

Fitoterapia como opção de tratamento para a mucosite oral

Phytotherapy as a treatment option for oral mucositis
Fitoterapia como opción de tratamiento para la mucositis oral

Nílvia Maria Lima **GOMES**¹
Elaine Roberta Leite de **SOUZA**¹
José Henrique de Araújo **CRUZ**¹
Abraão Alves de **OLIVEIRA FILHO**²

¹Curso de Odontologia da Universidade Federal de Campina Grande, UFCG, 58708-110, Patos-PB, Brasil

²Professor do Curso de Odontologia da Universidade Federal de Campina Grande- UFCG, 58708-110, Patos-PB, Brasil

Resumo

O paciente submetido ao tratamento oncológico de cabeça e pescoço pode consequentemente adquirir diversas patologias, dentre elas, a mucosite oral que promove um quadro doloroso devido a uma exposição do tecido conjuntivo, elevando a adesividade de fungos e colonização de bactérias, o que exacerba o quadro de dor e risco de infecção. O presente estudo teve como objetivo revisar a literatura a respeito das possíveis opções de fitoterápicos para o tratamento da mucosite oral decorrente do tratamento oncológico de cabeça e pescoço. A Própolis, a Aloe vera e a Camomila podem se tornar importantes métodos alternativos para o tratamento e prevenção da mucosite oral, entretanto, os poucos estudos existentes, principalmente em modelos in vivo, revelam a necessidade de se intensificar a pesquisa nesse assunto.

Descritores: Estomatite; Fitoterapia; Neoplasias de Cabeça e Pescoço.

Abstract

The patient undergoing oncological treatment of head and neck can consequently acquire several pathologies, among them oral mucositis that promotes a painful situation due to an exposure of the connective tissue, increasing the adhesiveness of fungi and colonization of bacteria, which exacerbates the condition of pain and risk of infection. The objective of the present study was to review the literature on possible phytotherapeutic options for the treatment of oral mucositis resulting from head and neck cancer treatment. Propolis, Aloe vera and Chamomile may become important alternative methods for the treatment and prevention of oral mucositis, however, the few existing studies, especially in in vivo models, reveal the need to intensify research on this subject.

Descriptors: Stomatitis; Phytotherapy; Head and Neck Neoplasms.

Resumen

El paciente sometido al tratamiento oncológico de cabeza y cuello puede consecuentemente adquirir diversas patologías, entre ellas, la mucositis oral que promueve un cuadro doloroso debido a una exposición del tejido conectivo, elevando la adhesividad de hongos y colonización de bacterias, lo que exacerba el cuadro de dolor y riesgo de infección. El presente estudio tuvo como objetivo revisar la literatura acerca de las posibles opciones de fitoterápicos para el tratamiento de la mucositis oral resultante del tratamiento oncológico de cabeza y cuello. La Própolis, el Aloe vera y la Camomila pueden convertirse en importantes métodos alternativos para el tratamiento y prevención de la mucositis oral, sin embargo, los pocos estudios existentes, principalmente en modelos in vivo, revelan la necesidad de intensificar la investigación en ese asunto.

Descriptorios: Estomatitis; Fitoterapia; Neoplasias de Cabeza y Cuello.

INTRODUÇÃO

A mucosite oral (MO) é uma seqüela que comumente acomete pacientes que fazem tratamento quimioterápico e/ou radioterápico, equivalendo de 40% a 100% das inflamações da mucosa oral. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) é classificada em grau 0/ausente; grau 1/eritematosa; grau 2/eritematosa e ulcerada (indivíduo tolera sólidos); grau 3/eritematosa e ulcerada (indivíduo aceita apenas líquidos); grau 4/eritematosa e ulcerada (alimentação impossibilitada do indivíduo)¹.

Dentre os pacientes com tumores de cabeça e pescoço tratados com radioterapia e quimioterapia, 90 a 97% são diagnosticados com MO durante o tratamento, sendo o acometimento da MO pós-tratamentos antineoplásicos também comum, por isso se faz necessário o acompanhamento odontológico hospitalar^{2,3}.

No entanto, é importante salientar que o mecanismo estabelecido pela mucosite por radiação é semelhante ao da mucosite por quimioterapia, embora dependa de múltiplos fatores como tipo de radiação, volume do tecido irradiado, doses diárias e totais, esquema de fracionamento; e ainda fatores relacionados ao paciente como idade, hábitos e condição clínica⁴. Como consequência dessa patologia, além do quadro doloroso, a mucosa oral em processo de descamação ou na presença da úlcera

expõe o tecido conjuntivo, elevando a adesividade de fungos e colonização de bactérias, o que exacerba o quadro de dor e risco de sepse ao paciente⁵.

