



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS CAMPINA GRANDE
CENTRO CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE MESTRADO EM ODONTOLOGIA**

TATIANA STUART VIEIRA HOLMES

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DA *Matricaria*
recutita Linn. NA PREVENÇÃO E CONTROLE DA
MUCOSITE ORAL RADIOINDUZIDA**

CAMPINA GRANDE – PB
2011

TATIANA STUART VIEIRA HOLMES

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DA *Matricaria*
recutita Linn. NA PREVENÇÃO E CONTROLE DA
MUCOSITE ORAL RADIOINDUZIDA**

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
2011

É expressamente proibida a comercialização deste documento, tanto na sua forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano da dissertação

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL – UEPB

H749a Holmes, Tatiana Stuart Vieira.
Avaliação da eficácia da *Matricaria Recutita Linn.* na prevenção e controle da mucosite oral radioinduzida [manuscrito] / Tatiana Stuart Vieira Holmes. – 2011.
136 f.: il. color.

Digitado
Dissertação (Mestrado em Odontologia) – Universidade Estadual da Paraíba, Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa, 2011.

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

1. Neoplasias. 2. Fitoterapia. 3. Odontologia preventiva. 4. Radioterapia. I. Título.

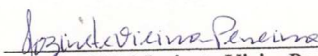
21. ed. CDD 616.31

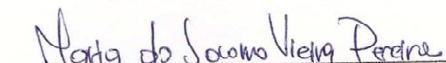
TATIANA STUART VIEIRA HOLMES

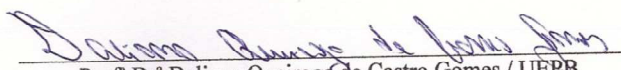
**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DA *Matricaria recutita* Linn.
NA PREVENÇÃO E CONTROLE DA MUCOSITE ORAL
RADIOINDUZIDA**

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.

Aprovada em 18/07/2011.


Profª Drª Jozinete Vieira Pereira / UEPB
Orientadora


Profª Drª Maria do Socorro Vieira Pereira / UFPB
1ª Examinadora


Profª Drª Daliana Queiroga de Castro Gomes / UEPB
2ª Examinadora

DEDICATÓRIA

A ti SENHOR, que és a luz que ilumina todos os meus passos, aos meus pais, Charles e Lúcia, pelo amor, apoio e dedicação com que me ensinaram tudo até hoje e ao meu esposo Rodrigo, que teve um papel fundamental na realização desse trabalho. DEDICO.

AGRADECIMENTOS

✓ *A DEUS, por tudo que tenho e sou, por estar sempre ao meu lado, me guiando em todos os meus passos.*

✓ *Aos meus pais, CHARLES E LÚCIA, que são parte de tudo que alcanço e meus exemplos de vida.*

✓ *As minhas irmãs, FABIANA, CRISTIANE E ADRIANA e sobrinhas, MARIA EDUARDA, MARIA FERNANDA, ANA BEATRIZ, MARIANA E MARIA GABRIELA, por proporcionar momentos tão lindos e felizes durante toda essa caminhada, passando tranquilidade para eu poder conquistar essa vitória. Amo vocês.*

✓ *Ao meu amado esposo RODRIGO, pelo amor e dedicação, com que me ajudou em todas as horas difíceis. Meu amor, essa conquista também é sua.*

✓ *A minha orientadora, Profa. Dra. JOZINETE VIEIRA PEREIRA, pela orientação, exemplo de otimismo, incentivo e paciência em todos os momentos no decorrer da pós-graduação;*

✓ *A co-orientadora Profa. Dra. DALIANA QUEIROGA DE CASTRO GOMES por sua valiosa contribuição e competência com que me orientou durante a pesquisa e que se tornou uma verdadeira AMIGA.*

✓ *A farmacêutica CÉLIA MARIA BUZZO pela elaboração dos medicamentos utilizados na pesquisa;*

✓ *Aos diretores dos Hospitais Dr. Napoleão Laureano e Fundação Assistencial da Paraíba (FAP) por conceder o espaço físico e estrutura para obtenção dos resultados deste trabalho;*

✓ *A toda equipe de profissionais do Hospital Dr. Napoleão Laureano e da Fundação Assistencial da Paraíba (FAP) que me apoiaram, de forma solidária, para realização dessa pesquisa;*

✓ *Aos pacientes, por ter consentido participar deste estudo e pelas lições de vida e de superação a todo momento;*

✓ *Ao coordenador do mestrado Prof. Dr. GUSTAVO PINA GODOY por sempre mostrar o melhor caminho a ser trilhado por nós;*

✓ *Aos professores da pós-graduação da Universidade Estadual da Paraíba pela tolerância e solidariedade durante essa caminhada;*

✓ *Aos colegas do mestrado pela amizade e acolhimento no decorrer do curso, em especial as amigas RENATA BARROS e ALYNE DANTAS por me receberem sempre de portas abertas;*

✓ *A minha grande amiga ILANA SANAMAIIKA que foi uma das maiores incentivadoras e promotoras do início dessa história e quem esteve comigo, torcendo e vibrando com cada conquista, durante toda essa caminhada. Obrigada amiga!!!*

✓ *A minhas amigas TÂNIA CARVALHO, CIDINHA GOUVEA, CHRISTINA SANTANA E CANDICE ALBUQUERQUE, que são pessoas muito especiais na minha vida e estiveram ao meu lado em momentos difíceis dessa jornada, me dando forças para eu poder finalizar mais essa etapa;*

✓ *A amiga ISABEL VASCONCELOS, pela consideração, cordialidade e ensinamentos nos dados estatísticos;*

✓ *A todos os meus amigos e familiares que estão sempre ao meu lado, torcendo pelo meu sucesso;*

✓ *A todos aqueles, que embora não citados participaram direta ou indiretamente no decorrer de mais essa conquista em minha vida.*

MUITO OBRIGADA A TODOS !!

"A verdadeira mudança começa dentro de nós mesmos".

Mahatma Gandhi

RESUMO

A mucosite oral é considerada um dos efeitos colaterais agudos mais importantes e de maior frequência do tratamento antineoplásico não-cirúrgico, podendo ser definida como uma inflamação da mucosa bucal, extremamente dolorosa e debilitante, a qual é induzida por drogas citotóxicas e/ou irradiação. O objetivo desta pesquisa foi avaliar a eficácia da *Matricaria recutita* Linn. (Camomila) na prevenção e controle da mucosite oral radioinduzida, em pacientes com neoplasias malignas de cabeça e pescoço atendidos nos Hospitais Dr. Napoleão Laureano e na Fundação Assistencial da Paraíba, no período compreendido entre maio de 2010 a maio de 2011. Constituiu-se em um ensaio clínico, experimental, prospectivo, cego-simples, controlado pelo gluconato de clorexidina. A amostra foi composta por 22 pacientes que foram divididos em três grupos. No grupo I (experimental) (n=7) os pacientes foram tratados com o gel de camomila a 3% ao iniciar o tratamento radioterápico dando sequência até o final do mesmo; o grupo II (controle positivo) (n=7), fez o uso do gel de gluconato de clorexidina a 1% somente ao surgir a mucosite, até cessar a sintomatologia e o grupo III (experimental) (n=8), tratou a mucosite com gel de camomila a 3%, porém apenas ao surgir a mucosite oral. Os dados foram tabulados em programa SPSS 15; Foi realizada análise descritiva e aplicados os testes de Qui-Quadrado, cálculo do coeficiente p de Spearman, testes U de Mann-Whitney e de Kruskal-Wallis, sendo considerados significativos os valores de $p \leq 0,05$. A maioria dos pacientes era do gênero masculino, com média de idade de 65,9 anos, tendo a língua como localização mais frequente do tumor. No grupo I, apenas um paciente não apresentou mucosite oral em nenhum momento do tratamento radioterápico, porém o surgimento da mucosite oral nos outros pacientes deste grupo se deu em dosagens de radiação equivalentes quando comparado com o surgimento nos grupos II e III. A gradação da mucosite foi comparada entre os três grupos, a partir do surgimento, em três momentos consecutivos, por meio do teste de Kruskal-Wallis. Os resultados não apontaram diferenças estatisticamente significativas entre os três grupos com $p > 0,05$, porém através dos dados descritivos, observou-se que o grupo II foi o que apresentou melhora clínica da mucosite oral em menor tempo de tratamento ao utilizar o gel de gluconato de clorexidina, enquanto no grupo III a melhora clínica da mucosite deu-se em um período maior quando comparado aos demais grupos. Concluiu-se, nesse estudo, 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.

PALAVRAS CHAVE: Neoplasias de Cabeça e Pescoço. Câncer Bucal. Radioterapia. Mucosite Oral. Camomila.

ABSTRACT

Oral mucositis is considered one of the most important e most frequent accute side effects in the non-surgical anti-neoplastic treatments and can be defined as an oral mucosa inflammation, extremely painful and weakening, which is induced by cytotoxic drugs and/or irradiation. The aim of this research is to evaluate effectiveness of *Matriacaria recutita* Linn. (chamomile) in the prevention and control of radio-induced, oral mucositis, in patients suffering from head and neck malignant neoplasms, being treated at Dr. Napoleão Laureano Hospital as well as Paraiba Assistential Foundation, in the period between May 2010 and May 2011. It was an experimental, prospective, single-blinded clinical study controlled by chlorhexidine gluconate. The sample was composed by 22 patients, divided into 3 groups. In group I (experimental) (n=7) patients were treated with chamomile gel at 3%, when they started the radio therapy treatment proceeding to its end; group II (positive control) (n=7), chlorhexidine gluconate gel at 1% was used only as mucositis appeared, until symptoms disappeared; group III (experimental) (n=8) treated mucositis with chamomile gel at 3% only as oral mucositis appeared. Data were tabled in program SPSS 15, descriptive analysis was accomplished and Chi-Square tests applied, as well as coefficient p from Spearman, tests U from Mann-Whitney and Kruskal-Wallis, being considered significant values $p \leq 0,05$. Most patients were male, average age 65.9, having their tongues as the most frequent tumor location. In group I, only one patient did not present oral mucositis at all during radio therapy treatment; however, oral mucositis in other patients of the group occurred, in equivalent radiation proportions as compared to groups II and III. Regular progress of mucositis was compared among the 3 groups from the appearance, in 3 consecutive moments, by means of Kruskal-Wallis test. Results did not point to statistically significant differences among the 3 groups with $p > 0,05$, but through descriptive data, observed that the group II showed the clinical improvement of oral mucositis treatment in less time when using chlorhexidine gluconate gel, while in Group III clinical improvement of mucositis occurred in a longer period when compared to other groups. One concluded in this study that, chamomile did not present prophylactic effect for the appearance of oral mucositis. However, it was effective with relation to the decrease of severity in most patients during treatment in most patients.

KEYWORDS: Head and Neck Neoplasms. Mouth Neoplasms. Radiotherapy. Oral Mucositis. Chamomile.

LISTA DE ILUSTRAÇÃO

FOTO 1 –	Bisnagas contendo os medicamentos utilizados (gel de camomila e gel de gluconato de clorexidina).....	62
FOTO 2 –	Aparelho de radioterapia – Acelerador Linear Primus.....	63

PRANCHA1

FOTO 3 –	Paciente do grupo I com mucosite grau III na 2ª semana de tratamento.....	99
FOTO 4 –	Paciente da foto 3 na 5ª semana de tratamento com mucosite grau I.....	99
FOTO 5 –	Paciente do grupo I com mucosite grau II na 3ª semana de tratamento.....	99
FOTO 6 –	Foto 6: Paciente da foto 5 na 5ª semana de tratamento com mucosite grau III.....	99

PRANCHA2

FOTO 7 –	Paciente do grupo III com mucosite grau II na 2ª semana de tratamento com gel de camomila e presença de xerostomia.....	100
FOTO 8 –	Paciente da foto 7 sem mucosite oral, na 4ª semana de tratamento com gel de camomila.....	100
FOTO 9 –	Paciente do grupo II com mucosite grau III na 1ª semana de tratamento com gel de gluconato de clorexidina.....	100
FOTO 10 –	Paciente da foto 9 com mucosite grau II na 3ª semana de tratamento com gel de gluconato de clorexidina.....	100

PRANCHA3

FOTO 11 –	Paciente do grupo II com mucosite grau III na 2ª semana de tratamento com gel de gluconato de clorexidina.....	101
FOTO 12 –	Paciente da foto 11 com mucosite grau II na 4ª semana de tratamento com gel de gluconato de clorexidina.....	101
FOTO 13 –	Paciente do grupo III com mucosite grau II na 3ª semana de tratamento com gel de camomila.....	101

FOTO 14 –	Paciente da foto 13 com mucosite grau II na 5ª semana de tratamento com gel de camomila.....	101
------------------	--	-----

PRANCHA 4

FOTO 15 –	Paciente do grupo II com candidose pseudomembranosa na 1ª semana de avaliação.....	102
FOTO 16 –	Paciente da foto 15 sem candidose pseudomembranosa.....	102
FOTO 17 –	Paciente do grupo I com radiodermite.....	102
FOTO 18 –	Paciente do grupo II com radiodermite.....	102

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 –	Escala de Karnofsky et al. (1951) para avaliação do estado geral do paciente.....	59
QUADRO 2 –	Composição do gel de camomila.....	60
QUADRO 3 –	Composição do gel de gluconato de clorexidina.....	61
QUADRO 4 –	Crítérios de avaliação estomatológica (adaptado).....	64
QUADRO 5 –	Gradação da mucosite oral segundo o critério WHO.....	64
QUADRO 6 –	Distribuição dos pacientes do grupo I (experimental) quanto à dosagem de radiação no momento do surgimento da mucosite oral.....	78
QUADRO 7 –	Distribuição dos pacientes do grupo II (controle) quanto a dosagem de radiação no momento do surgimento da mucosite oral.....	78
QUADRO 8 –	Distribuição dos pacientes do grupo III (experimental) quanto à dosagem de radiação no momento do surgimento da mucosite oral.....	79
QUADRO 9 –	Distribuição dos pacientes do grupo I (experimental) quanto à avaliação clínica durante o tratamento com o uso da camomila.....	80
QUADRO 10 –	Distribuição dos pacientes do grupo II (controle) quanto à avaliação clínica durante o tratamento com o uso do gluconato de clorexidina.....	80
QUADRO 11 –	Distribuição dos pacientes do grupo III (experimental) quanto à avaliação clínica durante o tratamento com o uso da camomila.....	81

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 –	Enquadramento taxonômico da <i>Chamomilla recutita</i> Linn.(Rauschert).....	49
TABELA 2–	Distribuição dos pacientes em relação ao <i>Performance Funcional Karnofsky</i> empregada – João Pessoa e Campina Grande/PB – 2010-2011.....	70
TABELA 3–	Distribuição da amostra em relação à terapia empregada – João Pessoa e Campina Grande/PB – 2010-2011.....	75
TABELA 4–	Dose total administrada durante o tratamento radioterápico empregada – João Pessoa e Campina Grande/PB – 2010-2011.....	75
TABELA 5–	Diagnóstico Histopatológico das neoplasias – João Pessoa e Campina Grande/PB – 2010-2011.....	76
TABELA 6–	Comparação de características bio-demográficas com surgimento e gradação da mucosite – João Pessoa e Campina Grande/PB – 2010-2011.....	83
TABELA 7–	Comparação intergrupos controle e experimentais quanto ao surgimento da mucosite – João Pessoa e Campina Grande/PB – 2010-2011.....	87

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1	– Distribuição da amostra de acordo com o gênero.....	67
GRÁFICO 2	– Distribuição da amostra de acordo com a faixa etária.....	68
GRÁFICO 3	– Distribuição da amostra de acordo com a etnia.....	68
GRÁFICO 4	– Distribuição da amostra de acordo com a ocupação.....	69
GRÁFICO 5	– Distribuição da amostra quanto à frequência dos hábitos e comorbidade.....	70
GRÁFICO 6	– Distribuição da amostra quanto à avaliação dentária.....	71
GRÁFICO 7	– Distribuição da amostra quanto à higiene bucal.....	72
GRÁFICO 8	– Distribuição da amostra quanto às condições periodontais.....	73
GRÁFICO 9	– Distribuição do tumor em relação à sua localização.....	74
GRÁFICO 10	– Distribuição do tumor segundo o estadiamento clínico.....	74
GRÁFICO 11	– Relação da xerostomia e disgeusia ao longo das semanas do tratamento radioterápico.....	77
GRÁFICO 12	– Correlação entre dosagem no surgimento da mucosite e idade dos participantes.....	82
GRÁFICO 13	– Correlação entre idade e gradação da mucosite.....	82
GRÁFICO 14	– Diferença entre os graus da mucosite em função de características bio-demográficas.....	84
GRÁFICO 15	– Relação entre xerostomia e surgimento e gradação da mucosite.....	85
GRÁFICO 16	– Associação entre higiene bucal e surgimento da mucosite oral.....	86
GRÁFICO 17	– Associação entre higiene bucal e gradação da mucosite oral.....	86
GRÁFICO 18	– Dosagem média na ocasião do surgimento da mucosite em função dos grupos.....	88
GRÁFICO 19	– Reparação da mucosite nos grupos controle e experimentais.....	89

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 –	Fases de desenvolvimento da mucosite oral.....	35
FIGURA 2 –	<i>Matricaria recutita</i> Linn (Camomila).....	49

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3D	Tridimensional
CEC	Carcinoma Espinocelular
CIM	Concentrações Inibitórias Mínimas
CIMA	Concentração Inibitória Mínima de Aderência
COX-2	Cicloxigenase
DL50	Dose Letal
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
DP	Desvio Padrão
EDTA	Ácido Etilenodiamina
EUA	Estados Unidos da América
FAP	Fundação Assistencial da Paraíba
FDA	Food and Drug Administration
Gy	Gray
HPV	Papiloma Vírus Humano
IL-1 β	Interleucina-1
IL-6	Interleucina-6
IMRT	Radioterapia de Intensidade Modulada
ISOO	International Society of Oral Oncology
KPS	Karnofsky Performance Status
Laser	Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation
LPT	Fototerapia a Laser
MO	Mucosite Oral
MTT	Sal de Metiltetrazolium
NF-kB	Fator Nuclear-kappa B
OMS	Organização Mundial de Saúde
PTA	Polimixina, Tobramicina e Anfotericina
QT	Quimioterapia
rad	radiation absorbed dose
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RT	Radioterapia
SPSS	Statistical Package for Social Sciences

TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF- α	Fator de Necrose tumoral- α
TNM	T=tumor, N=nódulo, M=metástase
UAR	Ulceração Aftosa Recorrente
UEPB	Universidade Estadual da Paraíba
UNESCO	United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	19
2	OBJETIVOS.....	21
2.1	OBJETIVO GERAL.....	21
2.2	OBJETIVO ESPECÍFICO.....	21
3	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	22
3.1	CONSIDERAÇÕES SOBRE O CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO....	22
3.2	FORMAS DE TRATAMENTO ANTINEOPLÁSICO.....	24
3.3	TRATAMENTO RADIOTERÁPICO E SUAS COMPLICAÇÕES.....	26
3.4	MUCOSITE ORAL: complicação prevalente do tratamento antineoplásico.	32
3.5	FITOTERAPIA: uma nova terapêutica para a odontologia.....	43
3.6	CAMOMILA (<i>Matricaria recutita</i> Linn.): uma alternativa para o tratamento da Mucosite Oral Radioinduzida.....	48
4	METODOLOGIA.....	57
4.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	57
4.2	LOCAL DA REALIZAÇÃO DO ESTUDO.....	57
4.3	UNIVERSO E TAMANHO DA AMOSTRA.....	57
4.3.1	Divisão da Amostra.....	58
4.4	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE.....	58
4.4.1	Critérios de Inclusão.....	58
4.4.2	Critérios de Exclusão.....	58
4.5	POSICIONAMENTO ÉTICO.....	59
4.6	EXPERIMENTO.....	60
4.6.1	Elaboração do Extrato da <i>Matricaria recutita</i> Linn. (camomila).....	60
4.6.2	Elaboração do gel de Camomila.....	60
4.6.2.1	<i>Composição do gel de camomila.....</i>	60
4.6.3	Preparação do gel de gluconato de clorexidina.....	61
4.6.3.1	<i>Composição do gel de gluconato de clorexidina.....</i>	61
4.6.4	Administração do gel.....	61
4.7	COLETA DE DADOS.....	62
4.7.1	Dados demográficos, hábitos, comorbidades e aspectos relacionados à neoplasia maligna.....	62

4.7.2	Avaliação Estomatológica.....	63
4.7.3	Outras Complicações Orais Agudas Radioinduzidas.....	65
4.8	ANÁLISE DE DADOS.....	65
5	RESULTADOS.....	67
5.1	CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA.....	67
5.2	AVALIAÇÃO ESTOMATOLÓGICA.....	71
5.3	DADOS SOBRE A NEOPLASIA MALIGNA.....	73
5.4	ANÁLISE DESCRITIVA DA PRESENÇA DE XEROSTOMIA, DISGEUSIA E INFECÇÕES FÚNGICA, VIRAL E BACTERIANA.....	76
5.5	ANÁLISE DESCRITIVA DO SURGIMENTO DA MUCOSITE ORAL.....	77
5.6	ANÁLISE DESCRITIVA DA GRADAÇÃO DA MUCOSITE ORAL.....	79
5.7	CORRELAÇÃO ENTRE OS DADOS SÓCIO-BIO-DEMOGRÁFICOS COM O SURGIMENTO E GRADAÇÃO DA MUCOSITE ORAL.....	81
5.8	ASSOCIAÇÃO ENTRE XEROSTOMIA E SURGIMENTO E GRADAÇÃO DA MUCOSITE ORAL.....	84
5.9	ASSOCIAÇÃO ENTRE HIGIENE BUCAL E SURGIMENTO E GRADAÇÃO DA MUCOSITE ORAL.....	85
5.10	AÇÃO PROFILÁTICA DA CAMOMILA EM GEL NA INIBIÇÃO DA MUCOSITE ORAL.....	87
5.11	EFICÁCIA ANTI-INFLAMATÓRIA DA CAMOMILA EM GEL PARA REPARAÇÃO DA MUCOSITE ORAL E EFEITO PROTETOR DO GLUCONATO DE CLOREXIDINA.....	88
6	DISCUSSÃO.....	90
7	CONCLUSÃO.....	98
	REFERÊNCIAS.....	103
	APÊNDICES	116
	ANEXOS.....	127

1 INTRODUÇÃO

No Brasil, as neoplasias malignas constituem-se a segunda causa de morte na população, representando quase 17% dos óbitos de causa conhecida, notificados em 2007 no Sistema de Informações sobre Mortalidade. Atualmente têm-se aumentado consideravelmente os casos de câncer de cabeça e pescoço. O Ministério da Saúde estimou para 2010, a ocorrência de 14.120 novos casos, ocupando a quinta posição entre os homens e a sétima no gênero feminino (BRASIL, 2010).

A cirurgia e a radioterapia (RT) continuam sendo os principais e mais eficazes métodos de tratamento dos tumores de cabeça e pescoço. A quimioterapia (QT) têm sua importância como terapia adjuvante (CARDOSO et al., 2005). Somente a cirurgia é específica para o tecido. Ao contrário, a radioterapia e a quimioterapia não diferenciam as células neoplásicas das células normais, logo estas formas de terapias produzem vários efeitos colaterais que se manifestam na cavidade bucal e estruturas anexas, sendo as principais xerostomia, disgeusia, cárie por radiação, candidose, osteorradiocrose, hiperpigmentações em mucosa e mucosite oral (SCULLY; PORTER, 2001; BONAN et al., 2003; CARDOSO, 2005; MENDONÇA et al., 2005; GOMES et al., 2009).

A mucosite oral (MO) é o efeito agudo de maior frequência e o maior fator dose-limitante para a radioterapia na região da cabeça e pescoço, pois devido à alta taxa de renovação celular e a baixa radioresistência, as células da mucosa da cavidade bucal, faringe e laringe respondem precocemente aos efeitos tóxicos da radiação a que estão expostas. Pode ser descrita como uma inflamação da mucosa da boca induzida pela QT e RT, representando uma entidade distinta das estomatites (ANDREWS; GRIFFITHS, 2001; BONAN et al., 2003; INGRACI DE LUCIA et al., 2004; VIEIRA; LOPES, 2006). É considerado o efeito colateral agudo mais importante da RT em cavidade bucal, por dificultar a deglutição de alimentos sólidos e às vezes líquidos, limita a fonação e a mastigação, além de expor o paciente a infecções por microorganismos oportunistas, resultando na diminuição da qualidade de vida do paciente irradiado (KÖSTLER et al., 2001). Além disso, a MO grave pode exigir interrupção parcial ou completa da RT antes do regime planejado ser completado, aumentando o risco de proliferação das células tumorais e dificultando o controle do câncer (DÖRR et al., 2001).

Apesar dos esforços, pelos pesquisadores, em classificar métodos que possam prevenir a MO, nos dias atuais, o seu manejo baseia-se em debelar a sintomatologia (anestésicos tópicos, anti-inflamatórios, drogas analgésicas sistêmicas) e, na prevenção dos efeitos secundários

(agentes antimicrobianos). Não existe consenso sobre nenhuma substância ou método, quanto à sua eficácia e segurança para o controle desta toxicidade bucal aguda (SUTHERLAND; BROWMAN, 2001; INGRACI DE LUCIA, 2004).

Atualmente o extrato das inflorescências da camomila (*Matricaria recutita* Linn.) tem sido muito usado na medicina tradicional, devido às suas propriedades terapêuticas importantes. Suas propriedades antioxidante, antimicrobiana, anti-inflamatória, hipocolesterêmica, antígenotóxica, antiagregação plaquetária e outras foram comprovadas através de estudos *in vitro* e *in vivo* e vem sendo muito utilizada para o tratamento da MO em pacientes radio e quimioinduzidos com o objetivo de proporcionar alívio e conforto, possibilitando que o tratamento antineoplásico não seja interrompido (KÖSTLER et al., 2001; CARDOSO et al., 2005; MCKAY; BLUMBERG, 2006).

Sob esse ponto de vista, os efeitos agudos da MO na cavidade bucal causados pela RT e QT devem ser abordados pelo cirurgião-dentista, que é o profissional com maior possibilidade de avaliar e tratar essas complicações, assim como aplicar medidas preventivas de acompanhamento da saúde bucal do paciente radiado na área da cabeça e do pescoço, sendo extremamente importante a integração do cirurgião-dentista com a equipe de oncologia no cuidado do paciente em todos os estágios da doença (MARTINS et al., 2002; ALMEIDA et al., 2004).

Justifica-se, dessa forma, a necessidade de estudos que avaliem a utilização de substâncias fitoterápicas como a camomila, que possam agir no controle de alterações bucais decorrentes dos tratamentos antineoplásicos, propiciando uma melhor qualidade de vida aos pacientes com câncer.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

A presente pesquisa teve como objetivo avaliar a eficácia da *Matricaria recutita* Linn. (Camomila) na prevenção e controle da mucosite oral radioinduzida, em pacientes com neoplasias malignas de cabeça e pescoço, excluindo a laringe, atendidos nos ambulatórios de Odontologia do Centro de Oncologia Dr. Ulisses Pinto da Fundação Assistencial da Paraíba - FAP no município de Campina Grande/PB e do Hospital Napoleão Laureano, no município de João Pessoa/PB, no período de maio de 2010 a maio de 2011.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Traçar o perfil sócio bio-demográfico da amostra, correlacionando o mesmo com o surgimento e gradação da mucosite oral;
- Avaliar clinicamente a ação profilática da camomila em gel na inibição do processo inflamatório da mucosa oral, em pacientes submetidos a tratamento radioterápico isolado ou concomitante ao quimioterápico;
- Verificar clinicamente a eficácia antiinflamatória da camomila em gel durante o processo de reparação da mucosite oral;
- Avaliar o efeito protetor do gluconato de clorexidina sobre a mucosa oral durante o tratamento radioterápico isolado ou associado à quimioterapia;
- Observar clinicamente o surgimento da mucosite oral correlacionando com a dosagem da radioterapia empregada.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 CONSIDERAÇÕES SOBRE O CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO

Câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado de células, que invadem tecidos e órgãos. Dividindo-se rapidamente, estas células tendem a ser muito agressivas e incontroláveis, determinando a formação de tumores malignos, que podem espalhar-se para outras regiões do corpo, o que se denomina metástase (BRASIL, 2010). São consideradas doenças resultantes da quebra da integridade funcional do ciclo celular, como consequência de alterações moleculares ou por ação de estímulos diversos. Essa mutação pode ser adquirida pela ação de agentes ambientais, como agentes químicos, radiação, vírus, ou pode ser herdada geneticamente (LOEB e HARRIS, 2008).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2008, cerca de 12,7 milhões novos casos de câncer e 7,6 milhões de óbitos decorrentes desta doença, ocorreram no mundo todo. No Brasil, as estimativas, para o biênio 2010/2011 apontam para a ocorrência de 489.270 casos novos de câncer. Atualmente têm-se aumentado consideravelmente os casos de câncer de cabeça e pescoço. Mundialmente estas neoplasias malignas correspondem a 10% dos tumores malignos e aproximadamente 40% destas, estão localizadas na cavidade bucal. Na Paraíba, estima-se para 2011, o aparecimento de 240 casos novos de câncer na cavidade bucal, sendo 150 em homens e 90 em mulheres (BRASIL, 2010).

Os cânceres de localização na cabeça e pescoço atingem as seguintes regiões anatômicas: lábio, cavidade bucal, orofaringe (tonsilas palatinas, superfície inferior do palato mole, base da língua), nasofaringe, hipofaringe, fossa nasal, seios paranasais, laringe (supraglote, glote e subglote) e glândulas salivares. A cavidade bucal está dividida nas seguintes áreas: lábio, 2/3 anteriores da língua, mucosa jugal, assoalho da boca, gengiva inferior, gengiva superior, área retromolar, palato duro. Excetuando-se a região dos lábios, com alta incidência de tumores malignos, a língua e o assoalho bucal são as localizações preferenciais de ocorrência do câncer bucal (INCA, 2001; BRASIL, 2002; ARAUJO; PADILHA; BALDISSEROTTO, 2007).

O carcinoma de células escamosas, epidermoide ou espinocelular (CEC) é o tumor maligno de maior frequência na cavidade bucal, com cerca de 90 a 95% dos casos. Mais predominante no gênero masculino e 75% dos casos ocorrem na faixa etária dos 60 anos de idade (NEVILLE et al., 2009; ALMEIDA et al., 2009; ALVARENGA et al., 2008;

DEDIVITIS et al., 2004; BOLIGON; HUTH, 2011). Embora em alguns países, pesquisadores identificaram uma tendência recente de o câncer bucal manifestar-se nos jovens, e também um crescimento de incidência entre as mulheres (SHIBOSKI; SCHMIDT; JORDAN, 2005). Origina-se no tecido epitelial de revestimento a partir de células da camada basal, evoluindo em direção ao tecido conjuntivo subjacente pelo rompimento da membrana basal no limite entre o epitélio e o tecido conjuntivo (LIRA et al., 2009).

Segundo relatos de Alvarenga et al. (2008), que realizaram estudo com o objetivo de analisar os aspectos clínicos e epidemiológicos dos pacientes atendidos no Serviço de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço em um Hospital Universitário do Noroeste do Estado de São Paulo, Brasil, dos 427 pacientes atendidos no período de 2000 a 2005, a maioria era do sexo masculino (86%), cor da pele branca (90%), tabagistas (83,37%), etilistas (65,80%) com idade média de 61anos, sendo que 24,25% dos homens realizavam atividades rurais e 60% das mulheres, atividades domésticas. O sítio primário de tumor mais frequente foi a cavidade bucal, com o tipo histológico espinocelular. Segundo os autores, esse levantamento contribui para traçar um perfil dos pacientes atendidos no hospital e, sobretudo, contribuir com os programas de prevenção para esta doença.

A etiologia do câncer de cabeça e pescoço embora não esteja completamente elucidada, acredita-se ser de origem multifatorial, onde fatores intrínsecos (estados sistêmicos ou generalizados, como a desnutrição geral ou anemia por deficiência de ferro e susceptibilidade genética) e extrínsecos (tabaco, álcool, vírus e raios solares) podem estar em atividade. O consumo de tabaco, em quaisquer de suas apresentações, e álcool são os mais fortes e mais importantes preditores da transformação maligna intrabucal, e está diretamente ligado à dose consumida. Quando associados, o fumo e o álcool têm seu potencial carcinogênico ampliado mais de 15 vezes. A radiação solar é capaz de, a longo prazo, produzir lesões de significativa importância biológica, principalmente na região dos lábios. A exposição prolongada à radiação solar e a produtos químicos carcinogênicos, além de alguns microrganismos, como o papiloma vírus humano (HPV), particularmente o HPV 16 e 18, são considerados fatores relevantes para o surgimento do câncer bucal. (LIMA et al., 2005; DANIEL et al. 2006; ARAÚJO; PADILHA BALDISSEROTTO, 2007; ALVARENGA et al. 2008; NEVILLE et al., 2009).

A carcinogênese bucal envolve uma rede complexa de fatores que dependem diretamente das variações de cada indivíduo em resposta aos fatores de risco. A sensibilidade a diversos agentes mutagênicos aos quais a mucosa bucal se expõe pode induzir a deficiência do hospedeiro em reparar o seu DNA danificado, sendo este o mecanismo de iniciação-

promoção da carcinogênese mais frequente (ROBBINS; COTRAN, 2005; GIGLIOTTI, 2008).

Em geral, na maioria dos casos, a detecção do câncer de boca acontece tardiamente. Na ocasião do diagnóstico, a doença já se encontra em estágio considerado avançado. No caso de diagnóstico precoce, as complicações no tratamento poderiam ser minimizadas, assim como os resultados estéticos e funcionais levariam a resultados menos mutiladores, e o índice de sobrevivência do paciente seria maior (LIMA et al., 2005).

