



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAIBA
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAUDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM CLÍNICA ODONTOLÓGICA – NÍVEL:
MESTRADO**

MANUELA GOUVÊA CAMPÊLO DOS SANTOS

**EFETIVIDADE DO GEL DE *Punica granatum* Linn. NA PREVENÇÃO DA
CANDIDOSE ORAL EM PACIENTES SUBMETIDOS À RADIOTERAPIA NA
REGIÃO DE CABEÇA E PESCOÇO**

**CAMPINA GRANDE – PB
2013**

MANUELA GOUVÊA CAMPÊLO DOS SANTOS

**EFETIVIDADE DO GEL DE *Punica granatum* Linn. NA PREVENÇÃO DA
CANDIDOSE ORAL EM PACIENTES SUBMETIDOS À RADIOTERAPIA NA
REGIÃO DE CABEÇA E PESCOÇO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba, em cumprimento às exigências para a obtenção do título de Mestre em Odontologia. Área de concentração: Clínica Odontológica.

Orientadora: Prof^a Dr^a Jozinete Vieira Pereira

CAMPINA GRANDE – PB
2013

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL – UEPB

S237e

Santos, Manuela Gouvêa Campêlo dos.

Efetividade do gel de *Punica Granatum* Linn. na prevenção da candidose oral em pacientes submetidos à radioterapia na região de cabeça e pescoço [manuscrito] / Manuela Gouvêa Campêlo dos Santos. – 2013.

110 f. : il. color.

Digitado

Dissertação (Mestrado em Odontologia) – Universidade Estadual da Paraíba, Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa, 2013.

“Orientação: Profa. Dra. Jozinete Vieira Pereira, Departamento de Odontologia”.

1. Fitoterapia. 2. Radioterapia. 3. *Candida albicans*. I. Título.

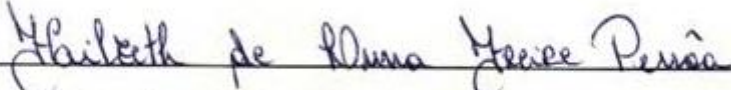
21. ed. CDD 615.321


MANUELA GOUVÊA CAMPÊLO DOS SANTOS

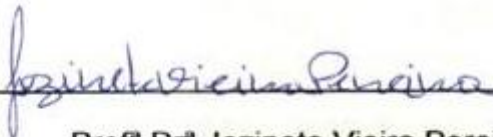
**EFETIVIDADE DO GEL DE *Punica granatum* Linn. NA PREVENÇÃO DA
CANDIDOSE ORAL EM PACIENTES SUBMETIDOS À RADIOTERAPIA NA
REGIÃO DE CABEÇA E PESCOÇO**

DATA DA DEFESA: 15/ 07/ 2013

BANCA EXAMINADORA


Profª Drª. Hilzeth de Luna Freire Pessoa/ UFPB
Membro titular (1º Examinador)


Profª Drª Daliana Queiroga de Castro Gomes/ UEPB
Membro titular (2º Examinador)


Profª Drª Jozinete Vieira Pereira / UEPB
Membro titular (Orientadora)

*Dedico este trabalho a **Deus** que ilumina sempre o meu caminho, aos **meus pais, irmãos, familiares** e **amigos** que de muitas formas me incentivaram e ajudaram para que fosse possível a concretização deste trabalho.*

AGRADECIMENTOS

- Àquele que me permitiu tudo isso, Deus, não somente nesta trajetória, mas ao longo da minha vida. Agradeço por sempre está comigo, me protegendo e dando coragem para alcançar meus objetivos para sempre seguir em frente.
- Aos meus pais, Ronaldo Campêlo e Maria das Neves Gouvêa, exemplos de perseverança e otimismo, e que abdicaram de muitos sonhos para que eu realizasse os meus.
- Aos meus irmãos, Bruno e Patrícia, minha cunhada Fabíola que sempre estiveram ao meu lado, me dando força, apoio e incentivo, nos momentos de desânimo, durante essa caminhada.
- Aos meus tios Roberto Campêlo e Graça Loureiro pelo incentivo e acolhimento carinhoso, juntamente com suas filhas.
- A Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), pelo investimento em pesquisa e cursos de Pós-graduação, oferecendo-me a oportunidade de qualificação profissional.
- Ao Programa de Pós-graduação em Odontologia da UEPB, pela oportunidade de mais uma conquista em minha vida, um sonho que se torna realidade.
- Ao coordenador do mestrado Prof. Dr. Gustavo Pina Godoy, pelo aprendizado durante essa caminhada.
- A minha orientadora, Prof^a. Dr^a. Jozinete Vieira Pereira, exemplo de determinação e responsabilidade. Serei sempre grata pela amizade, orientação, incentivo, compreensão e paciência ao longo destes dois anos.
- A Prof^a. Dr^a. Daliana Queiroga de Castro Gomes pela amizade, por todos os ensinamentos e pela simplicidade de pessoa, sempre atenciosa em todos os momentos que busquei sua colaboração. Obrigada por direcionar e acompanhar a minha trajetória.
- Aos demais professores do Departamento de Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB) por todos os ensinamentos durante a participação do programa.
- A todos os pacientes atendidos no Hospital Dr Napoleão Laureano e na Fundação Assistencial da Paraíba que participaram espontaneamente deste

trabalho. Mesmo diante da gravidade da doença, estes pacientes sempre foram receptivos e participativos. Por causa deles é que esta dissertação se concretizou. Vocês merecem meu eterno agradecimento. Verdadeiros guerreiros!

- Aos Diretores dos Hospitais Dr Napoleão Laureano e da Fundação Assistencial da Paraíba pela oportunidade e apoio a pós- graduação.
- A toda equipe dos hospitais, médicos, enfermeiros, auxiliares, secretária e estagiários pela colaboração.
- Ao Programa de Incentivo à Pós-graduação e pesquisa (PROPESQ) por todo apoio financeiro concedido.
- A farmacêutica Célia Maria Buzzo pela elaboração dos géis utilizados na pesquisa.
- A Fernanda Rahyssa de Souza e Silva, pela amizade e colaboração na coleta de dados.
- Aos colegas de mestrado, Armiliana, Bethania, Fábio, Leonardo, Lorena, Marcela, Priscilla, Raulisson, Renally, Roniery, Vanessa e Yêska, pela convivência harmoniosa e amizade de cada um de vocês.
- A todos os meus amigos e demais familiares que estão sempre ao meu lado, apoiando mais essa conquista em minha vida.

“O que eu faço é uma gota no meio de um oceano. Mas sem ela, o oceano seria menor.”

Madre Teresa de Calcutá

RESUMO

A radioterapia e quimioterapia, tratamentos antineoplásicos estão relacionados com uma variedade de complicações orais, dentre elas, a candidose oral. Na medicina alopática existe uma grande quantidade de fármacos desenvolvidos para a terapêutica dessa infecção fúngica, em contrapartida a fitoterapia vem sendo um meio promissor no campo farmacológico. Esta pesquisa propôs-se a avaliar a efetividade do gel de *Punica granatum* Linn. na prevenção da candidose oral, em pacientes submetidos à radioterapia associada ou não a quimioterapia, para tratamento de carcinoma de células escamosas (CCE) na região de cabeça e pescoço. Constituiu-se em um ensaio clínico, longitudinal, prospectivo, cego-simples, utilizando-se o Miconazol como substância controle. A amostra foi composta por 17 pacientes com neoplasias malignas na região de cabeça e pescoço atendidos nos Hospitais Dr. Napoleão Laureano e na Fundação Assistencial da Paraíba, no período compreendido entre maio de 2012 a maio de 2013. A amostra foi dividida em dois grupos, no grupo I experimental (n=11) os pacientes utilizaram o gel de *Punica granatum* Linn., desde o início do tratamento radioterápico isolado ou associado ao quimioterápico e concluído uma semana após o término do esquema terapêutico; o grupo II controle (n= 6), os pacientes utilizaram o gel de Miconazol seguindo as mesmas orientações que o grupo anterior. Os pacientes foram orientados a utilizar o gel quatro vezes ao dia após uma boa higiene oral e avaliados semanalmente, através do exame físico intraoral. Os dados foram tabulados em programa SPSS 20.0, analisados por meio de estatística descritiva e inferencial bivariada onde foram aplicados os testes de Qui-Quadrado e cálculo da correção continuada de Yates. Ressalta-se que para a interpretação das informações foi adotado um intervalo de confiança de 95%, e nível de significância de 5% ($p < 0,05$). A amostra foi constituída na sua maioria do sexo masculino (82,4%), com média de idade de 60,7 anos e com predomínio da lesão na língua. No grupo 1, a candidose oral não apareceu em 41,2% dos pacientes, já no no grupo 2, nenhum paciente desenvolveu a candidose. Os resultados não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos experimental e controle ($p > 0,05$), embora a maioria dos pacientes que fizeram uso do gel da *Punica granatum* Linn. não se queixou de efeitos adversos e não apresentou os sinais clínicos da candidose oral, e quando presente, a forma clínica mais prevalente foi a pseudomembranosa.

PALAVRAS-CHAVE: Fitoterapia; *Punica granatum*; Radioterapia; *Candida albicans*;

ABSTRACT

The radiotherapy and chemotherapy cancer treatments are associated with a variety of oral complications, among them, oral candidiasis. In allopathic medicine there is a lot of drugs developed for the treatment of this fungal infection, in contrast to phytotherapy has been a means promising pharmacological field. This research aimed to evaluate the effectiveness of the gel *Punica granatum* Linn. prevention of oral candidiasis in patients undergoing radiotherapy with or without chemotherapy, for treatment of squamous cell carcinoma (SCC) in the head and neck. Consisted in a clinical trial, longitudinal, prospective, blinded-simple, using the Miconazole as substance control. The sample consisted of 17 patients with malignancies in the head and neck treated in Hospitals Dr. Napoleão Laureano and Fundação Assistencial da Paraíba, in the period May 2012 to May 2013. The sample was divided into two groups, the experimental group I (n = 11) patients used the gel *Punica granatum* Linn., from the beginning of radiotherapy alone or associated with chemotherapy and completed one week after the end of the treatment regimen; the control group II (n = 6), patients used the gel Miconazole following the same guidelines as the previous group. The patients were instructed to use the gel four times a day after a good oral hygiene and evaluated weekly by physical examination intraoral. The data were tabulated in SPSS 20.0, analyzed using descriptive and inferential bivariate statistics where were applied the Chi-square test and calculate the correction continued Yates. It is noteworthy that for the interpretation of the information we adopted a confidence interval of 95%, and a significance level of 5% ($p < 0,05$). The sample consisted mostly male (82.4%), with a mean age of 60.7 years, with a predominance of lesions on the tongue. In group 1, the oral candidiasis has not appeared in 41.2% of patients, as in group 2, no patient developed candidiasis. The results showed no statistically significant differences between the experimental and control groups ($p > 0.05$), although the majority of patients who used the gel of *Punica granatum* Linn. not complained of adverse effects and showed no clinical signs of oral candidiasis, and when present, the clinical form was the most prevalent pseudomembranous.

KEYWORDS: Phytotherapy; *Punica granatum*; Radiotherapy ; *Candida albicans*;

LISTA DE ILUSTRAÇÃO

FOTOGRAFIA 1-	Bisnagas contendo os medicamentos utilizados (gel de <i>Punica granatum</i> e gel de Miconazol).....	51
FOTOGRAFIA 2-	Aparelho de radioterapia – Acelerador Linear Primus.	52
FOTOGRAFIA 3a-	Coleta do material na cavidade oral	55
FOTOGRAFIA 3b-	Material utilizado na o exame direto.....	55

PRANCHA 1

FOTOGRAFIA 4-	Paciente do grupo 1 com radiodermite	86
FOTOGRAFIA 5-	Paciente do grupo 1 com mucosite grau 3 na 3ª semana de tratamento	86
FOTOGRAFIA 6-	Paciente do grupo 1 com candidose pseudomembranosa na 7ª semana de avaliação.....	86
FOTOGRAFIA 7-	Paciente do grupo 1 com candidose pseudo membranosa na 8ª semana de avaliação	86

PRANCHA 2

FOTOGRAFIA 8-	Paciente do grupo 1 com candidose pseudo membranosa na 8ª semana de avaliação	87
FOTOGRAFIA 9-	Paciente do grupo 1 com candidose pseudo membranosa na 4ª semana de avaliação	87
FOTOGRAFIA 10-	Paciente do grupo 2 com boa higiene oral.....	87
FOTOGRAFIA 11-	Paciente do grupo 1 com precária higiene oral	87

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1-	Escala de Karnofsky para avaliação do estado geral do paciente.....	47
QUADRO 2-	Composição do gel de <i>Punica granatum</i> L.....	49
QUADRO 3-	Composição do gel de Miconazol.....	50
QUADRO 4-	Crterios de avaliação estomatológica.....	53
QUADRO 5-	Gradação da mucosite oral de acordo com a toxicidade oral (OMS)	56
QUADRO 6-	Distribuição dos pacientes do grupo 1 quanto à dosagem de radiação e surgimento da candidose e mucosite.....	73

LISTA DE TABELAS

TABELA 1-	Apresentação dos dados sócio demográficos dos pacientes em função dos grupos	59
TABELA 2-	Avaliação de hábitos e estado geral dos pacientes em função dos grupos	61
TABELA 3-	Avaliação da apresentação de cáries, estado periodontal e higiene oral em função dos grupos	63
TABELA 4-	Avaliação do uso de prótese, seu tipo e intervenção odontológica prévia em função dos grupos.....	65
TABELA 5-	Avaliação da localização do tumor nos grupos.....	66
TABELA 6-	Avaliação do diagnóstico histopatológico, tratamento e fracionamento proposto nos grupos.....	68
TABELA 7-	Avaliação do aparecimento da mucosite, disgeusia, candidose e xerostomia ao longo do tratamento em função dos grupos.....	70
TABELA 8-	Avaliação da dosagem do medicamento em função do aparecimento da mucosite, disgeusia, candidose e xerostomia ao longo do tratamento no grupo experimental e no grupo controle positivo.....	72
TABELA 9-	Avaliação da idade dos participantes em função do aparecimento da mucosite e candidose no grupo experimental e no grupo controle positivo.....	74
TABELA 10-	Avaliação da higiene bucal dos participantes em função do aparecimento da mucosite e candidose no grupo experimental e no grupo controle positivo.....	75

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1-	Apresentação dos dados sócio demográficos dos pacientes em função dos grupos	60
GRÁFICO 2-	Avaliação do tabagismo e etilismo nos grupos experimental e controle positivo.....	62
GRÁFICO 3-	Avaliação da apresentação de cáries e estado periodontal em função dos grupos.....	64
GRÁFICO 4-	Avaliação do uso de prótese, seu tipo e intervenção odontológica prévia em função dos grupos.....	65
GRÁFICO 5-	Avaliação da localização do tumor nos grupos	67
GRÁFICO 6-	Avaliação do diagnóstico histopatológico, tratamento e fracionamento proposto nos grupos.....	69
GRÁFICO 7-	Avaliação do aparecimento da mucosite, disgeusia, candidose e xerostomia ao longo do tratamento em função do grupo.....	71
GRÁFICO 8-	Avaliação da dosagem do medicamento em função do aparecimento da mucosite, disgeusia, candidose e xerostomia ao longo do tratamento no grupo experimental e no grupo controle positivo.....	72
GRÁFICO 9-	Avaliação da idade dos participantes em função do aparecimento da mucosite e candidose no grupo experimental e no grupo controle positivo.....	74
GRÁFICO 10-	Avaliação da higiene bucal dos participantes em função do aparecimento da mucosite e candidose no grupo experimental	75
GRÁFICO 11-	Avaliação da higiene bucal dos participantes em função do aparecimento da mucosite e candidose no grupo controle positivo.....	76

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1-	Flores e fruto da romanzeira.....	37
------------------	-----------------------------------	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

OMS	Organização Mundial da Saúde
CCE	Carcinoma de células escamosas
RT	Radioterapia
DNA	Ácido desoxirribonucleico
MO	Mucosite oral
Gy	Gray
cGy	Centigray
Min	Minutos
mL	Mililitro
HIV	Human Immunodeficiency Virus
PAS	Periodic- schiff
UNESCO	Organização das Nações Unidas para a Educação, Ciência e Cultura
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
SUS	Sistema Único de Saúde
ATCC	American Type Culture Collection
pH	potencial hidrogeniônico
CIM	Concentração Inibitória Mínima
CIMA	Concentração Inibitória Mínima de Aderência
mm	Milimetro
mg	Miligrama
KPS	Karnofsky Performance Status
FAP	Fundação Assistencial da Paraíba
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

CAAE	Certificado de apresentação para apreciação ética
UEPB	Universidade Estadual da Paraíba
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
HÁ	Hipertensão
TNM	T= tumor, N= nódulo, M= metástase
RENAFITO	Relação Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	18
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	20
2.1	DADOS EPIDEMIOLÓGICOS SOBRE O CÂNCER.....	20
2.2	CONSIDERAÇÕES SOBRE A TERAPÊUTICA ANTINEOPLÁSICA...	21
2.3	COMPLICAÇÕES ORAIS AGUDAS DA RADIOTERAPIA E QUIMIOTERAPIA	23
2.3.1	MUCOSITE ORAL	26
2.3.2	XEROSTOMIA	29
2.3.3	CANDIDOSE ORAL.....	30
2.4	CONSIDERAÇÕES SOBRE A FITOTERAPIA	34
2.5	<i>Punica granatum</i> Linn. (ROMÃ)	36
3	OBJETIVOS.....	45
3.1	OBJETIVO GERAL.....	45
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	45
4	METODOLOGIA.....	46
4.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	46
4.2	LOCAL.....	46
4.3	UNIVERSO E AMOSTRA.....	46
4.3.1	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	46
4.3.1.1	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	46
4.3.1.2	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	47
4.3.2	DIVISÃO DA AMOSTRA.....	48
4.4	EXPERIMENTO.....	48
4.4.1	ELABORAÇÃO DO GEL DA <i>Punica granatum</i> Linn.....	48
4.4.2	COMPOSIÇÃO do GEL DA <i>Punica granatum</i> Linn.....	48
4.4.3	ELABORAÇÃO E COMPOSIÇÃO DO GEL DE Miconazol.....	49
4.4.4	ADMINISTRAÇÃO DO GEL	50
4.5	MATERIAIS.....	51
4.6	COLETA DE DADOS.....	51

4.6.1	DADOS DEMOGRÁFICOS, HÁBITOS, COMORBIDADES E ASPECTOS RELACIONADOS À NEOPLASIA MALIGNA.....	52
4.6.2	AVALIAÇÃO ESTOMATOLÓGICA.....	53
4.6.3	EXAME LABORATORIAL.....	54
4.6.4	OUTRAS COMPLICAÇÕES ORAIS AGUDAS RADIOINDUZIDAS ...	56
4.7	POSICIONAMENTO ÉTICO	56
4.8	ANÁLISE DOS DADOS.....	56
5	RESULTADOS.....	58
6	DISCUSSÃO.....	77
7	CONCLUSÃO.....	88
	REFERÊNCIAS.....	89
	APÊNDICES	100
	APENDICE A - Prontuário odontológico	101
	APENDICE B- Termo de consentimento livre e esclarecido.....	104
	ANEXOS.....	106
	ANEXO A- Empresa All Chemistry do Brasil Ltda	107
	ANEXO B - Parecer comitê de ética em Pesquisa.....	109

1 INTRODUÇÃO

O câncer de cabeça e pescoço pode ser definido, como aquele que abrange a região anatômica que inclui a cavidade oral, faringe e laringe. Outro subgrupo maior dos carcinomas de cabeça e pescoço é mencionado como “câncer oral” surgindo nas mucosas da boca, incluindo, lábios, base da língua, língua, assoalho bucal, palato duro e faringe, incluindo a orofaringe, a hipofaringe e a nasofaringe (DOBROSSY, 2005; ALVARENGA et al., 2008).

O câncer de boca é o quinto tipo de câncer em incidência em todo o mundo, sendo muito frequente na Ásia representando mais de 50% de todos os diagnósticos de câncer (ANTUNES et al., 2003; BORGES et al., 2008). Na Índia o câncer oral é o tipo de neoplasia maligna mais incidente nos homens e ocupa a terceira posição entre as mulheres. Já, no Brasil, este representa o quinto tipo de câncer em incidência entre os homens e o sétimo entre as mulheres (BORGES et al., 2008).

A terapia padrão para a maioria destas neoplasias malignas na região de cabeça e pescoço geralmente consiste em cirurgia ou radioterapia para tratamento da doença, associada ou não a quimioterapia (RUBIRA et al., 2007), ou podem ser concomitantes. Tanto a radioterapia, quanto a quimioterapia estão relacionadas com uma variedade de complicações orais, dentre elas, a xerostomia, mucosite oral (MO) e a candidose, as quais podem comprometer a qualidade de vida dos pacientes durante o tratamento (NEVILLE et al., 2009; LOBO; MARTINS, 2009).

A candidose oral constitui um espectro de infecções causadas por fungos do gênero *Candida* e, ao longo das três últimas décadas, tem ocorrido um aumento na sua prevalência. Alguns fatores contribuem para o desenvolvimento desta patologia, desde comprometimento do sistema imunológico, incluindo os indivíduos com infecção pelo HIV, transplantados, pacientes que recebem radioterapia, aumento da incidência de diabéticos, assim como o uso prolongado de antibióticos de largo espectro. Todos esses fatores contribuem para o desenvolvimento da candidose oral (DONGARI- BAGTZOGLOU; FIDEL JÚNIOR, 2005; MENEZES et al., 2007; FARAH; LYNCH; McCULLOUGH, 2010).

Uma grande quantidade de fármacos foi desenvolvida para o tratamento da candidose oral ao longo dos anos, contudo é fundamental que a busca por novas terapias continuem, já que essa infecção pode variar desde o leve envolvimento das

superfícies mucosas à doença fatal em pacientes gravemente imunodeprimidos (NEVILLE et al., 2009).Dentre a variedade de antifúngicos existentes no mercado alguns resultam em fatores indesejáveis como a resistência de algumas cepas a esses fármacos ou presença de efeitos colaterais , principalmente em pacientes que apresentam alterações do sistema imunológico (MENEZES et al., 2009).

O uso de plantas com propriedades terapêuticas vem se ampliando nos últimos anos e plantas que apresentam propriedades terapêuticas, dentre elas as antifúngicas, como *Mentha piperita*, *Rosmarinus officinalis*, *Syzygium cumini*, *Punica granatum* Linn., têm crescido consideravelmente, no Brasil (MENEZES et al., 2009). Muitas plantas medicinais de uso já comprovado pela farmacologia e medicina já são encontradas e podem ser indicadas para uso na prática odontológica (PEREIRA et al., 2009).

A romãzeira, *Punica Granatum* Linn., é uma das plantas medicinais que apresenta atividade antifúngica. É composta quimicamente por taninos (substâncias polifenólicas) e alcaloides que são substâncias dotadas de ação antimicrobiana. Por ser rica em compostos fenólicos como taninos, antocianinas, flavonoides, entre outros constituintes que possuem propriedades antioxidantes, seu potencial anticarcinogênico, antiinflamatório e antimicrobiano tem sido relacionado a esses agentes ativos presentes em diferentes partes da planta (KAUR et al., 2006; AL-ZOREKY, 2009; CASOROTO; LARA, 2010).

A importância desse estudo é ratificada pelo fato de que os agentes fitoterápicos produzem menos agressões ao organismo, apresentando-se como terapia alternativa frente aos microrganismos resistentes ao tratamento com medicamentos alopáticos. Até o presente momento, não existe nenhuma medida profilática fitoterápica, comprovadamente eficaz, a qual seja de uso rotineiro nos hospitais, capaz de prevenir a candidose oral, uma vez que pode haver interrupção do tratamento devido a presença dessa infecção oportunista e causar septicemia fúngica (HESPANHOL et al., 2010), resultando em muitos casos de óbito em pacientes que realizam tratamento antineoplásico.

Diante do exposto, o presente estudo teve como objetivo avaliar a efetividade do gel de *Punica granatum* Linn. na prevenção da candidose oral, em pacientes submetidos à radioterapia na região de cabeça e pescoço.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 DADOS EPIDEMIOLÓGICOS SOBRE O CÂNCER ORAL

No mundo, são diagnosticados cerca de 6,4 milhões de casos de tumores malignos, sendo o câncer oral responsável por 10% dos casos. A Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Agência Internacional de Pesquisa de Câncer reconhecem as neoplasias de cabeça e pescoço como uma das topografias mais comuns, com aproximadamente 400.000 novos casos por ano (LEITE et al., 2010).

O carcinoma de células escamosas (CCE) é uma neoplasia maligna, com origem no epitélio de revestimento da boca, sendo responsável por cerca de 95% das lesões malignas nesta região. Cerca de 40% dos cânceres de cabeça e pescoço ocorrem na cavidade oral, 15% na faringe, 25% na laringe e o restante nos demais sítios remanescentes como glândulas salivares e tireoide (DOBROSSY, 2005; ALVARENGA et al., 2008).

Estimou-se 9.990 casos novos de câncer da cavidade oral em homens e 4.180 em mulheres, para o Brasil, no ano de 2012. Esses valores corresponderam a um risco estimado de dez casos novos a cada 100 mil homens e quatro a cada 100 mil mulheres. O número de mortes registrado no ano de 2010 correspondeu à 4.891 casos, sendo 3.882 homens e 1.009 mulheres (BRASIL, 2013a).

Sem considerar os tumores da pele não melanoma, o câncer da cavidade oral em homens é o quarto mais frequente na região Nordeste (6/100 mil). Nas regiões Sudeste (15/100 mil) e Centro-Oeste (9/100 mil), ocupa a quinta posição, enquanto, nas regiões Sul (12/100 mil) e Norte (3/100 mil), é o sexto mais frequente. Para as mulheres, é o oitavo mais frequente na região Nordeste (3/100 mil). Nas regiões Sudeste (6/100 mil) e Norte (2/100 mil), ocupa a nona posição, enquanto, nas regiões Centro-Oeste (3/100 mil) e Sul (3/100 mil), é, respectivamente, o 12º e o 15º mais incidente (BRASIL, 2011).

Para o estado da Paraíba, estimaram-se para o ano de 2012, 160 novos casos de câncer na cavidade oral para homens e 90 novos casos para mulheres (BRASIL, 2011).