O tratamento da MO é geralmente sintomático e vai depender do grau de severidade da lesão. A conduta recomendada pela OMS vai desde a utilização de analgésicos tópicos até o uso de opioides, com isso espera-se um maior controle dos sinais e sintomas da doença, contribuindo na melhoria da qualidade de vida do paciente e, como consequência, na reparação da mucosa oral^{6,7}.

Quando o tratamento convencional não promove uma resposta positiva, uma alternativa eficaz é a utilização de fitoterápicos, uma fonte promissora de substâncias, inclusive em decorrência da possibilidade de ação antimicrobiana. Dessa medicina natural o uso da *Apis mellifera L* (própolis), do *Aloe vera* (babosa) e da *Matricaria chamomilla* (camomila) são excelentes opções terapêuticas para a mucosite oral^{8,9}.

A *Apis mellifera L* é uma substância natural alternativa que está disponível no mercado farmacêutico. É uma resina complexa, não tóxica, coletada por abelhas de brotos de árvores, flores e exsudato de plantas, possuindo propriedades antibacterianas, antifúngicas, antiinflamatórias e cicatrizantes, entre outras.¹⁰

O *Aloe vera*, é constituído por inúmeras vitaminas e minerais, enzimas, aminoácidos, açúcares naturais e agentes que podem ter atividades anti-inflamatória e antimicrobiana. É indicado para o tratamento de queimaduras de primeiro e segundo grau, e possui ação cicatrizante, estando disponível no mercado farmacêutico nas formas de gel hidrofílico e pomada¹¹.

A *Matricaria chamomilla* é uma das plantas medicinais mais utilizadas no mundo por suas propriedades antioxidante, antimicrobiana e anti-inflamatória em patologias da cavidade bucal, as quais possibilitam seu uso em estudos de prevenção e controle de sequelas em pacientes sob tratamento radioterápico na região de cabeça e pescoço^{12,13}.

Com base nos achados expostos, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão de literatura sobre as possíveis opções de fitoterápicos para o tratamento da mucosite oral decorrente do tratamento oncológico de cabeça e pescoço.

MATERIAL E MÉTODO

O presente estudo trata-se de uma revisão da literatura do tipo narrativa, a qual foi realizada uma seleção de artigos científicos recuperados a partir das bases de dados: Lilacs (Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde), Scielo (Scientific Electronic Library Online) e BBO (Bibliografia Brasileira de Odontologia), além de monografias que atenderam aos requisitos do tema abordado, apresentando informações coerentes e confiáveis publicadas em bases de dados no período de 2008 a 2018, nos idiomas português e inglês.

A pesquisa foi executada durante o período de 21 de junho a 25 de junho de 2018 e a estratégia de busca utilizada nas bases de dados se deu pela utilização dos seguintes descritores isolados ou combinados, nos idiomas português e inglês: “*mucosite oral*”, “*própolis*”, “*camomila*”, “*aloe vera*” e “*fitoterapia*”, obtendo um total de 1.119 artigos, sendo selecionados como amostra para a realização desta revisão da literatura um total de 21 artigos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

○ *Própolis (Apis mellifera L)*

A própolis é um dos diversos produtos naturais que vem sendo utilizado durante séculos pela humanidade¹⁴. No Egito suas propriedades anti-putrefativas era conhecida e empregada para embalsamar cadáveres. Além disso, foi reconhecida por suas propriedades medicinais por médicos gregos e romanos como Aristóteles, Dioscorides, Plínio e Galeno¹⁵. O uso de extratos de própolis na medicina popular data de 300 a.C.¹⁶.

A própolis inclui na sua composição química flavonóides e cetonas, terpenóides e fenilpropanóides, esteróides, aminoácidos, polissacarídeos, hidrocarbonetos, ácidos graxos e

vários outros compostos em pequenas quantidades^{17,18}. No entanto, de todos esses grupos de compostos, certamente o que vem chamando mais atenção dos pesquisadores é o dos flavonóides¹⁹.

A própolis tem sido objeto de estudos farmacológicos por apresentar propriedades antibacteriana, antifúngica, antiviral, anti-inflamatória, antioxidante, antitumoral, entre outros²⁰.

