

Vladimir Reimar Augusto de Souza Noronha

Gel de Própolis Mucoadesivo *versus* Solução de Cloridrato de Benzidamina na Prevenção da Mucosite Oral em Pacientes Irrradiados em Região de Cabeça e Pescoço. Ensaio Clínico, Cego, Randomizado - Fase II.

Universidade Federal de Minas Gerais  
Faculdade de Odontologia  
Belo Horizonte – Minas Gerais  
2015

Vladimir Reimar Augusto de Souza Noronha

Gel de Própolis Mucoadesivo *versus* Solução de Cloridrato de Benzidamina na Prevenção da Mucosite Oral em Pacientes Irrradiados em Região de Cabeça e Pescoço. Ensaio Clínico, Cego, Randomizado - Fase II.

Tese apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais como Requisito Parcial para Obtenção do Grau de Doutor em Odontologia – Área de Concentração em Estomatologia.

Orientador:

Prof. Dr. Vagner Rodrigues Santos

Coorientador:

Prof. Dr. Evandro Neves Abdo

Universidade Federal de Minas Gerais

Faculdade de Odontologia

Belo Horizonte – Minas Gerais

2015

## FICHA CATALOGRÁFICA

N852g  
2015  
T

Noronha, Vladimir Reimar Augusto de Souza.  
Gel de própolis mucoadesivo versus solução de cloridrato de benzidamina na prevenção da mucosite oral em pacientes irradiados em região de cabeça e pescoço. Ensaio clínico, cego, randomizado - Fase II. / Vladimir Reimar Augusto de Souza Noronha. – 2015.

120 f. : il.

Orientador: Vagner Rodrigues Santos

Co-Orientador: Evandro Neves Abdo

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Odontologia.

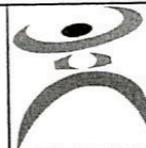
1. Própole. 2. Benzidamina. 3. Neoplasias de cabeça e pescoço. 3. Radioterapia. 4. Quimioterapia. I. Santos, Vagner Rodrigues. II. Abdo, Evandro Neves. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Odontologia. IV. Título.

BLACK D047



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA



## ATA DA DEFESA DE TESE DO ALUNO VLADIMIR REIMAR AUGUSTO DE SOUZA

Realizou-se, no dia 06 de março de 2015, às 14:00 horas, Faculdade de Odontologia, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de tese, intitulada *Gel de Própolis Mucoadesivo versus Solução de Cloridrato de Benzidamina na Prevenção da Mucosite Oral em Pacientes Irradiados em Região de Cabeça e Pescoço. Ensaio Clínico, Cego, Randomizado - Fase II.*, apresentada por VLADIMIR REIMAR AUGUSTO DE SOUZA NORONHA, número de registro 2011712160, graduado no curso de ODONTOLOGIA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em ODONTOLOGIA, à seguinte Comissão Examinadora: Prof(a). Vagner Rodrigues Santos - Orientador (UFMG), Prof(a). Evandro Neves Abdo - Coorientador (UFMG - Faculdade de Odontologia), Prof(a). Oslei Paes de Almeida (UNICAMP), Prof(a). Alexandre Andrade Souza (UFMG), Prof(a). Rachel Oliveira Castilho (UFMG - Faculdade de Farmacia), Prof(a). Marcelo Drummond Naves (UFMG - Faculdade de Odontologia).

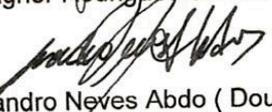
A Comissão considerou a tese:

Aprovada

Reprovada

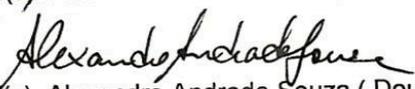
Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.  
Belo Horizonte, 06 de março de 2015.

  
Prof(a). Vagner Rodrigues Santos (Doutor)

  
Prof(a). Evandro Neves Abdo (Doutor)

  
Prof(a). Oslei Paes de Almeida (Doutor)

  
Prof(a). Rachel Oliveira Castilho (Doutora)

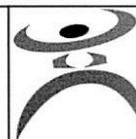
  
Prof(a). Alexandre Andrade Souza (Doutor)

  
Prof(a). Marcelo Drummond Naves (Doutor)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA



## FOLHA DE APROVAÇÃO

**Gel de Própolis Mucoadesivo versus Solução de Cloridrato de Benzidamina na Prevenção da Mucosite Oral em Pacientes Irrradiados em Região de Cabeça e Pescoço. Ensaio Clínico, Cego, Randomizado - Fase II.**

**VLADIMIR REIMAR AUGUSTO DE SOUZA NORONHA**

Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em ODONTOLOGIA, como requisito para obtenção do grau de Doutor em ODONTOLOGIA, área de concentração ESTOMATOLOGIA.

Aprovada em 06 de março de 2015, pela banca constituída pelos membros:

Prof(a). Vagner Rodrigues Santos - Orientador  
UFMG

Prof(a). Oslei Paes de Almeida  
UNICAMP

Prof(a). Alexandre Andrade Souza  
UFMG

Prof(a). Rachel Oliveira Castilho  
UFMG - Faculdade de Farmácia

Prof(a). Marcelo Drummond Naves  
UFMG - Faculdade de Odontologia

Prof(a). Evandro Neves Abdo  
UFMG - Faculdade de Odontologia

Belo Horizonte, 6 de março de 2015.

**Dedicatória:**

A minha esposa, Christiane, que, com muita paciência, entendeu as minhas ausências e dificuldades que enfrentei para a realização deste trabalho.

A minha família, especialmente a meus pais, Dirceu e Fátima, e irmãos, que sempre me apoiaram e entenderam minhas ausências.

Aos Professores Vagner Santos e Evandro Abdo que, com paciência e apoio, me trouxeram até aqui.

## **Agradecimentos**

Primeiro, a Deus, por permitir que eu tivesse força para chegar até aqui.

Aos meus orientadores, Professores Vagner Rodrigues Santos e Evandro Neves Abdo, que pela paciência e dedicação contribuíram para que eu realizasse este trabalho.

A Silvana, nossa técnica de laboratório, pelo apoio e pelo preparo de todo meu material.

A todos os alunos do Projeto de Extensão, Atendimento Odontológico de Suporte ao Paciente Portador de Neoplasia em Cabeça e Pescoço", que um dia esteve presente.