2.2 CONSIDERAÇÕES SOBRE A TERAPÊUTICA ANTINEOPLÁSICA

Os principais tratamentos disponíveis para o controle dessas neoplasias são a cirurgia de cabeça e pescoço, a radioterapia (RT) e a quimioterapia, sendo selecionados de acordo com a localização, tipo histológico da neoplasia, estadiamento clínico e condições físicas do paciente. Geralmente a cirurgia é o tratamento de escolha, podendo ou não estar associada à radioterapia, sendo a quimioterapia, comumente, utilizada de forma paliativa nos casos mais avançados (SILVA; PAULINELLI; MEIRA, 2004; ALMEIDA; VACCAREZZA; CAZAL, 2004; CARDOSO et al., 2005; DELANEY; JACOB; BARTON, 2005; VIEIRA; LOPES, 2006; SALAZAR et al., 2008; RUBACK et al., 2012).

A cirurgia para ressecção dos tumores primários deve incluir sempre toda lesão tumoral e margem de tecido livre de tumor em todas as dimensões (mínimo de 1,0cm de margem), sempre confirmada no ato cirúrgico por exame de congelação. A radioterapia de lesões extensas deve incluir também as cadeias de drenagem linfáticas, mesmo quando, clinicamente, estas não estiverem acometidas. A dose para o sítio primário varia de 45Gy a 70Gy, durante quatro a cinco semanas. Assim, as opções de tratamento irão variar de acordo com o estágio das lesões (KOC; AKTAS 2003; JHAM; FREIRE, 2006; SASSI; MACHADO, 2009; HOLMES, 2011).

Embora tenham apresentado resultados mais efetivos para tratamento das neoplasias (CLARKSON; WORTHINGTON; EDEN, 2000) e aumentado à sobrevida à doença (SASSI; MACHADO, 2009), a radioterapia e a quimioterapia têm sido associadas a uma série de efeitos colaterais, além do comprometimento psicológico, principalmente no que diz respeito a autoestima, já que não diferenciam as células neoplásicas das células normais que proliferam com rapidez, como as da mucosa oral (MENDONÇA et al., 2005).

A maioria dos casos de câncer invasivo de cabeça e pescoço utiliza a radioterapia como tratamento primário, como adjuvante da cirurgia, em associação com quimioterapia ou como tratamento paliativo com a finalidade de destruir as células neoplásicas para a redução ou cura da neoplasia maligna (FERRIGNO, 1999).

A radioterapia é uma modalidade de tratamento para tumores malignos, cujo agente terapêutico é a radiação ionizante, a qual tem sido relacionada a alguns

efeitos adversos, devido à interação com o oxigênio molecular induzindo a formação de superóxidos, peróxidos de hidrogênio ou radicais hidroxila que danificam ou quebram o DNA celular, ou através do emprego de radiação de transferência de alta energia linear, obtida a partir dos aceleradores de partícula prótons ou elétrons que danificam diretamente a estrutura do DNA (MENDONÇA et al., 2005; JHAM; FREIRE, 2006; SANTOS et al., 2010). Para Deng et al., (2010) a terapia de radiação, para a região de cabeça e pescoço, pode resultar em complicações agudas e crônicas resultantes da toxicidade para o tecido, a mudança no suprimento vascular, fibrose do tecido conjuntivo e do músculo e mudança na celularidade dos tecidos.

Delane; Jacob e Barton (2005) buscaram analisar a taxa de utilização real de RT em pacientes portadores de carcinoma de cabeça e pescoço e observaram que a radioterapia foi indicada em alguma fase do tratamento em 74% dos pacientes portadores de carcinoma de cabeça e pescoço. De acordo com a localização neoplásica, as taxas de utilização da RT foram iguais a 74% para tumores na cavidade oral, 20% para tumores labiais, 100% para tumores laríngeos e orofaríngeos, 87% para tumores em glândulas salivares, 100% para tumores em hipofaringe, nasofaringe e seios paranasais, e 90% para carcinoma escamoso de cabeça e pescoço.

A radioterapia dispõe de dois tipos gerais de técnicas que podem ser empregadas clinicamente: a braquiterapia e a teleterapia. Na braquiterapia, a fonte de radiação é colocada dentro ou próximo ao volume-alvo, ou ainda pode ser implantada através de agulhas introduzidas diretamente na área tumoral. São exemplos desta técnica, a radiação intersticial e intracavitária utilizadas no tratamento de muitos tumores ginecológicos e da cavidade oral. Já a teleterapia, que é a forma de tratamento mais empregada, usa uma fonte de radiação posicionada a certa distância do paciente. São exemplos de aparelhos utilizados pela teleterapia: tipo Cobalto 60, aceleradores lineares, irradiação de ortovoltagem, irradiação betatron, nêutrons e os mésons (LIMA et al., 2001).

A quimioterapia é o método que utiliza compostos químicos chamados quimioterápicos para o tratamento de doenças causadas por agentes biológicos e, quando aplicada ao câncer, é chamada antineoplásica. Contudo, os quimioterápicos não atuam exclusivamente sobre as células tumorais, atingindo também as

estruturas que se renovam constantemente, como medula óssea, pelos e mucosa do tubo digestório (BRASIL, 2010).

Outra forma de terapia antineoplásica é a imunoterapia, que também está sendo utilizada e pesquisada como terapêutica adjuvante para o tratamento do câncer oral. Essa terapia tem como objetivo induzir a ativação da resposta do hospedeiro através do uso de agentes biológicos, geralmente derivados de fatores regulatórios normais do sistema imunológico e pode ser classificada em ativa e passiva, de acordo com as substâncias utilizadas e os seus mecanismos de ação. Na imunoterapia ativa, substâncias estimulantes e restauradoras de função imunológica (imunoterapia inespecífica) e as vacinas (imunoterapia específica) são administradas com a finalidade de intensificar a resistência à doença. A imunoterapia específica pode ser autóloga quando vacinas e soros são produzidos a partir de partículas coletadas do próprio paciente ou heteróloga, quando não são próprias do próprio paciente. Na imunoterapia passiva, anticorpos ou células mononucleares exógenas são administradas, objetivando proporcionar capacidade imunológica de combate a doença (RIBEIRO et al., 2001; HOLMES, 2011).

2.3 COMPLICAÇÕES ORAIS AGUDAS DA RADIOTERAPIA E QUIMIOTERAPIA

O tratamento radioterápico pode ocasionar reações adversas que irão depender do volume e do local irradiados, da dose total, do fracionamento, da idade, condições clínicas do paciente e dos tratamentos associados. Uma pequena elevação na dose de antitumoral é suficiente para aumento expressivo na incidência de complicações (JHAM; FREIRE, 2006; PAIVA et al., 2007). Aproximadamente 60% dos pacientes recebem tratamento radioterápico convencional para o tratamento de câncer na região de cabeça e pescoço e mais de 90% dos pacientes se submetem à terapia combinada radio e quimioterapia (SUTHERLAND; BROWMAN, 2001).

Durante o tratamento radioterápico, o aparecimento de sequelas transitórias ou permanentes é bastante comum e praticamente inevitável e os pacientes oncológicos geralmente desenvolvem toxicidade aguda ou tardia decorrente da terapia antineoplásica (VIEIRA; LOPES, 2006; PAIVA et al., 2007; SASSI; MACHADO, 2009). Desta forma, a terapia contra o câncer está associada a uma série de reações adversas. Estas reações podem ocorrer em uma fase aguda, que

surge durante ou nas semanas imediatas ao tratamento ou em uma fase crônica, que pode surgir meses ou anos após a radioterapia. A gravidade das complicações orais agudas irá depender do grau de inclusão dessas estruturas no campo de irradiação (SPETCH, 2002; JHAM; FREIRE, 2006).

As células presentes na mucosa da cavidade oral, faringe e laringe possuem uma alta capacidade mitótica e baixa radioresistência, por isso tornam-se alvos fáceis ao desenvolvimento de efeitos adversos causados pela exposição à radiação (NEVILLE et al. 2009; LOBO; MARTINS, 2009).

Dentre as complicações orais agudas que se desenvolvem durante o tratamento radioterápico, observa-se a disgeusia, xerostomia, ageusia, necrose dos tecidos moles, sangramento gengival, mucosite e a neutropenia a qual predispõe os pacientes à infecções oportunistas como herpes labial e a candidose oral. Já as complicações tardias associadas à radioterapia como a cárie por radiação e a osteorradionecrose ocorrem meses ou anos após o tratamento (ALMEIDA; VACCAREZZA; CAZAL, 2004; SILVA; PAULINELLI; MEIRA, 2004; MENDONÇA et al., 2005; JHAM; FREIRE, 2006; KEMMELMEIER et al., 2008).

Esses efeitos adversos associados ao tratamento, além de produzir desconfortos e dor oral, podem aumentar os custos do tratamento, devido ao maior período de permanência do paciente no hospital, já que existe o risco de infecções sistêmicas (CLARKSON; WORTHINGTON; EDEN, 2000) e tem impacto determinante na qualidade de vida, podendo inclusive, de acordo com o quadro clínico do paciente, ocorrer à interrupção do tratamento (SASSI; MACHADO, 2009).

Epstein et al. (1999) realizaram um estudo em que utilizaram um questionário indicado pela Organização Europeia para Pesquisa e tratamento do Câncer, com a finalidade de pesquisar sobre a qualidade de vida e alterações orais em pacientes submetidos a tratamento radioterápico. Cem pacientes que haviam terminado o tratamento radioterápico foram selecionados. Deste grupo, sessenta e cinco pacientes responderam ao questionário. Dificuldade para mastigar ou comer foi relatado por 43% dos entrevistados. A boca seca foi relatada por 91,8%, alterações do paladar por 75,4%, disfagia por 63,1%, fala alterada por 50,8%, prótese mal adaptada por 48,5% e aumento do índice de cárie dentária por 38,5% dos pacientes dentados. A dor era comum (58,4%) e interferiu nas atividades diárias em 30,8%. Queixas sobre humor foram relatadas por aproximadamente metade dos pacientes. Interferência da condição física e atividades sociais foram relatadas por 60% dos

entrevistados. Dessa forma, Epstein et al., (2009) concluíram que complicações orais após a radioterapia para câncer de cabeça e pescoço são comuns e afetam intensamente a qualidade de vida dos pacientes submetidos a esses tratamentos.

Cardoso et al. (2005) realizaram um estudo para o acompanhamento odontológico antes, durante e até 180 dias após a radioterapia, em 12 pacientes submetidos a cirurgia e radioterapia, ou radioterapia exclusiva, com o objetivo de avaliar a condição odontológica destes pacientes, através de protocolo que permitia impedir ou minimizar os efeitos da radiação sobre os tecidos da cavidade oral. Efeitos como dermatite, mucosite, alteração do paladar e disfagia aumentaram em proporção a partir da segunda semana de tratamento até o final das aplicações, reduzindo visivelmente quando do término, chegando próximos aos valores basais após 180 dias. Concluíram que o acompanhamento odontológico sistemático, junto a medidas preventivas, como adequação oral prévia e orientações sobre higienização, contribuíram para promover melhores condições de reestabelecimento em pacientes com neoplasias da região de cabeça e pescoço, submetidos à radioterapia.

O tratamento quimioterápico, também pode causar alterações nos tecidos com alta taxa de renovação celular, como a mucosa oral. Os agentes antineoplásicos mais empregados no tratamento do câncer incluem os alquilantes polifuncionais, os antimetabólitos, os antibióticos antitumorais, os inibidores mitóticos e outros. Além disso, muitas vezes, ocorre a secreção de alguma droga na saliva, o que resulta na exposição tópica do medicamento ao ambiente oral. Outros mecanismos potenciais incluem a redução do volume de saliva (EPSTEIN et al., 2002; BRASIL, 2013a).

Os efeitos adversos e tardios do tratamento quimioterápico podem apresentar-se meses ou anos após o tratamento. As complicações orais são as reações adversas, bastante frequentes, sendo as mais comuns a mucosite, a xerostomia e as infecções bacterianas, viróticas ou fúngicas, comprometendo muitas vezes, o estado de saúde geral do paciente e a sua qualidade de vida. Além disso, podem ser observados em tecidos e órgãos de maior especificidade celular como músculos e ossos, bem como alterações durante a formação dentária, desenvolvimento e crescimento, quando o tratamento for realizado durante a infância (NEVILLE et al., 2009; HESPANHOL et al., 2010).

2.3.1 MUCOSITE ORAL

O termo mucosite oral (MO) surgiu em 1980, representando uma inflamação da mucosa oral, extremamente dolorosa e debilitante, a qual é induzida por drogas citotóxicas e/ou irradiação na região de cabeça e pescoço. Constitui uma entidade distinta das lesões orais chamadas genericamente de estomatite, devido a sua transitoriedade, particularidades clínicas, severidade e forma de tratamento. Pode ser definida como uma mudança da mucosa oral secundária à terapia antineoplásica (SONIS, 2004; REDDING, 2005).

A mucosite é um dos primeiros sinais clínicos que aparecem na cavidade oral durante a radioterapia de cabeça e pescoço, iniciando geralmente durante a segunda semana de tratamento (CAIELLI; MARQUES, 1995; PAIVA et al., 2007; ALBUQUERQUE; CAMARGO, 2007; LOBO; MARTINS, 2009; NICOLATOU-GALITIS et al., 2011).

Os sítios da mucosa bucal mais comumente atingidos pela MO, em consequência da quimioterapia, são a mucosa jugal de ambos os lados, o ventre a língua, a porção interna dos lábios, o palato mole e o assoalho oral, ou seja, a mucosa não ceratinizada. Já os pacientes que recebem radioterapia na região de cabeça e pescoço desenvolvem a MO diretamente nas regiões irradiadas, seja ela ceratinizada ou não (SONIS, 2004; GOMES, 2006).

Caracteriza-se por ulceração nas mucosas oro-esofagianas e gastrintestinais, desconforto severo, prejudicando a capacidade do paciente alimentar-se, engolir e falar. Apesar do desconforto intenso da MO ser, frequentemente, o sintoma mais óbvio e problemático apresentado pelos pacientes submetidos à quimioterapia citotóxica, o dano à mucosa gastrintestinal é o que oferece maior risco à vida (KEMMELMEIER et al., 2008).

Estudos relatam a ocorrência de MO em 40 a 80% dos pacientes tratados com quimioterapia e em praticamente todos os pacientes tratados por radioterapia na região de cabeça e pescoço (BENSADOUN et al., 1999; GONÇALVES, 2001; ALMEIDA et al., 2009).

A descrição da mucosite é feita comumente com base na Escala de Toxicidade Oral da Organização Mundial de Saúde. Ela é baseada em sinais objetivos, vermelhidão ou eritema, desenvolvimento de úlceras, e subjetivos, habilidade de deglutir, sensibilidade da mucosa, que é a referência para a avaliação da mucosite

dentro de várias instituições e dentro das instituições estudadas (MILLER et al. 1981), como descrito no Quadro 5.

Existem diversos fatores de risco individual para o desenvolvimento da mucosite oral, como defeito enzimático, mecanismos de reparação do DNA, deficiência de ácido fólico, o nível de higiene oral antes e durante a terapia, a baixa idade, hábito de respirar pela boca, mau estado nutricional, exposição ao álcool e tabaco (irritação crônica da mucosa), próteses dentárias mal ajustadas, alimentos quentes, ácidos ou condimentados e emprego de drogas que promovem xerostomia. Em pacientes imunocompetentes, em geral, em três semanas após o término da radioterapia não se verifica a presença de mucosite (GONÇALVES, 2001; CARDOSO et al., 2005; ALBUQUERQUE; CAMARGO, 2007;).

Histologicamente, observam-se na MO alterações vasculares, com o aumento da permeabilidade e congestão dos vasos sanguíneos, redução da espessura do epitélio, com perda de células epiteliais, descamação superficial e exposição do tecido conjuntivo subjacente, contribuindo para o aumento da dor (MARTINS et al., 2002; INGRACI DE LUCIA et al., 2004; VIEIRA; LOPES, 2006; SATHEESH KUMAR et al., 2009).

Gomes (2006) avaliou a utilização de bochechos de glutamina na prevenção e controle da mucosite oral radioinduzida em pacientes com CCE que se submeteram a radiação da cabeça e pescoço. Embora 25% destes pacientes tenham desenvolvido a mucosite, concluiu que a glutamina preveniu o aparecimento de MO, assim como, reduziu sua severidade.

Almeida et al., (2009) realizaram estudo com o objetivo identificar a prevalência da MO radioinduzida e graduar a severidade desta complicação em pacientes com neoplasias malignas na região de cabeça e pescoço, submetidos a tratamento radioterápico. Foram avaliados 31 pacientes, com uma média de idade de 58,84 anos, sendo 24 pacientes do sexo masculino e 13 leucodermas. O carcinoma de células escamosas oral foi o tumor mais frequente e a localização anatômica mais afetada, a orofaringe. A maioria dos pacientes era tabagista e etilista, sendo que 24 apresentaram saúde oral desfavorável. Vinte e dois pacientes (71%) apresentaram MO no decorrer do tratamento. Os autores concluíram que a abordagem preventiva e terapêutica para a MO pode melhorar o controle das condições clínicas dos pacientes, reduzindo ou controlando a evolução severa dos casos desta lesão e, conseqüentemente, evitando a interrupção da radioterapia.

Handschel et al. (2001) acompanham 13 pacientes irradiados em cabeça e pescoço e reportam que todos os pacientes desenvolveram MO a partir da segunda semana do início da radioterapia apresentando ardência e eritema na faixa de 30 Gy até ulcerações confluentes e extensas por volta de 60 Gy.

Holmes (2011) avaliou a eficácia da *Matricaria recutita* Linn. (camomila) na prevenção e controle da mucosite oral radioinduzida, em pacientes com neoplasias malignas de cabeça e pescoço, em 22 pacientes. De acordo com os resultados dessa pesquisa, foi observado que a maioria da amostra (95,45%) desenvolveu MO ao longo do tratamento radioterápico e que a camomila não apresentou efeito profilático para o surgimento da mucosite oral, no entanto, mostrou-se eficaz em relação à diminuição da severidade no decorrer do tratamento na maioria dos pacientes.

Com o acúmulo da dose de radiação absorvida, e de acordo com as condições locais e sistêmicas do paciente, a MO poderá evoluir para a fase ulcerativa, caracterizada pela formação de membranas removíveis, aparecimento de úlceras rasas e extensas evoluindo para necrose e cedendo lugar para placas brancas hiperqueratóticas que recobrem a mucosa oral (BORAKS et al., 2000). Dor intensa e disgeusia completam o quadro. Nos casos da mucosite severa, o paciente pode apresentar odinofagia e disfagia, impedindo que haja um adequado estado nutricional, que leva à queda do estado geral do paciente, podendo esse necessitar de sondas nasogástricas, hospitalização e, nos casos mais graves, interrupção temporária ou definitiva da radioterapia, o que aumenta os custos do tratamento e influencia negativamente o prognóstico do caso (EPSTEIN et al., 2002; ETIZ et al., 2001; SATHEESH KUMAR et al., 2009). Na sua evolução, a MO une-se a outras complicações próprias da RT como a xerostomia e a disgeusia, contribuindo ainda mais para a debilidade do paciente (NICOLATOU-GALITIS et al., 2003).

2.3.2 XEROSTOMIA

A xerostomia é a sensação subjetiva de boca seca, conseqüente ou não da diminuição da função das glândulas salivares, com alterações quer na quantidade, quer na qualidade da saliva e pode ser decorrente de vários fatores como doença de Parkinson, menopausa, reação adversa a algum medicamento, alterações na função da própria glândula como obstrução e/ou tratamento radioterápico (PORTER;

SCULLY; HEGARTY, 2004; FEIO; SAPETA, 2005). Entre os pacientes irradiados na região de cabeça e pescoço, é uma das mais frequentes queixas (CARDOSO et al., 2005; JHAM; FREIRE, 2006; AGARWAL; UPADHYAY; AGARWAL, 2012).

Essa complicação, muito comum da radioterapia, ocorre devido a inclusão das glândulas salivares no campo de radiação. Estas estruturas, por serem radiosensíveis, sofrem prejuízo na sua função secretora por atrofia dos ácinos serosos, o que torna a saliva mais espessa e viscosa, além de prejudicar o seu efeito bactericida. Este fato favorece o crescimento da microbiota cariogênica e conseqüentemente o aparecimento de cárie secundária. Além disso, os pacientes se queixam de dificuldade de deglutição, provavelmente devido a reduzida lubrificação oral (LOBO; MARTINS, 2009).

Entretanto, a relação entre a percepção individual de boca seca e os reais valores dos fluxos salivares ainda não foram totalmente definidos. Em algumas situações, existe correlação entre fluxo salivar reduzido e queixa de xerostomia. Porém, em muitos casos não, existe associação entre a xerostomia e os achados objetivos de disfunção das glândulas salivares, ou seja, pacientes sem alterações no fluxo salivar podem se queixar de secura na boca. Os pacientes com xerostomia queixam-se de desconforto oral, perda do paladar, dificuldades na fala e deglutição (JAHM; FREIRE, 2006).

O fluxo de saliva através das superfícies mucosas pode eliminar leveduras e bactérias durante a deglutição, o que pode ser facilitado através da ligação de *C. albicans* a mucinas salivares e proteoglicanos. As glândulas parótidas são classificadas em serosas e produzem cerca de 50% da saliva da boca, sendo sua secreção muito mais rica em água do que a das outras glândulas. Dessa forma, lesões da parótida resultam, assim, numa saliva muito mais espessa e viscosa, com os ácinos serosos das glândulas parótidas mais sensíveis à irradiação. Com esquemas de fracionamento convencionais, há uma diminuição acentuada do fluxo de saliva que ocorre durante a primeira semana de radioterapia, em que a disfunção das glândulas salivares está diretamente associado com o volume das parótidas incluídas no campo de radiação (NICOLATOU-GALITIS et al., 2003; FEIO; SAPETA, 2005).

A xerostomia e mucosite são classicamente as toxicidades primárias associadas com radioterapia de cabeça e pescoço, além disso, essas predis põem ao desenvolvimento de candidose oral, pode levar a um aumento da colonização de

levedura salivar durante e após a terapia antineoplásica. Fatores salivares antimicrobianos, incluindo a lisozima, lactoferrina, histatinas e imunoglobulinas inibem a colonização fúngica, dificultando a aderência epitelial (RAMIREZ – AMADOR,1997;BENSADOON et al., 2011).

Assim, a saliva sofre alterações qualitativas decorrentes da radioterapia com diminuição da atividade das amilases, capacidade tampão e pH, com conseqüente acidificação. Ocorrem também alterações dos diversos eletrólitos como cálcio, potássio, sódio e fosfato. Desta forma, os indivíduos que foram irradiados são mais susceptíveis à doença periodontal, cáries rampantes e infecções orais fúngicas e bacterianas (JHAM;FREIRE, 2006; KAKOEI et al.,2012).

2.3.3 CANDIDOSE ORAL

Os pacientes irradiados têm maior tendência ao desenvolvimento de infecções orais causadas por fungos e bactérias (JHAM; FREIRE, 2006). A candidose oral é uma infecção comum em pacientes sob tratamento de neoplasias malignas das vias aerodigestivas superiores. A colonização da mucosa oral pode ser encontrada em até 93% desses pacientes, enquanto que infecção por *Candida* pode ser vista em 17% a 29% dos indivíduos submetidos à radioterapia (RAMIREZ-AMADOR et al.,1997; KOC, AKTAS, 2003; BENSADOON et al., 2011).

Os microrganismos *Candida sp* habitam normalmente as superfícies mucosas convivendo como organismos comensais normais na cavidade oral de pessoas saudáveis, tendo uma prevalência de 20% a 75% nesses indivíduos. Esses microrganismos podem apresentar-se nas formas de leveduras e hifas a qual está usualmente associada à invasão dos tecidos do hospedeiro (ARAÚJO et al., 2006; COSTA; CANDIDO, 2007; DE COL; SAVI; ONOFRE, 2009 ; FARAH ; LYNCH; McCULLOUGH, 2010; SALERNO et al., 2010).

A candidose é uma das infecções fúngicas mais prevalente que afeta a cavidade oral, sendo esta geralmente secundária a um fator local ou sistêmico, tendo como espécie mais comumente encontrada a *Candida albicans* embora, outras espécies como *Candida tropicalis*, *Candida guilliermondii*, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei*, *Candida estellatoidea* e *Candida pseudotropicalis* tenham sido identificadas (MARSH; MARTIN, 2005; ARAÚJO et al., 2006; NEVILLE et al., 2009; SHIBATA et al., 2011). A espécie *Candida* é uma levedura dimórfica Gram-positiva, frequentemente isolada na cavidade oral, sendo considerada a

espécie mais patogênica em humanos. Acredita-se que a sua forma de levedura seja relativamente inócua, porém a forma de hifa usualmente está associada com a invasão de tecidos do hospedeiro (MENEZES et al., 2009; SALERNO et al., 2010).

A transição da forma comensal (levedura) para a forma patogênica (micélio) da *Candida* tem sido relacionada a alguns fatores predisponentes como dieta rica em carboidratos; deficiências nutricionais, alterações da microbiota pelo uso de antibióticos de largo espectro; tratamento de neoplasia maligna com radioterapia ou drogas quimioterápicas citotóxicas, as quais reduzem os mecanismos de defesa do organismo; desordens imunológicas como a infecção pelo vírus HIV; desordens endócrinas e alterações salivares (MARSH; MARTIN, 2005; FARAH; LYNCH; McCULLOUGH, 2010).

Segundo Bensadoun et al., (2011), o desenvolvimento da candidose oral é o resultado de um desequilíbrio entre a virulência do fungo e fatores de defesas do hospedeiro. O aumento do risco dessa doença é visto em fumantes, em pacientes com hipossalivação e em pacientes em uso local ou sistêmico de medicamentos esteroides e antibióticos. Alguns fatores podem contribuir para o aumento do risco de candidose oral, como por exemplo em pacientes com câncer de cabeça e pescoço que estão recebendo radioterapia e apresentam hipossalivação. Muitos casos de óbito em pacientes com câncer resultam da septicemia fúngica, sendo 60% dos casos associados à infecções preexistentes (HESPANHOL et al., 2010).

De acordo com suas características clínicas, a candidose oral é classificada em candidose pseudomembranosa, eritematosa, glossite romboidal mediana, eritematosa associada ao uso de prótese, queilite angular e candidose mucocutânea crônica (NEVILLE et al., 2009; FARAH; LYNCH; MCCULLOUGH, 2010).

Segundo Ramirez-Amador et al., (1997) e Jham; Freire (2006), o risco aumentado para a candidose oral decorre, provavelmente, da queda do fluxo salivar conseqüente da radioterapia. Além disso, uma possível explicação para a maior predisposição dos pacientes irradiados, à candidose, é uma atividade fagocítica reduzida dos granulócitos salivares contra estes microrganismos.

Tanto a mucosite quanto a candidose podem impor mudanças nos esquemas ideais de quimioterapia e radioterapia, como diminuição das doses, aumento do intervalo entre os ciclos ou mesmo sua interrupção, o que leva a uma redução de 20 a 30% na probabilidade de sucesso do tratamento (KEMMELMEIER et al., 2008).