As atividades antibacteriana e antifúngica da própolis são atribuídas principalmente à flavonona pinocembrina, ao flavonol galagina e ao éster fenil-etil do ácido caféico, com um mecanismo de ação baseado provavelmente na inibição do RNA-polimerase bacteriano²¹. Outros componentes como os flavonóides, o ácido caféico, ácido benzóico, ácido cinâmico, devem agir na membrana ou na parede celular do microrganismo, causando danos estruturais e funcionais²².

A propriedade anti-inflamatória observada na própolis ocorre devido à presença de flavonóides, especialmente galangina, que é um flavonóide que apresenta atividade inibitória contra a ciclooxigenase (COX) e lipooxigenase. A literatura relata também que o ácido fenil-éster-caféico (CAPE), possui atividade anti-inflamatória por inibir a liberação de ácido araquidônico da membrana celular, suprimindo as atividades das enzimas COX-1 e COX-2²³. A própolis também tem demonstrado ação anti-inflamatória por inibir a síntese das prostaglandinas, ativar a glândula timo, auxiliando o sistema imune devido a promoção da atividade fagocítica, estimulando a imunidade celular²⁴.

Em estudo comparando a propriedade cicatrizante de um creme de própolis com um de sulfadiazina de prata, foi possível demonstrar que os ferimentos tratados com própolis apresentaram menos inflamação e uma rápida cicatrização do que aqueles tratados com sulfadiazina de prata²⁵.

Vários preparos à base de própolis têm sido testados na Odontologia. Akhavan-Karbassi et al.²⁶ desenvolveram e examinaram a ação de uma solução à base de Própolis na MO induzida por quimioterapia e observaram uma melhora significativa dos sintomas da doença no grupo de pacientes tratados com Própolis, dos quais 65% apresentaram remissão da doença ao final do 7º dia de tratamento. Nenhum evento adverso significativo foi relatado.

Em um estudo realizado por Ahn et al.²⁷, pacientes com feridas pós-operatórias não decorrentes de tratamento oncológico localizadas na mucosa oral foram separados em dois grupos, sendo um deles tratado com gel contendo 3% de Própolis Verde e o outro com gel sem Própolis. Ambos receberam instruções de higiene idênticas e foi possível observar uma melhora significativa, no entanto, no grupo da Própolis os resultados dos exames microbiológicos foram significativamente satisfatórios, demonstrando a eliminação de

microrganismos patógenos e oportunistas sem influência nociva sobre a microflora do ecossistema oral.

Outro estudo avaliou o uso de gel de própolis mucoadesivo a 5% em 24 adultos com câncer que seriam submetidos à tratamento radioterápico. Os pacientes utilizaram o gel, três vezes ao dia, no dia anterior a radioterapia e durante duas semanas após a conclusão do tratamento. Ao final da pesquisa, 20 pacientes não desenvolveram MO, dois desenvolveram a doença em grau I e outros dois em grau II. Este resultado indica que a Própolis pode reduzir os sintomas MO e prevenir a ocorrência dessas lesões^{10,28}.

Em um estudo randomizado realizado por Noronha²⁹ foi comparado o gel de própolis mucoadesivo com solução de cloridrato de benzidamina na prevenção da mucosite oral em pacientes irradiados em região de cabeça e pescoço. O universo do estudo foi composto por 26 pacientes, 13 alocados no grupo cloridrato de benzidamina e 13 no grupo do gel de própolis, sendo todos eles adultos, homens e mulheres. O grau de mucosite foi avaliado ao longo das sessões de Rxt, em média 4,5 vezes, variando de 2 a 7 avaliações por paciente. No total, ocorreram 116 diagnósticos de mucosite, sendo 62 no grupo cloridrato de benzidamina e 54 no grupo gel de própolis. Observou-se que frequência de mucosite entre o grupo benzidamina e o grupo gel de própolis apresentou-se muito próxima estatisticamente, onde gel de própolis apresentou melhor comportamento no controle da mucosite quando comparado ao grupo benzidamina. O gel de própolis apresentou-se como um produto com alto potencial no controle da mucosite e não requer interações medicamentosas importantes. Assim, esse gel mostrou-se como um produto seguro para prevenir e tratar a mucosite não causando interferência nos medicamentos usados na quimioterapia.

o *Babosa (Aloe vera)*

A *Aloe vera* (L) Burm. f. pertencente à família Aloaceae, inclui cerca de 15 gêneros e 800 espécies. É uma planta herbácea que cresce em qualquer tipo de solo, mas adapta-se melhor aos leves e arenosos e não exige muita água. Suas folhas são verdes, grossas, suculentas e medem cerca de 30 a 60 centímetros de comprimento. Suas flores são vistosas, apresentam tonalidade branco-amarelada, em formato tubular. Na literatura é encontrada com as sinônimas *Aloe barbadensis* Mill., *Aloe barbadensis* var. *chinensis* Haw., *Aloe perfoliata* var. *vera* L., *Aloe chinensis* Bak. e *Aloe vera* var. *chinensis* Berger. Popularmente é conhecida por babosa, aloe, aloe-de-barbados e aloe-de-curaçao^{30,31}.

