



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



João Pedro Carvalho dos Santos

Fitoterapia como alternativa a métodos tradicionais de tratamento da mucosite oral: revisão de literatura

Araraquara

2023



UNESP - Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Odontologia de Araraquara



João Pedro Carvalho dos Santos

Fitoterapia como alternativa a métodos tradicionais de tratamento da mucosite oral: revisão de literatura

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Odontologia da Faculdade de Odontologia de Araraquara, da Universidade Estadual Paulista, para a obtenção do grau de Cirurgião-dentista.

Orientadora: Profa. Dra. Elaine Maria Sgavioli Massucato

Araraquara

2023

S237f

Santos, João Pedro Carvalho dos

Fitoterapia como alternativa a métodos tradicionais de tratamento da mucosite oral: revisão de literatura / João Pedro Carvalho dos Santos. -- Araraquara, 2023

50 p. : il.

Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado - Odontologia)
- Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia, Araraquara

Orientadora: Elaine Maria Sgavioli Massucato

1. Estomatite. 2. Fitoterapia. 3. Protocolos antineoplásicos. I.
Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de Odontologia, Araraquara. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

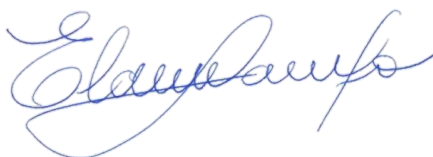
**UNESP - Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Odontologia de Araraquara**

João Pedro Carvalho dos Santos

**Fitoterapia como alternativa a métodos tradicionais de tratamento da mucosite
oral: revisão de literatura**

Orientadora: Profa. Dra. Elaine Maria Sgavioli Massucato

Assinatura Orientadora:



Assinatura Aluno:



Araraquara, 28 de fevereiro de 2023.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais Antônio e Sandra, por acreditarem em mim e por fazer possível toda essa trajetória. Espero algum dia poder retribuir tudo o que fizeram e fazem por mim. Amarei-os eternamente.

À minha avó Aparecida que, com suas orações me protege mesmo estando longe e à minha avó Theodulina que, infelizmente, não pôde me ver formado, mas desde 2019 segue intercedendo por mim de outros planos.

A Deus, por estar sempre olhando por mim e me guiando pelos melhores caminhos.

À minha orientadora, Elaine, por despertar em mim o encanto pela estomatologia e por todo amor, delicadeza e paciência ao ensinar.

Às amizades que construí na faculdade, Beatriz, Caio, Giovana, Giovani, Gustavo, Isadora, Joana, Kamilla e, em especial, à minha dupla Bárbara. Todos foram essenciais para o meu crescimento e desenvolvimento pessoal e profissional. Obrigado por tornarem essa jornada mais agradável.

Às amizades que mantive em São José do Rio Preto, em especial às minhas amigas Júlia e Tainá. Saber que tinha alguém para contar, mesmo que de longe, foi fundamental.

Por último, mas não menos importante, à Bateria Cavernosa, a família da música que me acolheu e tornou os meus dias mais leves e divertidos.

“‘Quem eu sou’ me estaciona. ‘Quem eu posso ser’ me mantém em movimento. A vida é o que acontece entre os nossos planos.”

Rita von Hunty*

*von Hunty R. Rita von Hunty | #Provoca | 25/01/2022 [entrevista a Marcelo Tas na internet]. YouTube 25 jan 2022. [acesso em 03 dez 2022]. Disponível em: https://www.youtube.com/watch?v=Sru_iq_6ybg

Santos JPC. Fitoterapia como alternativa a métodos tradicionais de tratamento da mucosite oral: revisão de literatura [Trabalho de Conclusão de Curso – Graduação em Odontologia]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2023.

RESUMO

Neoplasias malignas têm origem na replicação celular descontrolada em alguma parte do organismo. São doenças graves e requerem detecção e tratamento precoce para um bom prognóstico. O tratamento antineoplásico, seja por quimioterapia ou radioterapia de cabeça e pescoço, é responsável por inúmeros efeitos colaterais aos pacientes, dentre eles a mucosite oral. Essa afecção causa muita dor e é originada por danos gerados pela radiação ionizante ou por quimioterápicos às células basais do epitélio, desencadeando um processo inflamatório no tecido conjuntivo subjacente, com liberação de citocinas e outros mediadores inflamatórios. É caracterizada por eritema e/ou ulcerações generalizadas em mucosa oral, podendo se estender para a orofaringe. A fitoterapia vem sendo pesquisada há muitos anos como uma possível modalidade terapêutica no tratamento dessa condição. Datado desde as primeiras civilizações, o uso de plantas medicinais no tratamento de doenças ainda é muito realizado nos dias de hoje, e cada vez mais pesquisas são feitas nesse campo. Ademais, é estimulado pela facilidade de acesso, menor risco de efeitos colaterais e em razão da busca por estilos de vida mais saudáveis. Para o controle da mucosite oral, medicamentos com efeito anti-inflamatório, analgésico, antimicrobiano e/ou cicatrizante podem ser utilizados. Um fitofármaco que apresente algum desses efeitos é bom candidato para uso no tratamento desse efeito colateral de algumas terapias oncológicas. Já se identificam na literatura muitas plantas medicinais que podem ser aplicadas como recurso terapêutico para a mucosite oral, mas ela ainda carece de estudos que mostrem o real potencial desse tipo desse recurso para esse fim. Portanto, este estudo tem o objetivo de apresentar uma revisão de literatura sobre alguns fitoterápicos que já foram e são estudados para uso na prevenção e tratamento dos efeitos colaterais do tratamento oncológico, especificamente na mucosite oral.

Palavras – chave: Estomatite. Fitoterapia. Protocolos antineoplásicos.

Santos JPC. Phytotherapy as an alternative to traditional methods of oral mucositis treatment: literature review [Trabalho de Conclusão de Curso – Graduação em Odontologia]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2023.

ABSTRACT

Malignant neoplasms originate from uncontrolled cell replication in some part of the body. These are serious diseases and require early detection and treatment for a good prognosis. Antineoplastic treatment, whether by chemotherapy or head and neck radiotherapy, is responsible for several side effects to patients, including oral mucositis. This condition causes a lot of pain and occurs by damage caused by ionizing radiation or chemotherapeutic agents to the basal cells of the epithelium, triggering an inflammatory process in the underlying connective tissue, with the release of cytokines and other inflammatory mediators. It is characterized by erythema and/or generalized ulcerations in the oral mucosa, which can be extended to the oropharynx. Phytotherapy has been researched for many years as a possible therapeutic modality in the treatment of this condition. Dated on the first civilizations, the use of medicinal plants in the treatment of diseases is still very common today, and more and more research is being done in this field. In addition, it is encouraged by the ease of access, lower risk of side effects and the search for healthier lifestyles. To control oral mucositis, drugs with anti-inflammatory, analgesic, antimicrobial and/or healing effects can be used. A phytopharmaceutical that has any of these effects is a good candidate for use in the treatment of this side effect of some oncological therapies. Many medicinal plants that can be applied as a therapeutic resource for oral mucositis are already identified in the literature, but there is still a lack of studies that show the real potential of this type of resource for this purpose. Therefore, this study aims to present a literature review on some herbal medicines that have been and are being studied for use in the prevention and treatment of side effects of cancer treatment, specifically in oral mucositis.

Keywords: Stomatitis. Phytotherapy. Antineoplastic protocols.

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO | 08 |
| 2 PROPOSIÇÃO | 10 |
| 3 REVISÃO DA LITERATURA | 11 |
| 3.1 O Câncer e o Tratamento Oncológico | 11 |
| 3.2 Complicações do Tratamento Oncológico..... | 14 |
| 3.3 Prevenção e Tratamentos da Mucosite Oral | 18 |
| 3.4 Os Princípios da Fitoterapia..... | 21 |
| 3.5 Fitoterapia na Odontologia..... | 23 |
| 3.6 Fitoterapia no Tratamento da Mucosite Oral | 25 |
| 3.6.1 Alcaçuz..... | 26 |
| 3.6.2 Aloe vera | 27 |
| 3.6.3 Aroeira..... | 29 |
| 3.6.4 Calêndula | 30 |
| 3.6.5 Camomila | 32 |
| 3.6.6 Cravo-da-Índia | 34 |
| 3.6.7 Cúrcuma..... | 35 |
| 3.6.8 Gengibre..... | 37 |
| 3.6.9 Hortelã-pimenta | 38 |
| 3.6.10 Verbena | 39 |
| 4 DISCUSSÃO | 41 |
| 5 CONCLUSÃO | 43 |
| REFERÊNCIAS..... | 44 |

1 INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença grave caracterizada pela proliferação celular de forma desordenada. Se não diagnosticado e tratado precocemente, pode evoluir de forma irreversível e levar o paciente ao óbito. Esse descontrole é originado por mutações no código genético, que alteram todo o processo de replicação celular. As mutações, se não reparadas por processos celulares intrínsecos, se perpetuam, dando origem a neoplasias¹. As alterações genéticas podem ser influenciadas por fatores hereditários, por hábitos deletérios como o etilismo, tabagismo e exposição à radiação ultravioleta ou devido a infecções por patógenos como o papiloma vírus humano (HPV)².

O tratamento oncológico, seja por meio de cirurgia ou por outra forma terapêutica, é causa de muito sofrimento aos pacientes. De forma geral, os principais tratamentos antineoplásicos não cirúrgicos são a quimioterapia e a radioterapia. Atualmente, alternativas mais modernas já vêm sendo pesquisadas e utilizadas, como a imunoterapia (Oliveira³ em consulta a trabalhos da área). Entretanto, todos os tratamentos são responsáveis por inúmeros efeitos colaterais, como diarreia, náusea, vômito, dermatite, xerostomia e osteorradiocrose, essa última como causa da radioterapia de cabeça e pescoço, especificamente (Rodrigues e Martin⁴ embasados pela literatura e National Cancer Institute citado por Newbold e Harrington⁵). Um dos efeitos indesejados e que mais causa sofrimento, de forma aguda, é a mucosite oral. Ela é causada devido a danos da radiação ionizante da radioterapia de cabeça e pescoço ou pelo uso de quimioterápicos citotóxicos. As células da camada basal do epitélio e do tecido conjuntivo são as mais afetadas, e se desencadeia um processo inflamatório intenso. Clinicamente, essa condição se apresenta em forma de eritema, por atrofia do epitélio, em estágios iniciais, e pode evoluir para ulcerações generalizadas em mucosa oral, podendo se estender para toda a orofaringe. Nos estágios mais avançados, muitas vezes é necessário a paralisação do tratamento antineoplásico e a alimentação parenteral, pela dor intensa ao se alimentar e deglutir (Epstein et al.⁶, Sonis e Treister⁷ e Sonis⁸, embasados por estudos sobre o tema).

A fitoterapia, hoje considerada uma forma alternativa de tratamento a problemas de saúde, já era utilizada desde os primórdios das civilizações e, com o passar das gerações, se consolidou como medicina tradicional. Essa, nos dias de

hoje, é de suma importância para a pesquisa de novos fitofármacos, sendo que atualmente, a terapia com produtos de origem natural é muito buscada por apresentar menos efeitos colaterais, por ser mais acessível e devido à maior valorização de hábitos saudáveis (Eubank et al.⁹, embasados pela literatura da área).

A prevenção e/ou tratamento da mucosite oral é realizada por meio de fármacos com efeito anti-inflamatório, analgésico, antibacteriano, antifúngico, antiviral e/ou cicatrizante. Medicamentos fitoterápicos que apresentem algum desses efeitos também podem ser utilizados no controle dessa condição. Algumas plantas já são empregadas para esse fim, como a camomila e a calêndula, contudo ainda são necessários mais estudos clínicos sólidos que demonstrem o real potencial da fitoterapia como intervenção terapêutica para esse efeito colateral do tratamento antineoplásico (Epstein et al.⁶ e Eubank et al.⁹ após consultarem estudos sobre o tema).

2 PROPOSIÇÃO

O objetivo desse trabalho é realizar uma revisão de literatura acerca dos fármacos fitoterápicos utilizados e com potencial para utilização na prevenção e tratamento dos efeitos colaterais de alguns tratamentos oncológicos, principalmente da mucosite oral.

3 REVISÃO DA LITERATURA

O câncer é uma doença que afeta muitos indivíduos e alguns de seus tratamentos, muitas vezes, causam efeitos colaterais deletérios que exigem intervenções tanto na prevenção, quanto na terapêutica.

3.1 O Câncer e o Tratamento Oncológico

Mutações no código genético durante o processo de replicação celular são as principais responsáveis pelo desenvolvimento de neoplasias malignas. A ocorrência dessas mutações pode ser superada por simples apoptoses ou pelo reparo dos genes alterados por meio de genes supressores de tumores. Entretanto, quando nenhum desses mecanismos ocorre, a alteração genética se perpetua, dando início a um processo neoplásico¹.

