



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA**  
**“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**  
**Curso de Graduação Farmácia**



**MICHELLE DE ALBUQUERQUE LOURENÇO**

**Plantas medicinais para uso em lesões provenientes do  
tratamento de câncer de boca**

Araraquara, SP

2023

**MICHELLE DE ALBUQUERQUE LOURENÇO**

**Plantas medicinais para uso em lesões provenientes do tratamento de  
câncer de boca**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Curso de Graduação em  
Farmácia da Faculdade de Ciências  
Farmacêuticas de Araraquara, da  
Universidade Estadual Paulista “Júlio de  
Mesquita Filho”, para obtenção do grau de  
Farmacêutica.

Orientador: Prof. Dr. Luis Vitor Silva do  
Sacramento

Coorientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Elaine Maria  
Sgavioli Massucato

Araraquara, SP

2023

---

**L892p**

Lourenço, Michelle de Albuquerque.

Plantas medicinais para uso em lesões provenientes do tratamento de  
câncer de boca / Michelle de Albuquerque Lourenço. – Araraquara, 2023.  
34 f. : il.

Trabalho de Conclusão de Cursos (Graduação – Farmácia) –  
Universidade Estadual Paulista. "Júlio de Mesquita Filho". Faculdade de  
Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Luis Vitor Silva do Sacramento.

Coorientadora: Elaine Maria Sgavioli Massucato.

1. Câncer bucal. 2. Plantas medicinais. 3. Antineoplásicos. I.  
Sacramento, Luis Vitor Silva do, orient. II. Massucato, Elaine Maria Sgavioli,  
coorient. III. Título.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço imensamente meus pais por serem sempre meu apoio e meu alicerce, apesar de todos os desafios e dificuldades que enfrentamos nestes últimos anos. Eles, que não me deixaram desistir, sempre estiveram de braços abertos para me acolherem e darem força para continuar sempre que necessário. Esse sonho realizado não é somente meu, mas de toda a nossa família. Obrigada por todos os esforços aplicados para que eu pudesse concluir essa graduação, este mérito é de vocês também!

À todas as pessoas que estão comigo desde a infância, faculdade e de trabalho, gostaria de deixar registrado meus sinceros agradecimentos por todo o suporte, todo o aprendizado e por terem mudado a minha vida, cada um da sua forma. Vocês foram essenciais no decorrer da minha caminhada e fico lisonjeada de tê-los em minha vida.

Ao meu orientador e minha coorientadora, vocês são professores e profissionais excelentes, obrigada por me acolherem e darem o suporte para que este trabalho incrível ganhasse vida. Sou eternamente grata a vocês!

LOURENÇO, MDA. **Plantas medicinais para uso em lesões provenientes do tratamento de câncer de boca.** 2023. Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade Estadual Paulista, Araraquara.

## **RESUMO**

O uso de plantas medicinais contribui para os cuidados básicos com a saúde. No tratamento de infecções comuns, muitas plantas são utilizadas no Brasil na forma de extrato bruto, infusões e entre outros, segundo o uso tradicional, com pouca evidência científica de sua eficácia, além da sua utilização para reduzir sintomas e efeitos adversos dos tratamentos convencionais. O Instituto Nacional de Câncer (INCA) estima que para cada ano do triênio 2023 a 2025 sejam diagnosticados no Brasil 15.100 novos casos de câncer de boca e orofaringe (10.900 em homens e 4.200 em mulheres). O tratamento deste tipo de câncer inclui cirurgias, várias sessões de radioterapia e, em alguns casos, a quimioterapia pode ser necessária. As terapias antineoplásicas e suas combinações, possuem como principais efeitos colaterais, o surgimento de ulcerações (mucosite), dermatite, aumento na frequência de infecções (pela utilização de imunossupressores) e outras alterações na mucosa bucal, causando dor e desconforto ao paciente. Por essa razão, é de suma importância estudos de prospecção de terapias e moléculas novas, como o uso de plantas medicinais, como possibilidades no combate às infecções bucais e aos efeitos colaterais das terapias antineoplásicas do câncer de cabeça e pescoço. Este trabalho tem por objetivo realizar uma revisão de literatura sobre plantas medicinais para o uso em lesões provenientes do tratamento de câncer de boca.

**Palavras-chave:** câncer bucal, plantas medicinais, antineoplásicos.

LOURENÇO, MDA. **Medicinal plants for use in lesions resulting from the treatment of mouth cancer.** 2023. Course Completion Work (TCC) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade Estadual Paulista, Araraquara.

## **ABSTRACT**

The use of medicinal plants contributes to basic health care. In the treatment of common infections, many plants are used in Brazil in the form of crude extracts, infusions and others, according to traditional use, with little scientific evidence of their effectiveness, in addition to use to reduce symptoms and side effects of conventional treatments. The National Cancer Institute (INCA) estimates that for each year from 2023 to 2025, 15,100 new cases of mouth and oropharyngeal cancer will be diagnosed in Brazil (10,900 in men and 4,200 in women). Treatment for this type of cancer includes surgery, several sessions of radiotherapy and, in some cases, chemotherapy may be necessary. Due to the use of immunosuppressive medications, the frequency of fungal infections has increased and, due to the non-rational use of available medications, several resistant strains have emerged. Antineoplastic therapies and their combinations have as their main side effects the appearance of ulcerations (mucositis), dermatitis, increase in the frequency of infections (using immunosuppressants) and other changes in the oral mucosa, causing pain and discomfort to the patient. For this reason, studies to explore new therapies and molecules, such as the use of medicinal plants, that may be useful in combating oral infections and side effects of antineoplastic therapies for head and neck cancer are extremely important. This work aims to carry out a literature review on medicinal plants for use in lesions from the treatment of oral cancer.