Após serem eliminados os tecidos mais externos da folha, obtêm-se um gel mucilaginoso com aparência viscosa e incolor que recebe o nome de gel de *A. vera*. É constituído principalmente por

água e polissacarídeos, além de 70 outros componentes, tais como, vitamina A, B, C e E, cálcio, potássio, magnésio e zinco, diversos aminoácidos, enzimas e carboidratos³². O gel é bastante utilizado como matéria prima na indústria cosmética, alimentícia e farmacêutica e diversas técnicas são empregadas para sua conservação³³.

Alguns estudos feitos em animais ou por meio de testes *in vitro* identificaram algumas substâncias como sendo parcialmente responsáveis pela atividade anti-inflamatória e cicatrizante da *A. vera* e vários mecanismos foram propostos para explicar sua influência nesses processos³⁴.

Quando isoladas do gel de *A. vera*, proteínas e glicoproteínas também exibiram atividade anti-inflamatória *in vitro* ao reduzirem de maneira significativa as enzimas COX -2 e lipoxigenase de maneira comparável a anti-inflamatórios não esteroidais como diclofenaco e nimesulida. Quando testadas em animais foram capazes de acelerar a cicatrização e aumentar a proliferação celular³⁵.

Estudos demonstraram seu emprego bem-sucedido no manejo de lesões orais como mucosite oral induzida por radiação, síndrome da boca ardente, úlceras recorrentes, entre outras patologias³⁶. De acordo com Ahmadi³⁷, o *Aloe Vera* não apenas previne MO, como também reduz a candidíase oral devido às suas propriedades antifúngicas e imunomoduladoras. Outro estudo avaliou o uso do suco de *Aloe vera* no tratamento da MO e trouxe em seus resultados alguns dados demonstrando que a incidência da lesão em estágio severo (grau 4) foi menor em indivíduos que fizeram o uso de tal suco¹¹.

De acordo com Su et al.³⁸, estatisticamente a *A. vera* não apresentou benefício significativo na melhora do grau da mucosite ou na tolerância a radioterapia quando comparada ao grupo controle, no tratamento da mucosite provocada por radiação, em estudo duplo cego, randomizado, placebo controlado, feito em 58 pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço.

No entanto, Puataweepong et al.³⁹ conduziram estudo semelhante ao feito por Su et al.³⁸ e relataram que a incidência de mucosite severa foi menor no grupo tratado com suco de *A. vera* do que no grupo controle. Este fato pode ser explicado, segundo os autores, devido ao preparo do suco com o gel fresco das folhas da *A. vera* sobre condições bem controladas, preservando assim um maior número de substâncias ativas.

Em outro estudo, foi avaliada a reposta clínica e histológica após a aplicação tópica de vitamina E e *Aloe* sobre lesões induzidas na língua de ratos submetidos a radiação, onde os animais foram divididos em três grupos. Conseqüentemente, foi aplicada radiação e depois de 24 horas produzida a lesão no ventre da língua. Então foi feita a aplicação tópica da substância. Durante o tratamento, ambos os

produtos mostraram melhora clínica e processo inflamatório visível, havendo uma ligeira superioridade com a vitamina E, tanto no exame físico, quanto no histológico. Com base nos resultados e comparados com outros estudos, foi observado que os antioxidantes testados mostraram potencial regenerativo. Dessa forma, os resultados do estudo sugerem que a vitamina E e o *Aloe vera* contribuíram para reduzir o processo inflamatório e a gravidade das lesões e, favorecer a reparação de tecidos que tiveram lesões induzidas na mucosa a partir da radiação⁴⁰.