O diagnóstico da candidose oral pode ser estabelecido utilizando-se a citologia esfoliativa que identifica as hifas e leveduras pelo método de coloração utilizando o reagente Periodic-Schiff (PAS) ou meio de cultura ágar Sabourand, que, após três dias de incubação em temperatura ambiente, apresentará o crescimento de colônias de superfície plana semelhante a nata ou creme (MCCULLOUGH; SAVAGE, 2005; NEVILLE et al., 2009).

Várias drogas para o tratamento de candidose oral têm sido utilizadas, dentre elas, a nistatina oral em suspensão ou pastilha quatro vezes ao dia durante sete a quatorze dias, a anfotericina em tabletes ou suspensão oral quatro vezes ao dia por 14 a 21 dias e o miconazol em gel a 2% aplicado quatro vezes ao dia durante 14 a 21 dias (FARAH; LYNCH; McCULLOUGH, 2010). A levedura do gênero *Candida*, por ser um patógeno oportunista, tem sua virulência aumentada ao adquirir resistência aos antifúngicos, desencadeando doenças, principalmente em hospedeiros imunodeprimidos (HÖFLING et al., 2010).

Koc; Aktas (2003) investigaram a candidose oral em pacientes que sofrem de câncer de cabeça e pescoço, recebendo fluconazol, em comparação com um grupo controle sem profilaxia específica. Oitenta pacientes foram randomizados em dois grupos, um utilizando o fluconazol oral profilático, ou seja, durante todo o tratamento radioterápico, e o outro grupo recebeu a mesma medicação apenas quando apareceu as infecções micóticas. Três dos pacientes do grupo A (8,1%) e 14 dos pacientes do grupo B (37,8%) demonstraram candidose clínica. As diferenças entre os dois grupos foram estatisticamente significativas com relação à candidose ($p=0,05$). Resultados sugerem que os pacientes submetidos a radioterapia de cabeça e do pescoço estão em risco de desenvolvimento de candidose. Os autores sugerem que o fluconazol pode ser usado para reduzir a frequência de infecções micóticas e para melhorar o tratamento radioterápico em pacientes com câncer de cabeça e pescoço.

Os agentes tópicos são considerados preferíveis do que os agentes sistêmicos, devido ao menor risco de efeitos colaterais e de interações com outros medicamentos. Os tratamentos locais são recomendados como terapia de primeira linha nas formas mais leves da candidose oral. Esses agentes tópicos requerem tempo para agir e interagir com microrganismos, e formas tópicas de azólicos ou polieno podem ser administrados sob forma de suspensão ou creme aplicado intra-oralmente. Já o tratamento sistêmico é normalmente utilizado em caso de falha no

tratamento local (SASSI; MACHADO, 2009; BENSADOUN et al., 2011). Segundo Lalla et al. (2010), através de uma revisão sistemática, teve como objetivo determinar em pacientes que receberam terapia antineoplásica, a prevalência de infecção fúngica. A maioria dos estudos relata que para o tratamento, a prevalência ponderada de infecção fúngica oral encontrada foi de 7,5% de pré-tratamento, 39,1% durante o tratamento, e 32,6% após o fim da terapia contra o câncer e o uso profilático de fluconazol durante a terapia de radioterapia contra o câncer resultou em uma prevalência da infecção fúngica clínica de 1,9%.

A nistatina apesar de ser bem absorvida pela via tópica e apresentar vantagens, como acessibilidade e facilidade de utilização, não é bem absorvida pela via oral e pela via parenteral tem elevada toxicidade. Como desvantagens incluem o tempo de contato curto com os tecidos orais e queixas sobre o seu sabor e, como efeito colateral, pode acarretar dermatite atópica e diarreia. O miconazol é absorvido pela via oral, intravenosa e tópica. É mais usado na via tópica e como efeito colateral observa-se vômitos, diarreia, anemia, leucopenia, trombocitopenia, prurido e irritação (LALLA et al., 2010).

A higiene oral é uma estratégia de prevenção que reduz a proliferação de microrganismos e o desenvolvimento de mucosite severa, permitindo a eliminação de fatores de infecção. Embora haja controvérsias, a higiene oral pode reduzir a mucosite em graus avançados e não aumentar o risco de infecções oportunistas (INGRACI DE LUCIA et al., 2004;ALBUQUERQUE; CAMARGO, 2007).

Deng et al. (2010) investigaram a candidose oral em pacientes que se submeteram a tratamento radioterápico para o câncer de cabeça e pescoço. Os pacientes foram examinados antes, durante e após a terapia de radiação investigando sinais para a candidose oral nas seguintes fases de tratamento: RT antes (fase 1), na fração de 10ª sessão RT (fase 2, cerca de 20 Gy), na 20ª sessão RT (fase 3, cerca de 40 Gy), imediatamente após a RT (fase 4), e um mês após RT (fase 5). A infecção por *Candida* foi definida como a presença de placas brancas na cavidade oral, devido à espécies de *Candida* e confirmado por meio de cultura. Os indivíduos foram divididos em dois grupos, grupo I irradiado na cavidade oral (n= 29) e grupo II não irradiado na cavidade oral (n= 17). Um grupo controle foi composto por 18 indivíduos saudáveis. O teste exato de Fisher ou de Pearson foi utilizado para determinar diferenças entre a incidência de infecção fúngica no grupo I e grupo II, a associação entre a mucosite oral e disfagia, e a associação entre candidose oral e

disfagia. A incidência de candidose oral durante a RT foi significativamente mais elevada no grupo I (55,2%) do que no grupo II (11,8%). Da mesma forma, a ocorrência de xerostomia durante RT foi significativamente maior no grupo I (86,2%) do que no grupo II (52,9%). Ainda no grupo I, (65,2%) dos pacientes apresentaram disfagia desenvolvida por candidose oral, quando em comparação com apenas 10% do grupo I.

No entanto, devido à ocorrência de fatores indesejáveis como o surgimento de resistência de algumas cepas aos antifúngicos convencionais, principalmente em indivíduos imunodeprimidos, e, em caráter geral, a presença de efeitos tóxicos destes, o estudo de plantas com propriedades terapêuticas, abrangendo aquelas com atividade antimicrobiana tem crescido bastante, não apenas por constituir-se em recurso terapêutico alternativo, mas ainda devido às perspectivas de isolar substâncias que apresentem eficácia significativa e menor índice de efeitos colaterais (KOC; AKTAS, 2003; ALVES et al., 2006; MENEZES et al., 2009; DINIZ et al., 2010; CASTRO; LIMA, 2010).

2.4 CONSIDERAÇÕES SOBRE A FITOTERAPIA

O uso de plantas medicinais para o tratamento de várias enfermidades é conhecido desde tempos muito remotos. Registros da medicina romana, egípcia, persa e hebraica mostram que ervas eram utilizadas de forma extensiva para curar ou evitar doenças e passaram a ser objeto de interesse, frente aos efeitos farmacológicos (SARTI; CARVALHO, 2004).

Nas décadas de 1980 e 1990, o uso terapêutico de plantas medicinais começou a ser resgatado pelo meio científico, entre outros motivos devido à falta de sucesso do modelo médico existente para o tratamento de doenças, os efeitos indesejados associados ao alto custo de alguns medicamentos, como também o respeito e a valorização de aspectos culturais que estão presentes no contexto dessas práticas (ALVIM et al., 2006).

O Brasil é um país com uma grande variedade botânica, apresentando cerca de 20% das duzentas e cinquenta mil espécies medicinais catalogadas pela UNESCO, indicando que o potencial curativo dos vegetais deva ser aproveitado ao máximo para o tratamento de doenças (PEREIRA et al., 2009). Porém, no Brasil, os

medicamentos fitoterápicos receberam normatização da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) apenas a partir de 1995. Em 24 de fevereiro de 2000, foi aprovada a Resolução nº 17 que dispõe sobre a regulamentação e registro de medicamentos Fitoterápicos no país (BRASIL, 2000). Em três de maio de 2006 foi emitida, pelo Ministério da Saúde, a Portaria 971 que aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares, estimulando a implantação e implementação das ações e serviços relativos a essas práticas, entre elas, a Fitoterapia, no Sistema Único de Saúde –SUS (BRASIL, 2006). E em 22 de junho de 2006, foi aprovado o Decreto nº 5.813 com o objetivo de garantir à população brasileira o acesso seguro e o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos.

No Brasil, em 2011, foi elaborado e disponibilizado à Sociedade Científica Brasileira o primeiro Formulário de Fitoterápicos da Farmacopéia Brasileira. Esse formulário contém formulações elaboradas e dispensadas com grau de segurança, embasadas em literatura científica disponibilizada internacionalmente, fornecendo assim maiores conhecimentos a população sobre a biodiversidade brasileira (BRASIL, 2011).

A Fitoterapia é um princípio baseado na alopatia e diferencia-se desta por utilizar preparados tradicionais, padronizados, eficazes, com inocuidade e qualidade controladas, elaboradas de plantas medicinais, sem preconizar o uso de substâncias quimicamente definidas, isoladas, purificadas e de estrutura molecular determinada (PEREIRA et al., 2009). As plantas medicinais, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), são aquelas que quando aplicadas sob determinada forma e por alguma via de uso ao homem, são capazes de provocar um efeito farmacológico (SARTI; CARVALHO, 2004).

Na Odontologia, os fitoterápicos têm sido utilizados como agentes anti-inflamatórios, antibióticos, analgésicos, sedativos e também como irrigantes endodônticos (GROPPO et al., 2008). No entanto, poucas plantas medicinais têm sido cientificamente estudadas para determinar a qualidade, segurança e eficácia dos compostos. Assim, estudos farmacológicos são essenciais para comprovar a atividade curativa de produtos de origem vegetal, para que possam ser utilizadas de forma segura para o tratamento de diversas doenças que acometem os seres humanos (SANTOS et al., 2011).

Segundo Menezes et al. (2009), em estudo realizado com plantas medicinais, representou um recurso promissor para descoberta de novos agentes antifúngicos

que apresentem menos efeitos colaterais. Este estudo avaliou a atividade antifúngica, *in vitro*, de óleos essenciais e extrato de plantas da região amazônica, através do método de difusão em meio sólido, utilizando-se os discos de papel filtro. Os autores concluíram que os extratos de *Eleutherine plicata*, *Psidium guajava* e *Syzygium aromaticum* apresentaram boa atividade antifúngica sobre a cepa padrão *Candida albicans*.

Estudos *in vitro* de Diniz et al. (2010) utilizando o extrato da folha e do caule de *Myrciaria cauliflora* Berg. e de Castro; Lima (2010), utilizando o óleo essencial de *Eucalyptus globulus* L. mostraram que essas duas plantas apresentam atividade antifúngica, sugerindo que as mesmas podem ser promissoras para o tratamento das infecções em tecidos orais.

Hofling et al. (2010) analisaram os extratos diclorometano e metanol das plantas *Mentha piperita*, *Rosmarinus officinalis*, *Arrabidaea chica*, *Tabebuia avellanedae*, *Punica granatum* e *Syzygium cumini* frente linhagens do gênero *Candida* através dos testes de Concentração Inibitória Mínima (CIM). Os resultados demonstram atividade dos extratos sobre as espécies de *Candida*, particularmente o extrato metanol. Dessa forma, a crescente resistência dos microrganismos aos antimicrobianos em uso tem atraído ao meio científico em relação a busca de novas drogas de origem natural, como alternativa aos produtos alopáticos (MENEZES et al., 2009; CASAROTO; LARA, 2010; HOFLING et al., 2010).

Outras espécies como cravo-da-índia, romã, malva, amoreira, salvia, e camomila são indicadas nos casos de gengivite, abscesso odontogênico, inflamação e ulcerações aftosas (OLIVEIRA et al., 2007).

2.5 *Punica granatum* Linn. (Romã)

A *Punica granatum* L. é uma planta medicinal originária do Oriente Médio e cultivada em áreas de clima quente como a região do Mediterrâneo, China, Índia e América (Al-ZOREKY, 2009; ENDO et al., 2010). Esta planta apresenta folhas pequenas, rijas, brilhantes e membranáceas, flor disposta nas extremidades dos ramos, de cor vermelha-alaranjada e frutos esféricos, com muitas sementes em camadas (Figura 1), as quais se acham envolvidas em arilo polposo, conhecido, no Brasil, pelo nome de romã (WERKMAN; GRANATO; KERBAUY, 2008; ARUN; SINGH, 2012). Preparos obtidos de diferentes partes da *Punica granatum* L. (flor,

fruto e casca) tem sido popularmente usados para tratar vários problemas de saúde como inflamação, infecções, diarreia, como também, podem ser utilizados como vermífugo. O consumo dos frutos frescos e do suco ocorre desde tempos muito antigos, e o interesse de pesquisadores em relação à ação da romã sobre a prevenção e tratamento de doenças tem aumentado nos últimos anos (WERKMAN; GRANATO; KERBAUY, 2008; ARUN; SINGH, 2012).



Figura 1: Flores e fruto da romãzeira.

Fonte: <http://www.fazfacil.com.br/jardim/fruta-roma/>

De acordo com Arun e Singh (2012), diferentes partes da romã como cascas, folhas, frutos imaturos e casca do fruto apresentam atividade medicinal. O pericarpo de *Punica granatum* L. contém sete inibidores altamente ativos da anidrase carbônica, ou seja, punicalin, punicalagin, granatin B, gallagylidilactone, punicalagin, pedunculagin e tellimagrandin. Os quatro inibidores fracamente ativos, ácido gálico, granatin A corilagin e ácido elágico são conhecidos por apresentar atividade antimicrobiana, antifúngica e antimutagênica.

A atividade antimicrobiana de *Punica granatum* L. tem sido investigada por diversos pesquisadores NAVARRO et al., 1996; MACHADO et al., 2002; VASCONCELOS et al., 2003; CATÃO et al., 2006; DURAI PANDIYAN; AYYANAR; IGNACIMUTHU, 2006; PEREIRA et al., 2006. As descobertas de vários estudos, incluindo alguns relacionados com a inibição de adesão microbiana, sugerem que o uso de fitoterápicos desta planta pode ser uma opção viável no controle de diferentes espécies de microrganismos. Os maiores componentes do extrato da *Punica granatum* L. são taninos e polifenóis. O extrato da romã é uma fonte rica de dois tipos de compostos polifenólicos: antocianinas, que dão a cor vermelha para a

fruta e suco e taninos hidrolisáveis, que representam 92% da atividade antioxidante de toda fruta (CASAROTO; LARA, 2010).

Há um interesse crescente no uso de taninos como agentes antimicrobianos na prevenção de cáries (SCALBERT,1991). A ação de taninos sobre bactérias e leveduras pode ser estabelecida por uma relação entre sua estrutura molecular e sua toxicidade, ou outras propriedades adstringentes. O efeito dos taninos sobre os fungos pode ser avaliado por sua ação sobre as membranas, que podem atravessar a parede celular, composta por polissacarídeos diversos e proteínas que se ligam à sua superfície, ocasionando alteração molecular (HASLAM, 1996; VASCONCELOS et al., 2006; HÖFLING et al., 2010). Os taninos representam um grupo de substâncias fenólicas poliméricas de alto peso molecular, solúveis em água, e capazes de curtir o couro ou precipitar gelatinas, uma propriedade conhecida como adstringência (VASCONCELOS et al., 2003; CASAROTO; LARA, 2010).

Os resultados de estudos, *in vitro*, e em humanos, sugerem que a casca dos frutos apresenta atividade antibacteriana sobre microrganismos presentes na microbiota da cavidade oral (PEREIRA et al., 2005; SALGADO et al., 2006; VASCONCELOS et al., 2006; HOFLING et al., 2010; BHADBHADE et al., 2011).

O extrato da casca do fruto apresentou atividade antimicrobiana sobre *Bacillus anthracis*, *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Erwinia carotovora*, *Mycobacterium smegmatis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* e *Nocardia asteroides*. Foram observadas, ainda, atividades sobre cocos Gram positivos e leveduras (NASCIMENTO et al., 2000; HOLETZ et al., 2002; MACHADO et al., 2002; VASCONCELOS et al., 2003).

Quando analisado o extrato da romã na inibição de leveduras do gênero *Candida*, vários trabalhos mostram atividade dessa planta, como demonstrado por NAVARRO et al., 1996; VASCONCELOS et al., 2003; DURAI PANDIYAN; AYYANAR; IGNACIMUTHU, 2006; VASCONCELOS et al., 2006; REDDY et al.,2007; DUMAN et al., 2009; ENDO et al., 2010.

Pereira et al. (2006) avaliaram a atividade antiaderente *in vitro* do extrato hidroalcoólico da casca dos frutos de *Punica granatum* sobre cepas de *S. mitis* (ATCC 9811), *S. mutans* (ATCC 25175), *S. sanguinis* (ATCC 10557), *S. sobrinus* (ATCC 27609) e *L. casei* (ATCC 7469). Os pesquisadores determinaram a menor concentração de aderência desses microrganismos ao vidro na presença de 5% sacarose. Foi observada uma forte ação inibitória de aderência do extrato da romã

sobre as linhagens avaliadas, sendo que a Concentração Inibitória Mínima de Aderência (CIMA) para cada espécie foi de 1:512 para *S. mitis*, 1:256 para *S. mutans*, 1:128 para *S. sanguis*, 1:256 para *S. sobrinus* e 1:1.024 para *L. casei*. A atividade de inibição da síntese de glucanos da planta medicinal foi superior a atividade da clorexidina a 0,12% (controle positivo) utilizado nesse estudo.

Navarro et al. (1996), no México, verificaram que o extrato metanólico da casca de *Punica granatum* L. apresentava atividade antimicrobiana sobre *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Escherichia coli* (ATCC 8937), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 9027) e *Candida albicans* (ATCC 10231). A atividade antimicrobiana foi avaliada utilizando as colônias que cresceram em meio sólido nas concentrações de 0,62; 1,25; 2,5; 5,0; 10; 20 e 40 mg/ mL, estabelecendo assim a concentração inibitória mínima (CIM) necessária para inibir o seu crescimento *in vitro*. Como padrões de referência, foram utilizadas a gentamicina e nistatina (5-120 µg/mL). Os resultados mostraram que o extrato possui forte atividade antimicrobiana, *in vitro*, sobre os microrganismos avaliados na concentração de até 10mg/mL.

Ahmad e Beg (2001) analisaram atividade antimicrobiana de 45 plantas da medicina indiana. Foram utilizados os microrganismos *Staphylococcus aureus* (ATCC 106), *Shigella dysenteriae* (ATCC 107), *Escherichia coli* (ATCC 2566), *Bacillus subtilis* (ATCC 121) e *Candida albicans* (ATCC 109). A *Punica granatum* L. foi uma das 12 plantas consideradas de amplo espectro de ação. A resistência aos antibióticos foi determinada pelo método de difusão de disco contra um número de antibióticos, dentre eles, amoxicilina, clorafenicol, doxicilina, tetraciclina, incluindo duas drogas antifúngicas fluconazol e nistatina. A atividade antimicrobiana dos extratos alcoólicos foi quantitativamente avaliada pela presença ou a ausência da zona de inibição e diâmetro do halo, demonstrando a *Punica granatum* um amplo espectro de atividade antibacteriana, sendo o extrato alcoólico da casca efetiva inclusive sobre *C. albicans*.

Estudos *in vivo* de Vasconcelos et al. (2003) investigaram o potencial terapêutico do gel da *Punica granatum* L., mostrando que o gel elaborado a partir da casca dos frutos frescos foi efetivo para o tratamento da candidose oral associada a estomatite protética. Como resultado, o gel apresentou atividade inibitória sobre a adesão de diferentes cepas de bactérias e leveduras comumente encontradas na cavidade oral. Sendo assim, o gel da *Punica granatum* L. pode ser usado no controle

de crescimento de bactérias e leveduras responsáveis por infecções orais, tais como cárie, doença periodontal, estomatite e candidose.

Estudo de Vidal et al. (2003) mostrou que o extrato hidroalcoólico da Romã, quando administrado por via intraperitoneal, em camundongos, nas doses de 25, 50, 100, 200, 1000 e 2000 mg/kg de peso corporal, apresentou baixa toxicidade, com dose letal (DL₅₀) determinada em 731mg/kg, sendo os limites de confiança de 565-945 mg / kg.

Vasconcelos et al. (2006) avaliaram, *in vitro*, o efeito antimicrobiano do gel de *Punica granatum* L. a 10% e do gel de Miconazol sobre três cepas padrão de *S.mutans* (ATCC 25175), *S. sanguinis* (ATCC 10557), *S.mitis* (ATCC 9811), *S. mutans* isolados clinicamente e *Candida albicans* isolada ou associada a outros microrganismos. Os pesquisadores determinaram a menor concentração de aderência desses microrganismos ao vidro na presença de 5% de sacarose, sendo que a concentração inibitória mínima de aderência (CIMA) do gel da *Punica granatum* L. foi de 1:16 para *S. mutans* (ATCC 25175), para isolados clínicos de *S. mutans* e para *S. sanguis* (ATCC 10557); 1:128 para *S. mitis* (ATCC 9811) e 1:64 para *C. albicans*. As CIMA_s do miconazol sobre os mesmos microrganismos foram 1:512, 1:64, 1:04, 1:128 e 1:16, respectivamente. Foi observada uma efetiva atividade inibitória de aderência do gel da romã e do miconazol sobre as linhagens avaliadas, entretanto quando associada a três ou quatro microrganismos, o gel da *Punica granatum* L. apresentou maior eficiência na inibição da aderência microbiana quando comparado ao miconazol. Segundo os autores, esses resultados indicam que o gel testado apresentou ação efetiva sobre o biofilme já formado, considerado o principal agente etiológico da cárie dentária e estomatite protética, já que a adesão ao vidro observada neste estudo foi semelhante à que ocorreu sobre as superfícies da prótese e este agente fitoterápico pode ser utilizado para controlar a aderência de diferentes microrganismos na cavidade oral.

Duman et al. (2009) investigaram, *in vitro*, a atividade antimicrobiana de seis variedades de *Punica granatum*, correlacionando com suas propriedades fito-nutrientes. Foi utilizado o método da difusão em ágar para detectar a atividade antimicrobiana dos extratos frente aos microrganismos *Bacillu smegaterium* (ATCC32), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 9027), *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Corynebacterium xerosis* (ATCC 9125), *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* (ATCC 110), *Micrococcus luteuse* (ATCC 2971) os fungos *Kluyveromyces*

marxianus (ATCC 230), *Rhodotorula rubra* (ATCC 12), *Candida albicans* (ATCC 1023) comparando-a com as dos antibióticos e antifúngicos (Streptomycin®, Tobramycine® e Nistatina®). Resultados positivos foram encontrados para a inibição do crescimento dos microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos e para a *Candida albicans*, uma vez que foi observado que os extratos de romã apresentaram efeito antimicrobiano em todos os microrganismos, obtendo halos de inibição variando em tamanho de 13-26 mm. Os valores de CIM para os extratos da romã variavam entre 30 e > 90 ug/ mL. Os resultados obtidos parecem confirmar o potencial antimicrobiano das variedades da *Punica granatum* indicando que aquelas, ricas em compostos fenólicos e antocianinas, têm maior atividade antibacteriana e antifúngica e isso pode está intimamente correlacionado com a capacidade antioxidante da romã.

Endo et al. (2010) avaliaram a concentração inibitória mínima de extratos da casca da romã sobre cepas de *Candida albicans* (ATCC 10231) e *Candida parapsilosis* (ATCC 22019). Os pesquisadores verificaram que o fracionamento do extrato bruto hidroalcoólico, preparado a partir da casca dos frutos da *Punica granatum*, produziu um composto que apresentou atividade antifúngica frente à *Candida ssp.* Com base em análises espectrais, o composto foi identificado como Punicalagin que apresentou forte atividade sobre *Candida albicans* e *Candida parapsilosis*, com concentração inibitória mínima (CIM) de 3,9 e 1,9 mg/mL, respectivamente. Foi realizada a combinação de punicalagin com o fluconazol e mostrou uma interação sinérgica e a CIM para o fluconazol diminuiu duplamente quando combinado com o extrato. Através de microscopia eletrônica de varredura, foi verificado que as células tratadas com o extrato da *Punica granatum* mostraram uma parede celular espessa, alterações no espaço entre a parede celular e da membrana plasmática, vacúolos, e uma redução do conteúdo citoplasmático.

Dahham et al. (2010) avaliaram pelo método da difusão em agár, a atividade antifúngica e antibacteriana do extrato da casca da romã, do extrato das sementes, suco da fruta inteira sobre bactérias e fungos. Foram utilizadas bactérias de referência como *Bacillus coagullans* (ATCC 3164), *Bacillus cereus* (ATCC 1307), *Bacillus subtilis* (ATCC 6910), *Escherichia coli* (ATCC 732), *Klebsiella pneumonia* (ATCC 7028), *Staphylococcus aureus* (ATCC 7405) e *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 4302). Os fungos utilizados *Aspergillus niger* (ATCC 2196), *Mucorindicus* (ATCC 3318), *Penicillium citrinum* (ATCC 7124), *Rhizopus oryzae* (ATCC 1987) e

Trichoderma reesei (ATCC 3929). O extrato metanólico da casca apresentou a maior atividade antimicrobiana em comparação com outros extratos com um halo de inibição de 23 mm, seguido do suco com um halo de 20 mm e o menor efeito antifúngico foi apresentado pelo extrato da semente com um halo de 8,0 mm. Entre as culturas selecionadas de bactérias e fungos, a maior atividade antibacteriana foi obtida frente *Staphylococcus aureus* e entre os fungos a maior atividade foi observada para *Aspergillus niger*, seguido por *P. citrinum*, *R. oryzae*, *T. reesei* e *M. indicus*.

Höfling et al. (2010) avaliaram o potencial antimicrobiano dos extratos diclorometano e metanólico de várias plantas, dentre elas a *Punica granatum* L., com a concentração variando de 1 a 0,001 mg/ mL, sobre linhagens do gênero *Candida*, através dos testes de Concentração Inibitória Mínima (CIM), utilizando o método da microdiluição em placas. Foram utilizados os microrganismos *Candida albicans* (ATCC 562), *C. dubliniensis* (ATCC 7987), *C. parapsilosis* (ATCC 604), *C. tropicalis* (ATCC 94), *C. guilliermondii* (ATCC 596) , *C. utilis* (ATCC 5609), *C. krusei* (ATCC 573) ,*C. lusitaniae* (ATCC 506), *C. glabrata* (ATCC 507) , *C. rugosa* (ATCC 5012) . O fluconazol foi utilizado como substância controle. A maioria das espécies de *Candida* na avaliação, *in vitro*, apresentou sensibilidade para os referidos extratos da *Punica granatum*, com CIM variando de 0,001 a 0,003mg/ mL. O extrato diclorometano obteve atividade frente a todas as espécies de *Candida* com CIM de 0,001 mg/mL, já com o extrato metanólico as leveduras mostraram resistência *C. utilis* e *C. glabrata*.