A Simone e a todos os funcionários do Departamento de Cirurgia e Patologia Clínica.

A todos os funcionários do Colegiado de Pós-graduação da FO/UFMG.

Ao Professor Evandro Guimarães de Aguiar, pelo apoio e pelo grande incentivo.

Ao Professor Marcelo Drummond Naves, pelo apoio oferecendo-me ideias para eu pesquisar e, também, por me ouvir sempre.

Ao meu amigo Jorge Barbosa Passos, grande professor e incentivador.

À Professora Efigênia Ferreira e Ferreira, por suas ideias, orientações e conhecimentos de estatística.

Aos Professores Cláudio Comunian, Bruno Campanha, Luiz Cláudio e Carlos Eduardo, pelo apoio nesta caminhada.

Ao meu amigo Antônio Teófilo de Barros, pelo companheirismo e pela ajuda.

À FAPEMIG, por acreditar em nossa ideia e apoiar financeiramente.

A todos os pacientes que participaram desta pesquisa.

## Resumo

Os efeitos colaterais mais conhecidos em cavidade bucal, durante a radioterapia para o tratamento de câncer em região da cabeça e pescoço, são a mucosite e a candidose. Essas alterações são potencializadas pela hipossalivação em decorrência de alterações nas glândulas salivares. Existem diversos protocolos para o controle da mucosite, hipossalivação e candidose bucais nesses pacientes, entretanto, nenhum deles é totalmente eficaz. A Própolis possui atividade analgésica, anti-inflamatória, antifúngica e cicatrizante. Essas características farmacológicas conferem à Própolis um grande potencial para prevenir as alterações na cavidade bucal dos pacientes que serão submetidos à radioterapia. O objetivo deste trabalho foi avaliar a efetividade do Gel contendo Própolis na prevenção da mucosite e candidose em comparação com o cloridrato de benzidamina. Vinte e seis pacientes foram incluídos no estudo. Os pacientes foram aleatorizados em dois grupos, sendo que o grupo 1 usou o cloridrato de benzidamina e o grupo 2 o gel de Própolis. Tanto os pacientes do grupo 1, como os pacientes do grupo 2 usaram os produtos 3 (três) vezes ao dia, durante todo o período da radioterapia e duas semanas após o término do tratamento e todos foram avaliados semanalmente. Os resultados obtidos mostraram que 84,6% dos pacientes eram do sexo masculino e que 19,2% dos pacientes mantinham o hábito de fumar e consumir bebidas alcoólicas. A dose média de radioterapia foi 6466,1 Gys. Após a análise final dos dados, observou-se que o Gel de Própolis apresentou melhor efetividade na prevenção da mucosite, a partir da 17<sup>a</sup> sessão de radioterapia, quando comparado ao grupo cloridrato de benzidamina. Setenta e oito por cento (78,6%) dos pacientes avaliaram o produto como bom, enquanto 85,7% o indicariam para pacientes com a mesma condição. O estudo mostrou que o controle da inflamação na mucosa bucal pelo Gel contendo Própolis foi melhor.

Palavras - chave: própolis, gel mucoaderente, cloridrato de benzidamina, câncer de cabeça e pescoço, radioterapia, quimioterapia, estudo clínico.

## Abstract

The best known side effects in the oral cavity during radiotherapy for the treatment of cancer in the head and neck, are mucositis and candidiasis. These changes are enhanced by hyposalivation due to changes in the salivary glands. There are many protocols for the control of mucositis, hyposalivation, and oral candidiasis in these patients however, none is completely effective. Propolis has analgesic, anti-inflammatory, antifungal and healing activity. These pharmacological characteristics give propolis great potential to prevent changes in the oral cavity of patients undergoing radiotherapy. The aim of this study was to evaluate the effectiveness of the gel containing propolis in preventing mucositis and candidiasis compared with benzydamine hydrochloride. Twenty-six patients were included in this study. Patients were divided into two groups with group 1 used the benzydamine hydrochloride and group 2 gel propolis. Both group used the products three times a day during the whole period of radiotherapy and two weeks after the end of treatment and all patients were evaluated weekly. The results showed that 84.6% of patients were male and 19.2% of patients maintained the habit of smoking and drinking alcohol. The mean dose of radiation was 6466.1 Gys. After the final analysis it was observed that the gel propolis showed a better efficacy in the prevention of mucositis from 17th session of radiotherapy compared to benzydamine hydrochloride group. Seventy-eight percent (78.6%) patients rated the product as well as to indicate 85.7% for patients with the same condition. The study showed that control of inflammation in the oral mucosa by gel containing propolis was better.

Keywords: propolis gel, head and neck cancer, oncology, radiotherapy, chemotherapy, antifungals.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 01: Paciente apresentando mucosite grau 3 com ulceração em borda de língua e eritema em mucosa jugal.....	21
Figura 02: Aspecto físico da própolis verde bruta usada no estudo.....	46
Figura 03: Aspecto físico final do Gel contendo Própolis.....	47
Figura 04: Embalagem do Gel de Própolis.....	47
Figura 05: Embalagem do Flogoral <sup>®</sup> .....	47
Figura 06: Fluxograma de atendimento dos pacientes envolvidos na pesquisa.....	59
Figura 07: Alisamento via método LOWESS para o percentual de mucosite ao longo das sessões de radioterapia. ....	65
Figura 08: Alisamento via método LOWESS para o percentual de mucosite ao longo das sessões de radioterapia, estratificado por grupo. ....	66
Figura 09: Alisamento via método LOWESS para o percentual de mucosite ao longo das sessões de radioterapia, estratificado por sexo, tabagismo, ingestão de bebida, localização, quimioterapia, idade, número de sessões lesão primária, dose diária de radioterapia e dose total de radioterapia lesão primária.....	69