Uma revisão da literatura investigando as finalidades antioxidantes, anti-inflamatórias e de cicatrização de feridas com propriedades fitoterápicas sugere que a *Aloe vera* pode ser uma alternativa no tratamento de mucosite oral. Pesquisas futuras podem se basear na utilização da *Aloe vera* como alternativa de prevenção e tratamento da mucosite oral, todavia, estudos adicionais ainda são necessários para incluir estes antioxidantes nos protocolos para a mucosite oral⁴⁰.

o *Camomila (Matricaria chamomilla)*

A Camomila é uma planta medicinal, aromática, nativa da Europa e Norte da África estando presente também em algumas regiões da Ásia e em países da América Latina. No Brasil, sua presença mais intensa se dá nas regiões Sul e Sudeste do país, crescendo espontaneamente^{30,41}. Essa espécie pertence à família *Asteraceae* que contém aproximadamente 1.600 gêneros e 23.000 espécies. Estima-se que tal família abranja cerca de 10% da flora mundial sendo que no Brasil uma boa parte da diversidade desta família pode ser encontrada, possuindo aproximadamente 180 gêneros e 1.900 espécies distribuídas por todo o território nacional⁴².

Estruturalmente, a Camomila pode atingir cerca de 50 a 80 centímetros de altura, apresentando-se ereta, ramificada e sem pelos. A Camomila apresenta folhas intercaladas, bi a tripinatissectas, verde claras, lisas na face ventral e com os segmentos lineares agudos⁴³. Tal planta, que apresenta somente flores femininas (ginomonóicas) apresentam as inflorescências tipo capítulo, assemelhando-se com as de uma margarida. Suas tubulosas flores, situadas no centro, são hermafroditas, simetricamente radiais e de corola amarela. Já as flores marginais, também chamadas de flores liguladas, são ginomonóicas, possuem simetria bilateral (efeito espelho) e de corola branca. Seus frutos são do tipo aquênio, cilíndrico e truncados no ápice³⁰.

A Camomila é uma das várias plantas medicinais utilizadas no mundo devido a suas propriedades antimicrobiana, antioxidante e anti-inflamatória em patologias da cavidade oral¹². Essas propriedades se dão principalmente à alta concentração de terpenos, flavonóides, mucinas,

dentre outros compostos orgânicos presentes em tal espécie⁴⁴, as quais incitam pesquisas para suas atividades terapêuticas para tratamento e prevenção de diversas afecções que atingem o organismo humano, assim como possibilitam seu uso em estudos de prevenção e controle de sequelas em pacientes que estão sob tratamento radioterápico na região de cabeça e pescoço^{12,45}.

Um estudo produzido por Curra⁴⁶ teve como objetivo o efeito clínico e histopatológico da camomila comparado aos corticóides em mucosite em hamsters. Para isso, induziu-se mucosite com o quimioterápico 5-Fluouracil e os 39 hamsters utilizados foram divididos em 3 grupos: Grupo I: sem tratamento (controle); Grupo II: tratamento com camomila; Grupo III: tratamento com corticóide. E todos os grupos foram analisados nos períodos de 0, 5, 10 e 14 dias após indução de mucosite. Cortes histológicos de 3µm foram submetidos à técnica imunistoquímica para detecção das citocinas pró-inflamatórias IL-1β e TNF-α. Como resultados, foi visto que (1) o grupo que foi tratado com corticóide exibiu um quadro clínico mais severo, enquanto que o grupo tratado com camomila exibiu quadro clínico leve de mucosite em todos os períodos experimentais; (2) O grupo tratado com camomila apresentou 12 vezes mais chance de atingir o escore zero (ausência de mucosite) do que o grupo tratado com corticóide; (3) A análise dos escores histopatológicos (grau 0 - ausente; grau 1 - eritematosa; grau 2 - eritematosa e ulcerada; grau 3 - eritematosa e ulcerada; grau 4 - eritematosa e ulcerada) demonstrou que a grupo tratado com camomila exibiu ao longo dos períodos experimentais o menor grau de mucosite em comparação ao controle e ao corticóide, demonstrando assim o potencial anti-inflamatório da Camomila.