**Keywords:** oral cancer, medicinal plants, antineoplastic agents.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

**AMPK** - proteína quinase ativada por AMP (monofosfato de adenosina);

**CART-T** Origem do inglês *chimeric antigen receptor T lymphocyte*;

**CYP3A** - Origem do inglês cytochrome P450 family 3, subfamily A;

**EGFR** - Origem do inglês *epidermal growth factor receptor inhibitors*;

**HSV** - Herpes simplex vírus;

**INCA** - Instituto Nacional de Câncer;

**MRSA** - *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina;

**mTOR** - Proteína alvo da Rapamicina em mamífero;

**OMS** - Organização Mundial da Saúde;

**VSV** - Vírus da estomatite vesicular;

## SUMÁRIO

|                                                                                                                                                                             |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1 INTRODUÇÃO .....</b>                                                                                                                                                   | <b>8</b>  |
| <b>2 PROPOSIÇÃO .....</b>                                                                                                                                                   | <b>12</b> |
| <b>3 REVISÃO DA LITERATURA.....</b>                                                                                                                                         | <b>13</b> |
| <b>3.1 Câncer de cabeça e pescoço.....</b>                                                                                                                                  | <b>13</b> |
| <b>3.2 Tratamentos do câncer de cabeça e pescoço.....</b>                                                                                                                   | <b>14</b> |
| <b>3.2.1 Cirurgia.....</b>                                                                                                                                                  | <b>14</b> |
| <b>3.2.2 Radioterapia.....</b>                                                                                                                                              | <b>15</b> |
| <b>3.2.3 Quimioterapia.....</b>                                                                                                                                             | <b>16</b> |
| <b>3.2.4 Imunoterapia .....</b>                                                                                                                                             | <b>17</b> |
| <b>3.2.5 Terapias-Alvo .....</b>                                                                                                                                            | <b>18</b> |
| <b>3.3 Efeitos colaterais dos principais tratamentos oncológicos.....</b>                                                                                                   | <b>19</b> |
| <b>3.3.1 Dermatite (radiodermite) .....</b>                                                                                                                                 | <b>19</b> |
| <b>3.3.2 Mucosite .....</b>                                                                                                                                                 | <b>19</b> |
| <b>3.3.3 Infecções .....</b>                                                                                                                                                | <b>20</b> |
| <b>3.3.4 Hipossalivação/xerostomia .....</b>                                                                                                                                | <b>22</b> |
| <b>4 DISCUSSÃO .....</b>                                                                                                                                                    | <b>23</b> |
| <b>4.1 Tabela 1 – Relação da recomendação de uso de plantas medicinais para<br/>        minimizar efeitos colaterais dos diferentes tratamentos do câncer de boca .....</b> | <b>25</b> |
| <b>5 CONCLUSÃO.....</b>                                                                                                                                                     | <b>26</b> |
| <b>REFERÊNCIAS .....</b>                                                                                                                                                    | <b>27</b> |

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer encontra-se entre as principais causas de morte em nível mundial, ocupando a segunda posição de acordo com estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS)<sup>1</sup>. O câncer bucal figura entre as dez neoplasias malignas mais prevalentes que acometem os indivíduos e apresenta a maior taxa de mortalidade dentre os cânceres do segmento cabeça e pescoço<sup>1,2</sup>.

A etiologia do câncer bucal é multifatorial e integra fatores endógenos, como a predisposição genética e fatores exógenos ambientais e comportamentais, como uso do tabaco, ingestão de bebidas alcoólicas, exposição à radiação solar, produtos químicos carcinogênicos e alguns microrganismos, cuja integração pode resultar na manifestação do agravo<sup>3,4</sup>.

O grupo de risco para o câncer de boca é composto por indivíduos do sexo masculino, com 40 anos ou mais, usuários do tabaco, em suas mais variadas formas e de bebidas alcoólicas<sup>5</sup>.

A prevenção primária do câncer de boca consiste fundamentalmente em programas e medidas de combate ao consumo crônico de tabaco e bebidas alcoólicas<sup>6</sup>. O exame físico da boca para detecção precoce de distúrbios potencialmente malignos orais e lesões neoplásicas não sintomáticas, é uma estratégia de prevenção secundária, a partir da qual se espera viabilizar o diagnóstico da doença em seus estágios iniciais e, assim, possibilitar um melhor prognóstico por meio da pronta e efetiva intervenção terapêutica e com menos efeitos colaterais<sup>7,8</sup>.

A detecção da doença não deveria oferecer dificuldades, tendo em vista o fácil acesso à cavidade bucal e simplicidade à realização do exame da boca<sup>8</sup>. Entretanto, o diagnóstico é realizado em estágios mais avançados de evolução da doença<sup>1,9</sup>. Essa realidade pode estar associada à ausência de sintomatologia dolorosa nessa fase, ou ainda, à não realização do exame clínico detalhado da cavidade bucal pelos cirurgiões-dentistas nas consultas de rotina<sup>9,10</sup>.

Os tratamentos disponibilizados para o câncer de boca podem provocar sequelas temporárias, as quais em geral são reversíveis, ou permanentes que

resultam na piora da qualidade de vida e variam em intensidade. Muitas vezes, esses pacientes sofrem com o tratamento cirúrgico mutilador e com os efeitos colaterais da radioterapia e da quimioterapia<sup>11,12</sup>.

É importante destacar que o tratamento do câncer de boca deve ser conduzido por profissionais de saúde qualificados e baseados em abordagens médicas comprovadas<sup>13</sup>.

A etnobotânica é definida como a ciência que estuda a relação entre humanos e plantas em toda sua complexidade, por meio da observação detalhada e estudo do uso das plantas em uma sociedade, de acordo com crenças e práticas culturais. A partir de estudos etnobotânicos é que surgiu o interesse em utilizar plantas como forma de tratamento de enfermidades, sugerindo que contribuíram fortemente para a descoberta de novos compostos terapêuticos. E como há uma enorme biodiversidade a ser explorada, a busca por novos medicamentos fitoterápicos é constante<sup>14</sup>.

O uso de plantas medicinais ou princípios ativos naturais como tratamento principal para o câncer de boca não é recomendado, pois não há evidências científicas sólidas que comprovem sua eficácia na cura do câncer. No entanto, algumas plantas medicinais e compostos naturais têm sido estudados quanto ao seu potencial papel na prevenção do câncer e no suporte ao tratamento convencional desta doença. Estudos sugerem que certos compostos presentes em plantas, podem ter propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, que podem ajudar na proteção das células e na redução do risco de câncer. No entanto, essas substâncias não devem ser usadas como substitutos dos tratamentos médicos convencionais<sup>15</sup>.

Alguns exemplos de plantas medicinais que têm sido usadas na medicina tradicional para alívio de sintomas relacionados ao tratamento do câncer, incluem:

1. **Camomila:** pode ser usada para aliviar a ansiedade e ajudar na digestão<sup>14</sup>.
2. **Aloe vera:** pode ser usado externamente para aliviar a irritação da pele causada pela radioterapia<sup>14</sup>.

Diversos trabalhos experimentais e epidemiológicos demonstraram que o consumo de algumas plantas pode promover ação quimiopreventiva e/ou antineoplásica<sup>14</sup>. Nos países em desenvolvimento, o amplo uso de terapias

alternativas ou complementares, como o uso de plantas medicinais, se atribui à maior disponibilidade e acesso<sup>14</sup>. Já nos países desenvolvidos, o uso está impulsionado pela preocupação com os efeitos adversos dos fármacos sintetizados.

A utilização de produtos naturais como agentes anticancerosos começou com a medicina popular e, através dos anos, foi se incorporando na medicina tradicional e alopática<sup>12,14</sup>. Muitas drogas que são atualmente utilizadas na quimioterapia, foram isoladas de determinadas espécies de plantas ou derivadas de um protótipo natural<sup>14</sup>.

O Taxol foi o primeiro fitoterápico utilizado para o tratamento do câncer. Isolado inicialmente pelo extrato da planta *Taxus sp.*, o taxol pode induzir a apoptose em células cancerosas e induzir propriedades anticancerígenas ao impedir a dinâmica dos microtúbulos. Porém, o taxol possui um baixo rendimento a partir do isolamento da planta, sendo necessário grande quantidade para obter uma concentração mínima terapêutica, e por isso, pesquisadores tentam melhorar sua biossíntese e seu rendimento com diferentes mecanismos de engenharia<sup>16</sup>.

Abordando a perspectiva do câncer de cabeça e pescoço, o paclitaxel, antineoplásico de origem natural pertencente à classe dos taxanos (amplamente utilizado no tratamento do câncer de cabeça e pescoço), é conhecido por seu papel na inibição do crescimento de células malignas<sup>15</sup>. Seu mecanismo de ação baseia-se em interferir na capacidade das células de se dividirem e crescerem. Ele estabiliza os microtúbulos, que são estruturas celulares essenciais para a divisão celular, isso acaba resultando na inibição dos cromossomos durante a divisão celular, levando a paralisação do ciclo celular e eventualmente à morte das células malignas. Sua via de administração é intravenosa e geralmente combinada com outros medicamentos da quimioterapia. Importante mencionar que o paclitaxel pode causar efeitos colaterais que podem ser desde náuseas, vômitos e fadiga até neuropatia periférica<sup>15</sup>.

