

Comparação entre o efeito de três enxaguatórios bucais na terapêutica e prevenção da mucosite quimioinduzida – estudo duplo cego

Comparison between the effect of three mouthwashes on the therapeutic and prevention of chemotherapy-induced mucositis – double blind study

Comparación entre el efecto de tres enjuagues bucales en la terapéutica y prevención de la mucositis inducida por quimio – estudio doble ciego

Recebido: 26/01/2022 | Revisado: 03/02/2022 | Aceito: 10/02/2022 | Publicado: 16/02/2022

João Francisco Barbosa Cordeiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9977-6391>
Universidade do Oeste de Santa Catarina, Brasil
E-mail: jfbarbosa16@gmail.com

Waleska Tychanowicz Kolodziejwski

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6301-8767>
Universidade do Oeste de Santa Catarina, Brasil
E-mail: waleskatk@hotmail.com

Acir José Dirschnabel

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3703-2044>
Universidade do Oeste de Santa Catarina, Brasil.
E-mail: acir.dirschnabel@unoesc.edu.br

Claudia Elisa Grasel

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5744-388X>
Universidade do Oeste de Santa Catarina, Brasil
E-mail: claudia.grasel@unoesc.edu.br

Soraia Almeida Watanabe Imanishi

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1365-8031>
Universidade do Oeste de Santa Catarina, Brasil
E-mail: soraia.imanishi@unoesc.edu.br

Shaline Ferla Baptistella

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0268-0014>
Universidade do Oeste de Santa Catarina, Brasil
E-mail: shalineferla@gmail.com

Lea Maria Franceschi Dallanora

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9296-3610>
Universidade do Oeste de Santa Catarina, Brasil
E-mail: lea.dallanora@unoesc.edu.br

Grasieli de Oliveira Ramos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1305-8060>
Universidade do Oeste de Santa Catarina, Brasil
E-mail: grasieli.ramos@unoesc.edu.br

Resumo

Além da morbidade relacionada ao câncer, seu tratamento resulta em consideráveis efeitos adversos, sendo a mucosite oral a complicação mais relatada. Este estudo objetivou comparar o efeito de dois enxaguantes bucais formulados a partir de fitoterápicos e nistatina como solução controle, na prevenção e terapêutica da mucosite oral. Participaram do estudo pacientes que estavam realizando tratamento quimioterápico no Hospital Universitário Santa Terezinha de Joaçaba/SC. Após a abordagem dos entrevistados, coletou-se assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, seguida por uma entrevista para a coleta das informações relacionadas ao paciente e sua atual condição relacionada ao câncer. Os pacientes foram divididos em 03 grupos com 11 participantes, sendo que cada grupo recebeu uma das três soluções estudadas. Foram então orientados a realizarem bochechos com 10ml da solução, 04 vezes ao dia durante 05 dias. Após a aplicação, coletou-se informações baseando-se no questionário Oral Mucositis and Daily Questionnaire. Quanto a dor relatada, 71% responderam "sem dor" e 55% dos pacientes classificaram a dor com score 1, em uma escala de 0 a 10. Apenas 1 paciente (3%) respondeu "muita dor", classificando-a com score 9. Sobre as limitações relatadas, 71% não apresentaram limitações para comer e falar. Apenas 1 paciente (3%) relatou dificuldade para falar e "muito limitado" para beber e comer. Nenhum paciente relatou incapacidade. Não se observou diferença entre as soluções estudadas. Concluiu-se que os enxaguantes fitoterápicos utilizados como forma terapêutica demonstraram efetividade semelhante. Ainda, nenhum paciente desenvolveu mucosite durante a aplicação dos bochechos, sugerindo efeito também efeito preventivo.

Palavras-chave: Estomatite; Mucosite; Drogas fitoterápicas; Antineoplásicos; Camomila; Calendula; Aloe vera.

Abstract

Cancer treatment results in considerable adverse effects, with oral mucositis being the most reported complication. This study aimed to compare the effect of three mouthwashes formulated from herbal medicines in the prevention and therapy of oral lesions caused by mucositis. Patients who were undergoing chemotherapy treatment at the Santa Terezinha de Joaçaba/SC University Hospital were used as a sample. After approaching the interviewees, a free and informed consent form was signed, followed by an interview to collect information related to the patient and his current cancer-related condition. Patients were divided into 03 groups with 11 participants, each group receiving one of the three solutions studied. The participants were then instructed to rinse their mouths with 10ml of the solution, 04 times a day for 05 days. After the application, information was collected through telephone calls, based on the Oral Mucositis and Daily Questionnaire. As for the pain reported by the patients, 22 (71%) answered "no pain" and 17 (55%) rated their pain, on a scale from 0 to 10, with a score of 1. Only 1 patient (3%) answered "a lot of pain", classifying it as a score of 9. Regarding the reported limitations, 22 (71%) had no limitations in eating and speaking. Only 1 (3%) reported difficulty speaking and "very limited" in drinking and eating. No patient reported disability. It was concluded that the herbal solutions used as a therapeutic form showed similar effectiveness. However, no patient developed mucositis during the period of mouthwash use, suggesting an effect also as a preventive factor.

Keywords: Stomatitis; Mucositis; Phytotherapeutic drugs; Antineoplastic agents; Chamomile; Calendula; Aloe.

