOORE, 1986;¹⁶ RIDER, 1990;⁹ SZMEJA, 2001¹⁷). Acredita-se que a ação da benzidamina seja mediada pelo sistema de prostaglandinas, podendo ter efeito sobre a formação de tromboxano e sobre o grau de produção de prostaglandina, inibindo assim a agregação plaquetária e estabilizando a membrana celular (EPSTEIN e STEVENSON-MOORE, 1986).¹⁶ Estudos têm demonstrado que ela pode inibir ainda a produção e os efeitos de citocinas pró-inflamatórias, principalmente o TNF-alfa (RUBENTEIN *et al.*, 2004).¹

EPSTEIN *et al.* (2001)¹¹ relataram em um estudo multicêntrico e randomizado, que o uso tópico de benzidamina diminuiu a frequência e a severidade de ulcerações orais, diminuindo significativamente a dor decorrente da mucosite oral radioinduzida.

SCULLY *et al.* (2003)¹⁸ concluíram que a benzidamina diminui significativamente o eritema, a ulceração e a necessidade de uso sistêmico de analgésicos. Afirmando ainda que dos medicamentos disponíveis, é o que apresenta mais evidências científicas de sucesso profilático. Porém, ela não se mostra efetiva em indivíduos que fazem radioterapia com doses aceleradas (> ou = 220cGy/dia) (EPSTEIN *et al.*, 2002).¹⁹

Não foram reportados dados sobre toxicidade e reações alérgicas associadas ao uso de benzidamina na forma de bochecho, como preconizado nos casos de mucosite (CHENG, 2004).⁵ Assim, conclui-se que a droga é um colutório efetivo, seguro e bem tolerado. Além disso, poucos pacientes que a utilizam como colutório, necessitam analgésicos sistêmicos (EPSTEIN e STEVENSON-MOORE, 1986).¹⁶

CAMOMILA

A camomila tem sido utilizada com propósitos medicinais há séculos (FIDLER *et al.*, 1996).¹⁰ O nome camomila vem de duas palavras gregas, que significam “maçã rasteira”, devido ao seu aroma semelhante à maçã. Os antigos egípcios consideravam a erva como um presente sagrado do deus Sol e a usavam para aliviar febre e queimaduras solares. No século XVI, foi usada para tratar insônia, dor lombar, neuralgia, reumatismo, condições de pele, indigestão, flatulência e cefaléias (GARDINER, 1999).²⁰

Há inúmeras variedades de camomila, sendo que as duas mais populares são a romana (*Anthemis nobilis*) e a alemã (*Matricaria recutita*). Esta última, parece ser a mais potente e efetiva, por isso tem sido utilizada em um número maior de pesquisas. A planta cresce na Europa, América do Sul e nos Estados Unidos da América (GARDINER, 1999).²⁰

Esta planta apresenta aplicações externas e internas para tratamento de uma lista de enfermidades, sendo seu uso bastante seguro, já que reações alérgicas são raras e nenhuma teratogenicidade foi verificada em estudos com animais (GARDINER, 1999).²⁰

Um estudo-piloto realizado por Klaschka *et al.*, em 1987,²¹ sugeriram que a camomila pode ser útil em pacientes com condições inflamatórias da cavidade oral.

Em pesquisas *in vitro* as substâncias presentes na camomila mostraram-se capazes de inibir a produção de leucotrienos em neutrófilos, apresentando efeito reversível tempo-dependente na adesão específica de leucócitos no endotélio (GARDINER, 1999).²⁰

Já *in vivo*, um estudo comparou a eficácia de cremes contendo camomila e hidrocortisona em pacientes submetidos à radiação ultra-violeta. A hidrocortisona mostrou-se superior à camomila (GARDINER 1999).²⁰

Também Fidler *et al.*, (1996)¹⁰ e Scully *et al.*, (2003)¹⁸ realizaram uma avaliação prospectiva do bochecho de camomila na prevenção de mucosite induzida pelo 5-fluoracil. Para eles, não houve diferenças quanto à incidência de mucosite nos pacientes que fizeram uso da camomila comparado com uso de placebo e não houve diferença na incidência de náuseas, vômitos, anorexia, disfagia, diarreia ou constipação nos dois grupos.

No estudo duplo cego de Maiche *et al.*, (1991)²² foram comparadas 48 mulheres que sofreram radioterapia na região da mama e que fizeram uso de camomila topicamente e de placebo. Não houve diferenças entre os dois grupos na ocorrência de dermatites.

Contudo, o bochecho com camomila mostrou-se útil como agente profilático em pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço ou quimioterapia em estudo de (CARL e EMERICH, 1991).²³ Apenas um dentre os 20 pacientes da amostra que foram submetidos à

radioterapia, desenvolveu mucosite severa. Trinta e seis, dos 46 pacientes da amostra que foram submetidos à quimioterapia, não desenvolveram nenhum grau desta lesão. Dos que desenvolveram a mucosite oral, todos notaram um alívio imediato no desconforto com o uso da solução e, em sete dias, tiveram a resolução do quadro.