## LISTA DE TABELAS

Tabela 01: Componentes das escalas e itens do EORTC QLQ-C30 - Versão 3.0.....	53
Tabela 02: Componentes das escalas e itens do EORTC QLQ-H&N 35.....	54
Tabela 03: Distribuição dos participantes segundo variáveis sociodemográficas e clínicas.....	60
Tabela 04: Frequência das alterações sistêmicas, em tratamento médico, nos pacientes submetidos à radioterapia. ....	61
Tabela 05: Medidas descritivas para Número de sessões radioterapia e Dose Total de radioterapia na Lesão Primária.....	61
Tabela 06: Distribuição dos pacientes segundo o grau de mucosite nos dois grupos.....	62
Tabela 07: Medidas descritivas para o número de sessões radioterapia entre os dois grupos de estudo. ....	62
Tabela 08: Percentual de mucosite com grau maior igual a 2 e número de sessões de radioterapia por avaliação.....	63
Tabela 09: Comparação entre os grupos quanto a homogeneidade de acordo com variáveis clínicas e demográficas.....	64
Tabela 10: Regressão marginal splines logística para presença de mucosite com grau maior igual a 2, considerando o efeito das sessões de radioterapia e grupos.....	67
Tabela 11: Regressão marginal splines logística STEPWISE para presença de mucosite com grau maior igual a 2.....	68
Tabela 12: Estatística descritiva – qualidade de vida dos pacientes que foram submetidos à radioterapia e usaram própolis e benzidamina. Instrumento EORTC QLQ-C30.....	70
Tabela 13: Estatística descritiva questionário específico – qualidade de vida dos pacientes que foram submetidos à radioterapia e usaram própolis e benzidamina. Instrumento EORTC QLQ-C35.....	71
Tabela 14: Medidas descritivas e teste de Mann-Whitney para comparação dos índices de qualidade de vida entre os.....	72
Tabela 15: Avaliação geral do gel contendo própolis.....	73
Tabela 16: Avaliação quanto ao sabor e odor do gel contendo própolis.....	73
Tabela 17: Resultados indicadores da percepção e da indicação do gel contendo própolis e do protocolo de tratamento para outro paciente.....	73
Tabela 18: Exemplos de terapias baseadas no mecanismo da mucosite.....	77
Tabela 19: Constituintes químicos identificados e quantificados (marcadores) por cromatografia líquida de alta performance e de fase reversa: flavonoides e outros constituintes químicos presentes em 1 grama da amostra de própolis verde utilizada na manipulação.....	79

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA- Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CAPE - Éster fenetil ácido cafeico/Caffeic acid phenethyl ester

CCE – Carcinoma de Células Escamosas

cGy – Centigray

CLAE - cromatografia líquida de alta eficiência

COX – Cicloxigenase

EORTC – European Organization for Research and Treatment of Cancer

FDA – Food and Drug Administration

FO/UFGM – Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais

Gy – Gray

HC/UFGM – Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

IL - Interleucina

INCA – Instituto Nacional do Câncer

ISOO - Sociedade Internacional de Oncologia Oral

MASCC - Associação Multinacional para Cuidados de Suporte em Câncer

NF-kB – Fator Nuclear Kappa B

NFAT – Nuclear Factor of Activated T- Cells

PGE – Prostaglandina E

QLQ – Questionnaire Life Quality

Qt - Quimioterapia

QV – Qualidade de Vida

rad – dose de radiação absorvida/ radiation absorbed dose

Rxt – Radioterapia

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TNF  $\alpha$  – Fator de Necrose Tumoral Alfa

WHO – Organização Mundial de Saúde/World Health Organization

## SUMÁRIO

<b>1.</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>14</b>
<b>2.</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>17</b>
2.1	Mucosite.....	18
2.1.1	Tratamento da mucosite.....	21
2.1.2	Candidose.....	24
2.1.2.1	Tratamento da candidose.....	25
2.2	Própolis.....	26
2.2.1	Histórico.....	27
2.2.2	Classificação.....	29
2.2.3	Composição química.....	30
2.2.4	Propriedades terapêuticas da Própolis.....	32
2.2.4.1	Atividade anti-inflamatória.....	33
2.2.4.2	Atividade antibacteriana.....	33
2.2.4.3	Atividade antifúngica.....	35
2.2.4.4	Atividade antioxidante.....	36
2.2.4.5	Atividade anestésica.....	36
2.2.4.6	Atividade antiviral.....	36
2.2.4.7	Atividade anticâncer ou antineoplásica.....	37
2.2.4.8	Atividade imunomodulatória.....	37
2.2.5	Toxicidade.....	37
2.2.6	Padronização.....	38
2.3	Gel mucoadesivo.....	38
2.3.1	Polímeros mucoadesivos usados na cavidade oral.....	38
2.3.1.1	Características desejadas.....	39
2.3.1.2	Classificação.....	39
2.3.1.3	Polímeros mucoadesivos.....	39
2.3.2	Formulações mucoadesivas para cavidade oral.....	40
2.3.2.1	Aspectos fisiológicos.....	40
2.3.2.2	Aspectos patológicos.....	40
2.3.2.3	Apresentações mucoadesivas para cavidade oral.....	40
2.4	Avaliação da Qualidade de Vida.....	41

2.4.1	Questionários para avaliação da qualidade de vida.....	41
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>43</b>
3.1	Objetivo geral.....	44
3.2	Objetivos específicos.....	44
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>45</b>
4.1	Gel mucoaderente de Própolis.....	46
4.2	Amostra.....	48
4.2.1	Crítérios de inclusão.....	48
4.2.2	Crítérios de exclusão.....	48
4.2.3	Desenho do estudo.....	49
4.2.4	Exame inicial .....	49
4.2.5	Exames de avaliação durante a radioterapia.....	50
4.2.6	Avaliação do Gel contendo Própolis após a Rxt.....	51
4.2.7	Avaliação da Qualidade de Vida.....	51
4.2.7.1	Questionário QLQ-30.....	51
4.2.7.2	Questionário QLQ H&N-35.....	52
4.3	Análise estatística.....	55
<b>5</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>57</b>
5.1	Amostra.....	58
5.2	Homogeneidade dos Grupos.....	63
5.3	Inferência dos grupos ao longo das sessões de Rxt sobre a mucosite.....	65
5.4	Fatores que exercem inferência ao longo das sessões de Rxt sobre a mucosite.....	68
5.5	Qualidade de vida pós-tratamento radioterápico.....	69
5.6	Avaliação do Gel contendo Própolis.....	73
<b>6.</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>74</b>
<b>7.</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>85</b>
<b>8.</b>	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>87</b>
	<b>APÊNDICE 1.....</b>	<b>101</b>
	<b>APÊNDICE 2.....</b>	<b>105</b>
	<b>APÊNDICE 3.....</b>	<b>106</b>
	<b>APÊNDICE 4.....</b>	<b>107</b>
	<b>APÊNDICE 5.....</b>	<b>111</b>

<b>APÊNDICE 6</b> .....	<b>113</b>
<b>APÊNDICE 7</b> .....	<b>114</b>
<b>ANEXO 1</b> .....	<b>115</b>
<b>ANEXO 2</b> .....	<b>116</b>
<b>ANEXO 3</b> .....	<b>117</b>
<b>ANEXO 4</b> .....	<b>119</b>

## **1. INTRODUÇÃO**

A origem do câncer está intimamente relacionada a fatores ambientais, hábitos de vida e fatores genéticos. As neoplasias malignas são alterações genéticas resultantes de mutações acumuladas no genoma. Essas alterações genéticas são cumulativas e estão relacionadas a hábitos nocivos, como o fumo, associado ou não ao álcool, e ao trabalho, chamadas de doenças ocupacionais. Estão também relacionadas às infecções virais (KOWALSKI, 2003, ZYGOGIANNI, et al., 2011).