Outra planta que podemos citar é a *Curcuma longa L.*, que atua como um potente composto antiproliferativo, antioxidante, anti-inflamatório, antimetastático e ajuda na indução da apoptose, que configura o principal tipo de morte celular, com a inibição da proliferação das células malignas, tendo papel importante no seu efeito anticarcinogênico<sup>17</sup>.

Estudos evidenciam que a curcumina revoga a proliferação de vários tipos de células neoplásicas em diversos órgãos e tecidos, inibindo o crescimento tumoral<sup>17</sup>.

A prática de medicina integrativa para o câncer tem sido cada vez mais difundida, sendo chamada de métodos alternativos, com o intuito de reduzir os sintomas e complementar o tratamento convencional. As plantas medicinais incluem-se como aliados a esses tratamentos e mostram cientificamente benefícios em várias funções do organismo.

## **2 PROPOSIÇÃO**

Este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão de literatura e apresentar dados sobre plantas medicinais para uso em lesões provenientes do tratamento de câncer de boca.

### **3 REVISÃO DA LITERATURA**

Foram selecionados para a realização desta revisão de literatura, artigos com textos em inglês ou português, pesquisados nas bases de dados PubMed/Medline, Scielo, Scopus e Lilacs e as palavras-chave utilizadas foram câncer bucal, plantas medicinais, antineoplásicos.

Nos tópicos a seguir, serão apresentados dados sobre câncer, suas subdivisões com ênfase em câncer de boca, seus tratamentos, efeitos colaterais dos tratamentos e o uso de plantas medicinais em lesões na boca devido ao tratamento do câncer.

#### **3.1 Câncer de cabeça e pescoço**

O câncer pode ser definido como uma multiplicação desordenada de células defeituosas ou atípicas, que não conseguem ser debeladas, totalmente, pelo sistema imunológico, por razão ainda desconhecida. Esse crescimento celular descontrolado pode vir a comprometer tecidos e órgãos. A localização anatômica mais frequente do câncer de boca é a língua<sup>11</sup>, entretanto pode envolver a região da face, fossas nasais, seios paranasais, boca, faringe, laringe, tireoide, glândulas salivares, entre outros<sup>6,8</sup>.

Os principais fatores associados ao câncer de cabeça e pescoço são o consumo de tabaco e de bebidas alcoólicas, havendo efeito sinérgico pelo consumo frequente de ambos os produtos. A consistência e a força dessas associações, bem como o aumento cumulativo do risco de acordo com o tempo de duração do hábito e a dose de consumo, foram demonstradas em numerosos estudos. Uma alimentação pobre em vegetais e frutas<sup>10</sup> e fatores ocupacionais – como o trabalho em ambiente externo (com prolongada exposição solar), exposição a substâncias químicas – também vêm sendo associados ao câncer de cabeça e pescoço<sup>18</sup>.

Os cânceres de cabeça e pescoço podem apresentar sintomatologia variada, dependendo do local do tumor. As desordens potencialmente malignas orais que podemos observar, são:

- As leucoplasias: as quais se apresentam como uma placa esbranquiçada não raspável e está associada à incidência de 5-10% de câncer e 50% se a lesão for na língua.
- As eritroplasias: essas consistem em lesões avermelhadas de aspecto aveludado e apresentam uma incidência de 80-90% de displasia severa ou já um carcinoma *in situ*.

Além disso, o câncer de cabeça pode se apresentar, na grande maioria dos casos como lesões ulceradas que não cicatrizam, linfadenopatia cervical, disfagia ou odinofagia (orofaringe), otalgia (direta ou referida), rouquidão persistente (laringe), epistaxe, obstrução nasal e outros.

O exame físico, tanto o geral como o voltado para a região de cabeça e pescoço, deve ser detalhado e atencioso. Realizar inspeção minuciosa da mucosa bucal de todas as suas regiões topográficas e atentar-se à palpação para busca de possível linfadenopatia cervical, submentoniana, submandibular e supraclavicular é de suma importância, e por fim, observar o estado de conservação dos dentes e estado nutricional do paciente.

A detecção precoce desse tipo de câncer é crucial para o tratamento eficaz, se houver suspeita de câncer, exames adicionais, como biópsias e exames de imagem, podem ser realizados para confirmar o diagnóstico, determinar o estágio da doença e a decisão do melhor tratamento para cada caso.

## **3.2 Tratamentos do câncer de cabeça e pescoço**

### **3.2.1 Cirurgia**

A cirurgia é uma das principais modalidades de tratamento para o câncer e pode ser realizada com diferentes objetivos, dependendo do estágio do câncer e da localização do tumor. Outro ponto importante e que deve ser avaliado, é a saúde geral do paciente e os objetivos terapêuticos a serem realizados. Em muitos casos, a cirurgia é combinada com outras formas de tratamento, como radioterapia, quimioterapia ou terapias-alvo, para aumentar a eficácia do tratamento<sup>6</sup>.

Dentre as opções cirúrgicas para o tratamento do câncer de cabeça e pescoço, podemos elencar algumas. A ressecção do tumor, é o procedimento mais comum, o qual visa remover o tumor com margens de segurança, garantindo a remoção de todas as células cancerosas. A laringectomia pode ser realizada para remover completamente ou parcialmente a laringe dependendo do estadiamento do câncer<sup>6,7</sup>.

Abordando a perspectiva intraoral, a glossectomia, em casos de câncer de língua, essa cirurgia pode envolver a remoção de parte ou de toda a língua, gerando aos pacientes dificuldades na fala e na deglutição, corroborando com alterações na higiene bucal e na qualidade de vida diretamente<sup>8</sup>.

O esvaziamento cervical, que pode variar em termos de extensão e abordagem, dependendo do estágio do câncer e da localização dos linfonodos envolvidos, pode ser unilateral ou bilateral e pode envolver a remoção de diferentes grupos de linfonodos, como os linfonodos submandibulares, jugulares, submentonianos, entre outros. É importante salientar que o esvaziamento cervical é uma cirurgia significativa que pode ter efeitos colaterais e impactar a função e a estética do pescoço<sup>6</sup>.

E por fim, dentro da cirurgia oncológica, a cirurgia reconstrutiva é um componente importante no tratamento de pacientes com tumores significativos na cabeça e no pescoço, especialmente quando a cirurgia resulta na perda de tecido ou estruturas vitais. O objetivo da cirurgia reconstrutiva é restaurar a função e a aparência da região afetada<sup>5,6</sup>.

É fundamental que os pacientes discutam suas opções de tratamento com uma equipe médica especializada em oncologia de cabeça e pescoço, para determinar a abordagem mais adequada para o seu caso individual. Além disso, a recuperação e o acompanhamento pós-cirúrgico são partes essenciais do tratamento e podem incluir reabilitação, terapia da fala, terapia nutricional e outros cuidados para melhorar a qualidade de vida após a cirurgia.