A prevenção primária dessa condição, em primeiro lugar, está embasada nos fatores etiológicos e nas alterações de estilo de vida para prevenir o desenvolvimento da doença. Isso é particularmente importante, pois a boca é facilmente acessível ao exame clínico, a biópsia e ao tratamento, o que tornaria a prevenção possível em muitos casos. No entanto, o câncer bucal é considerado como um dos maiores problemas de saúde pública, em muitas partes do mundo e, inclusive, no Brasil, pelo fato de existirem métodos de prevenção e controle conhecidos e não serem efetivamente aplicados, por serem alvos de campanhas e/ou programas de prevenção e os casos persistirem além das estimativas previstas e principalmente por representar causa frequente de morbidade e mortalidade (LIMA et al., 2005; TORRES PEREIRA, 2009).

3.2 FORMAS DE TRATAMENTO ANTINEOPLÁSICO

A indicação terapêutica para o câncer de cabeça e pescoço é multifatorial e de responsabilidade médica, sendo administrada em função do diagnóstico definitivo e estadiamento da lesão, das condições do paciente e da infraestrutura do serviço (física e de recursos humanos). A localização do tumor também pode influenciar no plano de tratamento. As lesões orofaríngeas normalmente recebem RT. Para os carcinomas intrabucais menores, apenas uma modalidade de tratamento é escolhida, de acordo com o tipo de tumor e estágio de evolução. Os pacientes com lesões maiores ou com linfonodos clinicamente palpáveis requerem uma terapia combinada (LOPES et al., 1998; NEVILLE et al., 2009).

A odontologia desempenha um papel fundamental no diagnóstico precoce, como também em todas as fases da terapêutica oncológica (pré, trans e pós-operatória), objetivando a preservação e o restabelecimento da saúde bucal do paciente através da redução da frequência e severidade das complicações bucais advindas do tratamento oncológico (CARDOSO et al., 2005).

As modalidades de tratamento utilizadas para as neoplasias malignas de cabeça e pescoço são: cirurgia, RT e QT, ou a combinação destas, dependendo do tipo celular do órgão de origem e do grau de invasão do tumor, sendo a cirurgia e a RT os principais e mais eficazes métodos, e a QT apresentando-se normalmente como terapia adjuvante (CARDOSO et al., 2005). Cada uma delas atua de uma maneira diferente, de forma que a cirurgia se restringe ao local do tumor, causando por vezes limitações funcionais e estéticas. A RT possui efeito sítio-específico, enquanto a QT possui efeito sistêmico. Estas duas últimas modalidades atuam provocando distúrbios na integridade e função da cavidade bucal devido ao fato de não serem capazes de destruir as células tumorais sem causar danos ou morte às células normais (BATISTA, 2005; ARQUETE, 2004).

A imunoterapia, outra forma de terapia antineoplásica, também está sendo utilizada e pesquisada como tratamento adjuvante para o tratamento do câncer bucal, com resultados promissores. 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. 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 ou adotiva, anticorpos ou células mononucleares exógenas são administradas, objetivando proporcionar capacidade imunológica de combate a doença (RIBEIRO et al., 2001).

Em se tratando de lesões iniciais (ou seja, restritas ao local de origem, sem extensão a tecidos ou estruturas vizinhas e a linfonodos regionais), e dependendo da sua localização, pode-se optar ou pela cirurgia ou pela RT, visto que ambas apresentam resultados semelhantes, expressos por um bom prognóstico (cura em 80% dos casos). O fator mais importante de piora na avaliação prognóstica do doente portador de câncer bucal é a presença de metástases regionais (BRASIL, 2002).

O tratamento cirúrgico do câncer tem dois objetivos principais: ressecção da massa tumoral e de outros tecidos envolvidos, como os linfonodos que podem modificar a disseminação da doença e tem como vantagens um menor período de terapia, evitando a toxicidade da radiação, que é preferível em pacientes que não apresentam condições de suportar a ressecção ou quando esta deixaria sequelas inaceitáveis (fonação, mastigação e

deglutição). A doença em estágio avançado normalmente é tratada com ressecção cirúrgica e complementada com RT (ARQUETTE, 2004).

A RT é indicada para tumores não ressecáveis ou sem morbidade grave e para aqueles que tendem a disseminar para locais contíguos previsíveis (JHAM; FREIRE, 2006). Para a RT ser utilizada na terapêutica antineoplásica, é necessário observar o estágio do tumor, a localização, se é radiosensível e as condições gerais do paciente. Os tumores que respondem melhor a esta terapia são os de menor diâmetro, que apresentam crescimento exofítico, bem vascularizados e bem oxigenados. Aqueles que não são muito vascularizados, ulcerados, infectados, nodulares e infiltrativos, normalmente não respondem bem ao tratamento radioterápico (SASSI; MACHADO, 2009). Atualmente é a terapia de escolha de muitas instituições (NISHIOKA; NISHIOKA, 2007).

A QT antineoplásica é um tratamento sistêmico em que se utilizam medicamentos quimioterápicos para combater as neoplasias malignas. A maioria das drogas utilizadas nessa modalidade terapêutica interfere de algum modo no mecanismo celular, pois atuam no DNA, interferindo na produção das enzimas que são estruturas responsáveis pela maioria das funções celulares, alterando função e proliferação celular. Normalmente é indicada em lesões mais extensas e avançadas, podendo ser utilizada para reduzir o tumor previamente a um procedimento, quer cirúrgico, quer radioterápico, ou ainda para evitar a recidiva após a realização da ressecção cirúrgica. O prognóstico nestes casos é extremamente grave, tendo em vista a impossibilidade de se controlar totalmente as lesões extensas, a despeito dos tratamentos aplicados (BATISTA, 2005; MENDONÇA et al., 2005; BOLIGON; HUTH; 2011).

3.3 TRATAMENTO RADIOTERÁPICO E SUAS COMPLICAÇÕES

A RT tem um papel muito importante no tratamento do câncer de cabeça e pescoço. Aproximadamente 60% dos pacientes recebem tratamento radioterápico convencional para o tratamento de câncer nessa região e mais de 90% dos pacientes se submetem à terapia combinada radio e quimioterapia (SUTHERLAND; BROWMAN, 2001). Segundo a OMS, dois terços dos pacientes com câncer utilizam radioterapia em alguma fase do tratamento (NOVAES, 1998).

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 RT 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 bucal, 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 desconhecido de cabeça e pescoço.

A maioria dos casos de câncer invasivo de cabeça e pescoço utiliza a RT como tratamento primário, como adjuvante da cirurgia, em associação com QT ou como tratamento paliativo (DOBBS et al., 1999), com a finalidade de destruir as células neoplásicas para a redução ou cura da neoplasia maligna (NOVAES, 1998; FERRIGNO, 1999).

A RT curativa é empregada quando o tumor é radiosensível e o paciente tem chances de sobrevida, em longo prazo, após terapia. A forma paliativa é aplicada normalmente, quando não há indícios favoráveis para que o paciente sobreviva por períodos prolongados, com o objetivo de aliviar os sintomas provocados pela doença, proporcionando uma melhor qualidade de vida ao paciente. Já a terapia adjuvante é indicada para redução tumoral, transformando lesões irremediáveis em ressecáveis, sendo associada a outras terapias (NOVAES, 1998).

A RT tem como agente terapêutico a radiação ionizante. O efeito biológico desta radiação se dá pela indução de danos diretos ao DNA nuclear, levando à morte celular ou à perda da sua capacidade replicativa. Como o conteúdo do DNA duplica durante a mitose, células com alto grau de atividade mitótica são mais radiosensíveis do que aquelas com baixa taxa de mitose. A ação da radiação pode ser direta ou indireta. Na ação direta, a molécula de DNA é clivada, o que interfere no processo de duplicação. No efeito indireto, a água é dissociada em seus dois elementos, H⁺ e OH⁻, sendo que este último reage com as bases de DNA, interferindo no processo de duplicação. Como a água representa a maior parte do conteúdo celular, o efeito indireto é proporcionalmente mais importante que o direto (MURAD; KATZ, 1996; BATISTA, 2005; LIMA, 2001).

Por estarem em contínuo processo de multiplicação, as células neoplásicas são passíveis de sofrerem os efeitos da radiação. Entretanto, a capacidade de multiplicação varia de acordo com o tipo celular. Desta forma, existe uma escala de radiosensibilidade tanto para células tumorais como para células normais (JHAM;FREIRE, 2006).

A região na qual o tumor é irradiado é conhecida como campo de radiação. O ponto central do tumor receberá a dose pré-estabelecida pelo radioterapeuta e os tecidos adjacentes receberão doses menores de radiação (SASSI; MACHADO, 2009).

Existem dois tipos gerais de técnicas que podem ser empregadas clinicamente pela radioterapia – 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. Exemplos desta técnica são a radiação intersticial e intracavitária utilizadas no tratamento de muitos tumores ginecológicos e da cavidade bucal. 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 p-mésons (LIMA et al., 2001).

Para expressar a quantidade de radiação absorvida pelos tecidos, foi proposta inicialmente uma unidade internacional, o rad (radiationabsorbed dose), isto é, a diferença entre a radiação aplicada e a que atravessou os tecidos. Recentemente, esta unidade foi substituída pelo Gray, definido como 1 joule por quilograma. O Gray é abreviado como Gy, sendo que: $1\text{Gy} = 100\text{cGy} = 100\text{rad}$ (KOWALSKI et al., 2002).

A dose de radiação necessária para o tratamento do câncer baseia-se na localização e tipo de malignidade, e se a radioterapia será utilizada exclusivamente ou em combinação com outras modalidades terapêuticas. A maioria dos pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço, tratados com intenção curativa, recebem uma dose entre 50 e 70 Gy. Esta dose é normalmente administrada durante um período de cinco a sete semanas, de forma fracionada, uma vez por dia, cinco dias por semana, com frações diárias de aproximadamente 2Gy. Nos tratamentos adjuvantes, 45 Gy são empregados no pré-operatório e 55-60 Gy no pós-operatório. A natureza da radiação também influenciará sobre a dose e conseqüentemente sobre as complicações (SASSI;MACHADO, 2009; DOBBS et al., 1999).

O maior desafio da RT para tratamento dos tumores malignos de cabeça e pescoço, é maximizar o controle da doença, minimizando a morbidade e a toxicidade nos tecidos normais circundantes. A radiação fracionada é muito utilizada porque proporciona uma resposta diferente para o tecido tumoral em relação aos tecidos normais. Em geral, a reparação de danos ao DNA no tecido normal, especialmente em baixas doses, é melhor que nos tecidos tumorais. Além das vantagens de reparo do DNA nas células normais, a radiação fracionada permite a proliferação do tecido entre as frações (especialmente durante o fim de semana, quando o tumor e os tecidos normais, não são irradiados), reduzindo assim os efeitos iniciais. Isso, no entanto, aplica-se igualmente para a rápida proliferação do tecido maligno (HALL, 2000; STEEL, 2002).

Várias estratégias para aumentar a probabilidade de controle tumoral, reduzindo a possibilidade de complicações no tecido normal, foram desenvolvidas e testadas na prática clínica ou são atualmente objeto de ensaios clínicos. Esquemas de fracionamento alternativos, hiperfracionamento e técnicas que reduzam o volume irradiado como a radioterapia tridimensional conformada (3D) e radioterapia de intensidade modulada (IMRT) (RUSSELL, 2000; WU et al., 2000), e esquemas que aumentam a oxigenação dos tecidos do tumor (KAANDERS et al., 2002) têm sido desenvolvidos.

A RT tridimensional conformada (3D) é uma técnica destinada a moldar a distribuição espacial de altas doses de radiação no tecido alvo, reduzindo a dose nos tecidos normais (SCHILSTRA; MEERTENS, 2001). A RT de intensidade modulada (IMRT) é ainda mais precisa que a técnica 3D. É uma técnica que pode preservar as glândulas salivares maiores. Estudos mostram uma redução da radiação nas glândulas parótidas (24-26 Gy) através da IMRT, com uma recuperação do fluxo salivar (NUTTING, 2011).

Durante o tratamento radioterápico, o aparecimento de sequelas transitórias ou permanentes é bastante comum e praticamente inevitável, o que pode comprometer a execução terapêutica e o resultado do tratamento influenciando na qualidade de vida do paciente, pois causarão sintomatologia dolorosa limitando a ingestão de alimentos, levando a uma perda nutricional, agravando, assim, o quadro clínico e podendo levar a uma interrupção na terapia (ALMEIDA et al., 2004; CARDOSO et al., 2005; VIEIRA; LOPES, 2006; SASSI; MACHADO, 2009). Essas complicações irão depender da dose que o paciente irá receber, se a exposição será uni ou bilateral e do fracionamento da dose. A natureza da radiação também influenciará sobre a dose e conseqüentemente sobre as complicações (SASSI; MACHADO, 2009).

Segundo Labbate et al. (2003), a associação da RT com quimioterápicos produz um efeito sinérgico, potencializando a severidade das alterações inflamatórias da mucosa bucal.

As reações adversas à RT são classificadas em agudas e tardias. A morbidade aguda ocorre durante o tratamento ou até três meses subsequentes nos tecidos de maior taxa de renovação celular como a mucosa bucal e tem aspecto transitório, entretanto, os efeitos tardios podem manifestar-se vários meses ou mesmo anos após o tratamento, acometendo particularmente tecidos de maior especificidade celular como músculos e ossos (PEREZ et al., 1997). Todos os pacientes submetidos a RT para o tratamento do câncer em região de cabeça e pescoço tendem a desenvolver complicações bucais (BERGER; KILROY, 1997).

Os principais efeitos nocivos à cavidade bucal se refletem em pele, mucosas, ossos, glândulas salivares e dentes. As manifestações clínicas agudas que ocorrem com mais

frequência são: MO, caracterizada por inflamação e ulceração da mucosa bucal, é o efeito colateral agudo mais significativo relatado pelos pacientes e é uma fonte potencial de infecção com risco de vida; xerostomia, quando a terapia atinge as glândulas salivares, diminuindo a produção de saliva, na maioria das vezes, e proporcionando à sensação de boca seca; disfagia (dificuldade em deglutir); disgeusia (alteração total ou parcial do paladar); odinofagia (dor ao deglutir) e infecções oportunistas como a infecção por *Candida*, são observados durante o tratamento. As manifestações clínicas que acontecem mais tardiamente são: trismo, causado pela fibrose em torno dos músculos da mastigação, cárie de radiação e osteorradionecrose ocorrem mais tardiamente. Todas essas alterações são dose-dependentes e relacionam-se à radiosensibilidade e/ou radioresistência dos tecidos e do paciente, sendo que a MO é a mais frequente e de maior efeito dose-limitante (HANCOCK; EPSTEIN; SADLER, 2003; KOC; AKTAS, 2003; ALMEIDA et al., 2004; CARDOSO et al., 2005; BONAN et al., 2005; VIEIRA; LOPES, 2006; COSTA et al., 2007; SASSI; MACHADO, 2009; FERREIRA et al., 2009).

Epstein et al. (1999) realizaram um estudo onde 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 bucais 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%, dificuldade com dentaduras 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. Concluíram que, complicações bucais após a radioterapia para câncer de cabeça e pescoço são comuns e afetam intensamente a qualidade de vida dos pacientes submetidos a esses tratamentos.

Rubira (2007) propôs avaliar as sequelas bucais provocadas pela radioterapia em pacientes com neoplasias de cabeça e pescoço, tratados entre 1999 e 2003 no Serviço de Radioterapia do Hospital Amaral Carvalho em Jaú, São Paulo. Foram examinados 100 pacientes (24 mulheres e 76 homens), com idades entre 30 e 83 anos (média de 59,2 anos). O tempo desde a radioterapia variou de 1 a 72 meses (média de 28 meses). A média da dose total de radiação recebida pelos pacientes foi de 5.955 cGy. O protocolo de avaliação

consistiu de anamnese, exame físico, aferição do fluxo salivar estimulado e pHmetria da saliva. Os sintomas referidos foram boca seca (68%), disfagia (38%) e disgeusia (30%). Em 64% dos indivíduos o valor médio do fluxo salivar estimulado esteve abaixo de 0.7 ml/min. O pH médio da amostra foi de 6.97 (\pm 0.714). O fluxo estimulado e a ocorrência de candidíase atrófica aumentaram conforme o aumento do tempo pós-radioterapia ($p < 0.05$). A ocorrência de MO esteve associada a maiores doses de radiação ($p < 0.05$). O principal efeito da radioterapia na região de cabeça e pescoço foi a redução do fluxo salivar, apesar do estudo ter demonstrado que há uma melhora tardia do fluxo salivar.

Lima et al. (2004) realizaram um estudo com a finalidade de avaliar o comportamento do fluxo e pH salivar num grupo de 42 indivíduos submetidos a tratamento radioterápico com dose diária de 2Gy por aproximadamente cinco semanas. Seis amostras de saliva total foram coletadas de maneira padronizada em cada indivíduo. A primeira amostra foi obtida antes do tratamento, a segunda durante e as demais por até seis meses após o tratamento ter sido encerrado. O fluxo salivar e o pH foram determinados através de métodos laboratoriais. Ao receberem a dose de 15Gy, 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%. O pH da saliva também diminuiu em função do tratamento radioterápico. A média do pH registrada antes do tratamento foi de 7,6 que diminuiu e manteve-se em 6,8 por até seis meses após o tratamento radioterápico. Estes resultados demonstraram que a radioterapia quando aplicada na região da cabeça e do pescoço provoca uma redução progressiva no fluxo e pH salivar em função do tempo.

Dirix et al. (2007) em estudo com 75 pacientes tratados com radioterapia convencional com dose de radiação total aproximadamente de 63Gy, mostraram que a maioria dos pacientes, cerca de 93%, queixaram-se de xerostomia (grau 1-3) e mais da metade dos pacientes, cerca de 53%, sofreram de xerostomia severa. Apenas cinco pacientes (7%) não relataram qualquer sensação de boca seca. A segunda queixa mais frequente foi a disfagia (65%), seguida pela perda do paladar (63%). Conclui-se neste estudo que a xerostomia após a radioterapia de cabeça e pescoço é extremamente comum e que afeta significativamente a qualidade de vida destes pacientes.

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 bucal. Efeitos como dermatite, mucosite, alteração do

paladar e disfagia aumentaram em proporção a partir de 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 com medidas preventivas, como adequação bucal prévia e orientações sobre higienização, contribuíram para promover melhores condições de reestabelecimento em pacientes com neoplasias da região de cabeça e pescoço, submetidos a radioterapia.

Batista (2005) também realizou pesquisa com o objetivo de avaliar as alterações estomatológicas e as necessidades de intervenção odontológica em pacientes oncológicos. Participaram do estudo 71 pacientes em seguimento oncológico (em fase pré, trans e pós terapia) participaram do estudo. A avaliação foi feita por meio de exame clínico, radiográfico e hematológico. Dentre as complicações orais agudas verificou-se a presença de xerostomia, disgeusia, mucosite, candidíase pseudomembranosa e infecções herpéticas. Quanto às necessidades de intervenção odontológica houve predomínio de controle de doença periodontal. Com a pesquisa, pode-se concluir que existe uma alta prevalência de complicações orais na população estudada e que a xerostomia foi a mais frequente.

Portanto, torna-se claro a necessidade de um acompanhamento rigoroso durante toda a terapia oncológica, sendo a atuação do cirurgião-dentista necessária em todas as fases da RT, a fim de melhorar a higiene bucal do paciente em tratamento, o que possibilitaria a prevenção ou melhor controle de complicações instaladas, proporcionando uma melhor qualidade de vida (BATISTA, 2005; CARDOSO et al., 2005).

3.4 MUCOSITE ORAL: complicação prevalente do tratamento antineoplásico

O efeito da terapia antineoplásica baseia-se nas propriedades de destruir ou retardar a divisão das células com proliferação acelerada, tais como as células tumorais, inespecificamente (PETERSON et al. 2000). As células normais do hospedeiro que possuem alto índice de atividade mitótica também são afetadas adversamente pela terapia antineoplásica, em especial a RT, como é o caso da mucosa bucal em função de sua alta taxa de renovação celular, proporcionando uma alteração na mucosa denominada de MO (DÖRR et al., 2005).

O termo mucosite oral, surgiu em 1980, representando uma inflamação da mucosa bucal, 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 bucais chamadas genericamente de estomatite devido a sua transitoriedade, particularidades clínicas,

severidade e forma de tratamento (KÖSTLER et al., 2001; SONIS, 2004a). Pode ser definida como uma mudança da mucosa bucal secundária à terapia antineoplásica (REDDING, 2005).

Atualmente, a MO é considerada 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 (INGRACI DE LUCIA et al., 2004; PETERSON; BENSADOUN; ROILA, 2010), evidenciada clinicamente por uma sintomatologia complexa, incluindo em sua evolução outras complicações, como a xerostomia, a disgeusia, a disfagia, a odinofagia e quadros de infecções oportunistas (DIB et al., 2000).

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).

Trotti et al. (2003) em um estudo metanalítico com 6.181 pacientes com câncer de cabeça e pescoço, relatam após análise de diversos estudos sobre MO, que 97% de 2875 pacientes desenvolveram MO devido à radioterapia convencional. A associação entre radioterapia e quimioterapia, resultou em MO em 89% de 1505 pacientes irradiados, comparados apenas a 22% de 318 pacientes que desenvolveram MO pela realização de quimioterapia exclusiva.

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 gênero masculino e 13 leucodermas. O CEC 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 bucal 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.

O surgimento da MO normalmente se dá em volta da primeira semana de tratamento, especialmente nos casos de pacientes que recebem uma dose maior que 2 Gy ao dia, pela presença de eritema assintomático na mucosa, que pode evoluir a um quadro severo de ulceração conflúente (KÖSTLER et al., 2001; INGRACI DE LUCIA et al., 2004; RUBENSTEIN et al., 2004; ALBUQUERQUE; CAMARGO, 2007), muito embora seja regra geral que os pacientes recebendo doses diárias menores tenham início da MO à partir da

segunda semana (BAILEY et al., 1998; DIB et al., 2000; ALBUQUERQUE; CAMARGO, 2007).

De acordo com Epstein e Klasser (2006), a incidência da MO é maior que 90% nos pacientes que se submetem à radioterapia da região de cabeça e pescoço, com dose acumulada acima de 50 Gy.

Para Abreu e Silva (2000) as alterações da mucosa, após radioterapia, desenvolvem-se com doses superiores a 30 Gy causando desconforto e disfagia, levando a um comprometimento nutricional. A MO normalmente é transitória e os pacientes recuperam-se, espontaneamente, no primeiro mês após encerramento do tratamento (LABBATE; LEHN; DENARDIN, 2003).

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.

Segundo Sonis (2004a), o processo de MO provocado pela quimioterapia tende a ser agudo, desenvolvendo-se dentro de uma semana após a administração da droga e atingindo um pico dentro de duas semanas. Em contrapartida, a MO induzida por radiação tem um caráter mais crônico. Naturalmente, começando com doses cumulativas em volta de 15 Gy e atingindo seu máximo por volta de 30 Gy.

A MO associada à QT envolve comumente as superfícies não ceratinizadas como, a mucosa jugal, a superfície ventro-lateral da língua, o palato mole e o assoalho da boca, enquanto que o tratamento radioterápico primeiramente afeta a superfície da mucosa voltada para o interior dos focos de radiação direta (NEVILLE et al., 2009).

A etiopatogênese da MO é complexa, visto que fatores relacionados ao tratamento e ao paciente são determinantes na evolução severa da reação. Observa-se, atualmente, a tendência de refinar a identificação destes fatores e, conseqüentemente, propiciar intervenções profiláticas e terapêuticas de maior espectro (CARDOSO et al., 2005).

São considerados fatores de risco para MO o nível de higiene bucal antes e durante a terapia, a baixa idade (elevadas taxas de proliferação celular e imaturidade da resposta imunológica e maior prevalência de doenças hematológicas malignas), ou idade avançada (acima de 65 anos), hábito de respirar pela boca, mau estado nutricional, exposição ao álcool e tabaco (irritação crônica da mucosa), próteses dentárias mal ajustadas (movimentação irrita a mucosa e rompe a integridade dos tecidos), alimentos quentes, ácidos ou condimentados (agem como irritantes, inflamando e traumatizando a mucosa) e emprego de drogas que

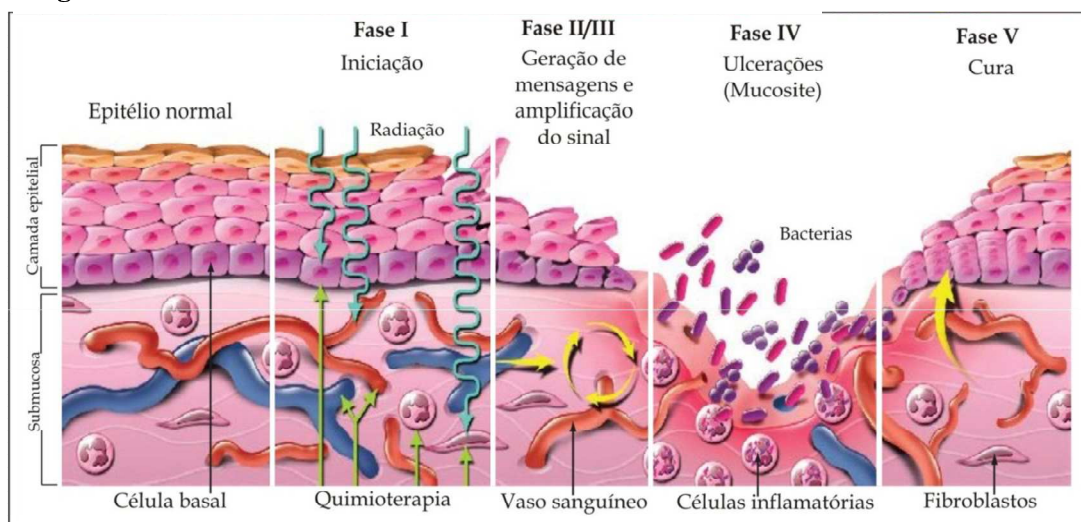
promovem xerostomia (anticolinérgicos, antidepressivos e opioides), presença de infecções decorrentes da doença ou de tratamentos mielossupressores (GONÇALVES, 2001; MARTINS et al., 2002; CARDOSO et al., 2005).

Atualmente, sugere-se que fatores genéticos possam ser preditivos da susceptibilidade à toxicidade de antineoplásicos (RIBEIRO et al., 2008). Além destes, alguns fatores podem interferir diretamente na severidade e duração da MO como o tipo de agente quimioterápico, sua dose e esquema terapêutico utilizado; o volume de tecido irradiado, a dose total e diária de RT, a intensidade e o volume da mucosa irradiada (GONÇALVES, 2001; MARTINS et al., 2002; SONIS et al., 2004a; CARDOSO et al., 2005; VIEIRA; LOPES, 2006; PETERSON; BENSADOUN; ROILA, 2010). O grau da malignidade da doença também pode ser considerado fator de risco para o desenvolvimento da MO (COSTA et al., 2007).

Observações sugerem fortemente que a patobiologia da MO é muito mais complexa do que se pensava anteriormente. Em vez de ser considerada apenas um dano direto às células basais do epitélio provocados pelos efeitos citotóxicos inespecíficos da radioterapia ou quimioterapia, desenvolve-se a partir de uma sequência de eventos biológicos contínuos e interligados, os quais se iniciam no epitélio e atingem outros tecidos. Alguns componentes da mucosa, como o endotélio, matriz extracelular e o tecido conjuntivo também desempenham um papel importante nesse processo (SONIS, 2004b; SONIS, 2004c).

A teoria mais recente e convincente para descrever a patobiologia da MO foi proposta por Sonis (2004a; 2004b; 2004c) e é baseada em fenômenos observacionais em humanos e evidências experimentais em um modelo animal de *hamster*. Segundo este autor, a MO pode ser dividida didaticamente em cinco fases: iniciação, geração de mensagem ou resposta primária ao dano, amplificação do sinal, ulceração e cicatrização (Figura 1).

Figura 1: Fases de desenvolvimento da mucosite oral.



FONTE: SONIS (2004a).

A iniciação ocorre logo após a exposição à radiação ou quimioterapia. A lesão celular direta das células epiteliais basais ocorre simultaneamente com a geração do estresse oxidativo e liberação de espécies reativas de oxigênio. Verifica-se, adicionalmente, dano ao DNA que leva à morte celular do epitélio basal e de células da submucosa. Através da ativação de várias vias de sinalização deflagra-se um processo biológico que resulta na lesão da mucosa (SONIS, 2004b).

A geração de mensagem ou resposta primária ao dano é observada nas células e tecidos da submucosa, caracterizada pelo aumento na expressão de genes que controlam a síntese proteica e sinalização celular, e pela ativação de fatores de transcrição, como fator nuclear-kappa B (NF-kB). O NF-kB regula a expressão de aproximadamente 200 genes, muitos dos quais possui papel na patogênese da MO. Por exemplo, o NF-kB regula citocinas pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral- α (TNF- α), interleucina-1 (IL-1 β) e interleucina-6 (IL-6), que são de grande relevância para o desenvolvimento da lesão e cujo aumento se correlaciona com a toxicidade da rádio/quimioterapia. Em paralelo a ativação do NF-kB, enzimas como a esfingomielinase e a ceramina sintetase, que catalizam a síntese de ceramida, são ativadas diretamente pela quimio e/ou radioterapia, ou indiretamente, pelas espécies reativas de oxigênio e TNF- α . A via da ceramida induz apoptose tanto em células submucosas, como epiteliais. Adicionalmente a destruição da fibronectina também ocorre nessa fase da mucosite, resultando na ativação de macrófagos e subseqüente lesão tecidual, medida pelas metaloproteinases e produção adicional de TNF- α (SONIS, 2004a; SONIS, 2004b).

A amplificação do sinal é decorrente dos eventos observados nas duas primeiras fases. A liberação de mediadores inflamatórios em resposta a QT ou RT resulta, por conseguinte, em uma série de retroalimentações positivas, amplificando e prologando a agressão ao tecido, através de seus efeitos sobre os fatores de transcrição e as vias da ceramida e caspases, resultando em apoptose e liberação de mais mediadores inflamatórios como as citocinas pró-inflamatórias TNF- α , IL-1 β e IL-6 (SONIS; 2004b).

A ulceração inicia-se aproximadamente 10 dias após a administração da terapia antineoplásica, em que percebe-se a perda da integridade epitelial. É a fase clínica de maior sintomatologia e usualmente ocorre durante o período de grave neutropenia do paciente. As ulcerações geralmente são profundas, amplas e acompanhadas de dor. A lesão e morte das células basais epiteliais resultam em mudanças atróficas que culminam na real deterioração e quebra da integridade da barreira mucosa. Nessa fase, é comum a ocorrência de infecção secundária, visto que a úlcera serve de foco para a colonização de microrganismos. Os

produtos da parede celular de bactérias penetram na submucosa estimulando a liberação de mais citocinas pró-inflamatórias, o que resulta em inflamação, dor, possíveis infecções secundárias ou influxo sistêmico de microrganismos e toxinas que, associado a neutropenia induzida pela drogas antineoplásicas, aumenta o risco de bacteremia e septicemia (SONIS, 2004b).

A cicatrização é uma fase biologicamente dinâmica, com sinalização da matriz submucosa extracelular, estimulando a migração, diferenciação e proliferação do epitélio. Além disso, observa-se o retorno da microbiota normal e a recuperação do número de leucócitos (SONIS, 2004b).

Clinicamente a fase inicial da MO é eritematosa, seguida de lesão atrófica em que a mucosa permanece intacta, acompanhada de ardência e desconforto bucal. Essas manifestações ocorrem devido a alterações vasculares, com o aumento da permeabilidade e congestão dos vasos sanguíneos associados à diminuição da espessura epitelial (ANDREWS; GRIFFITHS, 2001; SONIS, 2004b).

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 bucal (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 (DIB et al., 2000; EPSTEIN et al., 2000; ETIZ et al., 2001; SPRINZ 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 (ANDREWS; GRIFFITHS, 2001).

Com a interrupção da homeostase da microbiota bucal e perda da sua integridade, as infecções oportunistas poderão se instalar, principalmente a candidose, produzida por um fungo do gênero *Candida*, sendo a espécie *albicans* a mais prevalente. Adicionalmente, o paciente pode evoluir para uma complicação potencialmente fatal, como a bacteremia ou septicemia (GOMES et al., 2009).

A colonização microbiana poderá agravar as lesões de MO. Vários estudos tem demonstrado que a descontaminação bucal pode ajudar a reduzir a severidade da MO. Segundo Satheesh Kumar et al. (2009) a hipossalivação pode agravar ainda mais os tecidos inflamados, aumentando o risco de infecção local e promovendo dificuldade da mastigação.

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).

Atualmente existem várias escalas para graduar a MO, entretanto, um dos sistemas mais utilizados é o preconizado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), que, segundo o trabalho de Parulekar et al. (1998), define de um modo simples baseado no aspecto clínico, sintomatologia e capacidade funcional bucal do paciente, os diferentes graus de MO. É utilizada uma escala de gradação que vai de 0 a 4. Grau zero – quando não se observa nenhum sinal ou sintoma bucal; Grau 1 – quando ocorre eritema na mucosa bucal; Grau 2 – quando há eritema, úlceras bucais, dor leve e o paciente ainda tem condições de se alimentar com alimento sólido; Grau 3 – ocorre eritema, úlceras bucais, dor intensa e o paciente somente pode consumir líquidos; e Grau 4 – quando o paciente apresenta a mucosa com as alterações citadas anteriormente, e há necessidade de suporte enteral ou parenteral.