Pacientes portadores de tumores malignos das vias aerodigestivas superiores necessitam de tratamento multidisciplinar que objetivam melhoria da qualidade de vida ao longo de todo o tratamento antineoplásico. O tratamento desses tumores pode ser realizado por meio de cirurgia, radioterapia e quimioterapia. Todas essas modalidades de tratamento podem apresentar altas taxas de efeitos colaterais que podem ser sistêmicos, locais ou piorando doenças coexistentes. Alguns desses danos podem ser reversíveis ou não. (PARISE Jr. 2000; MORTON E IZZARD, 2003; GOURIN, et al., 2005).

O efeito colateral mais comum presente em pacientes irradiados na região de cabeça e pescoço é a mucosite que pode ser agravada pela candidíase. Segundo SCULLY (2004), candidose ou candidíase é uma doença infecciosa causada por leveduras oportunistas do gênero *Candida* sp. Embora a *C. albicans* seja a espécie mais comum, existem outras espécies que também são encontradas na infecção bucal. Atualmente, estudos têm demonstrado que a mucosite e a candidose tendem a ocorrer durante o tratamento dos tumores de cabeça e pescoço que usam a radio e quimioterapia como modalidade terapêutica. A mucosite representa a maior complicação, não hematológica, em radio e quimioterapia. Está associada à dor, disfagia, com consequente desidratação, e desnutrição do paciente. A mucosite influencia na recuperação e qualidade de vida dos pacientes portadores de tumores malignos da cabeça e pescoço (KÖSTLER et al., 2001; KOC E AKTAS, 2003; SOYSA et al., 2004).

O tratamento da candidose, nos pacientes irradiados em região da cabeça e pescoço, é realizado por meio da administração de antifúngicos como Cetoconazol e Fluconazol, que são usados quando a doença já está instalada e nem sempre são eficazes (SCULLY, 2004).

KÖSTLER et al. (2001) relataram várias formas de prevenção de mucosite. Assim, além de fatores locais que devem ser observados, a farmacoterapia deve incluir vários medicamentos que atuam na prevenção da mucosite e nas infecções fúngicas associadas.

Para administração tópica oral de medicamentos, as formulações convencionais como pastilhas, enxaguantes bucais e pastas são as formas mais simples para disponibilidade dos componentes ativos (KÖSTLER et al., 2001). Entretanto, essas formulações não possuem substantividade satisfatória, pois proporcionam um pico inicial rápido de atividade, seguido

de um declínio acentuado em sua concentração. Formulações mucoadesivas, como os géis, que controlam a liberação da droga, oferecem maior substantividade mantendo, então, por mais tempo os princípios ativos aderidos à mucosa oral.

Existem diversos protocolos que incluem o uso de uma variedade de medicamentos para a prevenção e o tratamento da mucosite bucal em pacientes irradiados na região de cabeça e pescoço. Entretanto, nenhum desses protocolos é totalmente eficaz no controle da mucosite (NICOLATOU-GALITIS, et al. 2013).

No entanto, a Própolis é um produto natural, produzido pelas abelhas *Appis melífera* que, há centenas de anos, vem sendo usada como um potente anti-inflamatório, antibacteriano, antifúngico, antiviral, imunomodulador e cicatrizante (CASTALDO E CAPASSO, 2002). AKAO et al. (2003), ORSOLIC et al. (2003), citam sua capacidade antitumoral. RUSSO et al. (2002) e SUD'INA et al. (1993) citam a capacidade antioxidante da resina própolis. OTA et al. (2001) relataram sensibilidade à própolis de 80 linhagens de fungos do gênero *Candida* sp. com comprovada efetividade no tratamento de candidose.

As propriedades farmacológicas da própolis são principalmente atribuídas aos flavonoides, que são compostos fenólicos da via biossintética do mista acetato. Possuem geralmente quinze átomos de carbono e três anéis denominados de A B C (HAVSTEEN, 2002; BORRELLI, et al., 2002; CASTALDO E CAPASSO, 2002). Um Gel contendo própolis pode ser um grande aliado no combate à mucosite e à candidose.

É fato que o tratamento oncológico interfere diretamente na qualidade de vida (QV) do paciente e os efeitos adversos relacionados ao tratamento podem piorar a condição de vida dos pacientes. A avaliação da QV em câncer de cabeça e pescoço é difícil de ser realizada. Não só para avaliação do tratamento oncológico, como, também, em relação aos serviços de reabilitação após o tratamento oncológico. Questionários específicos devem ser utilizados para se avaliar a qualidade de vida dos pacientes que estão em tratamento para câncer em região de cabeça e pescoço. Portanto, os questionários validados pela *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) podem contribuir para esta avaliação. (BJORDAL et al., 1999; PAIS-RIBEIRO, et al., 2008; OJO, et al., 2012, LÓPEZ-JORNET, et al., 2012).

O objetivo deste trabalho é avaliar a efetividade do Gel contendo própolis a 5% na prevenção da mucosite em paciente irradiados em cabeça e pescoço oferecendo melhor qualidade de vida aos pacientes durante o tratamento oncológico.

## **2. REVISÃO DE LITERATURA**

## 2.1 Mucosite

Estima-se que no Brasil em 2014 ocorreram 11.280 novos casos de câncer da cavidade oral em homens e 4.010 novos casos em mulheres. Considerando apenas o câncer de boca este encontra-se em quarto lugar, entre os homens, como o mais incidente na região sudeste. No ano de 2012 estimava-se que, no mundo, ocorreriam 300 mil novos casos de câncer de boca e lábio e destes são previstos 145 mil (48,34%) óbitos. A maioria destes casos, cerca de 80,0%, ocorreriam em países em desenvolvimento (INCA, 2014).