### **3.2.2 Radioterapia**

A radioterapia é uma forma de tratamento para o câncer que utiliza radiações ionizantes para destruir ou danificar células malignas. A indicação irá depender das características do tumor ou das condições do paciente. Esse tipo

de tratamento pode ser por radiação definitiva, que trata o câncer e tenta eliminar completamente o tumor<sup>8,9</sup>. De forma adjuvante, realizada após a cirurgia, buscando eliminar quaisquer células remanescentes após procedimentos cirúrgicos. Neoadjuvante, realizada antes da cirurgia, buscando reduzir o tamanho do tumor e torná-lo mais fácil de ser removido e por fim, de forma paliativa, para melhorar sintomas e qualidade de vida em casos de câncer avançado<sup>11</sup>.

Além disso, a radioterapia pode ser administrada de duas formas, sendo a primeira dela de forma externa, em que o paciente recebe radiação de uma máquina externa ao corpo, sendo esta, a forma mais comum e a braquiterapia, que se apresenta como uma radioterapia interna, onde a radiação é colocada diretamente ou ao redor do tumor<sup>12</sup>.

A radioterapia quando aplicada na região de cabeça e pescoço dependendo da dose de irradiação, tempo de tratamento, volume de tratamento e dose de distribuição do uso concomitante de outras terapias, pode produzir efeitos reversíveis e irreversíveis nos tecidos. Apontando os efeitos reversíveis podemos citar, a mucosite oral, a xerostomia e disfagia temporária<sup>10</sup>. Os principais efeitos colaterais irreversíveis abrangem danos permanentes nas glândulas salivares, fibrose dos tecidos circundantes, alterações na voz, disfunções mandibulares e na cavidade bucal.

### **3.2.3 Quimioterapia**

A quimioterapia é uma parte importante do tratamento de câncer de boca, uma vez que, esse tipo de patologia pode ocorrer em diferentes regiões da cavidade oral, como língua, palato e mucosa jugal, esse tipo de tratamento irá depender do tipo histológico, do estágio, da localização do tumor e da condição do hospedeiro. Para o câncer de boca, a quimioterapia busca destruir células cancerosas ou impedir o crescimento dessas<sup>16,17</sup>.

A escolha entre os diferentes tipos de quimioterapia (neoadjuvante, adjuvante ou quimiorradioterapia) e os medicamentos utilizados depende da avaliação médica e do estágio da doença<sup>18</sup>. A cisplatina, a carboplatina, o 5-fluorouracil, o paclitaxel, o docetaxel e outros medicamentos são agentes quimioterápicos comuns usados no tratamento do câncer de cabeça e pescoço.

Cada um desses medicamentos pode ter diferentes perfis de eficácia e causar diferentes efeitos colaterais, sendo que a escolha do regime de tratamento é personalizada para cada paciente<sup>21,22,24</sup>.

### 3.2.4 Imunoterapia

A imunoterapia é uma abordagem terapêutica relativamente recente que tem mostrado resultados promissores no tratamento de diversos tipos de câncer, incluindo o câncer de boca<sup>19</sup>. Ela se concentra em estimular o sistema imunológico do paciente a reconhecer e combater as células cancerosas, aproveitando a capacidade natural do corpo de se defender contra doenças.

Existem várias formas de imunoterapia usadas no tratamento do câncer de boca, incluindo:

1. **Inibidores de checkpoint imunológico:** estes medicamentos bloqueiam as proteínas de "checkpoint" que inibem o sistema imunológico e permitem que as células cancerosas escapem da detecção. Os inibidores de checkpoint, como o pembrolizumabe (Keytruda) e o nivolumabe (Opdivo), têm sido aprovados para o tratamento de câncer de boca em estágios avançados ou metastáticos. Eles ajudam o sistema imunológico a atacar e destruir as células cancerosas<sup>20</sup>.
2. **Terapia celular CAR-T:** esta é uma abordagem de imunoterapia personalizada, na qual as células T do paciente são modificadas geneticamente para expressar receptores de antígenos quiméricos (CAR), que as tornam mais eficazes na identificação e destruição das células cancerosas. Embora ainda esteja em pesquisa, essa abordagem tem potencial para tratar o câncer de boca<sup>20</sup>. No Brasil, já são registrados alguns produtos de terapia gênica do tipo CAR-T e diversos estudos clínicos estão sendo realizados.
3. **Vacinas terapêuticas:** estão sendo desenvolvidas vacinas que visam ensinar o sistema imunológico a reconhecer antígenos específicos do câncer de boca. Essas vacinas geram regressão tumoral pela ativação do sistema imunológico adaptativo pelo processamento de antígenos tumorais para o reconhecimento de células T<sup>20</sup>.

4. **Terapia com citocinas:** alguns pacientes com câncer de boca podem receber citocinas, como o Interferon ou a Interleucina-2, para aumentar a atividade das células imunológicas no combate ao câncer<sup>19,20</sup>.

A imunoterapia pode ser usada como tratamento primário ou em combinação com outras modalidades terapêuticas, como cirurgia, radioterapia e quimioterapia, dependendo do estágio e das características do câncer, bem como das necessidades do paciente. É importante que o tratamento com imunoterapia seja personalizado com base no perfil genético do câncer e na resposta do paciente ao tratamento.

### 3.2.5 Terapias-Alvo

As terapias-alvo são um tipo de tratamento sistêmico que visa especificamente as proteínas ou moléculas envolvidas no crescimento e na sobrevivência das células cancerosas. Elas são projetadas para serem mais seletivas do que a quimioterapia tradicional, o que significa que tendem a causar menos danos às células saudáveis e têm o potencial de serem mais eficazes no tratamento do câncer de boca<sup>19</sup>.

No câncer de boca, algumas terapias-alvo têm sido investigadas e podem ser usadas em determinados casos. Podemos citar os inibidores de tirosina quinase que são proteínas envolvidas no crescimento e na divisão celular. O Imatinibe (Glivec) e o Sunitinibe (Sutent), por exemplo, têm sido estudados para o tratamento de alguns tipos de câncer de boca, principalmente aqueles que expressam mutações específicas, como o carcinoma de células escamosas. Outra terapia são os Inibidores do receptor de fator de crescimento epidérmico (EGFR): o Cetuximabe (Erbix) é um exemplo de medicamento que bloqueia o receptor de EGFR nas células cancerosas<sup>19</sup>. Pode ser usado em combinação com radioterapia ou quimioterapia no tratamento de câncer de boca avançado ou metastático.

De grande valia para tratamentos mais difíceis temos os Inibidores de mTOR que são inibidores da Rapamicina em alvo de mamífero (mTOR), como o Everolimus (Afinitor), têm sido estudados em ensaios clínicos para o tratamento de cânceres de boca resistentes a outros tratamentos<sup>19</sup>.

Nem todos os pacientes serão elegíveis para esses tratamentos, e eles podem ser administrados em combinação com outras modalidades terapêuticas, como cirurgia, radioterapia ou quimioterapia, conforme apropriado.

### 3.3 Efeitos colaterais dos principais tratamentos oncológicos

#### 3.3.1 Dermatite (radiodermite)

Um dos efeitos colaterais mais comuns das terapias antineoplásicas, especificamente a radioterapia, é a dermatite, acometendo cerca de 95% dos pacientes em terapias por radiação. Sua patogênese é decorrente do dano celular de forma direta e indireta pela formação espécies reativas de oxigênio pela radiação ionizante que impactam na divisão celular, atingindo as camadas basais epiteliais, células mais radiosensíveis<sup>17</sup>, ocasionando inflamação, sendo visível clinicamente como eritema, podendo potencialmente evoluir para a radiodermite<sup>18</sup>. Os graus dependem de fatores intrínsecos como a idade do paciente, condições de saúde pré-existentes, etnia e hábitos deletérios como tabagismo, e por fatores extrínsecos como dose, tempo, aparelhos de radioterapia<sup>19</sup>.