Hayouni et al. (2011) realizaram um estudo *in vitro* e *in vivo*, onde investigaram o potencial antimicrobiano e cicatrizante de uma pomada a base de extrato metanólico, extraído da casca da *Punica granatum*. Foi comprovado, *in vitro*, através do método da microdiluição, que o extrato metanólico a 5% inibiu as espécies *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 9027), *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella anatum*, *Salmonella typhimurium*, *Streptococcus pneumoniae*, e os fungos *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Trichopyton rubrum* e *Aspergillus niger*. Entre esses microrganismos, *Trichopytonrubrum* apresentou ser o mais sensível com CIM de 0,124mg/mL, a *Candida albicans* apresentou CIM de 0,5 mg/mL. *In vivo*, foi investigado o potencial de cicatrização da pomada a base de *P. granatum* em porcos. Na parte dorsal dos 12 animais foi realizado um ferimento e após a criação

de feridas, os animais experimentais foram divididos aleatoriamente em grupos, grupo 1 (controle) feridas dos animais não tratados; grupo 2 feridas tratadas topicamente com uma base de pomada simples (placebo); grupo 3 feridas tratadas topicamente com um padrão de referência de 2% creme cetrimida 2% e grupo 4 feridas tratadas topicamente com a pomada do extrato metanólico a partir de cascas de *P. granatum*. A pomada à base de plantas, junto com o padrão e veículo foram aplicadas, o suficiente para cobrir a ferida, uma vez por dia durante dez dias consecutivos. A pomada da *P. granatum* aumentou significativamente a cicatrização da ferida e, o período de epitelização, como avaliadas pela velocidade na força de contração elástica, a bioquímica (aumento da síntese de DNA, colágeno e proteínas) e pelas características histopatológicas.

Em estudo de Abdollahzadeh et al. (2011), foi avaliada a ação do extrato metanólico da casca da *Punica granatum* L. sobre os seguintes microrganismos *Streptococcus mutans* (ATCC 1683), *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Streptococcus salivarius* (ATCC 1448), *Streptococcus sanguinis* (ATCC 1449), *Staphylococcus epidermidis* (ATCC 1114), *Actinomyces viscosus* (ATCC 1202), *Lactobacillus acidophilus* (ATCC 1643) e *Candida albicans* (ATCC 5027). Foram utilizadas três concentrações de extrato metanólico 4mg/mL, 8 mg/mL e 12mg/mL e avaliada, *in vitro*, sua ação antibacteriana e antifúngica. A atividade antibacteriana foi verificada, através do método da difusão em disco onde se incubou durante 20 minutos a 37⁰C as placas Petri. Discos de ciprofloxacina e nistatina serviram como controle positivo e o metanol diluído foi utilizado como controle negativo. Após 24h de incubação, o controle positivo produziu significativamente grandes halos de inibição para todos os microrganismos e o controle negativo não apresentou efeito inibitório considerável. Todas as concentrações apresentaram atividade sobre *S. aureus* e *S. epidermidis*, entretanto nenhuma concentração testada inibiu a *A. viscosus* e *C. albicans*.

Jain e Nafis et al. (2011) avaliaram o extrato aquoso do pericarpo da romã (*Punica granatum* L.) frente a atividade antifúngica, particularmente, *Candida albicans* (ATCC 3017), *Candida glabrata* (ATCC 3019), *Candida parapsilosis* (ATCC 1965) e *Candida tropicalis* (ATCC 184). Posteriormente, foi realizada a análise fitoquímica do extrato bruto para determinar os constituintes ativos responsáveis pela atividade antifúngica. Esta foi testada utilizando o método de difusão em ágar e observou-se que extrato aquoso do pericarpo da *Punica granatum* que inibiu duas

espécies de *Candida* (*C. glabrata* e *C. albicans*), com halos de inibição de crescimento entre 24mm e 37mm. Todas as espécies de *Candida*, exceto *C. tropicalis* foram resistentes para o controle positivo, o cetoconazol. A triagem fitoquímica da folha bruta e extratos aquosos do pericarpo de ambas as plantas revelou a presença de taninos, esteroide e flavonoides.

Além das propriedades antimicrobianas, a romã apresenta diversas outras propriedades, dentre elas a atividade antitumoral e antiangiogênica, as quais foram avaliadas por Oliveira et al. (2010). Os pesquisadores constataram, em estudo *in vitro*, que os extratos etanólicos da folha e do fruto produziram efeito citotóxico sobre células de K-562 e de células do Tumor Ascítico de Ehrlich. Os pesquisadores também inocularam células desse tumor, por via intraperitoneal, em camundongos e administraram os extratos diluídos em solução salina a 5%, por via oral, durante 10 dias. Foi observado que 50 mg dos extratos da folha e do fruto aumentaram a sobrevivência dos camundongos em 44,5% e 64,5%, respectivamente em relação ao grupo controle, e, que também ocorreu uma significativa redução da vascularização da parede abdominal no grupo experimental, sugerindo que a *Punica granatum* L. apresenta potencial atividade antitumoral.

Dessa forma, reforça-se a necessidade de estudos que possam esclarecer a ação antifúngica da *Punica granatum* Linn., nos pacientes submetidos à terapia antineoplásica.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

O presente estudo teve como objetivo avaliar a efetividade do gel de *Punica granatum* Linn. (Romã) na prevenção da candidose oral em pacientes submetidos à radioterapia associada ou não a quimioterapia para tratamento de carcinoma de células escamosas (CCE) na região de cabeça e pescoço, atendidos no ambulatório de Odontologia do Centro de Oncologia Dr. Ulisses Pinto da Fundação Assistencial da Paraíba - FAP no município de Campina Grande/PB, como também, no Hospital Dr. Napoleão Laureano, na cidade de João Pessoa/ PB no período de maio de 2012 a maio de 2013.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar clinicamente a efetividade preventiva antifúngica do gel da romã com a do miconazol;
- Observar as formas clínicas de candidose oral mais comumente encontradas em pacientes submetidos à radioterapia e/ ou quimioterapia;
- Verificar os efeitos adversos destas medicações durante a terapêutica antifúngica.

4 METODOLOGIA

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Foi realizado um estudo longitudinal prospectivo do tipo ensaio clínico, cego-simples utilizando o Miconazol a 2% como substância controle positivo. A técnica empregada foi à observação direta intensiva, por meio de exame físico apropriado realizado por um único examinador previamente calibrado para que não houvesse divergência quanto à interpretação dos aspectos clínicos observados.

4.2 LOCAL

O estudo foi realizado nos ambulatórios de Odontologia do Centro de Oncologia Dr. Ulisses Pinto da Fundação Assistencial da Paraíba – FAP, no município de Campina Grande/PB e no Hospital Dr. Napoleão Laureano, na cidade de João Pessoa/PB, no período de Maio de 2012 a Maio de 2013.

4.3 UNIVERSO E AMOSTRA

O universo foi constituído por todos os pacientes com CCE na região de cabeça e pescoço, submetidos a tratamento radioterápico externo exclusivo ou concomitante ao quimioterápico. A amostra foi composta por 24 pacientes de ambos os sexos, que iniciaram o esquema radioterápico e /ou quimioterápico para tratamento de neoplasias malignas na região de cabeça e pescoço e que não apresentassem os sinais e sintomas da candidose oral. Entretanto, sete pacientes foram perdidos por não comparecerem as consultas semanais ou por não completarem o tratamento antineoplásico, tendo como causa o óbito. Dessa forma, a amostra foi composta por 17 pacientes.

4.3.1 Critérios de Elegibilidade

4.3.1.1 Critérios de Inclusão

Pacientes de ambos os gêneros, maiores de 18 anos de idade submetidos à radioterapia externa para o tratamento de carcinoma de células escamosas (CCE) na região de cabeça e pescoço, com indicação exclusiva, pós-operatória ou concomitante à quimioterapia; pacientes que não estivessem fazendo uso de

nenhum medicamento antifúngico para o tratamento da candidose oral; pacientes com exame micológico negativo.

4.3.1.2 Critérios de Exclusão

Pacientes que fizessem uso de outras medicações antifúngicas ou que estivessem fazendo uso de drogas profiláticas de uso tópico ou qualquer colutório oral que pudesse influenciar no resultado da pesquisa; que não fizeram uso correto da medicação indicada, quebrando o protocolo; pacientes com sinais clínicos de candidose oral na primeira consulta; pacientes com exame micológico positivo; pacientes com Karnofsky Performance Status(KPS) \geq 70 (KARNOFSKY et al., 1951), de acordo com o Quadro 1.

Quadro 1. Escala de Karnofsky para avaliação do estado geral do paciente.

KPS	Condições do Paciente	
100	Normal; sem queixas	Capaz de realizar atividade normal e trabalhar; não requer cuidado especial.
90	Normal; queixas menores	
80	Normal, alguns sintomas e sinais	
70	Cuida-se sozinho, capacitado	Incapaz de trabalhar; capaz de permanecer em casa; cuidados com relação à maioria das necessidades pessoais; precisa de grau variável de assistência de terceiros.
60	Requer assistência ocasional	
50	Assistência considerável, freqüentes cuidados médicos	
40	Incapacitado, requer assistência especial	Incapaz de cuidar-se; requer cuidados equivalentes aos proporcionados por instituição ou hospital; doença em progressão rápida.
30	Incapacitado, hospitalizado	
20	Muito doente, requer assistência permanente	
10	Moribundo	
0	Morto	

Fonte: <http://www.hospicepatients.org/karnofsky.html>

4.3.2 Divisão da Amostra

Após o exame físico intra-oral, os pacientes que não apresentavam aspecto clínico de candidose oral foram alocados em dois grupos descritos abaixo, de acordo com a inclusão cronológica no estudo:

- Grupo 1 (experimental): composto por 11 pacientes que, ao exame físico intra-oral, não apresentaram aspecto clínico da candidose oral. Aos pacientes foi instituído o uso do gel da *Punica granatum* L. a 6,25%, como prevenção da candidose oral. Estes pacientes começaram a utilizar o gel ao iniciar o protocolo de fracionamento da radioterapia associado ou não a quimioterapia e concluído uma semana após o término do esquema da radioterapia.

- Grupo 2 (controle positivo): composto por seis pacientes que, ao exame físico intra-oral, não apresentaram aspecto clínico da candidose oral. Nestes pacientes foi instituído o uso do gel de Miconazol 2%, como prevenção da candidose oral. Semelhante ao grupo anterior, estes utilizaram o gel ao iniciar o protocolo de fracionamento da radioterapia associado ou não a quimioterapia e concluído uma semana após o término do esquema da radioterapia.

4.4 EXPERIMENTO

4.4.1 Elaboração do gel da *Punica granatum* L.

O extrato hidroalcoólico da casca do fruto de *Punica granatum* Linn. (romã) utilizado nesta pesquisa, foi adquirido da Empresa All Chemistry do Brasil Ltda® (ANEXO A). Obtido o extrato, o gel da *Punica granatum* L. foi elaborado na Dilecta Farmácia de Manipulação e Homeopatia®, localizada na cidade de João Pessoa/PB.

O processo de elaboração do gel da *Punica granatum* L. passou pelas seguintes etapas: dispersão do Aristoflex e do Ácido poliacrílico na água destilada sob alta agitação; solubilização do Nipagin na glicerina e acréscimo desta na fase anterior; incorporação do extrato hidroalcoólico da romã; ajuste do pH para 5,0 com trietanolamina e posterior envasamento em bisnagas.

De acordo com Vasconcelos et al., 2003, a não toxicidade desse gel correspondeu a $\frac{1}{4}$ abaixo da DL₅₀.

4.4.2 Composição do gel de *Punica granatum* L.

O gel foi elaborado na concentração de 6,25%, baseando-se nos estudos de Vasconcelos et al. (2003) e Vasconcelos et al. (2006) (Quadro 2), nos quais foram verificados *in vitro* e *in vivo* o potencial antimicrobiano deste frente a *S. mutans*, *S. mitis* e *C. albicans*, em concentrações que variaram de 1:1 a 1:1024.

Quadro 2. Composição do gel de *Punica granatum* L.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO	FUNÇÃO
Acido poliacrilico	0,5%	Polímero formador do gel
Aristoflex AVC	3%	Espessante
Glicerina	50%	Solubilizante
Nipagin	0,1%	Conservante
Extrato hidroalcóolico da romã	6,25%	Ativo principal
Trietanolamina	Qs	Adesivante
Água destilada qsp	100%	Veículo

Fonte: Dilecta Farmácia de Manipulação e Homeopatia ®

4.4.3 Elaboração e composição do Gel de Miconazol

O processo de elaboração do gel do Miconazol passou pelas seguintes técnicas de preparo: pesagem dos componentes; dispersão do Aristoflex® AVC e Ácido Policarbofil na água destilada sob alta agitação; solubilização do Nipagin na glicerina e acréscimo desta mistura a fase anterior; incorporação em glicerina o Miconazol. Ajuste do pH para 5,0 com trietanolamina e posterior envasamento nas bisnagas. A composição do gel de miconazol pode ser observada no Quadro 3.

Quadro 3. Composição do gel Miconazol.

PRODUTO	CONCENTRAÇÃO	FUNÇÃO
Acido poliacrilico	0,5%	Polímero formador do gel
Aristoflex AVC	3%	Espessante
Glicerina	50%	Solubilizante
Nipagin	0,1%	Conservante
Miconazol	2%	Ativo principal
Trietanolamina	Qs	Adesivante
Agua destilada qsp	100%	Veículo

Fonte: Dilecta Farmácia de Manipulação e Homeopatia ®.

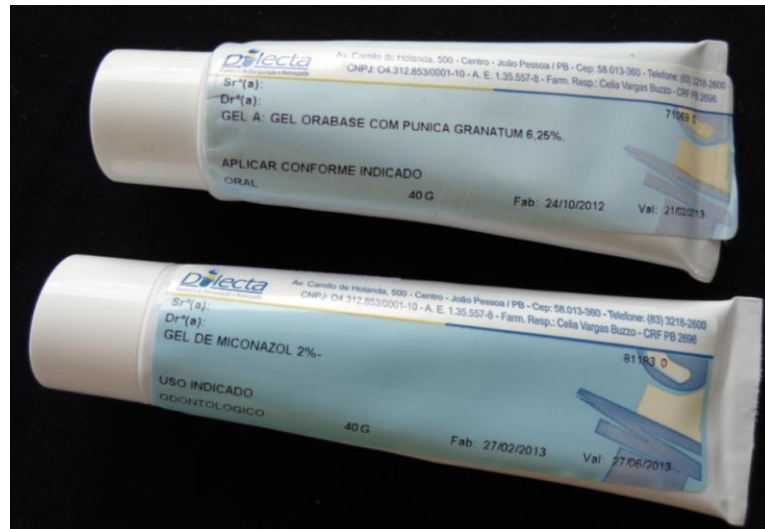
4.4.4 Administração do gel

Para os grupos 1 e 2, foi disponibilizada uma bisnaga de 40g do gel de Romã (Fotografia 1) semanalmente, e o paciente foi instruído a aplicar o mesmo, com o dedo, após a antissepsia das mãos, em toda a mucosa oral, em domicílio, em uma frequência de quatro vezes ao dia, meia hora após a higiene oral, iniciando no primeiro dia do tratamento radioterápico e concluindo uma semana após o término dessa terapia, como forma preventiva.

A medicação foi cedida semanalmente ao paciente, quando este retornava para a avaliação clínica, e o paciente não tinha conhecimento de que medicação estava sendo instituída. A eficácia clínica e terapêutica dos medicamentos foi avaliada através do exame físico intraoral. Os pacientes foram avaliados semanalmente durante todo o tratamento antineoplásico, caso apresentassem sinais e/ou sintomas clínicos de candidose oral, eram submetidos a exame laboratorial mais específico, a cultura, para identificação da espécie do fungo, caso positivo o resultado os mesmos deixariam de participar da pesquisa sendo instituído o protocolo do hospital para o tratamento de candidose oral.

Caso o paciente, durante o tratamento radioterápico, se queixasse de boca seca, xerostomia, a saliva artificial seria instituída. O uso do gel foi indicado quando o paciente iniciasse o tratamento radioterápico, associado ou não ao quimioterápico e finalizasse uma semana após o término do tratamento radioterápico, pois ainda poderiam aparecer complicações da radioterapia neste período. Após 15 dias do

término do tratamento radioterápico o paciente estava liberado e neste momento foram reforçadas as orientações de higiene oral. O paciente, após o término do tratamento antineoplásico retornou para consultas de acompanhamento.



Fotografia 1. Bisnagas contendo os medicamentos utilizados (gel de *Punica granatum* L. e gel de Miconazol)

Fonte: Do próprio autor, 2013.

4.5 MATERIAIS

Foram utilizados os seguintes materiais para a realização dos exames físicos intra e extraorais: máscara, luva, gorro, óculos de proteção, gaze estéril, bandeja clínica, espelho clínico e espátula de madeira descartável.

4.6 COLETA DE DADOS

Os pacientes passaram por procedimentos referentes à coleta de dados no ambulatório de Odontologia do Hospital da FAP e no Hospital Dr. Napoleão Laureano. Os exames foram realizados em consultório odontológico instalado nestes hospitais, e os pacientes que receberam a autorização para iniciar a radioterapia, após a realização do preparo de boca, caso fosse necessário, foram incluídos no estudo. Em seguida, foi preenchida a ficha odontológica (Apêndice A), contendo os dados do paciente, avaliação estomatológica prévia, dados sobre a neoplasia

maligna, terapia proposta, acompanhamento das complicações orais agudas relacionadas ao tratamento antineoplásico e evolução do paciente.

Na primeira consulta, foi realizado o exame laboratorial, para pesquisa de fungos, a fim de confirmar a ausência de candidose oral. Em seguida, foi cedida a medicação, bem como, orientações de uso e orientações de higiene oral durante todo o decorrer do tratamento.

4.6.1 Dados demográficos, hábitos, comorbidades e aspectos relacionados à neoplasia maligna.

Os dados demográficos e os relacionados à neoplasia maligna, como localização, estadiamento (TNM), diagnóstico histopatológico e tratamento proposto, foram coletados, no momento da realização do exame clínico inicial do paciente, obtidos diretamente do prontuário médico.

O aparelho utilizado para realização do tratamento radioterápico foi o Acelerador Linear Primus (Fotografia 2). Este tratamento foi realizado, após a confecção da máscara, para a imobilização personalizada para cada paciente, usando três campos, dois laterais e opostos, para o tratamento do leito tumoral e um campo cervical anterior para o tratamento da região cervical inferior e fossas supraclaviculares, de modo que, os pacientes incluídos neste estudo, receberam radiação na cavidade oral.



Fotografia 2: Aparelho de radioterapia – Acelerador Linear Primus.

Fonte: Do próprio autor

4.6.2 Avaliação Estomatológica

A avaliação estomatológica foi realizada na primeira consulta odontológica, antes do início da radioterapia, sendo realizada neste momento uma avaliação das condições de higiene oral, procedimento este realizado por um único examinador previamente calibrado.

O paciente foi avaliado tendo como base os critérios de Lockhart e Clark (1994), para a verificação da presença de cárie, estado de saúde periodontal e higiene oral, conforme Quadro 4 , sendo também observado se o paciente é portador de prótese, bem como, o tipo utilizado (parcial, total).

Quadro 4. Critérios de avaliação estomatológica.

CONDIÇÃO	ESCORE	DESCRIÇÃO
Cárie	1	Ausência de cáries
	2	Presença de cáries discretas
	3	Cáries óbvias
	4	Cáries extensas generalizadas
	5	Edêntulo
Estado periodontal	1	Gengiva sadia
	2	Gengivite
	3	Perda óssea significativa, mínima mobilidade dentária
	4	Doença avançada, mobilidade dentária generalizada
	5	Edêntulo
Higiene bucal	1	Excelente, sem biofilme ou cálculo visível
	2	Boa, pouco biofilme e sem cálculo
	3	Regular, biofilme moderado e calculo visível
	4	Higiene bucal precária
	5	Edentulo

Fonte: Lockhart e Clark (1994)

O exame físico intra e extraoral foram realizados semanalmente, durante todo o período de tratamento antineoplásico. Durante este exame, foi avaliada a resposta da medicação instituída.

Os pacientes foram orientados a realizar uma boa higiene oral, recomendando-se o uso de escovas macias; foi desaconselhado o uso de cremes

dentais mentolados ou de sabores ácidos, sugerindo-se a utilização de cremes dentais infantis de sabores neutros e suaves, considerando, todavia, a tolerância do paciente; foram advertidos para a absoluta restrição a qualquer antisséptico oral, evitando interferência nos resultados. E também foi orientada a correta higiene da língua, através de escova e/ou limpadores linguais, bem como da prótese dentária, caso o paciente fizesse uso.

4.6.3 Exame laboratorial

A coleta do material da cavidade oral foi realizada na superfície dorsal da língua (Fotografia 3a), que de acordo com Neville et al. (2009) e Koc e Aktas (2003) este é um dos sítios orais mais acometidos pela infecção.

Para confirmar a ausência de candidose oral, foi realizada a pesquisa para fungos, exame direto. Para este, foram utilizados swabs estéreis, lâmina para microscopia e suporte para transporte das lâminas (Fotografia 3b). Caso o exame apresentar-se negativo, os pacientes eram incluídos no estudo. No decorrer do tratamento, caso os pacientes desenvolvessem alterações clínicas sugestivas de candidose oral, os mesmos seriam excluídos do estudo e instituído o tratamento preconizado pelo hospital, uma vez que, o diagnóstico desta infecção adotado no presente estudo foi estabelecido de acordo com as evidências clínicas, ou seja, através da presença dos sinais e sintomas que, em conjunto com a história médica, confirmaria a candidose oral (MARSH; MARTIN, 2005; FARAH; LYNCH; McCULLOUGH, 2010).



Fotografia 3a



Fotografia 3b

Fotografia 3a : Coleta do material na cavidade oral

Fotografia 3b: Material utilizado na o exame direto.

Fonte: Do próprio autor

Os exames laboratoriais dos pacientes atendidos no Hospital Fundação Assistencial da Paraíba (FAP) foram realizados no Laboratório Diagnose®, localizado no município de Campina Grande- PB. Para os pacientes atendidos no Hospital Dr. Napoleão Laureano, os exames foram realizados no Laboratório Marluce Vasconcelos®, localizado na cidade de João Pessoa-PB.

4.6.4 Outras Complicações Orais Agudas Radioinduzidas

O diagnóstico da candidose foi realizado com base nas características clínicas e no exame micológico. A xerostomia foi considerada mediante queixas e evidência clínica de boca seca. A disgeusia foi avaliada subjetivamente, pela impressão clínica e queixas dos pacientes (GONÇALVES, 2001; CARDOSO et al., 2005; SANTOS et al. 2010). A mucosite oral radioinduzida também foi avaliada, seguindo a escala de gradação da mucosite oral de acordo com a toxicidade oral (Quadro 5). Além dessas alterações, foi avaliada a presença de infecções virais e bacterianas.

Quadro 5. Gradação da mucosite oral de acordo com a toxicidade oral (OMS).

GRAUS	ALTERAÇÕES
0	Nenhuma
1	Eritema, lesões assintomáticas.
2	Eritema, úlceras, dor leve e possibilidade de alimentação sólida.
3	Eritema, úlceras, dor intensa e alimentação somente líquida.
4	Úlceras confluentes, dor severa e pacientes com suporte enteral ou parenteral.

Fonte: Parulekar et al. (1998).

4.7 POSICIONAMENTO ÉTICO

O projeto foi encaminhado ao Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Estadual da Paraíba e aprovado sob o CAAE: 0006.0.133.000-12 (Anexo B). Os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (apêndice B) autorizando a sua participação, segundo a Resolução nº196/96 do Ministério da Saúde que regulamenta pesquisas com seres humanos (BRASIL, 1996).

Como mencionado no termo de consentimento livre e esclarecido (apêndice B), esta pesquisa não trouxe riscos para o paciente. De acordo com a Portaria nº 971, de 03 de maio de 2006, a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS, essa política traz, dentre outras, a inclusão das plantas medicinais e fitoterapia no SUS, bem como, a elaboração da Relação Nacional de Plantas Medicinais e de Fitoterápicos (RENAFITO), dentre as diversas plantas a *Punica granatum* Linn. está incluída.

4.8 ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram registrados na forma de banco de dados do programa de informática SPSS *Statistics* para *Windows*, versão 20.0, e analisados por meio de estatística descritiva e inferencial bivariada. Para os procedimentos descritivos,

foram apresentados os dados absolutos e relativos (frequências e porcentagens), e medidas de tendência central (média e mediana) e variabilidade (desvio-padrão e valores mínimo e máximo). Os procedimentos de inferência estatística, por sua vez, foram realizados com base em estatística não paramétrica por meio do teste Qui-Quadrado e cálculo da correção continuada de Yates, que identifica a associação entre variáveis qualitativas. Ressalta-se que, para a interpretação das informações, foi adotado um intervalo de confiança de 95%, e nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

5. RESULTADOS

5.1. Caracterização da amostra

Participaram desta pesquisa 17 pacientes portadores de carcinoma de células escamosas localizados na região de cabeça e pescoço, os quais foram divididos em dois grupos: Grupo 1 (64,7%) e grupo 2 (35,3%). De forma geral, a maioria era do sexo masculino (82,4%), com média de idade de 60,7 anos (DP=11,1), variando dos 38 aos 77 anos de idade, e apresentando as etnias: branca (23,5%), negra (11,8%) e parda (64,7%). Considerando que os objetivos desta pesquisa estão voltados para a comparação entre os dois grupos, os dados serão apresentados em função dos grupos controle e experimental.

Em relação ao grupo 1 (experimental), verificou-se que a maioria dos participantes era do sexo masculino; possuía idade média de 62,3 anos (DP=9,6); apresentava a cor parda e profissão de agricultor; pertencia, em proporções equivalentes aos estados civis de solteiros (23,5%) e casados (23,5%) e escolaridade até o ensino fundamental incompleto. Em perspectiva semelhante, quanto ao grupo 2 (controle positivo), observou-se que a maioria também era do sexo masculino, possuía idade média de 57,8 anos, apresentava, em sua maioria, a cor parda e a profissão de agricultor, o estado civil casado e escolaridade até o ensino fundamental incompleto. Estas informações estão discriminadas na Tabela 1 e representadas no Gráfico 1.

Tabela 1: Apresentação dos dados sócio demográficos dos pacientes em função dos grupos.