FRANCOLI et al.(2011) relataram que através da aplicação de rigorosos controles de manutenção de saúde bucal, o que implica em cuidados antes, durante e após o tratamento oncológico, ocorre uma redução dos efeitos colaterais da Rxt melhorando a qualidade de vida dos pacientes. O diagnóstico e tratamento de câncer bucal requer uma abordagem multidisciplinar, incluindo a intervenção de um cirurgião-dentista em conjunto com a oncologia, cirurgia de cabeça e pescoço e demais áreas da saúde.

O tratamento oncológico é fundamentado em três modalidades terapêuticas que podem ser aplicadas isoladamente ou em combinação. São elas: 1) cirurgia, 2) radioterapia (Rxt) e 3) quimioterapia (Qt). A cirurgia e Rxt são empregadas em lesões localizadas ou regionais. Enquanto que a Qt é empregada para enfermidades com envolvimento sistêmico, podendo ser aplicada em pacientes já com doenças metastáticas ou com potencial de risco para o desenvolvimento. A Rxt usa como agente terapêutico a radiação ionizante para tratamento dos tumores malignos, ou seja, promove a ionização no meio onde incide. Quando esta ionização atinge o interior da célula, vão ocorrer alterações em nível molecular, que irão alterar o seu funcionamento, que são indispensáveis à manutenção do seu funcionamento, levando esta célula à morte ou à inviabilidade biológica. Para expressar a quantidade de radiação absorvida pelos tecidos, foi proposta inicialmente uma unidade internacional, o rad (radiation absorbed dose), isto é, a diferença entre a radiação aplicada e a que atravessou os tecidos. Recentemente, esta unidade foi substituída pelo Gray, definido como 1 joule por quilo de deposição de energia. O Gray é abreviado como Gy, sendo que:  $1 \text{ Gy} = 100 \text{ cGy} = 100 \text{ rad} = 1\text{J/kg}$  (MURAD E KATZ, 1996; SALVAJOLI, et al. 1999; KOWALSKI, 2003; POLLOCK, et al. 2006; BAERT, et al. 2006).

Muitos dos pacientes que apresentam câncer de cabeça e pescoço são submetidos a altas doses de radioterapia em extensos campos de radiação incluindo aí a cavidade bucal, maxila, mandíbula e glândulas salivares. Quanto aos efeitos colaterais da radioterapia, esses irão depender do volume e do local irradiados, da dose total, do fracionamento e das condições clínicas do paciente submetido ao tratamento. Tecidos que contenham uma grande

população de células que proliferam rapidamente manifestam os danos iniciais dias ou semanas após o começo da irradiação. Hábitos nocivos, tais como fumo e álcool, mantidos durante o tratamento radioterápico, podem agravar os efeitos colaterais. Outro fator importante para o agravamento do quadro de mucosite revela-se nos tratamentos combinados com agentes quimioterápicos, em função do efeito sinérgico entre a radiação e as drogas citotóxicas fazendo com que os efeitos colaterais possam se tornar mais evidentes (BOYER, 2000; KOWALSKI, 2003; POLLOCK, et al. 2006; BEECH, et al. 2014).

A mucosite bucal, principal efeito colateral da Rxt em cabeça e pescoço, refere-se à lesão eritematosa e ulcerativa da mucosa bucal observada em pacientes que recebem tratamento com radioterapia para câncer de cabeça e pescoço. Relatada como grave em 30,0% a 40,0% dos casos tratados com Rxt (ORD E BLANCHAERT, 2000; SONIS, 2004; SONIS, et al. 2004; SALLES, et al. 2007; SCARDINA, et al. 2010; RAY-CHAUDHURI, et al. 2013; LALLA, et al. 2014; CAMPOS, et al. 2014).

A mucosite é extremamente penosa para o paciente, sendo o mais perturbador efeito colateral da terapia de radiação em cabeça e pescoço (SONIS, 2004). Assim, está associada à febre, a aumento significativo do risco de infecção local e sistêmica, a aumento dos dias de internação para cuidados da mucosite e nutrição parenteral, além de aumentar o consumo de medicamentos para controle da dor, tal como os narcóticos. Todas essas alterações causam uma alteração enorme na saúde do doente, bem como um impacto econômico muito grande. Não raro a mucosite provoca a interrupção do tratamento para o câncer. (SCULLY E EPSTEIN, 1996; ORD E BLANCHAERT, 2000; SONIS, et al. 2004; RUBENSTEIN, et al. 2004; LALLA, et al. 2008; SCARDINA, et al. 2010; RABER-DURLACHER, et al., 2010; LALLA, et al. 2014).

Historicamente, a mucosite era vista apenas como resultado dos efeitos tóxicos inespecíficos da radiação ou quimioterapia na divisão celular da camada basal do epitélio associada a uma infecção local causada por microrganismos. Em um segundo momento, os estudos mostraram que a mucosite iniciava-se em consequência dos efeitos não específicos da radio e quimioterapia na camada basal das células epiteliais. Após a destruição desta camada de células, ocorreria a colonização da área por bactérias e fungos que prolongariam a injúria. Atualmente, os estudos mostram que os mecanismos que induzem à mucosite na radio e quimioterapia são semelhantes. É acompanhada de um modelo de cinco estágios que embasariam, por meio de dados, a patogênese da mucosite:

- a) **Início da injúria aos tecidos:** Radioterapia e quimioterapia induzem à destruição celular resultando na morte das células epiteliais da camada basal. Isto ocorre pela liberação de radicais livres pela radiação ou quimioterapia.
- b) **Regulação ascendente via geração de sinais e mensagens da inflamação:** causada pela liberação de radicais livres que transmitem sinais por meio de mensagens para receptores da superfície celular para dentro da célula. Isso induz à chamada regulação ascendente – *upregulation* – da citocina, causando a morte da célula e injúria ao tecido.
- c) **Sinalização e amplificação:** Citocinas, levando a um aumento da produção de macrófagos, causa injúria às células, ativação molecular com aumento da injúria à mucosa.
- d) **Ulceração e inflamação:** Tem, neste momento, significativo infiltrado de células inflamatórias associado com ulceração da mucosa. Esse infiltrado inflamatório presente se dá, em parte, por metabólitos de colônias da microbiota bucal.
- e) **Cicatrização:** Esta fase é caracterizada pela proliferação epitelial, diferenciação celular e tecidual restaurando a integridade do epitélio.