O conhecimento dos fatores de risco relacionados ao tratamento e/ou ao paciente, adicionados à sintomatologia, podem indicar qual intervenção a se realizar sobre a MO e demais complicações bucais radioinduzidas. As medidas de prevenção e controle objetivam interferir direta ou indiretamente no mecanismo da inflamação, dor, infecção e cicatrização, em forma de protocolos ou isoladamente. Porém, pela complexidade da etiopatogenia da MO, ainda não há consenso entre os pesquisadores sobre esta questão (GONÇALVES, 2001; SATHEESH KUMAR et al., 2009). Atualmente não existem medicamentos comprovadamente eficazes para a prevenção e terapia da MO. Os tratamentos aplicados têm-se mostrado, em geral, de suporte e paliativo, aliviando sintomas e evitando outras complicações, como desidratação, caquexia e infecções (SONIS, 2004c; BARONCIANI et al. 2008).

Stiff (2001) considera a MO uma doença multifatorial, não devendo ser esperada que uma única terapia isolada solucione, efetivamente, todos os casos. Os fatores associados ao processo multifatorial e fisiopatológicos devem ser bastante conhecidos, possibilitando maiores acertos no tratamento da MO.

Segundo Bonan et al. (2005), as terapias para o tratamento da MO incluem abordagens profiláticas, como conscientização para a melhoria da higiene bucal, e evitar a utilização de alimentos picantes e tabaco. Também recomenda o uso de camomila, betametazona, benzidamida, ácido acetilsalicílico, lidocaína, polimixina E, lozenges, tobramicina, *laser* de baixa potência e crioterapia, entre outros, como recursos terapêuticos.

Muitos estudos estão sendo realizados com o objetivo de estabelecer um protocolo de tratamento para a MO. Uso de clorexidina, bochecho com soluções salinas e bicarbonato de sódio, medicações tópicas e sistêmicas para o controle da dor como anestésicos tópicos e analgésicos opióides, hidratação, suporte nutricional, tratamento das infecções oportunistas, o uso de fatores de crescimento para ceratinócitos, como o Palifermim, sais de alumínio, citocinas e uso de aminoácidos como a glutamina já foram estudados com este objetivo (EPSTEIN et al., 2001; RUBSTEIN et al., 2004; CARDOSO, et al., 2005; CHIAPPELLI, 2005; GOMES et al., 2006; KEEFE, 2006; VIEIRA; LOPES, 2006; BARASCH; EPSTEIN; TILASHALSKI, 2009; SONIS, 2009; SASSI; MACHADO, 2009; SATHEE SHKUMAR et al., 2010).

Ingraci de Lucia (2004) recomendou que o paciente passe por um minucioso exame Loco- regional, quando é feita a análise da presença de cárie, doença periodontal, problemas endodônticos e focos de infecção, para que sejam tratados antes do início da terapia. É necessário também que esses pacientes recebam orientações quanto à importância de se evitarem hábitos de tabagismo e etilismo, o consumo de alimentos ácidos e condimentados e também o uso de colutórios alcoólicos, que podem causar dor, ardência e desconforto bucal.

A aplicação de *laser* de baixa potência está sendo utilizado com frequência para o tratamento da MO. Sua atuação reduz a incidência da lesão e favorece a reepitelização, resultando no favorecimento do tratamento dos pacientes submetidos a tratamentos quimioterápicos. Proporcionando efeito analgésico, anti-inflamatório, antiedematoso (GENOVESE, 2007).

De acordo com Sandoval et al., (2003), a terapia profilática com *laser* parece ser mais efetiva do que curativa, mas há bons resultados que mostram o alcance do alívio da dor com a aplicação do mesmo. A aplicação de *laser* de baixa intensidade é uma técnica não invasiva, que parece promover a redução da severidade da MO e, por essa razão, os pacientes apresentam grande aceitação dessa terapia, até mesmo os mais jovens.

Catão (2004) realizou um estudo com o objetivo de avaliar a eficácia do *laser* de baixa potência (Arsenato de Gálio e Alumínio de $\lambda = 830$ nm, 2 J/cm², 40 mW), em pacientes com neoplasia maligna de boca que estavam utilizando o tratamento radioterápico exclusivo.

Participaram do estudo, 50 pacientes, sendo divididos em dois grupos: 25 pacientes no grupo I (*laser*) e 25 do Grupo II (procedimentos de aplicação de *laser* simulados). Ao final do estudo, foi observado que a radiação *laser* mostrou-se eficaz na prevenção da MO severa (grau 3) e no controle da MO leve (grau 1) e/ou moderada (grau 2) no grupo experimental, quando comparado ao grupo controle, além disso, apresentaram alívio da dor, melhorando assim, a sua qualidade de vida durante a RT.

Recentemente, a fototerapia a *laser* (LPT) tem sido utilizada tanto para prevenir quanto para tratar a MO, devido à sua capacidade de provocar efeitos biológicos, tais como analgesia e modulação do processo inflamatório. O efeito do LPT é devido à sua capacidade de modular diversos processos metabólicos dos bioquímicos e fotofísicos induzidos pela luz que são benéficos para as células (PINHEIRO; BRUGNERA; ZANIN, 2010).

Zanin et al. (2010) avaliaram os efeitos de um *laser* de diodo 660 nm na prevenção e tratamento da MO induzida pela QT e RT em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Participaram do estudo, 72 pacientes, divididos em dois grupos, um controle e um grupo teste. A terapia com *laser* foi realizada em associação a radioterapia e quimioterapia, duas vezes por semana. Os resultados mostraram que a MO, dor, disfonia e disfagia foram minimizados com o uso de LPT.

Alguns autores têm indicado bochechos de gluconato de clorexidina, em solução aquosa, devido à evidência de que isso propiciaria a recuperação da mucosa, por diminuir a infecção secundária, através do seu amplo espectro antibacteriano, atividade antifúngica e ligação às superfícies teciduais. (FERRETTI et al., 1990; DODD et al., 2000; DONNELLY et al., 2003).

Labbate; Lehn e Denardin (2003) realizaram estudo com o objetivo de avaliar o efeito protetor do Gluconato de clorexidina a 0,12%, e observaram que a graduação da MO foi mais intensa no grupo placebo em seis das dez semanas de avaliação, onde a frequência e intensidade das dores foram piores no grupo placebo na 4ª semana. Modificação do paladar foi observada em maior número nas primeiras semanas de uso da clorexidina, sugerindo que um efeito colateral é a perda antecipada da sensação gustativa. Concluíram que o gluconato de clorexidina não eliminou as lesões de mucosa, mas diminuiu significativamente os seus efeitos deletérios e intensidade.

A utilização da terapia de controle estomatológico da MO com uso tópico de gluconato de clorexidina e *laser* de baixa intensidade repercutiu positivamente com o processo de eliminação e controle de infecção bucal e no processo de reparo mais rápido que o usual (CHENG et al. 2004).

Dodd et al. (2000) testaram a eficácia de três enxaguatórios bucais utilizados para tratar a MO induzida pela QT. Os bochechos foram os seguintes: bicarbonato de sódio, digluconato de clorexidina 0,12% e bochechos com lidocaína (xarope sedativo de tosse), Benadryl (cloridrato de difenidramina, cloreto de amônio, citrato de sódio e mentol) , e Maalox (antiácido a base de hidróxido de magnésio e hidróxido de alumínio) juntos. Foi realizado um ensaio clínico, randomizado e duplo-cego. Os participantes foram monitorados a partir do momento em que desenvolveram MO até a cessação dos sinais e sintomas da MO, ou até que tivessem terminado a utilização do bochecho durante 12 dias. Todos os participantes seguiram um programa de higiene bucal e foram prescritos e distribuídos aleatoriamente um enxaguatório bucal. Em 142 dos 200 pacientes, houve uma interrupção dos sinais e sintomas da mesma no prazo de 12 dias, com a utilização de um dos três enxaguatórios. Não houve diferença significativa no tempo para a cessação dos sinais e sintomas entre os três grupos. Dada a eficácia comparável dos anti-sépticos bucais utilizados o menos onerosa foi o bicarbonato de sódio.

Ferretti et al. (1990) avaliaram a utilização do gluconato de clorexidina 0,12% (15 ml, três vezes ao dia) para o tratamento dos danos bucais provocados pela terapia antineoplásica. Participaram do estudo 70 pacientes internados, sendo 40 recebendo altas doses de QT e 30 pacientes recebendo altas doses de RT na região de cabeça e pescoço. Bochecho de gluconato de clorexidina reduziu significativamente a incidência de MO no grupo de QT no dia 14 ($p < 0,02$) e dia 28 ($p < 0,002$), e a severidade da MO foi significativamente menor comparado ao grupo utilizando placebo, assim como a redução de estreptococos orais e leveduras foram observadas. Não foram observadas diferenças na MO entre os grupos placebo e clorexidina em pacientes submetidos à RT de alta dose, entretanto a redução da microbiota bucal foi semelhante às observadas na população da QT. Os autores concluíram que o bochecho profilático com gluconato de clorexidina 0,12% reduz a MO e a carga microbiana em pacientes com câncer submetidos à QT intensiva. Essa inabilidade em pacientes submetidos à RT é sugerida pelos efeitos da radiação na composição química da saliva, que reduz os níveis de mucina e glicoproteínas necessárias à ligação da clorexidina no epitélio.

Existe discussão na literatura quanto ao uso da clorexidina. Enquanto alguns trabalhos mostram resultados satisfatórios, a International Society of Oral Oncology (ISOO) é contra a utilização deste produto na prevenção e no tratamento da MO (BARASCH et al. 2006).

Antunes et al. (2004) preconizam bochechos com soro fisiológico a 0,9% quatro vezes ao dia, também bochechos com hidróxido de alumínio e uma colher de sopa de magnésio a partir do início da RT. Quando a MO está associada à dor esses autores recomendam a

administração de cetoprofeno, um comprimido de 150mg (ou 20mg, gotas) duas vezes ao dia (ou 50 gotas de 6/6 h ou de 8/8h), ou cloridrato de lidocaína, 100mg, 1 colher de sopa, quando necessário.

O Hospital do Câncer A.C. Camargo trata a MO com uma solução de difenidramina, lidocaína viscosa e nistatina para bochechos, com o objetivo de reduzir a inflamação, aliviar as dores e tratar casos de candidose (GONÇALVES, 2001).

A utilização da solução PTA (Polimixina, Tobramicina e Anfotericina) tem demonstrado eficácia na redução da duração da MO, com diminuição da disfagia e da perda de peso do paciente e tem sido alvo de várias pesquisas. No entanto, também pode-se encontrar alguns estudos que mostram resultados similares aos placebos (SYMONDS, 1996; WIJERS, 2001; POROCK; NIKOLETTI; CAMERON, 2004).

Ao realizar um estudo com a finalidade de determinar o efeito da suplementação bucal com sulfato de zinco nas lesões de MO na região de orofaringe em pacientes com tumores de cabeça e pescoço, Ertekin et al. (2004) verificaram que os graus de MO, no grupo experimental foram menos severos do que no placebo. Além disso, as lesões cicatrizaram primeiro no grupo experimental. Os autores concluíram que o Sulfato de zinco é benéfico para a diminuição da severidade da MO.

O polividini-iodado é um agente anti-séptico que apresenta largo efeito antibacteriano e antifúngico e de boa tolerabilidade, devido a esses fatores, é frequente o uso do polividini-iodado como uma droga preventiva e terapêutica da MO induzida pela QT (KOSTLER et al. 2001).

Gomes (2006) propôs avaliar a utilização da glutamina (aminoácido neutro que age como substrato na síntese de nucleotídeo) para prevenção e controle da MO radioinduzida em pacientes com CEC de boca e orofaringe. Os pacientes foram distribuídos em Grupo I (n=8) que receberam 2g de glutamina diluídos em 15ml de solução salina, e Grupo II (n=9) que utilizaram 15ml de soro fisiológico a 0,9%, orientados a realizar bochechos quatro vezes ao dia. No Grupo I, a ocorrência de MO grau 2 diminuiu ao longo das semanas, 25% dos pacientes desenvolveram MO grau 2 e nenhum desenvolveu MO severa; no Grupo II, a MO esteve presente em 88,9%; as mucosites graus 1, 2 e 3 aumentaram e em 66,7% a MO grau 3 esteve presente. Concluiu-se, nesse estudo que a glutamina preveniu o aparecimento da MO radioinduzida e reduziu significativamente a MO, mas ainda não existe terapia que seja comprovadamente eficaz para prevenir ou tratar a MO.

Boligon e Huth (2010) realizaram um estudo, com o objetivo de verificar o impacto do uso do aminoácido glutamina em pacientes apresentando neoplasia de cabeça e pescoço e em

tratamento quimioterápico e radioterápico concomitante. Os pacientes foram divididos em grupo controle (sem utilização de complemento nutricional) e grupo teste (que fizeram uso de 20g de Glutamina em pó isolada por dia, diluída em 40ml de água, e ingerida por via bucal durante os tratamentos quimioterápico e radioterápico). Participaram da pesquisa 16 pacientes. O grupo controle apresentou graus de MO de I a IV, enquanto que os pacientes que usaram o aminoácido glutamina apresentaram somente os graus I e II. Pôde-se observar que o Índice de Risco Nutricional apresentou redução no grupo teste em contrapartida com o grupo controle, que não foi observado redução. Os resultados sugeriram que o uso da glutamina em pacientes com tumores de cabeça e pescoço realizando terapia antineoplásica auxilia no decorrer do tratamento na manutenção do seu estado nutricional e na prevenção da MO, principalmente grau III e IV.

Satheesh kumar et al. (2010) realizaram um estudo com o objetivo de determinar a eficácia do triclosan no tratamento da MO radioinduzida e comparar a eficácia dos bochechos com triclosan convencional e enxaguatório bucal com bicarbonato de sódio. Neste estudo 24 pacientes foram submetidos à radioterapia para o tratamento de câncer bucal. Eles foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos assim que era diagnosticada a MO grau I (eritema). O grupo de estudo foi aconselhado a utilizar bochecho contendo triclosan 0,03% W/V e o grupo controle a lavar a boca com bicarbonato de sódio (2 mg). Foram anotados dados referentes ao peso corporal, ingestão alimentar, dor e a classificação da MO durante o período de tratamento radioterápico e pós tratamento. Ambos os grupos foram estatisticamente iguais. Todos os 24 pacientes em ambos os grupos passaram por MO grau 3 no último dia de radioterapia. No entanto, dez pacientes no grupo controle e apenas um paciente no grupo de estudo desenvolveram a MO grau 4. A mudança definitiva foi notada na severidade da MO, consumo de alimentos e perda de peso. Os autores concluíram que o triclosan foi eficaz na redução da severidade MO induzida pela RT e ajudou a reversão precoce dos sintomas durante o período pós-tratamento. No entanto, mais estudos são necessários para confirmar esta observação.

Avanços recentes em compreensão da patologia da MO levou a novas intervenções de prevenção e tratamento. Cada uma das cinco fases descritas anteriormente fornece potenciais alvos terapêuticos para a prevenção, melhoria e/ou aceleração da cura do conseqüente dano induzido pela radiação ou quimioterapia (SONIS, 2004c).

3.5 FITOTERAPIA: uma nova terapêutica para a Odontologia

A relação do homem com as plantas vem desde as antigas civilizações e acompanha sua evolução através dos tempos. Inicialmente a humanidade fazia uso de produtos naturais para sua sobrevivência, com o objetivo de fornecer alimentação, entretanto, com o passar dos anos, começou-se a perceber a existência, ao lado das plantas comestíveis, de outras dotadas de maior ou menor toxicidade que, ao serem experimentadas no combate às doenças, revelaram, empiricamente, o seu potencial curativo (VEIGA JUNIOR et al., 2005; CUNHA, 2008).

Por meio de tentativa e erro, o homem teve que adquirir conhecimentos biológicos para distinguir quais plantas servia para alimento e medicamentos, das que eram impróprias para o uso racional. Dessa forma, surgem os termos planta medicinal e fitoterápico: “planta medicinal é toda planta que, administrada ao homem sob qualquer via e forma, exerce ação farmacológica”, enquanto que “fitoterápicos são medicamentos farmacêuticos obtidos por processos tecnologicamente adequados, empregando-se exclusivamente matérias-primas vegetais, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins diagnósticos. São caracterizados pelo conhecimento da eficácia e dos riscos de seu uso, assim como pela reprodutibilidade e constância na sua qualidade” (Resolução-RDC nº17, de 24 de fevereiro de 2000). Atualmente a padronização de fitoterápicos é realizada ou baseada na concentração de um princípio ativo único ou através de uma substância marcadora presente em um extrato concentrado (DAVID, DAVID, 2002).

A Fitoterapia é um princípio baseado na alopatia, diferenciando-se desta pelo uso de 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). Embora seu uso tenha uma propagação associada ao conhecimento popular empírico, paulatinamente vem sendo reconhecido e incorporado ao saber científico (COUTINHO et al., 2004).

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 seja aproveitado ao máximo para o tratamento de doenças, inclusive na área da odontologia. Nos últimos anos, uso de plantas medicinais no Brasil vem se ampliando e isso se justifica por vários fatores, dentre eles o fato de serem consideradas “naturais” e desprovidas de efeitos colaterais, de baixo custo em relação aos preços dos medicamentos sintéticos e apresentarem boa eficácia nos tratamentos. Em junho de 2006, o Governo Federal lançou a política nacional de plantas medicinais e fitoterápicos com a qual estabeleceu diretrizes para o desenvolvimento de ações segundo o Ministério da Saúde. A

portaria Nº- 971, de 3 de maio de 2006, que aprovou a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, recomendou o uso de plantas medicinais, fitoterapia, homeopatia, acupuntura e termalismo nos tratamentos do Sistema Único de Saúde (PEREIRA et al., 2009).

As plantas medicinais continuam ocupando lugar de destaque no arsenal terapêutico. Segundo estimativa da OMS, 80% dos países em desenvolvimento utilizam práticas tradicionais nos seus cuidados básicos de saúde e 85% usam plantas ou preparações destas. (BHATTARAM et al., 2002)

Embora a fitoterapia seja muito usada nos cuidados da saúde, no tocante à saúde bucal, ainda é um pouco negligenciada. Entretanto, os produtos de higiene bucal com ativos de origem vegetal estão sendo cada vez mais estudados com protocolos mais modernos que comprovem a eficácia da utilização de determinadas plantas no tratamento das doenças bucais com benefícios à população. As indicações usuais até então mencionadas foram o tratamento de inflamações, odontalgias e processos cicatriciais, destacando-se a decocção, a maceração e a infusão como formas de utilização (COUTINHO et al. 2004; DRUMOND et al. 2004; LIMA JÚNIOR, 2005).

Com base no uso e conhecimento popular, o importante crescimento mundial da fitoterapia dentro de programas preventivos e curativos tem estimulado a avaliação da atividade de diferentes extratos de plantas para o controle do biofilme dental, bem como de outras afecções bucais (OLIVEIRA et al., 2007).

Os produtos odontológicos contendo substâncias naturais apresentam boas perspectivas no mercado, devido a aceitação popular da fitoterapia e poderiam ser introduzidos desde que amplamente amparados por estudos laboratoriais e clínicos específicos (GEBARA et al., 1996).

Gebara et al. (1996) avaliaram a ação antibacteriana de tinturas de malva, cacau, salva, camomila, tomilho e própolis sobre *S. mutans* e *S. sobrinus in vitro*. As concentrações das tinturas variaram entre 0,05 e 0,16 mg/ml. As Concentrações Inibitórias Mínimas (CIM) para *S. mutans* foram de 0,06; 0,10 e 0,04 mg/ml para tomilho, cacau e própolis respectivamente. Para *S. sobrinus*, as CIM foram de 0,04; 0,12 e 0,02 mg/ml para tomilho, cacau e própolis respectivamente. Malva, salva e camomila não apresentaram ação antimicrobiana.

Drumond et al. (2004) observaram a atividade antibacteriana de produtos fitoterápicos comerciais frente aos microrganismos cariogênicos: *S. mutans*; *S. sobrinus*; *S. sanguis* e *L. casei*. Os produtos utilizados foram: Água Rabelo® - (A); Malvatricin® - (B); Mel Rosado® - (C); Apis Flora® - (D); Fitogargarejo® - (E) e Óleo de Copahyba® - (F). Empregou-se a

técnica de Concentração Inibitória Mínima (CIM). Os produtos fitoterápicos foram empregados em concentrações de 100% à 0,19% e os halos de inibição mensurados. Verificou-se para a linhagem *S. mutans* as CIMs de 0,19%; 12,5%; 1,56%; 3,12% e 0,78% para os produtos B, C, D, E e F respectivamente. Para a linhagem *S. sanguis* as CIMs observadas foram de 0,39%; 25%; 1,56%; 6,25% e 0,78% em B, C, D, E e F respectivamente. Sobre o *S. sobrinus* apenas o produto B mostrou atividade antibacteriana na concentração de 0,19%. Em relação ao *L. casei* os produtos B, D, E e F apresentaram respectivamente CIMs de 0,19%; 0,78%; 0,78% e 6,25%. O produto B apresentou os maiores halos frente a todas as linhagens. Concluiu-se que os produtos tiveram desempenhos variados, tendo o Malvatricin® obtido a melhor CIM frente a todas as linhagens, bem como os maiores espectros de inibição e Água Rabelo® não apresentou atividade antibacteriana.

Pereira et al. (2006) avaliaram a atividade antimicrobiana e a capacidade de inibição da síntese de glucano *in vitro* do extrato da casca do fruto da romã (*Punica granatum* Linn.) sobre linhagens bacterianas de *Streptococcus mitis*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus sobrinus* e *Lactobacillus casei*. Os ensaios foram realizados pelas técnicas de ágar-difusão em placas para determinação da CIM e técnica dos tubos inclinados para determinação da Concentração Inibitória Mínima de Aderência (CIMA) ao vidro, na presença de 5% de sacarose. Os mesmos procedimentos foram realizados com a clorexidina à 0,12%. As CIMs (mg/mL) do extrato da *P. granatum* frente ao *S. mitis*, *S. mutans*, *S. sanguis*, *S. sobrinus* e *L. casei* foram 1:32, 1:8, 1:8, 1:512, e 1:128, respectivamente. Para as CIMAs o extrato da *P. granatum* mostrou resultados melhores que a clorexidina, exceto para o *S. mutans* com achados semelhantes na diluição de 1:256. Os resultados mostraram a potencialidade da *P. granatum* na inibição do crescimento bacteriano e síntese de glucano representada pela aderência ao vidro, sugerindo o emprego do extrato da romã, como meio alternativo, no controle desses microrganismos na formação do biofilme.

Alves et al. (2006) realizaram estudo com o objetivo de avaliar a atividade antifúngica do extrato da folha de *Psidium guajava* Linn. sobre leveduras do gênero *Candida*, isoladas da cavidade bucal, incluindo *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. stelatoidea* e *C. krusei*, em análise comparativa com o gluconato de clorexidina à 0,12%. Os ensaios antifúngicos foram realizados pelas técnicas de difusão em meio sólido para a determinação da CIM. A CIM do extrato de *Psidium guajava* sobre *C. albicans* e *C. tropicalis* foi de 1:32, *C. stelatoidea* e *C. krusei* de 1:2, formando, em média, halos de inibição entre 11 e 22 mm. Diante dos resultados, os autores concluíram que o extrato da folha de *Psidium guajava* (goiabeira) apresenta a capacidade de inibir o crescimento de leveduras do gênero *Candida* da cavidade

bucal, o que sugere a possibilidade de utilização deste extrato como meio alternativo no tratamento das candidose orais.

Borba e Macedo (2006), em estudo realizado na comunidade do bairro Santa Cruz, Chapada dos Guimarães (Mato Grosso, Brasil), obtiveram um levantamento das plantas medicinais utilizadas pela comunidade, indicações terapêuticas, preparos e modos de uso visando à manutenção e recuperação da saúde bucal. Foram entrevistados 40 residentes, através de abordagem qualitativa, usando entrevista semi-estruturada. Foram citadas 87 espécies pertencentes a 48 famílias utilizadas na saúde bucal, encontradas no bioma Cerrado ou cultivadas nas residências. Conforme as afecções bucais citadas, as espécies utilizadas são: para erupção dentária: camomila (*Matricaria recutita*L.); candidoses, estomatites, gengivites e ulcerações aftosas recorrentes (UAR): açafraão (*Crocus sativus*L.); odontalgia: arnica-da-serra (*Brickelia brasiliensis*(Spreng.) Robinson). A folha foi a parte da planta mais usada e o chá, por decocção, modo de preparo mais comum. Pessoas idosas, líderes comunitários, parteiras e benzedeiros entrevistados apresentaram um maior conhecimento sobre o assunto. Constatou-se que a comunidade utiliza espécies vegetais, nativas do cerrado ou exóticas, com finalidade terapêutica para manutenção e recuperação da saúde bucal, sendo uma alternativa tradicional, econômica e atuante.

Oliveira et al. (2007) realizaram uma revisão bibliográfica sobre plantas medicinais indicadas para afecções odontológicas. Neste estudo, 132 espécies distribuídas em 52 Famílias Botânicas foram citadas como úteis no tratamento de afecções odontológicas. As espécies mais citadas de acordo com a bibliografia consultada foram *Punica granatum* L. (10 citações), *Althaeaoffi cinalis* L.(8), *Salvia offi cinalis* L. (8), *Calendula offi cinalis* L.(8), *Malva sylvestris* L (7), *Plantago major* L. (6). Os autores concluíram que o conjunto destes resultados deve permitir um perfil de espécies para uso em odontologia e contribuir para o direcionamento de pesquisas nesta área, culminando com o desenvolvimento de fitoterápicos de qualidade e validados para uso odontológico, bem como permitindo a divulgação destes estudos para a população e profissionais afins.

Augusto et al. (2010) executaram um estudo utilizando a “unha-de-gato” (*Uncaria tomentosa* L.), que é uma planta cujo extrato tem ação imunomoduladora, antiinflamatória, antioxidante, antiviral e antimutagênica. O trabalho visou comparar clinicamente o efeito preventivo de três doses sistêmicas de unha-de-gato nas MO induzidas por injeção intraperitoneal de 5-fluorouracil (5- FU) em *hamsters* Sírios dourados. Foram estudados 10 animais por grupo: GC (controle), G2 (2 mg de alcalóide/kg de animal), G5 (5mg/kg) e G10 (10 mg/kg), que foram sedados e receberam a solução de “unha-de-gato” nos dias 1 ao 5 por

gavagem. Para a indução da MO, nos dias 4 e 6 os animais foram anestesiados e receberam 5-FU por via intraperitoneal nas doses de 100mg/kg e 60mg/kg respectivamente e no dia 6 ranhura com fio ortodôntico em ambas mucosas. Nos dias 1, 8, 10, 12, 15 os animais foram pesados, anestesiados e tiveram suas mucosas evertidas para fotografia. Todos os animais apresentaram algum grau de MO, a perda de peso foi significativa no grupo G10 e nas condições deste estudo, a *Uncaria tomentosa* L. não preveniu ou tratou a MO.

Albuquerque (2010), avaliou a eficácia da *Lippia sidoides* Cham.(alecrim pimenta) na prevenção e tratamento de MO. Participaram do estudo 30 pacientes divididos em dois grupos: um experimental contendo 15 pacientes que utilizaram extrato de *Lippia sidoides* Cham.e outro controle também com 15 pacientes que usaram chá de camomila (*Matricaria recutita* Linn.) associada ao Gelclair®. Em ambos os grupos o colutório foi utilizado durante 21 dias e as avaliações clínicas realizadas antes e após o tratamento. Os resultados evidenciaram grande eficácia do colutório da *Lippia sidoides* Cham, havendo remissão completa ou parcial de MO em cerca de 94% dos pacientes que fizeram uso desta planta, sendo mais efetivo que o tratamento com a *Matricaria recutita* Linn. e Gelclair®.

3.6 CAMOMILA (*Matricaria recutita* Linn.): uma alternativa para o tratamento da Mucosite Oral Radioinduzida

Entre as espécies de camomila mais conhecidas e considerada a camomila verdadeira na farmacognosia, está a *Matricaria recutita* L., originária da Europa e Oeste Asiático, atualmente está dispersa em praticamente todos os continentes, sendo incluída em Farmacopeias de diversos países. É uma das ervas medicinais mais antigas, amplamente conhecida e utilizada em todo mundo (ASTIN et al., 2000; LORENZI; MATOS, 2002; PRESIBELLA et al., 2006; PEREIRA et al., 2009). Frequentemente é referida pela sinonímia científica *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert e *Matricaria chamomilla* L. e é membro da família da margarida, Asteraceae ou Compositae (LORENZI; MATOS, 2002; NEWALL; ANDERSON; PHILLIPSON, 2002; PEREIRA et al., 2009). Tabela 1.

Tabela 1: Enquadramento taxonômico da *Chamomilla recutita* Linn.(Rauschert)

Categoria	Segundo Cronquist (1988)
divisão	Magnoliophyta
classe	Magnoliopsida
subclasse	Asteridae
ordem	Asterales
família	Asteraceae
gênero	Matricaria
espécie	M. recutita L

Nota: A nomenclatura *Matricaria chamomilla* L. em 1989 foi modificada para [*Chamomilla recutita* (L.) Rauschert]. Aceita oficialmente no 35º Conselho da União Internacional para proteção e obtenção de vegetais de Genebra em 2001.

FONTE: PEREIRA, 2008.

A camomila é uma planta perene, herbácea, ramosa e rasteira que apresenta ramos com 10 a 30 cm de comprimento, com muitas raízes adventícias junto ao solo (CATTELAN et al., 2007). Possui um caule ereto, folhas estreitas e bastante divididas em segmentos finos e numerosos. Minúsculas flores amarelas agrupam-se formando uma inflorescência central. As flores centrais são hermafroditas, de corola tubulosa e amarela, e as flores marginais são femininas de corola ligulada e branca (CORRÊA JR, 1992; LORENZI; MATOS, 2002; AMARAL, 2005) Figura 2.

Figura 2: *Matricaria recutita* Linn (Camomila).

FONTE: <http://pt.wikipedia.org/wiki/Camomila-vulgar> > Acesso: 08 jun. 2011.

Atualmente, é vulgarmente conhecida como camomila alemã, camomila comum, camomila, maçanilha, camomila-dos-alemães, camomila verdadeira, camomila vulgar, matricária, camomila-legítima, camomilinha, dentre outros (LORENZI; MATOS, 2002; FRANKE; SCHILCHER, 2005).

No Brasil, foi introduzida no sul do país pelos imigrantes europeus há mais de 100 anos. O estado do Paraná é líder na produção de camomila e foi responsável pela produção de 600 toneladas da planta na safra de 2007 (OLIVEIRA, 2009).

A *M. recutita* L. é uma das poucas plantas medicinais cujos constituintes químicos foram exaustivamente avaliados farmacologicamente, inclusive em testes clínicos. Várias ações farmacológicas têm sido documentadas para a camomila, com base principalmente em estudos *in vitro* e em animais. Tais ações incluem antibacteriana, antifúngica, anti-inflamatória, espasmolítica, sedativa, ansiolítica, carminativa, cicatrizante e antiviral (LORENZI; MATOS, 2002; AMARAL et al., 2003; MAZOKOPAKIS et al., 2005; MAPELI et al., 2005; MCKAY, BLUMBERG, 2006; GARDINER, 2007). Estudos recentes têm demonstrado sua capacidade antioxidante, hipocolesterolêmica, anti-parasitários, anti-envelhecimento e propriedades anticancerígenas, apoiando ainda mais, a utilização desta erva para o tratamento de várias doenças humanas (LEE; SHIBAMOTO, 2002; BABENKO; SHAKHOVA, 2006; SRIVASTAVA; GUPTA, 2009).

Tradicionalmente, a camomila tem sido usada há séculos com efeito anti-inflamatório, antioxidante e adstringente. Na medicina tradicional, é indicada no tratamento de úlceras, eczemas, irritações na pele, hematomas, queimaduras, UAR, neuralgia, dores reumáticas, hemorróidas, mastite, inflamações da pele e membranas mucosas e para várias infecções bacterianas da pele, cavidade bucal e vias respiratórias (SRIVASTAVA; SHANKAR; GUPTA, 2010).

Os efeitos benéficos da camomila são relacionados à presença de seus diversos constituintes. A parte da planta utilizada para fins terapêuticos é constituída dos seus capítulos florais dessecados e estabilizados, que apresentam, aproximadamente, 1,5 centímetros de diâmetro (SOUZA et al., 2006; CARVALHO, 2004).

Cerca de 120 constituintes químicos foram identificados na camomila como metabólitos secundários, incluindo 28 terpenoides, 36 flavonoides e 52 compostos adicionais com potencial atividade farmacológica (MANN; STABA, 1986; LORENZI; MATOS, 2002).

Os componentes ativos podem ser divididos em dois grupos: um lipofílico, que são os componentes dos óleos essenciais, tais como terpenóides, α -bisabolol e seus óxidos, incluindo derivados de azuleno, camazuleno, acetileno e matricina e outro grupo hidrofílico contendo

particularmente os flavonoides, as mucilagens e derivados (KAISER et al., 2004; PEREIRA et al., 2009).

Segundo Kaiser et al.(2004) e Ganzera; Schneider; Stuppner (2006), os constituintes mais importantes destes grupos são: α -bisabolol, bisabilol-óxidos, matricina e β -farneseno, apigenina-7-glicosídeo.

A atividade anti-inflamatória e de cicatrização da droga deve-se à presença de óleos essenciais, ricos em azuleno, matricina e α -bisabolol, enquanto a atividade espasmolítica, sedativa, antiulcerogênica, antimicrobiana, entre outras é atribuída à presença de grande concentração de flavonoides e outros constituintes fenólicos (CATTELAN et al., 2007; OHELER et al., 2009).