Após anos de pesquisa e observação, hoje estão bem definidos os fatores diretamente ligados a uma maior chance de mutações celulares. Além da hereditariedade, os chamados carcinógenos mostram-se muito influentes no processo da oncogênese. Os carcinógenos são agrupados em três grandes grupos: físicos, químicos e biológicos. Os principais representantes de cada grupo, e mais relacionados à odontologia, estão listados a seguir²:

Quadro 1 - Principais carcinógenos e sua relação com a odontologia

| | | |
|------------|--|---|
| Físicos | Radiação ionizante | Relacionada à exposição ocupacional |
| | Radiação ultravioleta | Desenvolvimento de cânceres de pele (na odontologia: queilite actínica) |
| Químicos | Tabaco | Relacionado ao câncer de cabeça e pescoço e pulmonares |
| | Álcool | Desenvolvimento de câncer de cabeça e pescoço e hepático |
| | Agrotóxicos | Relação com câncer de cabeça e pescoço e outros |
| Biológicos | Papilomavírus humano (HPV) | Desenvolvimento de câncer de cabeça e pescoço e de colo de útero |
| | Vírus Epstein-Barr | Associado ao linfoma de Burkitt |
| | Vírus da imunodeficiência humana (HIV) | Relacionado ao sarcoma de Kaposi |

Fonte: Elaboração própria com dados extraídos do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva².

Dentre esses carcinógenos, a associação entre álcool e tabaco eleva consideravelmente o risco de desenvolvimento de câncer de cabeça e pescoço, quando comparado a esses fatores isolados².

A principal diferenciação que se faz entre as neoplasias diz respeito à sua benignidade ou malignidade, e o que define essa característica são um conjunto de fatores, dentre eles: o grau de diferenciação celular, a velocidade de progressão, o poder de invasão tecidual, os limites da massa neoplásica e a presença de metástases (Brasileiro Filho citado por Juvenale¹⁰).

Devido ao baixo grau de diferenciação celular, os tumores malignos tendem a ter um crescimento mais acelerado, se expandindo com maior velocidade e invasividade que tumores benignos. Para determinar o nível de progressão, acometimento de linfonodos e presença ou não de metástases à distância, se faz o estadiamento das neoplasias, que é essencial para o diagnóstico, prognóstico e para definir a melhor estratégia de tratamento (Brasileiro Filho citado por Juvenale¹⁰).

De maior relevância, os cânceres de cabeça e pescoço são os principais na área da odontologia. Normalmente, esses processos neoplásicos têm início nas

células escamosas do epitélio das mucosas, dando origem a um carcinoma espinocelular, mas também podem afetar as células do epitélio glandular, dando origem a um adenocarcinoma, por exemplo, entre outros. Podem acometer a cavidade oral, faringe, laringe, seios paranasais ou glândulas salivares. Na cavidade oral, mais especificamente, a principal neoplasia é o carcinoma espinocelular, mas também pode haver a formação de carcinoma adenoide cístico, carcinoma mucoepidermóide (originado nas glândulas salivares), linfomas (de origem hematológica, assim como as leucemias), entre outros¹¹.

Por mais que o tratamento oncológico não seja realizado por um cirurgião-dentista, o impacto dessas neoplasias e de seu tratamento devem ser manejados por um odontólogo, desde a prevenção até a conduta para seu controle. O tratamento local desse grupo de neoplasias pode ser feito por meio de radioterapia e, infelizmente, essa modalidade oferece riscos de efeitos adversos, leves a graves, na região de cabeça e pescoço, devido à incidência dessa radiação ionizante.

Assim como os cânceres de cabeça e pescoço, as neoplasias malignas que acometem outras partes do corpo, como o câncer de mama e os cânceres hematológicos (leucemia, linfoma, mieloma múltiplo), podem ser tratadas por meio de quimioterapia. Da mesma forma que o tratamento local por radiação ionizante (radioterapia), o tratamento com quimioterápicos também gera efeitos adversos graves, inclusive em região orofacial, necessitando intervenção do cirurgião-dentista. O Instituto Nacional do Câncer¹² (INCA) explica que os efeitos adversos dos quimioterápicos se devem pela inespecificidade desses fármacos, que atuam sobre células com maior atividade de divisão celular, característica das células tumorais, mas não exclusiva delas.

Atualmente, os principais tratamentos oncológicos utilizados são a quimioterapia e a radioterapia. Ambos os tratamentos podem ser feitos de forma adjuvante, curativa ou paliativa. Os fármacos quimioterápicos são classificados de acordo com seu mecanismo de ação e podem ser ciclo-específicos ou inespecíficos (atuar em células que se encontram em divisão celular ou não). Alguns dos principais medicamentos e seus respectivos mecanismos de ação são: metotrexato e 5-fluorouracil (antimetabólitos ciclo-específicos), ciclofosfamida e cisplatina (alquilantes ciclo-inespecíficos), vincristina e docetaxel (inibidores mitóticos ciclo-específicos), doxorubicina e mitoxantrona (antibióticos antitumorais ciclo-inespecíficos) (Bonassa e Gato citados por Rodrigues e Martin⁴).

Com mais de um século de história, hoje, a radioterapia já é um tratamento evoluído e consolidado (Stenbeck e Die citados por Hanriot e Rodrigues¹³). O mecanismo de ação se baseia nos danos que a radiação ionizante causa ao material genético das células, impossibilitando sua replicação, quanto maior a quantidade de radiação aplicada. Também como ocorre na quimioterapia, esse é um tratamento inespecífico, afetando também as células normais da área irradiada, por mais que essas tenham maior capacidade de reparo das estruturas do DNA. A radioterapia é dividida em dois grandes grupos: externa – quando a fonte de radiação vem de fora do corpo – e interna – quando a fonte de radiação é implantada em uma área próxima ao tumor. Dentro de cada grupo há diferentes tipos de abordagem, como a radioterapia conformada tridimensional (externa) e a braquiterapia (interna)¹³.

Alternativas mais modernas para o tratamento oncológico vêm surgindo, e entre elas estão os modificadores da resposta biológica, denominada imunoterapia. Oliveira³, ao consultar a literatura da área, citam substâncias como citocinas, anticorpos monoclonais e vacinas, as quais provocam alterações no sistema imunológico, facilitando o combate das células tumorais pelo próprio organismo. São alternativas com menores efeitos colaterais, mas que ainda exigem muitos estudos para a ampliação da sua utilização.

Quando o tratamento curativo não mais é indicado, pela extensão do tumor e/ou outros fatores, o tratamento paliativo ganha destaque, onde se utilizam medidas que visam o bem-estar do paciente até seu último segundo de vida. Ações que desprendem esforço de uma equipe multidisciplinar, incluindo o cirurgião-dentista, e que fazem a diferença no restante de vida dos enfermos. A redução da dor e do desconforto, possibilitando uma alimentação digna e uma boa noite de sono são alguns dos objetivos do tratamento paliativo. (Haugen et al. citado por Vall e Costa¹⁴).

3.2 Complicações do Tratamento Oncológico

Reações adversas e complicações indesejadas podem ocorrer durante o tratamento de diversas doenças, e no tratamento oncológico essa também é uma realidade. Os diferentes tipos de abordagem do câncer originam diferentes efeitos colaterais, entretanto alguns destes são comuns em mais de um tipo de tratamento.

Devido à circulação sistêmica dos fármacos quimioterápicos, nesse tipo de tratamento, os efeitos adversos podem se manifestar em diversos locais e de diversas formas. Rodrigues e Martin⁴, após consultarem a literatura da área, explicam que eles ocorrem pela inespecificidade dos fármacos, que atingem, também, as células saudáveis, além das tumorais, principalmente as que se encontram em acelerado metabolismo. De acordo com a classe farmacológica, as complicações podem variar, mas, de forma geral, os efeitos colaterais mais comuns são: mielodepressão, mucosite no trato gastrointestinal, diarreia, náuseas, vômitos, neuro, nefro ou cardiotoxicidade e alopecia.

No tratamento radioterápico, as complicações ocorrem de forma local, onde se incide a radiação ionizante, e têm características variáveis de acordo com a dose incidida e o tempo de tratamento. Podem variar de náuseas, vômitos e cólicas nas radiações abdominais, mucosite oral, xerostomia/hipossalivação, perda do paladar e osteorradiocrose dos maxilares em irradiação de cabeça e pescoço (National Cancer Institute citado por Newbold e Harrington⁵), até esofagite, fadiga e tosse nas irradiações torácicas e sintomas urinários em irradiação pélvica. Em todos os locais de irradiação, o efeito adverso mais comum é a radiodermite, que ocorre por alteração no metabolismo das células da derme e epiderme, alterando o processo de reparo, gerando lesões. A longo prazo, há risco de infertilidade em pacientes irradiados na pelve, cardiotoxicidade e risco de segunda neoplasia (Suit et al. citado por Hanriot e Rodrigues¹³).

Na área odontológica, algumas das complicações do tratamento oncológico de maior impacto para o paciente são a osteorradiocrose dos maxilares, a xerostomia/hipossalivação e a mucosite oral. A primeira ocorre a longo prazo, explicam Spijkervet e Vissink¹⁵ e Epstein et al.⁶ após consultarem a bibliografia da área, e se dá por mudanças no metabolismo ósseo – aumento no número de osteoclastos (são menos sensíveis à radiação do que os osteoblastos) e diminuição da vascularização óssea – levando a uma maior atividade lítica e um menor potencial de reparo sob qualquer tipo de agressão ao tecido. Pode ocorrer de forma espontânea ou desencadeada por trauma (cirurgias, por exemplo), afeta mais comumente a mandíbula, devido à já inerente menor vascularização desta estrutura, e é de difícil tratamento.

A xerostomia/hipossalivação, além de afetar a qualidade de vida do paciente, dificultando a fala e a mastigação, pode ser um agravante de outras condições como

a mucosite, pois favorece o trauma na mucosa, pela falta de lubrificação, e a infecção por patógenos oportunistas. Ela pode ser caracterizada apenas pela sensação de boca seca (xerostomia) ou por alterações qualitativas/quantitativas da saliva (hipossalivação). Sua ocorrência se dá, entre outros fatores, por danos às estruturas das glândulas salivares devido à radiação ionizante ou por efeitos farmacológicos sobre o sistema nervoso autônomo, que regula a salivação (Epstein et al.⁶ e Davies¹⁶, baseando-se em estudos do campo).

A mucosite oral é descrita como uma das complicações agudas mais dolorosas do tratamento oncológico. A depender do seu estágio, a alimentação pode ser prejudicada a ponto de impedir a continuidade do tratamento. Epstein et al.⁶, Sonis e Treister⁷ e Sonis⁸, embasados por trabalhos da área, explicam que a mucosite ocorre por danos celulares causados pela radiação ionizante ou pelas drogas administradas aos pacientes e tem início nas células da camada basal do epitélio. A agressão às células envolve a formação de espécies reativas de oxigênio e danos à estrutura do DNA, aumento da liberação de citocinas pró-inflamatórias, entre outros fatores, que levam ao aumento da permeabilidade vascular, danos teciduais e à apoptose. A sintomatologia só é relatada a partir de danos ao epitélio visíveis clinicamente, caracterizados pela formação de ulcerações. A quebra da barreira epitelial favorece a infecção por patógenos oportunistas, por isso as lesões de mucosite podem ser associadas a outras condições, como a candidose pseudomembranosa, por exemplo.

Histologicamente, o ciclo da mucosite é dividido em 5 fases:

1. Inicial, estresse oxidativo e espécies reativas de oxigênio;
2. Regulação positiva de mediadores inflamatórios;
3. Sinalização/amplificação por meio de citocinas pró-inflamatórias;
4. Ulceração e inflamação, exposição à flora bacteriana e;
5. Reparo.

Somente a partir da fase 4 é que surgem manifestações clínicas da condição e essas, por sua vez, são divididas em estágios, para auxiliar no diagnóstico, pesquisa e tratamento (Epstein et al.⁶, Sonis citado por Sonis e Treister⁷ e Sonis⁸).

Várias instituições fizeram suas próprias escalas de estágios da mucosite, sejam elas baseadas em aspectos clínicos ou aspectos funcionais/sintomáticos do paciente. Uma das escalas mais utilizadas, a da Organização Mundial da Saúde (OMS)¹⁷, mescla os dois aspectos, e divide a mucosite oral em 5 estágios (de 0 a 4):

0. Nenhum sinal ou sintoma;
1. Edema ou eritema, dor leve ou úlceras indolores;
2. Eritema, dor, úlceras, dieta sólida;
3. Eritema, dor, úlceras, apenas dieta líquida ou pastosa;
4. Eritema, dor, úlceras, incapacidade de se alimentar.

Devido às repetidas irradiações no tratamento radioterápico, as células sofrem de forma intermitente, portanto, umas iniciam o ciclo da mucosite antes que as outras, sendo possível observar no paciente as várias fases presentes. Já na mucosite causada pela quimioterapia, o processo se apresenta de forma mais linear e uniforme (Posner e Haddad citados por Epstein et al.⁶). Epstein et al.⁶, Sonis e Treister⁷ e Shankar et al.¹⁸, após revisarem a literatura do assunto, mostraram que o tratamento com dose padrão de quimioterápicos apresenta menor risco ao desenvolvimento de mucosite (<50%) quando comparado à irradiação de cabeça e pescoço (>50%). Já em pacientes recebendo altas doses de quimioterápicos, como os pacientes em preparo para transplante de medula óssea, as chances de desenvolver mucosite podem subir para 70%.