Resumen

Además de la morbilidad relacionada con el cáncer, su tratamiento produce efectos adversos considerables, siendo la mucositis oral la complicación más reportada. Este estudio tuvo como objetivo comparar el efecto de tres enjuagues bucales formulados a base de hierbas medicinales en la prevención y tratamiento de las lesiones bucales causadas por la mucositis. Se utilizaron como muestra pacientes que estaban en tratamiento de quimioterapia en el Hospital Universitario Santa Terezinha de Joaçaba/SC. Después del acercamiento a los entrevistados, se firmó un consentimiento libre e informado, seguido de una entrevista para recopilar información relacionada con el paciente y su condición actual relacionada con el cáncer. Los pacientes fueron divididos en 03 grupos con 11 participantes, cada grupo recibió una de las tres soluciones estudiadas. Luego, se instruyó a los participantes para que se enjuagaran la boca con 10 ml de la solución, 04 veces al día durante 05 días. Después de la aplicación, la información fue recolectada a través de llamadas telefónicas, con base en el Cuestionario de Mucositis Oral y Diario. En cuanto al dolor referido por los pacientes, 22 (71%) respondieron "sin dolor" y 17 (55%) calificaron su dolor, en una escala de 0 a 10, con una puntuación de 1. Solo 1 paciente (3%) respondió "mucho dolor", clasificándolo con un puntaje de 9. En cuanto a las limitaciones relatadas, 22 (71%) no tenían limitaciones para comer y hablar. Solo 1 (3%) refirió dificultad para hablar y "muy limitada" para beber y comer. Ningún paciente refirió discapacidad. Se concluyó que las soluciones herbales utilizadas como forma terapéutica mostraron una efectividad similar. Sin embargo, ningún paciente desarrolló mucositis durante el período de uso del enjuague bucal, lo que sugiere un efecto también como factor preventivo.

Palabras clave: Estomatitis; Mucositis; Medicamentos fitoterápicos; Antineoplásicos; Manzanilla; Calendula; Aloe.

1. Introdução

A incidência do câncer tem demonstrado um aumento constante e gradual, caracterizando um problema mundial de saúde. Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), o Brasil deve registrar cerca de 625 mil novos casos de câncer para cada ano do triênio 2020/2022. Em uma escala global, somente no ano de 2018 essa doença foi responsável por aproximadamente 9,6 milhões de mortes. Isso significa que 1 a cada 6 mortes eram decorrentes do câncer (Ramos *et al.*, 2018; Sung *et al.*, 2021).

Atualmente conta-se com três modalidades terapêuticas para o câncer: a intervenção cirúrgica, a quimioterapia com o uso de agentes antineoplásicos e a radioterapia através da radiação ionizante. O tratamento cirúrgico é utilizado com dois objetivos principais: ressecção da neoplasia e tecidos envolvidos e a retirada de órgãos endócrinos que podem alterar o alastramento da doença. Por outro lado, a radioterapia e a quimioterapia, não possuem especificidade para o tecido neoplásico, atuando através da inibição do desenvolvimento de células que se dividem rapidamente, afetando a divisão celular. Devido a isso, células normais que possuem rápida divisão, como as da mucosa oral ou medula óssea, também são atingidas, resultando em efeitos adversos na cavidade bucal e em outros locais. Além disso, a boca hospeda diversos microorganismos capazes de desencadear processos infecciosos no paciente imunologicamente comprometido (do Nascimento *et al.*, 2013; Volpato *et al.*, 2007).

As complicações bucais relacionadas ao tratamento do câncer mais comumente encontradas são: estomatite,

sangramento, mucosite, perda de função, dor e xerostomia. Estas podem ser divididas de acordo com sua origem: os problemas que derivam da ação direta dos agentes quimioterápicos sobre os tecidos bucais – estomatotoxicidade direta; e os problemas bucais originados pela alteração de outros tecidos, como a medula óssea – estomatotoxicidade indireta. O tipo mais frequente de estomatotoxicidade direta é a mucosite (Curra *et al.*, 2018; Pulito *et al.*, 2020).

Dentre as alterações presentes na cavidade oral, a mucosite é a complicação mais frequente no tratamento quimioterápico e radioterápico. Em virtude disso, essa manifestação faz com que a mucosa oral se torne inflamada, ulcerada, edemaciada, eritematosa e friável, resultando em dor, desconforto, disfagia e conduzindo a uma debilidade sistêmica (Hespanhol *et al.*, 2010).

Dados presentes na literatura indicam que cerca de 40% dos pacientes que se sujeitam ao tratamento do câncer serão afetados por diferentes graus de mucosite oral, resultantes da toxicidade dos agentes quimioterápicos, em alguns casos tão severos que acabarão comprometendo a saúde sistêmica do paciente (Jesus *et al.*, 2016).

Uma das formas terapêuticas utilizadas para o tratamento da mucosite é o laser de baixa potência, tido como um artefato terapêutico de destaque no tratamento e prevenção dessas enfermidades (Figueiredo *et al.*, 2013; Hespanhol *et al.*, 2010; Shankar *et al.*, 2017). Entretanto, a necessidade do deslocamento do paciente até o profissional para a aplicação torna sua utilização muito difícil, pois muitas vezes após o uso dos agentes quimioterápicos, o paciente encontra-se bastante debilitado, impossibilitando seu deslocamento.

Esse projeto visa sanar essa necessidade, definindo um protocolo terapêutico clínico da mucosite por meio de soluções para bochecho a base de fitoterápicos, tornando possível a aplicação pelo próprio paciente, minimizando as sequelas do tratamento quimioterápico, reduzindo a dor e melhorando a qualidade de vida do paciente.