A extensão da mucosite, bem como a intensidade com que se desenvolve em alguns pacientes em particular depende de fatores como idade, sexo, doenças sistêmicas concomitantes e fatores específicos dos tecidos, tais como o tipo de epitélio, microbiota oral e função (KÖSTLER, et al. 2001; SONIS, 2004; SONIS, et al. 2004; LALLA, et al. 2008; SCARDINA, et al. 2010; CAMPOS, et al. 2014; LALLA, et al. 2014).

Inicialmente, a mucosite se apresenta como eritema da mucosa a qual progride com erosão e ulceração. As úlceras são cobertas por uma pseudomembrana, típica camada de fibrina branca. Normalmente, inicia-se na segunda semana de tratamento quando há aproximadamente 1800 a 2000 cGy de dose de radiação realizada. A interrupção do quadro ocorre aproximadamente duas a três semanas após o encerramento da Rxt. A instalação, duração e intensidade dependem da dose administrada, fração de dose, tipo de radiação ionizante usado, volume de tecido e a não interrupção do uso de cigarro e álcool (KÖSTLER, et al. 2001; SONIS, et al. 2004; SALLES, et al. 2007; LALLA, et al. 2008; ROSENTHAL, et al. 2009; SCARDINA, et al., 2010; RABER-DURLACHER, et al., 2010; RAY-CHAUDHURI, et al. 2013; AL-DASOOQUI, et al. 2013).

A mucosite pode ser medida por uma variedade de escalas. A mais simples é a preconizada pela Organização Mundial de Saúde (WHO). Essa escala combina medidas subjetivas e objetivas nas medidas da mucosite oral. A escala se divide em: GRAU 0 – sem

mucosite, GRAU 1 – mucosa eritematosa e dolorida, GRAU 2 - úlceras, mas ainda capaz de manter alimentação sólida, GRAU 3 – úlceras, requer dieta líquida (devido à mucosite), GRAU 4 – úlceras, alimentação não possível (devido à mucosite) – ANEXO 1 (SONIS, et al. 2004; JHAN, et al. 2007; LALLA, et al. 2008; RABER-DURLACHER, et al., 2010).



Figura 01 – Paciente apresentando mucosite grau 3 com ulceração em borda de língua e eritema em mucosa jugal. – Fonte: Arquivo da pesquisa

### 2.1.1 – Tratamento da mucosite

Os pacientes que serão submetidos à radioterapia para tratamento de câncer de cabeça e pescoço devem receber cuidados básicos de saúde bucal antes mesmo de ser iniciado o tratamento oncológico. Dentes inviáveis, ou que causem dúvidas quanto ao prognóstico, são extraídos, tratamento periodontal deve ser realizado bem como os tratamentos endodônticos necessários em dentes viáveis. Todos os pacientes dentados devem receber orientações sobre higienização, aplicação tópica de flúor. Esses cuidados ajudam a prevenir as complicações da radioterapia, dentre elas a mucosite (ORD E BLANCHAERT, 2000; RUBESTEIN, et al. 2004).

É difícil avaliar a mucosite ulcerativa, pois não ocorre apenas na cavidade oral, mas, também, em áreas que não podem ser facilmente observadas, tais como o esôfago e a hipofaringe, principalmente em pacientes submetidos a Qt. Os efeitos secundários da mucosite oral aguda incluem aspiração de conteúdo líquido ou sólido, inanição, infecção e dor severa. Esses levam à morbidade exigindo a interrupção do tratamento. Além disso, diante dos estudos de fisiopatologia, observa-se que os pacientes que recebem o regime típico de radioterapia – 6 a 7 semanas – apresentam a mucosite entre a segunda ou terceira semana de Rxt e a severidade piora com o aumento da dose de radiação dispensada (RUSSO, et al. 2008; LALLA, et al. 2014).

O controle da mucosite, induzida por radio ou quimioterapia, tem sido bastante investigado com o intuito de proporcionar melhora do estado nutricional, diminuição do risco de infecção oportunista e aumento da qualidade de vida dos pacientes submetidos a tratamento oncológico. Para isso algumas substâncias foram investigadas, tais como o sucralfato e a clorexidina, mas ainda há necessidade de estudos que comprovem sua efetividade. A clorexidina, por exemplo, possui certo valor na redução da candidose (SCULLY E EPSTEIN, 1996; SAUNDERS, et al. 2013). Artigos recentes têm relatado o uso do mel como atenuante para os efeitos da mucosite devido a suas propriedades cicatrizantes. Graças à presença de algumas enzimas, o mel possui atividade antimicrobiana e vem sendo usado em queimaduras, feridas infectadas e úlceras de pele. A justificativa do uso do mel para prevenir a mucosite foi derivada de pesquisa básica e observações clínicas nas quais ocorreram epitelização rápida em lesões de tecidos moles (MOTALLEBNEJAD, et al. 2008; RASHAD, et al. 2009; KHANAL, et al. 2010; YAROM, et al. 2013).

Outras substâncias já foram estudadas na forma de solução para bochechos, sem usar o álcool como solvente, para prevenir a mucosite induzida por radioterapia. Segundo CENGIZ, et al. (1999), o sucralfato, um sal básico, não absorvível de alumínio, usado no tratamento de úlcera péptica, foi eficaz na prevenção da mucosite em 18 pacientes, de um grupo de 28. Noventa por cento dos pacientes que usaram o placebo relataram dor severa, enquanto 33,0% do grupo do sucralfato foram assintomáticos. No grupo que usou sucralfato, foi observada apenas a mucosite graus I e II, de acordo com a escala da WHO. No grupo controle, foi observada mucosite grau III em 20,0% dos pacientes.

JHAN, et al. (2007) observaram que 61,7% dos pacientes avaliados no seu estudo (n=80) apresentaram diagnóstico de mucosite e esses foram tratados com sucralfato na forma de bochecho. Desses, 51,2% (41 pacientes) tiveram mucosite grau II, 45,0% (36 pacientes) mucosite grau I e 3,7% (3 pacientes) mucosite grau III. Não há relato de mucosite grau IV de acordo com a escala da WHO. Ainda, segundo o autor, as taxas de mucosite encontradas na literatura variam de 29,0% a 66,0% dos pacientes tratados independente da prevenção adotada.