De forma geral, no tratamento com quimioterápicos, as lesões de mucosite tendem a surgir em uma média de 7 dias após o início da medicação, e levam em média duas semanas para o total reparo. Já nos pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço, a mucosite tem início clínico aproximado na 2ª semana de tratamento, e seu reparo completo ocorre a partir de 4 semanas da última dose de radiação, explicam Epstein et al.⁶ e Sonis e Treister⁷ embasados pela bibliografia da área. As lesões ulceradas tendem a aparecer apenas em mucosa não queratinizada, como a mucosa jugal, laterais e ventre de língua e palato mole. Lesões em mucosa queratinizada como palato duro, dorso de língua e gengiva são incomuns e podem ter outras origens, como as infecciosas^{7, 18, 19}.

Por mais que a mucosite seja um efeito adverso local, presente apenas na cavidade oral (ou em outras porções do trato gastrointestinal), a liberação de mediadores inflamatórios pode afetar o paciente sistemicamente⁶. O prejuízo causado à qualidade de vida, os riscos à saúde sistêmica e à continuidade do tratamento oncológico justificam a importância de estratégias de prevenção e controle desse efeito adverso.

3.3 Prevenção e Tratamentos da Mucosite Oral

As alternativas para a prevenção e tratamento da mucosite oral podem atuar em 3 diferentes componentes do ciclo de desenvolvimento dessa condição. São eles:

1. Interferir na distribuição/excreção de quimioterápicos pela mucosa;
2. Alterar o potencial de proliferação epitelial (capacidade de reparo) da mucosa e;
3. Impedir a infecção dos sítios ulcerados/inflamados²⁰.

Além disso, tratamentos paliativos são bem-vindos para mitigar a dor aguda causada por essa complicação.

Uma estratégia primordial e trivial não só para a prevenção da mucosite, mas também de outras complicações do tratamento oncológico, é a adequação do meio bucal. Procedimentos como raspagem e alisamento radicular, visando controlar a doença periodontal, que é um fator de risco para o agravamento da mucosite²⁰. Além disso, a remoção de fatores traumáticos, como coroas fraturadas/afiadas, próteses quebradas/mal adaptadas ou peças ortodônticas, contribuindo para o não agravamento das condições orais. Ainda, o tratamento de lesões de cárie e a higiene oral como um todo, visando diminuir a patogenicidade da microbiota bucal e a possível colonização das lesões de mucosite, explicam Epstein et al.⁶, Shankar et al.¹⁸ e Sonis²¹ amparados pela literatura da área.

A educação do paciente deve ser associada a esse processo, fazendo-o consciente da importância da manutenção da higiene com uso de fio dental e escovação diários. O aconselhamento dietético também é importante, para que o paciente evite alimentos muito condimentados, ácidos ou picantes, duros ou muito secos, pois causam mais desconforto ao quadro da mucosite. A consistência da alimentação deve ser a mais confortável possível. Caso o paciente esteja impossibilitado de realizar a higiene oral ou decidir sua dieta, uma equipe multidisciplinar deve fazê-lo corretamente por ele (Keefe et al. citado por Sonis²¹)²¹,²².

Ainda como estratégia de prevenção, a crioterapia é utilizada em alguns protocolos, a depender do tipo de tratamento oncológico que o paciente esteja recebendo. Ela é indicada para uso durante a aplicação em *bolus* de quimioterápicos de rápida metabolização, como o 5-fluorouracil, melfalano e edatrexato. A

vasoconstrição causada pelo gelo impede a chegada dos fármacos na mucosa oral. O paciente deve permanecer com gelo na boca 30 minutos antes, até algumas horas depois de finalizada a aplicação da medicação (Epstein et al.⁶, Sonis e Treister⁷ e Shankar et al.¹⁸ consultarem a literatura da área).

Um fármaco utilizado de forma preventiva, especificamente em pacientes em preparo para transplante de medula óssea é a palifermina. Sonis e Treister⁷, Shankar et al.¹⁸ e Sonis²¹, embasados por estudos do tópico, explicam que o medicamento é um fator de crescimento de queratinócitos e reduz a incidência e duração da mucosite oral, entre outros fatores, pela estimulação da regeneração tecidual. A palifermina deve ser administrada por via intravenosa em 6 doses, 1 por dia: 3 antes do início do condicionamento (com altas doses de quimioterapia com ou sem radioterapia associada) e as outras 3 a partir do dia do transplante.

Epstein et al.⁶, Sonis e Treister⁷ e Shankar et al.¹⁸, ao revisarem a literatura da área, também apresentaram a laserterapia de baixa potência como método de prevenção e tratamento da mucosite oral induzida por quimio ou radioterapia. A fotobiomodulação, como também é chamada, apresenta efeito anti-inflamatório e analgésico, auxiliando tanto no reparo tecidual, quanto no controle da dor, reduzindo a necessidade de analgesia farmacológica sistêmica, explicam He et al.²³ e Oberoi et al.²⁴, após consultarem trabalhos sobre a laserterapia de baixa potência.

Outra estratégia para prevenção da mucosite é o uso do Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos e Macrófagos (GM-CSF). Shankar et al.¹⁸, Mantovani et al.²⁵ e Chiapelli²⁶, embasados pela literatura da área, explicam que o mecanismo de ação da substância ainda é incerto e a melhora no quadro de mucosite pode ser justificada pela redução da neutropenia, causada pelo tratamento oncológico, devolvendo competência ao sistema imunológico para lidar com as infecções nos leitos das lesões, ou por um possível estímulo direto do fator à regeneração da mucosa. Contudo, sua utilização é indicada apenas para pacientes em transplante de medula óssea, sob altas doses de quimioterapia (associada ou não à radioterapia).

O cloridrato de benzidamina é um anti-inflamatório não-esteroidal, capaz de reduzir a produção de citocinas pró-inflamatórias, apresenta efeito analgésico e anestésico local (Nicolatou-Galitis et al.²⁷ após consultar a literatura da área) e seu uso por via bucal, por meio de colutórios, é recomendado por vários estudos para a prevenção e tratamento da mucosite oral causada por radioterapia de cabeça e

pescoço (Epstein et al.⁶, Sonis e Treister⁷, Shankar et al.¹⁸, Sonis²¹, Chiappelli²⁶ e Nicolatou²⁷ embasados por trabalhos sobre o tema). Baseado em um dos efeitos da benzidamina, o uso de anestésicos locais, como a lidocaína, para maior conforto do paciente, principalmente no momento das refeições, também pode ser indicado, segundo Epstein et al.⁶, Sonis²¹ e Chiappelli²⁶, em consulta a estudos da área.

Uma classe de fármacos também utilizada no manejo da mucosite oral é a dos bioadesivos²¹. Muitas vezes utilizados em formulações com analgésicos e antimicrobianos, eles formam uma camada sobre as lesões, protegendo a mucosa de traumas externos e amenizando a dor do paciente. O sucralfato é um dos exemplos desse tipo de fármaco, entretanto é uma medicação de alto custo (Duncan e Grant citados por Chiappelli²⁶).

Ainda com falta de evidências sólidas, alguns trabalhos citam o uso de outros compostos para o controle da mucosite oral, como a amifostina, fosfato de cálcio, cloridrato de iseganan, alopurinol e pilocarpina (Epstein et al.⁶, Sonis e Treister⁷, Shankar et al.¹⁸, Pico, Avila-Garavito e Naccache²⁰ e Sonis²¹, após consultarem trabalhos sobre o tema).

A fitoterapia também pode ser utilizada na prevenção e tratamento da mucosite. Após consultarem a literatura da área, Epstein et al.⁶ e Eubank et al.⁹ citam plantas com potencial anti-inflamatório, antibacteriano, antifúngico, antioxidante, entre outros, como a camomila, aloe vera, calêndula, cúrcuma e outras mais, que vêm sendo estudadas e utilizadas no controle da mucosite oral. Além do extrato das plantas, formulações farmacêuticas com combinação delas, como o Traumeel S, já são empregadas (Epstein et al.⁶ e Kassab et al.²⁸ em consulta a trabalhos sobre o tema).

Alternativamente aos tratamentos já consolidados, a pesquisa na fitoterapia vem colaborando para o aumento do arsenal de estratégias terapêuticas, contando com plantas de efeitos benéficos já comprovados. Eubank et al.⁹, embasados pela literatura da área, justificam a busca por essas alternativas pelo custo mais acessível, pelo baixo risco de efeitos adversos e pela valorização de hábitos saudáveis.

3.4 Os Princípios da Fitoterapia

Desde os primórdios da civilização, a busca pela cura de doenças estimulou a criação de medicamentos e, devido ao fácil acesso, as plantas sempre foram utilizadas com esse fim. Através dos anos, essa prática se consolidou como medicina tradicional e essa, até os dias atuais, serve de guia para inúmeras pesquisas na área da fitoterapia.

O Brasil apresenta condições ideais para o uso e pesquisa da fitoterapia, devido à sua vasta biodiversidade, contando com aproximadamente um terço das plantas existentes no mundo (Klein, Longhini, Bruschi e Mello citados por Cechinel Filho e Zanchett²⁹). Entretanto, Cechinel Filho e Zanchett²⁹, ao consultarem a literatura da área, constataram que apenas 5 a 10% da flora brasileira é avaliada em pesquisas científicas.

Essa é uma área que merece maior investimento, já que, segundo Newman e Cragg, citados por Cechinel Filho e Zanchett³⁰, aproximadamente 70% dos fármacos descobertos de 1981 a 2010 estão relacionados a produtos de origem natural, direta ou indiretamente. Além disso, segundo dados do Ministério da Saúde³¹, de 2013 a 2015 a busca por tratamentos com fitoterápicos no SUS aumentou em 161%, e segue crescendo devido a alguns fatores como o menor custo, efeitos colaterais reduzidos e a valorização dos produtos naturais e hábitos saudáveis³⁰. Ainda, o custo para a pesquisa e produção dos fitoterápicos chega a ser de 10 a 100 vezes menor quando comparado aos medicamentos alopáticos²⁹.

O uso dos produtos fornecidos pela natureza pode ser feito de diversas maneiras: desde sua forma *in natura*, até complexas preparações farmacológicas. O processo de industrialização de uma planta medicinal para a obtenção de um medicamento, segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)³², caracteriza a fitoterapia. Por ser feito em condições industriais, a segurança do processo é garantida na padronização das proporções utilizadas e na manutenção da assepsia. Essa garantia é importante, por exemplo, devido à variabilidade na quantidade/qualidade dos princípios ativos por consequência de fatores ambientais, climáticos, de crescimento ou externos às plantas (Cechinel Filho citado por Cechinel Filho e Zanchett³³).

Os princípios ativos presentes nas plantas medicinais são chamados de fitofármacos³⁴. Entretanto, nem sempre um princípio ativo possui efeito biológico

satisfatório ou desejado, o que não impede o seu uso. Cechinel Filho e Zanchett³³, baseados na literatura da área, explicam que, nesse caso, os fitofármacos são utilizados como protótipos para o desenvolvimento de novos fármacos. A partir de modificações estruturais, laboratorialmente se chega a compostos análogos ou derivados com efeito terapêutico mais significativo. Como exemplo, pode-se citar o salbutamol e o salmeterol, medicamentos para tratamento e prevenção de crises asmáticas, que são derivados ou análogos da efedrina, substância de origem natural. Além disso, os fitofármacos nem sempre são utilizados de forma isolada nas preparações, muitas vezes são agregados a outros a fim de associar os efeitos farmacológicos.

São três as principais classes de princípios ativos no universo da fitoterapia: flavonóides, alcalóides e terpenos. Além dessas, outras classes também têm seu papel, como os polifenóis, proantocianidinas e esteróides^{33, 35}. Cada classe é marcada por características estruturais em comum, apresentam métodos de obtenção diferentes e os mais variados efeitos farmacológicos³³.

Alguns exemplos citados por Cechinel Filho e Zanchet³³, ao consultarem a literatura da área, incluem a quercetina, uma das principais representantes dos flavonóides, presente em vários alimentos e sementes, com efeito antioxidante, anti-inflamatório, antimicrobiano, antiviral, antirradical livre, gastroprotetivo, anticâncer, antidiabético, entre outros. Citam também a papaverina, originada da papoila-dormideria, como um alcalóide que serviu de protótipo para a obtenção da sildenafil, muito utilizada no tratamento da disfunção erétil por sua ação na vasculatura. Como um dos representantes dos terpenos, os autores mencionam o alfa-humuleno (encontrado na erva baleeira), o principal princípio ativo do Acheflan, que é o fitoterápico mais comercializado no Brasil, por seus efeitos analgésicos e anti-inflamatórios reconhecidos.