Variáveis	Respostas	Grupo 1		Grupo 2	
		f	%	f	%
Gênero	Masculino	9	52,9	5	29,4
	Feminino	2	11,8	1	5,9
Cor	Branca	4	23,5	0	0,0
	Negra	0	0,0	2	11,8
	Parda	7	41,2	4	23,5
Profissão	Agricultor	7	41,2	3	17,6
	Barbeiro	1	5,9	0	0,0
	Comerciante	0	0,0	1	5,9
	Do lar	1	5,9	1	5,9
	Pedreiro	1	5,9	1	5,9
	Pintor	1	5,9	0	0,0
Estado Civil	Solteiro	4	23,5	2	11,8
	Casado	4	23,5	3	17,6
	Viúvo	0	0,0	1	5,9
	Divorciado	3	17,6	0	0,0
Escolaridade	< Fund. menor	11	64,7	5	29,4
	> Fund. maior	0	0,0	1	5,9

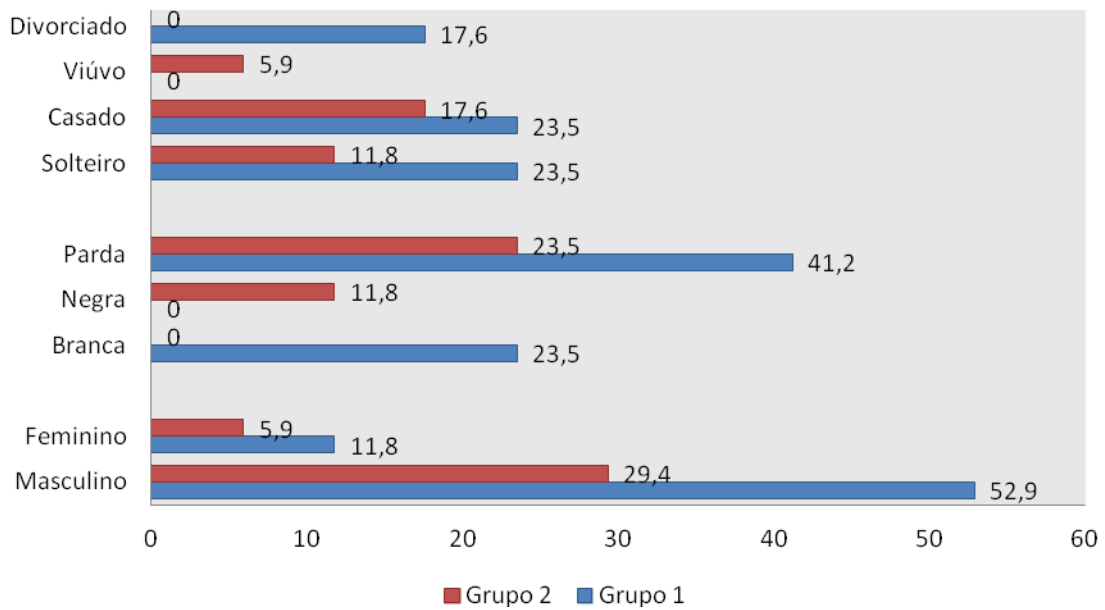


Gráfico 1: Apresentação dos dados sócio demográficos dos pacientes em função dos grupos.

Os hábitos de etilismo e tabagismo também foram contemplados nesta pesquisa, e as análises descritivas demonstraram que tais hábitos estiveram presentes de forma predominante em ambos os grupos (experimental e controle positivo), segundo percentuais apresentados na Tabela 2 e ilustrados no gráfico 2.

Na sequência, os pacientes foram avaliados quanto a presença de comorbidades e em qual tipo. Verificou-se que no grupo 1, a maioria dos pacientes apresentaram comorbidade, sendo, em sua maior parte, a hipertensão, contrapondo-se ao grupo 2, que não teve predomínio de comorbidades. Em relação ao estado geral dos pacientes, seguindo o Karnofsky Performance Status (KARNOFSKY et al., 1951), foram observadas avaliações de 70 a 90 pontos em ambos os grupos, sendo predominante, também em ambos os casos, a avaliação de 80 pontos.

Quanto à caracterização dos hábitos dos pacientes, no que concerne a frequência de escovação, observou-se que os pacientes do grupo 1 apresentavam escovação em percentuais equivalentes de duas e de três vezes por dia, ao passo que a maioria dos pacientes do grupo 2 apresenta escovação diária de três vezes.

Tabela 2: Avaliação de hábitos e estado geral dos pacientes em função dos grupos.

Variáveis	Respostas	Grupo 1		Grupo 2	
		f	%	f	%
Tabagista	Sim	10	58,8	6	35,3
	Não	1	5,9	0	0,0
Etilista	Sim	7	41,2	6	35,3
	Não	4	23,5	0	0,0
Apresenta comorbidade	Sim	7	41,2	2	11,8
	Não	4	23,5	4	23,5
Tipo de comorbidade	Ausente	4	23,5	4	23,5
	Asma	0	0,0	1	5,9
	Diabetes	1	5,9	0	0,0
	Hipertensão(HÁ)	5	29,4	1	5,9
	HÁ/ Diabetes	1	5,9	0	0,0
KPS	70,0	3	17,6	2	11,8
	80,0	6	35,3	4	23,5
	90,0	2	11,8	0	0,0
Frequência da escovação	Duas vezes	5	29,4	2	11,8
	Três vezes	5	29,4	3	17,6
	Mais de três vezes	1	5,9	1	5,9

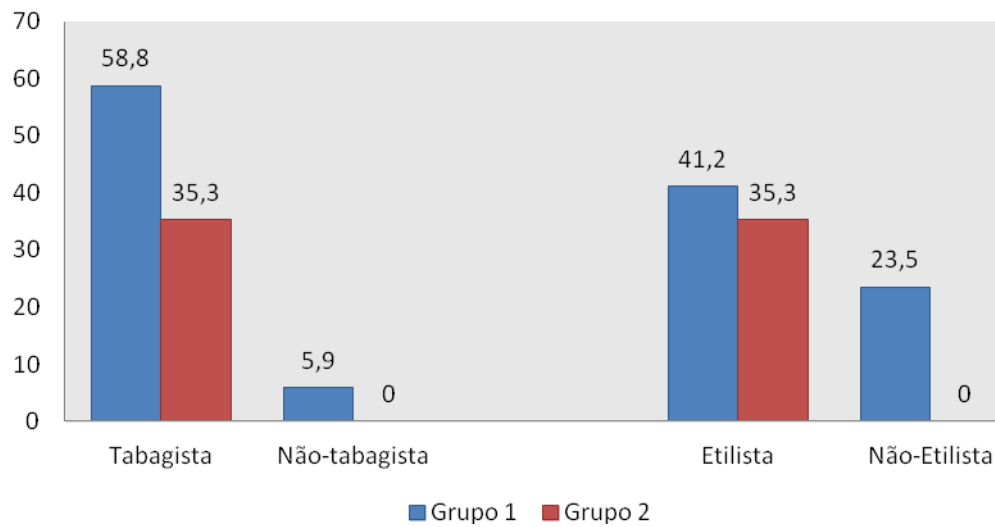


Gráfico 2: Avaliação do tabagismo e etilismo nos grupos experimental e controle positivo.

5.2 Avaliação da apresentação de cáries, estado periodontal e higiene oral de pacientes dos grupos experimental e controle positivo.

A avaliação da saúde oral dos pacientes foi investigada quanto à presença de cáries nos grupos de interesse para a pesquisa. Em ambos os grupos experimental e controle positivo, foi observado que a maioria dos pacientes era edêntulo, de forma que na avaliação do estado periodontal e higiene oral esta mesma característica se mostrou predominante (edêntulo em 29,4% e 23,5% dos pacientes nos grupos 1 e 2, respectivamente), segundo informações representadas no gráfico 3.

Estes dados foram submetidos ao teste Qui-Quadrado, que confirmou as informações apresentadas nas estatísticas descritivas, que não existem diferenças entre os grupos (Tabela 3).

Tabela 3: Avaliação da apresentação de cáries, estado periodontal e higiene oral em função dos grupos.

Variáveis	Respostas	Grupo 1		Grupo 2	
		f	%	f	%
Cáries	Ausência de cáries	1	5,9	1	5,9
	Cáries discretas	4	23,5	1	5,9
	Cáries óbvias	1	5,9	0	0,0
	Edêntulo	5	29,4	4	23,5
	χ^2 (p)	1,57 (0,66)*			
Estado periodontal	Gengiva sadia	2	11,8	1	5,9
	Gengivite	2	11,8	1	5,9
	Perda óssea significativa	2	11,8	0	0,0
	Edêntulo	5	29,4	4	23,5
	χ^2 (p)	1,43 (0,69)*			
Higiene oral	Boa	2	11,8	1	5,9
	Regular	2	11,8	1	5,9
	Precária	2	11,8	0	0,0
	Edêntulo	5	29,4	4	23,5
	χ^2 (p)	1,43 (0,69)*			

Legenda: * Considerando que mais de 25,0% das células apresentaram frequência inferior a 5 participantes, recomenda-se a replicação deste cruzamento com um maior efetivo amostral, com vistas a não incorrer no erro do tipo II.

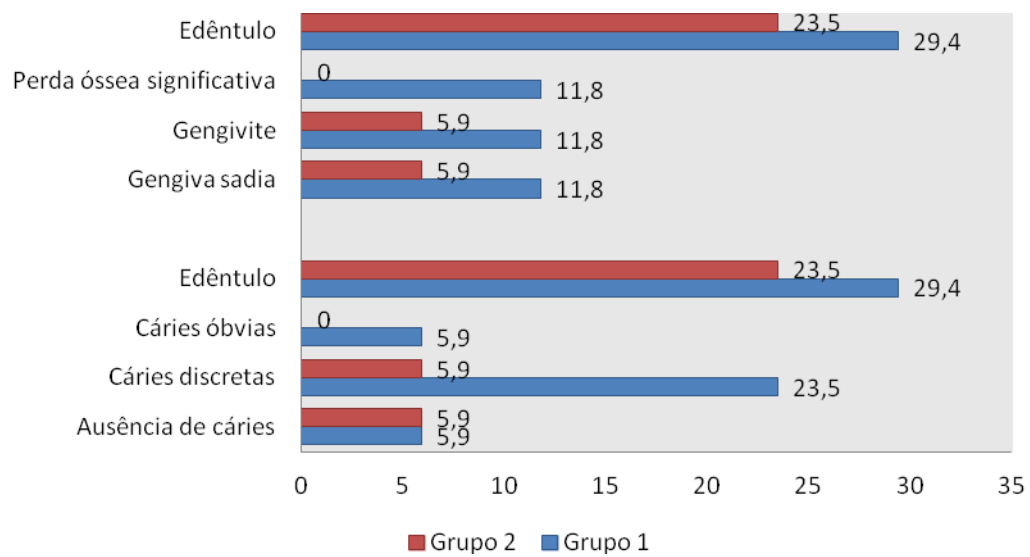


Gráfico 3: Avaliação da apresentação de cáries e estado periodontal em função dos grupos.

O uso e tipo de prótese utilizada pelos pacientes, assim como o fato de ter realizado intervenção odontológica prévia, foram contemplados dentre as variáveis desta pesquisa. Em relação ao uso de prótese, verificou-se que a maioria dos pacientes do grupo 1 não o fazia, em detrimento do predomínio dos pacientes do grupo 2, que faziam uso da prótese. Dentre aqueles que faziam uso, observou-se que, no grupo 1, a maioria usava o tipo parcial, ao passo que no grupo 2 foram observados percentuais equivalentes de pacientes utilizando o tipo total e o tipo parcial, segundo informações detalhadas na Tabela 4.

Estes resultados foram avaliados segundo o teste Qui-Quadrado, sendo utilizada a correlação de Yates nas Tabelas 2x2. As significâncias encontradas foram superiores a 0,05, sugerindo que não existem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.

Ainda na Tabela 4 foi avaliada a realização de intervenção odontológica prévia. Os resultados foram equivalentes em ambos os grupos. Isto é, verificou-se que a maioria dos pacientes havia se submetido a intervenção odontológica prévia, não sendo encontradas, portanto, diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, segundo informações fornecidas pelo teste Qui-Quadrado, com correção de Yates (Tabela 4 e gráfico 4).

Tabela 4: Avaliação do uso de prótese, seu tipo e intervenção odontológica prévia em função dos grupos.

Variáveis	Respostas	Grupo 1		Grupo 2	
		f	%	f	%
Uso de prótese	Sim	2	11,8	4	23,5
	Não	9	52,9	2	11,8
	χ^2 (p)**	2,15 (0,14)			
Tipo de prótese	Total	1	5,9	2	11,8
	Parcial	2	11,8	2	11,8
	Nenhuma	8	47,1	2	11,8
χ^2 (p)	2,69 (0,26)*				
Intervenção odontológica prévia	Sim	10	58,8	5	29,4
	Não	1	5,9	1	5,9
	χ^2 (p)**	0,00 (1,00)			

Legenda: * Considerando que mais de 25,0% das células apresentaram frequência inferior a 5 participantes, recomenda-se a replicação deste cruzamento com um maior efetivo amostral, com vistas a não incorrer no erro do tipo II; ** Correção continuada de Yates, computada para Tabelas 2x2.

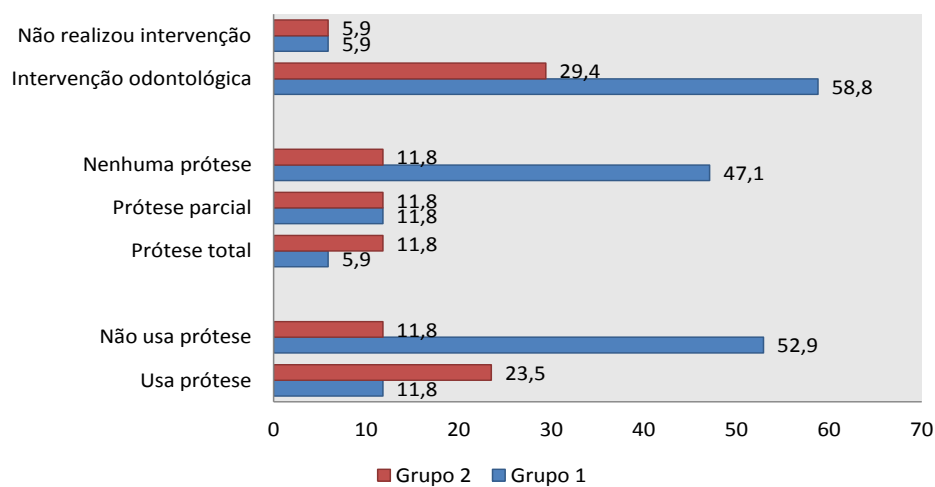


Gráfico 4: Avaliação do uso de prótese, seu tipo e intervenção odontológica prévia em função dos grupos.

5.3 Avaliação da localização do tumor, diagnóstico e tratamento dos pacientes

Em relação à localização do tumor, verificou-se, que no grupo experimental (grupo 1), os sítios mais predominantes foram primeiramente a língua, e na sequência, a orofaringe, ao passo que no grupo controle positivo (grupo 2), as localizações anatômicas com maior percentual foram, primeiramente, a orofaringe, e na sequência, o assoalho oral. Estes dados foram submetidos ao teste Qui-Quadrado, que não apontou para associações estatisticamente significativas. Estas informações estão apresentadas na Tabela 5, e ilustradas no gráfico 5.

Tabela 5: Avaliação da localização do tumor nos grupos.

Variáveis	Respostas	Grupo 1		Grupo 2	
		f	%	f	%
Localização do tumor	Assoalho bucal	0	0,0	2	11,8
	Cervical	1	5,9	0	0,0
	Laringe	0	0,0	1	5,9
	Língua	5	29,4	0	0,0
	Orofaringe	3	17,6	3	17,6
	Palato mole	1	5,9	0	0,0
	Parótida	1	5,9	0	0,0
	χ^2 (p)	10,43 (0,10)*			

Legenda: * Considerando que mais de 25,0% das células apresentaram frequência inferior a 5 participantes, recomenda-se a replicação deste cruzamento com um maior efetivo amostral, com vistas a não incorrer no erro do tipo II.

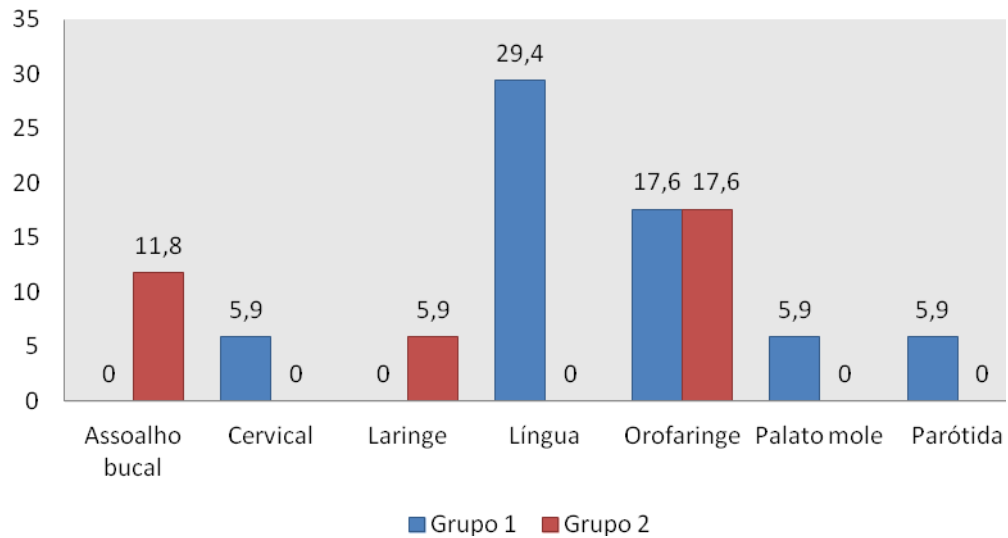


Gráfico 5: Avaliação da localização do tumor nos grupos de pesquisa.

Em relação ao diagnóstico histopatológico, verificou-se que tanto no grupo experimental (grupo 1), quanto no grupo controle positivo (grupo 2), a maior parte dos pacientes apresentou carcinoma espinocelular moderadamente diferenciado. Desta forma, os dados inferenciais fornecidos pelo teste Qui-Quadrado não apontaram para diferenças estatisticamente significativas entre os grupos (Tabela 6).

Tabela 6: Avaliação do diagnóstico histopatológico, tratamento e fracionamento proposto nos grupos.

Variáveis	Respostas	Grupo 1		Grupo 2	
		f	%	f	%
Diagnóstico histopatológico – Carcinoma espinocelular	Bem diferenciado	2	11,8	2	11,8
	Moderad. diferenciado	6	35,3	4	23,5
	Pouco diferenciado	3	17,6	0	0,0
	χ^2 (p)	2,11 (0,34)*			
Tratamento proposto	Radioterapia exclusiva	4	23,5	0	0,0
	Radio/quimioterapia	7	41,2	6	35,3
	χ^2 (p)**	1,19 (0,27)*			
Fracionamento	1,80 (Gy)	6	35,3	6	35,3
	2,00 (Gy)	5	29,4	0	0,0
	χ^2 (p)**	1,98 (0,15)			

Legenda: * Considerando que mais de 25,0% das células apresentaram frequência inferior a 5 participantes, recomenda-se a replicação deste cruzamento com um maior efetivo amostral, com vistas a não incorrer no erro do tipo II; ** Correção continuada de Yates, computada para Tabelas 2x2.

Quanto ao tratamento e fracionamento proposto, segundo antecipa a Tabela 6, tais quais os resultados anteriores, verificou-se que a maior parte dos pacientes está se submetendo a radioterapia e quimioterapia, sob o fracionamento de 1,80 Gy. Estes resultados foram encontrados tanto no grupo experimental, quanto no controle. Os dados inferenciais também não apontaram para diferenças estatisticamente significativas entre os grupos (ver gráfico 6).

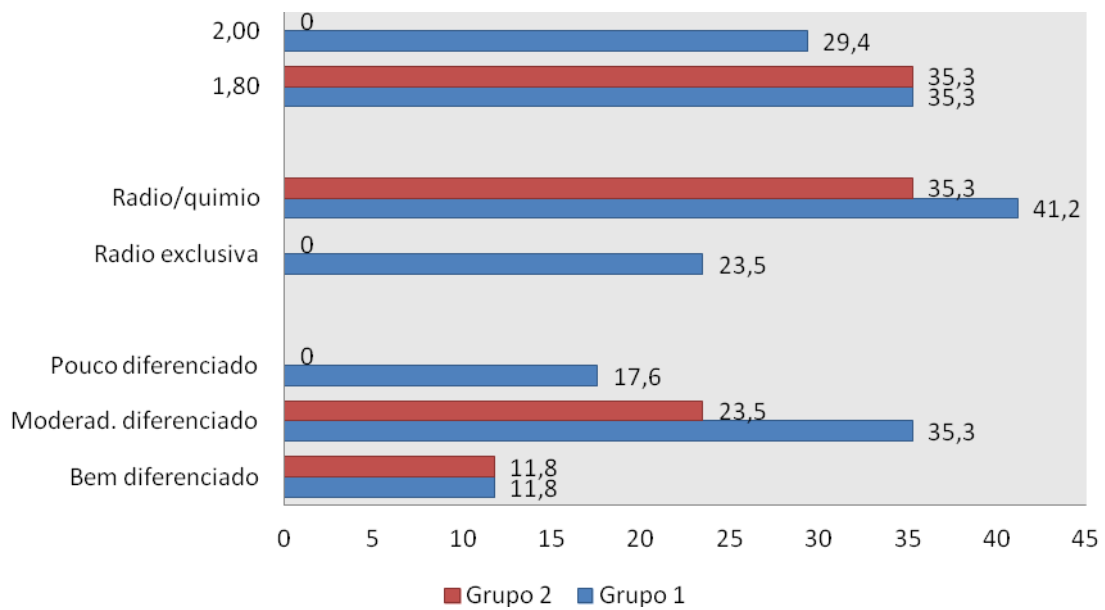


Gráfico 6: Avaliação do diagnóstico histopatológico, tratamento e fracionamento proposto nos grupos.

5.4. Avaliação da mucosite, disgeusia, candidose e xerostomia em função do grupo de pesquisa

Com o escopo de avaliar o surgimento da mucosite, disgeusia, candidose e xerostomia ao longo do tratamento, os dados foram submetidos ao teste Qui-Quadrado. Em relação à mucosite, verificou-se que esta se mostrou presente no grupo 1 (experimental) em 47,1% dos casos e apresentou percentuais equivalentes de surgimento e não surgimento do grupo 2 (controle positivo).

Quanto à disgeusia, constatou-se o seu surgimento na maior parte dos pacientes tanto no grupo 1, quanto no grupo 2. Para a xerostomia, verificou-se o seu surgimento na maior parte dos casos em ambos os grupos (experimental e controle positivo).

Por fim, em relação à candidose oral, verificou-se que não apareceu na maioria dos pacientes do grupo 1, que utilizaram o gel da *Punica granatum* L., e quando surgiu apresentou-se na forma de candidose pseudomembranosa. Já no grupo 2 nenhum paciente desenvolveu a candidose ao longo do tratamento radioterápico.

Segundo antecipam os dados descritivos, os valores inferenciais (teste de Qui-Quadrado com correção de Yates) não apontaram para diferenças entre os

grupos quanto ao surgimento da mucosite, disgeusia, candidose e xerostomia, de forma que não se pode afirmar que pertencer ao grupo experimental ou controle positivo implicará em ausência destas complicações orais (ver dados descritivos e inferenciais apresentados na Tabela 7 e ilustrados no gráfico 7).

Tabela 7: Avaliação do aparecimento da mucosite, disgeusia, candidose e xerostomia ao longo do tratamento em função dos grupos.

Variáveis	Respostas	Grupo 1		Grupo 2	
		f	%	f	%
Mucosite	Apareceu	8	47,1	3	17,6
	Não apareceu	3	17,6	3	17,6
	χ^2 (p)**	0,16 (0,68)*			
Disgeusia	Apareceu	7	41,2	4	23,5
	Não apareceu	4	23,5	2	11,8
	χ^2 (p)**	0,00 (1,00)*			
Candidose oral	Apareceu	4	23,5	0	0,0
	Não apareceu	7	41,2	6	35,3
	χ^2 (p)**	1,19 (0,27)*			
Xerostomia	Apareceu	6	35,3	4	23,5
	Não apareceu	5	29,4	2	11,8
	χ^2 (p)**	0,00 (1,00)*			

Legenda: * Considerando que mais de 25,0% das células apresentaram frequência inferior a 5 participantes, recomenda-se a replicação deste cruzamento com um maior efetivo amostral, com vistas a não incorrer no erro do tipo II; ** Correção continuada de Yates, computada para Tabelas 2x2.

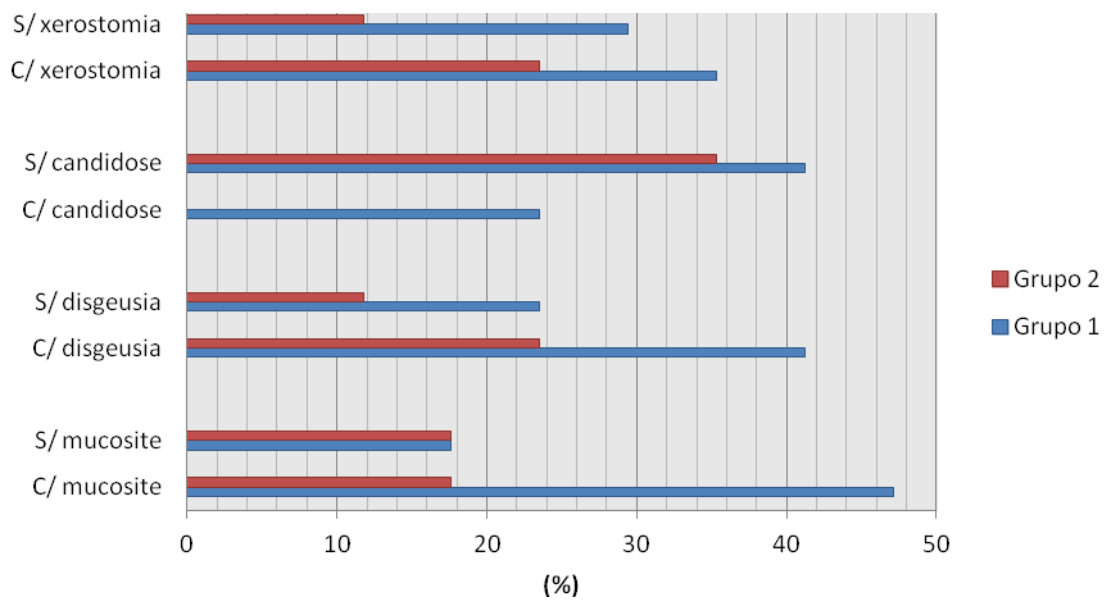


Gráfico 7: Avaliação do aparecimento da mucosite, disgeusia, candidose e xerostomia ao longo do tratamento em função do grupo.