Um estudo realizado em voluntários humanos demonstrou que os flavonoides e óleos essenciais de camomila podem penetrar abaixo da superfície da pele nas camadas mais profundas (MERFORT et al., 1994). Isto é importante para a sua utilização como agentes anti-inflamatórios tópicos. Uma das atividades antiinflamatória da camomila envolvem a inibição das prostaglandinas e atenuação da enzima ciclooxigenase (atividade da COX-2) (KOEHN; CARTER, 2005).

Diversos estudos comprovam que a camomila tópica auxilia na cicatrização e apresenta atividade antimicrobiana *in vitro*. Normalmente, os constituintes flavonoides agem inibindo a liberação de histamina, enquanto o α -bisabolol tem sido apresentado como promotor da formação do tecido de granulação na cicatrização de feridas (PEREIRA et al., 2009).

Nayak, Raju, Rao (2007) avaliaram a atividade cicatrizante de um extrato de *Matricaria recutita* L. (camomila) em ratos. A atividade de cicatrização foi determinada através da cura de úlceras realizadas nesses animais. Estes foram divididos em dois grupos de seis para cada modelo: os animais do grupo experimental foram tratados com o extrato aquoso da *M. recutita* L. (120mg/kg/dia), que foi misturado na água potável. Os animais do grupo controle foram mantidos com água destilada. No 15º dia, animais do grupo teste apresentaram maior redução na área da úlcera, quando comparados com os controles (61% versus 48%), mais rápida epitelização e um número significativamente maior na resistência à ruptura da úlcera ($p < 0,002$). Concluíram com o estudo que o uso de *M. recutita* L., no tratamento de úlceras é benéfico, porém relataram que é preciso ser mais estudado antes que possa ser considerado para uso clínico.

Estudo foi realizado, *in vitro e in vivo*, para comparar a ação terapêutica da camomila frente a ação de corticoides, no tratamento de úlceras. A amostra foi dividida em dois grupos: experimental com a camomila (*Matricaria recutita* L.) e controle com triancinolona e

propionato de clobetasol. Para o estudo *in vitro*, da viabilidade celular de fibroblastos, cultivados por 24 horas em meios condicionados pelas substâncias, foi realizada a análise colimétrica da redução do MTT (sal de metiltetrazolium). Para o estudo *in vivo*, 125 ratos machos foram submetidos à úlcera experimental tratada ou não (controle) pelas substâncias testadas. As lesões foram analisadas por meio de observação clínica e classificação da ferida-cura histológica. Os dados foram comparados por ANOVA ($p < 0,05$). Todos os grupos experimentais apresentaram viabilidade celular positiva em 24 h. Todos os animais do grupo de camomila apresentaram cicatrização completa nove dias antes dos outros grupos. O completo reparo das lesões foram observadas após cinco dias de tratamento somente no grupo de camomila. Os animais tratados com a camomila apresentaram uma cicatrização mais rápida em comparação com aqueles tratados com corticosteroides. Concluiu-se que a camomila, em comparação com corticosteroides promove rápido processo de cicatrização de feridas (MARTINS et al, 2009).

Além desses constituintes, a camomila é uma das mais ricas fontes de apigenina (800/100g), o que evidencia um papel importante no mecanismo de inibição da proliferação celular e expressão de oncogenes, além da atividade antiinflamatória (PEREIRA et al., 2009).

Em um estudo realizado recentemente, utilizou-se os extratos aquoso e metanólico de camomila com o objetivo de avaliar as propriedades antineoplásica contra várias linhagens de células tumorais. A exposição das células aos extratos de camomila causaram respostas de mínima inibição do crescimento em células normais, enquanto que houve uma diminuição significativa da viabilidade celular em diversas linhagens de células cancerígenas. A utilização da camomila resultou em apoptose diferencial em células cancerígenas, mas não em células normais em doses semelhantes. A análise de extrato de camomila confirmou apigenina 7-glicosídeo como o principal componente da camomila. Alguns componentes glicosídeos menores também foram observados (SRIVASTAVA; GUPTA, 2007).

Maiche, Grohn e Maki-Hokkonen (1991) realizaram um estudo duplo-cego, randomizado, controlado com placebo. A amostra foi composta por 48 mulheres que receberam RT para tratamento de câncer de mama e utilizaram topicamente a camomila em creme ou placebo (óleo de amêndoa) para proteger a área tratada com radiação. Embora não houvesse diferenças significativas entre os dois grupos nas avaliações clínicas da irritação de pele, as pacientes preferiram o creme que continham camomila ao placebo pela sua rápida absorção e sensação agradável.

Em relação ao nível de segurança durante o uso da camomila, está confirmado através de inúmeros modelos animais, que a camomila é altamente segura em relação à toxicidade.

Um percentual relativamente baixo de pessoas são sensíveis a camomila e desenvolvem reações alérgicas, entretanto, os indivíduos com hipersensibilidade conhecida aos membros da família Asteraceae Compositae / (ambrósia, crisântemo, calêndula, margarida, entre outras), devem evitar seu uso, para reduzir a probabilidade de uma reação alérgica (BUDZINSKI et al., 2000). Existem raros relatos de pessoas que desenvolveram reação anafilática à ingestão de chá de camomila (SUBIZA et al., 1989).

A dose letal (DL) 50 da camomila foi determinada através de alguns estudos como sendo 2,7 gramas de extrato aquoso liofilizado por Kg de camundongo. Os autores sugerem que as doses consumidas habitualmente de camomila não atingem níveis de letalidade (TESKE; TRENTINI, 1995). A EUA Food and Drug Administration (FDA) classificou o óleo e extrato de camomila alemã, como substâncias consideradas seguras (PAULSEN, 2002).

Na Odontologia, diversos estudos estão sendo realizados utilizando a camomila como agente terapêutico para diversos fins, entretanto é preciso mais pesquisas para que se comprove a verdadeira ação desta planta.

Hartmann e Onofre (2010) realizaram trabalho com o objetivo de avaliar a atividade antimicrobiana do óleo essencial produzido pela Camomila (*Matricaria recutita* L.), sobre as bactérias patogênicas *Escherichia coli* ATCC-25922, *Staphylococcus aureus* ATCC-25923 e *Pseudomonas aeruginosa* ATCC-9027. O processo de extração do óleo foi por hidrodestilação em um aparelho de Clevenger e para a avaliação da atividade antimicrobiana foi utilizado o método de difusão em ágar. Com base nos resultados obtidos, observou-se que a bactéria *E. coli* ATCC-25922 foi sensível à ação do óleo, apresentando uma CIM de 1,56%; já a cepa de *S. aureus* ATCC-25923 também foi sensível a ação do óleo, porém apresentou-se mais resistente, pois a sua CIM foi à concentração de 6,25%. A bactéria *P. aeruginosa* ATCC-9027 mostrou-se resistente aos componentes do óleo essencial da camomila, não apresentando qualquer nível de sensibilidade.

Wehba; Fernandes e Oppi (2008) estudaram a utilização de uma pomada à base de camomila (Ad-Muc®), a fim de se avaliar sua eficácia analgésica em lesões comuns da cavidade bucal e o potencial de adesão ao tratamento, considerando-se sua facilidade de aplicação, gosto e textura. Foram avaliados 32 pacientes, de ambos os sexos, com mais de dez anos de idade, portadores de úlceras aftosas recorrentes e úlceras bucais traumáticas. Concluíram que a aplicação do produto demonstrou excelente eficácia em relação à diminuição de dor e uma elevada taxa de aderência a tratamento.

Ramos e Silva et al. (2006) também realizaram estudo para avaliar o extrato fluido de *Chamomilla recutita* L. no alívio da dor nas ulcerações aftosas e outras úlceras dolorosas da mucosa oral. O efeito analgésico foi considerado excelente por 82% e, boa por 18% dos pacientes, conforme demonstrado com a Escala Analógica Visual de dores crônicas e experimentais após 5, 10 e 15 minutos. A tolerância foi avaliada como excelente por 97% e, boa por 1% dos indivíduos. O extrato fluido de *Chamomilla recutita* L., devido ao seu efeito analgésico, pode proporcionar a estes pacientes uma melhor qualidade de vida.

Albuquerque et al. (2010) avaliaram a atividade antiaderente do extrato da *Matricaria recutita* Linn. sobre cepas do biofilme dental. A obtenção do extrato foi realizada no Laboratório de Tecnologia Farmacêutica do Departamento de Farmácia da Universidade Federal de Pernambuco. O método de extração empregado foi a lixiviação em fluxo contínuo à temperatura ambiente. No trabalho, foram utilizadas, linhagens bacterianas padronizadas de *Streptococcus mutans* (ATCC-25175), *Streptococcus sanguinis* (ATCC-10557) e *Lactobacillus casei* (ATCC-7469). A Concentração Inibitória Mínima de Aderência (CIMA) das bactérias foi determinada pela não aderência do microorganismo ao modelo criado em vidro de tubos de hemólise na presença de sacarose a5%, e foi definida como a menor concentração (diluição) do extrato, em meio com sacarose, que impediu a aderência ao tubo de vidro de hemólise. Como controle positivo, utilizou-se a Clorexidina 0,12%, com a mesma metodologia. Como resultado, observou-se que a camomila demonstrou efeito na inibição da síntese do glucano - representada pela inibição da aderência, no modelo de estudo - sobre os principais microorganismos responsáveis pela consolidação do biofilme dental.

Sadr Lahijani et al. (2006) compararam a eficácia da utilização de soluções irrigadoras intracanal para remoção de “smear layer”. Para o estudo foram utilizados dentes humanos unirradiculares permanentes, divididos em cinco grupos: três experimentais de dez dentes e dois grupos controle de cinco dentes. Os dentes foram devidamente preparados e cada canal foi irrigado posteriormente com uma das seguintes soluções: água destilada (como controle negativo), NaOCl 2,5% de ácido etilenodiamina + 17% (EDTA) (como um controle positivo), extrato da camomila (*Matricaria recutita* L.), chá do óleo da árvore (*Melaleuca alternifolia* L.), ou 2,5% NaOCl (experimentais). Cada dente foi dividido longitudinalmente e preparados para análise por microscopia eletrônica de varredura. A quantidade de “smear layer” remanescente nos três níveis de cada canal (cervical, médio e apical) foram analisadas através de aumentos de 2000 e 5000x. A remoção mais efetiva da “smear layer” ocorreu com o uso de hipoclorito de sódio com um enxágue final de EDTA a 17% (controle negativo) seguido pelo uso de um extrato de camomila. Extrato de camomila foi significativamente mais eficaz

do que a água destilada ($P < 0,008$). A eficácia de camomila para remover "*smear layer*" foi superior ao hipoclorito de sódio isoladamente.

Carl e Emrich (1991) utilizaram um bochecho a base de camomila alemã (Kamillosan Liquidum -15 gotas em 100 ml de água três vezes ao dia) como solução bucal para auxiliar no tratamento da mucosite radio e quimioinduzida. Noventa e oito pacientes participaram do estudo. Vinte pacientes que foram tratados com radioterapia e 46 pacientes que receberam quimioterapia sistêmica realizaram higiene bucal profilática com solução bucal de Kamillosan Liquidum. Trinta e dois pacientes foram tratados terapeuticamente após mucosite já instalada. Dezesesseis pacientes foram tratados com quimioterapia e terapia profilática com solução bucal de Kamillosan durante ciclos repetidos de quimioterapia. Apenas um dos 20 pacientes que tiveram a terapia de radiação desenvolveu mucosite grau 3 na última semana de tratamento. Trinta e seis dos 46 pacientes submetidos a quimioterapia não desenvolveram mucosite clinicamente perceptível. Concluíram que é provável que a resolução da mucosite é acelerada pelo enxágüe Kamillosan. Medidas profiláticas de higiene bucal modificaram o ambiente bucal favorecendo a manutenção da integridade dos tecidos bucais.

Um estudo duplo-cego, controlado por placebo, incluindo 164 pacientes foi realizado por Fidler et al. (1996), com o objetivo de avaliar o efeito de um enxaguatório a base de camomila, para o tratamento da mucosite quimioinduzida. Os pacientes foram incluídos no estudo no momento do primeiro ciclo de quimioterapia com 5-FU (5-fluorouracil). Todos os pacientes receberam crioterapia por 30 minutos com cada dose de 5-FU. Além disso, cada paciente foi randomizado para receber um enxaguatório de camomila três vezes ao dia ou um placebo durante 14 dias. Não houve indícios de qualquer diferença na terapêutica da mucosite entre os dois grupos. Também não houve relatos de toxicidade. Os autores concluíram que os dados obtidos a partir deste ensaio clínico não suportam a hipótese de que a camomila poderia diminuir a mucosite quimioinduzida pelo 5-FU, necessitando de mais estudos para esclarecer se a camomila é útil nesta situação.

Cardoso et al.(2005) realizaram um estudo com o objetivo de avaliar a condição odontológica dos pacientes em tratamento radioterápico para câncer de cabeça e pescoço, através de protocolo que permitia impedir ou minimizar os efeitos da radiação sobre os tecidos orais. Dentre o protocolo estabelecido foi proposto a utilização de bochechos de chás de camomila, cinco vezes ao dia com duas colheres da erva seca em infusão em meio litro de água fervida e filtrada. Com o estudo concluíram que o acompanhamento odontológico sistemático, junto com medidas preventivas como adequação bucal prévia, orientações sobre higienização, utilização de bochechos de água bicarbonatada, chá de camomila, aplicação

tópica de flúor, contribuíram para promover melhores condições de restabelecimento destes pacientes.

4 METODOLOGIA

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Foi realizado um ensaio clínico, experimental, prospectivo, cego-simples, controlado pelo gluconato de clorexidina a 1%. A técnica empregada foi à observação direta intensiva, por meio de exame clínico apropriado realizado por um único examinador previamente calibrado para que não houvesse divergência quanto à interpretação dos aspectos clínicos observados, sendo os dados registrados em fichas clínicas específicas (Apêndice A).

4.2 LOCAL DA REALIZAÇÃO DO ESTUDO

O estudo foi realizado no ambulatório de estomatologia do Hospital Dr. Napoleão Laureano, Unidade de Referência para Tratamento de Câncer no Estado da Paraíba – localizado na cidade de João Pessoa/PB e no setor de radioterapia do Centro de Oncologia Dr. Ulisses Pinto da Fundação Assistencial da Paraíba – FAP, no município de Campina Grande/PB, no período compreendido entre maio de 2010 a maio de 2011.

4.3 UNIVERSO E TAMANHO DA AMOSTRA

O universo foi constituído por todos os pacientes com neoplasias malignas de cabeça e pescoço, exceto laringe, submetidos a tratamento radioterápico exclusivo ou concomitante ao quimioterápico, atendidos nos hospitais onde foi realizada a pesquisa, no período acima citado, sendo a amostra composta por 28 pacientes. Desses, seis foram excluídos do estudo, por não terem completado o protocolo estipulado. Portanto a amostra foi concluída com 22 pacientes.

4.3.1 Divisão da Amostra

Os pacientes foram divididos em três grupos de acordo com a inclusão cronológica no estudo. Cada paciente que se enquadrava nos critérios de inclusão era alocado em um dos três grupos descritos abaixo:

- Grupo I (experimental): composto por 7 (sete) pacientes que foram tratados com gel de camomila a 3% ao iniciar o tratamento radioterápico, até o término deste;

- Grupo II (controle positivo): composto por 7 (sete) pacientes que foram tratados com gel de gluconato de clorexidina a 1% ao surgir a sintomatologia de MO, até uma semana após desaparecer a sintomatologia, ou até o término do tratamento radioterápico;

- Grupo III (experimental): composto por 8 (oito) pacientes que foram tratados com gel de camomila 3% ao surgir a sintomatologia de MO, até uma semana após desaparecer a sintomatologia, ou até o término do tratamento radioterápico.

O gluconato de clorexidina foi escolhido como grupo controle, devido ao seu amplo espectro antibacteriano, atividade antifúngica e ligação às superfícies teciduais e por já ter sido bastante utilizado no tratamento da MO (LABBATE; LEHN; DENARDIN, 2003; DODD et al., 2000; FERRETTI et al., 1990). Embora a sua eficácia, para o tratamento da MO, de acordo com alguns autores, seja controversa (BARASCH et al. 2006).

4.4 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

4.4.1 Critérios de Inclusão

Foram incluídos, na pesquisa, pacientes de ambos os gêneros, maiores de 18 anos de idade submetidos à radioterapia externa para o tratamento de neoplasias malignas de cabeça e pescoço, exceto laringe, com indicação exclusiva ou concomitante à quimioterapia, estando, pelo menos, metade das áreas da mucosa de revestimento da cavidade bucal incluída nos campos de irradiação.

4.4.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídos da pesquisa pacientes submetidos à radioterapia paliativa; pacientes que tenham usado drogas profiláticas de uso tópico ou qualquer colutório bucal que poderia influir no resultado da pesquisa; pacientes que não compareceram as avaliações clínicas e/ ou

não fizeram uso correto da medicação indicada, quebrando o protocolo; portadores de doenças sistêmicas ou dificuldade motora que produzissem repercussão na cavidade bucal e que impediam a realização do exame físico intrabucal e por fim, pacientes com Karnofsky Performance Status < 70 (KARNOFSKY et al., 1951), de acordo com o Quadro 1.

Quadro 1: Escala de Karnofsky et al. (1951) para avaliação do estado geral do paciente.

KPS	Condições do Paciente	
100	Normal; sem queixas	
90	Normal; queixas menores	Capaz de realizar atividade normal e trabalhar; não requer cuidado especial.
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, frequentes 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>

4.5 POSICIONAMENTO ÉTICO

O projeto foi encaminhado ao Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Estadual da Paraíba, e aprovado sob o CAAE 1016.0.133.000-10 (Anexo 1). Os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (Apêndices B e C) autorizando a sua participação na pesquisa, segundo a Resolução nº196/96 do Ministério da Saúde que regulamenta pesquisas com seres humanos (BRASIL, 1996).

4.6 EXPERIMENTO

4.6.1 Elaboração do Extrato da *Matricaria recutita* Linn. (camomila).

A camomila foi utilizada na forma de extrato glicólico. Os extratos glicólicos são obtidos por processo de maceração ou percolação de uma erva em um solvente hidroglicólico, podendo ser este o propilenoglicol ou a glicerina. Estes extratos normalmente são utilizados nos fitocosméticos ou nas formas farmacêuticas de uso externo em geral devido a maior compatibilidade com os veículos empregados. A relação erva/solvente varia, sendo que normalmente se utiliza a relação indicada para as tinturas vegetais. (Anexo 2).

4.6.2 Elaboração do gel de Camomila

O processo de elaboração do gel da camomila passou pela seguinte técnica de preparo: pesagem dos componentes; dispersão do Aristoflex® AVC+ Policarbofil na água destilada sob alta agitação; solubilização do Nipagin na glicerina e acréscimo desta mistura a fase anterior; incorporação do extrato de camomila e homogeneização; envasão em bisnaga de alumínio e rotulação.

Ressalta-se que o Policarbofil é um polímero bioadesivo utilizado para preparações vaginais, bucais, nasais e oftálmicas, e atua como agente suspensor para líquidos bucais (Anexo 3). Já o Aristoflex® AVC é um polímero gelificante sintético utilizado como agente formador de gel em sistemas aquosos e como espessante em emulsões óleo / água (Anexo 4).

4.6.2.1 Composição do gel de camomila (Quadro 2)

Quadro 2: Composição do gel de camomila

PRODUTO	FUNÇÃO	CONCENTRAÇÃO
CAMOMILA EXTRATO GLICÓLICO	ATIVO	3%
POLICARBOFIL	ADESIVANTE	0,5%
ARISTOFLEX® AVC	ESPESSANTE	3%
GLICERINA BIDEDESTILADA	UMECTANTE	50%
NIPAGIN	CONSERVANTE	0,1%
AGUA DESTILADA	VEICULO	100%

FONTE: Dilecta Farmácia de Manipulação e Homeopatia.

Utilizou-se a concentração de 3% para o extrato glicólico da camomila baseado na dosagem indicada para utilização desse extrato em produtos de higiene bucal, que é de 3 a 5% (TESKE; TRENTINI, 1995).

4.6.3 Preparação do gel de gluconato de clorexidina

O processo de elaboração do gel do gluconato de clorexidina passou pela seguinte técnica de preparo: pesagem dos componentes; dispersão do Aristoflex® AVC+ Policarbofil na água destilada sob alta agitação; solubilização do Nipagin na glicerina e acréscimo desta mistura a fase anterior; incorporação do gluconato de clorexidina e homogeneização; envase em bisnaga de alumínio e rotulação (Anexo 5).

4.6.3.1 Composição do gel de gluconato de clorexidina (Quadro 3)

Quadro 3: Composição do gel de gluconato de clorexidina

PRODUTO	FUNÇÃO	CONCENTRAÇÃO
CLOREXIDINE DIGLUCONATO	ATIVO	1%
POLICARBOFIL	ADESIVANTE	0,5%
ARISTOFLEX AVC	ESPESSANTE	3%
GLICERINA BIDEDESTILADA	UMECTANTE	50%
NIPAGIN	CONSERVANTE	0,1%
AGUA DESTILADA	VEICULO	100%

FONTE: Dilecta Farmácia de Manipulação e Homeopatia.

4.6.4 Administração do gel

Todos os três grupos utilizaram bisnagas de 15g do gel por semana, em uma frequência de três vezes ao dia (Foto 1). Os pacientes foram instruídos a aplicar o gel, com o dedo, em toda a mucosa bucal, em domicílio, trinta minutos após as refeições. No grupo I, os pacientes fizeram uso do gel desde a primeira semana de tratamento radioterápico. Nos grupos II e III, foram orientados a fazer a aplicação em toda a mucosa bucal, apenas ao surgir a sintomatologia de MO. A medicação era cedida semanalmente ao paciente, quando então, o mesmo retornava para avaliação clínica. Vale salientar que, nestas medicações, não foi incorporado o álcool em sua composição.

Foto 1: Bisnagas contendo os medicamentos utilizados (gel de camomila e gel de gluconato de clorexidina).



FONTE: Do próprio autor, 2011.

4.7. COLETA DE DADOS

Os pacientes passaram por procedimentos referentes à coleta de dados nos hospitais, onde foi realizada a pesquisa, sendo utilizado, para obtenção dos dados iniciais referentes ao exame físico intrabucal, espelho clínico, espátula de madeira descartável e gaze esterilizada.

4.7.1 Dados demográficos, hábitos, comorbidades e aspectos relacionados à neoplasia maligna

Os dados demográficos e os relacionados à neoplasia maligna, como localização, classificação clínica (TNM), diagnóstico histopatológico e tratamento proposto, foram coletados, no momento em que foi realizado o exame clínico inicial do paciente, obtidos diretamente do prontuário médico. Ainda neste instante, foram coletados dados referentes a hábitos, comorbidades e utilização de medicamentos.

O aparelho utilizado para radiação foi o Acelerador Linear Primus (Foto 2). O tratamento radioterápico foi realizado 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. Fracionamento convencional foi empregado, em todos os

pacientes: uma fração por dia (1,8 – 2 Gy), cinco frações por semana. A dose total de irradiação aplicada ao tumor, o número de frações, o tempo total de tratamento (número de dias, do início ao término da radioterapia) e o tempo compreendido entre o término da radioterapia e o início do estudo foram registrados. Interrupções não planejadas ocorreram devido à quebra do aparelho radioterápico ou, a complicações agudas (MO, radiodermite) em decorrência do próprio tratamento.

Foto 2: Aparelho de radioterapia – Acelerador Linear Primus.



FONTE: Do próprio autor, 2011.

4.7.2 Avaliação Estomatológica

A avaliação estomatológica foi realizada na primeira consulta com o paciente tendo como base os critérios de Lockhart e Clark (1994), para a verificação da presença de cárie, estado de saúde periodontal e higiene bucal, conforme Quadro 4, sendo também observado se o paciente era portador de prótese, bem como, o tipo utilizado (parcial, total).

Inicialmente era solicitada a radiografia panorâmica para verificação da condição dentária do paciente e era realizada avaliação de toda mucosa bucal.

Quadro 4: Critérios de avaliação estomatológica (adaptado).

Condição	Escore	Descrição
Cárie	1	Ausência de cáries
	2	Presença de cáries discretas
	3	Cáries óbvias
	4	Cáries extensas generalizadas
	5	Edêntulo
	1	Gengiva sadia
Estado Periodontal	2	Gengivite
	3	Perda óssea significativa (40%), 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 cálculo visível
	4	Higiene bucal precária
	5	Edêntulo

Fonte: Lockhart e Clark, 1994.

Os exames físicos intra e extrabucal foram realizados semanalmente, durante todo o período que o paciente foi irradiado até uma semana após o término do tratamento. Durante estes exames foram avaliados o surgimento e gradação da mucosite oral, levando em consideração o critério de toxicidade aguda da OMS, que é a referência para a avaliação da mucosite dentro de várias instituições e dentro das instituições estudadas (MILLER et al. 1981). Quadro 5.

Quadro 5: Gradação da mucosite oral segundo o critério OMS.

GRAUS	ALTERAÇÕES
0	Nenhuma alteração
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).

Além disso, medidas preventivas e terapêuticas para outras complicações orais agudas radioinduzidas foram aplicadas.

Os pacientes foram orientados a realizar uma eficiente higiene bucal; o uso de escova macia foi recomendado; cremes dentais mentolados ou de sabores ácidos foram contra-

indicados, 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 anti-séptico bucal, evitando interferência nos resultados e na irritação adicional da mucosa, durante a radioterapia. Além dos dentes, foi orientada também a correta higiene da língua, através de escova e/ou limpadores linguais. Em pacientes que utilizavam prótese foi indicada a remoção da prótese durante o tratamento radioterápico, assim como foi passada todas as informações de higiene desta em caso de uso.

Todos os pacientes também foram orientados a evitar alimentos condimentados, ácidos e cítricos, viscosos, e também servidos a temperaturas extremas, geladas ou quentes. Foram sugeridos alimentos de consistência macia, de preferência, à temperatura ambiente (GONÇALVES, 2001).

4.7.3 Outras Complicações Orais Agudas Radioinduzidas

O diagnóstico clínico de candidíase foi realizado com base na evidência clinicada infecção. 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). Além dessas alterações também foram avaliadas a presença de infecções virais e bacterianas.

4.8. ANÁLISE DE DADOS

Os dados foram registrados na forma de banco de dados do programa de informática SPSS (Statistical Package for Social Sciences) para Windows, versão 15.0, e analisados por meio de estatística descritiva e inferencial. Para os procedimentos descritivos, foram apresentadas frequências e porcentagens, medidas de tendência central (média e mediana) e de variabilidade (desvio-padrão e amplitude). Os procedimentos de inferência estatística, por sua vez, foram realizados por meio do teste Qui-Quadrado, cálculo do coeficiente ρ de Spearman e testes U de Mann-Whitney e de Kruskal-Wallis. O Qui-Quadrado identifica uma associação entre variáveis, ao passo que o coeficiente ρ de Spearman estima a correlação e identifica a força desta correlação. Os testes de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis, por sua vez,

permitted to estimate if there are differences between 2 groups, or more than two groups, respectively.

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

No período compreendido entre maio de 2010 e maio de 2011, 28 pacientes foram alocados em três grupos: Grupo I (experimental), que recebeu o gel de camomila, Grupo II (controle), que utilizou o gel de gluconato de clorexidina e grupo III (experimental), que também recebeu gel de camomila. Entretanto, 22 pacientes (70,97%) concluíram o estudo: sete (31,22%) constituíram o Grupo I, sete (31,22%) formaram o grupo II e oito (36,36%) participaram do grupo III.

Do total da amostra, 68,2 % dos pacientes (n=15) eram do gênero masculino e 31,8% (n=7) feminino, com idade média de 65,9 anos (Mediana=70,0; Desvio Padrão-DP =15,2), variando de 18 a 86 anos (Gráficos 1 e 2).

Gráfico 1: Distribuição da amostra de acordo com o gênero.

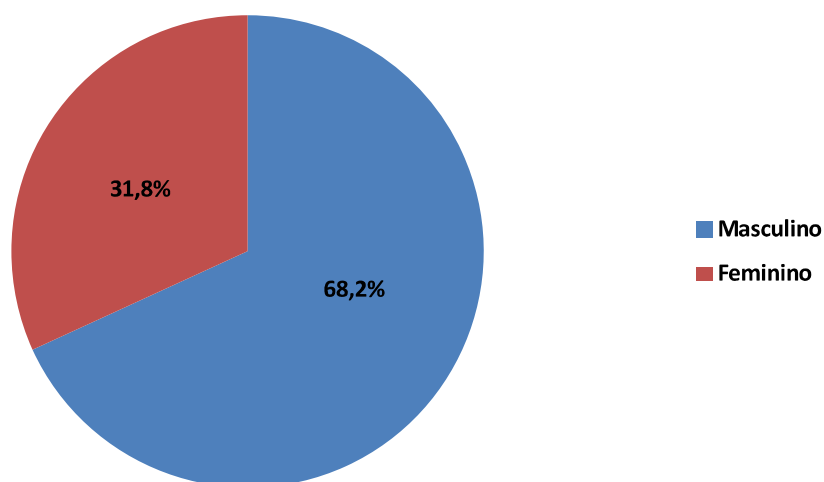
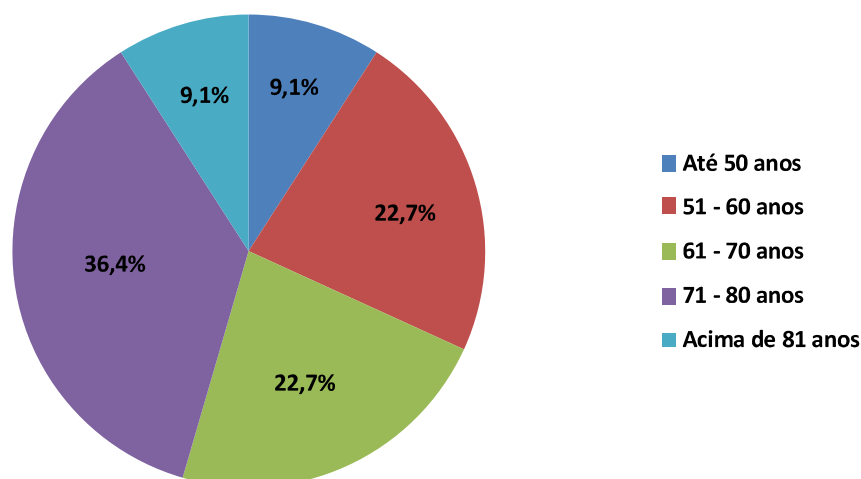


Gráfico 2: Distribuição da amostra de acordo com a faixa etária.



A maior parte da amostra possuía etnia não-branca 63,6% (n=14). Em relação à profissão, 81,8% pacientes (n=18) já se encontravam aposentados, apresentando apenas 9,1% (n=2) agricultores, 4,55% (n=1) servidor público e 4,55% (n=1) estudante (Gráficos 3 e 4).

Gráfico 3: Distribuição da amostra de acordo com a etnia.

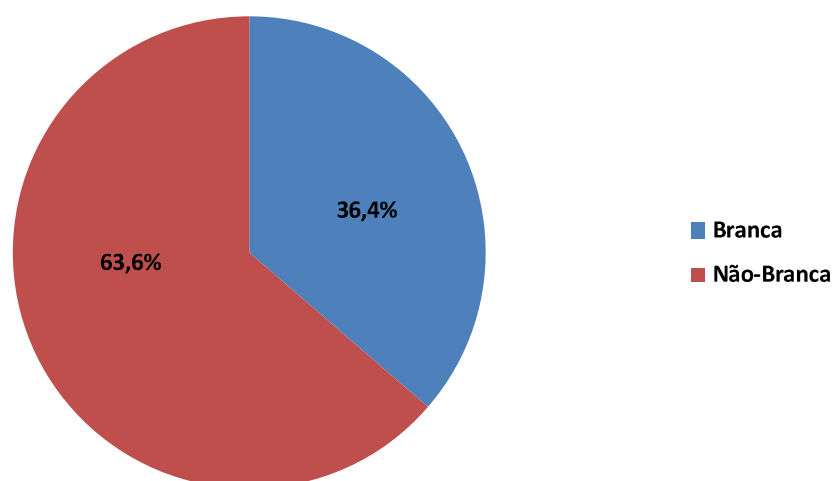
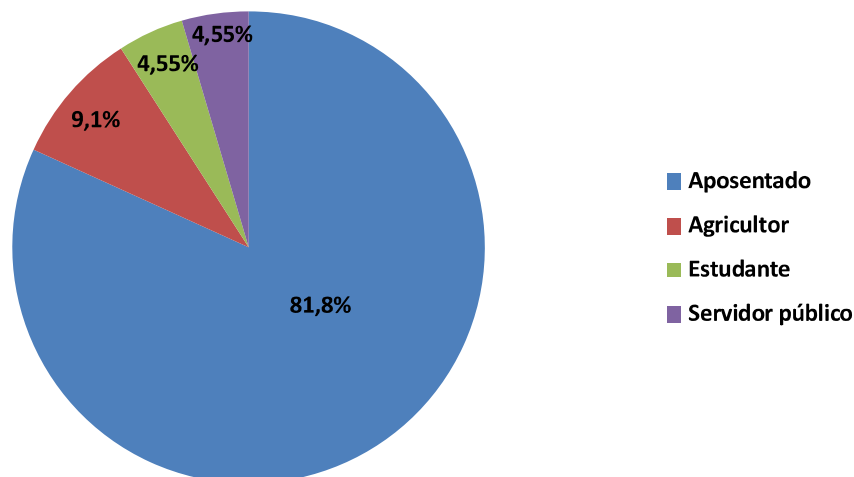
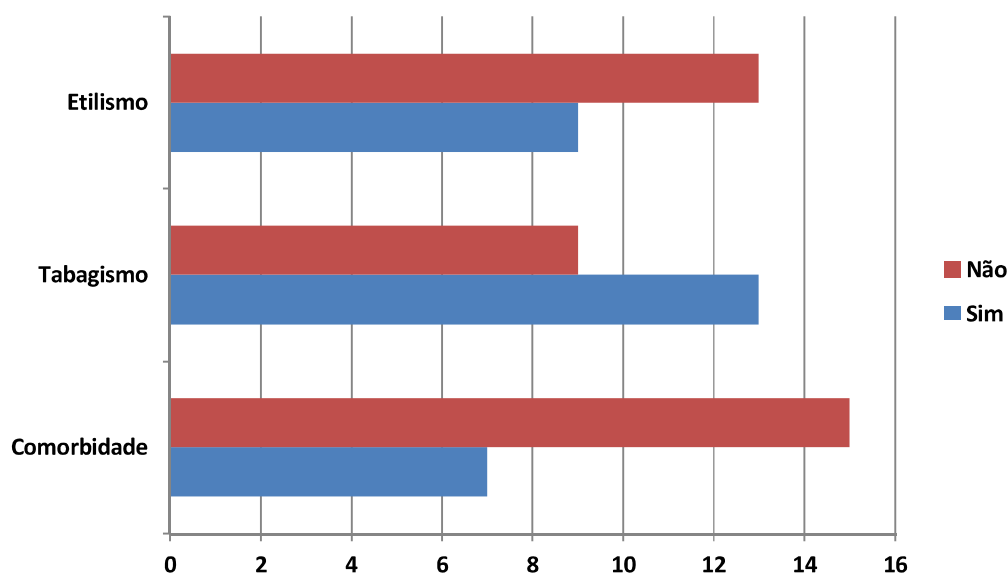


Gráfico 4 - Distribuição da amostra de acordo com a ocupação.