Bartolli⁴⁷ estudou o efeito do extrato de camomila 10% e curcumina 2% no reparo de úlceras traumáticas em língua de ratos. Para isso, foi utilizado uma amostra com 39 ratos Wistar distribuídos em três grupos: I – controle; II - extrato de camomila e; III - curcumina. Foi confeccionada uma ulcera de 5 mm na superfície ventral da língua dos ratos. As substâncias fitoterápicas foram aplicadas na forma de gel, duas vezes ao dia, durante cinco dias. Os animais foram eutanasiados sete dias após a confecção das lesões. Como resultados, macroscopicamente, não houve diferença entre os grupos camomila, curcumina e controle quanto à área de ulcera remanescente (P=0.20). Histologicamente, não houve diferença entre os grupos quanto à área de tecido epitelial neoformado (P=0.97) ou quanto a intensidade do infiltrado inflamatório (P=0.72). Por fim, o estudo demonstrou que extrato de camomila 10% e a curcumina 2% não foram capazes de acelerar o reparo de úlceras mecanicamente induzidas na mucosa bucal nem reduziram a intensidade do

infiltrado inflamatório. Tal resultado foi contrário aos achados prévios na literatura. Para o autor, poucos ensaios clínicos controlados foram realizados e estes sugerem um bom potencial cicatrizante e antinociceptivo da camomila e da curcumina em pacientes com mucosite oral, ulceração aftosa recorrente e líquen plano oral. Também foi visto que estudos em modelos animais analisando os efeitos dessas plantas em úlceras traumáticas bucais apresentaram uma redução da fase inflamatória do processo de cicatrização, maior deposição de fibras colágenas e epitelização.

CONCLUSÃO

A mucosite oral é um efeito agudo comumente presente em pacientes submetidos a tratamento para o radioterápico e/ou quimioterápico na região de cabeça e pescoço. A falta de estratégias preventivas e métodos eficazes para o tratamento da mucosite oral tem incitado a busca por alternativas terapêuticas que sejam de boa aceitação, baixo custo e de eficácia comprovada. A presente revisão de literatura revela que o Própolis, a *Aloe vera* e a Camomila podem se tornar importantes métodos alternativos para o tratamento e prevenção da mucosite oral, entretanto, os poucos estudos existentes, principalmente em modelos in vivo, revelam a necessidade de se intensificar a pesquisa nesse assunto.

REFERÊNCIAS

1. Medeiros NJ, Medeiros NF, Santos CC, Parente GV, Carvalho JN. Low-power laser therapy in chemical-induced oral mucositis: a case study. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2013;79(6):792.
2. Carvalho PAG, Jaguar GC, Pellizzon AC, Prado JD, Lopes RN, Alves FA. Evaluation of low-level laser therapy in the prevention and treatment of radiation-induced mucositis: A double-blind randomized study in head and neck cancer patients. *Oral Oncol.* 2011;47(12):1176-81.
3. Gautam AP, Fernandes DJ, Vidyasagar MS, Maiya AG, Vadhiraja BM. Low level helium neon laser therapy for chemoradiotherapy induced oral mucositis in oral cancer patients: A randomized controlled trial. *Oral Oncol.* 2012; 48(9):893-7.
4. Santos RCS, Dias RS, Giordani AJ, Segreto RA, Segreto HRC. Mucosite em pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioquimioterapia. *Rev Esc Enferm USP.* 2011;45(6):1338-44.
5. Lima AG, Villar RC, Junior GC, Antequera R, Gil E, Rosalmeida MC, et al. Oral mucositis prevention by low-level laser therapy in head-and-neck cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy: A phase III randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 82(1):270-75.
6. Marçon SPC, Lima FRG, Souza DM. Emergência médica devido agravamento da mucosite oral durante quimioterapia: relato de caso. *Rev ciên saúde,* 2016;1(1):32-6.
7. Holmes TSV, Santos MGC, Nóbrega DRM, Pereira JV, Gomes DQC, Pereira MSV. Fatores relacionados ao surgimento e gradação da mucosite oral radioinduzida. *Rev Cubana Estomatol,* 2014;51(1):71-9.
8. Menezes AC, Rosmaninho E, Raposo B, Alencar MJS. Abordagem clínica e terapêutica da mucosite oral induzida por radioterapia e quimioterapia em pacientes com câncer. *Rev Bras Odontol.* 2014;71(1):35-8.
9. Santos PSS, Messaggi AC, Mantesso A, Magalhães MHCG. Mucosite oral: perspectivas atuais na prevenção e tratamento. *RGO Porto Alegre.* 2009;57(3):339-344.
10. Mendonça ICG. Propolis as an adjunct to prevention and treatment of radiotherapy-and chemotherapy-induced oral mucositis. *Nurs Palliat Care.* 2016;1(5):97-100.
11. Miranda SS, Queiroz LR, Freitas VS. Prevenção e Tratamento das Mucosites Oraís: Uma Revisão Sistemática. *Rev. Saúde Col UEFS.* 2016; 6(2):66-73.
12. Singh MV, Dias LO, Baldini NLF, Silveira D, Zago R. Desenvolvimento farmacotécnico e avaliação da estabilidade de gel com extrato aquoso de camomila para uso bucal. *Rev. Bras. Farm.,* 2008;89(2):77-9.
13. Bonan PRF, Lopes MA, Alves, FA, Almeida OP. Aspectos clínicos, biológicos, histopatológicos e tratamentos propostos para a mucosite oral induzida por radioterapia: revisão da literatura. *Rev Bras Cancerol,* 2005;51(3):235-42.
14. Vargas AC, Loguercio AP, Witt NM, Da Costa MM, Sá e Silva M, Viana LR. 2004. Atividade antimicrobiana “in vitro” de extrato alcoólico de própolis. *Ciência Rural.* 2004;34: 159-63.
15. Castaldo S, Capasso F. Propolis, an old remedy used in modern medicine. *Fitoterapia.* 2002;73(Suppl 1):S1-6.
16. Da Silva JFM, Souza MC, Matta SR, Andrade MR, Vidal FVN 2006. Correlation analysis between phenolic levels of Brazilian propolis extracts and their antimicrobial and antioxidant activities. *Food Chem.*2013;99(3): 431-35.
17. Hu F, Hepburn HR, Li Y, Chen M, Radloff SE, Daya S. Effects of ethanol and water extracts of propolis (bee glue) on acute inflammatory animal models. *J Ethnopharmacol.* 2005;100(3):276-83.
18. Hayacibara MF, Koo H, Rosalen PL, Duarte S, Franco EM, Bowen WH, Ikegaki M, Cury JA. In vitro and in vivo effects of isolated fractions of Brazilian propolis on caries development. *J Ethnopharmacol.* 2005;101(1-3):110-15.