Objetivou-se também nesse estudo, avaliar a dose de radiação em função do surgimento das características orais nos grupos experimental e controle. Inicialmente, em relação ao grupo 1 (experimental), verificou-se que a dose média de radiação em que ocorreram o surgimento da mucosite, disgeusia, candidose e xerostomia foram aquelas até 4750 cGy. Ao passo que, nos pacientes em que ela não apareceu, as doses médias foram superiores a 5000 cGy, segundo dados apresentados na Tabela 8 e Quadro 6. Entretanto, no grupo 2 (controle positivo), verificou-se que a dose foi constante em todos os casos, igual a 4000 cGy (gráfico 8).

Tabela 8: Avaliação da dosagem da radiação em função do aparecimento da mucosite, disgeusia, candidose e xerostomia ao longo do tratamento no grupo experimental e no grupo controle positivo.

Variáveis	Respostas	Grupo 1		Grupo 2	
		Dose média (cGy)	Mín - Máx	Dose média* (cGy)	Mín – Máx*
Mucosite	Apareceu	4500	4400-7000	4000	
	Não apareceu	6000	5000-7000		
Disgeusia	Apareceu	4500	4400-7000	4000	
	Não apareceu	5500	4500-7000		
Candidose oral	Apareceu	4750	4400-6000	4000	
	Não apareceu	5000	4400-7000		
Xerostomia	Apareceu	4750	4400-6000	4000	
	Não apareceu	5000	4400-7000		

Legenda: * No grupo 2, a dose foi constante dentre todos os pacientes.

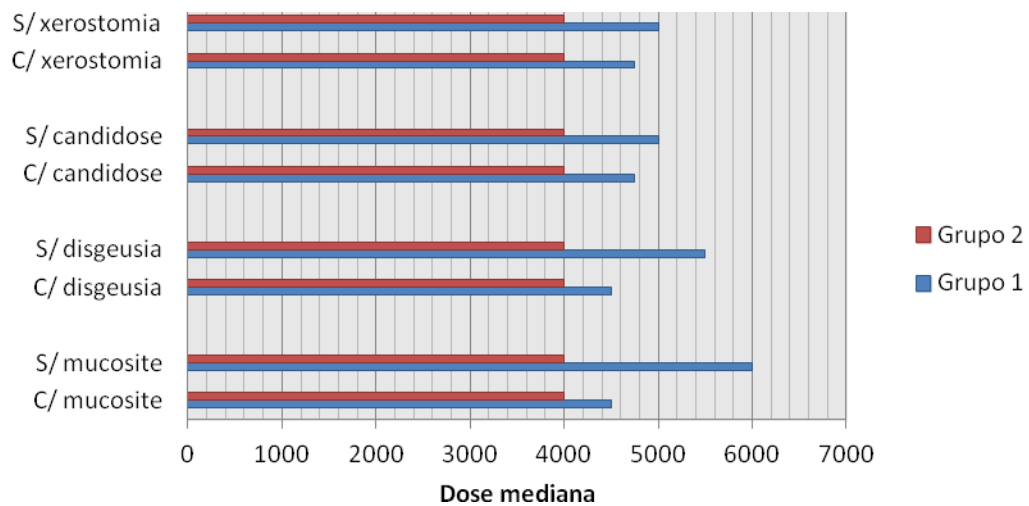


Gráfico 8: Avaliação da dosagem de radiação em função do aparecimento da mucosite, disgeusia, candidose e xerostomia ao longo do tratamento no grupo experimental e no grupo controle positivo.

Quadro 6 : Distribuição dos pacientes do grupo 1 quanto à dosagem de radiação e surgimento da candidose e mucosite.

SUJEITO	SEMANA/ CANDIDOSE	SEMANA/ MUCOSITE	FRACIONAMENTO (cGY)	DOSE TOTAL (cGY)
1	-	2 ^a	180	6400
2	8 ^a	3 ^a	180	6000
3	2 ^a	-	200	5000
4	7 ^a	3 ^a	180	4500
5	-	2 ^a	200	4500
6	-	-	200	6000
7	-	3 ^a	180	7000
8	-	7 ^a	180	4500
9	-	9 ^a	200	7000
10	-	3 ^a	180	5000
11	4 ^a	3 ^a	180	6000

5.5 Relação entre idade dos participantes e surgimento da mucosite e candidose

Foi realizada avaliação da idade em função do aparecimento da mucosite e candidose nos dois grupos de pesquisa. Inicialmente, no grupo experimental, verificou-se que a idade mediana dos que apresentaram mucosite foi maior (Mediana = 67,0) do que aqueles sem mucosite (Mediana = 59,0). Em relação ao grupo 2, os mesmos resultados foram observados: a idade mediana foi mais elevada dentre aqueles que apresentaram mucosite ao longo do tratamento (Tabela 9).

Para a candidose oral, observou-se que, no grupo 1, a idade mediana foi mais elevada dentre os participantes que não apresentaram mucosite ao longo do tratamento. Para o grupo 2, considerando que nenhum paciente apresentou candidose, não foi possível a comparação entre os grupos (gráfico 9).

Tabela 9: Avaliação da idade dos participantes em função do aparecimento da mucosite e candidose no grupo experimental e no grupo controle positivo.

Variáveis	Respostas	Grupo 1		Grupo 2	
		Idade mediana	Mín - Máx	Idade mediana	Mín - Máx
Mucosite	Apareceu	67,0	43,0 – 77,0	68,0	47,0 – 73,0
	Não apareceu	59,0	56,0 – 60,0	53,0	38,0 – 68,0
Candidose oral	Apareceu	62,5	43,0 – 77,0	-	-
	Não apareceu	65,0	52,0 – 71,0	60,5	38,0 – 73,0

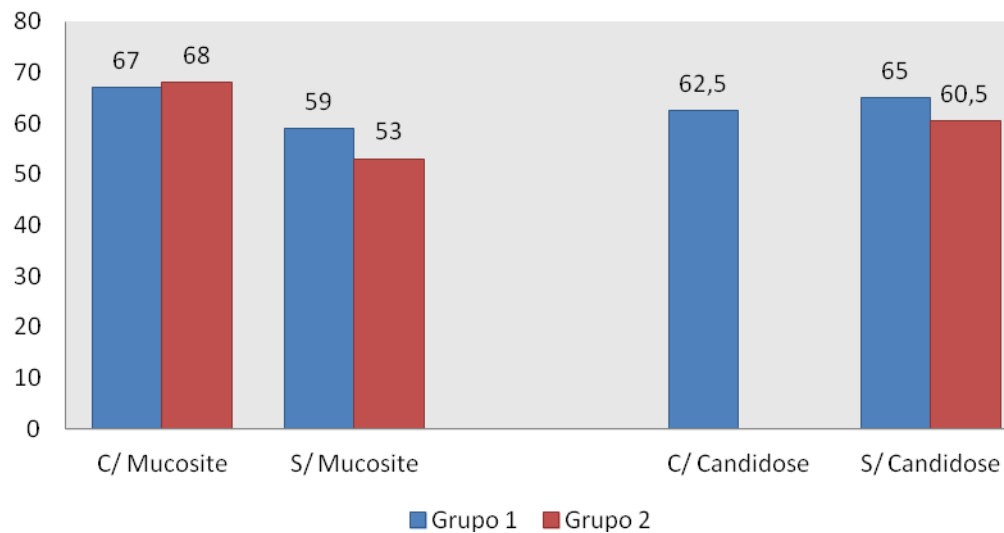


Gráfico 9: Avaliação da idade dos participantes em função do aparecimento da mucosite e candidose no grupo experimental e no grupo controle positivo.

5.6 Relação entre higiene oral e surgimento da mucosite e candidose

A higiene oral também foi confrontada em função do surgimento da mucosite e candidose. Considerando o efetivo amostral, a higiene oral dos participantes foi classificada em duas situações: (a) higiene de boa a regular e (b) de precária a edêntulo. Tanto no grupo 1 quanto no grupo 2, observou-se que a mucosite surgiu em percentual mais elevado nos pacientes que apresentavam uma higiene precária ou eram edêntulos (Tabela 10).

Quanto à candidose, especificamente no grupo 1, verificou-se que a maior parte dos participantes não apresentaram candidose e possuíam uma higiene precária ou eram edêntulos (gráfico 10). Em relação ao grupo 2, em decorrência do não aparecimento da candidose neste grupo, não foram realizadas comparações entre os grupos, conforme está apresentado na Tabela 10 e ilustrado no gráfico 11.

Tabela 10: Avaliação da higiene bucal dos participantes em função do aparecimento da mucosite e candidose no grupo experimental e no grupo controle positivo.

Variáveis	Respostas	Grupo 1		Grupo 2	
		De boa à regular (%)	Precária / edêntulo (%)	De boa à regular (%)	Precária / edêntulo (%)
Mucosite	Apareceu	18,2	54,5	0,0	50,0
	Não apareceu	18,2	9,1	33,3	16,7
	χ^2 (p)**	0,33 (0,56)*		0,75 (0,38)	
Candidose oral	Apareceu	9,1	27,3	-	-
	Não apareceu	27,3	36,4	33,3	66,7
	χ^2 (p)**	0,00 (1,00)*		-	

Legenda: * Considerando que mais de 25,0% das células apresentaram frequência inferior a 5 participantes, recomenda-se a replicação deste cruzamento com um maior efetivo amostral, com vistas a não incorrer no erro do tipo II; ** Correção continuada de Yates, computada para Tabelas 2x2.

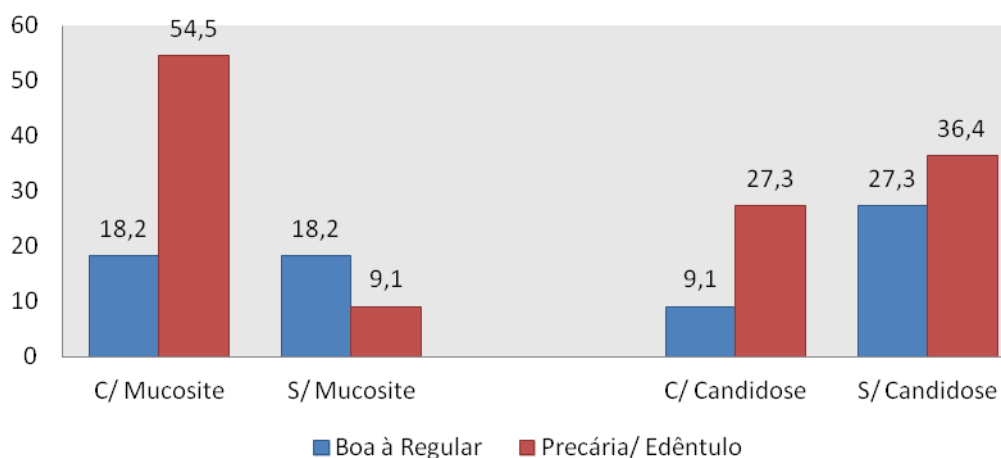


Gráfico 10: Avaliação da higiene bucal dos participantes em função do aparecimento da mucosite e candidose no grupo experimental.

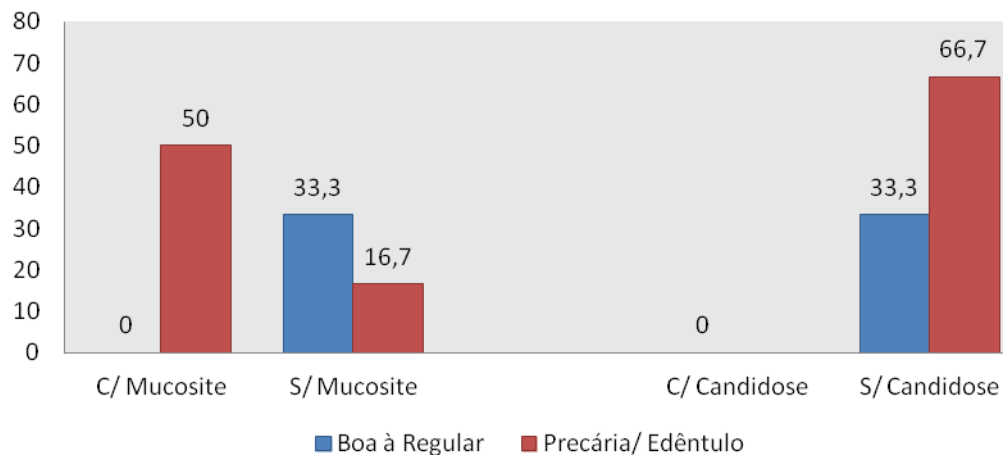


Gráfico 11: Avaliação da higiene bucal dos participantes em função do aparecimento da mucosite e candidose no grupo controle positivo.

6 DISCUSSAO

O carcinoma de células escamosas (CCE) é uma neoplasia maligna com origem no epitélio de revestimento, sendo responsável por cerca de 95% das lesões malignas na região oral (BRENER;JEUNON; BARBOSA, 2007; ALVARENGA et al., 2008 ; NEVILLE et al. 2009; BRASIL, 2013b).

No presente estudo, foi observado que a maioria da amostra correspondeu ao sexo masculino, corroborando com Neville et al. (2009), Ramirez- Amador et al.(1997); Costa et al. (2002); Koc; Aktas (2003); Brener;Jeunon; Barbosa (2007); Paiva et al. (2007); Alvarenga et al.(2008); Almeida et al. (2009); Deng et al. (2010); Nicolatou-Galitis et al. (2011). Em relação à faixa etária, os pacientes possuíam idade média de 60,7 anos, resultados semelhantes foram relatados por Koc e Aktas (2003); Alvarenga et al. (2008); Almeida et al. (2009); Deng et al. (2010). Além disso, adotando a classificação do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), houve predominância da raça parda, discordando com Alvarenga et al. (2008) que verificaram que aproximadamente 90% dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço possuíam cor da pele branca e indo de encontro com Gervásio et al. (2001), em que houve predomínio de negros (33,5%), entretanto, tais discordâncias podem ser explicadas pela localização em que os estudos foram realizados, através da predominância da raça em cada região do país.

Apesar da etiologia do câncer oral ser multifatorial e ocorrer em diversas etapas, o tabagismo e etilismo são considerados os principais fatores de risco, dependendo do tipo de fumo e de bebida alcoólica, assim como, da frequência e duração do hábito este risco é aumentado quando há associação desses dois fatores (SOUZA JÚNIOR, 2006; LEITE; GUERRA; MELO 2005; NEVILLE et al., 2009; LEITE et al., 2010; SIMÕES; CASTRO; CAZAL, 2011). Segundo BRASIL (2013b), o álcool aumenta a permeabilidade das células da mucosa oral aos agentes carcinógenos, além de apresentar substâncias carcinogênicas produzidas pelos metabólitos do etanol, elevando em cerca de 30 vezes a probabilidade de desenvolvimento de câncer oral. Neste estudo, a maioria dos pacientes eram tabagistas e etilistas, o que reforça a associação entre estes dois fatores e o desenvolvimento do câncer oral.

O estado geral dos pacientes foi avaliado através da escala de Karnofsky (KARNOFSKY et al., 1951) e, na pesquisa em questão , em ambos os grupos,

houve predomínio de KPS igual a 80. Estudos de Tadokoro e Fonseca (2000), *performance status* medido por uma escala como esta, foi o principal indicador prognóstico dos pacientes oncológicos. Por este índice, o paciente com *performance status* maior que 70 é o que apresenta melhor prognóstico em qualquer tipo de tratamento antineoplásico, em especial, a quimioterapia. O KPS serviu como critério de elegibilidade não sendo avaliada a sua relação com o desenvolvimento de complicações decorrentes do tratamento antineoplásico.

Dentre as localizações anatômicas do tumor primário, observou-se que as lesões diagnosticadas no grupo 1 comprometiam, em maior percentual a língua, seguido da orofaringe, já no grupo 2, as localizações com maior percentual foram a orofaringe, seguido pelo assoalho bucal. Estes dados corroboram com Gervásio et al. (2001), em um estudo com 740 casos de CCEO, onde a língua foi o sítio mais comum, correspondendo a 44% dos casos, seguido pelo assoalho bucal com 16%. De acordo com a literatura revisada, estes dados se assemelham a estudos de Dedivits et al. (2004); Alvarenga et al. (2008); Neville et al. (2009); Almeida et al. (2009); Deng et al. (2010); Silva et al. (2009); Leite et al. (2010); Melo et al. (2010). A localização anatômica foi considerada fator de influência no prognóstico, considerando-se que os tumores apresentam comportamento clínico diferente, conforme a sua localização.

Quanto ao tipo histológico, a maioria apresentou-se como moderadamente diferenciado e em estágio III, baseado na classificação histopatológica de malignidade adotada pela OMS (BARNES, 2005). Este dado, porém, foi discordante com estudos de Almeida et al. (2009), que encontraram (67,74%) de CCE bem diferenciado, quanto ao tipo mais prevalente.

Em relação ao tipo de terapia empregada, os principais tratamentos disponíveis para o controle dessas neoplasias são a cirurgia de cabeça e pescoço, a radioterapia (RT) e a quimioterapia (VIEIRA; LOPES, 2006; SALAZAR et al., 2008). Nesta pesquisa, a radioterapia externa associada à quimioterapia constituiu o tratamento mais frequente nos dois grupos analisados, discordando com estudos de Paiva et al. (2007), no qual 84,1% foram submetidos a radioterapia exclusiva, 2,9% a quimioterapia e 13% associação das duas. Esses achados também foram de encontro com os resultados de Gomes (2006); Alvarenga et al. (2008); Almeida et al. (2009) e Albuquerque (2010), em que houve o predomínio da associação de radioterapia e cirurgia. Essa discordância na literatura pode esta relacionada com a

localização, tipo histológico da neoplasia, estadiamento clínico e condições físicas do paciente.

No atual estudo a dose de radiação diária, para a maioria dos pacientes em ambos os grupos, correspondeu a 1,8 Gy e com dose total, variando de 45 Gy a 70 Gy. Corroborando com dados da literatura que indicam aplicação diária de uma dose de radiação variando de 1,8 Gy a 2,0 Gy, com tempo médio de tratamento de quatro a cinco semanas, perfazendo uma dose total de 45 Gy a 70 Gy (KOC; AKTAS, 2003; JHAM; FREIRE, 2006; SASSI; MACHADO, 2009; HOLMES, 2011; NICOLATOU-GALITIS et al., 2011). Essa variação da dose e fracionamento está relacionada com a finalidade do tratamento, com a localização e o tipo histopatológico do tumor. Além disso, o número de semanas do tratamento foi mais elevado em alguns pacientes (oito e nove semanas), em decorrência de interrupções não planejadas, como à quebra do aparelho de radiação e /ou no desenvolvimento, de efeitos colaterais do tratamento antineoplásico, como a radiodermite (Prancha 1, fotografia 4).

Existe uma correlação entre os tratamentos oncológicos e as lesões orais, e a magnitude desses efeitos dependem de uma série de fatores relacionados ao tratamento, ao tumor e ao paciente (DENG et al., 2010; HESPANHOL et al., 2010). A correta compreensão desses sinais e sua correlação com sintomas e drogas ou radiação utilizadas nos tratamentos oncológicos tornam esses tipos de manifestações mais previsíveis, o que facilita a prevenção e o tratamento dessas alterações, oferecendo uma melhor qualidade de vida a esses pacientes, sendo de grande importância a integração da Odontologia na equipe médica de oncologia.

Os dados deste ensaio clínico mostraram que várias foram as complicações orais decorrentes da terapia radioterápica e quimioterápica, tais como, disgeusia, mucosite, xerostomia, hipossalivação e candidose oral, sendo verificada também por diversos autores (ALMEIDA; VACCAREZZA; CAZAL, 2004; CARDOSO et al., 2005; VIEIRA; LOPES, 2006; COSTA; CANDIDO, 2007; SASSI; MACHADO, 2009; AGARWAL; UPADHYAY; AGARWAL, 2012). Segundo Sadler et al. (2003) e Deng et al. (2010), a terapia de radiação e quimioterapia na região de cabeça e pescoço além de atingir as células malignas do tumor, pode resultar em complicações agudas e crônicas devido a toxicidade para o tecido, mudança no suprimento vascular, fibrose do tecido conjuntivo e do músculo, alteração na celularidade dos tecidos do tumor como também modificações nos tecidos imediatamente circundantes a lesão, interferindo na qualidade de vida do paciente.

A disgeusia esteve presente em grande parte dos pacientes. Segundo alguns estudos, isso se deve ao fato de que a irradiação pode provocar perda das papilas gustativas e, conseqüentemente, a perda do paladar (EPSTEIN et al.,1999; ALMEIDA; VACCAREZZA; CAZAL, 2004 ; CARDOSO et al. 2005 ; JAHM; FREIRE 2006 ; SANTOS et al. 2010).

Nesta pesquisa, o efeito colateral agudo mais importante do tratamento antineoplásico, de maior frequência e o maior fator dose-limitante para a radioterapia na região de cabeça e pescoço, foi a mucosite, sendo encontrada na maioria dos pacientes (prancha 1, fotografia 5) na forma leve e grau dois, corroborando com estudos de Caielli; Marques (1995); Paiva et al.(2007); Ingraci de Lucia et al.(2004); Albuquerque; Camargo (2007); Lobo; Martins (2009); Nicolatou-Galitis et al.(2011).

A xerostomia foi verificada na maioria dos pacientes, corroborando com achados de Cardoso et al. (2005); Jham; Freire(2006); Agarwal; Upadhyay; Agarwal (2012); Lobo; Martins(2009); Santos et al.(2010). Lima et al. (2004) que avaliaram o comportamento do fluxo e pH salivar num grupo de 42 indivíduos submetidos a tratamento radioterápico com dose diária de 2 Gy e mostraram que, ao receberem a dose de 15 Gy, período que equivaleu ao oitavo dia de tratamento, o fluxo salivar dos indivíduos diminuiu em 50%, e ao final do tratamento houve uma redução de 79%, esses resultados foram semelhantes com os achados desse estudo, podendo explicar o fato da alta taxa de prevalência de xerostomia, já que a maioria dos pacientes recebeu doses acima de 36 Gy.

A hipossalivação é uma complicação muito comum associada à radiação na região de cabeça e pescoço, em que o fluxo salivar é inferior a 0,3 mL/min., comprometendo a liquefação e lubrificação dos alimentos que associados com a irritação da mucosa, tornam a deglutição dolorosa (LIMA et al., 2004; NEVILLE et al., 2009; SALAZAR et al., 2008). No entanto, existem poucos estudos que relatam as alterações quantitativas que podem ocorrer na saliva humana após a radioterapia e /ou quimioterapia para o tratamento de CCE de cabeça e pescoço, (POW et al., 2003; JAHM; FREIRE, 2006), mas outro estudo relata que esta modalidade terapêutica empregada contra o câncer é capaz de induzir alterações significativas não somente no fluxo salivar, bem como, na concentração dos íons presentes na saliva já no início da segunda semana de um protocolo convencional de tratamento, como também, diminuição da sua capacidade tampão (DIB et al., 2000). Ressalta-se que, nesta pesquisa, os pacientes portadores de neoplasias malignas, em geral, são

indivíduos de idade avançada, usuários de diversos tipos de medicações e que expressam uma alteração no seu estado nutricional, o que contribui para reduzir de forma mais significativa o fluxo salivar no indivíduo.

A candidose oral é uma infecção muito comum em pacientes irradiados na região de cabeça e pescoço, entretanto, nesta pesquisa, não apareceu na maioria dos pacientes, e quando presente, variou nas semanas durante a radioterapia (prancha 1, fotografia 6, fotografia 7; prancha 2, fotografia 8, fotografia 9), sendo a forma clínica mais prevalente a candidose pseudomembranosa. Este dado vai de encontro com os achados de Jham; Freire(2006); Bensadoun et al.(2011); Agarwal; Upadhyay; Agarwal (2012) que afirmam que esses pacientes têm maior tendência ao desenvolvimento de infecções orais em consequência da intensa imunossupressão, devido a queda do fluxo salivar, deficiente higiene oral, dentre outros fatores, como idade e presença de mucosite. A ausência de candidose na maioria dos pacientes desta pesquisa pode estar relacionada, possivelmente, à efetividade dos géis como agente preventivo da infecção fúngica, associada à utilização de saliva artificial a partir do momento em que surgiram os primeiros sinais e sintomas da xerostomia, além disso, orientações de higiene oral foram repassadas aos pacientes semanalmente, com técnica de escovação e uso de creme dental neutro, o que pode ter influenciado na diminuição do aparecimento da infecção fúngica oral nos pacientes.

Outros estudos verificaram a presença na infecção fúngica em pacientes que realizaram a terapia antineoplásica. Mucke et al. (1998) relataram em sua pesquisa que 40% dos pacientes apresentaram candidose oral, com 14% destes exigindo interrupções da radioterapia, mas nenhum dos pacientes, tratados com fluconazol (100 mg/ dia) apresentaram evidência de *Candida* com posterior interrupção da radioterapia. Ramirez-Amador et al. (1997) analisaram clinicamente 46 pacientes submetidos à terapia de radiação de cabeça e pescoço e verificaram que a prevalência de *Candida* nos pacientes aumentou de 43% na consulta inicial para 62% durante a radioterapia e finalmente para 75% durante visitas de controle pós radioterapia. Lalla et al. (2010) verificaram a prevalência de infecção fúngica clínica de 7,5% no pré-tratamento, 39,1%, durante o tratamento, e de 32,6% após o término do tratamento radioterápico. Entretanto, aqueles que se submeteram tanto a radioterapia, quanto quimioterapia, a prevalência de colonização oral com organismos fúngicos foi de 48,2% antes do tratamento, 72,2%, durante o tratamento,

e de 70,1% após o tratamento, dados semelhantes encontrados por Deng et al. (2010). No presente estudo, a infecção fúngica apareceu em 23,5% dos pacientes do grupo 1, porém não foi possível categorizar em qual semana foi mais prevalente, devido a heterogeneidade de aparecimento da candidose, associado a um grupo reduzido de indivíduos, de forma que não se pode afirmar em qual semana os pacientes seriam mais acometidos por esta infecção oral, quando submetidos a tratamento radioterápico e ou quimioterápico.