Em relação a opções herbas está a Aloe Vera, ainda com controvérsias na literatura em relação aos seus efeitos benéficos para amenizar as lesões por radiodermite, talvez devido a diferentes metodologias utilizadas<sup>22,23,24</sup>.

A Camomila (*Matricaria recutita*) é amplamente utilizada em dermatites por radiação e nas mucosites devido ao seu poder anti-inflamatório, antimicrobiano e antialérgico<sup>25</sup>.

Há também o uso da Calendula ou margarida (*Calendula officinalis*), que possui atividade antisséptica, antiflogística, bactericida, antialérgica e promove a cicatrização tecidual, além de proporcionar sensação de frescor<sup>25</sup>.

#### 3.3.2 Mucosite

A mucosite é um processo biológico complexo e pode ser dividida em 5 fases. A primeira fase é a Iniciação, tem caráter assintomático e ocorre lesão no material genético das células epiteliais basais e liberação de radicais oxidativos. Na fase de Sinalização, os tratamentos quimioterápicos e radioterápicos ativam

enzimas apoptóticas de maneira direta ou indireta, como os radicais oxidativos da fase anterior. Em seguida, há a fase de Amplificação, caracterizada por um processo de retroalimentação, ocorrendo um agravamento na lesão tecidual decorrente da crescente liberação de citocinas inflamatórias. A próxima fase é a Ulceração, onde há sintomatologia dolorosa agravada devido a perda da integridade epitelial da mucosa, ficando susceptível a infecções oportunistas. E por fim, a cicatrização, quando há reepitelização da mucosa<sup>25</sup>.

O curso da mucosite decorrente da quimioterapia é explicado devido a toxicidade de antimetabólicos e demais agentes sintéticos, como hidroxiuréia e hidrocloridrato de procarbazina, gerados pelo metabolismo das medicações utilizadas nos tratamentos, ocasionando degeneração glandular, alterações no colágeno e displasia epitelial<sup>26,27,28,29</sup>.

A etiopatogenia da mucosite decorrente da radiação é semelhante à da quimioterapia, mas há diversos fatores envolvidos como dose da radiação, tempo de exposição e condições inerentes ao paciente.

Algumas opções de tratamentos fitoterápicos para a mucosite oral incluem o extrato de *Isatis indigotica*, por reduzir a gravidade da lesão ocasionada pela radioterapia<sup>30</sup>, e os enxaguatórios contendo curcumina mostraram-se mais eficazes do que os colutórios de clorexidina durante a radioterapia em escala de avaliação da mucosite oral<sup>31</sup>.

Também foi observado que Hangeshashinto, um composto medicamentoso tradicional japonês, que pode ser utilizado em terapias antitumorais e radioterapia<sup>30,32</sup>, possui potente atividade anti-inflamatória e a eficácia de um dos constituintes deste composto, a *G. glabra*, teve alívio dos sintomas da mucosite confirmada após sessões de radioterapia<sup>33</sup>. Além disso, o composto Hangeshashinto atua na cicatrização tecidual estimulando a proliferação celular e a migração de queratinócitos epidérmicos e fibroblastos, favorecendo a formação de tecido de granulação<sup>34</sup>.

### 3.3.3 Infecções

Como na dermatite e na mucosite, pode ocorrer perda da barreira epitelial e o ambiente ulcerado fica propício a infecções fúngicas, bacterianas ou virais e somado ao déficit imune, as chances de instalação de infecções aumentam<sup>35,38</sup>.

A infecção fúngica mais comum é a candidíase oral<sup>35</sup>, ocasionada pela *Candida albicans*, que apesar de pertencer à flora bucal, frente a um comprometimento imunológico, e alterações no microambiente, ocorre o desbalanceamento da relação de comensalismo entre o hospedeiro e a levedura e manifestação da infecção fúngica conhecida como candidíase<sup>36,37</sup>.

Como opção de ervas para o tratamento de infecções fúngicas, pode ser usado extrato de gengibre (*Z. officinale*) que apresenta maior capacidade antifúngica do que a nistatina<sup>39</sup>, com indícios que sua atividade antifúngica se deve aos compostos voláteis chamados sesquiterpenos<sup>40</sup>. O óleo de semente de *Centratherum anthelminticum*, ou cominho amargo, folhas secas de *Lippia alba*, planta nativa da América do Sul, extrato aquoso de *Eucalyptus citriodora*, eucalipto-limão, planta nativa da Oceania, Fladina A. e ácido lofânico presente no gênero botânico *Isodon* mostram atividades antifúngicas promissoras<sup>40,41,42,43</sup>.

Em relação às infecções virais, a *coerulea*, conhecida como orquídea azul, *Nepeta tuberosa*, ou catnip, *Dittrichia viscosa*, uma planta com flor da família *Asteraceae*, e *Sanguisorba minor magnolii*, pertencente à família *Rosaceae*, evidenciaram atividade antiviral contra o vírus herpes simples (HSV-1) e o vírus da estomatite vesicular (VSV)<sup>44</sup>. Já o extrato de *Eleutherococcus senticosus* mostrou-se capaz de inibir a replicação de RNA viral como o de rotavírus humano RSV e influenza A<sup>45</sup>. O extrato da casca da árvore *Azadirachta indica* inibiu a infecção por HSV-1 por meio do bloqueio do receptor glicoproteicos<sup>46</sup>.

Para o tratamento de infecções bacterianas, algumas possíveis opções fitoterápicas são os extratos de frutos secos de *Terminalia chebula Retz*, planta nativa do sudeste asiático, que apresentou inibição do crescimento de *Staphylococcus aureus* resistentes à metilicina (MRSA)<sup>47</sup>. O óleo de *Melaleuca alternifolia*, também conhecida como “tea tree”, mostrou redução na viabilidade de *S. aureus*, por meio do comprometimento da membrana citoplasmática de bactérias<sup>48,49</sup>. Além de ser uma alternativa viável como agente tópico para erradicação de colonização por MRSA, entretanto, com uso cauteloso devido a possibilidade de resistência<sup>50</sup>. A berberina, um agente alcaloide isoquinolina, encontrado em plantas como *Coptis chinensis*, *Hydrastis canadensis*, ambas da família *Ranunculaceae*, *Berberis vulgaris*, da família *Berberidaceae*, e, também mostrou atividade contra *Staphylococcus aureus*<sup>51</sup>.

### 3.3.4 Hipossalivação/xerostomia

Nos tratamentos radioterápicos, se o campo da radiação envolver as regiões de glândulas salivares, pode ocorrer alterações da quantidade de saliva, hipossalivação e/ou sua composição, resultando no sintoma de xerostomia, que é a sensação de boca seca<sup>52</sup>. A saliva além de exercer auxílio importante nas funções de fala e alimentação, também é um fator protetor contra infecções<sup>52,53,54</sup>.

Uma alternativa para o tratamento da xerostomia e hipossalivação é o mel de tomilho, devido ao aumento da salivação pela estimulação da gustação, além de auxiliar o controle de infecções devido à sua ação antimicrobiana e manutenção do peso dos pacientes oncológicos<sup>55</sup>.