2. Metodologia

2.1 Amostra

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade do Oeste de Santa Catarina, Joaçaba, Santa Catarina, Brasil, a partir do número do protocolo: 3.668.694 e seguiu as diretrizes da declaração de Helsinque. Os pacientes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

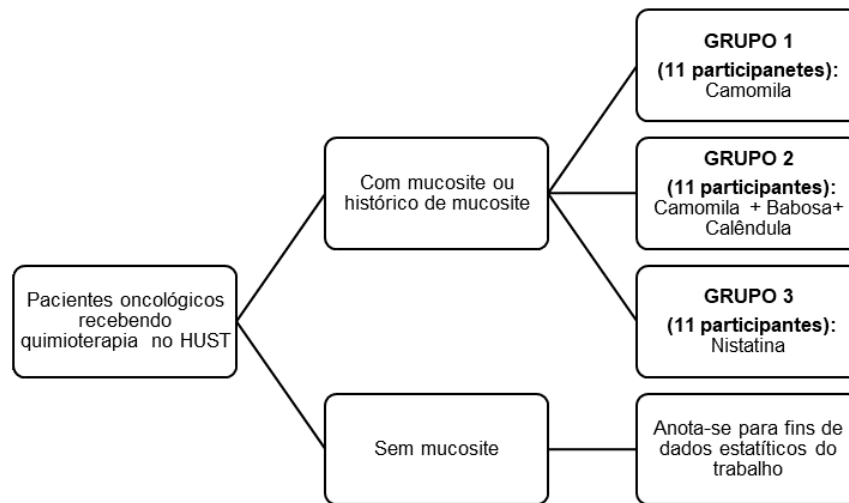
2.2 Amostra

O estudo, ensaio clínico randomizado, controlado, intervencionista, prospectivo, duplo-cego, com abordagem quantitativa, foi realizado no setor de oncologia do Hospital Universitário Santa Terezinha (HUST) da Universidade do Oeste de Santa Catarina (UNOESC), Joaçaba – Santa Catarina.

Utilizou-se como população amostral pacientes oncológicos, com presença de mucosite em cavidade oral independente do grau ou que apresentaram histórico de mucosite em ciclos anteriores, que estavam realizando tratamento quimioterápico no Hospital Universitário Santa Terezinha (HUST) – Joaçaba/SC. Os critérios de inclusão foram: paciente em tratamento oncológico no HUST com mucosite oral ou histórico de mucosite oral, com consciência completa. Os critérios de exclusão foram: recusa do paciente em participar e/ou ausência de consciência (relatada pelo acompanhante), que não realizou o tratamento conforme orientações, que não foi conseguido contato telefônico posterior.

A seleção dos pacientes deu-se de maneira aleatória, tanto nos quartos leito, quanto na sala coletiva para recebimento de quimioterapia, pelos pesquisadores. Os pacientes foram divididos aleatoriamente em 3 grupos (figura 1).

Figura 1: Fluxograma de distribuição de pacientes em grupos terapêuticos.



Fonte: Autores.

2.3 Avaliação dos Pacientes

Após a abordagem em um dos ambientes acima citados e o indivíduo aceitar participar da pesquisa, coletou-se assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. Após, o paciente foi submetido a uma entrevista com o objetivo de coletar as seguintes informações: nome, idade, sexo, estado civil, nível de educação, uso de prótese dentária, se é fumante, tipo do câncer, tempo de acometimento, tipo de quimioterapia que recebia, associação de quimioterapia com radioterapia, número do ciclo da quimioterapia antes e durante a pesquisa, se estava fazendo uso de algum anestésico, presença de alergias, se já havia recebido alguma orientação quanto a prevenção/tratamento da mucosite e orientações de higiene oral por um profissional capacitado.

A avaliação inicial e presencial foi realizada pelos pesquisadores nos pacientes que autorizaram. Aconteceu na primeira abordagem, no local em que ele estava (quarto ou sala de recebimento da quimioterapia), não requerendo qualquer deslocamento por parte destes. Realizou-se a inspeção intraoral por meio de exame clínico da cavidade bucal, utilizando como material auxiliar um abaixador de língua estéril, individual e descartável.

Os 33 pacientes participantes foram então distribuídos de forma aleatória em três grupos com 11 participantes. O grupo I recebeu a solução-teste 1: solução aquosa de camomila 5%. O grupo II recebeu a solução teste 2: solução aquosa de extrato de camomila 5%, extrato de Calêndula 4%, Babosa 200:1 0,5% e Glicerina 10%. O grupo III recebeu a suspensão padrão do HUST: Nistatina 100.000 UI/mL.

Cada paciente foi instruído de forma oral e escrita pelos pesquisadores quanto à utilização das soluções, entregues em frascos plásticos de 200ml cor âmbar, com tampa de rosca, para que execute a terapêutica em âmbito domiciliar. O paciente foi instruído a realizar os bochechos quatro vezes ao dia, por 03 minutos, durante 05 dias, a medida de uma colher de sopa (10mL), sendo aconselhados a não enxaguarem a boca ou se alimentarem após a realização do bochecho, por meia hora.

Visando a imparcialidade nas respostas dos pacientes, o pesquisador que teve contato clínico com o paciente no primeiro dia não foi o mesmo que realizou a coleta da opinião subjetiva, quanto a dor dos pacientes, sem maiores perguntas e objeções. Estas informações foram coletadas por telefone através de ligações no número informado no questionário sobre o paciente, onde foi solicitado o melhor horário para contato, que aconteceu 5 dias após o início da utilização das soluções.

Em relação ao controle do biofilme, todos os pacientes receberam orientações orais e escritas sobre como melhorar sua condição oral através de uma escovação adequada. Os pacientes também foram instruídos a remover com gaze quaisquer quantidades de placa que porventura viessem a formar-se sobre as lesões de mucosite, visto que estas atuam como uma

película super-inflamatória, para então realizarem os bochechos propostos.