Atualmente, o tratamento da mucosite bucal consiste basicamente em adotar medidas paliativas para alívio dos sintomas. A Associação Multinacional para Cuidados de Suporte em Câncer/ Sociedade Internacional de Oncologia Oral (MASCC/ISOO) desenvolveu um guia clínico que divide o tratamento em sessões, sendo elas: 1) controle da dor, 2) suporte nutricional, 3) descontaminação oral, 4) paliativo para xerostomia, 5) tratamento para o sangramento bucal, 6) terapêutica para a mucosite propriamente dita com o uso tópico de anti-

inflamatórios (KÖSTLER, et al. 2001; SONIS, et al. 2004; RUBENSTEIN, et al. 2004; SALLES, 2007; LALLA, et al. 2008; NICOLATOU-GALITIS, et al. 2013).

O cloridrato de benzidamina, solução alcoólica, é o único agente anti-inflamatório não esteroide, de uso tópico, atualmente disponível, no Canadá e na União Europeia, em diversos tipos de preparações, mas não é aprovado pela agência reguladora de medicamentos e alimentos americana (FDA) nos Estados Unidos da América, apesar de possuir propriedades analgésicas, anestésicas e antibacterianas. Estudos recentes demonstram que a benzidamina possui capacidade de redução da mucosite em função da diminuição da produção de Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), com a qual podem-se explicar os efeitos anti-inflamatórios dessa substância. Vários estudos clínicos sugerem que a benzidamina, aplicada topicamente, é eficaz na atenuação de uma variedade de condições inflamatórias, incluindo a mucosite oral induzida por radiação ou quimioterapia. Com base em estudos anteriores, as orientações da Associação Multinacional para Cuidados de Suporte em Câncer / Sociedade Internacional de Oncologia Oral (MASCC/ISOO) recomendam o uso desse agente em pacientes que se submeterão à radioterapia para tratamento de neoplasias em região de vias aéreas superiores. A benzidamina contribui não apenas para retardar a progressão da mucosite, mas, também, reduz a intensidade da dor e, portanto, é mais eficiente no controle da mucosite induzida por radiação (EPSTEIN, et al. 2001; KÖSTLER, et al. 2001; RUBENSTEIN, et al. 2004; LALLA, et al. 2008; KAZEMIAN, et al. 2009; ROSENTHAL, et al. 2009; ROOPASHRI, et al. 2011; EILERS & MILLION 2011; RODRÍGUEZ-CABALLERO, et al. 2012, NICOLATOU-GALITIS, et al. 2013).

Segundo SONIS (2011), o único agente tópico que tem demonstrado eficácia no controle da mucosite induzida por radiação, demonstrado em estudos prospectivos, mascarados, controlados com placebo e randomizados é a benzidamina.

A eliminação de radicais livres de oxigênio tem manifestado sucesso na atenuação da injúria da mucosa com agentes que efetivamente bloqueiam esses radicais (SONIS, 2004).

BENKOVIC et al. (2008) e ORSOLIC et al. (2007) demonstraram em experimentos com modelo animal que a própolis, por meio dos seus flavonoides, possui propriedades radioprotetoras. Segundo esses autores, os flavonoides detêm muitas propriedades biológicas pois, são potentes antioxidantes, são dotados de atividades anti-inflamatórias e antifúngicas, podendo contribuir para o controle da mucosite.

RAO et al. (2014) usaram uma solução supersaturada à base de sais de cálcio, fosfato e cloreto de sódio para a prevenção e tratamento da mucosite. Os resultados obtidos demonstraram altas taxas de mucosite acima do grau III (84,0%) e todos desenvolveram

mucosite grau II. Foram avaliados inicialmente 98 pacientes, mas apenas 59 continuaram a fazer parte do estudo. Dentro das doenças de base relatadas, apenas citaram o diabetes em 10,0% (n=10) dos participantes.

### 2.1.2 - Candidose

A candidose bucal é uma infecção micótica comum em pacientes que recebem radioterapia como parte do tratamento das neoplasias malignas das vias aerodigestivas superiores. A colonização da mucosa bucal pode ser encontrada em até 93,0% desses pacientes, enquanto que infecção por *Candida* sp. pode ser vista em 17,0% desses pacientes. O risco aumentado para a candidose bucal decorre provavelmente da queda do fluxo salivar em consequência da radioterapia (SILVERMAN et al. 1984; RAMIREZ-AMADOR et al. 1997; REDDING, et al. 1999, JHAM, et al. 2007; BENSADOUN, et al. 2011). Além disso, uma possível explicação para a maior predisposição à candidose é uma atividade fagocítica reduzida dos granulócitos salivares contra estes microrganismos, encontrada em pacientes com quadro de diabetes mellitus (UETA et al. 1993; SOYSA, et al. 2004).

Clinicamente, a candidose pode ser vista tanto na forma pseudomembranosa como na forma eritematosa. Essa última pode ser de difícil diagnóstico podendo ser confundida com a mucosite decorrente da irradiação. A candidíase pseudomembranosa apresenta placas brancas em cavidade oral principalmente em língua, mucosa jugal e palato . Geralmente, deixam a mucosa exposta e a superfície ulcerada. Os pacientes relatam principalmente dor e/ou sensação de queimação (RAMIREZ-AMADOR et al. 1997; REDDING et al. 1999; LEFEBVRE E DOMENGE, 2002).

RAMIREZ-AMADOR et al. (1997) avaliaram 46 pacientes portadores de tumores malignos em cavidade oral ou glândula salivar maior submetidos à radioterapia. As amostras de material para cultura de fungos foram obtidas no início, no meio, no final da radioterapia e no acompanhamento pós-radioterapia em até 15 meses. Verificaram que a prevalência de *Candida* sp. nos pacientes subiu de 43,0%, na consulta inicial, para 62,0%, durante a radioterapia, e, finalmente, para 75,0% no controle pós-radioterapia. Vinte e seis pacientes (57,0%) apresentavam cultura negativa para *Candida* sp., passando para dezoito (39,0%) pacientes no meio do tratamento, mostrando, então, um aumento, ainda, no início do tratamento, da presença de *Candida* sp. Ao longo do tratamento, diminuiu o número de pacientes com cultura negativa, passando para dezesseis (38,0%). Nesse momento, o número de pacientes em controle, também, diminuiu passando a quarenta e dois pacientes no total. No acompanhamento pós-radioterapia, o número de pacientes acompanhados diminuiu para 32 e o número de pacientes com cultura negativa também diminuiu, chegando a 8 (25,0%). Esses

resultados corroboram com os dados iniciais, ou seja, com o passar do tempo, e o aumento da dose de radiação, a quantidade de *Candida* spp. presente tende a aumentar.