Em relação ao etilismo e tabagismo observou-se que 40,9% (n=9) dos pacientes eram etilistas há, em média, 43,9 anos (Mediana=45; DP=9,8 anos) e 59,1% (n=13) eram tabagistas há um tempo médio de 50,4 anos (Mediana=53; DP=12,3 anos). Dentre os pacientes não-etilistas, 76,9% (n=10) relataram nunca ter bebido e apenas 23,1% (n=3) fizeram uso de bebida alcoólica. Já entre os não-tabagistas, 55,5% (n=5) pacientes afirmaram nunca ter fumado, enquanto 44,5% (n=4) pararam de fumar há mais de 10 anos. Considerou-se como tabagistas aqueles indivíduos que continuavam o hábito ou o abandonaram há menos de 10 anos e como etilistas os que persistiram com o hábito ou o haviam abandonado há menos de 1 ano, devido aos efeitos residuais sistêmicos decorrentes dessas substâncias no organismo (BATISTA, 2005). Vale a pena ressaltar que quase todos os pacientes, com exceção de um, expôs ter parado com os hábitos no momento do diagnóstico da doença, porém não podendo ser classificado como não-tabagista e não-etilista. Em se tratando das comorbidades, estiveram presentes em 31,8% (n=7) dos pacientes (Gráfico 5), destes 71,4% (n=5) eram hipertensos, 14,3% (n=1) cardiopata e 14,3% (n=1) era diabético, cardiopata e hipertenso.

Gráfico 5: Distribuição da amostra quanto à frequência dos hábitos e comorbidade.

Em relação às condições de saúde geral do paciente, observou-se que 68,18% (n=15) possuíam Performance Funcional Karnofsky 90 (normal, com queixas menores; enquanto 31,82 (n=7) possuíam 80 (normal, com alguns sintomas), no momento do exame clínico inicial (Tabela 2).

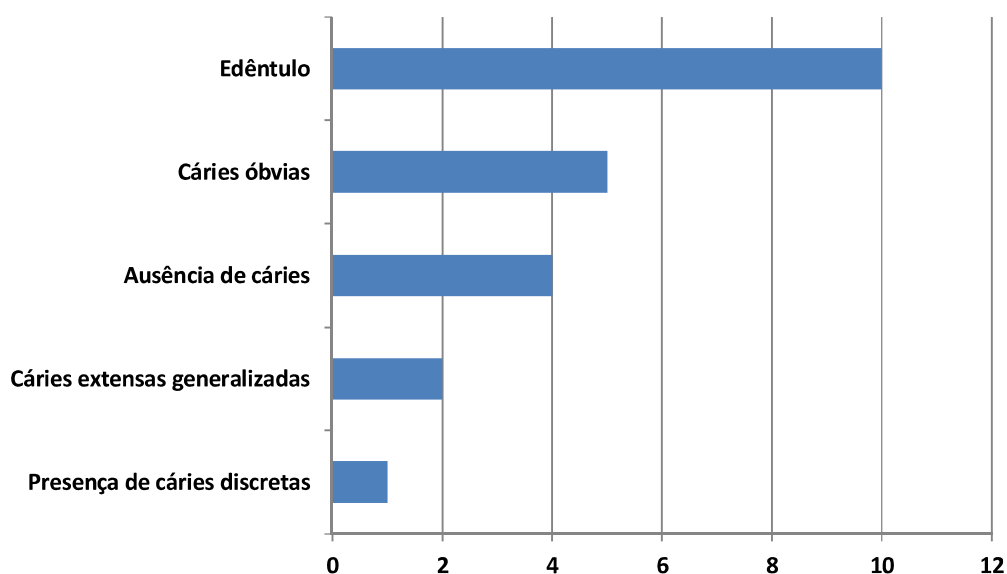
Tabela 2: Distribuição dos pacientes em relação ao *Performance Funcional Karnofsky* empregada – João Pessoa e Campina Grande/PB – 2010-2011

Karnofsky	n	%
90	15	68,18
80	7	31,82
Total	22	100,00

5.2 AVALIAÇÃO ESTOMATOLÓGICA

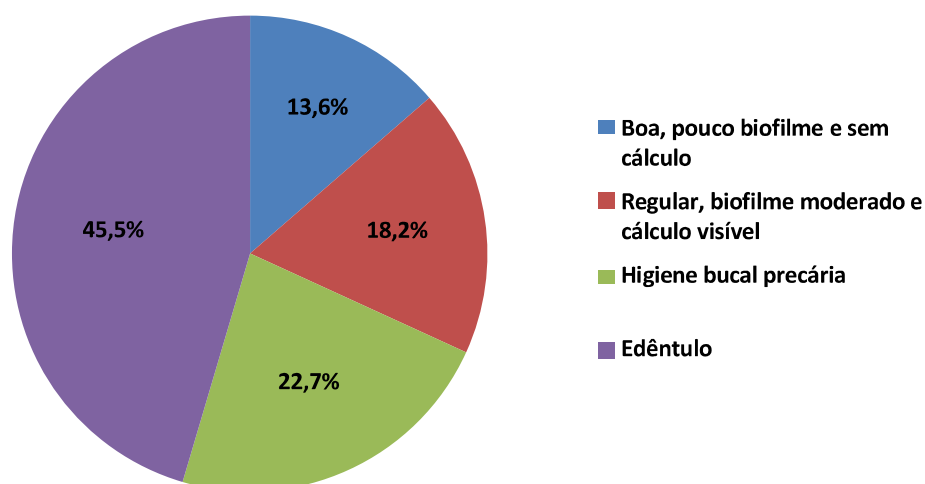
A respeito do perfil estomatológico dos pacientes, verificou-se que, em relação à avaliação dentária da amostra, 45,45% (n=10) eram edêntulos; 18,2% (n=4) apresentavam ausência de cáries; 4,55% (n=1) presença de cáries discretas; 22,7% (n=5) cáries óbvias e 9,1% (n=2) cáries extensas generalizadas (Gráfico 6). Quanto ao uso de próteses, a maioria não utilizava 72,7% (n=16), entretanto, dentre aqueles que faziam uso, 66,6% (n=4) utilizavam a prótese total e 33,4% (n=2) prótese parcial.

Gráfico 6: Distribuição da amostra quanto à avaliação dentária.



Quanto a avaliação da higiene bucal, foi constatado, que os pacientes apresentavam boa higiene (pouco biofilme e sem cálculo) em 13,6% (n=3); regular (biofilme moderado e cálculo visível) em 18,2%(n=4); higiene bucal precária em 22,7% (n=5), sendo o restante edêntulo (Gráfico 7).É importante ressaltar que nenhum paciente apresentou higiene bucal excelente, e apenas um paciente apresentou higiene boa.

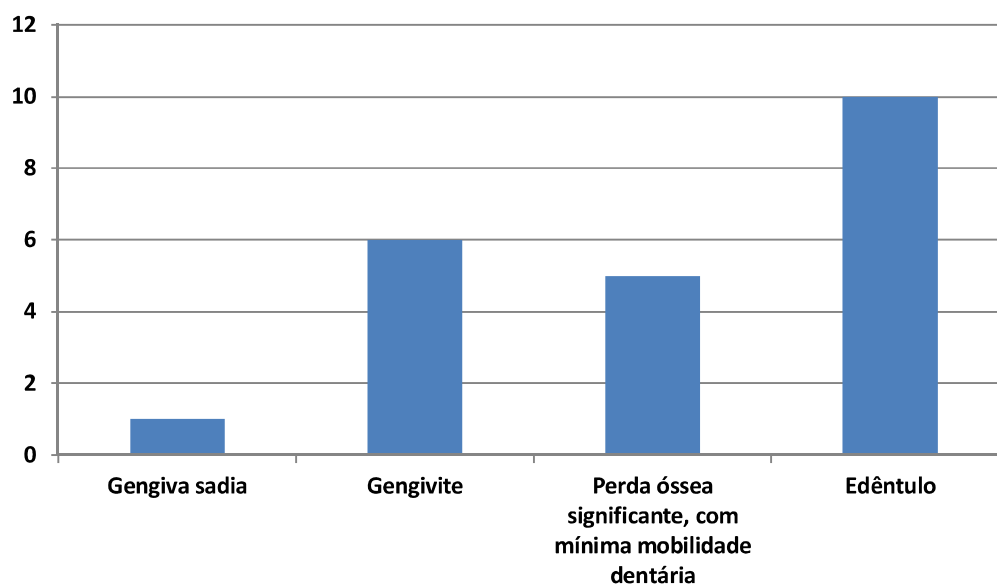
Gráfico 7: Distribuição da amostra quanto à higiene bucal.



Dessa forma, em se tratando das condições periodontais, foi encontrado que apenas um paciente (4,55%) apresentou gengiva clinicamente sadia; seis (27,3%) apresentaram gengivite; cinco (22,7%) perda óssea significativa e dez (45,45%) eram edêntulos (Gráfico 8).

Por fim, é importante relatar que a maioria dos pacientes 77,3% (n=17) não fizeram uma intervenção odontológica prévia ao tratamento radioterápico. Dos pacientes que submeteram-se a intervenção, a exodontia foi o procedimento mais frequente 80% (n=4).

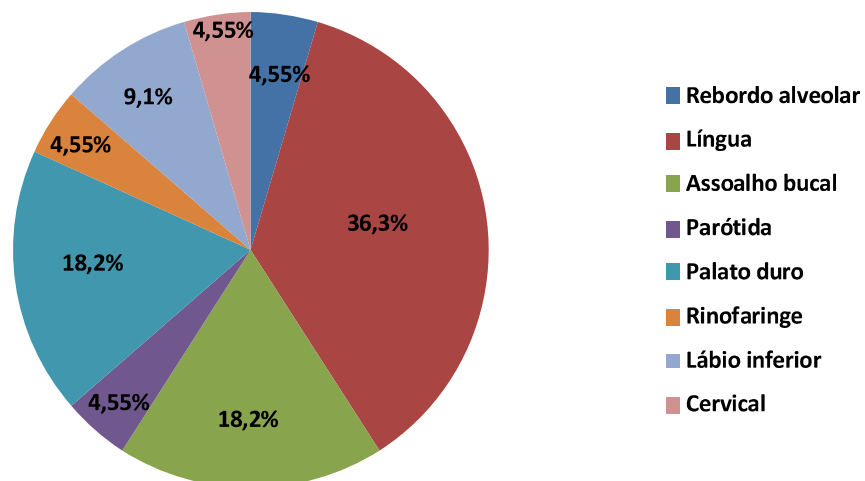
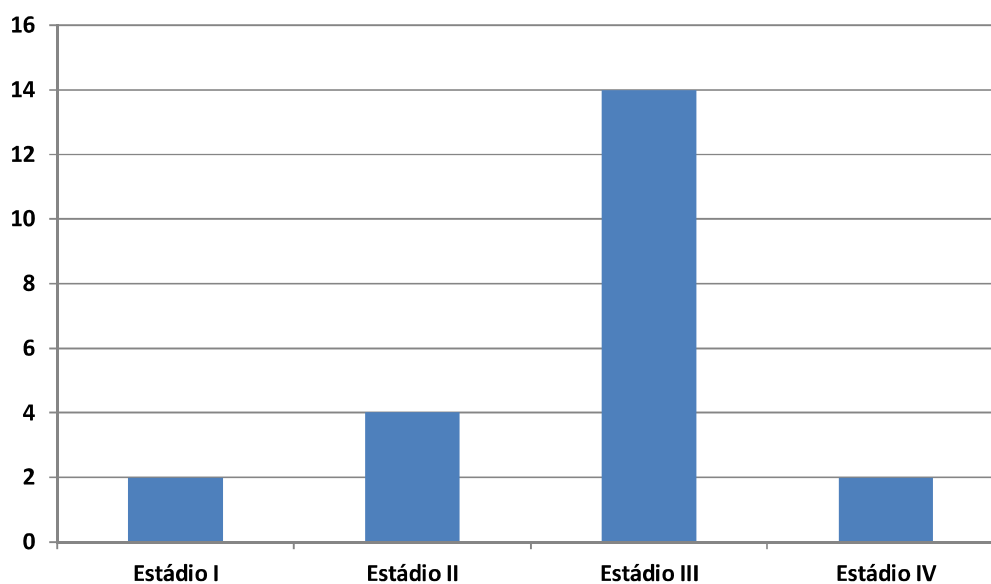
Gráfico 8: Distribuição da amostra quanto às condições periodontais.



5.3 DADOS SOBRE A NEOPLASIA MALIGNA

Quanto à localização do tumor, a língua foi a localização da lesão primária com a maior frequência 36,3% (n=8), seguido do assoalho bucal com 18,2% (n=4) e palato duro 18,2% (n=4) (Gráfico 9).

Em relação à classificação clínica (TNM), a maioria dos tumores 63,6% (n=14) estavam classificados no estágio III (Gráfico 10).

Gráfico 9: Distribuição do tumor em relação à sua localização.**Gráfico 10:** Distribuição do tumor segundo o estadiamento clínico.

Em relação à terapêutica empregada, vale salientar que todos os pacientes submeteram-se a radioterapia externa exclusiva ou associada à outra forma terapêutica (cirurgia ou quimioterapia). Entretanto, a radioterapia exclusiva foi a terapia mais frequentemente utilizada 45,4% (n=10) nos pacientes (Tabela 3). A dose total variou de 36 Gy a 70 Gy, sendo a mais frequente 45 Gy em 36,36% (n=8) dos pacientes (Tabela 4). O esquema de fracionamento das doses foi de 1,8 a 2 Gy aplicados diariamente, cinco vezes por semana, durante um período de cinco a dez semanas.

Tabela 3: Distribuição da amostra em relação à terapia empregada – João Pessoa e Campina Grande/PB – 2010-2011

Terapia proposta	n	%
Radioterapia Exclusiva	10	45,4
Radioterapia e Quimioterapia	6	27,3
Radioterapia, Quimioterapia e Cirurgia	2	9,1
Radioterapia e Cirurgia	4	18,2
Total	22	100,0

Tabela 4: Dose total administrada durante o tratamento radioterápico empregado – João Pessoa e Campina Grande/PB – 2010-2011

Dosagem (Gy)	Grupo I (n)	Grupo II (n)	Grupo III (n)	%
36	-	-	1	4,5
39,6	1	3	3	31,8
45	5	2	1	36,3
50	-	2	2	18,1
68,4	-	-	1	4,5
70	1	-	-	4,5
Total	7	7	8	100,0

Quanto ao diagnóstico histopatológico das neoplasias, observou-se que 95,4% (n= 21) apresentaram carcinoma de células escamosas, enquanto apenas um paciente apresentou uma neoplasia indiferenciada (Tabela 5).

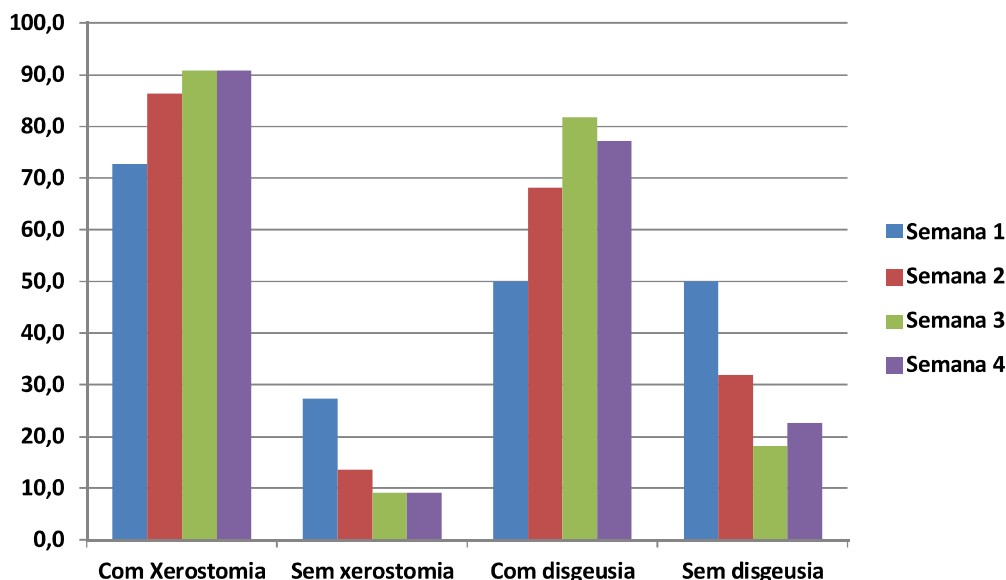
Tabela 5: Diagnóstico Histopatológico das neoplasia – João Pessoa e Campina Grande/PB – 2010-2011

Diagnóstico Histopatológico	<i>n</i>	%
Carcinoma de Células Escamosas	21	95,45
Neoplasia Indiferenciada	1	4,55
Total	22	100

5.4 ANÁLISE DESCRITIVA DA PRESENÇA DE XEROSTOMIA, DISGEUSIA E INFECÇÕES FÚNGICA, VIRAL E BACTERIANA

A xerostomia e a disgeusia foram avaliadas em quatro semanas distintas a partir do surgimento da MO em função dos grupos II e III só serem avaliados a partir deste momento. A porcentagem de pacientes com xerostomia aumentou progressivamente ao longo das semanas avaliadas e foi prevalente, no total, em 90,9% dos pacientes. Em contrapartida, a disgeusia aumentou até o terceira semana após o surgimento da MO, atingindo 81,82%, mas diminuiu até a quarta semana, estando presente em 77,27% dos paciente (Gráfico 11).

Gráfico 11: Relação da xerostomia e disgeusia ao longo das semanas do tratamento radioterápico.



Neste estudo, foi observado que a maioria dos pacientes 68,18% (n=15) apresentou infecções fúngicas com o curso das semanas de tratamento, sendo a candidose pseudomembranosa a mais frequente em 80% dos pacientes (n=12) com infecção fúngica e a queilite angular em 26,66% (n=4). Não foi observado o desenvolvimento das infecções virais, no entanto, as bacterianas foram diagnosticadas em apenas um paciente do grupo I, na última semana de tratamento radioterápico.

5.5 ANÁLISE DESCRITIVA DO SURGIMENTO DA MUCOSITE ORAL

De acordo com os resultados dessa pesquisa, foi observado que a maioria da amostra (95,45%) desenvolveu MO ao longo do tratamento radioterápico. Verificou-se que o surgimento ocorreu na maioria dos pacientes a partir de uma dosagem de 2160 cGy, o que corresponde em média a 12 sessões de radioterapia (Quadros 6, 7 e 8).

Quadro 6: Distribuição dos pacientes do grupo I (experimental) quanto à dosagem de radiação no momento do surgimento da mucosite oral.

GRUPO I - SURGIMENTO DA MUCOSITE				
Sujeito	Semana	Nº de Sessões	Dosagem Diária (cGY)	Dosagem Parcial p/ Surgimento MO (cGY)
1	3 ^a	12	180	2160
2	3 ^a	13	180	2340
3	2 ^a	13	200	2600
4	2 ^a	11	180	1980
5	-	0	180	0
6	2 ^a	9	180	1620
7	3 ^a	12	180	2160

Quadro 7: Distribuição dos pacientes do grupo II (controle) quanto à dosagem de radiação no momento do surgimento da mucosite oral.

GRUPO II - SURGIMENTO DA MUCOSITE				
Sujeito	Semana	Nº de Sessões	Dosagem Diária (cGY)	Dosagem Parcial p/ Surgimento MO (cGY)
1	3 ^a	13	200	2600
2	3 ^a	12	180	2160
3	2 ^a	9	200	1800
4	3 ^a	12	180	2160
5	4 ^a	17	180	3060
6	3 ^a	13	180	2340
7	4 ^a	20	180	3600

Quadro 8: Distribuição dos pacientes do grupo III (experimental) quanto à dosagem de radiação no momento do surgimento da mucosite oral.

GRUPO III - SURGIMENTO DA MUCOSITE				
Sujeito	Semana	Nº de Sessões	Dosagem Diária (cGY)	Dosagem Parcial p/ Surgimento MO (cGY)
1	3 ^a	12	180	2160
2	3 ^a	13	180	2340
3	3 ^a	13	200	2600
4	2 ^a	10	180	1800
5	2 ^a	10	180	1800
6	2 ^a	8	180	1440
7	2 ^a	11	180	1980
8	3 ^a	13	200	2600

5.6 ANÁLISE DESCRITIVA DA GRADAÇÃO DA MUCOSITE ORAL

No grupo I, pelo fato dos paciente utilizarem o gel de camomila desde o início do tratamento radioterápico, foi observado a evolução destes pacientes desde o início do tratamento, como mostra o Quadro 9. A maioria dos pacientes deste grupo desenvolveram MO de grau 1, 2 e 3.

Nos grupos II e III, a avaliação da gradação da mucosite oral só foi realizada a partir do momento que surgiu a MO, considerando a semana 1 do tratamento, o momento em que houve o surgimento da MO. Nos dois grupos, todos os pacientes desenvolveram MO, diminuindo a gradação com o decorrer do tratamento na maioria dos pacientes (Quadros 10 e 11).

Quadro 9: Distribuição dos pacientes do grupo I (experimental) quanto à avaliação clínica durante o tratamento com o uso da camomila.

Grupo I		Semanas do Tratamento									
		1ª *	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Pacientes	1	OMS ₀	OMS ₀	OMS ₂	OMS ₁	OMS ₀	OMS ₀				
	2	OMS ₀	OMS ₀	OMS ₃	OMS ₃	OMS ₃	OMS ₂	OMS ₀			
	3	OMS ₀	OMS ₂	OMS ₂	OMS ₂	OMS ₃	OMS ₃	OMS ₃	OMS ₃		
	4	OMS ₀	OMS ₃	OMS ₃	OMS ₂	OMS ₁	OMS ₁	OMS ₀			
	5	OMS ₀	OMS ₀	OMS ₀	OMS ₀	OMS ₀					
	6	OMS ₀	OMS ₃	OMS ₂	OMS ₂	OMS ₁	OMS ₁				
	7	OMS ₀	OMS ₂	OMS ₂	OMS ₂	OMS ₂	OMS ₂	OMS ₂	OMS ₂		

* Primeira semana de avaliação = primeira semana de tratamento radioterápico.

Quadro 10: Distribuição dos pacientes do grupo II (controle) quanto à avaliação clínica durante o tratamento com o uso do gluconato de clorhexidina.

Grupo II		Semanas do Tratamento									
		1ª *	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Pacientes	1	OMS ₃	OMS ₃	OMS ₃	OMS ₂	OMS ₂	OMS ₀				
	2	OMS ₃	OMS ₃	OMS ₂	OMS ₂						
	3	OMS ₃	OMS ₀	OMS ₀	OMS ₀						
	4	OMS ₂	OMS ₂	OMS ₀	OMS ₀	OMS ₀					
	5	OMS ₁	OMS ₂	OMS ₁	OMS ₁						
	6	OMS ₁	OMS ₁	OMS ₁	OMS ₂						
	7	OMS ₁	OMS ₀	OMS ₀	OMS ₀						

* Primeira semana de avaliação = primeira semana de surgimento da mucosite oral.

Quadro 11: Distribuição dos pacientes do grupo III (experimental) quanto à avaliação clínica durante o tratamento com o uso da camomila.

Grupo III		Semanas do Tratamento									
		1ª *	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Pacientes	1	OMS ₂	OMS ₂	OMS ₁	OMS ₀						
	2	OMS ₁	OMS ₃	OMS ₂	OMS ₁	OMS ₁	OMS ₀				
	3	OMS ₃	OMS ₂	OMS ₂	OMS ₂	OMS ₁					
	4	OMS ₂	OMS ₂	OMS ₃	OMS ₁	OMS ₀	OMS ₀	OMS ₀			
	5	OMS ₃	OMS ₂	OMS ₂	OMS ₀						
	6	OMS ₃	OMS ₃	OMS ₃	OMS ₃	OMS ₂	OMS ₀				
	7	OMS ₁	OMS ₂	OMS ₃	OMS ₃	OMS ₀	OMS ₁	OMS ₁	OMS ₃	OMS ₃	OMS ₀
	8	OMS ₁	OMS ₂	OMS ₂	OMS ₂	OMS ₂					

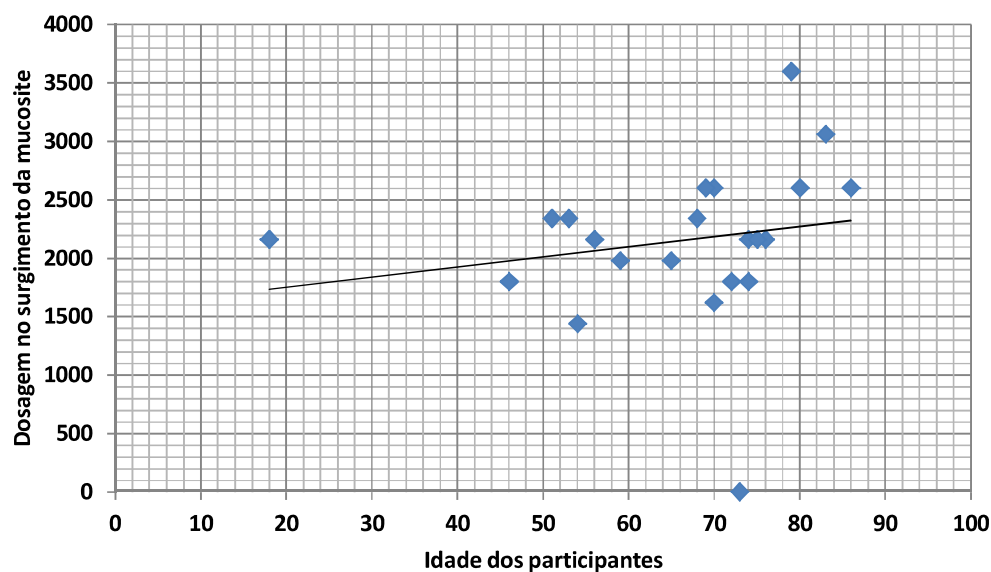
* Primeira semana de avaliação = primeira semana de surgimento da mucosite oral.

5.7 CORRELAÇÃO ENTRE OS DADOS SÓCIO-BIO-DEMOGRÁFICOS COM O SURGIMENTO E GRADAÇÃO DA MUCOSITE ORAL

Em relação ao surgimento da MO, foram feitas as análises com base na dosagem do tratamento que o paciente recebeu até o seu surgimento. A gradação da MO, por sua vez, foi avaliada com base nas três semanas posteriores ao seu surgimento. Com estas informações padronizadas, tornou-se possível uma comparação entre os grupos, com maior controle de variáveis intervenientes.

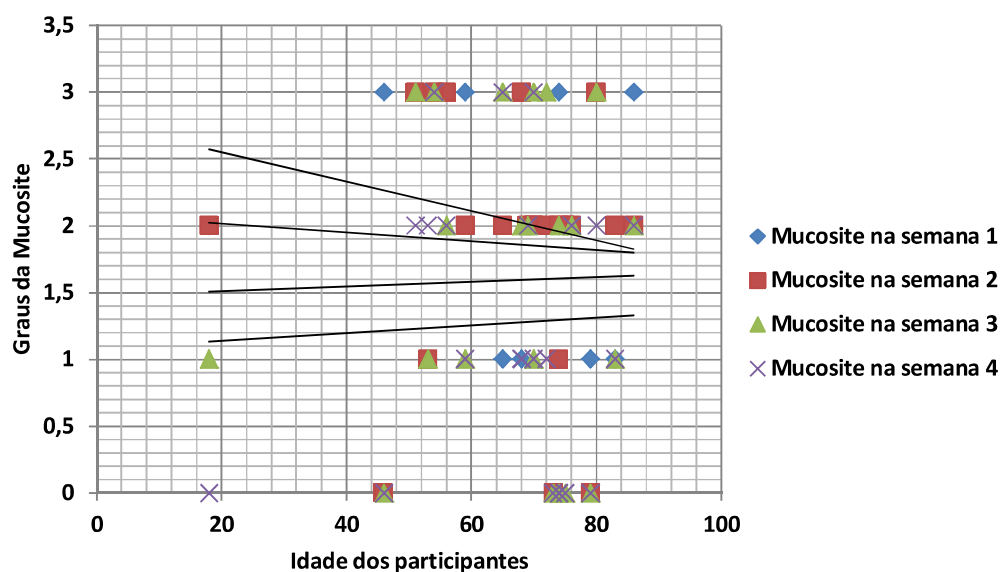
Para estimar a correlação entre a idade dos participantes e o surgimento da MO, foi realizado um cálculo do coeficiente ρ de Spearman. Este apontou uma ausência de correlação entre as variáveis ($\rho=0,366$; $p=0,094$) (Gráfico 12).

Gráfico 12: Correlação entre dosagem no surgimento da mucosite e idade dos participantes.



Em relação à gradação da MO, não foram observadas correlações significativas entre a idade dos participantes e a gradação, seja esta no seu surgimento ($\rho=-0,166$; $p=0,462$), ou na semana 1 ($\rho=-0,129$; $p=0,568$), 2 ($\rho=-0,099$; $p=0,662$), ou 3 ($\rho=-0,136$; $p=0,545$). Ainda que não tenham sido significativas, chama-se a atenção para o fato de todas estas correlações terem sido negativas, isto é, quando aumenta a idade do participante, diminui-se a dosagem para o surgimento da MO (Gráfico 13).

Gráfico 13: Correlação entre idade e gradação da MO.



O surgimento e gradação da MO também foram verificados em função do paciente ser etilista, tabagista e apresentar comorbidade, por meio do teste U de Mann-Whitney. Apesar de os graus da MO serem mais elevados dentre aqueles pacientes que são etilistas, do ponto de vista estatístico, não foi observada diferença significativas entre esses grupos (conforme probabilidades apresentadas na Tabela 6).

Tabela 6: Comparação de características bio-demográficas com surgimento e gradação da MO – João Pessoa e Campina Grande/PB – 2010-2011

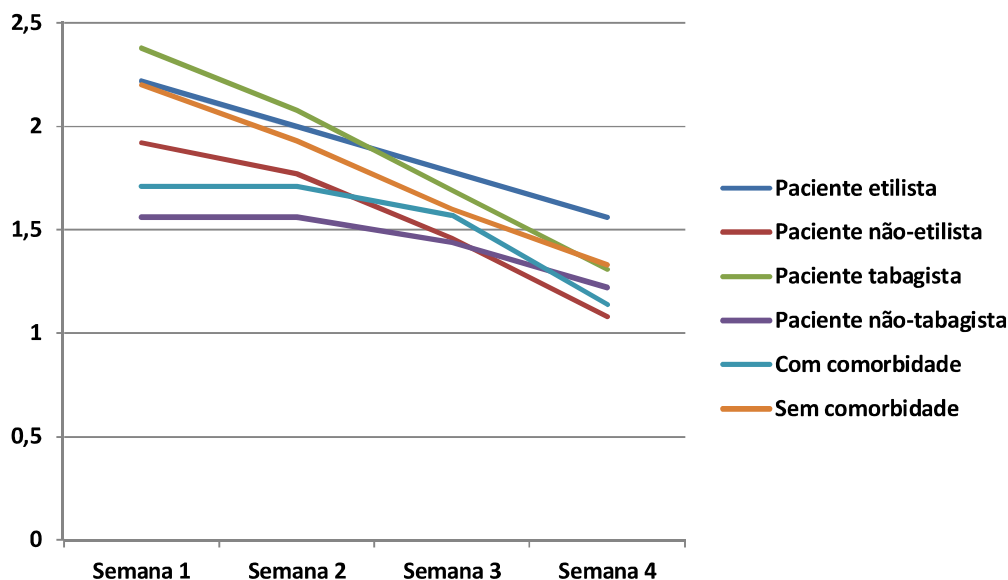
<i>Aspectos dos participantes</i>	<i>Sub-grupo</i>	<i>Dosagem</i>	<i>Semana 1</i>	<i>Semana 2</i>	<i>Semana 3</i>	<i>Semana 4</i>
		M (DP)	M (DP)	M (DP)	M (DP)	M (DP)
Etilista	Sim	2060 (485)	2,22 (0,97)	2,00 (1,00)	1,78 (1,09)	1,56 (1,13)
	Não	2212 (799)	1,92 (0,86)	1,77 (0,92)	1,46 (1,19)	1,08 (1,03)
Valores Inferenciais: U(p)		39,500 (0,199)	47,000 (0,417)	49,500 (0,508)	49,500 (0,535)	44,000 (0,314)
Tabagismo	Sim	2041 (334)	2,38 (0,76)*	2,08 (0,86)	1,69 (1,03)	1,31 (0,94)
	Não	2306 (998)	1,56 (0,88)*	1,56 (1,01)	1,44 (1,33)	1,22 (1,30)
Valores Inferenciais: U(p)		33,000 (0,085)	28,500 (0,034)*	41,000 (0,198)	52,000 (0,654)	55,000 (0,808)
Comorbidade	Sim	1951 (904)	1,71 (0,95)	1,71 (0,95)	1,57 (1,13)	1,14 (0,90)
	Não	2242 (558)	2,20 (0,86)	1,93 (0,96)	1,60 (1,18)	1,33 (1,17)
Valores Inferenciais: U(p)		52,000 (0,972)	37,500 (0,263)	44,500 (0,535)	51,500 (0,942)	48,000 (0,741)

* Diferença estatisticamente significativa ao nível de 5%.