Um dos principais efeitos das plantas medicinais – e de grande valia no controle da mucosite oral – é o anti-inflamatório. De forma geral, os fitofármacos, isolados ou em compostos, são capazes de suprimir a produção/liberação de mediadores pró-inflamatórios como prostaglandinas, leucotrienos e interleucinas (1, 2 e 6) e, ao mesmo tempo, estimular a produção e liberação de fatores anti-inflamatórios, como as interleucinas 4, 10 e 13, entre outros, levando a uma homeostasia no processo inflamatório³⁵.

Em toda a área da saúde a fitoterapia se faz presente como prática integrativa e complementar, e na odontologia não seria diferente. Desde 2008, o Conselho Federal de Odontologia (CFO)³⁶ regulamentou a atuação do cirurgião-dentista como fitoterapeuta, mas não apenas fitoterapeutas se utilizam das plantas medicinais como forma de tratamento. Na prática odontológica, por exemplo, há vários produtos de origem natural amplamente utilizados, como o próprio Acheflan citado anteriormente.

3.5 Fitoterapia na Odontologia

Na odontologia, o uso de produtos de origem natural já é consolidado há vários anos. Na endodontia, por exemplo, faz-se o uso de óleo de laranja e eucaliptol para dissolução de materiais obturadores. Outro produto também muito utilizado é o eugenol, para fins de proteção pulpar e como cimento obturador, devido às suas propriedades anti-inflamatória e antioxidante, e é uma substância encontrada em plantas como o cravo-da-Índia e a canela, explicam Barboza, Bezerra Filho e Silva et al.³⁷, em consulta à trabalhos sobre o composto. Além disso, Ciuman³⁸, embasado pela literatura da área, cita cremes à base de erva-cidreira, como o LomaHerpan, para profilaxia e tratamento de lesões causadas pelo herpes vírus. O próprio Acheflan, citado no tópico anterior, é receitado no tratamento das dores musculares causadas pelas disfunções temporomandibulares, graças aos seus efeitos analgésicos e anti-inflamatórios, como esclarecem Cechinel Filho e Zanchett³³, após pesquisas em trabalhos da área.

Além dos produtos já em uso na prática odontológica, a busca por alternativas naturais vem crescendo, sendo que pesquisas nas áreas de maior demanda na odontologia já alcançaram alguns resultados significativos.

A cárie, por exemplo, é uma doença multifatorial que pode ser prevenida por substâncias de origem natural. Moghadam et al.³⁹ e Groppo et al.⁴⁰, embasados pela literatura da área, explicam que a maioria das plantas testadas para esse fim apresentam efeito antimicrobiano, principalmente contra o *Streptococcus mutans*, a principal bactéria envolvida no desenvolvimento das lesões de cárie. Alguns dos extratos já testados clinicamente foram o de alcaçuz, *Camellia sinensis* e *Coffea arabica* – essa última se mostrou tão eficaz quanto a clorexidina na redução do número de *S. mutans*, pela alta concentração de ácido clorogênico, além de não

apresentar efeitos colaterais (Yadav et al. citados por Moghadam et al.³⁹ e Ferrazzano et al. citados por Varoni et al.⁴¹).

Diferentes efeitos benéficos na prevenção da cárie dentária foram demonstrados por outras plantas. A *Stevia rebaudiana*, que já é utilizada como adoçante na culinária, se mostrou capaz de reduzir a acidificação da placa bacteriana, que é um fator de risco à cárie (Siraj et al. citados por Moghadam et al.³⁹). O uso de *Zanthoxylum zanthoxyloides* levou a uma maior concentração de fluoreto na cavidade oral, colaborando para a prevenção da atividade cariogênica (Emeke et al. citados por Moghadam et al.³⁹). A camomila, já consolidada em seus potenciais fitoterápicos, colabora para a redução da hipossalivação, atuando na prevenção da cárie, já que a saliva funciona como um fator de proteção (Morales-Bozo et al. citados por Moghadam et al.³⁹).

Os compostos naturais são testados, também, no controle das doenças periodontais. Ainda com resultados incertos, os principais efeitos buscados nesses estudos são o anti-inflamatório e o antimicrobiano – principalmente contra *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum* e *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, algumas das causadoras das periodontopatias. Produtos à base de *Camellia sinensis*, cranberry, *Anacardium occidentale* – ou cajueiro – e *Scrophularia striata* já foram testados e são capazes de reduzir profundidade e sangramento à sondagem, aumentar o pH salivar e diminuir o índice de placa, melhorando as condições periodontais (Moghadam et al.³⁹ e Varoni et al.⁴¹ após consultarem estudos sobre o tema).

Sabe-se que a cavidade oral é colonizada por microrganismos dos mais variados tipos. Entre eles estão os fungos que, assim como os outros, em situações de desequilíbrio microbiano ou imunossupressão, podem agir de forma oportunista, instalando doenças. O fungo mais representativo dessa condição é a *Candida albicans*, que dá origem à diferentes tipos de candidose. A fitoterapia ainda carece de ensaios clínicos nessa área, mas Ghorbani et al., citado por Moghadam et al.³⁹, testaram a *Camellia sinensis* e concluíram que ela é capaz de reduzir as lesões de estomatite e o número de colônias de *C. albicans*, da mesma forma que a nistatina, um antifúngico muito prescrito para o tratamento dessa condição. Além desta, Taheri et al.⁴², em consulta a trabalhos da área, citam o uso de produtos à base de aloe vera e de alecrim no controle da candida.

Assim como no tratamento das estomatites, na terapia endodôntica também faltam ensaios clínicos que demonstrem o potencial da fitoterapia para esse fim. Nessa área, o efeito antimicrobiano das plantas é essencial, principalmente para o controle do *Enterococcus faecalis*, a principal bactéria envolvida nas infecções pulpares. A Triphala, um composto natural de diversas plantas, foi testada e se mostrou um eficiente irrigante dos canais radiculares, com boa capacidade quelante, por ser rica em ácido cítrico (Moghadam et al.³⁹ em consulta à literatura sobre o tema). Groppo et al.⁴⁰, após pesquisas em trabalhos da área, também mostram o uso de *Arctium lappa* como irrigante endodôntico.

Além das áreas e patologias já citadas, Moghadam et al.³⁹, embasados por trabalhos da área, mostram que os produtos naturais são testados em diversas outras situações, como na cicatrização de feridas da mucosa oral, regeneração óssea, halitose, terapias pulpares, condições algicas e neoplasias. A mucosite oral envolve alguns desses aspectos e requer tratamento, que pode ser feito por meio da fitoterapia, como vêm demonstrando a literatura e como será abordado no próximo tópico.

3.6 Fitoterapia no Tratamento da Mucosite Oral

Por mais antigo que seja o uso de plantas no tratamento dos problemas de saúde, quando se trata de mucosite oral ainda faltam ensaios clínicos (considerados padrão-ouro na análise de novas intervenções terapêuticas) que mostrem o real potencial desse tipo de terapia alternativa (Buentzel, Bauer e Buentzel⁴³ e Vieira et al. citados por Eubank et al.⁹).

Os estudos já existentes testam extratos de plantas isoladas, composto de duas ou mais plantas ou produtos à base de plantas, produzidos industrialmente e de fácil acesso à população, como explicam Eubank et al.⁹ após revisão sistemática em trabalhos da área.

Como base em tudo que foi abordado anteriormente, para ser pesquisado ou utilizado no tratamento da mucosite oral, um fitofármaco deve apresentar ao menos um dos seguintes efeitos: anti-inflamatório, analgésico, anestésico local, antifúngico, antibacteriano, antioxidante ou cicatrizante.

Nesse trabalho, informações sobre algumas plantas pesquisadas e utilizadas no tratamento dessa complicação do tratamento oncológico serão reunidas. São

elas: alcaçuz, aloe vera, aroeira, calêndula, camomila, cravo-da-Índia, cúrcuma, gengibre, hortelã-pimenta e verbena.

3.6.1 Alcaçuz

De nome científico *Glycyrrhiza glabra*, também conhecido por licorice ou regaliz, o alcaçuz é muito presente nas medicinas tradicionais chinesa e japonesa. A planta é utilizada desde o tratamento de problemas gástricos até alterações hormonais, explicam Ferreira et al.⁴⁴ em consulta a trabalhos sobre a planta.

Os óleos essenciais extraídos da raiz do alcaçuz apresentam inúmeros compostos com efeito medicinal, como os flavonoides e outros componentes voláteis. Os principais representantes que atuam no controle da mucosite oral são o glicirrizinato dipotássio, a glicirrizina e o ácido glicirretínico. Os efeitos dessas substâncias ocorrem na inibição de enzimas, citocinas e mediadores inflamatórios, como a fosfolipase A2, histamina, leucotrienos, prostaglandinas e interleucinas. De forma geral, os compostos dessa planta atuam como anti-inflamatórios, antimicrobianos e antivirais (Ferreira et al.⁴⁴ embasados por estudos da área).

Pakravan et al. (citados por Ferreira et al.⁴⁴), em um ensaio clínico randomizado controlado, de apenas 6 pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço, testaram um bioadesivo à base de alcaçuz. Como resultado, o grupo que utilizou o bioadesivo à base da planta mostrou menor severidade de mucosite oral e um menor nível de dor quando comparado ao grupo que utilizou o bioadesivo placebo.

Em um ensaio clínico duplo cego conduzido por Najafi et al.⁴⁵, 19 pacientes submetidos a radioterapia de cabeça e pescoço realizaram bochechos 2 vezes ao dia com 20mL de um extrato hidroalcolólico de alcaçuz à 50%. Já no grupo controle, 18 pacientes realizaram bochechos 2 vezes ao dia com 20mL de água com corante alimentício marrom. O experimento foi feito por 14 dias, a partir da primeira sessão de radioterapia. Os resultados obtidos revelaram que o extrato de alcaçuz se sobressaiu ao placebo, mostrando redução da mucosite oral – no tamanho das lesões e no grau de irritação (mensurado por escala visual analógica).

Um outro ensaio clínico randomizado duplo-cego, de Ghalayani et al.⁴⁶, comparou o uso de bioadesivos à base de triancinolona acetona e à base de regaliz no tratamento das lesões de mucosite oral. Ao total, 60 pacientes submetidos

à radioterapia de cabeça e pescoço participaram do teste, 30 em cada grupo (triancinolona e regaliz). O bioadesivo começou a ser aplicado a partir do diagnóstico de estágio 2 ou 3 de mucosite oral (escala OMS), 4 vezes ao dia. As aplicações foram feitas por 4 semanas (ou 5, caso a remissão das lesões não tenha sido completa em 4 semanas). Ao final do ensaio, os sintomas foram mensurados por escala visual analógica e o grau de mucosite oral foi medido pela escala da OMS. Os autores concluíram que não houve diferenças significativas entre os grupos.

Essa planta também foi testada em casos de mucosite oral causada por quimioterapia. Em um ensaio clínico randomizado duplo-cego realizado por Sattari et al. (citados por Ferreira et al.⁴⁴), 36 pacientes com câncer de cólon submetidos à quimioterapia realizaram bochechos 3 vezes ao dia com 10mL de extrato de raiz de licorice à 5%. Outros 36 pacientes nas mesmas condições, no grupo controle, realizaram bochecho 3 vezes ao dia com 10mL de uma solução contendo alumínio, magnésio, difenidramina, pó de nistatina e 2% de lidocaína. Os bochechos se iniciaram no primeiro dia de quimioterapia e foram realizados por 1 semana. Entretanto, não foram observadas diferenças na incidência e severidade da mucosite oral entre os grupos.

Nos últimos dois estudos citados, devido à ausência de grupo placebo, não foi possível determinar superioridade ou inferioridade das terapias testadas comparadas à não-intervenção.

3.6.2 Aloe vera

Popularmente conhecida como babosa, o nome científico dessa planta também é muito difundido: *Aloe vera*. Os produtos da babosa são extraídos do caldo espesso presente no interior de suas folhas em forma de lança. Ferreira et al.⁴⁴, embasados por trabalhos sobre a planta, esclarecem que ela já é empregada há milênios para o tratamento de várias condições de saúde como úlceras orais, psoríase e queimaduras. Suas principais propriedades são analgésica, anti-inflamatória, antifúngica e cicatrizante.

Ferreira et al.⁴⁴, após consultarem a literatura da área, citam alguns representantes de compostos químicos encontrados nessa espécie, como a isorabaicromona e a aloesina. A presença de vários polissacarídeos como a

manose, arabinose e glicose fornece outro grande potencial ao extrato de *Aloe vera*, muito útil no tratamento da mucosite oral: o hidratante.

Tais compostos agem no organismo de diversas formas, como na inibição da COX-2, inibindo a cadeia do ácido araquidônico (e conseqüentemente a inflamação), na redução do número de moléculas de adesão leucocitária e de citocinas inflamatórias como o TNF- α . Além disso, promovem melhora na oxigenação de feridas, eliminação de radicais livres, aumento da formação de colágeno e inibição da atividade de metaloproteinases e colagenases, auxiliando no processo de cicatrização (Ferreira et al.⁴⁴, com base em estudos do tema).