19. Lima MG. A produção de própolis no Brasil. São João da Boa Vista: São Sebastião Editora e Gráfica; 2006.
20. Simões CC, Araújo DB, Araújo RPC. Estudo in vitro e ex vivo da ação de diferentes concentrações de extratos de própolis frente aos microrganismos presentes na saliva de humanos. *Rev bras farmacogn.* 2008;18(1):84-9.
21. Uzel A, Sorkun K, Onçağ O, Cogülu D, Gençay O, Salih B. Chemical compositions and antimicrobial activities of four different Anatolian propolis samples. *Microbiol Res.* 2005;160(2):189-95.
22. Scazzocchio F, D'Auria FD, Alessandrini D, Pantanella F. Multifactorial aspects of antimicrobial activity of propolis. *Microbiol Res.* 2006;161(4):327-33.
23. Borrelli F, Maffia P, Pinto L, Ianaro A, Russo A, Capasso F, Ialenti A. Phytochemical compounds involved in the anti-inflammatory effect of propolis extract. *Fitoterapia.* 2002; 73(Suppl 1):S53-63.
24. Kosalec I, Pepeljnjak S, Bakmaz M, Vladimir-Knezević S. Flavonoid analysis and antimicrobial activity of commercially available propolis products. *Acta Pharm.* 2005;55(4):423-30.
25. Gregory SR, Piccolo N, Piccolo MT, Piccolo MS, Hegggers JP. Comparison of propolis skin cream to silver sulfadiazine: a naturopathic alternative to antibiotics in treatment of minor burns. *J Altern Complement Med.* 2002;8(1):77-83.
26. AkhavanKarbassi MH, Yazdi MF, Ahadian H, SadrAbad MJ. Randomized DoubleBlind PlaceboControlled Trial of Propolis for Oral Mucositis in Patients Receiving Chemotherapy for Head and Neck Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17(7):3611-14.
27. Ahn MR, Kumazawa S, Hamasaka T, Bang KS, Nakayama T. Antioxidant activity and constituents of propolis collected in various areas of Korea. *J Agric Food Chem.* 2004;52(24):7286-92.
28. Pereira IF, Noronha VRAS, Naves MD, Amaral TMP, Santos VR. Neoplasias malignas em região de cabeça e pescoço: perfil dos pacientes atendidos na UFMG. *Rev Cubana Estomatol.* 2016;53(4):35-42.
29. Noronha VRAS. Gel de própolis mucoadesivo versus solução de cloridrato de benzidamina na prevenção da mucosite oral em pacientes irradiados em região de cabeça e pescoço. ensaio clínico, cego randomizado - Fase II [tese]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Odontologia; 2015.
30. Lorenzi H, Matos FJA. Plantas medicinais no Brasil – nativas e exóticas. 2.ed. Nova Odessa: Instituto Plantarum; 2008. 244p.
31. WHO, World Health Organization. WHO Monographs on selected medicinal plants, vol. 1. Geneva: WHO Publications. 1999.
32. Surjushe A, Vasani R, Sable DG. Aloe vera: A short review. *Indian J Dermatol.* 2008;53(4):163-66.
33. Cunha AP. Farmacognosia e Fotoquímica. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 2005.
34. Freitas VS, Rodrigues RAF, Gaspi FOG. Propriedades farmacológicas da Aloe vera (L.) Burm. f. *Rev Bras Pl Med.* 2014;16(2):299-307.
35. Das S, Mishra B, Gill K, Ashraf MS, Singh AK, Sinha M, Sharma S, Xess I, Dalal K, Singh TP, Dey S. Isolation and characterization of novel protein with anti-fungal and anti-inflammatory properties from Aloe vera leaf gel. *Int J Biol Macromol.* 2011;48(1):38-43.