Em relação aos tabagistas, observou-se que a MO surgiu nestes pacientes com doses menores de radioterapia do que com aqueles que não eram tabagistas. No entanto, estatisticamente, esta diferença não pode ser considerada significativa ($p=0,085$). Em contrapartida, no momento do surgimento da MO, o grau da mesma foi superior dentre os tabagistas ($M=2,38$), contrapondo-se ao grau apresentado dentre aqueles que não eram tabagistas ($M=1,56$). Esta diferença foi estatisticamente significativa ($p=0,034$).

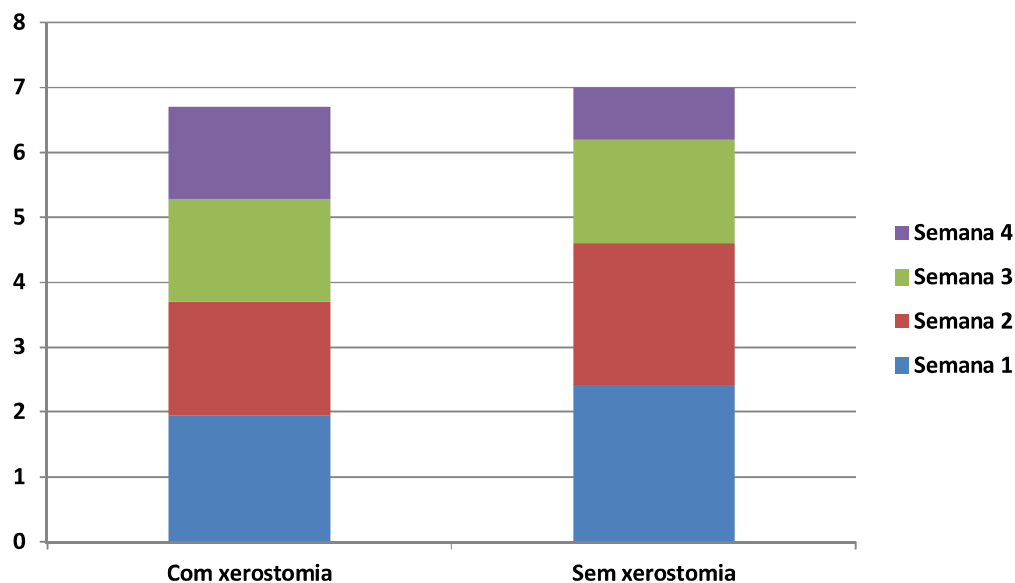
Os pacientes que apresentavam comorbidade, por sua vez, apresentaram MO com dosagens menores, se comparados aos pacientes sem comorbidade. A gradação da MO também foi inferior neste grupo, isto é, o grau da MO foi mais elevado nos pacientes que não possuíam comorbidade. No entanto, estas diferenças não podem ser consideradas estatisticamente significativas (ver probabilidades pormenorizadas ainda na Tabela 5). A comparação da gradação da MO também pode ser visualizada no Gráfico 14.

Gráfico 14: Diferença entre os graus da mucosite em função de características bio-demográficas.



5.8 ASSOCIAÇÃO ENTRE XEROSTOMIA E SURGIMENTO E GRADAÇÃO DA MUCOSITE ORAL

Para identificar a relação entre xerostomia no momento que surge a mucosite e a gradação da mesma, foi realizado um teste U de Mann-Whitney, que apontou que não há diferenças estatisticamente significativas entre apresentar tais variáveis e o surgimento da MO ($U=39,500$; $p=0,812$). A associação entre xerostomia e gradação também foi observada nos seguintes momentos: semana 1 ($U=31,500$; $p=0,454$), semana 2 ($U=34,000$; $p=0,580$), semana 3 ($U=38,000$; $p=0,864$) e semana 4 ($U=25,500$; $p=0,213$) (Gráfico 15). No entanto, ressalta-se que a variabilidade no surgimento da MO é maior dentre aqueles indivíduos que apresentam xerostomia inicial.

Gráfico 15: Relação entre xerostomia e gradação da mucosite.

5.9 ASSOCIAÇÃO ENTRE HIGIENE BUCAL E SURGIMENTO E GRADAÇÃO DA MUCOSITE ORAL

O teste Kruskal-Wallis não identificou relação entre a higiene bucal e o surgimento da MO ($\chi^2=3,773$; $p=0,287$), bem como entre suas gradações na semana 1 ($\chi^2=5,859$; $p=0,119$), semana 2 ($\chi^2=3,399$; $p=0,334$), semana 3 ($\chi^2=0,238$; $p=0,971$), e semana 4 ($\chi^2=0,376$; $p=0,945$). Para tanto, observar os gráficos 16 e 17.

Gráfico 16: Associação entre higiene bucal e surgimento da mucosite oral.

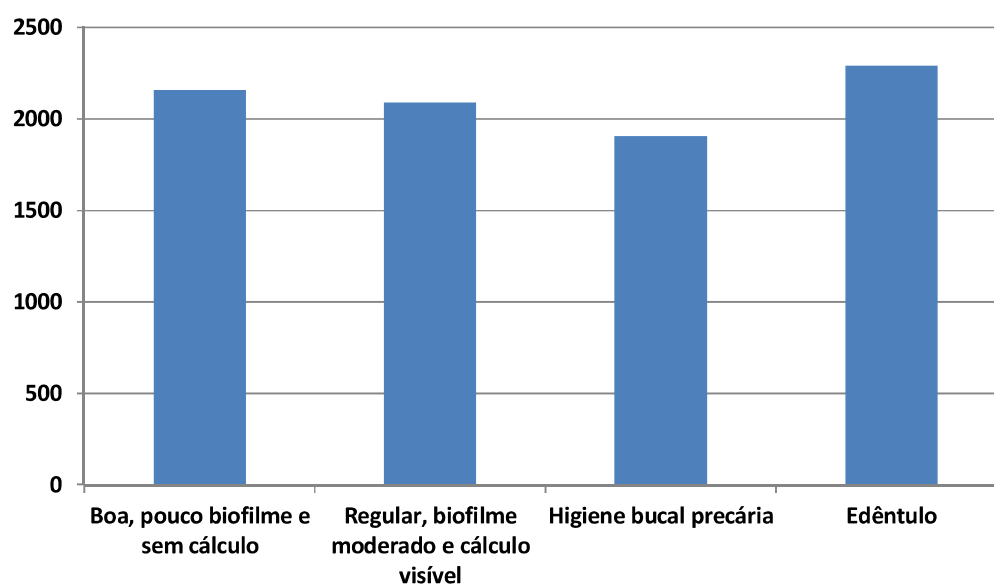
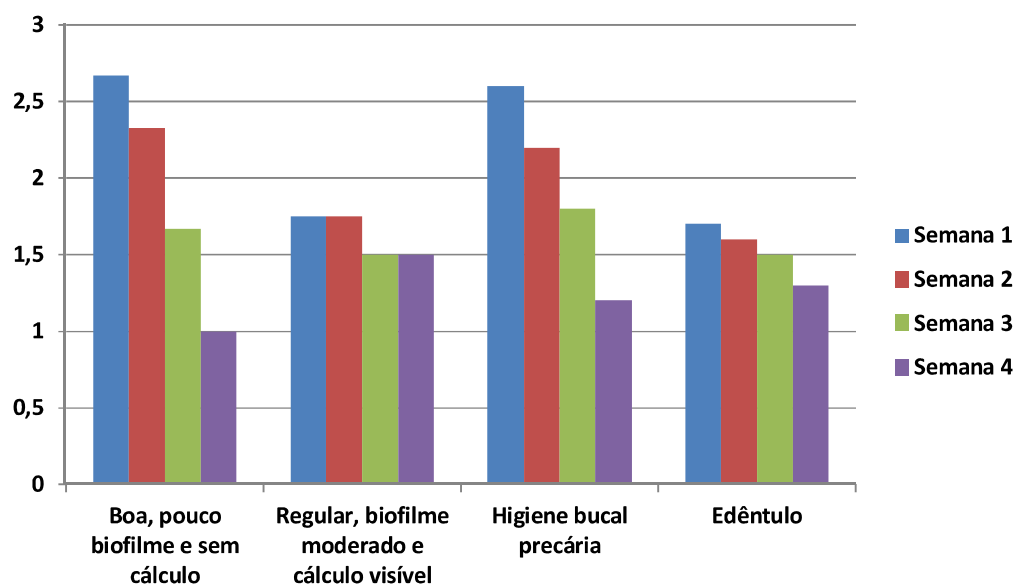


Gráfico 17: Associação entre higiene bucal e gradação da mucosite oral.



5.10 AÇÃO PROFILÁTICA DA CAMOMILA EM GEL NA INIBIÇÃO DA MUCOSITE ORAL

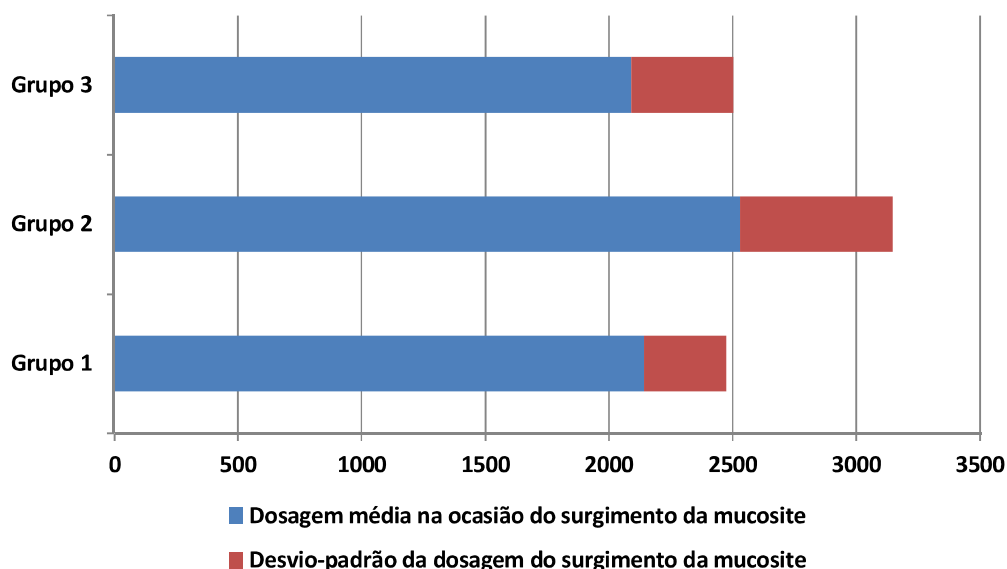
Para estimar a ação profilática da camomila em gel na inibição da MO, o grupo 1, que recebeu tal substância durante todo o tratamento, foi comparado com os grupos 2 e 3, bem como estes grupos foram comparados entre si, por meio do teste de Kruskal-Wallis. O resultado do teste não apontou diferença significativa entre os grupos ($p=0,330$), entretanto, ainda é possível fazer algumas conclusões com base em informações descritivas, que estão pormenorizadas na Tabela 7 e Gráfico 18.

Tabela 7: Comparação intergrupos controle e experimentais quanto ao surgimento da mucosite – João Pessoa e Campina Grande/PB – 2010-2011

Grupos	Dosagem M(DP)	Teste de Kruskal-Wallis
1	2143,33 (331,16)	$\chi^2= 2,215;$ $p=0,330$
2	2531,43 (615,56)	
3	2090,00 (412,38)	

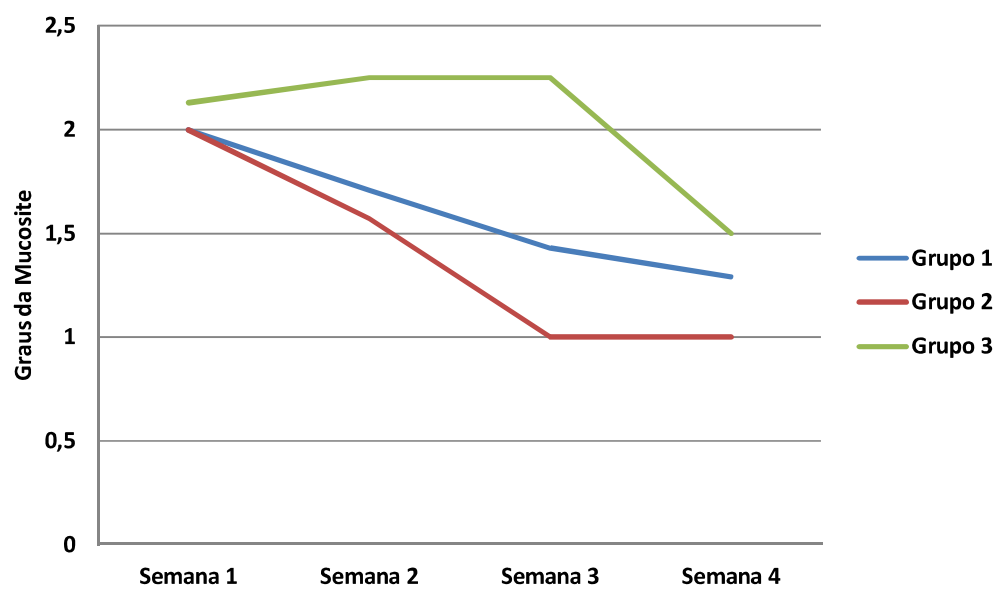
A variação entre a média da dosagem de radiação aplicada entre os pacientes dos três grupos não demonstrou uma diferença de valores relevantes, o que não nos permite estimar uma ação profilática da camomila na inibição da MO, visto que os pacientes receberam doses equivalentes para o seu surgimento. O desvio-padrão do primeiro grupo, inclusive, foi o que apresentou a menor variabilidade dos três grupos, sugerindo que há uma menor variação na resposta a esta substância.

Ressalta-se, ainda, que apenas um único paciente do grupo I não apresentou MO em nenhum momento do tratamento radioterápico.

Gráfico 18: Dosagem média na ocasião do surgimento da mucosite em função dos grupos

5.11 EFICÁCIA ANTI-INFLAMATÓRIA DA CAMOMILA EM GEL PARA REPARAÇÃO DA MUCOSITE ORAL E EFEITO PROTETOR DO GLUCONATO DE CLOREXIDINA

Para avaliar a reparação da MO em resposta às substâncias utilizadas no estudo, foi comparada por meio do teste Kruskal-Wallis a gradação da MO nos três grupos. Os resultados não apontam diferença estatisticamente significativa entre os grupos em qualquer momento da avaliação: semana 1 ($\chi^2=0,054$; $p=0,973$), semana 2 ($\chi^2=1,635$; $p=0,442$), semana 3 ($\chi^2=4,526$; $p=0,104$) e semana 4 ($\chi^2=0,727$; $p=0,695$), de forma que não devem ser generalizados para a população. Porém, extraindo conclusões a partir dos dados descritivos (Gráfico 19), pode-se observar o que grupo III foi o que apresentou os maiores graus de MO, em todos os momentos avaliados. Na sequência, observa-se o grupo I com graus intermediários de MO, ao passo que aquele grupo que apresentou os menores graus da MO foi o grupo II, sugerindo um efeito protetor do gluconato de clorexidina.

Gráfico 19: Reparação da mucosite nos grupos controle e experimentais

6 DISCUSSÃO

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), na cavidade bucal, a proporção da incidência de câncer entre homens e mulheres é de 3:1 (BRASIL, 2010). Embora tenha sido relatado um aumento da incidência entre o gênero feminino, Neville et al. (2009) afirmam que as mulheres apresentam uma incidência de câncer bucal menor que os homens, em qualquer faixa etária. Este dado foi confirmado no presente estudo, em que a maioria da amostra foi do gênero masculino (Gráfico 1), o que também foi observado por Dedivitis et al. (2004); Alvarenga et al. (2008); Almeida et al. (2009) e Boligon, Huth (2011).

Em relação à faixa etária e localização do tumor primário, os pacientes que participaram da pesquisa possuíam idade média de 65,9 anos, sendo a maioria acima de 60 anos (Gráfico 2). Estes resultados também foram observados por Perussi et al. (2002); Dedivitis et al. (2004); Alvarenga et al. (2008); Almeida et al. (2009); Albuquerque (2010) e em outras pesquisas. No estudo de Suresh et al. (2010), foi observado que os pacientes tinham uma idade média de 34 anos, porém este estudo foi realizado na Índia e, segundo relatos do próprio artigo, está de acordo com as tendências nacionais, como sugerido pelo Registro Nacional de Câncer da Índia, onde a maioria dos casos são diagnosticados nessa faixa etária.

Pesquisa realizada por Alvarenga, et al. (2008) mostrou que aproximadamente 90% dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço possuíam cor da pele branca, tanto do gênero feminino como masculino. Neste estudo, há predominância da raça não branca (Gráfico 3), sendo este um dado discordante ao achado citado anteriormente e corroborando aos encontrados por Batista (2005), o que pode ser explicado pela localização em que os estudos são realizados, através da predominância da raça em cada região do país.

Quanto a localização anatômica, observou-se neste estudo que a língua foi o sítio mais prevalente de aparecimento dos neoplasmas malignos (Gráfico 9), desta forma, este dado vem a corroborar com os relatos da literatura (INCA, 2001; BRASIL, 2002; DEDIVITIS et al., 2004; ARAUJO; PADILHA; BALDISSEROTTO, 2007; ALVARENGA et al., 2008; CRISPIM et al., 2008; NEVILLE et al., 2009; ALBUQUERQUE, 2010).

O consumo de tabaco, em quaisquer de suas apresentações e álcool são os mais fortes e mais importantes preditores da transformação maligna intrabucal, e está diretamente ligado à dose consumida. Na maioria dos casos, interferindo no tratamento antineoplásico, assim como nas complicações decorrente deste, como é o caso da mucosite oral (LIMA et al., 2004; LIMA et al., 2005; DANIEL et al., 2006; ARAÚJO; PADILHA; BALDISSEROTTO, 2007;

ALVARENGA et al., 2008; NEVILLE et al., 2009). Neste estudo, a maioria dos pacientes era tabagista, o que reforça a associação entre o fumo e o desenvolvimento do câncer, especialmente na cavidade bucal (Gráfico 5).

Em relação ao tipo histológico, nesta pesquisa, foi demonstrado que o CEC foi o tumor mais prevalente (Tabela 5). Este dado corrobora aos relatos de INCA (2001); BRASIL (2002); Batista (2005); Gomes (2006); Daniel et al. (2006); Alvarenga et al. (2008); Almeida et al. (2009); Neville et al. (2009); BRASIL (2010) e Albuquerque (2010), que afirmam que o CEC é a neoplasia maligna mais comum na região da cabeça e pescoço e que seu aparecimento está fortemente relacionado ao tempo de exposição ao tabagismo e ao etilismo, especialmente se associados.

De acordo com o estadiamento dos tumores, pode-se observar, neste estudo, uma prevalência maior do estadiamento III (Gráfico 10), o que está de acordo com os relatos de INCA, 2001; BRASIL, 2002; Dedivitis, 2004; Batista, 2005; Gomes, 2006; Albuquerque, 2010. Esse achado indica a necessidade de tornar-se mais eficaz o diagnóstico precoce do câncer de cabeça e pescoço no Brasil, através de estratégias de prevenção e educação da população e treinamento profissional mais adequado, para que não sejam necessários tratamentos que necessitem de grandes mutilações físicas, determinando danos psicológicos e funcionais aos pacientes, o que irá interferir em sua qualidade de vida.

A cirurgia e a radioterapia continuam sendo os principais e mais eficazes métodos de tratamento dos tumores de cabeça e pescoço; a quimioterapia normalmente tem um papel adjuvante (BOLIGON; HUTH, 2011). Segundo a OMS, a radioterapia é indicada em alguma fase do tratamento, em dois terços dos pacientes com câncer (NOVAES, 1998). Este fato foi observado por Delane; Jacob e Barton (2005) que, analisando a taxa de utilização real de radioterapia em pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço, relataram que a radioterapia foi indicada em alguma fase do tratamento em 74% dos pacientes. Para Neville et al. (2009), os carcinomas intrabucais menores requerem apenas uma modalidade de tratamento. De acordo com o tipo do tumor e estágio de evolução, entretanto, os pacientes com lesões maiores ou com linfonodos clinicamente palpáveis requerem uma terapia combinada. Os resultados obtidos, nesta pesquisa, demonstram que a maioria dos pacientes realizaram radioterapia exclusiva (Tabela 3). Esses achados 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.

A dose total de radiação para o tratamento do câncer baseia-se no diagnóstico e na localidade da neoplasia maligna e se a radioterapia será utilizada exclusivamente ou em

combinação com outras modalidades terapêuticas. A maioria dos pacientes tratados com intenção curativa, recebem uma dose entre 50 Gy e 70 Gy, para o tratamento de câncer de cabeça e pescoço. Esta dose é normalmente administrada em frações diárias de aproximadamente 2Gy (DOBBS et al., 1999; SASSI; MACHADO, 2009). Na presente pesquisa, a dose total para cada paciente variou entre 36 Gy a 70 Gy, com fracionamento diário variando entre 1,8 Gy a 2 Gy, durante o período de cinco a dez semanas (Tabela 4). Ressalta-se que o número de semanas de tratamento foi mais elevado, em alguns pacientes (nove e dez semanas), em decorrência das interrupções não planejadas, devido à quebra do aparelho de radiação, como também ao desenvolvimento, pelos pacientes, de quadros de MO (Prancha 1: Fotos 5 e 6) e radiodermite (Prancha 4: Fotos 17 E 18).

Durante o tratamento radioterápico, o aparecimento de sequelas transitórias ou permanentes é bastante comum e praticamente inevitável podendo comprometer a execução terapêutica e o resultado do tratamento, influenciando na qualidade de vida do paciente (HANCOCK; EPSTEIN; SADLER, 2003; ALMEIDA et al., 2004; BONAN et al., 2005; CARDOSO et al., 2005; VIEIRA; LOPES, 2006; COSTA et al., 2007; FERREIRA et al., 2009; SASSI; MACHADO, 2009). Segundo Berger e Kilroy (1997) todos os pacientes submetidos à radioterapia para o tratamento do câncer em região de cabeça e pescoço tendem a desenvolver complicações bucais.

Na presente pesquisa vários efeitos adversos foram diagnosticados durante o transcorrer do tratamento radioterápico. A xerostomia esteve presente na maioria dos pacientes (Gráfico 11), corroborando com os achados de Cardoso et al. (2005) e Lima et al. (2004). A saliva exerce papel protetor da mucosa bucal, auxilia na remoção de alimentos, lubrificação e possui ação bactericida, prevenindo cáries e outras infecções, portanto, na ausência de saliva, a mucosa bucal fica exposta as lesões (DIB et al., 2000). Lima et al. (2004) 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 corroboram com os achados desse estudo, podendo explicar o fato da alta taxa de prevalência de xerostomia, já que a maioria dos pacientes receberam doses acima de 36 Gy.(Prancha 2: Foto 7).

Neste estudo a maioria dos pacientes queixaram-se de disgeusia durante o decorrer do tratamento radioterápico (Gráfico 11), isso se deve ao fato de que a irradiação pode provocar perda das papilas gustativas e, conseqüentemente, a perda do paladar (LABBATE; LEHN; DENARDIN, 2003). Esse dados são concordantes com outras pesquisas, que relatam a

presença de disgeusia em praticamente todos os pacientes irradiados (LABBATE; LEHN; DENARDIN, 2003; CARDOSO et al., 2005), enquanto que nos achados encontrados por Epstein et al. (2006) a disgeusia não mostrou-se tão prevalente.

Os pacientes irradiados na região de cabeça e pescoço têm maior tendência ao desenvolvimento de infecções bucais causadas por fungos e bactérias (JHAM; FREIRE, 2006). Segundo achados de Hancock; Epsten; Sadler (2003); Ramirez-Amador et al. (1997) e Redding et al. (1997) as infecções fúngicas foram identificadas na maioria dos pacientes oncológicos em tratamento antineoplásico, o que corrobora com os achados desta pesquisa, onde a maioria dos pacientes apresentaram infecções fúngicas, principalmente por volta da terceira ou quarta semana (Prancha 4: Fotos 15 e 16). Entretanto apenas um paciente foi acometido por infecções bacterianas.

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 é a MO (INGRACI DE LUCIA et al., 2004; PETERSON; BENSADOUN; ROILA, 2010). Desenvolvendo-se em mais de 90% dos pacientes que recebem radioterapia para tratamento tumoral nesta região, com dose acumulada em torno de 50 Gy (GONÇALVES, 2001; SUTHERLAND, BROWMAN, 2001; EPSTEIN, KLASSER, 2006).

Nesta pesquisa, a MO ocorreu na maioria dos pacientes, e o surgimento se deu em doses variando entre 14,4 Gy e 36 Gy (Quadros 6,7 e 8), sendo que grande parte dos pacientes desenvolveram MO a partir de 21,6 Gy, corroborando com os relatos de Abreu e Silva (2000); Handschel et al. (2001); Dib et al.(2000); Gonçalves (2001); Kostler et al.(2001); Ingraci de Lucia et al. (2004); Rubenstein et al. (2004); Sonis et al. (2004a); Albuquerque; Camargo (2007). Apenas um paciente da amostra não desenvolveu MO, este dado pode ser explicado pelo fato de que fatores genéticos podem ser preditivos da susceptibilidade à toxicidade de antineoplásicos (RIBEIRO et al., 2008).

A MO severa tem um impacto importante na vida diária do paciente, em seu bem-estar e qualidade de vida, podendo comprometer a capacidade do doente para tolerar a terapia, causando interferência no esquema terapêutico e consequentemente alterando o prognóstico da doença (BERGER, KILROY, 1997; PEREZ et al.1997,SONIS et al., 1999; DIB et al., 2000; CARDOSO et al., 2005).

Dentre os fatores que influenciam na MO, uns contribuem de forma direta e outros, indiretamente. 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, idade e susceptibilidade individual, estão relacionados com o surgimento e

gradação da MO (GONÇALVES, 2001; MARTINS et al., 2002; CARDOSO et al., 2005; ALMEIDA et al., 2009; SURESH et al., 2010).

O nível e a duração da MO em pacientes tratados com RT também estão relacionados com a dose acumulada, a intensidade, o volume da mucosa irradiada, o hábito de fumar, o consumo de álcool e outros fatores predisponentes, como xerostomia e infecções secundárias (GONÇALVES, 2001; MARTINS et al., 2002; SONIS et al., 2004a; CARDOSO et al., 2005; VIEIRA; LOPES, 2006; PETERSON; BENSADOUN; ROILA, 2010). Nesta pesquisa foi realizada a correlação entre alguns destes fatores citados anteriormente e ao surgimento e gradação da MO. Em relação à idade dos pacientes os resultados não mostraram correlação estatisticamente significativa entre a idade e o surgimento da MO, nem em relação à gradação da mesma (Gráfico 12 e 13), o que vai de encontro com os achados de Suresh et al. (2010), que observaram que pacientes mais velhos apresentam maior risco para o desenvolvimento da MO provavelmente devido à dificuldade de reparação tecidual.

O surgimento e gradação da MO também foram verificados em função do paciente ser etilista, tabagista e apresentar comorbidades, porém não foi observada diferença estatisticamente significativas entre esses grupos, entretanto, no momento do surgimento da MO (Tabela 6), o grau da mesma foi superior dentre os tabagistas, contrapondo-se ao grau apresentado dentre aqueles que não eram tabagistas. Esta diferença foi estatisticamente significativa, o que representa uma ligação entre o tabagismo e a severidade da MO no momento de seu surgimento. Alguns autores concordam com esses achados e citam na literatura que o tabagismo pode ser considerado um fator de risco para o desenvolvimento da MO (GONÇALVES, 2001; KLOSTER et al., 2001; CARDOSO et al., 2005; SURESH et al., 2010).

Nesta pesquisa, a associação entre xerostomia e a higiene bucal dos pacientes com o surgimento e gradação da MO também foi verificada, porém não apontou diferenças estatisticamente significativas (Gráfico 15,16 e 17), no entanto, ressalta-se que uma grande parte dos pacientes do estudo eram edêntulos e isso talvez tenha sido um fator de interferência na correlação entre saúde bucal e a MO, já que muitos autores afirmam que pacientes com higiene bucal satisfatória estão menos susceptíveis ao surgimento da MO (DIB et al., 2000; GONÇALVES, 2001; CARDOSO et al., 2005).

Dentre os vários fatores implicados na etiologia da MO induzida por radiação, encontra-se a modificação da microbiota bucal com desenvolvimento de quadros infecciosos. Desta maneira, um medicamento antisséptico poderia auxiliar na prevenção destas modificações e diminuir a intensidade dos quadros de MO. A medicação escolhida para o

grupo controle deste estudo foi o gel de gluconato de clorexidina, que é uma droga amplamente utilizada na área da odontologia com elevado efeito antimicrobiano. Alguns estudos relatam a eficácia deste medicamento frente à MO (FERRETI, 1991; DODD et al., 2000; LABBATE; LEHN; DENARDIN, 2003), ressaltando que seu efeito antimicrobiano seria o principal responsável pela diminuição da gradação da MO. Os achados desta pesquisa corroboram com esta afirmação mediante a atuação da clorexidina, que provocou diminuição na severidade do quadro clínico da MO, nos pacientes que fizeram uso desta medicação, apresentando quadros menos severos e com gradações menores ao decorrer do tratamento radioterápico com estabilização do quadro sintomatológico da MO, em um período consideravelmente menor de uso do medicamento, quando comparados aos grupos experimentais. (Prancha 2: Fotos 9 e 10; Prancha 3: Fotos 11 e 12).

Muitas pesquisas têm sido realizadas para avaliar a eficácia de substâncias fitoterápicas no tratamento da MO (CARL; EMRICH, 1991; FIDLER et al., 1996; CARDOSO et al., 2005; ALBUQUERQUE, 2010; AUGUSTO, 2010). Nos últimos anos, o uso de plantas medicinais no Brasil vem se ampliando e isso se justifica por vários fatores. Dentre eles, o fato de serem consideradas “naturais” e desprovidas de efeitos colaterais, de baixo custo em relação aos valores dos medicamentos sintéticos e apresentarem boa eficácia nos tratamentos (PEREIRA, 2009; ALBUQUERQUE, 2010).

Neste estudo, a MO foi tratada com três protocolos terapêuticos, conforme descrito na metodologia. O grupo I e III (experimentais) utilizaram o gel da camomila, entretanto os pacientes do grupo III só utilizaram o gel a partir do momento em que era diagnosticada a MO, assim como o grupo II que só utilizou o gel de gluconato de clorexidina a partir do surgimento da MO. Com esse procedimento objetivou-se avaliar a ação profilática da camomila, porém através das análises dos resultados, foi observado que a camomila não possuiu ação profilática sobre a MO, visto que, pacientes que não fizeram uso do gel da camomila desde o início do tratamento radioterápico apresentaram MO em dosagem equivalentes aos pacientes que só utilizaram o medicamento a partir do surgimento da MO (Tabela 7). Apenas um paciente, pertencente ao grupo I, não desenvolveu MO em nenhum momento do tratamento, mesmo assim, este dado não é representativo para se deferir uma ação profilática da camomila, acreditando-se que outros fatores devam estar envolvidos nesse caso (Prancha 1: Fotos 3 e 4; Prancha 2: Foto 7 e 8; Prancha 3: Fotos 13 e 14).

A melhora clínica da MO foi observada mais cedo, nos pacientes do grupo II (Quadro 10), entretanto a camomila também teve um papel importante na reparação e na gradação da MO nos grupos que a utilizavam, havendo uma diminuição da sintomatologia dolorosa

relatada pelos pacientes e impedindo que a MO se tornasse severa. Dentre os pacientes que fizeram uso do gel da camomila, a maioria obteve uma diminuição da gradação da MO com o passar do tempo, e ao término do tratamento radioterápico já encontravam-se sem lesões (Quadro 9 e Quadro 11). Através dessas observações, pode-se inferir que a camomila apresentou eficácia terapêutica no tratamento da MO, principalmente impedindo a evolução do quadro doloroso. Estudos têm demonstrado que a utilização dos bochechos com chá de camomila, apesar de não encontrar citações na literatura que comprovem a sua eficácia, tem sido utilizados em diversos protocolos de tratamento para MO. Os autores relatam que a camomila proporciona participação importante na diminuição da gradação da MO e alívio de seus sintomas (KÖSTLER et al., 2001; CARDOSO et al., 2005).