Em um ensaio clínico randomizado controlado realizado por Alkhouli et al.⁴⁷, 22 crianças com leucemia linfóide aguda, submetidas à quimioterapia, testaram duas soluções para prevenção e controle da mucosite oral. Metade delas testou um extrato de aloe vera a 70% e a outra metade uma solução de bicarbonato de sódio a 5% (controle). Os produtos eram aplicados com auxílio de um palito com uma esponja presa à ponta, duas vezes ao dia, iniciando 3 dias antes da administração dos quimioterápicos. Após os testes, os autores concluíram que o uso do extrato da babosa adiou o início da mucosite oral em uma média de duas semanas, e a severidade das lesões nesse grupo foi menor.

Karbasizade et al.⁴⁸, em um ensaio clínico randomizado duplo-cego, avaliou o efeito da babosa em 120 pacientes com câncer de estômago ou intestino recebendo tratamento com 5-fluorouracil. Os pacientes foram divididos em 3 grupos: 40 receberam uma solução de aloe vera a 94,5% e comprimidos placebo, 40 receberam comprimidos de atorvastatina 10mg e uma solução placebo e os outros 40 receberam soluções e comprimidos placebo. Os comprimidos foram administrados diariamente, assim como os bochechos, até duas semanas após as sessões de quimioterapia. Como resultado, observou-se ausência de diferença estatística entre os pacientes tratados com atorvastatina e os tratados com placebo. Já no grupo aloe vera, os resultados foram bem melhores. Nesse grupo, não houve casos de mucosite oral grau 3 ou 4 (escala da OMS), ao contrário dos outros.

No estudo de Mansouri et al. (citado por Ferreira et al.⁴⁴), um ensaio clínico randomizado controlado, 64 pacientes com leucemia mieloide ou linfóide aguda recebendo quimioterapia testaram soluções para bochecho. No grupo teste, os pacientes bochecharam 5mL de uma solução de aloe vera por 2 minutos, 3 vezes ao dia, por 2 semanas. O grupo controle realizou o mesmo procedimento, mas com

uma solução já recomendada por instituições de hematologia (soro fisiológico, nistatina e clorexidina). Ao final do estudo, percebeu-se que os resultados significativos se deram entre o 3º e o 14º dia, período no qual a dor e a severidade da mucosite oral foi estatisticamente menor no grupo tratado com o extrato de babosa, comparado ao grupo controle.

Estudos testando a babosa na mucosite oral causada por radiação de cabeça e pescoço também foram conduzidos. Sahebamee et al.⁴⁹, realizaram um ensaio clínico controlado, randomizado e triplo-cego com 26 pacientes com câncer de cabeça e pescoço e submetidos à radioterapia nessa região. Metade desses pacientes receberam uma solução pura de aloe vera, e a outra metade uma solução de benzidamina a 0,15% (controle). Os dois grupos foram instruídos a realizarem bochechos com 5mL das soluções 3 vezes ao dia, iniciando no primeiro dia da terapia com radiação, até o final do tratamento. Os resultados não mostraram diferença estatística entre os grupos, portanto os dois produtos testados se mostraram similares no controle da mucosite oral. Esse estudo não apresentou grupo placebo, logo não foi possível verificar a eficiência de ambos os produtos frente à não-intervenção.

Em outro estudo com pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço, os resultados foram menos animadores. Su et al.⁵⁰, realizaram um ensaio clínico randomizado duplo-cego de fase II com 58 pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos a tratamento com radioterapia na região. 28 pacientes receberam uma solução de aloe vera a 94,5% e os outros 30 uma solução placebo à base de água. Todos foram instruídos a realizarem bochecho e engolirem 20mL das respectivas soluções 4 vezes ao dia, a partir do primeiro dia da radioterapia até o final do tratamento. Ao final do ensaio, por mais que o grupo teste tenha mostrado ligeira diferença no nível de dor, saúde geral e severidade da mucosite oral quando comparado ao grupo placebo, essa não foi estatisticamente significativa, sendo assim, não houve real superioridade da aloe vera comparada à solução placebo.

3.6.3 Aroeira

Nativa da América do Sul e de nome científico *Schinus terebinthifolius*, a aroeira, ou aroeira-vermelha, é muito estudada com relação às suas propriedades terapêuticas. Os componentes químicos com potencial terapêutico podem ser

extraídos dos frutos, cascas, folhas ou raízes, como explicam Maia et al.⁵¹ em consulta à literatura sobre a espécie.

As propriedades antimicrobianas da aroeira, inclusive contra a *Candida albicans*⁵², se dão pela presença de compostos como o ácido hidroximasticadienóico e o ácido terebinthifólico. Outros componentes como o ácido ferúlico e a quercetina são responsáveis pelos efeitos antioxidantes da planta. Alguns taninos e flavonóides presentes na espécie conferem a ela propriedades antiinflamatória, pela inibição da síntese de fosfolipase A2 e de outras citocinas, e cicatrizante (Maia et al.⁵¹ após pesquisas em trabalhos da área).

Em um único estudo piloto encontrado na literatura, um ensaio clínico controlado, randomizado e duplo-cego, Silva et al.⁵³ testaram uma pomada à base de aroeira a 30% no tratamento das lesões de mucosite oral. Doze pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia nessa região, associada ou não à quimioterapia, foram incluídos no estudo. Os pacientes foram divididos igualmente em dois grupos, teste e controle, e realizaram aplicação das pomadas, à base de aroeira e placebo, 3 vezes ao dia. O resultado desse ensaio mostrou que a pomada à base da planta não trouxe benefícios para a regressão das lesões de mucosite oral ou para o controle da dor associada.

3.6.4 Calêndula

A calêndula, também conhecida por margarida, é chamada cientificamente de *Calendula officinalis*. Das folhas e flores dessa planta se extraem inúmeros componentes com propriedades medicinais como triterpenos, flavonoides, ácido oleanólico, taninos, carotenoides e aminoácidos, explicam Ferreira et al.⁴⁴ embasados pela literatura da área.

Há séculos, extratos da planta são utilizados para vários fins, como no tratamento de herpes, feridas e cicatrizes, dermatites por radiação e como antiespasmódico. Seu uso no tratamento dessas condições é possível graças a seus efeitos antimicrobianos, antioxidantes e anti-inflamatórios. Os compostos da margarida atuam estimulando a proliferação de fibroblastos, inibindo a COX-2, macrófagos e outras enzimas como as lipoxigenases (Ferreira et al.⁴⁴ em consulta a trabalhos sobre o tema).

No trabalho de Babae et al.⁵⁴, um ensaio clínico controlado randomizado, foi testado um colutório à base de calêndula, numa concentração de 2%, para o controle da mucosite oral. Trinta e oito pacientes com câncer de cabeça e pescoço, submetidos à radioterapia na mesma região, associada ou não à quimioterapia foram instruídos a realizarem bochechos diários (2 vezes ao dia), a partir do primeiro dia de radioterapia, com 5mL das soluções – calêndula e placebo – a depender se faziam parte do grupo teste ou controle. Ao final do estudo, os autores concluíram que o extrato de calêndula foi capaz de diminuir a severidade das lesões de mucosite oral, comparado à solução placebo, mas não foi capaz de prevenir o surgimento das lesões.

Um estudo em ratos realizado por Tanideh et al. (citado por Ferreira et al.⁴⁴) testou um gel à base de calêndula em diferentes concentrações para o tratamento da mucosite oral induzida pela administração de 5-fluorouracil. Após o surgimento das lesões, os géis foram aplicados uma vez ao dia por 5 dias. Após esse período, as lesões foram avaliadas micro e macroscopicamente e, nos grupos em que se utilizou o gel à base de margarida, a severidade das lesões foi consideravelmente menor quando comparado com os grupos placebo e controle.

Em um outro estudo, Marucci et al.⁵⁵, testaram uma mistura de agentes naturais para a prevenção da mucosite oral (Faringel). Nessa mistura, além de própolis, aloe vera, camomila e mel, havia um extrato de calêndula. Nesse ensaio clínico randomizado duplo-cego, 104 pacientes com câncer de cabeça e pescoço, passando por radioterapia na região, com ou sem quimioterapia associada, foram submetidos ao teste. Cinquenta e um pacientes receberam placebo como tratamento para a mucosite oral e 53 foram tratados com Faringel. Os pacientes foram instruídos a iniciarem os bochechos com 7mL de suas respectivas soluções antes de darem início ao tratamento radioterápico. Os bochechos eram realizados 4 vezes ao dia durante a semana e 3 vezes ao dia durante os fins de semana. Como conclusão do estudo, os autores declararam que não houve diferença estatística entre os resultados observados nos dois grupos. Portanto, a solução de agentes naturais não foi eficaz na prevenção/tratamento da mucosite oral nesses pacientes.

3.6.5 Camomila

De nome científico *Matricaria recutita*, a camomila é uma das principais representantes das plantas medicinais. Suas flores de pétalas brancas e miolo amarelo apresentam propriedades anti-inflamatória, antibacteriana e antifúngica. O extrato dessa planta é muito utilizado para tratar afecções de pele e mucosa, já que acelera o processo de cicatrização de feridas (Ferreira et al.⁴⁴ em consulta à literatura da área).

Ferreira et al.⁴⁴, embasados por estudos sobre a flor, explicam que os principais componentes responsáveis pelos efeitos terapêuticos da camomila são o camazuleno, o α -bisabolol e flavonoides – como a apigenina-7-glicosídeo. Dentre outros fatores, esses compostos atuam na inibição da produção de citocinas inflamatórias como a COX-2 e a interleucina 6.

Em um ensaio clínico controlado, randomizado de fase II, Braga et al.⁵⁶ testaram colutórios à base de camomila em diferentes concentrações para o tratamento de mucosite oral em pacientes passando por transplante de medula óssea. Os 40 pacientes envolvidos no estudo foram divididos em 4 grupos, com 10 pacientes em cada: controle (cuidados orais básicos) e extrato de camomila nas concentrações de 0,5%, 1% e 2%. Os pacientes foram instruídos a realizarem bochechos 2 vezes ao dia com 10mL da solução, a partir do primeiro dia do condicionamento para o transplante, até que a mucosa oral estivesse totalmente reestabelecida. Ao final do ensaio, os autores concluíram que a concentração de 1% de camomila foi a que conferiu melhores resultados, com incidência, severidade e duração das lesões de mucosite oral menores que nos outros grupos.

Elhadad et al.⁵⁷, testaram um gel à base de camomila (3%) no tratamento da mucosite oral. Quarenta e cinco pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à quimioterapia foram incluídos no estudo. Eles foram divididos em 3 grupos: tratamento convencional (gel antifúngico + spray anti-inflamatório e anestésico), gel de camomila e o último associava o gel à base de planta com o tratamento convencional. Os pacientes foram instruídos a aplicarem as medicações 3 vezes ao dia, iniciando no dia anterior à sessão de quimioterapia e mantendo o protocolo pelas 3 semanas seguintes. Como resultado geral, não houve diferenças significativas na performance dos grupos. Durante a última semana do teste, o grupo camomila mostrou um nível de dor ligeiramente menor que os outros grupos, mas a

diferença não foi estatisticamente significativa. Nesse estudo, não houve grupo placebo, portanto não foi possível inferir a superioridade terapêutica da camomila frente à não-intervenção. Concluiu-se, apenas, que a planta tem as mesmas capacidades terapêuticas que o tratamento sintomático convencional testado como controle.

Um outro ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, realizado por Ardakani et al.⁵⁸, testaram um colutório à base de camomila e hortelã-pimenta no controle da mucosite oral induzida por altas doses de quimioterapia durante o preparo para transplante de medula óssea. De 60 pacientes incluídos no estudo, 33 receberam uma solução placebo e 27 a solução composta das duas plantas. Os pacientes receberam as soluções uma semana antes do transplante e foram orientados a realizarem bochechos 3 vezes ao dia, até a remissão completa das lesões de mucosite. Ao final do estudo, notou-se redução significativa na duração e severidade da mucosite oral no grupo que utilizou o colutório à base de plantas, além da redução da dor, sensação de boca seca e disfagia.

Em um estudo piloto, dos Reis et al. (citados por Ferreira et al.⁴⁴) testaram crioterapia com extrato de camomila à 2,5%. Trinta e oito pacientes com câncer de estômago ou intestino, submetidos à quimioterapia participaram do estudo: 20 deles foram orientados a colocarem uma pedra de gelo de camomila na boca 5 minutos antes de iniciar a infusão quimioterápica, e permanecer com o gelo em boca por pelo menos 30 minutos. Os outros 18 fizeram o mesmo protocolo, mas com gelo comum. Esse processo foi repetido por 5 dias, durante as infusões de quimioterápico. Finalizados os testes, observou-se que os pacientes que realizaram a crioterapia com o extrato de camomila não apresentaram ulcerações e tiveram um menor grau de dor, diferente do grupo controle.