A fórmula asiática multi-herbal denominada Yukmijihwang-tang, também se mostrou, em um estudo duplo-cego controlado, uma opção válida como tratamento para xerostomia<sup>56</sup>.

A cefarantina, uma medicação utilizada no Japão desde a década de 1950, é um produto de origem natural obtido na plantas do gênero *Stephania*, além de ter efeitos anti-inflamatórios, anticancerígenos e antivirais, possui um mecanismo de ação multifatorial, exercendo efeito na modulação de bombas de efluxo nas membranas celulares, efeitos intracelulares, nucleares, e em vias metabólicas, sobretudo nas vias de sinalização da proteína quinase ativada por AMP (AMPK), que estimula a proliferação celular e tem função antiapoptose, e NFκB, envolvida na resposta imunológica e inflamatória<sup>57</sup>.

## 4 DISCUSSÃO

O câncer é caracterizado pelo crescimento descompensado das células, sendo definido como uma enfermidade multifatorial crônica. O desenvolvimento do câncer pode ocorrer de várias formas, como pela interação de fatores endógenos (causados pela dieta) com fatores ambientais. O câncer de cabeça e pescoço envolve vários sítios, sendo que cerca de 40% dos casos ocorrem na cavidade oral, 25% na laringe, 15% na faringe, 7% nas glândulas salivares e 13% nos demais locais. A cirurgia e a radioterapia continuam sendo os principais e mais eficazes métodos de tratamento dos tumores desta região, a quimioterapia e a imunoterapia têm também sua importância como terapias.

As medidas mais eficazes para o melhor prognóstico dos tumores malignos permanecem sendo a prevenção e o diagnóstico precoce. Infelizmente, a maioria dos casos possuem diagnósticos e início dos tratamentos tardiamente, ou seja, em estágios mais avançados ou metastáticos<sup>58</sup> e quanto mais tardio o diagnóstico das neoplasias malignas, pior o prognóstico, mais custoso o tratamento e tornam-se necessárias abordagens mais agressivas como cirurgias resseccionais e associações com quimio e/ou radioterapias, que muitas vezes, ocasionam efeitos colaterais debilitantes como a dermatite, mucosite, hipossalivação e xerostomia.

Por mais que já existem opções mais tecnológicas com menos efeitos colaterais como as terapias-alvo para tratamentos antineoplásicos, para muitas realidades familiares ou mesmo governamentais, estas terapias demandam grandes custos, o que muitas vezes tornam-nas inviáveis de serem administradas, decidindo-se pelo uso dos tratamentos mais convencionais como a quimioterapia e radioterapia<sup>59</sup>. A aplicação de ervas é uma opção para amenizar os efeitos colaterais decorrentes das terapias antineoplásicas convencionais, como por exemplo a camomila e a calêndula para dermatites, colutórios com curcumina para mucosites, extrato de gengibre para tratamento de infecções oportunistas como a candidíase, ou mesmo fórmulas multi-herbais como Yukmijihwang-tang para tratamento da xerostomia e hipossalivação, como demonstrado no decorrer deste trabalho.

A aplicação de fitoterapia para o tratamento antineoplásico não é incomum, sendo utilizada por alguns como a principal terapia não convencional

no tratamento de câncer. Entretanto ainda há controvérsia na literatura quanto ao uso da fitoterapia, principalmente, devido à falta de evidências quanto às interações entre as medicações convencionais antineoplásicas e as ervas, e entre plantas. Como exemplo, evidências mostraram que algumas ervas podem utilizar as mesmas vias metabólicas que os quimioterápicos como a da isoenzima CYP3A, podendo ocasionar uma sub ou superdosagem ou mesmo resistência aos quimioterápicos<sup>60</sup>. Outra interação que pode ser citada é a camomila (*Matricaria recutita*) e anticoagulantes como aspirina e heparina, utilizados para paciente oncológicos para reduzir riscos de tromboembolismo venoso, ou mesmo anti-inflamatórios não esteroidais, aumentando riscos de sangramentos<sup>61</sup>. A seiva de *Euphorbia tirucali* (Avelós), era conhecida por destruir células neoplásicas, mas com estudos científicos descobriu-se que possui efeito supressor sobre o sistema imunológico podendo tornar o organismo mais suscetível à infecções e aumentar riscos carcinogênicos<sup>62</sup>.

Ou seja, as terapias fitoterápicas parecem promissoras para tratamentos aos pacientes oncológicos, entretanto faltam estudos para fornecerem mais informações quanto a possíveis interações medicação-erva e erva-erva, para que sejam administradas corretamente e de maneira mais assertiva, para isso, incentivos e financiamentos institucionais podem contribuir com a fitoterapia como alternativa mais acessível para tratamentos antineoplásicos.

#### 4.1 Tabela 1 – Relação da recomendação de uso de plantas medicinais para minimizar efeitos colaterais dos diferentes tratamentos do câncer de boca

**Tabela 1** – Relação da recomendação de uso de plantas medicinais para minimizar efeitos colaterais dos diferentes tratamentos do câncer de boca

| <b>Efeitos colaterais</b> | <b>Tratamentos ocasionadores</b>                     | <b>Plantas medicinais recomendadas para uso</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dermatite (radiodermite)  | Radioterapia                                         | Aloe vera; Camomila ( <i>Matricaria recutita</i> ); e Calendula ( <i>Calendula officinalis</i> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Mucosite                  | Radioterapia e Quimioterapia                         | <i>Isatis indigotica</i> ; enxaguatório contendo curcumina; e Hangeshashinto.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Infecções                 | Cirurgia, Radioterapia e Quimioterapia               | Infecções fúngicas: Extrato de gengibre ( <i>Z. officinale</i> ); óleo de semente de cominho ( <i>Centratherum anthelminticum</i> ); folhas secas de <i>Lippia alba</i> ; extrato aquoso de eucalipto-limão ( <i>Eucalyptus citriodora</i> ); e Fladina A. e ácido lofânico presente no gênero botânico <i>Isodon</i> .<br>Infecções virais: orquídea azul ( <i>coerulea</i> ); catnip ( <i>Nepeta tuberosa</i> ); <i>Dittrichia viscosa</i> ; <i>Sanguisorba minor magnolii</i> ; extrato de <i>Eleutherococcus senticosus</i> ; e extrato da casca da árvore <i>Azardirachta indica</i> .<br>Infecções bacterianas: extratos de frutos secos de <i>Terminalia chebula Retz</i> ; óleo de <i>Melaleuca alternifolia</i> ; <i>Coptis chinensis</i> ; <i>Hydrastis canadenses</i> ; e <i>Berberis vulgaris</i> . |
| Hipossalivação/xerostomia | Cirurgia, Radioterapia, Quimioterapia e Imunoterapia | Mel de tomilho; Yukmijihwang-tang; cefarantina (origem de plantas do gênero <i>Stephania</i> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

## 5 CONCLUSÃO

É importante reconhecer que o uso de plantas medicinais e terapias alternativas, é uma prática antiga que tem sido empregada em várias culturas ao redor do mundo como uma forma de tratamento complementar ou alternativo, já que se trata de uma forma de tratamento mais barata e de fácil acesso.