Diversas ações farmacológicas têm sido documentadas para a camomila, com base principalmente no efeito de seus vários fito-constituintes (LORENZI; MATOS, 2002; AMARAL et al., 2003; MAPELI et al., 2005; MAZOKOPAKIS et al., 2005; MCKAY, BLUMBERG, 2006; GARDINER, 2007). Atividades antibacteriana, anti-inflamatória, sedativa, ansiolítica e carminativa, antioxidante, anticancerígena, cicatrizante, antifúngica já foram identificadas através de diversos estudos (LORENZI; MATOS, 2002; LEE; SHIBAMOTO, 2002; AMARAL et al., 2003; MAZOKOPAKIS et al., 2005; MAPELI et al., 2005; BABENKO; SHAKHOVA, 2006; MCKAY, BLUMBERG, 2006; GARDINER, 2007; SRIVASTAVA; GUPTA, 2009). Estas atividades, principalmente a anti-inflamatória, antimicrobiana e cicatrizante podem estar diretamente ligadas à ação terapêutica da camomila frente às lesões de MO, e segundo a literatura são ocasionadas devido à presença de óleos essenciais, ricos em azuleno, matricina e α -bisabolol e a grande concentração de flavonóides e outros constituintes fenólicos presente na camomila (CATTELAN et al., 2007; OHELER et al., 2009).

Diante dos resultados desta pesquisa, pode-se inferir que, prevenindo e controlando as sequelas induzidas pela ação da irradiação no tratamento de neoplasias da região de cabeça e pescoço, possibilita-se melhoria na qualidade de vida desses pacientes.

A incorporação do cirurgião dentista na equipe de oncologia é extremamente importante para o cuidado do paciente em todas as etapas da terapia. Junto ao médico, o cirurgião dentista deve elaborar um protocolo de abordagem que inclua a prevenção, o tratamento e o monitoramento da MO, com intuito de evitar esses efeitos adversos durante e após a radio e a quimioterapia, contribuindo, assim, para que não haja comprometimento na qualidade de vida do paciente (VIEIRA; LOPES, 2006).

A camomila tem sido utilizada como uma medicação à base de plantas desde a antiguidade, popularmente recomendada, e provavelmente continuará sendo no futuro, por causa de seus vários componentes fitoquímicos bioativos que podem proporcionar efeitos terapêuticos. A verificação da existência dos efeitos terapêuticos da camomila é importante para utilização desta planta na terapêutica de diversas enfermidades.

7 CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos e analisados no presente estudo pode-se concluir que:

- O perfil sócio-bio-demográfico da amostra pesquisada constituiu-se, em sua maioria, por pacientes do gênero masculino, com média de idade em torno de 65,9 anos, com maior frequência de aposentados, sendo a língua a localização mais frequente do tumor primário, com estadiamento III em sua maioria. A radioterapia exclusiva foi a terapia mais frequente;

- A correlação entre os dados sócio-bio-demográficos com o surgimento e gradação da MO, não apresentaram resultados estatisticamente significativos, entretanto, através da análise de alguns dados pode-se concluir que pacientes tabagistas apresentam graus mais elevados de MO, no momento do seu surgimento e este dado foi estatisticamente significativo;

- O gel da *Matricaria recutita* Linn. (camomila) não apresentou atividade profilática para o surgimento da MO radioinduzida, entretanto observou-se eficácia terapêutica para o tratamento da MO, através da diminuição da severidade desta, no decorrer do tratamento radioterápico, na maioria dos pacientes;

- O gel de gluconato de clorexidina apresentou um efeito terapêutico superior ao do gel de camomila em relação à diminuição da gradação da MO, apresentando graus de MO mais baixos no decorrer do tratamento e uma eficácia terapêutica em menor tempo;

- O surgimento da mucosite oral se deu em dosagens equivalentes nos três grupos estudados e na maioria dos pacientes, foi diagnosticada inicialmente como mucosite moderada ou severa.

PRANCHA 1

Foto 3: Paciente do grupo I com mucosite grau III na 2ª semana de tratamento.



Foto 4: Paciente da foto 3 na 5ª semana de tratamento com mucosite grau I.



Foto 5: Paciente do grupo I com mucosite grau II na 3ª semana de tratamento.



Foto 6: Mesmo paciente da foto 5 na 5ª semana de tratamento com mucosite grau III.



PRANCHA 2

Foto 7: Paciente do grupo III com mucosite grau II na 2ª semana de tratamento com gel de camomila e presença de xerostomia.



Foto 8: Paciente da foto 7 sem mucosite oral, na 4ª semana de tratamento com gel de camomila.



Foto 9: Paciente do grupo II com mucosite grau III na 1ª semana de tratamento com gel de gluconato de clorexidina.



Foto 10: Mesmo paciente da foto 9 com mucosite grau II na 3ª semana de tratamento com gel de gluconato de clorexidina.



PRANCHA 3

Foto 11: Paciente do grupo II com mucosite grau III na 2^a semana de tratamento com gel de gluconato de clorexidina.



Foto 12: Paciente da foto 11 com mucosite grau II na 4^a semana de tratamento com gel de gluconato de clorexidina.



Foto 13: Paciente do grupo III com mucosite grau II na 3^a semana de tratamento com gel de camomila.



Foto 14: Mesmo paciente da foto 13 com mucosite grau II na 5^a semana de tratamento com gel de camomila.



PRANCHA 4

Foto 15: Paciente do grupo II com candidose pseudomembranosa na 1ª semana de avaliação.

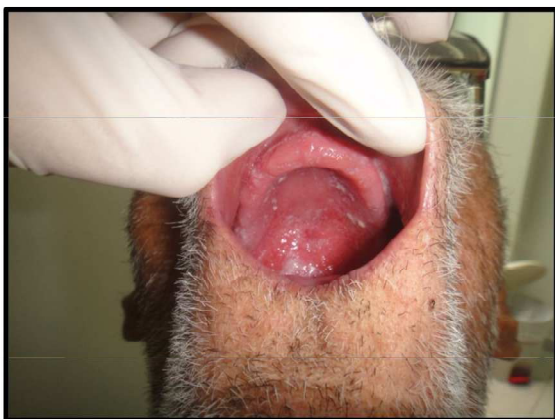


Foto 16: Paciente da foto 15 sem candidose pseudomembranosa.²¹



Foto 17: Paciente do grupo I com radiodermite.



Foto 18: Paciente do grupo II com radiodermite.



REFERÊNCIAS¹

- ABREU, C.E.V.; SILVA, J.L.F. Teleterapia. In: Parise Jr O. **Câncer de Boca – Aspectos Básicos e Terapêuticos**. São Paulo: Sarvier. 2000.
- ALBUQUERQUE, A. C. L. et al. Efeito antiaderente do extrato da *Matricaria recutita* Linn. Sobre microorganismos do biofilme dental. **Rev. Odontol. UNESP**, Araraquara:v.39, n.1, p.21-25. Jan./fev. 2010.
- ALBUQUERQUE, A. C. L. **Ensaio clínico randomizado para avaliar a eficácia da Lippia sidoides Cham. na prevenção e tratamento de mucosite** [tese]. João pessoa: Universidade Federal da Paraíba / Universidade Federal da Bahia. 2010.
- 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.
- ALMEIDA, F.C.S. et al. Radioterapia em cabeça e pescoço: efeitos colaterais agudos e crônicos bucais. **R. Bras. Patol. Oral**, Natal, v.3, n.2, p.62-69. Abr./Jun. 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.
- 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. Otorrinolaringol.**, v.74, n.1, p.68-73. 2008.
- ALVES, P. M. et al. Atividade antifúngica do extrato de *Psidium guajava* Linn. (goiabeira) sobre leveduras do gênero *Cândida* da cavidade oral: uma avaliação *in vitro*. **Rev. Bras. Farmacogn. Braz. J. Pharmacogn.**, v.16, n.2, p.192-196. Abr/Jun. 2006.
- AMARAL, F.M.M. et al. Avaliação da qualidade de drogas vegetais comercializadas em São Luís/Maranhão. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.13, p.27-30. 2003.
- AMARAL, W. **Desenvolvimento de Camomila e Produção de Óleo Essencial Sob Diferentes Condições de Manejo**. Curitiba, 2005, 96f. Tese (Pós-Graduação em Agronomia) –Universidade Federal do Paraná, 2005.
- ANDREWS N, GRIFFITHS C. Dental complications of head and neck radiotherapy. **J. Austr. Dent.**, v.46, pt.1, p.88-94. 2001.

¹ Este 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.

- ANTUNES, R.C.P. et al. Abordagem multidisciplinar preventiva das complicações orais da radioterapia e quimioterapia. **Prat.Hosp.**, São Paulo, v.6, n.33. Maio/Jun. 2004.
- ARAÚJO, S. S. C.; PADILHA, D. M. P.; BALDISSEROTTO, J. Saúde Bucal e Qualidade de Vida em Pacientes com Câncer de Cabeça e Pescoço, **R. Fac. Odontol. Porto Alegre**, Porto Alegre, v.48, n.1/3, p.73-76. Jan./dez. 2007.
- ARQUETTE, M. A.. Câncer de cabeça e pescoço. In: GOVINDAN, R. (editor). **Washington Manual de Oncologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.259-275. 2004.
- ASTIN, J. A.; PELLETIER, K. R.; MARIE, A.; HASKELL, W. L. Complementary and Alternative medicine use among elderly persons: One year analysis of Blue Shield medicare supplement. **J. Gerontol.**, v.55, p.m04-m09. 2000.
- AUGUSTO, C. M. J. et al. Avaliação do Extrato de *Uncaria tomentosa* na Prevenção de Mucosite Oral Induzida: Estudo Experimental em Animais. **Rev. Odontol. Bras. Central**, v.18, n.48, p.57-61. 2010.
- BABENKO, N. A.; SHAKHOVA, E. G. Effects of *Chamomilla recutita* flavonoids on age-related liver sphingolipid turnover in rats. **Exp. Gerontol.**, v.41, p.32-39. 2006.
- BAILEY, B. J. et al. Head and Neck Surgery **Otolaryngology**. 2 ed. Philadelphia:Lippincott Raven Publishers,v.1, cap.47,p.646-647. 1998.
- BARASCH, A.; EPSTEIN, J.; TILASHALSKI, K. Palifermin for management of treatment-induced oral mucositis in cancer patients. **Biologics: Targets & Therapy**, v.3, p.111–116. 2009.
- BARASCH, A. et al. Antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, analgesics, and nutritional supplements for alimentary tract mucositis. **Support Care Cancer**, v.14, p.528-532. Dez. 2006.
- BARONCIANI, D. et al. La mucosite orale. **Hematology Meeting Reports**, v.2, n.6, p.96-99. 2008.
- BATISTA, M. D. E. **Avaliação estomatológica e necessidades de intervenção odontológica em pacientes oncológicos do Hospital Napoleão Laureano – PB**. João Pessoa, 2005, 95f. Tese (Mestrado) –Universidade Federal da Paraíba. 2005.
- 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.
- BERGER, A. M.; KILROY, T. J. Oral complications. In: DEVITA JR V.T.; HELLMAN S.; ROSENBERG S. A., (ed.). **Cancer: principles & practice of oncology**. 6. Ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, p.2881-2893. 1997.
- BHATTARAM, et al., Pharmacokinetics and Bioavailability of Herbal Medicinal Products. **Phytomedicine**. V9, p.1-33. 2002.

- BOLIGON, C. S.; HUTH, A. O Impacto do Uso de Glutamina em Pacientes com Tumores de Cabeça e Pescoço em Tratamento Radioterápico e Quimioterápico. **Revista Brasileira de Cancerologia**; v.57, n.1, p.31-38. 2011.
- BONAN, P. R. F. et al. Evaluation of salivary flow in patients during head and neck radiotherapy. **Pesqui. Odontol. Bras.**, v.17, n.2 p. 156-160. 2003.
- BONAN, P.R.F. et al. Aspectos clínicos, biológicos, histopatológicos e tratamentos propostos para a mucosite oral induzida por radioterapia: revisão da literatura. **R. Bras. Cancerol.**, Rio de Janeiro, v.51, n.3, p.235-242. 2005.
- 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.
- BORBA, A. M.; MACEDO, M. Plantas medicinais usadas para a saúde bucal pela comunidade do bairro Santa Cruz, Chapada dos Guimarães, MT, Brasil. **Acta. Bot. Bras.**, v.20, n.4, p.771-782. 2006.
- 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. **Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA. 2010.
- BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de Assistência á Saúde. **Falando Sobre Câncer da Boca**.Rio de Janeiro: INCA. 2002.
- BUDZINSKI, J. W. et al. An *in vitro* evaluation of human cytochrome P450 3A4 inhibition by selected commercial herbal extracts and tinctures. **Phytomedicine**, v.7, p.273-282. 2000.
- CARDOSO, M. F. A. et al. Prevenção e controle das sequelas bucais em pacientes irradiados por tumores de cabeça e pescoço. **Radiol. Bras.**, v.38, n.2, p.107-115. 2005.
- CARL, W.; EMRICH, L. S. Management of oral mucositis during local radiation and systemic chemotherapy: a study of 98 patients. **J. Prosthet. Dent.**, v.66, p.361–369. 1991.
- CARVALHO, J. C. T. Fitoterápicos Anti-inflamatórios – **Aspectos químicos, farmacológicos e aplicações terapêuticas**. Ribeirão Preto – SP: Editora Tecmedd, p.13–159; 268-272. 2004.
- CATÃO, M. H. **Avaliação da eficácia do Laser Arseneto de Gálio e Alumínio l=830 nm no controle da radiomucosite**. Salvador, 2004, 97f. Tese (Doutorado em Laser em Odontologia) –Universidade Federal da Paraíba / Universidade Federal da Bahia. 2004.
- CATTELAN, L. V. et al. Estabelecimento *in vitro* de *Matricaria recutita* L. Utilizando Diferentes Condições de Cultivo. **Revista Brasileira de Biociências**, Porto Alegre, v. 5, supl.2, p.201-203. Jul. 2007.

CHENG, K.K.F.; CHANG, A. M.; YUEN, M.P. Prevention of oral mucositis in paediatric patients treated with chemotherapy: a randomized crossover trial comparing two protocols of oral care. **Eur. J. Cancer**, v.40, p.1208-1216. Jul. 2004.

CHIAPPELLI, F. The molecular immunology of mucositis: implications for evidence-based research in alternative and complementary palliative treatments. **Evid. Based Complement Alternat. Med.**, Oxford, v.2, n.4, p.489-494. Dec. 2005.

CORRÊA, JR. C.; TANIGUCHI, E. Aspectos da cultura de camomila no Estado do Paraná. **Horticultura Brasileira**, Aracaju, v.10, n.1, p.52. 1992.

COSTA, R. C. L. et al. Manifestações bucais em pacientes infanto-juvenis submetidos a tratamento antineoplásico: Revisão de Literatura. **News Lab**, edição 84, p.130-142. 2007.

COUTINHO, H.D.M. et al. Atividade antimicrobiana de produtos naturais. **Conceitos**. Jul. 2003/2004.

CRISPIM, L. F. **Estudo da prevalência do câncer bucal no HC da Universidade Federal de Uberlândia, através do C.I.D. 10**. Universidade Federal de Uberlândia. 4ª Semana do Servidor e 5ª Semana Acadêmica. 2008.

CUNHA, A.P. **Aspectos históricos sobre plantas medicinais, seus constituintes activos e fitoterapia**. 2008. Disponível em: <http://www.antonioacunha.com.sapo.pt/>

DANIEL, F. I. et al. Carcinoma de células escamosas em rebordo alveolar inferior: diagnóstico e tratamento odontológico de suporte. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, v.42, n.4, p.279-283. Ago. 2006.

DAVID, J. P. L.; DAVID, J. M. Plantas Mediciniais. Fármacos derivados de plantas. *In*: **Silva P.**, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.134-145. 2002.

DEDIVITIS, R. A. et al. Características clínico-epidemiológicas no carcinoma espinocelular de boca eorofaringe. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.**, v.70, n.1, p.35-40. jan./fev. 2004.

DELANEY, G.; JACOB, S.; BARTON, M. **Estimation of an optimal external beam radiotherapy utilization rate for head and neck carcinoma**. 2005.

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

DIRIX, P. et al. **The influence of xerostomia after radiotherapy on quality of life**. 2007. Disponível em: www.periodicos.capes.gov.br. Acesso em: 25 abr. 2010.

DOBBS, J.; BARRETT, A.; ASH, D. **Practical radiotherapy planning**. London: Arnold. 1999.

DODD, M. J. et al. Randomized clinical trial of the effectiveness of 3 commonly used mouthwashes to treat chemotherapy induced mucositis. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, v.90, n.1, p.39-47. 2000.

- DONNELLY, J.P. et al. Antimicrobial therapy to prevent or treat oral mucositis. **Lancet Infect Dis.**, v.3, p.405-412. Jul. 2003.
- DÖRR, W. et al. Radiation-induced changes in cellularity and proliferation in human oral mucosa. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.**, v.52, n.4, p.911-917. 2001.
- DÖRR, W.; REICHEL, S.; SPEKL, K. Effects of keratinocyte growth factor (palifermin) administration protocols on oral mucositis (mouse) induced by fractionated irradiation. **Radiother Oncol.**, v.75, p.99-105. 2005.
- DRUMOND, et al., Estudo Comparativo in vitro da Atividade Antibacteriana de Produtos Fitoterápicos Sobre Bactérias Cariogênicas. **Pesq. Bras. Odontoped. Clin. Integr.**, João Pessoa, v.4, n.1, p.33-38. Jan./abr. 2004.
- 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.; KLASSER, G. D. Emerging approaches for prophylaxis in cancer management of oropharyngeal mucositis in cancer therapy. **Expert Opin. Emerg. Drugs**, v.11, n.2, p.353-373. 2006.
- EPSTEIN, J. B. et al. Benzylamine HCl for Prophylaxis of radiation-induced oral mucositis. **Cancer**, v.92, p.875-885. 2001.
- ERTEKIN, M. V. et al. Zinc sulfate in the prevention of radiation- induced oropharyngeal mucositis: a prospective, placebocontrolled, randomized study. **Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.**, v.58, n.1, p.167-174. 2004.
- 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.
- FERREIRA, N. M. L. A. et al. Integridade cutâneo-mucosa: implicações para a família no cuidado domiciliário ao doente com câncer. **Rev. Enferm. UERJ**, Rio de Janeiro, v. 17, n.2, p. 246-251. Abr./jun. 2009.
- FERRETTI, G. A. et al. Chlorhexidine prophylaxis for chemotherapy- and radiotherapy-induced stomatitis: a randomized double-blind trial. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Endod.**, v.69, n.3, p.331-338. 1990.
- 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.
- FIDLER, P., Prospective evaluation of a chamomile mouthwash for prevention of 5-FU-induced oral mucositis. **Cancer**. v.77, n.3, p.522-525. Feb. 1996.
- FRANKE, R.; SCHILCHER, H. **Chamomile Industrial Profiles**. V.42. Ed. Taylor & Francis, p.289. 2005.

GANZERA, M.; SCHNEIDER, P.; STUPPNER, H. Inhibitory effects of the essential oil of chamomile (*Matricaria recutita* L.) and its major constituents on human cytochrome P450 enzymes. **Life Sci.**, v.78, p. 856-861. 2006.

GARDINER, P. Complementary, holistic, and integrative medicine: chamomile. **Pediatr. Rev.**,v.28, p.16-18. 2007.

GEBARA, E.C. E.; ZARDETTO, C.G. C.; MAYER, M.P.A. Estudo in vitro da ação antimicrobiana de substâncias naturais sobre *S. mutans* e *S. sobrinus*. **Rev. Odontol. Univ. São Paulo**, v.10, n.4, p.251-256. 1996.

GENOVESE, W. J. Laser de Baixa Intensidade. **Aplicações Terapêuticas em Odontologia**. São Paulo: Ed Santos, 126p. 2007.

GIGLIOTTI, M. P. et al. Principais mecanismos de atuação do álcool no desenvolvimento do câncer oral. **Odontologia. Clín.-Científ.**, Recife, v.7, n.2, p.107-112. Abr./jun. 2008.

GOMES, D. Q. C. et al. Mucosite oral radioinduzida: etiologia, características clínico-histopatológicas, complicações e tratamento, **Odontologia. Clín. – Científ.**, Recife, v.8 n.3, p.203-207. Jul./set. 2009.

GOMES, D. Q. C. **Utilização da glutamina na prevenção e no controle da mucosite oral radioinduzida**. 2006, 105f. Tese (Doutorado em Odontologia – Área de concentração: Estomatologia) –Universidade Federal da Paraíba e Universidade Federal da Bahia. 2006.

GONÇALVES, R. C. C. **Estudo de fatores de risco, prevenção e controle da mucosite oral radioinduzida** [tese]. São Paulo: Fundação Antônio Prudente. 2001.

HALL, E. J. **Radiobiology for the radiobiologist**. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins. 2000.

HANCOCK, P. J.; EPSTEIN, J.B.; SADLER, G.R. Oral and Dental management related to radiation therapy for head and neck cancer. **J. Can. Dent. Assoc.**, v.69, n.9, p.585-590. 2003.

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.

HARTMANN, K. C.; ONOFRE, S. B. Atividade antimicrobiana de óleos essenciais da camomila (*Matricaria chamomilla* L.). **Revista Saúde e Pesquisa**, v.3, n.3, p.279-284. Set./dez. 2010.

<http://pt.wikipedia.org/wiki/Camomila-vulgar>> Acesso: 08 jun. 2011

INCA. Carcinoma Epidermóide da Cabeça e Pescoço. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v.47, n.4, p. 361-76. 2001.

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. S. Oral complications of radiotherapy in the head and neck. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v.72, n.5. sep./Oct. 2006.

KAANDERS, J. H. *et al.* ARCON: experience in 215 patients with advanced head-and-neck cancer. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol.Phys.**, v.52, p.769-778. 2002.

KAISER, C. S.; RÖMPP, H.; SCHMIDT, P. C. Supercritical carbon dioxide extraction of Chamomile flowers: extraction efficiency, stability, and in-line inclusion of Chamomile – carbon-dioxide extract in β -ciclodextrin. **Phytochem. Anal.**, v.15, p.249-256. 2004.

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

KEEFE, D. M. K. Mucositis Management in Patients with Cancer. **Supportive Cancer Therapy**, v.3, n.3, p.154-157. 2006.

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

KOEHN, F. E.; CARTER, G. T. The evolving role of natural products in drug discovery. **Nat. Rev. Drug. Discov.**, v.4, p.206-220. 2005.

KOSTLER, W. J. *et al.* Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. **Cancer J. Clin.**, v.51, p.290-315. 2001.

KOWALSKI, L. P. *et al.* **Manual de condutas diagnósticas e terapêuticas em oncologia**. 2.ed. São Paulo: FAP. 2002.

LABBATE, R.; LEHN, C. N.; DENARDIN, O. V. P. Effects of chlorhexidine mouthwash on radiation induced mucositis in head andneck cancer. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.**, v. 69, n.3, p.349-354. 2003.

LEE, K. G.; SHIBAMOTO, T. Determination of antioxidant potential of volatile extracts isolated from various herbs and spices. **Journal of Agricultural Food Chemistry**, v.50, n.17, p.4947-4952. 2002.

LIMA JÚNIOR, J. F. *et al.* O uso de fitoterápicos e a saúde bucal – Phytotherapeutic Agent's Use and Oral Health. **Saúde em Revista**. Piracicaba, v.7, n.16, p.11-17. 2005.

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.

LIMA, A. A. S. *et al.* Conhecimento de alunos universitários sobre câncer bucal, **Revista Brasileira de Cancerologia**, v.51, n.4, p.283-288. 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.

LIRA, A. A. *et al.* Carcinoma de células escamosas indiferenciado em paciente jovem: relato de caso. **International Journal of Dentistry**, v.8, p.172-176. 2009.

- LOEB, L.A.; HARRIS, C.C. Advances in Chemical Carcinogenesis: A Historical Review and Prospective. **Cancer Research**, v.68, p.6863-6872. 2008.
- 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
- LOPES, M. A. et al. Reconhecendo e controlando os efeitos colaterais da radioterapia. **Rev. APCD**, São Paulo, v.52, n.3, p.241-244. 1998.
- LORENZI, H.; MATOS, F. J. A. Plantas Medicinais do Brasil: nativas e exóticas. Nova Odessa, SP: **Instituto Plantarum**.2002.
- MAICHE, A. G.; GROHN, P.; MAKI-HOKKONEN, H. Effect of chamomile cream and almond ointment on acute radiation skin reaction. **Acta. Oncol.**,v.30, p. 395-396. 1991.
- MANN, C.; STABA, E. J. The chemistry, pharmacology and commercial formulations of chamomile. In: CRAKER, L. E.; SIMON, J. E. (Ed.). **Herbs, Spices and Medicinal Plants**. Recent Advances in Botany, Horticulture and Pharmacology. Phoenix, AZ: Oryx Press, p. 235-280. 1986.
- MAPELI, N.C. et al. Produção de biomassa e de óleo essencial dos capítulos florais da camomila em função de nitrogênio e fósforo. **Horticultura Brasileira**, v.23, n.1, p.42-46. 2005.
- MARTINS, M. D. et al. Comparative analysis between *Chamomilla recutita* L. and corticosteroids on wound healing. An in vitro and in vivo study. **Phytother. Res.**, v.23, p. 274-278. 2009.
- MARTINS, A. C.M. et al. Complicações bucais da quimioterapia antineoplásica. **Acta. Scientiarum**, Maringá, v.24, n.3, p.663-670. 2002.
- MAZOKOPAKIS, E. E. et al. Wild chamomile (*Matricaria recutita* L.) mouthwashes in methotrexate-induced oral mucositis. **Phytomedicine**, v.12, p.25-27. 2005.
- MCKAY, D. L.; BLUMBERG, J. B. A review of the bioactivity and potential health benefits of Chamomile Tea (*Matricaria recutita* L.). **Phytother. Res.**, v.20, p.519- 530. 2006.
- 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.
- MERFORT, I. et al. In vivo skin penetration studies of camomile flavones. **Pharmazie**, v.49, p.509-511. 1994.
- MILLER, A. B; HOOGSTRATEM, B.; STAQUET, M.; WINKLER, A. Reporting results of cancer. **Cancer**, United States, n. 47, p. 207 – 14.1981.
- NAYAK, B. S.; RAJU, S. S.; RAO, A. V. Wound healing activity of *Matricaria recutita* L. extract. **J. Wound Care**. V.16, p.298-302. 2007.

- NEVILLE, B. W. et al. **Patologia oral & maxilofacial**. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2009.
- NEWALL, C. A.; ANDERSON, L. A.; PHILLIPSON, J. D. **Plantas medicinais – guia para profissional de saúde**. São Paulo: Premier, p. 59-63. 2002.
- NISHIOKA, S.; NISHIOKA, T. Carcinoma of the Floor of the Mouth: A Case Treated with Precisely Controlled External Beam Radiotherapy. **Jpn. J. Clin. Oncol.**, v.37, n.1, p.62–65. 2007.
- NOVAES, P. E. R. S. Radioterapia. In: BRETAN, I. M. M.; COELHO, F. R. G.; IYEYASU, H.; KOWALSKI, L. P. **Bases da Oncologia**. São Paulo: Lemar. 604p., cap. XXII, p.411-477. 1998.
- NUTTING, C. M. et al., Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomized controlled trial. **Lancet Oncol.**, v.12, n.2, p. 127-136. Feb. 2011.
- OEHLER, C. et al. Chamavioline – Antiedematous, but not a constituent of *Matricaria recutita* L.. **Phytochemistry Letters**, v.2, p.171–175. 2009.
- OLIVEIRA, et al. Espécies vegetais indicadas na odontologia. **Revista Brasileira de Farmacognosia**. V.17, n.3, p.466-476. Jul./Set. 2007.
- OLIVEIRA, R. **Paraná mantém liderança da produção de camomila**. Online. Disponível em: <<http://www.paranaonline.com.br/ editoria/economia/news/324611/>>. Acesso em: 14 jan. 2009.
- PARULEKAR, W. et al. Scoring oral mucositis. **Oral Oncol.**, v.34, p.63-71. 1998.
- PAULSEN, E. Contact sensitization from Compositae-containing herbal remedies and cosmetics. **Contact Dermatitis**, v.47, p.189-198. 2002.
- PEREIRA, J. V. et al., Efeito antibacteriano e antiaderente *in vitro* do extrato da *Punica granatum* Linn. Sobre microrganismos do biofilme dental. **Rev. Bras. Farmacogn. Braz J. Pharmacogn.** v.16, n.1, p.88-93. Jan./mar. 2006.
- PEREIRA, M. S. V. et al. **Plantas medicinais na odontologia: potencial antimicrobiano**. João Pessoa: Editora UFPB, cap.1, p.15-78. 2009.
- PEREIRA, N. P. **Estudo fitoquímico do óleo da semente de [*camomilla recutita* (L.) rauschert] camomila, com avaliação de propriedades físico-químicas, biológicas e funcionais em emulsões**. 2008, 162f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) Universidade Federal da Paraná, 2008.
- PEREZ, C.A.; BRADY, L.W.; ROTI ROTI, J.L. Overview. In: PEREZ, C.A.; BRADY, L.W., eds. **Principles and practice of radiation oncology**. 3 ed. Philadelphia: Lippincot-Raven, p.1-80. 1997.

PERUSSI, M. R.; DENARDIN, O. V. P.; FAVA, A. S. Rapoport A. Carcinomaepidermóide da boca em idosos de São Paulo. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v.48, p.341-344. 2002.

PETERSON, D. E.; BENSADOUN, R. J.; ROILA, F. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO. **Clinical Practice Guidelines, Annals of Oncology**, v.21, Sup.5, p.v261–v265. 2010.

PETERSON, D.E. Oral problems in supportive care: no longer an orphan topic? **Support Care Cancer**, v.8, p.347-348.Mar. 2000.

PINHEIRO, A. L. B.; BRUGNERA JÚNIOR, A.; ZANIN, F. A. A. **Aplicação do Laser na Odontologia**. São Paulo: Santos. 2010.

POROCK, D.; NIKOLETTI, S.; CAMERON, F. The relationship between factors that impair wound healing and the severity of acute radiation skin and mucosal toxicities in head and neck cancer. **Cancer Nurs**. V.27, p.71-78. 2004.

PRESIBELLA, M. M. et al. Comparasion of chemical constituents of *Chamomila recutita* L. Rauschert essential oil and its chemotactic activity. **Brazilian Archives of Biologyand Technology**. V.49, n.5, p.717-724. 2006.

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.**, v.84, p.149-153. 1997.

RAMOS E SILVA, et al. Clinical evaluation of fluid extract of *Chamomilla recutita* for oral aphthae. **J. Drugs of Dermatol.**,v. 5, p.612-617. 2006.

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

REDDING, S. W. et al. Variations in fluconazole susceptibility and DNA subtyping of multiple *Candida albicans* colonies from patients with AIDS and oral candidiasis suffering one or more episodes of infection. **J. Clin. Microbiol.**, v.35, p.1761-1765. 1997.

RIBEIRO, et al. Mucosite Oral: patogênese e manuseio clínico. **Rev. Bras. Oncologia Clínica**. V.5, n.15, p.18-24.Set./dez. 2008.

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

ROBBINS, S.L.; COTRAN R.S. **Patologia**. 7. Ed. Elsevier.2005.

RUBENSTEIN, E. B. et al., Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Cancer Therapy–Induced Oral and Gastrointestinal Mucositis. **American Cancer Society**. 2004. DOI 10.1002/cncr.20163.

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

- RUSSELL, N.S. **Individual variation in normal tissue reactions to radiotherapy: correlations with radiobiological parameters.** (thesis). Amsterdam: Free University of Amsterdam. 2000.
- SADR LAHIJANI, et al., The effect of German chamomile (*Marticaria recutita* L.) extract and tea tree (*Melaleuca alternifolia* L.) oil used as irrigants on removal of smear layer: a scanning electron microscopy study. **Int. Endod. J.**,v.39, n.3, p.190-195. Mar. 2006.
- SANDOVAL, R. L. et al. Management of chemo and radiotherapy unduced oral mucositis with low–energy laser: initial results of A.C. Camargo Hospital. **J. Appl. Oral Sci.**, v.11, n.4, p.337-341. 2003.
- 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./ago./set. 2009.
- SATHEESH KUMAR, Ps. Et al. Effectiveness of triclosan in the management of radiation-induced oral mucositis: A randomized clinical trial. **Journal of Cancer Research and Therapeutics.** V.6, n.4,p.466-472. 2010.
- SATHEESH KUMAR, Ps. Et al. Radiation induced oral mucosits. **Indian J. Palliat Care**, v.15, n.2, p.95-102. Jul. 2009.
- SCHILSTRA, C.; MEERTENS, H. Calculation of the uncertainty in complication probability for various dose-response models applied to the parotid gland. **Int. J. Radiat. Oncol Biol. Phys.**,v.50, p.147-158.2001.
- SCULLY, C.; PORTER, S. Oral cancer. **West J. Med.**, v.174, n.5, p.348-351. 2001.
- SHIBOSKI, C. H.; SCHMIDT, B. L.; JORDAN, R. C. Tongue and tonsil carcinoma: increasing trends in the US population ages 20–44 years. **Cancer.** V.103, n.9, p.1843-1849. May 2005.
- SONIS, S. T. Efficacy of palifermin (keratinocyte growth factor-1) in the amelioration of oral mucositis, **Core Evidence**, v.4, p.199–205. 2009.
- SONIS, S. T. A biological approach to mucositis. **J. support oncol.**, v.2, n.1, p.21-36. 2004a.
- SONIS, S. T. The pathobiology of mucositis. **Nat. Rev. Cancer**, v.4, n.4, p. 277-284. 2004b.
- SONIS, S. T. Oral Mucositis in Cancer Therapy. **J. Support Oncol.**, v.2, n.3, p.03-08. 2004c.
- SONIS, S.T. et al. Validation of a new scoringsystem for the assessment of clinical trial research oforal mucositis induced by radiation or chemotherapy. **Mucositis Study Group. Cancer.** v.85, p.2103-2113. 1999.
- SOUZA, J. R. P. et al. Ação do estresse térmico na sobrevivência de mudas e produção de camomila originadas de sementes importadas e nacionais. **Horticultura Brasileira**, Brasília, v.24, n.2. 2006.