A dor foi o principal ponto de avaliação. Para tal, foi utilizado o questionário validado de Stiff *et al.* (2006), *Oral Mucositis and Daily Questionnaire* (Mucosite Oral e Questionário Diário). Ele contemplou questões referentes à dor na boca e garganta, limitações em atividades decorrentes da dor, por um período de 24h. Cada paciente recebeu 01 cópia para leitura, a fim de auxiliar o processo de entendimento para quando o pesquisador telefonasse para a coleta de dados.

Visando qualidade de dados, o estudo foi regido por imparcialidade, através de cegamento (duplo cego). Na presente pesquisa o cegamento aconteceu com o pesquisador (aplicador das terapias) e com os pacientes, conduzidos pela orientadora do estudo. Em relação às soluções, a orientadora dividiu os frascos em remessas contendo quantidades iguais de determinada solução (I, II e III), que só ela teve conhecimento, os frascos foram numerados aleatoriamente e identificados com etiquetas adesivas. Os frascos de cor âmbar previamente preparados foram entregues para o aplicador, que repassou aos pacientes que compuseram o estudo. De acordo com o progresso da pesquisa, a necessidade de mais frascos foi sanada da mesma maneira.

3. Resultados

Dos 33 pacientes que participaram do estudo, obteve-se contato para a coleta das informações (Tabela 1) depois dos 05 dias de aplicação das soluções de 31 participantes, não obtendo sucesso nas tentativas de contato dos outros dois.

Tabela 1 – Caracterização dos participantes divididos de acordo com os grupos do estudo.

		Calêndula		Camomila		Nistatina		Total		Valor de p ¹
		N	%	N	%	N	%	N	%	
Sexo	Feminino	6	46	5	38	2	15	13	42	0,227
	Masculino	5	28	5	28	8	44	18	58	
Estado Civil	Casado/a	8	42	7	37	4	21	19	61	0,52
	Solteira/o	2	29	2	29	3	43	7	23	
	Viúva/o	1	20	1	20	3	60	5	16	
Nível de Educação	Alfabetizada/o	10	36	9	32	9	32	28	90	0,997
	Analfabeta/o	1	33	1	33	1	33	3	10	
Usa Prótese	Não	4	29	4	29	6	43	14	45	0,512
	Sim	7	41	6	35	4	24	17	55	
Hábito de Fumar	Abandonou	4	33	4	33	4	33	12	39	0,933
	Não	6	40	4	27	5	33	15	48	
	Sim	1	25	2	50	1	25	4	13	
Orientação Mucosite	Não	3	30	3	30	4	40	10	32	0,809
	Sim	8	38	7	33	6	29	21	68	
Orientação escovação	Não	2	22	4	44	3	33	9	29	0,544
	Sim	9	41	6	27	7	32	22	71	

Legenda: N = número; % = porcentagem; * não foi realizado teste estatístico; ¹ teste do qui quadrado de Pearson. Fonte: Autores.

De acordo com as soluções utilizadas por cada um dos participantes, dividiram-se em 11 no grupo calêndula, 10 no grupo camomila e 10 no grupo nistatina. Destes, 13 participantes eram do sexo feminino (42%) e 18 do sexo masculino (58%); 19 pacientes informaram seus estados civis como Casados (61%), 07 como Solteiros (23%) e 05 como Viúvo (05%); 17 pacientes faziam uso de prótese dentária (55%); 04 pacientes relataram hábito tabagista (13%), 15 não fumavam (48%) e 12 haviam abandonado o hábito de fumar (39%); 21 pacientes relataram já ter recebido orientações sobre a mucosite (68%), enquanto que 10 alegaram não ter recebido nenhuma informação (32%). Da mesma forma, 22 pacientes relataram já terem recebido orientações de higiene bucal por um profissional da odontologia (71%) e 09 pacientes não (29%). O teste do qui quadrado não apresentou diferença estatística entre os grupos em nenhuma das variáveis estudadas, mostrando uma homogeneidade da amostra (Tabela 1).

De acordo com os 31 participantes, 16 pacientes apresentavam neoplasia maligna no estômago ou intestino (52%) e 05 possuíam lesões metastáticas (16%). Apenas 01 paciente soube informar o tipo de quimioterapia que estavam utilizando (3%). 25 pacientes informaram não ter/terem associado radioterapia (81%). Com relação aos ciclos de quimioterapia antes do início do estudo, 17 pacientes informaram a realização de 1-5 vezes (55%), 11 pacientes entre 5-10 vezes (35%), 02 pacientes de 10-15 vezes (6%) e 01 paciente entre 15-20 vezes (3%). Todos os participantes realizaram 01 ciclo quimioterápico durante o estudo e estavam fazendo uso de analgésicos (Tabela 2).

Tabela 2 - Dados oncológicos e terapêuticos.

		Calêndula		Camomila		Nistatina		Total		Valor de p ¹
		N	%	N	%	N	%	N	%	
Tipo de câncer	Com metástase	1	20	2	40	2	40	5	16	0,397
	Esôfago	0	0	0	0	2	100	2	6	
	Estômago	3	38	3	38	2	25	8	26	
	Intestino	5	63	2	25	1	13	8	26	
	Linfoma	0	0	1	100	0	0	1	3	
	Orofaringe	1	100	0	0	0	0	1	3	
	Pâncreas	0	0	0	0	1	100	1	3	
	Pulmão	0	0	2	67	1	33	3	10	
	Testículo	1	50	0	0	1	50	2	6	
Tipo de Quimioterapia	Branca	0	0	1	100	0	0	1	3	0,338
	Não Sabe	11	37	9	30	10	33	30	97	
Associando Radioterapia e Quimioterapia	Já associou	0	0	2	67	1	33	3	10	0,340
	Não	10	40	8	32	7	28	25	81	
	Sim	1	33	0	0	2	67	3	10	
Ciclos antes	1-5 vezes	5	29	7	41	5	29	17	55	0,265
	5-10 vezes	4	36	2	18	5	45	11	35	
	10-15 vezes	2	100	0	0	0	0	2	6	
	15-20 vezes	0	0	1	100	0	0	1	3	
Ciclos durante	1 vez	11	35	10	32	10	32	31	100	*
Recebendo analgésicos	Sim	11	35	10	32	10	32	31	100	*

Legenda: N = número; % = porcentagem; * não foi realizado teste estatístico; ¹ teste do qui quadrado de Pearson. Fonte: Autores.