36. Nair GR, Naidu GS, Jain S, Nagi R, Makkad RS, Jha A. Clinical Effectiveness of Aloe Vera in the Management of Oral Mucosal Diseases- A Systematic Review. *J Clin Diagn Res.* 2016; 10(8):ZE01-7.
37. Ahmadi A. Potential prevention: Aloe vera mouthwash may reduce radiation-induced oral mucositis in head and neck cancer patients. *Chin J Integr Med.* 2012;18(8):635-40.
38. Su CK, Mehta V, Ravikumar L, Shah R, Pinto H, Halpern J, Koong A, Goffinet D, Le QT. Phase II double-blind randomized study comparing oral aloe vera versus placebo to prevent radiation-related mucositis in patients with head-and-neck neoplasms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 60(1):171-77.
39. Puataweepong P, Dhanachai M, Dangprasert S, Sithatani C, Sawangsilp T, Narkwong L, Puttikaran P, Intragumtornchai T. The efficacy of oral aloe vera juice for radiation induced mucositis in head and neck cancer patients: a double-blind placebo-controlled study. *Asian Biomed.* 2009;3(4):375-82.
40. de Freitas Cuba L, Braga Filho A, Cherubini K, Salum FG, Figueiredo MA. Topical application of Aloe vera and vitamin E on induced ulcers on the tongue of rats subjected to radiation: clinical and histological evaluation. *Support Care Cancer.* 2016;24(6):2557-64.
41. Corrêa Júnior C, Scheffer MC. As plantas medicinais, aromáticas e condimentares e a agricultura familiar. *Horticultura Brasileira.* 2014; 32(3):376.
42. Roque N, Bautista H. Asteraceae: caracterização e morfologia floral. Salvador: Editora UFBA; 2008.
43. Corrêa Júnior C et al. O cultivo de camomila [*Chamomilla recutita* (L.) Rauschert]. Curitiba: Emater, 2008.
44. Buono-Core GE, Vanessa Nuñez M, Lucero A, Vargas M R, Jullian C. Structural elucidation of bioactive principles in floral extracts of german chamomille (*Matricaria recutita* L.). *J. Chil. Chem. Soc.,* 56, N° 1 (2011)
45. BRASIL, ANVISA. Agência Nacional de

- Vigilância Sanitária. Consulta Pública nº 111, de 11 de dezembro de 2015. Resolução da Diretoria Colegiada -RDC nº 29 da Anvisa, de 21 de julho de 2015, publicada no DOU de 23 de julho de 2015, tendo em vista disposto nos incisos III, do art. 2º, III e IV, do art. 7º da Lei nº 9.782, de 1999, o art. 35 do Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, o Programa de Melhoria do Processo de Regulamentação da Agência, instituído por meio da Portaria nº 422, de 16 de abril de 2008.
46. Curra M. Efeito de diferentes terapias na patobiologia da mucosite quimioinduzida por 5-fluouracil em hamster [monografia]. Porto Alegre; Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRS); 2014.
47. Bartolli JQ. Efeito da aplicação tópica do extrato de camomila e da curcumina em úlceras traumáticas em língua de ratos análise clínica e histológica [dissertação]. Porto Alegre: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS; 2018.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

AUTOR PARA CORRESPONDÊNCIA

Nívia Maria Lima Gomes

Rua Cônego Florentino, nº 35, Centro,
58695-000. Desterro-PB, Brasil
Telefone: (83) 98759-0124
E-mail: nilvialima1@hotmail.com

Submetido em 19/08/2018

Aceito em 04/10/2018