SPRINZ, G. M. et al. Local applications of granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) for the treatment of oral mucositis. **Eur. J. Cancer**, v.37, p.2003-2009. 2001.

SRIVASTAVA, J. K.; GUPTA, S. Antiproliferative and apoptotic effects of chamomile extract in various human cancer cells. **J. Agric. Food Chem.**,v.55, p.9470-9478. 2007.

SRIVASTAVA, J. K.; SHANKAR, E.; GUPTA, S. Chamomile: A herbal medicine of the past with bright future. **Mol. Med. Report**,v.3, n.6, p. 895-901. Nov. 2010.

SRIVASTAVA, J. K.; GUPTA, S. Health promoting benefits of chamomile in the elderly population. In: Watson, Ronald R., editor. **Complementary and Alternative Therapies in the Aging Population**. Elsevier Inc., Academic Press. 2009.

STEEL, G. G, **Basic clinical radiobiology**. London: Arnold. 2002

STIFF, P. Mucositis associated with Stem cell transplantation: current status and innovative approaches to management. **Bone Marrow transplantation**. v.27, n.2, p.s3-s11. 2001.

SUBIZA, J. et al. Anaphylactic reaction after the ingestion of chamomile tea: A study of cross-reactivity with other composite pollens. **J. Allergy Clin. Immunol.**,v.84, p.353-358. 1989.

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 meta – analysis of randomized controlled trials. **Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.**, Elmsford, v.49, n.4, p.917-930, 2001.

SYMONDS, R. P.; MCILROY, P.; KHORRAMI, J. et al. The reduction of radiation mucositis by selective decontamination antibiotic pastilles: a placebo controlled double-blind trial. **Br. J. Cancer**. v.74, p.321-317. 1996.

TESKE, M.; TRENTINI, A. M. M. **Herbarium Compêndio de Fitoterapia**. 3.Ed. Curitiba: Herbarium Laboratório Botânico Ltda., 71p., 1995.

TORRES PEREIRA, C. Oral cancer public policies: Is there any evidence of impact?, **Braz. Oral Res.**, v.24, n.1, p.37-42. 2010.

TROTTI, A. et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. **Radiother. Oncol.**,v.66, n.3, p.253-262. 2003.

VEIGA JUNIOR, V. F.; PINTO, A. C.; MACIEL, M. A. M. Plantas Medicinais: cura segura? **Quím. Nova**. São Paulo,v.28, n.3. 2005.

VIEIRA, A. C. F.; LOPES F. F. Mucosite oral: efeito adverso da terapia antineoplásica, **R. Ci. Méd. biol.**, Salvador, v.5, n.3, p.268-274. Set./dez. 2006.

WEHBA, C.; FERNANDES, F.; OPPI, E. C. Aplicação de pomada a base de extrato de camomila como coadjuvante na redução de sintomatologia dolorosa das lesões ulceradas de mucosa oral. **Revista da Moreira JR Editora**, p.129-132. 2008.

WIJERS, O. B.; LEVENDAG, P. C.; HARMS, E. R. Mucositis reduction by selective elimination of oral flora in irradiated cancers of the head and neck: a placebo controlled double-blind randomized study. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.**, v.50, p.343-52. 2001.

WU, Q. et al. The potential for sparing of parotids and escalation of biologically effective dose with intensity-modulated radiation treatments of head and neck cancers: a treatment design study. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.**, v.46, p.195-205. 2000.

ZANIN, T. et al. Use of 660-nm diode laser in prevention and treatment of human oral mucositis induced by radiotherapy and chemotherapy. **Photomed Laser Surg.**, v.28, p.233-237. 2010.

APÊNDICE A

FICHA ODONTOLÓGICA

Nº: _____
 Grupo: _____
 Radioterapeuta: _____

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

DADOS SOBRE O PACIENTE

Nome: _____
 Endereço: _____
 Nº: _____ Bairro: _____ Fone: _____
 Idade: _____ Gênero: F () M () Etnia: Branca () Não Branca ()
 Data de Nascimento: _____ Ocupação: _____
 Naturalidade: _____ Procedência: _____
 Hábitos: Etilista () S () N _____ unid/dia. Tempo: _____
 Tabagista () S () N _____ unid/sem. Tempo: _____
 Outro (): _____
 Comorbidade: Sim () Não (). Qual? _____
 Data do exame clínico inicial: _____
 Karnofsky Performance Status: _____

AVALIAÇÃO ESTOMATOLÓGICA PRÉVIA

Avaliação dos dentes

1. () Ausência de cáries;
2. () Presença de cáries discretas; Dentes Presentes no exame: _____
3. () Cáries óbvias; _____
4. () Cáries extensas generalizadas; _____
5. () Edêntulo.

Uso de Prótese: Sim () Não ()

Tipo; Total () Parcial ()

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

Higiene bucal

1. () Excelente, sem biofilme ou cálculo visível;
2. () Boa, pouco biofilme e sem cálculo;
3. () Regular, biofilme moderado e cálculo visível;
4. () Higiene bucal precária;
5. () Edêntulo.

Condições periodontais

1. () Gengiva sadia;
2. () Gengivite;
3. () Perda óssea significativa (40%), mínima mobilidade dentária;
4. () Doença avançada, mobilidade dentária generalizada;
5. () Edêntulo.

Intervenção Odontológica Prévia: Sim () Não ()

Tipo: _____

—
 —
 —

DADOS SOBRE A NEOPLASIA MALIGNA

Diagnóstico Clínico:

Localização:

Estadiamento:

Diagnóstico Histopatológico:

TERAPIA PROPOSTA:

—
 —

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): _____.

Medicação Prescrita:

—
 —

APÊNDICE B

UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO ODONTOLÓGICA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
HOSPITAL Dr. NAPOLEÃO LAUREANO

TÍTULO DO ESTUDO: Avaliação da Ação Antiinflamatória da *Chamomilla recutita* Linn. (camomila) no Controle da Mucosite Oral Radioinduzida

PESQUISADORA: Tatiana Stuart Vieira Holmes.

OBJETIVO: Este trabalho tem por objetivo avaliar a eficácia da camomila para prevenção e controle de inflamação da mucosa bucal induzida pela radioterapia, em pacientes com câncer na boca e na garganta.

ESCLARECIMENTO

1. Você está sendo convidado (a), a participar desta pesquisa e a sua participação é voluntária, podendo desistir e solicitar a retirada dos seus dados da pesquisa a qualquer momento;
2. A sua boca será examinada semanalmente, durante a radioterapia, com a finalidade de observar a presença ou não de inflamação na mucosa ou outras doenças;
3. Serão utilizados instrumentais esterilizados, para o exame de sua boca;
4. Você passará a pomada em ora base em toda mucosa bucal antes das refeições e antes de dormir, diariamente, durante todo o tratamento radioterápico e uma semana após o mesmo.

5. Você receberá orientação sobre a higiene correta da sua boca e de sua prótese (se possuir);
6. Você concederá o direito de utilização de seu histórico médico, resultados de exames clínicos e laboratoriais, sendo mantido sigilo, com relação a sua identificação;
7. Você tem a garantia de que a pesquisa não trará nenhum mal para a sua saúde. Pelo contrário, o tratamento instituído poderá reduzir a inflamação da sua mucosa bucal.
8. Os resultados dos exames serão mantidos em absoluto sigilo.
9. Todas as pessoas que farão parte da pesquisa receberão o mesmo tratamento.

CONSENTIMENTO

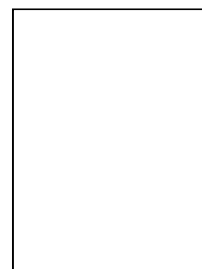
Eu, _____,

DECLARO que tenho sido devidamente INFORMADO/A, pela Mestranda Tatiana Stuart Vieira Holmes, CRO – 3498, em entrevista pessoal, realizada no dia ____/____/____, tanto de forma verbal, como escrita, sobre a natureza e propósitos do estudo e exames que serão realizados dentro dos princípios éticos e científicos da odontologia; benefícios; riscos; alternativas e meios com que conta o HOSPITAL Dr. NAPOLEÃO LAUREANO, na cidade de João Pessoa - Paraíba, para sua realização, tendo oportunidade de esclarecer todas as dúvidas que me surgiram.

DECLARO que tenho recebido explicações, tanto verbais como escritas, sobre a natureza e propósitos do estudo e exames que serão realizados dentro dos princípios éticos e científicos da odontologia; benefícios; riscos; alternativas e meios com que conta o Hospital para sua realização, tendo oportunidade de esclarecer todas as dúvidas que me surgiram.

Deixo claro que este consentimento poderá ser revogado, por mim, a qualquer momento e antes da realização do estudo.

João Pessoa/PB, aos _____, de _____, de _____.



Assinatura do paciente ou Responsável Legal

Tatiana Stuart Vieira Holmes (CRO-3498)

1ª Testemunha

2ª Testemunha

APÊNDICE C

UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO ODONTOLÓGICA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO **FUNDAÇÃO ASSISTENCIAL DA PARAÍBA - FAP**

TÍTULO DO ESTUDO: **Avaliação da Ação Antiinflamatória da *Chamomilla recutita* Linn. (camomila) no Controle da Mucosite Oral Radioinduzida**

PESQUISADORA: **Tatiana Stuart Vieira Holmes.**

OBJETIVO: **Este trabalho tem por objetivo avaliar a eficácia da camomila para prevenção e controle de inflamação da mucosa bucal induzida pela radioterapia, em pacientes com câncer na boca e na garganta.**

ESCLARECIMENTO

1. Você está sendo convidado (a), a participar desta pesquisa e a sua participação é voluntária, podendo desistir e solicitar a retirada dos seus dados da pesquisa a qualquer momento;
2. A sua boca será examinada semanalmente, durante a radioterapia, com a finalidade de observar a presença ou não de inflamação na mucosa ou outras doenças;
3. Serão utilizados instrumentais esterilizados, para o exame de sua boca;
4. Você passará a pomada em ora base em toda mucosa bucal antes das refeições e antes de dormir, diariamente, durante todo o tratamento radioterápico e uma semana após o mesmo.

5. Você receberá orientação sobre a higiene correta da sua boca e de sua prótese (se possuir);
6. Você concederá o direito de utilização de seu histórico médico, resultados de exames clínicos e laboratoriais, sendo mantido sigilo, com relação a sua identificação;
7. Você tem a garantia de que a pesquisa não trará nenhum mal para a sua saúde. Pelo contrário, o tratamento instituído poderá reduzir a inflamação da sua mucosa bucal.
8. Os resultados dos exames serão mantidos em absoluto sigilo.
9. Todas as pessoas que farão parte da pesquisa receberão o mesmo tratamento.

CONSENTIMENTO

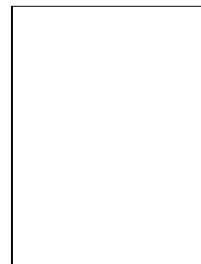
Eu, _____,

DECLARO que tenho sido devidamente INFORMADO/A, pela Mestranda Tatiana Stuart Vieira Holmes, CRO – 3498, em entrevista pessoal, realizada no dia ____/____/____, tanto de forma verbal, como escrita, sobre a natureza e propósitos do estudo e exames que serão realizados dentro dos princípios éticos e científicos da odontologia; benefícios; riscos; alternativas e meios com que conta a FUNDAÇÃO DE ASSISTENCIAL DA PARAÍBA, na cidade de Campina Grande- Paraíba, para sua realização, tendo oportunidade de esclarecer todas as dúvidas que me surgiram.

DECLARO que tenho recebido explicações, tanto verbais como escritas, sobre a natureza e propósitos do estudo e exames que serão realizados dentro dos princípios éticos e científicos da odontologia; benefícios; riscos; alternativas e meios com que conta o Hospital para sua realização, tendo oportunidade de esclarecer todas as dúvidas que me surgiram.

Deixo claro que este consentimento poderá ser revogado, por mim, a qualquer momento e antes da realização do estudo.

Campina Grande/PB, aos _____, de _____, de _____.



Assinatura do paciente ou Responsável Legal

Tatiana Stuart Vieira Holmes (CRO-3498)

1ª Testemunha

2ª Testemunha

ANEXO 1

UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA-UEPB
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA-PRPGP
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA-CEP

FORMULÁRIO DE PARECER DO CEP – UEPB

PROJETO: CAAE 1016.0.133.000-10

PARECER

APROVADO

NÃO APROVADO

PENDENTE

TÍTULO: AVALIAÇÃO DA AÇÃO ANTI-INFLAMATÓRIA DA *CHAMOMILLA MRE CUTITA* Linn. (CAMOMILA) NO CONTROLE DA MUCOSITE ORAL RADIOINDUZIDA

PESQUISADOR(A)/ORIENTADOR(A): Jozinete Vieira Pereira
ORIENTANDO(A): Tatiana Stuart Vieira Holmes


PARECER: O presente Projeto de Pesquisa tendo como Objetivo Geral “Avaliar a ação anti-inflamatória da *Chamomilla recutita* (Camomila) no controle da mucosite oral radioinduzida, em pacientes com carcinoma epidermóide de boca e orofaringe atendidos no Hospital da FAP (Fundação Assistencial da Paraíba) no município de Campina Grande – Paraíba” nos traz, a priori, relevância científica, consoante proposta apresentada. Doutra forma, após analisado o conteúdo do texto do presente Projeto, mormente vir atender, in totum, requisitos do Comitê de Ética em Pesquisa da UEPB consoante Resolução do Conselho Nacional de Saúde de n. 196 do ano de 1996, passo a definir, em síntese, meu Parecer:

Sou pelo Parecer pela APROVAÇÃO do Projeto. Salvo melhor juízo.

Campina Grande, 05/05/2010

Relator: 11

ANEXO 2



CERTIFICADO DE ANÁLISES DO CONTROLE DA QUALIDADE

Autorização de Funcionamento M.S.: 1.01284-7
 Autorização Especial de Funcionamento M.S.: 1.20182-2

ATIVANDO PRINCÍPIOS
 ISO 9001:2008
 Impressão 13/10/2010 16:26 Pagina 13/3:

NF. 136.084 de 13/10/2010

Insumo : **EXTRATO GLIC CAMOMILA**
 Lote : **PROD010858 #10** Origem : **Nacional** Fabric : **10/06/2010**
 Lote Fab.: **PROD010858** Procedencia : **Nacional** Validade : **10/06/2013**
 Fórmula : **NADA CONSTA** PM : **N/C**
 DCB : DCI : CAS : **SEM DADOS** Frac: 590061 09/09/2010
 Categoria Terapeutica : **USO EXTERNO**

Ensaio	Especificação	Resultado
* DESCRIÇÃO	LÍQUIDO LIMPIDO À LEVEMENTE TURVO CASTANHO AMARELO A CASTANHO ESCURO AMARELO COM ODOR CARACTERÍSTICO.	DE ACORDO ✓
* SOLUBILIDADE	SOLÚVEL EM PROPILENOGLICOL, GLICERINA E SORBITOL. PODE SOFRER LEVE TURVAÇÃO EM ÁGUA E ETANOL (1:2)	DE ACORDO ✓
* pH	ENTRE: 5,0 - 6,5 (SOL. 10%)	5,569 ✓
* DENSIDADE	ENTRE: 1,000 - 1,100 g/cm ³	1,014 g/cm ³ ✓
* MICROBIOLOGIA	CONTAGEM TOTAL: MAX 10(2) UFC/g	< 10 UFC/g ✓
*	CONTAGEM BOLORES E LEVEDURAS: MAX 10(2) UFC/g	< 10 UFC/g ✓
*	COLIFORMES FECAIS: AUSENTE	AUSENTE/1g ✓
*	COLIFORMES TOTAIS: AUSENTE	AUSENTE/1g ✓
*	PSEUDOMONAS AERÚGINOSA: AUSENTE	AUSENTE/1g ✓
*	STAPHYLOCOCCUS AUREUS: AUSENTE	AUSENTE/1g ✓
*	SALMONELLA sp: AUSENTE	AUSENTE/1g ✓

MONOGRAFIA : MÉTODO DO FABRICANTE.
 MICROBIOLOGIA CUMPRE: USP 32 E ESPECIFICAÇÃO DO FABRICANTE.
 LAUDO ORIGINAL DO FABRICANTE.

NOMENCLATURA : EXTRATO GLICÓLICO DE CAMOMILA
 NOME CIENTÍFICO: Matricaria (Matricaria Chamomilla) Flower Extract.
 PARTE UTILIZADA: FLOR.

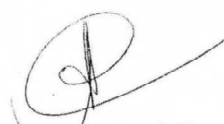
OBSERVAÇÃO : PRODUTO DE USO EXTERNO: PODERÁ HAVER ALTERAÇÃO DE COR POR MODIFICAÇÃO DOS COMPONENTES COLORIDOS DA PLANTA OU DE ACORDO COM O LOTE/SAFRA UTILIZADA

Ficha de Segurança


MP COSMÉTICA; USAR EPI's
 SEGURANÇA : ACONDICIONAR EM RECIPIENTE HERMÉTICO AO ABRIGO DE CALOR E DE LUZ SOLAR DIRETA. COM O TEMPO PODE SOFRER TURVAÇÃO E/OU PRECIPITAÇÃO.

Parecer Técnico : DENTRO DOS ITENS PESQUISADOS, O LOTE CUMPRE COM AS ESPECIFICAÇÕES

OBS: Todos os ensaios assinalados foram realizados no Laboratório de Controle de Qualidade DEG e os demais estão em conformidade com o Certificado de Fabricante



Dra. Cintia Mesquita Lima
 Farmacêutica Responsável Técnica
 CRF-SP: 25.721



Dra. Vera Lúcia Marques Pereira
 Farmacêutica Responsável Técnica Substituta
 CRF-SP: 21.980

As assinaturas são válidas somente quando acompanhadas de nota fiscal

DEG IMPORTAÇÃO DE PRODUTOS QUÍMICOS LTDA.
 Rua Jurupari 775 / 779 / 803 - Cep 04348.070 - Jd. Oriental - São Paulo - SP
 Tel.: 11 5033.3700 - Fax: 11 5033.3711 - deg@deg.com.br - www.deg.com.br

ANEXO 3



Noveon®AA-1 NF Policarbofil

- ⊕ Polímero bioadesivo
- ⊕ Liberação prolongada
- ⊕ Aglutinante
- ⊕ Agente suspensor

DCB: Não consta



Indicações:

Polímero bioadesivo para preparações vaginais, orais, nasais e oftálmicas. Agente suspensor para líquidos orais.



Propriedades:

O Noveon®AA-1 NF Policarbofil é um polímero de alto peso molecular do ácido acrílico, quimicamente entrecruzado com divinilglicol, onde o solvente é o acetato de etila. Devido ao caráter extraordinariamente higroscópico do ácido acrílico os polímeros se incham naturalmente ao se hidratarem com uma tendência intrínseca a desprender suas cadeias.

O Policarbofil, o ingrediente chave, é um polímero bioadesivo que pode carrear 60 vezes mais o seu peso em água. Ele tem a capacidade de se aderir às células epiteliais da parede vaginal e distribuir eletrólitos e água. O polímero é aplicado somente em cima da camada exterior da secreção das células ou da mucina (glicoproteína que polimerizada vira gel de barreira mucosa), um processo saudável normal que ocorre a cada 2 ou 3 dias. O policarbofil é carregado negativamente e este faz com que a água e os eletrólitos sejam dirigidos às células subjacentes. Os eletrólitos também são dirigidos para os vasos onde provocam a vasodilatação, cujos resultados num aumento do suprimento de sangue para os tecidos e uma maior transudação de fluidos que passam para os tecidos. Os eletrólitos e água umedecem e lubrificam o tecido vaginal e, portanto aliviam o desconforto causado pelo secamento vaginal.

Adicionalmente, o polímero policarbofil tem um baixo pH de 2,8 e tem a habilidade de manter o pH vaginal estável. É mantido o pH vaginal na média fisiologicamente normal (4,5 a 5,5, ou levemente ácido) deixando menos susceptível a infecções bacterianas.

Sistemas bioadesivos vaginais com Noveon® AA-1 NF: em comprimidos e géis. Devido a sua muco-adesividade, supera as outras tecnologias que requerem ser aplicadas estritamente ao deitar-se, para assegurar a permanência do fármaco no sítio de ação. Diminui o número de doses e aperfeiçoa as terapias de substituição de hormônios, fungicidas e bactericidas. Também para sistemas espermaticidas.

Sistemas bioadesivos gastrointestinais com Noveon® AA-1 NF: reduz drasticamente a velocidade do fluxo de comprimidos no trato gástrico, duplicando o tempo de permanência em alguns casos. Fabricação de sistemas de ação prolongada: O ácido poli-acrílico protege os fármacos peptídicos e proteínicos inibindo as enzimas da mucosa.

Sistemas bioadesivos bucais com Noveon® AA-1 NF (sublinguais): em combinação com Carbopol® 934P, 974P e 971P ou 71G (NF) ocorrem excelentes efeitos e se diminuem a concentração. Têm sido publicados artigos onde se combina a HPMC, também para ajustar o perfil de dissolução.

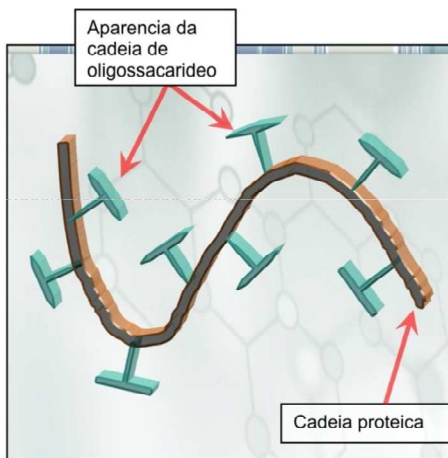
Sistemas bioadesivos nasais com Noveon® AA-1 NF: Formulações com este material são ideais para a aplicação nasal. Devido a sua reologia podem ser aplicados sem problemas com sistemas atomizadores, ou com alta viscosidade (50.000cps). Retarda a permanência dos fármacos na mucosa. Permite uma maior biodisponibilidade.

Sistemas oftálmicos bioadesivos com Noveon® AA-1 NF: Aumenta a permanência do fármaco pela criação de uma película bioadesiva ao interagir com as células epiteliais da conjuntiva. É mais eficiente que o álcool polivinílico (que foi considerado o melhor substituto lacrimal).

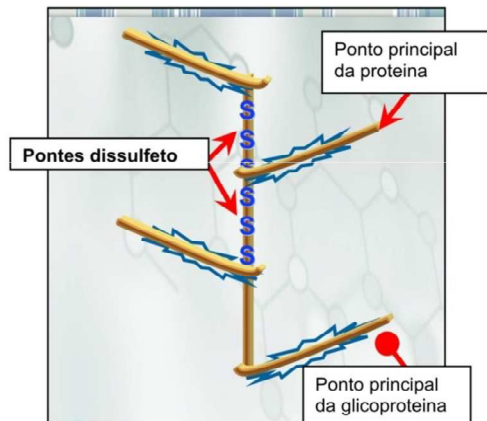
Sistemas bioadesivos retais com Noveon® AA-1 NF: em combinação com supositórios a base de polietilenoglicol ou suas variantes. Aumenta a permanência do fármaco melhorando a biodisponibilidade.

Mecanismo de bioadesão: a estrutura molecular do muco é formada de cadeias de glicoproteínas onde existem pontes dissulfeto que é o ponto principal das glicoproteínas (tetrâmeros). Ainda não é confirmado, mas presume-se que haja uma interação das cadeias do polímero de ácido acrílico formando um complexo com os tetrâmeros das glicoproteínas do muco.

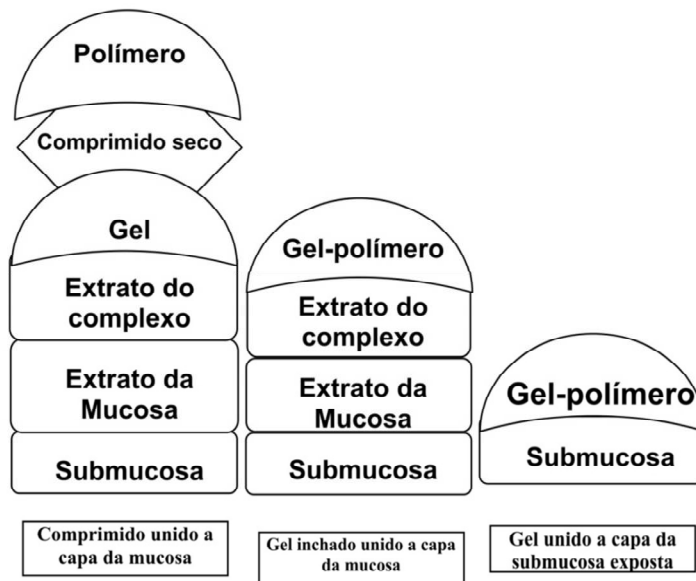
CADEIA DE GLICOPROTEÍNA



TETRAMERO DE GLICOPROTEÍNA



Modelo da Bioadesão *in vivo*





Dose Usual / Posologia:

Bioadesivos gastrintestinais: concentrações de 15 a 60%.

Bioadesivos bucais: concentrações de 15 a 60%.

Bioadesivos oftálmicos: concentrações de 0,1 a 0,5%.

Bioadesivos retais: concentrações de 0,1 a 5,0%.



Informações Farmacotécnicas:

Gel umectante vaginal

Carbopol 974PNF 0,5%

Noveon® AA-1 USP Polycarbophil 0,5%

Glicerina 5 0,0%

Acido sórbico 0,5%

Metilparabeno 0 ,1%

NaOH 18% qs pH 5,0 - 5,5

Água qsp 100%

1. Dispersar o Noveon® AA-1 Polycarbophil e o Carbopol 974PNF na água sob alta agitação;
2. Diminuir a agitação e continuar agitando por mais 20 minutos;
3. Separadamente dispersar o ácido sórbico e metilparabeno na glicerina e adicionar esta mistura à fase aquosa;
4. Neutralizar com NaOH 18% até aproximadamente pH 5,0 - 5,5 e continuar agitando por 20 min sob baixa agit



Referências Bibliográficas:

1. <http://www.fisio.icb.usp.br/~cassola/nutricao/estomago.htm>

2. Literatura cedida pelo fabricante.

Informações mais completas e referências científicas disponíveis sob consulta.
Entre em contato conosco através do e-mail: sac@deg.com.br
ITF Noveon® AA-1 NF Policarbofil - V.01 - maio / 2007
ação.



DEG Importação de Produtos Químicos Ltda.
Unidade 1: R. Jurupari, 775 / 779 / 803 - Jd. Oriental - São Paulo / SP - CEP: 04348-070
Unidade 2: R. José Mariano Filho, 200 - Jd. Oriental - São Paulo / SP - CEP: 04347-180
www.deg.com.br - deg@deg.com.br - 0800-7011974

ANEXO 4

Aristoflex® AVC

Inovação e Tecnologia em polímero gelificante

ARISTOFLEX® AVC é um polímero gelificante inovador. Trata-se de um polímero sintético utilizado como agente formador de gel em sistemas aquosos e como espessante em emulsões óleo / água. Os géis formulados com **ARISTOFLEX® AVC** são cristalinos (aparência similar aos géis de carbômero), com excelentes propriedades sensoriais e estabilidade.

ARISTOFLEX® AVC tem 3 diferenciais muito importantes em relação a outros polímeros:

Propriedades sensoriais: promove sensação fresca e agradável, dando a impressão de derreter quando em contato com a pele (“Hydrafresh”)

Estabilidade: estável com ampla variedade de princípios ativos, inclusive *Alfa-Hidroxiácidos, Hidroquinona, Skin Whitening Complex, Arbutin, Ácido Kójico, Eritromicina*, entre outros; no caso de formulações magistrais, que tem um prazo de validade inferior a 6 meses, é estável em pH's muito baixos, podendo ser utilizado como veículo não apenas dos AHA's mas também de Ácido Tricloroacético.

Facilidade de Utilização: Além disso, **ARISTOFLEX® AVC** é um polímero muito fácil de se trabalhar.

É um pó branco de fácil dispersão em água (temperatura ambiente), que não necessita de neutralização: basta misturar com água e conservante, agitar e o gel está pronto!

Os géis de **ARISTOFLEX® AVC** são uma alternativa moderna e inovadora. Por suas características sensoriais e estabilidade, é especialmente indicado para servir como veículo das mais diversas formulações magistrais.

Carga Iônica: Aniônico

Aspecto do Gel: Transparente, Incolor

Sensorial do Gel: Suave e Fresco, sem Pegajosidade (“hydrfresh”)

Estabilidade (pH): Estável em pH 4 a 9

Estabilidade (eletrólitos): Incompatível

Estabilidade

(incorporação de óleos):

Estabiliza emulsões com grande carga oleosa e permite formulações “emulsifier-free” (1% Aristoflex® AVC suporta aproximadamente 10% óleos)

% Recomendada: 0,5 a 5% de Aristoflex® AVC

Modo de Preparo: Dispersar em água (temperatura ambiente);

Não requer neutralização

Principais Aplicações: Preparo de Gel-Base com excelente estabilidade

Formulações de géis para tratamento da pele

Géis faciais e corporais

Estabilizante para emulsões

Estabilizante para filtros solares

Géis e emulsões que necessitem pH entre 4 a 9

Veículo para Peelings químicos com pH abaixo de 4 (validade < 6 meses)

Modificador sensorial e estabilizante em emulsões com elevada carga oleosa

ANEXO 5



CERTIFICADO DE ANÁLISES DO CONTROLE DA QUALIDADE

Autorização de Funcionamento M.S.: 1.01284-7
 Autorização Especial de Funcionamento M.S.: 1.20102-2

Impressão 23/05/2011 09:27

Página 7/14

Insumo : **CLORHEXIDINA DIGLUCONATO 20% BP** NF. 183.783 de 23/05/2011
 Lote : **SMAART/CHG/2011/002#3** Origem : **India**
 Lote Fab.: **SMAART/CHG/2011/002** Procedencia : **India**
 Fórmula : **C34 H54 Cl2 N10 O14** PM : **898**
 DCB : **U2437** DCI : _____ CAS : **18472-51-0** Frac: 597275 10/05/2011

Categoria Terapeutica : **ANTIBACTERIANO**

Ensaio	Especificação	Resultado
* DESCRIÇÃO	LÍQUIDO INCOLOR OU AMARELO PÁLIDO.	DE ACORDO -
* SOLUBILIDADE	- MISCÍVEL EM ÁGUA. - MISCÍVEL COM 1:3 DE ACETONA. - MISCÍVEL COM 1:5 DE ETANOL 96%.	DE ACORDO -
* IDENTIFICAÇÃO	2) REAÇÃO CARACTERÍSTICA. (JP)	DE ACORDO -
* DOSEAMENTO	POR POTENCIOMETRIA: 19,0% - 21,0%.	19,33% -
* DENSIDADE	RELATIVA: 1,060 - 1,070 g/mL. (20°C)	1,0690 g/mL -
* pH	ENTRE: 5,5 - 7,0. (SOL. 5 mL: 100 mL H2O)	5,8 -
	ENSAIOS ADICIONAIS REALIZADOS PELO FABRICANTE:	
SUBSTÂNCIAS	RELATADAS: CUMPRE COM B.P.	DE ACORDO -
4-CHLOROANILINE	CUMPRE COM B.P.	DE ACORDO -

MONOGRAFIA : BP 2008, PÁG.488.
 JP, PÁGs. 353 E 354, XIV.
 LAUDO ORIGINAL DO FABRICANTE CUMPRE COM BP.
 NOMENCLATURA : CLORHEXIDINA DIGLUCONATO 20%.

Ficha de Segurança	
SEGURANÇA	: ACONDICIONAR EM RECIPIENTES FECHADOS, AO ABRIGO DA LUZ E UMIDADE.

Parecer Técnico : DENTRO DOS ITENS PESQUISADOS, O LOTE CUMPRE COM AS ESPECIFICAÇÕES
 OBS: (*) Os ensaios assinalados foram realizados no Laboratório de Controle de Qualidade DEG e os demais estão em conformidade com o Certif.de Análise do Fabricante

Dra. Ivete Cristiane de Lima
 Farmacêutica Responsável Técnica
 CRP-SP: 52.472

Dra. Cláudia Aparecida Zlotnik de Nogueira
 Farmacêutica Responsável Técnica
 CRP-SP: 93.445

As assinaturas são válidas somente quando acompanhadas de nota fiscal

DEG IMPORTAÇÃO DE PRODUTOS QUÍMICOS LTDA.

**Rua Jurupari 775 / 779 / 803 - Cep 04348.070 - Jd. Oriental - São Paulo - SP
 Tel.: 11 5033.3700 - Fax: 11 5033.3711 - deg@deg.com.br - www.deg.com.br**