Em um último estudo, um ensaio clínico randomizado duplo-cego de Shabanloei et al. (citado por Ferreira et al.⁴⁴), testou-se colutórios à base de alopurinol (5mg/mL) e à base de camomila (8g/50mL) no tratamento da mucosite oral desenvolvida por quimioterapia. Os pacientes realizaram bochechos 4 vezes ao dia, por 16 dias a partir do início da quimioterapia (o grupo controle realizou o mesmo protocolo com solução salina). Concluiu-se que as soluções de alopurinol e camomila foram capazes de reduzir a severidade e a dor das lesões de mucosite oral quando comparado à solução salina.

3.6.6 Cravo-da-Índia

O *Syzygium aromaticum*, conhecido popularmente por cravo-da-Índia, é uma especiaria muito utilizada na culinária e para fins terapêuticos. Historicamente, os registros de seu primeiro uso foram feitos na China, diferente do país que carrega em seu nome, como explica Valente⁵⁹ em consulta à literatura sobre a especiaria. Ele também cita que o cravo é empregado no tratamento de condições gástricas como a irritação e a indigestão.

Mais da metade da composição química desse condimento (60-80%) é representada pelo eugenol. Esse composto é a base de vários materiais utilizados na odontologia, como cimentos obturadores e cimentadores. De forma geral, pode-se dizer que o cravo-da-Índia apresenta características antimicrobianas, anti-inflamatórias, analgésicas e cicatrizantes (Valente⁵⁹, baseado em trabalhos da área).

Estudos como o de Mansourian et al.⁶⁰ testaram o poder antifúngico do cravo-da-Índia. Testes foram feitos com um extrato da planta a 0,1g/mL, e essa concentração se mostrou tão eficaz quanto a nistatina na inibição do crescimento de culturas de *Candida albicans*. Outros trabalhos mostraram o efeito antimicrobiano tanto contra a candida como contra a formação de biofilme multiespécie da microbiota oral⁶¹. O efeito anti-inflamatório e cicatrizante de cremes à base da planta foi testado *in vivo* e se mostrou capaz de reduzir o infiltrado inflamatório, além de gerar uma fibroplasia na ferida⁵⁹.

Em um único estudo preliminar randomizado duplo-cego encontrado, 14 pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia nessa região testaram uma solução à base de cravo-da-Índia e outras plantas para o controle da mucosite oral. Além do extrato de cravo, na solução estavam presentes extratos das seguintes plantas: *Schisandra chinensis*, *Glycyrrhiza glabra*, *Melissa officinalis* e *Herba menthae*. Os pacientes foram orientados a realizarem bochechos 4 vezes ao dia com 10mL das soluções (teste e placebo), iniciando no primeiro dia de radioterapia, até 2 semanas após finalizadas as sessões. Todavia, por mais que o curso da mucosite oral no grupo teste tenha sido ligeiramente menor, os resultados obtidos não mostraram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos (Kong et al.⁶²).

3.6.7 Cúrcuma

Também conhecida por açafrão, a cúrcuma (de nome científico *Curcuma longa*) é uma raiz com aparência similar ao gengibre, mas de cor interna totalmente diferente. O amarelo, tão intenso que beira o laranja, faz a planta ser muito utilizada como corante. Além disso, Ferreira et al.⁴⁴, em revisão à literatura da área, cita que a cúrcuma está muito presente na culinária e em medicinas tradicionais, como a asiática, sendo empregada no tratamento de condições como depressão, estresse, infecções e problemas dermatológicos.

A raiz tem em sua composição polifenóis, sesquiterpenos, diterpenos, triterpenoides, dentre outros compostos. O principal representante dos polifenóis é a curcumina. Essa, por sua vez, exerce papéis como o estímulo à liberação de TGF- β -1, que estimula a produção de fibronectina e colágeno pelos fibroblastos, auxiliando na cicatrização. Ademais, estimula a expressão de enzimas antioxidantes como a catalase e a glutatona e diminui os níveis de peroxidação lipídica. Com isso, a cúrcuma apresenta potenciais antioxidantes, anti-inflamatórios, antimicrobianos e cicatrizantes (Ferreira et al.⁴⁴ embasados por estudos sobre a raiz).

Um estudo testou o efeito de um colutório à base de açafrão no controle da mucosite oral. Nesse ensaio clínico randomizado e controlado, Thomas et al.⁶³ selecionaram 92 pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia nessa região. Quarenta e seis desses pacientes foram alocados no grupo que testou a solução à base de açafrão e os outros 46, alocados no grupo controle, utilizaram uma solução de benzidamina. Ao fim do estudo, os autores puderam perceber que a severidade da mucosite oral no grupo que utilizou a solução à base da raiz foi significativamente menor quando comparada à do grupo que utilizou a solução de benzidamina.

Patil et al. (citados por Ferreira et al.⁴⁴), realizaram um estudo piloto com 20 pacientes recebendo radioterapia de cabeça e pescoço associada à quimioterapia. Metade deles foi orientada a realizar bochechos com uma solução de curcumina à 0,004% diluída, 3 vezes ao dia por 20 dias. Os outros 10 pacientes, no grupo controle, seguiram o mesmo protocolo, mas com uma solução de clorexidina à 0,2% diluída. Ao final do teste, os autores perceberam que a cicatrização das lesões de mucosite no grupo que utilizou a solução à base de curcumina foi mais rápida que no grupo que utilizou o colutório à base de clorexidina.

Em um ensaio clínico randomizado duplo-cego, Delavarian et al. (citados por Ferreira et al.⁴⁴) testaram o poder de uma cápsula de curcumina no tratamento da mucosite oral induzida por radioterapia de cabeça e pescoço. Trinta e dois pacientes foram divididos em grupos teste, que receberam uma cápsula de curcumina (80mg) – SinaCurcumin – por dia, e controle, que receberam um comprimido placebo ao dia. Todos os pacientes tomaram as medicações durante o curso da radioterapia. Como conclusão, os autores notaram que no grupo teste a severidade das lesões de mucosite oral foi significativamente menor quando comparada ao grupo controle. Nesse segundo grupo, na sexta semana de ensaio, 50% dos pacientes desenvolveram grau 4 de mucosite oral (escala da OMS), contra 0% dos pacientes do grupo teste.

Um estudo similar, de Kia et al.⁶⁴, também testou as cápsulas de curcumina (SinaCurcumin) no controle da mucosite oral. Os autores selecionaram 50 pacientes que estavam sendo submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço associada à quimioterapia ou que estavam em tratamento oncológico apenas com quimioterapia. Metade deles foi alocada no grupo teste, e recebeu 2 cápsulas de curcumina por dia, após as refeições. A outra metade, alocada no grupo controle, recebeu 2 comprimidos placebo, e realizou o mesmo procedimento. O ensaio perdurou por 7 semanas e, após esse período foram analisados os resultados. De forma geral, a severidade da mucosite oral foi menor no grupo teste, mas especificamente nas semanas 1, 4 e 7 a diferença foi estatisticamente significativa. A dor, medida por escala visual analógica, também foi menor no grupo teste, mas apenas na sétima semana a diferença foi significativamente menor. Ao avaliar apenas os pacientes submetidos exclusivamente à quimioterapia (sem radioterapia de cabeça e pescoço associada), o grau de severidade da mucosite oral se manteve estatisticamente menor no grupo teste, comparado ao grupo controle, em todas as semanas (1, 2, 4 e 7). A dor também se manteve menor nesse grupo, e a diferença foi estatisticamente significativa nas semanas 2, 4 e 7.

Soni et al.⁶⁵, em um terceiro estudo, testaram o efeito de outra cápsula de curcumina, dessa vez a BCM-95. Nesse ensaio clínico randomizado, controlado por placebo e duplo-cego, os autores selecionaram 60 pacientes com câncer oral, que já haviam passado por tratamento cirúrgico e agora realizavam tratamento com radioterapia de cabeça e pescoço e quimioterapia associada. Três grupos foram criados: 20 pacientes receberam 2 cápsulas de curcumina por dia na concentração

de 500mg, outros 20 receberam 3 cápsulas da mesma concentração e os últimos 20 receberam 3 comprimidos placebo por dia. A administração dos medicamentos se iniciou concomitantemente ao tratamento quimiorradioterápico e perdurou por 6 semanas. Finalizado o ensaio, percebeu-se redução estatisticamente significativa na severidade da mucosite oral, dor, disfagia e dermatite apresentada pelos pacientes dos grupos teste quando comparado aos pacientes do grupo controle.

3.6.8 Gengibre

Cientificamente conhecido por *Zingiber officinale*, o gengibre é uma raiz que, além de ser muito utilizada na gastronomia, faz parte da medicina tradicional de vários países. Ballester et al.⁶⁶, após revisar a literatura sobre a planta, cita que, historicamente, o gengibre é utilizado no tratamento de condições inflamatórias como as do trato urinário e articulares.

Os principais compostos bioativos presentes nessa raiz são os gingeróis, shogaóis, paradóis e zingerones. A planta apresenta propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, analgésicas e antimicrobianas. Atua estimulando a liberação de enzimas antioxidantes, reduzindo a produção de espécies reativas de oxigênio e a peroxidação lipídica. Além disso, promove inibição de citocinas inflamatórias como as COX 1 e 2, interleucinas, TNF- α e prostaglandinas (Ballester et al.⁶⁶ em consulta a trabalhos da área).

Tamanho potencial anti-inflamatório é de grande interesse no controle da mucosite oral. Para isso, trabalhos em animais testaram o efeito medicinal dos componentes do gengibre para o controle dessa condição.

Hangeshashinto é um composto medicinal japonês de várias plantas com propriedades terapêuticas, entre elas está o gengibre. Em um estudo *in vitro* e *in vivo*, Miyano et al.⁶⁷ testaram os efeitos desse fármaco na migração celular de queratinócitos orais humanos e no desenvolvimento e progressão da mucosite oral induzida por 5-fluorouracil em ratos. Os autores concluíram que a migração de queratinócitos foi estimulada pelo composto medicinal, o que pode favorecer o processo de cicatrização de feridas. Além disso, no estudo com ratos, a severidade das lesões de mucosite oral foi significativamente menor no grupo tratado com Hangeshashinto quando comparado aos ratos do grupo controle.

Em outro estudo, Hitomi et al.⁶⁸ testaram especificamente a propriedade analgésica dos componentes do Hangeshanshinto. Foram avaliados laboratorialmente o efeito de 21 componentes desse composto na condução de impulsos nervosos, nos seus diferentes estágios, como na entrada e saída de Na⁺ pelos canais e na geração de potenciais de ação. Além disso, testaram também o potencial analgésico *in vivo*, por meio da aplicação dos componentes na mucosa de ratos com mucosite oral induzida por 5-fluorouracil e observaram o comportamento do animal, sinalizando presença ou ausência de dor. Como conclusão, os autores notaram que os compostos com maior poder analgésico encontrados no Hangeshanshinto são o [6]-gingerol e [6]-shogaol, presentes no gengibre, tanto pelos testes laboratoriais quanto pela avaliação do comportamento dos animais após a aplicação dos compostos.

No estudo de Taha et al.⁶⁹, o efeito de uma infusão de gengibre foi testado no tratamento de mucosite oral induzida em ratos por cetuximabe. 8 ratos receberam os anticorpos monoclonais e a aplicação conjunta, por gavagem, da infusão de gengibre. Outros 8 animais receberam as duas medicações, mas a infusão de gengibre foi aplicada uma semana à frente do cetuximabe. Em um grupo controle, foi feita apenas a utilização do cetuximabe. Ao final do estudo, os autores perceberam uma menor presença de COX-2 na mucosa da língua dos ratos que receberam a infusão de gengibre, avaliando por meio de técnicas histológicas e imuno-histoquímicas.

3.6.9 Hortelã-pimenta

Do inglês, peppermint, e de nome científico *Mentha piperita*, a hortelã-pimenta é muito utilizada na culinária, na indústria de cosméticos e em chás por seus efeitos medicinais. Originária da Europa, a planta é cultivada em várias partes do mundo e apresenta potenciais no tratamento de diversos problemas, como condições gástricas (dispepsia), intestinais (cólicas) e biliares (Mckay et al.⁷⁰ em consulta a trabalhos sobre a erva)

Quimicamente, a hortelã-pimenta é composta por ácidos como o palmítico e o linoleico, apresenta componentes voláteis como o mentol e o limoneno, entre outros compostos, que são extraídos majoritariamente das folhas da planta. Clinicamente, a

erva apresenta efeitos no trato respiratório e gastrointestinal e atua, principalmente, como analgésico, explicam McKay et al.⁷⁰ embasados pela literatura.