Fatores como o sítio anatômico, o estadiamento e a histologia do tumor, o estado de saúde geral do paciente, sua condição nutricional, higiene bucal, presença de comorbidades, susceptibilidade individual e idade podem estar relacionados com o surgimento MO e candidose (GONÇALVES, 2001; MARTINS et al., 2002; CARDOSO et al., 2005; ALMEIDA et al., 2009; SURESH et al., 2010). A associação entre a idade dos participantes e o surgimento da mucosite e candidose não apontou diferenças estatisticamente significativas neste estudo, provavelmente, pela amostra ser pouco representativa. Além da idade, a associação entre higiene oral e surgimento da mucosite e candidose foi verificada, e da mesma forma não apontou diferenças estatisticamente significativas (prancha 2, fotografia 10, fotografia 11). Isso, possivelmente se deve ao fato de que todos os pacientes, antes de iniciarem o tratamento radioterápico e/ou quimioterápico realizaram preparo de boca o qual tem por finalidade a eliminação de focos de infecção, presença de cáries, restos radiculares, gengivite e periodontite poderiam comprometer a qualidade de vida desses pacientes, já que muitos autores afirmam que pacientes com higiene bucal satisfatória estão menos susceptíveis ao surgimento destas complicações (DIB et al., 2000; GONÇALVES, 2001; CARDOSO et al., 2005; ALBUQUERQUE ; CAMARGO, 2007), e isso talvez tenha sido um fator de interferência na correlação entre saúde bucal e a MO e candidose.

Nesta pesquisa, foi verificado que em apenas três pacientes do grupo 1 desenvolveram a mucosite e, posteriormente, a candidose oral, e esse desequilíbrio pode ser responsável pela colonização oportunista do tecido conjuntivo exposto pelas ulcerações decorrentes da mucosite, causando significativo aumento na sintomatologia e a tornando mais resistente aos tratamentos convencionais. Baseando-se na possibilidade de fatores biológicos atuarem no estabelecimento e agravamento da mucosite oral, Simões, Castro, Casal, (2011) identificaram a presença de colonização de espécies de *Candida* e analisaram a possibilidade deste

fungo atuar como fator agravante da mucosite em pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço, os quais estejam sendo submetidos ao tratamento antineoplásico, pois segundo Pardi; Cardoso (2002), a interrupção do equilíbrio no ecossistema oral do paciente irradiado é capaz de gerar evidente alteração na microbiota oral normal do indivíduo, havendo um aumento na população de *Candida albicans*. Através dos resultados obtidos por Simões, Castro, Cazal, (2011), Jham e Freire (2006), foi possível estabelecer uma correlação positiva entre lesões de mucosite oral e a candidose, confirmando ser a colonização por *Candida* um fator agravante para a mucosite oral em todos os graus. Entretanto, por limitação da amostra, o presente estudo não pode concluir tais afirmações.

Muitos casos de óbito em pacientes com câncer resultam da septicemia fúngica, sendo 60% dos casos associados à infecções preexistentes (HESPANHOL et al., 2010) e tanto a mucosite quanto a candidose podem impor mudanças nos esquemas ideais de quimioterapia e radioterapia, como diminuição das doses, aumento do intervalo entre os ciclos ou mesmo sua interrupção, podendo levar a uma redução de 20% a 30% na probabilidade de sucesso do tratamento (KEMMELMEIER et al., 2008), ressalta-se a necessidade de tratamentos preventivos. Nesse sentido, dentre a diversidade de flora existente no Brasil, com suas ações farmacológicas, a Romã têm sido estudada, com base principalmente no efeito de seus vários fito-constituintes, dentre eles, compostos fenólicos como taninos, antocianinas, flavonoides, que possuem propriedades antioxidantes, anticarcinogênico, antiinflamatório, antibacteriano e antifúngico (KAUR et al., 2006; AL-ZOREKY, 2009; CASOROTO; LARA, 2010; NAVARRO et al., 1996; MACHADO et al., 2002; VASCONCELOS et al., 2003; CATÃO et al., 2006; DURAI PANDIYAN; AYYANAR; IGNACIMUTHU, 2006; PEREIRA et al., 2006).

Neste estudo, ambos os grupos, utilizaram protocolos terapêuticos com função preventiva, dentre estes o gel da *Punica granatum* L. na qual sua ação frente à microrganismos fúngicos foi confirmada pela a ação dos taninos através de sua propriedade adstringente e outros mecanismos ainda pouco esclarecidos (VASCONCELOS et al., 2003; CASAROTO; LARA, 2010). Para Endo et al. 2010, o extrato bruto hidroalcoólico, elaborado a partir da casca dos frutos da *Punica granatum*, apresentou atividade sobre *Candida albicans* e *Candida parapsilosis*, o que foi verificado através de microscopia eletrônica de varredura, em que as células tratadas com o extrato da *Punica granatum* L. mostraram uma parede celular

espessa, alterações no espaço entre a parede celular e da membrana plasmática, vacúolos, e uma redução do conteúdo citoplasmático.

Diversos estudos *in vitro*, realizados com extratos obtidos a partir de diferentes partes da *P. granatum*, comprovaram sua atividade antifúngica Navarro et al.(1996); Ahmad, Beg (2001); Duraipandiyan; Ayyanar; Ignacimuthu (2006); Vasconcelos et al.(2006); Reddy et al.(2007); Duman et al.(2009); Endo et al.(2010); Höfling et al.(2010). Hayouni et al. (2011) realizaram um estudo *in vitro* e *in vivo* em porcos, onde investigaram o potencial antimicrobiano e cicatrizante de uma pomada a base de extrato metanólico, extraído da casca da *Punica granatum*, concluindo *que* o extrato metanólico a 5% inibiu entre outras espécies a *Candida albicans* e *Candida glabrata*, como também apresentou atividade cicatrizante. Entretanto, apenas um estudo clínico em humanos (VASCONCELOS et al., 2003) foi verificado o potencial terapêutico do gel da *Punica granatum* L. a 10%, mostrando que o gel elaborado a partir da casca dos frutos frescos foi efetivo para o tratamento da candidose oral associada a estomatite protética. Os resultados do presente estudo não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, experimental e controle, com $p > 0,05$, de forma que não se pode afirmar, que o uso do gel de Romã ou do miconazol, apresentariam efetividade na prevenção da candidose oral, embora a maioria dos pacientes que fizeram uso do gel da *Punica granatum* Linn. não apresentou os sinais clínicos da candidose oral. Embora os estudos laboratoriais, tenham grande contribuição, mais estudos *in vivo* devem ser realizados para confirmar o potencial antifúngico da *Punica granatum* L.

Apesar de vários medicamentos serem utilizados na prevenção e tratamento da candidose oral, dentre eles, a nistatina e o miconazol (FARAH; LYNCH; MCCULLOUGH, 2010; LALLA et al., 2010; AGARWAL; UPADHYAY; AGARWAL, 2012), ainda não existe um método ou agente fitoterápico eficaz, de uso rotineiro, com menos efeitos adversos, tais como, dermatite, náuseas, vômitos, prurido e irritação (LALLA et al., 2010; AGARWAL; UPADHYAY; AGARWAL, 2012), a fim de prevenir ou tratar a infecção fúngica oral. No presente estudo, em apenas um paciente foi verificada queixas de ardência e prurido na administração do gel de miconazol, entretanto os pacientes que fizeram o uso do gel da *Punica granatum* L não apresentaram efeitos adversos, mostrando uma possível ausência de toxicidade da *Punica granatum* L. quando utilizada na cavidade oral.

Atualmente, na medicina alopática, existem três principais classes de antifúngicos usados no tratamento da candidose oral como os polienos, como nistatina e anfotericina B; imidazóis, como clotrimazol e miconazol e os triazóis, como fluconazol e itraconazol. Caso a terapêutica tópica não apresente resultados, é iniciado o tratamento sistêmico, sendo o fluconazol a droga mais prescrita (PAIVA et al., 2009). Entretanto, várias formas de apresentação farmacêutica podem ser encontradas para o tratamento da candidose oral. Dib et al. (2000), recomendaram o uso do miconazol gel a 2% aplicado na boca ou comissuras labiais, quatro vezes ao dia. Segundo Sonis et al. (2004), a solução de nistatina a 100.000 UI deve ser bochechada quatro vezes ao dia, e em seguida, deglutida. Neste trabalho ,foi utilizado, no grupo controle e experimental a forma farmacêutica de gel, administrado topicamente, pois nesta apresentação farmacêutica ocorre um aumento do tempo de contato das substancias com a mucosa oral.

Diante do exposto, tem-se a necessidade de mais estudos, como este, que avaliem in vivo a utilização de produtos fitoterápicos, como os da romã, que possam agir efetivamente na prevenção e controle de alterações orais, dentre essas a candidose, decorrente de tratamentos antineoplásicos, como a radioterapia e quimioterapia, propiciando uma melhor qualidade de vida aos pacientes com câncer, já que a maioria das pesquisas que envolvem a Romã como agente antifúngico são “in vitro” KAUR et al., 2006; AL-ZOREKY, 2009; CASOROTO, LARA, 2010; NAVARRO et al., 1996; MACHADO et al., 2002; VASCONCELOS et al., 2006 ; CATÃO et al., 2006; DURAI PANDIYAN; AYYANAR; IGNACIMUTHU, 2006; PEREIRA et al., 2006; NAVARRO et al., 1996; AHMAD, BEG, 2001; REDDY et al., 2007; DUMAN et al., 2009; ENDO et al., 2010; HÖFLING et al., 2010. Portanto, a fitoterapia é um meio terapêutico promissor no campo farmacológico, uma vez que tende a apresentar reações adversas bem menores e de intensidade diminuta em relação às medicações alopáticas (SARTI, S. J; CARVALHO, 2004; OLIVEIRA et al., 2007; PAIVA et al., 2009).

PRANCHA 1

Fotografia 4: Paciente do grupo 1 com radiodermite.



Fotografia 5: Paciente do grupo 1 com mucosite grau 3 na 3ª semana de tratamento.



Fotografia 6: Paciente do grupo 1 com candidose pseudomembranosa na 7ª semana de avaliação.



Fotografia 7: Paciente do grupo 1 com candidose pseudo membranosa na 8ª semana de avaliação.



PRANCHA 2

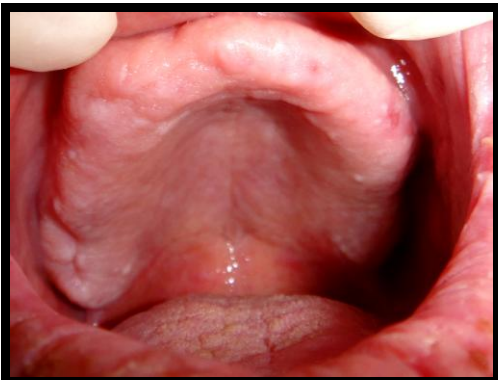
Fotografia 8: Paciente do grupo 1 com candidose pseudo membranosa na 8ª semana de avaliação



Fotografia 9: Paciente do grupo 1 com candidose pseudo membranosa na 4ª semana de avaliação.



Fotografia 10: Paciente do grupo 2 com boa higiene oral.



Fotografia 11: Paciente do grupo 1 com precária higiene oral.



7 CONCLUSÃO

A maioria dos pacientes que fez uso do gel de *Punica granatum* L. para prevenção da candidose oral não apresentou os sinais clínicos da infecção fúngica. A forma clínica mais prevalente da candidose oral foi a pseudomembranosa. A maioria dos pacientes não se queixou do aparecimento de efeitos adversos quando da utilização do gel da *Punica granatum* L.

REFERENCIAS ¹

ABDOLLAHZADEH, S.H. et al. Antibacterial and Antifungal Activities of Punica Granatum Peel Extracts Against Oral Pathogens. **Journal of Dentistry, Tehran University of Medical Sciences**, v . 8, n.1, 2011.

AGARWAL, P.; UPADHYAY, R., AGARWAL, A. Radiotherapy complications and their possible management in the head and neck region. **Indian J Dent Res.**, v.23, n.6, p. 843, 2012.

AHMAD, I.; BEG, A. Antimicrobial and phytochemical studies on 45 Indian medicinal plants against multi-drug resistant human Pathogens. **Journal of Ethnopharmacology**, v.74, p. 113–123, 2001.

ALBUQUERQUE, I.L. S.; CAMARGO, T.C. Prevenção e tratamento da mucosite oral induzida por radioterapia: revisão de literatura. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v.53, n.2, p.195-209. 2007.

ALBUQUERQUE, A. C. L. **Ensaio clínico randomizado para avaliar a eficácia da Lippia sidoides Cham. na prevenção e tratamento de mucosite** 2010. Dissertação (Doutorado em Odontologia) - Universidade Federal da Paraíba / Universidade Federal da Bahia, João Pessoa, 2010.

ALMEIDA, F.C; VACCAREZZA, G.F; CAZAL, C. Avaliação odontológica de pacientes com câncer de boca pré e pós-tratamento oncológico: uma proposta de protocolo. **Pesq Bras Odontoped Clin Integr.** v.4,n.1, p.25-31, jan/abr. 2004.

ALMEIDA, P.N.M. et al. Avaliação epidemiológico-clínica da mucosite oral radioinduzida em pacientes com neoplasias malignas na região de cabeça e pescoço. **Rev. Odontol. UNESP**, Araraquara, v.38, n.4, p.211-216, jul./ago. 2009.

ALVES, P.M.; LEITE P.H.A.S; PEREIRA, J.V. et al. Atividade antifúngica do extrato de *Psidium guajava* linn (goiabeira) sobre leveduras do gênero *Candida* da cavidade oral: uma avaliação in vitro. **Rev Bras Farmacognon**, v.16, p.192-6, 2006.

¹Este trabalho está de acordo com as normas técnicas de documentação elaboradas pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT), que se seguem:

NBR 6023: Informação e documentação – Referências – Elaboração, 08/2002;

NBR 6024: Informação e documentação – Numeração progressiva das seções de um documento, 05/2003;

NBR 6027: Informação e documentação – Sumário – Apresentação, 05/2003;

NBR 6028: Informação e documentação – Resumo – Apresentação, 11/2003;

NBR 6034: Informação e documentação – Índice – Apresentação, 12/2004;

NBR 10520: Informação e documentação – citações em documentos – apresentação, 08/2002;

NBR 14724: Informação e documentação – trabalhos acadêmicos – apresentação, 03/2011

ALVARENGA L.M et al. . Avaliação epidemiológica de pacientes com câncer de cabeça e pescoço em um hospital universitário do noroeste do estado de São Paulo. **Rev. Bras. Otorrino.** v. 74, n. 1, jan/fev., 2008.

ALVIM, N.A et al. O uso de plantas medicinais como recurso terapêutico: das influências da formação profissional às implicações éticas e legais de sua aplicabilidade como extensão da prática de cuidar realizada pela enfermeira. **Rev Latino-am Enfermagem**, v.14, n.3, maio/jun., 2006.

AI-ZOREKY, N.S. Antimicrobial activity of pomegranate (*Punica granatum* L.) fruit peels. **International Journal of Food Microbiology**, v.134, p.244-248, 2009.

ANTUNES, A.A et al. Perfil Epidemiológico do Câncer Bucal no CEON/HUOC/UPE e HCP. **Odontologia. Clín.-Científ.** Recife. v. 2, n .3, p.181-186, set/dez., 2003.

ARAÚJO, R.R et al. Perfil da candidíase bucal em clinica estomatológica. **Arquivo Brasileiro de Odontologia**, v.1, p. 26-31, 2006.

ARUN, N.; SINGH D. *Punica granatum*: a review on pharmacological and therapeutic properties. **IJPSR**, v.3, n.5, p. 1240-1245, 2012.

BARNES, L. et al. World Health Organization Classification of Tumours. **Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours**. Lyon: IARC Press; 2005.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa**, CONEP. Resolução nº 196/96 sobre pesquisa envolvendo seres humanos. Brasília, 1996.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC 17 de 24 de fevereiro de 2000**. Aprova o regulamento técnico de medicamentos fitoterápicos junto ao Sistema de Vigilância Sanitária. D.O.U., Brasília, 25 fev. 2000.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 971, de 3 maio de 2006. **Aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde**. Diário Oficial da União. Brasília, 4 maio 2006; Seção 1, p. 20

BRASIL. Ministério da Saúde. **Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil**/ Instituto Nacional de Câncer. 118p. Rio de Janeiro: INCA. 2011.

BRASIL a. Ministério da saúde. Estimativas do câncer. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/inca/portal/home> Acesso em 20 de maio de 2013.

BRASIL b. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Tabagismo. <Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/tabagismo/> > Acesso em: março de 2013.

BHADBHADDE, S.J.; ACHARYA, A.B.; RODRIGUES,S.V. et al.The antiplaque efficacy of pomegranate mouthrinse. **Quintessence Int.** ,v.42,n.1, p. 29-36,2011.

BENSADOUN, R.J. et al. Low-energy He/ Ne laser in the prevention of radiation-induced mucositis. A multicenter phase III randomized study in patients with head and neck cancer. **Support Care Cancer**, v.7, n.4, p.244-252. 1999.

BENSADOUN, R.J et al. Oropharyngeal candidiasis in head and neck cancer patients treated with radiation: update 2011. **Support care cancer**. v. 19, p. 737-744, 2011.

BRENER, S.; JEUNON, F.A.; BARBOSA, A.A. Carcinoma de células escamosas bucal: uma revisão de literatura entre o perfil do paciente, estadiamento clínico e tratamento proposto. **Revista Brasileira de Cancerologia**. v.5, n.1, p.63-69, 2007.

BORGES, F.T et al. Epidemiologia do câncer de boca em laboratório público do Estado de Mato Grosso, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, n.9, p. 1977-1982, set, 2008.

BORAKS, et al. Radiomucosite: contribuição ao estudo dos efeitos das radiações ionizantes na mucosa bucal normal de pacientes portadores de carcinoma espinocelular submetidos ao tratamento radioterápico. **Rev. Odontol. UNICID**, v.12, n.2, p.149 -161. 2000.

CAIELLI, C.P.; MARQUES, M.; DIB, L. L. Seqüelas orais da radioterapia: atuação da odontologia na prevenção e tratamento. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 41, n.1, p. 231-241, 1995.

CATÃO, R. M. et al. Atividade antimicrobiana “ in vitro” do extrato etanólico da *Punica granatum linn.* (romã) sobre isolados ambulatoriais de *Staphylococcus aureus*. **RBRAC**, v.38, n.2, p.111-1114, 2006.

CARDOSO, M. F.A. et al . Prevenção e controle das seqüelas bucais em pacientes irradiados por tumores de cabeça e pescoço. **Radiol Bras**, São Paulo, v. 38, n. 2, apr., 2005.

CASAROTO, A.R.; LARA, V.S. Phytomedicines for candida-associated denture stomatitis. **Fitoterapia**, v.81, p. 323-328, 2010.

CASTRO, R.D.; LIMA, E.O. Atividade antifúngica *in vitro* do óleo essencial de *Eucalyptus globulus* L. sobre *Candida* spp. **Rev Odontol UNESP**, Araraquara, v.39, n.3, p. 179-184, maio/jun., 2010.

CLARKSON, J.E; WORTHINGTON ,H.V; EDEN ,O.B. Prevention of oral mucositis or oral candidiasis for patients with cancer receiving chemotherapy (excluding head and neck câncer. **Cochrane Database Syst Rev**. v.2, CD000978, 2000.

COSTA, A. L. L. et al . Correlação entre a classificação TNM, gradação histológica e localização anatômica em carcinoma epidermóide oral. **Pesqui. Odontol. Bras.**, São Paulo, v. 16, n. 3, 2002.

COSTA, K.R.; CANDIDO, R.C. Diagnóstico laboratorial da candidíase oral. **NewsLab**. v.83, p.138-145, 2007.

DAHAM,S.S et al. Studies on antibacterial and antifungal activity of pomegranate (*Punica granatum* L.) .**Amer. Eurasian J. Agri. Environ. Sci.**,v.9, n.3, p. 273-281, 2010.

DEDIVITS, R.A et al. Características clínico-epidemiológicas no carcinoma espinocelular de boca e orofaringe. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.** v.70,n.1, p.35-40, 2004.

DELANEY,G.; JACOB,S.; BARTON, M. Estimation of an optimal external beam radiotherapy utilization rate for head and neck carcinoma. **Cancer.** v. 103, n.11, p. 2216-27, 2005.

DENG, Z. et al. Oral candidiasis in patients receiving radiation therapy for head and neck câncer. **Otolaryngology- head and neck surgery.** v.143, n.2, p. 242-247, 2010.

DE COL, A.P., SAVI, D.C., ONOFRE, S.B. Identificação das leveduras do gênero *Candida* pelo método cromógeno CHROMagar® *Candida* obtidas de pacientes com infecção das vias urinárias. **RBAC**, v.41, n.4, p. 279-281, 2009.

DIB, L. L. et al. Abordagem multidisciplinar das complicações orais da radioterapia. **Rev. APCD**, v.54, p.391-396. 2000.

DINIZ, D.N. et al.Efeito antifúngico in vitro do extrato da folha e do caule de *Myrciaria cauliflora berg*. Sobre microrganismos orais. Araraquara, **Revista Odontologia UNESP**, v.39, n.3, mai/ jun, p. 179-184, 2010.

DOBROSSY, L. Epidemiology of head and neck cancer: magnitude of the problem. **Rev. Cancer and Metastasis.** v.24,n.1, p.9-17, 2005.

DONGARI- BAGTZOGLOU, A.; FIDEL Jr. The host cytokine responses and protective immunity in oropharyngeal candidiasis. **Journal of Dental Research**, v. 84, n.11, p. 966-977, 2005.

DUMAN, A.D et al. Antimicrobial Activity of Six Pomegranate (*Punica granatum* L.) Varieties and Their Relation to Some of Their Pomological and Phytonutrient Characteristics. **Molecules** ,v.14,p. 1808-1817, 2009.

DURAIANDIYAN, V; AYYANAR, M; IGNACIMUTHU, S. A atividade antimicrobiana de algumas plantas utilizadas pelos etnomedicinais Paliyar tribo de Tamil Nadu, Índia. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v.6, n.35, 2006.

ENDO, E.H et al. Potent antifungal activity of extracts and pure compound isolated from pomegranate peels and synergism with fluconazole against *Candida albicans*. **Research in Microbiology** , n.161, p.534-540, 2010.

EPSTEIN, J. B. et al. Quality of life and oral function following radiotherapy for head and neck cancer. **Head Neck**,v.21, p.1-11, 1999.

EPSTEIN, J. B. et al. The role of salivary function in modulating chemotherapy-induced Oropharyngeal mucositis: A review of the literature. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, v. 94, n. 1, p. 39-44, 2002.

ETIZ, D. et al. Clinical and histopathological evaluation of sulcralfate in prevention of oral mucositis induced by radiation therapy in patients with head and neck malignancies. **Oral Oncol.**, v.36, p.116-120. 2001.

FARAH, C. S.; LYNCH, N.; McCULLOUGH, M. J. Oral fungal infections: an update for the general practitioner. **Australian Dental Journal**, v.55, n.1, p.48-54, 2010.

FERRIGNO, R. O. O papel da radioterapia no câncer bucal. In: KOWALSKI, L. P.; DIB, L. L.; IKEDA, M. K.; ADDE, C. **Prevenção, Diagnóstico e tratamento do câncer bucal**. São Paulo, Frontis Editorial, 568p., p. 331-338. 1999.

FEIO M.; SAPETA P. Xerostomia em cuidados paliativos. **Acta Med Port**, v.18, p. 459-466, 2005.

GERVÁSIO, O.L et al. Oral squamous cell carcinoma: A retrospective study of 740 cases in a Brazilian Population. **Braz Dent J**.v.12, n.1, p.57-61, 2001.

GONÇALVES, R. C. C. **Estudo de fatores de risco, prevenção e controle da mucosite oral radioinduzida**. 2001. 92p.Dissertação (Doutorado em Odontologia)- São Paulo: Fundação Antônio Prudente. 2001.

GOMES, D.Q.C. **Utilização da glutamina na prevenção e no controle da mucosite oral radioinduzida**. 2006. 116p. Dissertação (Doutorado em Odontologia)- Universidade Federal da Paraíba/ Universidade Federal da Bahia, João Pessoa. 2006.

GROPPO, F.C. Use of Phytotherapy in Dentistry. **Phytotherapy Research**, Malden, v.22, p.993–998, 2008.

HASLAM, E. Natural Polyphenols (*Vegetable tanniins*) as drugs: possible modes of action. **J Nat Prod**, v.59, p.205-15, 1996.

HANDSCHEL, J. et al. Increase of RM 3/1- positive macrophages in radiation induced oral mucositis. **J. Pathol.**, v.193, n.2, p. 242-247. 2001.

HAYOUNI, E.A. et al. Hydroalcoholic extract based-ointment from Punica granatum L. peels with enhanced in vivo healing potential on dermal wounds. **Phytomedicine** , v.18, p. 976– 984, 2011.

HESPANHOL, F L et al. Manifestações bucais em pacientes submetidos à quimioterapia. **Ciência & Saúde Coletiva**, 15(Supl. 1):1085-1094, 2010.

HÖFLING, J. et al. Antimicrobial potential of some plant extracts against Candida species. **Braz. J. Biol.** v.70, n. 4, p.1065-1068, 2010.

HOLETZ , F.B. et al. Screening of Some Plants Used in the Brazilian Folk Medicine for the Treatment of Infectious Diseases. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 97, n.7, p. 1027-1031, oct, 2002.

HOLMES, T.S.V. **Avaliação da eficácia da *Matricaria Recutita* inn. na prevenção e controle da mucosite oral radioinduzida.** 2011. 137 f. Dissertação (Mestrado em Odontologia) – Universidade Estadual da Paraíba. Campina Grande. 2011.

INGRACI DE LUCIA, M.B. et al. Protocolo de abordagem terapêutica para mucosite radioinduzida. **R. Bras. Patol. Oral**, Natal, v.3, n.4, p.208-210. Out./dez. 2004.

JHAM, B.C.; FREIRE, A.R. Complicações bucais da radioterapia em cabeça e pescoço. **Rev Bras Otorrinolaringol** , v. 72, n. 5, p. 704-708, 2006.

JAIN, P.; NAFIS, G. Antifungal Activity and Phytochemical Analysis of Aqueous Extracts of *Ricinus communis* and *Punica granatum*. **Journal of Pharmacy Research**, v.4, n.q, p. 128-129, 2011.

KAUR, G. et al. *Punica granatum* (pomegranate) flower extract possesses potent antioxidant activity and abrogates Fe-NTA induced hepatotoxicity in mice. **Food and Chemical Toxicology**, v.44, p.984-993, 2006.

KAKOEI, S. et al. Xerostomia after Radiotherapy and its Effect on Quality of Life in Head and Neck Cancer Patients. **Arch Iran Med.**, v. 15, n. 4, p. 214-218, 2012.

KARNOFSKY, D. A et al. Triethyline melamine in the treatment of neoplastic disease. **Arch Intern Med**, Chicago, n.87, p.477-516. 1951.