Com relação a dor relatada pelos pacientes, 22 pacientes não apresentaram dor (71%), 04 relataram uma dor pequena (13%), 04 relataram dor moderada (13%) e 01 paciente relatou muita dor (3%) sendo pertencente ao grupo camomila. Quanto a escala de dor, 05 pacientes relataram que estavam sem dor (16%), 17 apresentaram dor de intensidade 1 (55%), 01 paciente apresentou dor de intensidade 2 (3%), 02 pacientes relataram dor de intensidade 3 (6%), 01 paciente apresentou dor de intensidade 4 (3%), 04 pacientes apresentaram dor de intensidade 5 (13%) e 01 paciente relatou dor de intensidade 9 (3%) (Tabela 3).

Tabela 3 – Dor relatada pelos pacientes.

		Calêndula		Camomila		Nistatina		Total		Valor de p ¹
		N	%	N	%	N	%	N	%	
Dor	Sem dor	7	32	6	27	9	41	22	71	0,324
	Uma dor pequena	2	50	2	50	0	0	4	13	
	Dor moderada	2	50	1	25	1	25	4	13	
	Muita dor	0	0	1	100	0	0	1	3	
	Dor extrema	0	0	0	0	0	0	0	0	
Escala de Dor	0	3	60	1	20	1	20	5	16	0,542
	1	4	24	5	29	8	47	17	55	
	2	1	100	0	0	0	0	1	3	
	3	1	50	1	50	0	0	2	6	
	4	0	0	1	100	0	0	1	3	
	5	2	50	1	25	1	25	4	13	
9	0	0	1	100	0	0	1	3		

Legenda: N = número; % = porcentagem; ¹ teste de Kruskal – Wallis. Fonte: Autores.

Quando questionados sobre as limitações que a dor estava causando, 22 (71%), 23 (74%), 20 (65%), 22 (71%) e 23 (74%) pacientes não apresentaram limitações para falar, engolir, beber, comer e dormir, respectivamente. Em relação às limitações para falar, 05 pacientes relataram pouca limitação (16%), 03 relataram limitação (10%) e 01 paciente relatou incapacidade para realizar (3%). Em relação às limitações para engolir, 04 pacientes relataram pouca limitação (13%) e 04 pacientes relataram limitação (13%). Em relação às limitações para beber, 05 pacientes relataram pouca limitação (16%), 05 pacientes relataram limitação (16%) e 01 paciente relatou muita limitação (3%). Em relação às limitações para comer, 03 pacientes relataram pouca limitação (10%), 05 pacientes relataram limitação (16%) e 01 paciente relatou muita limitação (3%). Em relação às limitações para dormir, 05 pacientes relataram pouca limitação (16%) e 03 pacientes relataram limitação (10%) (Tabela 4).

Tabela 4 – Limitações relatadas pelos pacientes.

		Calêndula		Camomila		Nistatina		Total		Valor de p ¹
		N	%	N	%	N	%	N	%	
Limitação para falar	Não limitado	7	32	6	27	9	41	22	71	0,638
	Pouco limitado	2	40	2	40	1	20	5	16	
	Limitado	1	33	2	67	0	0	3	10	
	Muito limitado	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Incapaz de fazer	1	100	0	0	0	0	1	3	
Limitação para engolir	Não limitado	7	30	7	30	9	39	23	74	0,248
	Um pouco limitado	2	50	1	25	1	25	4	13	
	Limitado	2	50	2	50	0	0	4	13	
	Muito limitado	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Incapaz de fazer	0	0	0	0	0	0	0	0	
Limitação para beber	Não limitado	7	35	5	25	8	40	20	65	0,333
	Um pouco limitado	1	20	3	60	1	20	5	16	
	Limitado	2	40	2	40	1	20	5	16	
	Muito limitado	1	100	0	0	0	0	1	3	
	Incapaz de fazer	0	0	0	0	0	0	0	0	
Limitação para comer	Não limitado	7	32	7	32	8	36	22	71	0,44
	Um pouco limitado	1	33	1	33	1	33	3	10	
	Limitado	2	40	2	40	1	20	5	16	
	Muito limitado	1	100	0	0	0	0	1	3	
	Incapaz de fazer	0	0	0	0	0	0	0	0	
Limitação para dormir	Não limitado	7	30	7	30	9	39	23	74	0,354
	Um pouco limitado	3	60	1	20	1	20	5	16	
	Limitado	1	33	2	67	0	0	3	10	
	Muito limitado	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Incapaz de fazer	0	0	0	0	0	0	0	0	

Legenda: N = número; % = porcentagem; * não foi realizado teste estatístico; ¹ teste de Kruskal – Wallis. Fonte: Autores.

4. Discussão

O mecanismo de instalação da mucosite fundamenta-se no fato da mucosa apresentar uma alta atividade mitótica, sendo alvo primário da quimio e radioterapia, resultando no comprometimento do processo esfoliativo das células. Não obstante, tais fatores associados com a inflamação e a tumefação decorrente da atividade antineoplásica, resultam na gênese de um processo evolutivo caracterizado pelo esbranquiçamento da mucosa oral, eritema, pseudomembranas, lesões ulceradas e possível presença de exsudato purulento, definindo a mucosite em seus variados estágios. Com relação à radiação ionizante, alguns casos acentuados de mucosite tornam necessária a suspensão da radioterapia, resultando no comprometimento da qualidade de vida dos pacientes, elevando o custo do tratamento e influenciando negativamente na condição local e da sobrevivência dos pacientes sob tal terapia (Cidon, 2018; Moura *et al.*, 2012).