Seus efeitos na mucosite oral foram testados algumas vezes, em conjunto com outras plantas, como no estudo piloto randomizado e controlado de Yayla et al.⁷¹. Nesse trabalho foi testado o efeito da combinação de sálvia, tomilho e hortelã-pimenta no controle desse efeito adverso de alguns tratamentos antineoplásicos. Sessenta pacientes recebendo quimioterapia com 5-fluorouracil foram incluídos no estudo, sendo metade deles no grupo controle, onde o protocolo era apenas cuidados orais básicos e, a outra metade, no grupo teste, que somava aos cuidados orais básicos o bochecho com a solução. Os protocolos foram realizados por 14 dias, iniciando a partir do primeiro dia de quimioterapia. Os bochechos foram realizados com 15mL da solução, 4 vezes por dia. Ao final do teste percebeu-se que, ao 5º dia do protocolo, 40% dos pacientes do grupo controle não desenvolveram lesões de mucosite, contra 70% do grupo teste, mostrando o potencial da solução testada na prevenção da mucosite oral.

Em outro ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo já citado anteriormente, Ardakani et al.⁵⁸, testaram uma solução que associava hortelã-pimenta e camomila para o tratamento da mucosite oral induzida por altas doses de quimioterapia no preparo para transplante de medula óssea. Trinta e três pacientes receberam uma solução placebo e outros 27 o colutório composto das duas plantas. As soluções foram entregues aos pacientes uma semana antes do transplante, e eles foram orientados a realizarem bochechos 3 vezes ao dia, até a remissão completa das lesões de mucosite. Como conclusão do ensaio, notou-se uma redução significativa na duração e severidade da mucosite oral no grupo que utilizou a solução à base de plantas, como também redução da dor, xerostomia e disfagia.

3.6.10 Verbena

A verbena, uma planta muito utilizada pelas medicinas tradicionais chinesa, europeia e norte-americana, tem nome científico de *Verbena officinalis*, como explicam Kubica et al.⁷², em revisão à literatura da área. Conhecida por suas flores coloridas, a verbena é empregada no tratamento de afecções do trato respiratório, gastrointestinal e urinário, em problemas de pele, no controle de desordens menstruais, entre outros.

Quimicamente falando, os principais representantes dessa planta são o hastatosídeo, o verbascosídeo, a verbenalina e o ácido ursólico. O extrato de *V. officinalis* apresenta propriedades terapêuticas como antioxidante, antimicrobiano, anti-inflamatório, analgésico, cicatrizante, entre outras. Um dos efeitos da planta no organismo é a inibição da xantina oxidase, uma enzima que induz a produção de espécies reativas de oxigênio (Kubica et al.⁷²).

A redução na formação de espécies reativas de oxigênio somada à inibição da COX-2 e outros efeitos provocados pelo verbascosídeo conferem grande habilidade anti-inflamatória a esse componente no tratamento da mucosite oral (Nigro et al.⁷³ embasados por trabalhos sobre o composto).

Um único estudo clínico encontrado na literatura mostra o verbascosídeo, componente da verbena, como base em uma solução para o tratamento da mucosite oral. Nomeada Mucosyte, a solução é vendida comercialmente e apresenta outros compostos na sua composição, como a polivinilpirrolidona (um bioadesivo) e o hialuronato de sódio (lubrificante/hidratante). Nesse estudo, Di Franco et al.⁷⁴ incluíram 172 pacientes com câncer de cabeça e pescoço recebendo radioterapia nessa região. Em 89 desses pacientes, os autores testaram o efeito do Mucosyte na prevenção das lesões de mucosite oral, iniciando a aplicação logo na primeira sessão de radioterapia e mantendo até 2 semanas após finalizado o tratamento. Os outros 83 pacientes foram instruídos a utilizarem o Mucosyte apenas quando se iniciassem os sintomas da mucosite oral. Como resultado, o grupo que utilizou a solução de forma preventiva apresentou graus mais leves de mucosite e com menos dor, além de menos casos de micose, disfagia e xerostomia. Como o estudo não definiu um grupo controle, não foi possível determinar o real potencial da solução comparado à não-intervenção.

4 DISCUSSÃO

Frente ao crescente número de casos de câncer no país e, conseqüentemente, um maior número de pessoas submetidas a tratamentos antineoplásicos, entende-se que a incidência de efeitos colaterais desse tipo de tratamento, como a mucosite oral, tende a aumentar. O sofrimento gerado por esse efeito indesejado, somado aos riscos iminentes à vida do paciente – seja pela impossibilidade de alimentação via enteral ou pela paralisação do tratamento oncológico devido à severidade das lesões orais de mucosite – deixam claro a necessidade de tratamentos assertivos que busquem aliviar a dor e levar à cicatrização das feridas orais.

Este trabalho reuniu dez plantas pesquisadas e algumas já utilizadas no tratamento da mucosite oral. Baseando-se nos resultados encontrados nesta revisão de literatura foi possível perceber, em alguns estudos, a ausência de grupos controle com tratamento placebo bem definidos. Essa escolha impede o autor de inferir o real potencial do tratamento testado frente a não-intervenção e, neste estudo em específico, prejudicou o entendimento sobre o real potencial de determinadas plantas no controle da mucosite oral.

A maioria das plantas reunidas nesse trabalho compartilha características como o poder anti-inflamatório, analgésico, antioxidante, antimicrobiano e cicatrizante. Na farmacologia como um todo, não há medicamentos capazes de solucionar todas as condições que acometem o homem, por esse motivo, pesquisas devem ser continuamente realizadas.

No Brasil, um país onde a pesquisa recebe menos investimento do que deveria, estudos menos onerosos se tornam as primeiras opções. A fitoterapia é uma dessas ciências, já que exige investimento até 100 vezes menor comparado à pesquisa com medicamentos alopáticos²⁹. Somado a isso, a crescente busca por alternativas naturais como a fitoterapia^{30, 31} e a vasta biodiversidade disponível no país deveriam estimular ainda mais as pesquisas nessa área.

As plantas exploradas neste estudo estão em diferentes estágios de pesquisa. Algumas já com aplicação clínica e outras ainda em estudos *in vitro* e com animais. Independentemente do estágio em que se encontra a pesquisa, sua continuidade é essencial, mesmo que a planta não apresente todas as características citadas dois parágrafos a cima. Pesquisas com formulações contendo

mais de um extrato também são interessantes, já que combinam aspectos distintos que, juntos, podem somar no tratamento da mucosite, como o potencial antimicrobiano de uma – que previne de infecções secundárias – e o potencial analgésico de outra – que promove conforto ao paciente.

Ademais, é válido lembrar que a fitoterapia não precisa ser utilizada de forma isolada no controle da mucosite oral. Além dos cuidados orais básicos e da adequação do meio bucal realizada por um cirurgião-dentista, o uso da fitoterapia de forma adjuvante a outros tratamentos – alopáticos ou não – pode ser de grande valia para quem sofre com o desconforto desse efeito indesejado de alguns tratamentos oncológicos.

5 CONCLUSÃO

A dor intensa causada pela mucosite oral associada ao grande risco atrelado à estagnação do tratamento oncológico justificam a importância do manejo eficiente desse efeito colateral. Para isso, é essencial o acompanhamento do paciente por um cirurgião-dentista e protocolos bem estabelecidos que visem a prevenção e o tratamento da mucosite oral.

Dessa forma, pode-se concluir que é de suma importância o estímulo à pesquisa para o desenvolvimento de novos fármacos e o aprimoramento de outros já em uso para o tratamento da mucosite oral. Frente a todos os benefícios citados no decorrer deste trabalho, a fitoterapia se mostra forte candidata para esse fim e é digna de mais reconhecimento e investimento.

REFERÊNCIAS*

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Fisiopatologia do câncer: oncogênese. In: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Ações de enfermagem para o controle do câncer: uma proposta de integração ensino-serviço [livro na Internet]. 3.ed. Rio de Janeiro: INCA; 2008. p. 29-59. [acesso em 20 jan 2023]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/acoes-enfermagem-controle-cancer.pdf>.
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Ações de prevenção primária e secundária no controle do câncer: ações de prevenção primária no controle do câncer. In: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Ações de enfermagem para o controle do câncer: uma proposta de integração ensino-serviço [livro na Internet]. 3. ed. Rio de Janeiro: INCA; 2008. p.137-228. [acesso em 20 jan 2023]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/acoes-enfermagem-controle-cancer.pdf>.
3. Oliveira FNG. Tratamentos: modificadores da resposta biológica. In: Rodrigues AB, Oliveira PP. Oncologia para enfermagem. Barueri: Manole; 2016. p. 393-413.
4. Rodrigues AB, Martin LGR. Tratamentos: quimioterapia antineoplásica. In: Rodrigues AB, Oliveira PP. Oncologia para enfermagem. Barueri: Manole; 2016. p. 337-367.
5. Newbold K, Harrington K. Overview of complications of radiotherapy (radiation therapy). In: Davies AN, Epstein JB. Oral complications of cancer and its management. New York: Oxford University Press; 2010. p. 89-97.
6. Epstein JB, Thariat J, Bensadoun RJ, Barasch A, Murphy BA, Kolnick L et al. Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship. CA Cancer J Clin. 2012; 62(6): 400-22.
7. Sonis S, Treister N. Oral mucositis. In: Davies AN, Epstein JB. Oral complications of cancer and its management. New York: Oxford University Press; 2010. p. 141-149.
8. Sonis ST. The pathobiology of oral mucositis. In: Sonis ST. Oral mucositis. London: Springer Healthcare; 2012. p. 7-13.
9. Eubank PLC, Abreu LG, Violante IP, Volpato LER. Medicinal plants used for the treatment of mucositis induced by oncotherapy: a systematic review. Support Care Cancer. 2021; 29(11): 6981-6993.
10. Juvenale M. Conceitos fundamentais em oncologia: nomenclaturas e estadiamento. In: Rodrigues AB, Oliveira PP. Oncologia para enfermagem. Barueri: Manole; 2016. p. 17-31.

* De acordo com o Guia de Trabalhos Acadêmicos da FOAr, adaptado das Normas Vancouver. Disponível no site da Biblioteca: <http://www.foar.unesp.br/Home/Biblioteca/guia-de-normalizacao-atualizado.pdf>

11. American Cancer Society - ACS [homepage na Internet]. Kennesaw: American Cancer Society; 2023 [acesso em 21 jan 2023]. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/head-neck-cancer.html>.
12. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Bases do tratamento: quimioterapia antineoplásica. In: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Ações de enfermagem para o controle do câncer: uma proposta de integração ensino-serviço [livro na Internet]. 3. ed. Rio de Janeiro: INCA; 2008. p. 351-538. [acesso em 20 jan 2023]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/acoes-enfermagem-controle-cancer.pdf>.
13. Harriot RM, Rodrigues AB. Tratamentos: radioterapia. In: Rodrigues AB, Oliveira PP. Oncologia para enfermagem. Barueri: Manole; 2016. p. 369-392.
14. Vall J, Costa JN. Cuidados paliativos: controle da dor em oncologia. In: Rodrigues AB, Oliveira PP. Oncologia para enfermagem. Barueri: Manole; 2016. p. 489-499.
15. Spijkervet F, Vissink A. Post-radiation osteonecrosis (osteoradionecrosis) of the jaws. In: Davies AN, Epstein JB. Oral complications of cancer and its management. New York: Oxford University Press; 2010. p. 117-122.
16. Davies A. Salivary gland dysfunction. In: Davies AN, Epstein JB. Oral complications of cancer and its management. New York: Oxford University Press; 2010. p. 203-223.
17. World Health Organization (WHO). Toxic effects. In: WHO. WHO handbook for reporting results of cancer treatment [livro na Internet]. Geneva: WHO; 1979. p. 14-21. [acesso em 20 jan 2023]. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37200/WHO_OFFSET_48.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
18. Shankar A, Roy S, Bhandari M, Rath GK, Biswas AS, Kanodia R et al. Current trends in management of oral mucositis in cancer treatment. Asian Pac J Cancer Prev. 2017; 18(8): 2019-2026.
19. Woo SB, Sonis ST, Monopoli MM, Sonis AL. A longitudinal study of oral ulcerative mucositis in bone marrow transplant recipients. Cancer. 1993; 72(5): 1612-7.
20. Pico JL, Avila-Garavito A, Naccache P. Mucositis: its occurrence, consequences, and treatment in the oncology setting. Oncologist. 1998; 3(6): 446-451.
21. Sonis ST. Current approaches to the management of oral mucositis. In: Sonis ST. Oral mucositis. London: Springer Healthcare; 2012. p. 59-64.
22. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Guia de nutrição para pacientes e cuidadores: orientações aos usuários. 4. ed. Rio de Janeiro: INCA; 2020.
23. He M, Zhang B, Shen N, Wu N, Sun J. A systematic review and meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) on chemotherapy-induced oral mucositis in pediatric and young patients. Eur J Pediatr. 2018; 177(1): 7-17.