Entende-se que o câncer é uma doença agressiva e que os seus portadores tendem a se mostrar abertos a quaisquer opções de tratamento para alcançar a cura ou minorar o seu sofrimento.

Com isso, há vários tratamentos para câncer de cabeça e pescoço, dependendo do estágio da doença. Alguns aumentam a sobrevida dos pacientes, mas todos os tratamentos (cirurgia, quimioterapia e radioterapia) trazem consigo efeitos colaterais que podem reduzir a qualidade de vida do paciente e mutilar certos órgãos.

É possível concluir que o uso de plantas medicinais e terapias alternativas são possibilidades de tratamento a serem exploradas, mas apenas sob a orientação de um médico especialista, com embasamento científico e como parte de uma abordagem integrativa que inclui tratamentos médicos convencionais. A segurança e a eficácia devem ser priorizadas e a tomada de decisão informada é fundamental para o cuidado do paciente oncológico.

## REFERÊNCIAS

1. AMORIM, Adriana Gomes; AMORIM, Rivadávio Fernandes Batista de; FREITAS, Roseana de Almeida. Estudo epidemiológico do carcinoma epidermóide oral: análise de 85 casos. **Odontol. clín.-cient**, p. 41-45, 2002.
2. DE SOUSA, Fernando Augusto Garcia et al. Estudo epidemiológico descritivo do carcinoma epidermóide bucal em uma população brasileira. **Brazilian Dental Science**, v. 11, n. 4, 2008.
3. CARVALHO, MB de et al. Características clínico-epidemológicas do carcinoma epidermóide de cavidade oral no sexo feminino. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 47, p. 208-214, 2001.
4. OLIVEIRA, Lucinei Roberto de; RIBEIRO-SILVA, Alfredo; ZUCOLOTO, Sergio. Perfil da incidência e da sobrevida de pacientes com carcinoma epidermóide oral em uma população brasileira. **Jornal brasileiro de patologia e medicina laboratorial**, v. 42, p. 385-392, 2006.
5. Instituto Nacional do Câncer (INCA/MS) [homepage na internet]. Estimativa de incidência de câncer no Brasil. [acesso em setembro de 2023]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/>.
6. GALBIATTI, Ana Livia Silva et al. Câncer de cabeça e pescoço: causas, prevenção e tratamento. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 79, p. 239-247, 2013.
7. LAI, Ying-Jang et al. Atividade anticancerígena de *Solanum nigrum* (AESN) através da supressão da função mitocondrial e da transição epitelial-mesenquimal (EMT) em células de câncer de mama. **Moléculas**, v. 21, n. 5, pág. 553, 2016.
8. JHAM, Bruno Correia; FREIRE, Addah Regina da Silva. Complicações bucais da radioterapia em cabeça e pescoço. **Revista brasileira de otorrinolaringologia**, v. 72, p. 704-708, 2006.
9. FREITAS, Daniel Antunes et al. Sequelas bucais da radioterapia de cabeça e pescoço. **Revista CEFAC**, v. 13, p. 1103-1108, 2011.
10. BUENO, Audrey Cristina; MAGALHÃES, Claudia Silami; MOREIRA, Allyson Nogueira. Associações entre fatores de risco e complicações

- bucais em pacientes com câncer de cabeça e pescoço tratados com radioterapia associada ou não à quimioterapia. **Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada**, v. 12, n. 2, p. 187-193, 2012.
11. HERCHENHORN, Daniel; DIAS, Fernando Luiz. Avanços no tratamento quimioterápico e radioterápico do câncer de cabeça e pescoço. **Revista do Hospital das Clínicas**, v. 59, n. 1, p. 39-46, 2004.
  12. SANTOS, Renata Cristina Schmidt et al. Mucosite em pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioquimioterapia. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 45, p. 1338-1344, 2011.
  13. FEITOZA, Lais Quelen; DE SOUZA TERRA, Fábio; GRASSELLI, Cristiane da Silva Marciano. Plantas Medicinais e seus Compostos com Potencial Terapêutico no Tratamento do Câncer: Revisão Integrativa. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 67, n. 1, 2021.
  14. DE MORAES, Lorena Gomes; ALONSO, Araci Molnar; OLIVEIRA-FILHO, Eduardo Cyrino. Plantas medicinais no tratamento do câncer: uma breve revisão de literatura. **Universitas: Ciências da Saúde**, v. 9, n. 1, p. 77-99, 2011.
  15. MELO, Joabe Gomes de et al. Phytochemical and pharmacological notes of plants indicated to treat tumors in Brazil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 21, p. 744-753, 2011.
  16. MITRA, S. et al. Improvements in Taxol Biosynthesis by Metabolic Engineering: Recent Trends. **Phytochemical Genomics**, chapter 28, p. 669-679, 2022.
  17. DE SOUSA RODRIGUES, Alexsandra et al. Efeitos benéficos do uso da curcuma longa L., no tratamento oncológico: Uma revisão. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 3, p. 6579-6591, 2020.
  18. GORMLEY, Mark et al. Reviewing the epidemiology of head and neck cancer: definitions, trends and risk factors. **British Dental Journal**, v. 233, n. 9, p. 780-786, 2022.
  19. VIGARIOS, Emmanuelle et al. Oral mucosal changes induced by anticâncer targeted therapies and immune checkpoint inhibitors. **Supportive Care in Cancer**, v. 25, n. 5, p. 1713-1739, 2018.

20. SIM, Felix et al. Immunotherapy for Head and Neck Cancer. **Hematology/oncology clinics of North America**, v. 33, n. 2, p. 301-321, 2019.
21. SILVA, Graciele Oliveira da. Efeitos adversos da radioterapia em pacientes com câncer de mama: uma revisão de literatura. 2021.
22. OLSEN, Deborah Lee et al. The effect of aloe vera gel/mild soap versus mild soap alone in preventing skin reactions in patients undergoing radiation therapy. In: **Oncology nursing forum**. 2001.
23. RICHARDSON, Janet et al. Aloe vera for preventing radiation-induced skin reactions: a systematic literature review. **Clinical Oncology**, v. 17, n. 6, p. 478-484, 2005.
24. HADDAD, Peiman et al. Aloe vera for prevention of radiation-induced dermatitis: a self-controlled clinical trial. **Current Oncology**, v. 20, n. 4, p. 345-348, 2013.
25. MONTEIRO, Camila Etcheverry et al. Assistência Multiprofissional a Pacientes em Tratamento Oncológico com Radiodermite: Multiprofessional Assistance to Oncological Patients with Radiodermatitis. **Revista Enfermagem Atual In Derme**, v. 91, n. 29, 2020.
26. SCHNEIDER, Franciane et al. Prevenção e tratamento de radiodermatite: uma revisão integrativa. **Cogitare Enfermagem**, v. 18, n. 3, 2013.
27. SONIS, Stephen T. et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. **Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society**, v. 100, n. S9, p. 1995-2025, 2004.
28. BENSADOUN, R.-J. et al. Chemotherapy-and radiotherapy-induced mucositis in head and neck cancer patients: new trends in pathophysiology, prevention and treatment. **European Archives of Oto-rhino-laryngology**, v. 258, p. 481-487, 2001.
29. EPSTEIN, Joel B. et al. The role of salivary function in modulating chemotherapy-induced oropharyngeal mucositis: a review of the literature. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 94, n. 1, p. 39-44, 2002.