KEMMELMEIER, E.G. et al. Colonização da mucosa oral por leveduras, em pacientes oncológicos, encaminhados para quimioterapia em Maringá – Pr. **Cienc Cuid Saude** , n. 7 (Suplem. 1), p. 69-75, 2008.

KOC, M.; AKTAS, E. Prophylactic Treatment of Mycotic Mucositis in Radiotherapy of Patients with Head and Neck Cancers. **JPN J Clin Oncol** , n.33, v.2, p. 57-60, 2003.

LALLA, R.V et al. A systematic review of oral fungal infections in patients receiving cancer therapy. **Support Care Cancer**, n.18, p.985–992, 2010.

LEITE, I.C. et al. Mortalidade por Câncer de Boca e Faringe em Cidade de Médio Porte na Região Sudeste do Brasil, 1980-2005. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 56, n.1, p. 17-23, 2010.

LEITE, A.; GUERRA, E. ; MELO, N. Fatores de risco relacionados com o desenvolvimento do câncer bucal. **Rev de Clín. E Pesq. Odontol**, v. 1,n.3, p. 31-36, 2005.

LIMA, A. A. S. et al. Radioterapia de neoplasias malignas em região de cabeça e pescoço – o que o cirurgião-dentista precisa saber. **Revista Odonto Ciência**, v.16, n.33, p.156-163. 2001.

LIMA, A. A. S. et al., Velocidade do fluxo e Ph salivar após radioterapia da região de cabeça e pescoço. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v.50, n.4, p.287-293. 2004.

LÔBO, A.L.; MARTINS, G. B. Consequências da Radioterapia na Região de Cabeça e Pescoço: Uma Revisão da Literatura. **Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial**, v.50, n.4, 2009.

LOCKHART, P.T.; CLARK, J. Pretherapy dental status of patients with malignant conditions of the head and neck. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**. St. Louis. v.77, n.3, p.236-241. mar. 1994.

MCCULLOUGH, M.J.; SAVAGE, N.W. Oral candidosis and therapeutic use of antifungal agentes in dentistry. **Australian Dental Journal Medications Supplement**, n. 50, v.4, 2005.

MACHADO, T. B. et al. Antimicrobial ellagitannin of *Punica granatum* fruits, **J. Braz. Chem. Soc.**, v.13, n.5, p. 606-610, 2002.

MARTINS, A. C.M. et al. Complicações bucais da quimioterapia antineoplásica. **Acta. Scientiarum**, Maringá, v.24, n.3, p.663-670. 2002.

MARSH, P.; MARTIN, M.V. **Microbiologia oral**. São Paulo: 4ª edição, Santos, 2005, 192p.

MELO, L.C.M. et al. Perfil epidemiológico de casos incidentes de câncer de boca e faringe. **Rev Gaúcha Odontol**, v. 58, n.3, p: 351-355, 2010.

MENDONÇA, E. F. et al. Complicações bucais da quimioterapia e radioterapia no tratamento do câncer. **Rev. ABO Nac.**, v.13, n.3, p.151-156. 2005.

MENEZES, E. A. et al. Frequência e atividade enzimática de *Candida spp.* na cavidade oral de pacientes diabéticos do serviço de endocrinologia de um hospital de Fortaleza-CE. **Jornal Brasileiro Patologia Medicina Laboratorial**, v.43, n.4, ago., p.241-244, 2007.

MENEZES, T. O. A et al. Avaliação *in vitro* da atividade antifúngica de óleos essenciais e extratos de plantas da região amazônica sobre cepa de *candida albicans*. **Revista de Odontologia da UNESP**, v. 38, n. 3, p. 184-191, 2009.

MILLER, A.B. et al. Reporting results of cancer. **Cancer**, United States, n. 47, p. 207 – 14.1981.

MUCKE, R. et al. Fluconazole prophylaxis in patients with head and neck tumours undergoing radiation and radiochemotherapy. **Mycoses**, v. 41, n.1, p. 421- 423, 1998.

NAVARRO, V. et al. Antimicrobial evaluation of some plants used in Mexican traditional medicine for the treatment of infectious diseases. **Journal of Ethnopharmacology**, n. 53, p. 143-147. 1996.

- NASCIMENTO, G.F. et al. Antibacterial activity of plant extracts and phytochemicals on antibiotic resistant bacteria. **Brazilian Journal of Microbiology**, n. 31, p.247-256, 2000.
- NEVILLE, B. W. et al. **Patologia oral & maxilofacial**. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. 972p.
- NICOLATOU-GALITIS, O. et al. Oral candidiasis in head and neck câncer patients receiving radiotherapy with amifostine cytoprotection. **Oral Oncology** , n.39, p. 397-401, 2003.
- NICOLATOU-GALITIS, O. et al. Oral Mucositis, Pain and Xerostomia in 135 Head and Neck Cancer Patients Receiving Radiotherapy with or without Chemotherapy. **The Open Cancer Journal**, v.4,n.1, p. 7-17, 2011.
- OLIVEIRA,F.Q. et al. Espécies vegetais indicadas na odontologia. **Revista Brasileira de Farmacognosia**.v.17, n.3, p.466-476. jul./set. 2007.
- OLIVEIRA, L.P. et al. Atividade citotóxica e antiangiogênica de *Punica granatum* L., Punicaceae. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.20, n.2, p.201-207, 2010.
- PAIVA, M.D. et al. Estudo retrospectivo das complicações orais decorrentes da terapia antineoplásica em pacientes do Hospital Napoleão Laureano – PB. **Odontologia. Clín.-Científ.**, Recife, n.6,v .1,p. 51-55, jan/mar., 2007.
- PAIVA,L. C. et al. Avaliação clínica e laboratorial do gel da *Uncaria tomentosa* (Unha de Gato) sobre candidose oral. **Rev. Bras. Farmacogn. Braz J. Pharmacogn.** v.9, n.2, p.423- 428, 2009.
- PARDI, G.; CARDOZO, E.I. Algunas consideraciones sobre *Candida albicans* como agente etiológico de candidiasis bucal. **Acta odontol. venez.**, v. 40, n.1, p: 9-17, 2002.
- PARULEKAR, W. et al. Scoring oral mucositis. **Oral Oncol.**, v.34, p.63-71. 1998.
- PEREIRA, M.S.V. et al. **Plantas medicinais na odontologia:** potencial antimicrobiano. João Pessoa: Universitária/ UFPB, 2009, p. 15-78.
- PEREIRA, J.V. et al. Efeito antibacteriano e antiaderente in vitro do extrato de *Punica granatum* Linn. Sobre microrganismos do biofilme dental. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.16, n.1, p.88-93, 2006.
- PEREIRA, J.V.et al. Estudos com extrato da *Punica granatum* Linn. (romã): efeito antimicrobiano in vitro e avaliação clínica de um dentífrico sobre microrganismos do biofilme dental. **Revista Odonto Ciência**, v.20, n.49, p.262-269, 2005.
- PORTER, S.R.; SCULLY, C.; HEGARTY, A.M. An update of the etiology and management of xerostomia. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, n.97, p. 28-46, 2004.

POW, E.H.N. et al. Salivary gland function and xerostomia in southern Chinese following radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. **Clin Oral Invest**, v.7, n. 1, p.230- 234, 2003.

REDDY, M.K. et al. Antioxidant, antimalarial and antimicrobial activities of tannin-rich fractions, ellagitannins and Phenolic acids from *Punica granatum L.* **Planta Med.** , n.73, p. 461-467, 2007.

REDDING, S. W. Cancer Therapy-Related Oral Mucositis. **Journal of Dental Education**, p.919-929. 2005.

RIBEIRO, et al. Imunoterapia no câncer. **Rev. Bras. e terapêutica**. v.27, n.4, p.154-162. Jul. 2001.

RAMIREZ-AMADOR, V. et al. Candidal colonization and oral candidiasis in patients undergoing oral and pharyngeal radiation therapy. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod** , n. 84, p. 149-53, 1997.

RUBACK ,M. J. C. et al.. Clinical and epidemiological characteristics of patients in the head and neck surgery department of a university hospital. **Sao Paulo Med. J.**, São Paulo, v. 130, n. 5, 2012 .

RUBIRA, C.M.F. et al. Evaluation of some oral postradiotherapy sequelae in patients treated for head and neck tumors. **Brazilian Oral Research**, v.21, n.3, p.272-277, 2007.

SADLER, G.R. et al. Managing the oral sequele of cancer therapy. **Medsurg Nurs** .n. 12, v.1, p.28-36, 2003.

SALAZAR, M. et al. Efeitos e tratamento da radioterapia de cabeça e pescoço de interesse ao cirurgião dentista: revisão da literatura. São Bernardo do Campo, **Revista Odonto**, n.31, v.16, jan/jun , p.62-68, 2008.

SALERNO, C. et al. Candida-associated denture stomatitis. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal.** , n.16, v. 2, p.139-43, 2010.

SALGADO, A.D. et al. Antiplaque and antigingivitis effects of a gel containing *Punica granatum Linn* extract: a double-blind clinical study in humans. **J Appl Oral Sci.**, v. 14, n.3, p.162-166, 2006.

SANTOS, M.G. et al. Fatores de risco em radioterapia de cabeça e pescoço. **RGO**, v.58,n. 2, p. 191-196, abr/jun. 2010.

SANTOS, V.L. et al. Avaliação da atividade antimicrobiana de *Maytenus rígida* Mart. (Celastraceae). **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, Botucatu v.13, p.68-72, 2011.

SASSI, L.M; MACHADO, R.A. Protocolo pré-radioterapia de cabeça e pescoço. **Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço**, v. 38, n.3, p. 208 - 210, jul/set., 2009.

SARTI, S. J; CARVALHO, J. C. T. Fitoterapia e fitoterápicos. In: CARVALHO, J. C. T. **Fitoterápicos anti-inflamatórios: aspectos químicos, farmacológicos e aplicações terapêuticas**. Ribeirão Preto: Tecmedd, 2004, p. 13-38.

SATHEESH KUMAR, P. S. et al. Radiation induced oral mucositis. **Indian J. Palliat Care**, v.15, n.2, p.95-102. Jul. 2009.

SCALBERT, A. Antimicrobial properties of tannins. **Phytochemistry**, v. 30, n. 12, p.3875-3883, 1991.

SHIBATA, T.;YAMASHITA, D.; HASEGAWA, S., et al. Oral candidiasis mimicking tongue cancer. **Auris Nasus Larynx** , v.38, p.418–420, 2011.

SIMÕES, C.A.; CASTRO, J.F.L.; CAZAL, C. Candida Oral como Fator Agravante da Mucosite Radioinduzida. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v.57, n 1, p. 23-29 , 2011.

SILVA, L.C.; PAULINELLI, M.N.; MEIRA, R.A. Avaliação dos fatores de risco dentais e de malignidade em radioterapia da cabeça e do pescoço. **Revista de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial** v.4, n.3, p. 187 - 195, jul/set, 2004.

SILVA, P.S. et al. Caracterização da população portadora de câncer de boca e orofaringe atendida no setor de cabeça e pescoço em hospital de referência na cidade de Salvador – BA. **Rev CEFAC**, v.11, n.3, p.441-447, 2009.

SONIS, S. T. A biological approach to mucositis. **J. support oncol.**, v.2, n.1, p.21-36. 2004.

SOUZA JÚNIOR, S,A. Etiopatogenia do câncer bucal: fatores de risco e de proteção. Sábios: **Rev Saúde & Biol**. n.1, v.2, p.48-58, 2006.

SURESH, A. V. S. et al. Risk-scoring system for predicting mucositis in patients of head and neck cancer receiving concurrent Chemoradiotherapy. **Journal of Cancer research and therapeutics**, v.6, n.4, p.448-451. 2010.

SUTHERLAND, S. E.; BROWMAN, G. P. Prophylaxis of oral mucositis in irradiated head – an –neck cancer patients: a proposed classification scheme of interventions and metaanalysis of randomized controlled trials. **Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.**, Elmsford, v.49, n.4, p.917-930, 2001.

SPETCH, L. Oral complications in the head and neck irradiated patient. Introduction and scope of the problem. **Supp Care Dent** , v.10, p.36- 39, 2002.

TADOKORO, H.; FONSECA, S.M. Indicações e contra-indicações para quimioterapia. In: FONSECA, S.M. et al. **Manual de quimioterapia antineoplásica**. Rio de Janeiro: Reichmann e Afonso, p. 2-5, 2000.

VASCONCELOS, L.C.S. et al. Use of *Punica granatum* as an antifungal agent against candidosis associated denture stomatitis. **Mycoses**, v.46, p.192-196, 2003.

VASCONCELOS, L.C.S. et al. Minimum Inhibitory concentration of adherence of *Punica granatum* Linn (pomegranate) gel against *S. mutans*, *S. mitis* and *C. albicans*. **Brazilian Dental Journal**, Ribeirão Preto, v.17, n.3, p.223-227, 2006.

VIEIRA, A.C.F; LOPES, F.F. Mucosite oral: efeito adverso da terapia antineoplásica. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas** , v.5, p. 268-274, 2006.

VIDAL, A. et al. Studies on the toxicity of *Punica granatum* L. (Punicaceae) whole fruit extracts. **Journal of Ethnopharmacology**, v.89, p.295–300, 2003.

WERKMAN, C.; GRANATO, D.C; KERBAUY, W.D. Aplicações terapêuticas da *Punica granatum* L. (romã). **Rev. Bras. Pl. Med.**, Botucatu, v.10, n.3, p.104-111, 2008.

Apêndice

APÊNDICE A

PRONTUÁRIO ODONTOLÓGICO

Nº: _____
 Grupo: _____
 Radioterapeuta: _____

Prontuário DO HOSPITAL	Nº _____
---------------------------	----------

DADOS SOBRE O PACIENTE

Nome: _____	
Endereço: _____ N.º: _____	
Bairro: _____ Fone: _____	
Idade: _____ Gênero: F () M () Etnia: Branca () Não Branca ()	
Data de Nascimento: _____ Ocupação _____	
Nacionalidade: _____ Naturalidade: _____	
Hábitos: Etilista () S () N _____ unid/dia. Tempo: _____	

Tabagista () S () N _____ unid/sem. Tempo: _____	

Outro (): _____	
Comorbidade: Sim () Não (). Qual? _____	
(Verificar Escala de Karnofsky. KPS: ____)	
Data do exame clínico inicial: _____	

História Médica _____

AValiação ESTOMATOLÓGICA PRÉVIA

I) Como base os critérios de Lockhart e Clark:

CONDIÇÃO	SCORE	DESCRIÇÃO
Cárie	1	Ausência de cáries
	2	Presença de cáries discretas
	3	Cáries óbvias
	4	Cáries extensas generalizadas
	5	Edêntulo
Estado periodontal	1	Gengiva sadia
	2	Gengivite
	3	Perda óssea significativa- mínima mobilidade dentária
	4	Doença avançada- mobilidade dentária generalizada
	5	Edêntulo
Higiene oral	1	Excelente- sem biofilme ou cálculo visível
	2	Boa- pouco biofilme e sem cálculo
	3	Regular- biofilme moderado e cálculo visível
	4	Higiene oral precária
	5	Edêntulo

I) **Uso de Prótese:** Sim () Não ()
 Tipo: Total () Parcial ()

Dentosuportada () Mucosuportada () Dentomucosuportada () Implante ().

II) **Intervenção Odontológica Prévia:** Sim () Não () _

III) Candidose oral (exame clínico):

() Presente () Ausente

IV) Exame laboratorial

() Pesquisa para fungos

() Positivo () Negativo

() Cultura

DADOS SOBRE A NEOPLASIA MALIGNA

I) Diagnóstico Clínico: _____.

II) Localização: _____.

III) Estadiamento: _____.

IV) Diagnóstico Histopatológico: _____.

TERAPIA PROPOSTA: _

() Radioterapia ; () Quimioterapia ; () Cirurgia

I) Radioterapia:

Aparelho Acelerador Linear () Cobalto ()

Nº de Semanas: _____

Campos: _____

Tamanho dos Campos em cm: _____

Dose total: _____

Dose diária: _____

Boost (campo, tamanho, e doses): _____

Fracionamento: _____

Dose acumulada: _____

Tempo total de tratamento (data do início ao final da RT): _____

Interrupção não planejada (nº de dias e data em que aconteceu): _____.

II) Medicação oral prescrita:

() Grupo I : Gel A

() Grupo II: Gel B

Uso do gel	SEMANAS						
	S 1	S 2	S 3	S 4	S 5	S 6	S 7
Gel A							
Gel B							

COMPLICAÇÕES ORAIS AGUDAS RELACIONADAS AO TRATAMENTO ANTINEOPLÁSICO:

I) Candidose:

Classificação clínica:

- () Candidose pseudomembranosa () Candidose Eritematosa Aguda
 () Glossite romboidal mediana () Eritematosa associada Crônica (protética)
 () Queilite angular
 () Candidose mucocutânea crônica

CANDIDOSE	SEMANAS						
	S 1	S 2	S 3	S 4	S 5	S 6	S 7
PRESENTE							
AUSENTE							

Exame micológico:

Inicial: () positivo () negativo

Quantidade de espécies do gênero Candida: _____

Sítio(s) acometidos pela candidose: _____

CANDIDOSE	SEMANAS						
	S 1	S 2	S 3	S 4	S 5	S 6	S 7
PRESENTE							
AUSENTE							

II) Xerostomia

XEROSTOMIA	SEMANAS						
	S 1	S 2	S 3	S 4	S 5	S 6	S 7
PRESENTE							
AUSENTE							

Evolução :

1ªSemana: _____

2ªSemana: _____

3ªSemana: _____

4ª Semana: _____

5ª Semana: _____

6ª Semana: _____

7ª Semana: _____

8ªSemana: _____

9ªSemana: _____

10ª Semana: _____

Observação: Anotar dados sobre qualquer intercorrência oral , sistêmica ou outras complicações do tratamento radioterápico que não estiver dentre as listadas no prontuário, com datas de quando foi observado o problema.

APÊNDICE B

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TÍTULO DO ESTUDO: Efetividade da *Punica granatum* Linn. na prevenção da candidose oral em pacientes submetidos à radioterapia na região de cabeça e pescoço.

PESQUISADORA: Manuela Gouvêa Campêlo dos Santos

ORIENTADORA: Prof^a. Dr^a. Jozinete Vieira Pereira

1 INTRODUÇÃO

As informações a seguir descreverão a pesquisa e o papel que você terá como participante. O pesquisador responsável esclarecerá todas as dúvidas que possam existir sobre esse termo e estudo a ser realizado. Por favor, leia-o atentamente.

2 PROPÓSITO DO ESTUDO

Você está sendo convidado (a) a participar desta pesquisa que tem como objetivo avaliar a eficácia da *Punica granatum* L. para prevenção e tratamento da candidose oral induzida pela radioterapia, em pacientes com câncer de cabeça e pescoço.

3 DESCRIÇÃO DO ESTUDO

AUTONOMIA: Sua participação neste estudo é voluntária e você poderá recusar-se a participar ou interromper a sua participação a qualquer momento.

BENEFICÊNCIA: Este estudo trará como benefício o estudo da eficácia de um fitoterápico para tratamento da candidose oral, ampliando as opções de agentes antimicrobianos sobre espécies do gênero *Candida* sp. que podem ser prejudiciais ao organismo humano.

NÃO MALEFICÊNCIA: Não existe a possibilidade de situação desagradável para o profissional ou entidade participante deste estudo.

4 CONFIDENCIALIDADE DO REGISTRO

Todas as informações obtidas através deste estudo permanecerão em sigilo, assegurando a proteção de sua imagem e respeitando valores morais, culturais, religiosos, sociais e éticos. Como condição você permitirá ao pesquisador e membros da equipe a realização de um formulário, apresentação dos resultados da pesquisa em congressos ou publicações científicas, sempre com a preservação de sua identidade.

5 CONTATO

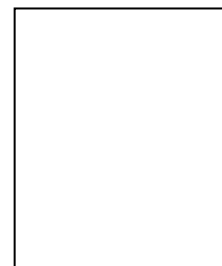
Em caso de dúvida sobre o estudo você receberá maiores informações com Prof.^a Dr.^a Jozinete Vieira Pereira, através do telefone (83) 3512-5091.

6 TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO DA PESQUISA

Eu, _____, RG n.º _____, li a descrição do estudo e, não havendo qualquer dúvida concordo em participar do mesmo. Confirmando que recebi cópia do termo de esclarecimento para participação da pesquisa. Compreendo que minha participação é voluntária e que posso desistir de continuar o estudo. Autorizo a liberação dos dados obtidos para apresentação em eventos científicos e publicações, desde que minha identidade seja preservada.

Campina Grande, _____ de _____ de 20____.

ASSINATURA DO PACIENTE OU RESPONSÁVEL



ASSINATURA DO PESQUISADOR

Anexo

ANEXO A

Formulário

Boletim de Análise

Substância:	ROMA	
Lote:	44173	Qtde. Amostras: 0,1G
Fabricação:	26/07/2011	Fornecedor: ALL CHEMISTRY
Dt. Análise:	29/03/2012	Dt. Validade: 26/07/2013
Análises	Especificação	Resultado
Características Organolépticas	Líquido marrom alaranjado de odor característico.	de acordo
Solubilidade	0,1 ml. da TM em NaOH diluído forma um precipitado marrom.	de acordo
Doseamento	Teor alcoólico: 40° - 80°	-
pH	3,0 - 7,0	5,0
Ponto de Fusão	Sem especificação	-
Acidez e Alcalinidade	Sem especificação	-
Densidade	Sem especificação	-
Identificação A	Sem especificação	-
Identificação B	Sem especificação	-
Identificação UV	Sem especificação	-
Peso Aparente	Informativo	-
Método de Análise e Ensaio	Sem especificação	-
Outros	Sem especificação	-
Referência Bibliográfica:	Certificado de Análise do fornecedor	

Resultado: APROVADO REPROVADO

Responsável pelo boletim de análise:

Celia Vargas Buzzo

Celia Vargas Buzzo
 CRF - PB 2696
 Farmacêutica Responsável
 DILECTA FARMÁCIA DE MANIPULAÇÃO

ANEXO A



DILECTA FARM. DE MANIPULACAO LTDA.
NFe de saída 48775 série 2 em 07/03/2012

Romã

Fabricação	Validade	Lote	Procedência	Origem			
26/07/2011	26/07/2013	ALL 44173	NACIONAL	BRASIL			
Ensalo	Especificação				Resultado	Referência	Laboratório
ARMAZENAMENTO	Mantenha o produto em local fresco e arejado, protegido de umidade e calor.				De acordo	MA 60760	All Chemistry
ASPECTO	Líquido de baixa viscosidade.				De acordo	MA 60760	All Chemistry
COR	Castanho avermelhado a avermelhado.				De acordo	MA 60760	All Chemistry
DENSIDADE 20 °C +/- 4 °C	Entre 0,75g/mL e 1,05g/mL.				0,91g/mL	MA 60760	All Chemistry
ODOR	Característico				De acordo	MA 60760	All Chemistry
pH 20 °C +/- 4 °C	Entre 3 e 7.				4,61	MA 60760	All Chemistry
SOLUBILIDADE	Solúvel em bases alcoólicas, podendo ocorrer turbidez em contato com água. Durante seu armazenamento pode ocorrer precipitação sem alterar suas propriedades. Neste caso homogeneizar o produto antes do uso.				De acordo	MA 60760	All Chemistry
TEOR ALCOÓLICO	Entre 40° e 80°.				59°	MA 60760	All Chemistry
CONCENTRAÇÃO	20%.				De acordo	Fabricante	Fabricante
NOME CIENTIFICO	Punica granatum.				De acordo	Fabricante	Fabricante
PARTE UTILIZADA	Casca.				De acordo	Fabricante	Fabricante

Lote do Fabricante: 03135072611

Informações sobre armazenagem:
Manter em local seco e arejado.

Certificado de Qualidade All Chemistry Número ALL 44173-1 em 04/08/2011
Fracionamento: 44173-1

Os itens analisados pelo laboratório de controle de qualidade All Chemistry estão em conformidade com suas respectivas especificações. Os demais ensaios estão de acordo com o certificado de análise do fornecedor ou do fabricante.

Cintia
Cintia Regina Maestre Paschoal
CRF-SP: 33.229

ANEXO B

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS – CEP/UEPB****COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA.**

PARECER DO RELATOR: (04)

Número do protocolo CEP-UEPB:0006.0.133.000-12

Título: Eficácia da *Punica granatum* Linn. na prevenção e no tratamento da candidose oral em pacientes submetidos à radioterapia.

Data da relatoria: 25 de abril de 2012

Apresentação do Projeto:

O Projeto é intitulado "Eficácia da *Punica granatum* Linn. na prevenção e no tratamento da candidose oral em pacientes submetidos à radioterapia". O estudo é para fins de pesquisa de mestrado. A pesquisa apresenta a relevância científica sobre a ação da romã no tratamento da candidose oral em pacientes submetidos à radioterapia na região de cabeça e pescoço, por ser considerado um método prático, simples que pode ser acessível a todos os pacientes e ampliará as opções para tratamento de micro-organismos que podem ser prejudiciais ao organismo humano.

Objetivo da Pesquisa:

A pesquisa tem como objetivo geral: avaliar a eficácia da *Punica granatum* Linn. na prevenção e no tratamento da candidose oral em pacientes submetidos à radioterapia para tratamento de neoplasia maligna na região de cabeça e pescoço, atendidos no ambulatório de Odontologia do Centro de Oncologia Dr. Ulisses Pinto da Fundação Assistencial da Paraíba, em Campina Grande-PB, no período de maio/2012 a abril de 2013.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Considerando a justificativa, objetivos, os aportes teóricos e metodologia apresentados no presente projeto, e ainda considerando a relevância do estudo as quais são explícitas suas possíveis contribuições, percebe-se que a mesma não trará riscos aos sujeitos a serem pesquisados.

ANEXO B

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: É importante considerar que a metodologia do estudo encontra-se claramente definida, onde será realizado um estudo descritivo, documental, epidemiológico, com abordagem quantitativa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos que são necessários para o tipo de estudo encontram-se devidamente anexados.

Recomendações:

Embora a pesquisa seja de responsabilidade da acadêmica, recomenda-se a assinatura da orientadora nos termos que se fizerem necessários, os quais se encontram anexos.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Situação do parecer:

Aprovado(X)

Pendente ()

Retirado () – quando após um parecer de pendente decorrem 60 dias e não houver procura por parte do pesquisador no CEP que o avaliou.

Não Aprovado ()

Cancelado () - Antes do recrutamento dos sujeitos de pesquisa.

UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
PROREITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



Prof.ª Dra. Dornília Pedrosa da Araújo
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa

Campina Grande, 08 de maio de 2012