24. Oberoi S, Zamperlini-Netto G, Beyene J, Treister NS, Sung L. Effect of prophylactic low level laser therapy on oral mucositis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014; 9(9): e107418.
25. Mantovani G, Massa E, Astara G, Murgia V, Gramignano G, Lusso MR et al. Phase II clinical trial of local use of GM-CSF for prevention and treatment of chemotherapy - and concomitant chemoradiotherapy - induced severe oral mucositis in advanced head and neck cancer patients: an evaluation of effectiveness, safety and costs. *Oncol Rep*. 2003; 10(1): 197-206.
26. Chiappelli F. The molecular immunology of mucositis: implications for evidence-based research in alternative and complementary palliative treatments. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2005: 489-94.
27. Nicolatou-Galitis O, Bossi P, Orlandi E, René-Jean Bensadoun. The role of benzydamine in prevention and treatment of chemoradiotherapy-induced mucositis. *Support Care Cancer*. 2021; 29(10): 5701-5709.
28. Kassab S, Cummings M, Berkovitz S, van Haselen R, Fisher P. Homeopathic medicines for adverse effects of cancer treatments. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (2): CD004845.
29. Cechinel Filho V, Zanchett CCC. Fitoterapia avançada: aspectos teóricos, práticos e mercadológicos. In: Cechinel Filho V, Zanchett CCC. *Fitoterapia avançada: uma abordagem química, biológica e nutricional*. Porto Alegre: Artmed; 2020. p. 11-24.
30. Cechinel Filho V, Zanchett CCC. Fitoterapia na saúde pública: panorama atual. In: Cechinel Filho V, Zanchett CCC. *Fitoterapia avançada: uma abordagem química, biológica e nutricional*. Porto Alegre: Artmed; 2020. p. 185-199.
31. Ministério da Saúde. Uso de fitoterápicos e plantas medicinais cresce no SUS. [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2016 [acesso em 20 jan 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2016/junho/uso-de-fitoterapicos-e-plantas-medicinais-cresce-no-sus>.
32. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Medicamentos fitoterápicos e plantas medicinais. [Internet]. Brasília: ANVISA; 2020 [acesso em 20 jan 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/fitoterapicos>.
33. Cechinel Filho V, Zanchett CCC. Principais classes de princípios ativos naturais: métodos de obtenção e ações biológicas/farmacológicas. In: Cechinel Filho V, Zanchett CCC. *Fitoterapia avançada: uma abordagem química, biológica e nutricional*. Porto Alegre: Artmed; 2020. p. 49-67.
34. Yunes RA, Pedrosa RC, Cechinel Filho V. Fármacos e fitoterápicos: a necessidade do desenvolvimento da indústria de fitoterápicos e fitofármacos no Brasil. *Quím Nova*. 2001; 24(1): 147-52.

35. Ribeiro VP, Arruda C, Abd El-Salam M, Bastos JK. Brazilian medicinal plants with corroborated anti-inflammatory activities: a review. *Pharm Biol.* 2018; 56(1): 253-268.
36. Conselho Federal de Odontologia – CFO. Resolução CFO-82 de 25 de setembro de 2008. Reconhece e regulamenta o uso pelo cirurgião-dentista de práticas integrativas e complementares à saúde bucal. [Internet]. Brasília: CFO; 2008 [acesso em 20 jan 2023]. Disponível em: <https://sistemas.cfo.org.br/visualizar/atos/RESOLU%C3%87%C3%83O/SEC/2008/82>.
37. Barboza JN, da Silva Maia Bezerra Filho C, Silva RO, Medeiros JVR, de Sousa DP. An overview on the anti-inflammatory potential and antioxidant profile of eugenol. *Oxid Med Cell Longev.* 2018; 2018: 3957262.
38. Ciuman RR. Phytotherapeutic and naturopathic adjuvant therapies in otorhinolaryngology. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2012; 269(2): 389-97.
39. Moghadam ET, Yazdani M, Tahmasebi E, Tebyanian H, Ranjbar R, Yazdani A et al. Current herbal medicine as an alternative treatment in dentistry: in vitro, in vivo and clinical studies. *Eur J Pharmacol.* 2020; 889: 173665.
40. Groppo FC, Bergamaschi CC, Cogo K, Franz-Montan M, Motta RH, de Andrade ED. Use of phytotherapy in dentistry. *Phytother Res.* 2008; 22(8): 993-8.
41. Varoni EM, Lodi G, Sardella A, Carrassi A, Iriti M. Plant polyphenols and oral health: old phytochemicals for new fields. *Curr Med Chem.* 2012; 19(11): 1706-20.
42. Taheri JB, Azimi S, Rafieian N, Zanjani HA. Herbs in dentistry. *Int Dent J.* 2011; 61(6) :287-96.
43. Buentzel J, Bauer C, Buentzel J. How to bridge the gap? European medical plants used for treating oral mucositis: on the search for evidence. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2020; 146(4): 985-1001.
44. Ferreira AS, Macedo C, Silva AM, Delerue-Matos C, Costa P, Rodrigues F. Natural products for the prevention and treatment of oral mucositis – a review. *Int J Mol Sci.* 2022 Apr; 23(8): 4385.
45. Najafi S, Koujan SE, Manifar S, Kharazifard MJ, Kidi S, Hajheidary S. Preventive effect of Glycyrrhiza glabra extract on oral mucositis in patients under head and neck radiotherapy: a randomized clinical trial. *J Dent (Tehran).* 2017; 14(5): 267-274.
46. Ghalayani P, Emami H, Pakravan F, Isfahani MN. Comparison of triamcinolone acetonide mucoadhesive film with licorice mucoadhesive film on radiotherapy-induced oral mucositis: a randomized double-blinded clinical trial. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2017; 13(2): e48-e56.

47. Alkhouli M, Laflouf M, Alhaddad M. Efficacy of aloe vera use for prevention of chemotherapy-induced oral mucositis in children with acute lymphoblastic leukemia: a randomized controlled clinical trial. *Compr Child Adolesc Nurs*. 2021; 44(1): 49-62.
48. Karbasizade S, Ghorbani F, Darestani NG, Mansouri-Tehrani MM, Kazemi AH. Comparison of therapeutic effects of statins and aloe vera mouthwash on chemotherapy induced oral mucositis. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2021; 13(4): 110-116.
49. Sahebamee M, Mansourian A, Hajimirzamohammad M, Zadeh MT, Bekhradi R, Kazemian A et al. Comparative efficacy of aloe vera and benzydamine mouthwashes on radiation-induced oral mucositis: a triple-blind, randomised, controlled clinical trial. *Oral Health Prev Dent*. 2015; 13(4): 309-15. Errata em: *Oral Health Prev Dent*. 2016; 14(3): 274.
50. Su CK, Mehta V, Ravikumar L, Shah R, Pinto H, Halpern J et al. 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): 171-7.
51. Maia MCR, Laurentino CS, Carneiro GA, Muniz ICS, Muniz IIS, Silva IA et al. Propriedades terapêuticas da espécie *Schinus terebinthifolius raddi* (aroeira-vermelha). *Revista Eletrônica Acervo Saúde*. 2021; 13(4): e6791.
52. Alves LA, Freires IA, Pereira TM, de Souza A, Lima EO, de Castro RD. Effect of *Schinus terebinthifolius* on *Candida albicans* growth kinetics, cell wall formation and micromorphology. *Acta Odontol Scand*. 2013; 71(3-4): 965-71.
53. Silva DSMA, Reis JJ, Brandão HN, Neves MS, Branco CRC, Andrade APEN et al. Avaliação da Aroeira (*Schinus terebinthifolius raddi*) no tratamento da mucosite oral induzida pela radioterapia exclusiva ou associada à quimioterapia: estudo piloto. *Rev. Saúde Col. UEFS*. 2017; 6(2): 59-65.
54. Babae N, Moslemi D, Khalilpour M, Vejdani F, Moghadamnia Y, Bijani A et al. Antioxidant capacity of calendula officinalis flowers extract and prevention of radiation induced oropharyngeal mucositis in patients with head and neck cancers: a randomized controlled clinical study. *Daru*. 2013; 21(1): 18.
55. Marucci L, Farneti A, Di Ridolfi P, Pinnaro P, Pellini R, Giannarelli D et al. Double-blind randomized phase III study comparing a mixture of natural agents versus placebo in the prevention of acute mucositis during chemoradiotherapy for head and neck cancer. *Head Neck*. 2017; 39(9): 1761-1769.
56. Braga FT, Santos AC, Bueno PC, Silveira RC, Santos CB, Bastos JK et al. Use of *Chamomilla recutita* in the prevention and treatment of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a randomized, controlled, phase II clinical trial. *Cancer Nurs*. 2015; 38(4) :322-9.
57. Elhadad MA, El-Negoumy E, Taalab MR, Ibrahim RS, Elsaka RO. The effect of topical chamomile in the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized clinical trial. *Oral Dis*. 2022; 28(1): 164-172.

58. Ardakani MT, Ghassemi S, Mehdizadeh M, Mojab F, Salamzadeh J, Ghassemi S et al. Evaluating the effect of *Matricaria recutita* and *Mentha piperita* herbal mouthwash on management of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a randomized, double blind, placebo controlled clinical trial. *Complement Ther Med*. 2016; 29: 29-34.
59. Valente ROH. Avaliação das propriedades tóxicas antiinflamatórias e cicatrizantes do extrato de cravo-da-Índia *Syzygium aromaticum* (L) Merr & LM Perry [tese de doutorado]. João Pessoa: Universidade Federal da Paraíba; 2006.
60. Mansourian A, Boojarpour N, Ashnagar S, Beitollahi JM, Shamshiri AR. The comparative study of antifungal activity of *Syzygium aromaticum*, *Punica granatum* and nystatin on *Candida albicans*: an in vitro study. *J Mycol Med*. 2014; 24(4): e163-8.
61. Vasconcelos PGS, Maia CMA, Vasconcelos VM, Silva JPR, Tavares JF, Pereira JV et al. In vitro inhibition of a multispecies oral cavity biofilm by *Syzygium aromaticum* essential oil. *Gerodontology*. 2022; 39(4): 366-373.
62. Kong M, Hwang DS, Yoon SW, Kim J. The effect of clove-based herbal mouthwash on radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: a single-blind randomized preliminary study. *Onco Targets Ther*. 2016; 9: 4533-8.
63. Thomas PL, Kang HK, Rishi KS. Randomized control study of the effects of turmeric mouthwash on oral health status, treatment-induced mucositis, and associated oral dysfunctions among patients with head and neck cancer. *Cancer Nurs*. 2023; 46(1): 36-44.
64. Kia SJ, Basirat M, Saedi HS, Arab SA. Effects of nanomicelle curcumin capsules on prevention and treatment of oral mucositis in patients under chemotherapy with or without head and neck radiotherapy: a randomized clinical trial. *BMC Complement Med Ther*. 2021; 21(1): 232.
65. Soni TP, Gupta AK, Sharma LM, Singhal H, Sharma S, Gothwal RS. A randomized, placebo-controlled study to evaluate the effect of bio-enhanced turmeric formulation on radiation-induced oral mucositis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2022; 84(2): 103-113.
66. Ballester P, Cerdá B, Arcusa R, Marhuenda J, Yamedjeu K, Zafrilla P. Effect of ginger on inflammatory diseases. *Molecules*. 2022; 27(21): 7223.
67. Miyano K, Eto M, Hitomi S, Matsumoto T, Hasegawa S, Hirano A et al. The japanese herbal medicine hangeshashinto enhances oral keratinocyte migration to facilitate healing of chemotherapy-induced oral ulcerative mucositis. *Sci Rep*. 2020; 10(1): 625.
68. Hitomi S, Ono K, Terawaki K, Matsumoto C, Mizuno K, Yamaguchi K et al. [6]-gingerol and [6]-shogaol, active ingredients of the traditional japanese medicine hangeshashinto, relief oral ulcerative mucositis-induced pain via action on Na⁺ channels. *Pharmacol Res*. 2017; 117: 288-302.

69. Taha W, Wali M, Amin N. Assessment of anti-inflammatory effect of ginger on mucositis induced by cetuximab drug in rats. *Egyptian Dental Journal*. 2019; 65(3): 2293-7.
70. McKay DL, Blumberg JB. A review of the bioactivity and potential health benefits of peppermint tea (*Mentha piperita* L.). *Phytother Res*. 2006; 20(8): 619-33.
71. Yayla EM, Izgu N, Ozdemir L, Erdem SA, Kartal M. Sage tea-thyme-peppermint hydrosol oral rinse reduces chemotherapy-induced oral mucositis: A randomized controlled pilot study. *Complement Ther Med*. 2016; 27: 58-64.
72. Kubica P, Szopa A, Dominiak J, Luczkiewicz M, Ekiert H. *Verbena officinalis* (common vervain) – a review on the investigations of this medicinally important plant species. *Planta Med*. 2020; 86: 1241-1257.
73. Nigro O, Tuzi A, Tartaro T, Giaquinto A, Vallini I, Pinotti G. Biological effects of verbascoside and its anti-inflammatory activity on oral mucositis: a review of the literature. *Anticancer Drugs*. 2020; 31(1): 1-5.
74. Di Franco R, Muto M, Ravo V, Borrelli D, Pepe A, Falivene S et al. Oral mucositis related to radiotherapy for head and neck cancer: evaluation of the effectiveness of a new anti-inflammatory product containing verbascoside, polyvinylpyrrolidone, hyaluronic acid (mucosyte). *Pharm Anal Acta*. 2014; 5: 8.