Os fitoterápicos são aceitos como opção terapêutica eficaz e de baixo custo para quadros de mucosite. A *Organização Mundial da Saúde* (OMS) realiza investimentos na área das plantas medicinais desde 1978, notando-se progressiva admissão da fitoterapia pelos profissionais da saúde e do seu uso pelos pacientes oncológicos (Baharvand *et al.*, 2017; Moura *et al.*, 2012).

Por ainda não apresentar um protocolo terapêutico específico para a prevenção ou tratamento da mucosite oral, diversas substâncias descritas na literatura são utilizadas de maneira empírica e paliativa. No entanto, tais estudos são extremamente importantes, uma vez que poderão possibilitar especificidade em protocolos eficazes na terapêutica e prevenção da mucosite (Valduga *et al.*, 2019).

Atualmente, no Hospital Universitário Santa Terezinha (HUST), a substância utilizada para o tratamento da mucosite oral é a suspensão de Nistatina 100.000 UI/mL devido a sua função antifúngica, sendo utilizada no presente estudo como solução controle. Além desta, o presente estudo utilizou soluções concentradas de camomila, calêndula e babosa, ervas medicinais que apresentam propriedades anti-inflamatórias e antimicrobianas, considerando o uso na cavidade oral em forma de bochecho (Braga *et al.*, 2015; Miranda *et al.*, 2017; Radha & Laxmipriya, 2015; Sahebamee *et al.*, 2015).

Contendo agentes químicos fitoterápicos, a Camomila (*Chamomilla recutita*), rica em flavonoides, principal constituinte dos polifenóis, apresenta propriedades sedativas, anti-inflamatórias, analgésicas, antiespasmódicas, antioxidantes, antinociceptivas e neuroprotetoras (Braga *et al.*, 2015). Ainda, apresenta propriedades redutoras de marcadores de dano oxidativo (ROS), peroxidação lipídica (LPO) e diferentes citocinas pró-inflamatórias (Miranda *et al.*, 2017; Souza, 2019).

A babosa (*Aloe vera*) e a calêndula (*Calendula officinalis*), são também constituídas majoritariamente por flavonoides, apresentando efeitos fitoterápicos semelhantes. Dietas ricas em polifenóis são bem aceitas pela comunidade científica como úteis para a prevenção de cânceres e algumas doenças crônicas degenerativas (Sahebamee *et al.*, 2015; Zeni *et al.*, 2017). Devido a isso, as plantas camomila, calêndula e babosa caracterizam-se como potenciais agentes protetores da mucosa oral, podendo ser úteis na prevenção e tratamento das lesões orais por mucosite, em especial as desencadeadas pelos tratamentos quimio e radioterápicos (Cuba & de Figueiredo, 2015; Hespanhol *et al.*, 2010; Miranda *et al.*, 2017).

Como citado anteriormente, tanto a babosa quanto a camomila e a calêndula apresentam propriedades anti-inflamatórias, imunomoduladoras e cicatrizantes, demonstradas em vários estudos pré-clínicos e clínicos. Dentre as ações anti-inflamatórias, salienta-se a inibição da síntese do Óxido Nitroso (NO) através da inibição da NO sintase induzida, inibição da síntese de prostaglandinas, bem como a produção de citocinas (Baharvand *et al.*, 2017; Radha & Laxmipriya, 2015).

O uso de fitoterápicos no manejo e prevenção e da mucosite oral ainda precisa ser melhor elucidado, pois muitos estudos apresentam resultados contraditórios porém com resultados promissores, principalmente a calêndula e a camomila. Portanto, novos estudos devem ser realizados visando suprir essa lacuna do conhecimento (Nagi *et al.*, 2018; Yarom *et al.*, 2020).

No presente estudo, de acordo com os relatos de dor e limitação dos pacientes entre as soluções estudadas, observou-se efetividade semelhante na terapêutica da mucosite oral. Os pacientes participantes da pesquisa haviam sido expostos a substâncias indutoras da mucosite, contudo nem todos os pacientes apresentavam lesões no momento do início da avaliação. Não obstante, tais resultados evidenciam possível efetividade na prevenção da lesão, atuando como fatores protetores da ocorrência da mucosite oral. Tal efeito protetivo deve ser melhor estudado, utilizando um grupo controle composto por pacientes que não fizeram o uso das substâncias para bochecho após o início do ciclo de quimioterapia.

Outro ponto importante a ser discutido é o efeito da higiene oral no manejo e prevenção da mucosite oral. Autores sugerem que uma boa higiene oral pode prevenir o aparecimento e a severidade da mucosite oral, porém estudos mostram que a higiene oral realizada por um profissional é efetiva na prevenção da mucosite oral em pacientes submetidos quimioterapia para transplante de medula óssea, já a instrução de higiene oral individual não se mostrou efetiva na redução da severidade da mucosite oral (Daugėlaitė *et al.*, 2019). Sabemos ainda que a descontaminação da cavidade bucal traz benefícios para os pacientes em tratamento oncológico, visto que reduzem à infecção secundária e as infecções oportunistas (Lalla *et al.*, 2008), portanto o uso de bochechos como a nistatina e os fitoterápicos do estudo podem auxiliar também na higiene e descontaminação da cavidade oral pela ação mecânica do bochecho.