30. BAHARVAND, Maryam; JAFARI, Soudeh; MORTAZAVI, Hamed. Herbs in oral mucositis. **Journal of clinical and diagnostic research: JCDR**, v. 11, n. 3, p. ZE05, 2017.
31. PATIL, Karthikeya et al. Use of curcumin mouthrinse in radio-chemotherapy induced oral mucositis patients: a pilot study. **Journal of clinical and diagnostic research: JCDR**, v. 9, n. 8, p. ZC59, 2015.
32. ARA, Toshiaki et al. The biological efficacy of natural products against acute and chronic inflammatory diseases in the oral region. **Medicines**, v. 5, n. 4, p. 122, 2018.
33. NAJAFI, Shamsolmolok et al. Preventive effect of Glycyrrhiza glabra extract on oral mucositis in patients under head and neck radiotherapy: A randomized clinical trial. **Journal of Dentistry (Tehran, Iran)**, v. 14, n. 5, p. 267, 2017.
34. OZAWA, Natsuo et al. Effects of topical Hangeshashinto (TJ-14) on chemotherapy-induced oral mucositis. **Cancer management and research**, p. 1069-1078, 2020.
35. FERNANDES, Antonio Tadeu; FERNANDES, Maria Olívia Vaz; RIBEIRO FILHO, Nelson. Infecção hospitalar e suas interfaces na área da saúde. In: **Infecção hospitalar e suas interfaces na área da saúde**. 2000. p. 1795-1795.
36. Ministério da Saúde (Brasil); Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Manual de Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção em Serviços de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2004.
37. ROCHA, Flávia Godinho Costa Wanderley et al. Ocorrência de candidíase oral em pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço submetidos aos tratamentos antineoplásicos. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 16, n. 3, p. 318-322, 2017.
38. RAY-CHAUDHURI, A.; SHAH, K.; PORTER, R. J. The oral management of patients who have received radiotherapy to the head and neck region. **British dental journal**, v. 214, n. 8, p. 387-393, 2013.
39. AGHAZADEH, Marzieh et al. Survey of the antibiofilm and antimicrobial effects of Zingiber officinale (in vitro study). **Jundishapur journal of microbiology**, v. 9, n. 2, 2016.

40. DOLARA, Piero et al. Local anaesthetic, antibacterial and antifungal properties of sesquiterpenes from myrrh. **Planta medica**, v. 66, n. 04, p. 356-358, 2000.
41. SANTOS, Marilda Maria Ferraz Borges dos. **Efeito de extratos de duas formas de Lippia alba sobre o fungo Colletotrichum gloeosporioides (penz.) Isolado de citrus sp.** 1996. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.
42. BONALDO, Solange M. et al. Fungitoxicidade, atividade elicitora de fitoalexinas e proteção de pepino contra Colletotrichum lagenarium, pelo extrato aquoso de Eucalyptus citriodora. **Fitopatologia Brasileira**, v. 29, p. 128-134, 2004.
43. LI, Ji-Xin et al. Discovery of antifungal constituents from the Miao medicinal plant Isodon flavidus. **Journal of ethnopharmacology**, v. 191, p. 372-378, 2016.
44. ABAD, M. J. et al. Search for antiviral activity in higher plant extracts. **Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives**, v. 14, n. 8, p. 604-607, 2000.
45. GLATTHAAR-SAALMÜLLER, Bernadette; SACHER, Fritz; ESPESTER, Anke. Antiviral activity of an extract derived from roots of Eleutherococcus senticosus. **Antiviral research**, v. 50, n. 3, p. 223-228, 2001.
46. TIWARI, Vaibhav et al. In vitro antiviral activity of neem (Azadirachta indica L.) bark extract against herpes simplex virus type-1 infection. **Phytotherapy Research**, v. 24, n. 8, p. 1132-1140, 2010.
47. SATO, Youichi et al. Extraction and purification of effective antimicrobial constituents of Terminalia chebula RETS. against methicillin-resistant Staphylococcus aureus. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 20, n. 4, p. 401-404, 1997.
48. CARSON, Christine F. et al. Susceptibility of methicillin-resistant Staphylococcus aureus to the essential oil of Melaleuca alternifolia. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 35, n. 3, p. 421-424, 1995.

49. CARSON, Christine F.; MEE, Brian J.; RILEY, Thomas V. Mechanism of action of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil on *Staphylococcus aureus* determined by time-kill, lysis, leakage, and salt tolerance assays and electron microscopy. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 46, n. 6, p. 1914-1920, 2002.
50. BRADY, Aaron et al. In vitro activity of tea-tree oil against clinical skin isolates of methicillin-resistant and-sensitive *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci growing planktonically and as biofilms. **Journal of medical microbiology**, v. 55, n. 10, p. 1375-1380, 2006.
51. MAHADY, Gail B. Medicinal plants for the prevention and treatment of bacterial infections. **Current pharmaceutical design**, v. 11, n. 19, p. 2405-2427, 2005.
52. WOJTASZEK, C. A.; KOCHIS, L. M.; CUNNINGHAM, R. S. Nutrition Impact Systems in the Oncology Patient. **Oncology Issues**, v. 17, n. 2; SUPP, p. 15-17, 2002.
53. KANNARKAT, George; LASHER, Erin E.; SCHIFF, David. Neurologic complications of chemotherapy agents. **Current opinion in neurology**, v. 20, n. 6, p. 719-725, 2007.
54. GRUNDMANN, O.; MITCHELL, G. C.; LIMESAND, K. H. Sensitivity of salivary glands to radiation: from animal models to therapies. **Journal of dental research**, v. 88, n. 10, p. 894-903, 2009.
55. CHARALAMBOUS, Andreas et al. The effectiveness of thyme honey for the management of treatment-induced xerostomia in head and neck cancer patients: A feasibility randomized control trial. **European Journal of Oncology Nursing**, v. 27, p. 1-8, 2017.
56. HAN, Gajin et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a traditional herbal formula, Yukmijihwang-tang in elderly subjects with xerostomia. **Journal of ethnopharmacology**, v. 182, p. 160-169, 2016.
57. BAILLY, Christian. Cepharanthine: An update of its mode of action, pharmacological properties and medical applications. **Phytomedicine**, v. 62, p. 152956, 2019.

58. SANTOS, L. C. O. dos., Batista, O. de M., & Cangussu, M. C. T. (2010). Caracterização do diagnóstico tardio do câncer de boca no estado de Alagoas. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, 76(4), 416–422.
59. CORRÊA F de M, Guerra RL, Fernandes RRA, Souza MC de, Zimmermann IR. Terapia-alvo versus dacarbazina no tratamento de primeira linha do melanoma avançado não cirúrgico e metastático: análise de impacto orçamentário na perspectiva do Sistema Único de Saúde, 2018-2020. **Epidemiol Serv Saúde** [Internet]. 2019;28(2):e2018325.
60. TOLEDO, P. C.. Uso Das Práticas Integrativas E Complementares Em Pacientes Com Tumores Sólidos Submetidos à Terapia Antineoplásica Farmacológica Adjuvante. 2015.
61. LEE CO. Clinical trials in cancer part II: biomedical, complementary, and alternative medicine: significant issues. **Clin J Oncol Nurs** 2004; 8:670-4.
62. [ACS] American Cancer Society. Aveloz. 2011. Available from: <URL: <https://www.cancer.org/treatment/treatmentsandsideeffects/complement.html>> [2015 jan 09].