CONCLUSÕES

A mucosite oral é uma complicação terapêutica extremamente debilitante para o paciente oncológico. Nos últimos anos, inúmeros protocolos têm sido aplicados na tentativa de devolver minimamente a qualidade de vida ao paciente em tratamento quimioterápico ou que fez radioterapia de cabeça e pescoço. Os colutórios orais como a benzidamina e a camomila apresentam ação antiinflamatória, não só prevenindo o agravamento do quadro, mas proporcionando sensível melhora das lesões orais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1- 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*; 1;100(9 Suppl): 2026-46, 2004.

2- Pitten FA, Kiefer T, Buth C, Doelken G, Kramer A.J Do cancer patients with chemotherapy-induced leukopenia benefit from an antiseptic chlorhexidine-based oral rinse? A double-blind, block-randomized, controlled study. *Hosp Infect*; 53(4):283-91, 2003.

3- Cheng KK, Molassiotis A, Chang AM. An oral care protocol intervention to prevent chemotherapy-induced oral mucositis in paediatric cancer patients: a pilot study. *Eur J Oncol Nurs*; 6(2):66-73, 2002.

4- 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*; 100(9 Suppl):1995-2025, 2004.

5- Cheng KK. Children's acceptance and tolerance of chlorhexidine and benzydamine oral rinses in the treatment of chemotherapy-induced oropharyngeal mucositis *Eur J Oncol Nurs*; 8(4):341-9, 2004.

6- Foote RL, Loprinzi CL, Frank AR, O'Fallon JR, Gulavita S, Tewfik HH, Ryan MA, Earle JM, Novotny P. Randomized trial of a chlorhexidine mouthwash for alleviation of radiation-induced mucositis. *J Clin Oncol*; 12(12):2630-3, 1994.

7- Hanna EY. Prevention of radiation-induced oral mucositis with benzydamine. *Curr Oncol Rep*; 4(1):65-6, 2002.

8- Mazokopakis EE, Vrentzos GE, Papadakis JA, Babalis DE, Ganotakis ES. Wild chamomile (*Matricaria recutita* L.) mouthwashes in methotrexate-induced oral mucositis. *Phytomedicine*; 12(1-2): 25-7, 2005.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 9- Rider CA. Oral mucositis. A complication of radiotherapy. *NY State Dent J*. 56(9):37-9, 1990.
- 10- Fidler P, Loprinzi CL, O'Fallon JR, Leitch JM, Lee JK, Hayes DL, Novotny P, Clemens-Schutjer D, Bartel J, Michalak JC. Prospective evaluation of a chamomile mouthwash for prevention of 5-FU-induced oral mucositis. *Cancer*; 77(3):522-5, 1996.
- 11- Epstein JB, Silverman SJr, Paggiarino DA, Crockett S, Schubert MM, Senzer NN, Lockhart PB, Gallagher MJ, Peterson DE, Leveque FG. Benzylamine HCl for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis: results from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Cancer*; 92(4):875-85, 2001.
- 12- Neville BW, Dan DD, Allen CM, Bouquot, JE. *Patologia Oral & Maxilofacial*. Traduzido por L.C. Moreira. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004, 2 ed. 798 p.
- 13- Shih A, Miaskowski C, Dodd MJ, Stotts NA, MacPhail L. A research review of the current treatments for radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer. *Oncol Nurs Forum*; 29(7):1063-80, 2002.
- 14- 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*; 37(16):2056-63, 2001.
- 15- Samaranyake LP, Robertson AG, MacFarlane TW, Hunter IP, MacFarlane G, Soutar DS, Ferguson MM. The effect of chlorhexidine and benzylamine mouthwashes on mucositis induced by therapeutic irradiation. *Clin Radiol*; 39(3):291-4, 1988.
- 16- Epstein JB, Stevenson-Moore P. Benzylamine hydrochloride in prevention and management of pain in oral mucositis associated with radiation therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*; 62(2):145-8, 1986.
- 17- Szymeja Z. The use of benzylamine HCl -- Tantum Verde -- in otolaryngology] *Otolaryngol Pol*; 55(2):217-21, 2001.
- 18- Scully C, Epstein J, Sonis S. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy: part I, pathogenesis and prophylaxis of mucositis. *Head Neck*; 25(12):1057-70, 2003.
- 19- Epstein JB, Tsang AH, Warkentin D, Ship JA. The role of salivary function in modulating chemotherapy-induced oropharyngeal mucositis: a review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*; 94(1):39-44, 2002.
- 20- Gardiner P. Chamomile (*Matricaria recutita*, *Anthemis nobilis*). Longwood Herbal Task Force: <http://www.mcp.edu/herbal/default.htm>, 1999.
- 21- Klaschka F, Maiwald L, Patzelt-Wenzler R. Chamomile: mode of action and formulations. *Interdisciplinary Chamomile Symposium*; 1987; Frankfurt/Main, West Germany.
- 22- Maiche AG, Grohn P, Maki-Hokkonen H. Effect of chamomile cream and almond ointment on acute radiation skin reaction. *Acta Oncol*; 30(3):395-6, 1991.
- 23- Carl W, Emrich LS. Management of oral mucositis during local radiation and systemic chemotherapy: a study of 98 patients. *J Prosthet Dent*; 66:361-9, 1991.

Autor Responsável pela Correspondência:

Prof Dr. Ricardo Raitz

Rua Heitor Penteado, 1832, 101/A - Sumarezinho, SP - CEP: 05438-300

E-mail: rraitz@apcd.org.br