A *Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC/ISOO)* recomenda a manutenção da higiene oral como forma de prevenir a mucosite oral, mesmo essa evidência não sendo forte o suficiente para tal. A maioria dos estudos avaliados utilizava o uso de escova dental, fio dental e realização de bochechos, porém ainda não existe evidência que suporte qual o melhor enxaguatório a ser utilizado em pacientes em quimioterapia, nem qual pode ser utilizado para prevenir a mucosite oral (Elad *et al.*, 2020), isso demonstra a importância da realização de estudos como esse, pois a busca de ferramentas para o manejo da mucosite é fundamental para o bem estar dos pacientes, novos ensaios clínicos randomizados controlados devem ser realizados visando suprir esse aspecto, porém temos a dificuldade de realização desses estudos visto que os pacientes em quimioterapia muitas vezes não tem acesso ao suporte profissional diário, nem um rigoroso controle da sua higiene oral.

A MASCC/ISOO afirma que o uso de bochechos com solução salina e bicarbonato de sódio são inertes e suaves e aumentam a depuração da cavidade bucal, mantendo a higiene oral e melhorando o conforto do paciente (Elad *et al.*, 2020), portanto o uso de bochechos com fitoterápicos, como nesse estudo, além das propriedades naturais deles, temos o benefício de melhorar o conforto aos pacientes, que sofrem com xerostomia e auxiliam na manutenção da saúde bucal.

No presente estudo os pacientes receberam orientações de higiene oral, porém não foi instituído nenhum controle sobre esse aspecto, portanto não podemos inferir se esse aspecto influenciou ou não na ocorrência e na severidade da mucosite oral. Além disso, eles não passaram por atendimento odontológico antes do início do tratamento oncológico, portanto é possível inferir que as alterações observadas nos pacientes aconteceram em decorrência do uso dos enxaguantes bucais e não pelo controle da higiene oral.

5. Conclusão

De acordo com os dados do presente estudo, conclui-se que as soluções fitoterápicas utilizadas em cavidade oral como forma terapêutica e preventiva, de acordo com dados clínicos e sub-clínicos presentes na literatura, desempenham papel protetivo da mucosa bucal.

Como citado anteriormente, as soluções fitoterápicas sugeriram eficácia semelhante como fatores protetivos da mucosa e na terapêutica de lesões instaladas.

O fato de a literatura apontar tais substâncias como potenciais fatores protetivos e terapêuticos para quadros de mucosite leva a afirmação de que tais fitoterápicos devem ser melhores investigados futuramente, buscando a definição de um protocolo terapêutico confiável e acessível para pacientes acometidos por tal complicação.

Agradecimentos

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq, através do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação em Desenvolvimento Tecnológico e Inovação – PIBITI, ciclo 2020-2021, por patrocinar grande parte da pesquisa apresentada neste artigo.

Referências

- Baharvand, M., Jafari, S., & Mortazavi, H. (2017). Herbs in oral mucositis. In *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 11(3), ZE05-ZE11. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/21703.9467>
- Braga, F. T. M. M., Santos, A. C. F., Bueno, P. C. P., Silveira, R. C. C. P., Santos, C. B., Bastos, J. K., & Carvalho, E. C. (2015). Use of chamomilla recutita in the prevention and treatment of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: A randomized, controlled, phase II clinical trial. *Cancer Nursing*, 38(4), 322–329. <https://doi.org/10.1097/NCC.0000000000000194>
- Cidon, E. U. (2018). Chemotherapy induced oral mucositis: Prevention is possible. *Chinese Clinical Oncology*, 7(1). <https://doi.org/10.21037/cco.2017.10.01>
- Cuba, L. de F., & de Figueiredo, M. A. Z. (2015). Aplicação tópica de aloe verae vitamina e em úlceras induzidas na língua de ratos submetidos à radioterapia: avaliação clínica e histológica.
- Curra, M., Soares Junior, L. A. V., Martins, M. D., & Santos, P. S. da S. (2018). Chemotherapy protocols and incidence of oral mucositis. An integrative review. In *Einstein (Sao Paulo, Brazil)* 16(1), eRW4007. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082018rw4007>
- Daugėlaitė, G., Užkuraitytė, K., Jagelavičienė, E., & Filipauskas, A. (2019). Prevention and treatment of chemotherapy and radiotherapy induced oral mucositis. In *Medicina (Lithuania)* 55(2). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/medicina55020025>
- do Nascimento, P. B. L., dos Santos, L. C. O., Carvalho, C. N., Alves, C. A. L., Lima, S. M., & Cabral, M. M. S. (2013). Avaliação das manifestações orais em crianças e adolescentes internos em um hospital submetidos à terapia antineoplásica. *Pesquisa Brasileira Em Odontopediatria e Clínica Integrada*, 13(3), 279–285. <https://doi.org/10.4034/PBOCI.2013.133.09>
- Elad, S., Cheng, K. K. F., Lalla, R. v., Yarom, N., Hong, C., Logan, R. M., Bowen, J., Gibson, R., Saunders, D. P., Zadik, Y., Ariyawardana, A., Correa, M. E., Ranna, V., Bossi, P., Arany, P., Al-Azri, A. R., Blijlevens, N., Hovan, A., Fregnani, E., & Zur, E. (2020). MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*, 126(19), 4423–4431. <https://doi.org/10.1002/cncr.33100>
- Figueiredo, A. L. P., Lins, L., Cattony, A. C., & Falcão, A. F. P. (2013). Laser terapia no controle da mucosite oral: um estudo de metanálise. *Revista Da Associacao Medica Brasileira*, 59(5), 467–474. <https://doi.org/10.1016/j.ramb.2013.08.003>
- Firmino, F. (n.d.). Prevention and treatment of oral mucositis Malignant fungating wounds in the breast cancer View project *Topical therapy in wound healing View project*. <https://www.researchgate.net/publication/287784763>
- Hespanhol, F. L., Tinoco, E. M. B., Teixeira, H. G. de C., Falabella, M. E. V., & Assis, N. M. de S. P. (2010). Manifestações bucais em pacientes submetidos à quimioterapia. *Ciência & Saúde Coletiva*, 15(suppl 1), 1085–1094. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232010000700016>
- Jesus, L. G. de, Cicchelli, M., Martins, G. B., Pereira, M. C. C., Lima, H. S., & Medrado, A. R. A. P. (2016). Repercussões orais de drogas antineoplásicas: uma revisão de literatura. *Revista Da Faculdade de Odontologia - UPF*, 21(1). <https://doi.org/10.5335/rfo.v21i1.5052>
- Lalla, R. v., Sonis, S. T., & Peterson, D. E. (2008). Management of Oral Mucositis in Patients Who Have Cancer. *Dental Clinics of North America*, 52(1), 61–77. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2007.10.002>
- Miranda, S. S., Queiroz, L. R., & Freitas, V. S. (2017a). Prevenção E Tratamento Das Mucosites Oraes: Uma Revisão Sistemática. *Revista de Saúde Coletiva Da UEFS*, 6(2), 66. <https://doi.org/10.13102/rsdauefs.v6i2.1189>
- Moura, J. F. B., Lima, V. de, & Ribeiro, R. de A. (2012). Envolvimento de citocinas (TNF- α , IL-1 β E IL-10) e óxido nítrico na patogênese da mucosite oral experimental induzida por radioterapia de megavoltagem: efeito protetor da pentoxifilina, inibidor da óxido nítrico sintase induzida e de fitoterápicos. <http://www.repositorio.ufc.br/handle/riufc/7712>
- Nagi, R., Patil, D. J., Rakesh, N., Jain, S., & Sahu, S. (2018). Natural agents in the management of oral mucositis in cancer patients-systematic review. In *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research* 8(3), 245–254. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2017.12.003>
- Pulito, C., Cristaudo, A., Porta, C. la, Zapperi, S., Blandino, G., Morrone, A., & Strano, S. (2020). Oral mucositis: The hidden side of cancer therapy. In *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*. 39(1). <https://doi.org/10.1186/s13046-020-01715-7>
- Radha, M. H., & Laxmipriya, N. P. (2015). Evaluation of biological properties and clinical effectiveness of Aloe vera: A systematic review. In *Journal of Traditional and Complementary Medicine*. 5(1), 21–26. <https://doi.org/10.1016/j.jtcm.2014.10.006>

- Ramos, J. C., de Almeida, M. L. D., de Alencar, Y. C. G., Filho, L. F. de S., Figueiredo, C. H. M. da C., & Almeida, M. S. C. (2018). Epidemiological study of bucomaxilofacial trauma in a Paraíba reference hospital. *Revista Do Colegio Brasileiro de Cirurgioes*, 45(6), 1–9. <https://doi.org/10.1590/0100-6991e-20181978>
- Sahebjamie, M., Mansourian, A., Mohammad, M. H. M., Zadeh, M. T., Bekhradi, R., Kazemian, A., Manifar, S., Ashnagar, S., & Doroudgar, K. (2015). Comparative efficacy of aloe vera and benzydamine mouthwashes on radiation-induced oral mucositis: A triple-blind, randomised, controlled clinical trial. *Oral Health & Preventive Dentistry*, 13(4), 309–315. <https://doi.org/10.3290/j.ohpd.a33091>
- Shankar, A., Roy, S., Bhandari, M., Rath, G. K., Biswas, A. S., Kanodia, R., Adhikari, N., & Sachan, R. (2017). Current trends in management of oral mucositis in cancer treatment. In *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 18(8), 2019–2026. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.8.2019>
- Souza, B. C. de. (2019). Bocheco de Camomila (Chamomilla recutita) como auxiliar no tratamento da mucosite. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research-BJSCR*, 29(1), 68–74.
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Valduga, F., Oltramari, E., Lemes, L. T. de O., Mattos, C. E. de, Stefenon, L., & Mozzini, C. B. (2019). Prevenção da Mucosite Oral em Pacientes submetidos à Quimioterapia. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 64(2), 189–194. <https://doi.org/10.32635/2176-9745.rbc.2018v64n2.77>
- Volpato, L. E. R., Silva, T. C., Oliveira, T. M., Sakai, V. T., & Machado, M. A. A. M. (2007). Mucosite bucal rádio e quimioinduzida. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, 73(4), 562–568. <https://doi.org/10.1590/S0034-72992007000400017>
- Yarom, N., Hovan, A., Bossi, P., Ariyawardana, A., Jensen, S. B., Gobbo, M., Saca-Hazboun, H., Kandwal, A., Majorana, A., Ottaviani, G., Pentenero, M., Nasr, N. M., Rouleau, T., Lucas, A. S., Treister, N. S., Zur, E., Ranna, V., Vaddi, A., Barasch, A., ... Elad, S. (2020). Systematic review of natural and miscellaneous agents, for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines — part 2: honey, herbal compounds, saliva stimulants, probiotics, and miscellaneous agents. *Supportive Care in Cancer*, 28(5), 2457–2472. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-05256-4>
- Zeni, A. L. B., Parisotto, A. V., Mattos, G., & Helena, E. T. de S. (2017). Utilização de plantas medicinais como remédio caseiro na Atenção Primária em Blumenau, Santa Catarina, Brasil. *Ciencia e Saude Coletiva*, 22(8), 2703–2712. <https://doi.org/10.1590/1413-81232017228.18892015>