No estudo de REDDING et al. (1999), foram avaliados 30 (trinta) pacientes que receberam radioterapia por 6 semanas. Desses, 8 (27,0%) desenvolveram candidose, sendo que, destes 8, 6 (75,0%) possuíam somente cepas de *C. albicans*, 1 (um) paciente (13,0%) *C. albicans* associado à outra cepa e um paciente (13,0%) não possuía apenas a *C. albicans*. Ainda, neste estudo, ele analisou os portadores de *Candida* dentre os 30 pacientes. Vinte e dois (73,0%) possuíam alguma cepa de *Candida*, sendo que 9 pacientes dos 22 (41,0%) possuíam somente cepas de *C. albicans*, 6 pacientes (27,0%) *C. albicans* associado a outra cepa e 7 pacientes (32,0%) não possuíam apenas a *C. albicans*. O estudo de GROTZ et al. (2003) analisou a colonização por *Candida* nos pacientes irradiados. Verificou-se que a colonização máxima ocorreu seis meses após a radioterapia, sendo que, após doze meses, os valores retornaram para abaixo do normal.

Diversos estudos analisaram que espécies de *Candida* spp estavam envolvidas na colonização e na infecção dos pacientes irradiados. A radiação em cavidade oral para os pacientes com câncer de cabeça e pescoço foi associada com o desenvolvimento da mucosite oral e com o conseqüente desenvolvimento de candidíase oral. A candidíase oral pode causar graves alterações. Assim, medidas para prevenir a candidíase oral devem ser tomadas para ajudar a reduzir a incidência de sintomas desconfortáveis em boca e orofaringe a fim de que não ocorra a interrupção do tratamento radioterápico (DENG, et al., 2010).

Estudos anteriores de SILVERMAN et al. (1984) e RAMIREZ-AMADOR et al. (1997) demonstraram que *C. albicans* foi o microrganismo mais encontrado. Porém, recentemente, foram identificadas outras espécies. Já foram demonstrados os microrganismos *C. glabrata* e *C. krusei* em pacientes submetidos à radioterapia (MUCKE et al. 1998). Além disso, outros estudos encontraram relação entre a candidose bucal e a espécie *C. dubliniensis*. Em outras publicações, os autores sugerem que as espécies *C. albicans* e *C. dubliniensis*, possivelmente, atuem em conjunto nas infecções que acometem os pacientes irradiados (REDDING et al. 1999; REDDING et al. 2001; JHAM, et al. 2007).

#### **2.1.2.1 - Tratamento da Candidose**

O tratamento da candidose pode ser realizado por diversos antifúngicos. Os azóis foram desenvolvidos recentemente e usados no tratamento de pacientes com infecções fúngicas sistêmicas (EPSTEIN et al. 2002). Esses incluem os imidazóis e os triazóis. Como principais representantes dos imidazóis, temos o clotrimazol, miconazol, econazol e cetoconazol. Os triazóis têm como principais representantes o fluconazol e o itraconazol. Os

azóis são antifúngicos sintéticos com amplo espectro de atividade. São fungistáticos. Possuem, entretanto, o inconveniente de custarem caro e serem basicamente usados sistemicamente, à exceção do miconazol que pode ser usado topicamente (SCULLY, 2004).

LEFEBVRE e DOMENGE (2002) descrevem que as alternativas terapêuticas para candidose de orofaringe, em pacientes submetidos à radioterapia, devem ter ação local. Por isso agentes tópicos, à base de nistatina e anfotericina B, foram mantidos por muitos anos. Com o passar do tempo, a terapia sistêmica fez-se necessária uma vez que a terapia tópica pode evoluir para uma fungemia e outras alterações em potencial para pacientes imunocomprometidos.

## 2.2 - Própolis

O termo própolis deriva do grego *pro* – de “em frente de, na entrada de” e *polis* – “comunidade ou cidade” (SALATINO et al. 2005; CASTALDO E CAPASSO, 2002). A própolis é uma substância natural, não tóxica, coletada por abelhas *Apis mellifera* de várias espécies de plantas e tem sido usada na medicina popular através dos séculos (KUMAR, 2014; BANKOVA, 2005b; CASTALDO E CAPASSO, 2002). Caracteristicamente, ela é um material lipofílico, duro e frágil quando frio, mas mole, flexível e muito pegajoso quando quente, daí o nome cera de abelha (MARCUCCI, 1995). Apresenta um cheiro característico e mostra propriedades adesivas por interagir fortemente com óleos e proteínas da pele (SFORCIN, 2007).

A composição química da própolis é complexa (BURDOCK, 1998; BOYANOVA et al. 2006); alguns fatores, como a ecologia vegetal da região, onde a própolis foi coletada, e igualmente a variabilidade genética da abelha rainha, podem influenciar a composição química desse material resinoso (FERNANDES et al. 2007). A amplitude das atividades farmacológicas da própolis é maior em regiões tropicais do planeta e menor nas regiões temperadas, refletindo a diversidade vegetal dessas regiões: nas regiões tropicais, a diversidade vegetal é muito superior à diversidade observada nas regiões temperadas (MENEZES, 2005).

Sua coloração diversifica-se do verde amarelado ao marrom escuro, dependendo do local – savana, florestas tropicais, deserto, regiões litorâneas e montanhosas – onde é produzida, e sua qualidade varia de acordo com a flora local, região, época de coleta e espécies de abelhas que elaboram a própolis (BANKOVA et al. 2000; MARCUCCI, et al. 2000; BANKOVA, 2005b).

É utilizada pelas abelhas para proteger a colmeia contra a entrada de microrganismos, tais como fungos e bactérias; como material de construção para unir favos e vedar frestas e,

assim, manter a temperatura adequada no interior da colmeia; é também utilizada para forrar os favos onde a rainha depositará os ovos e para embalsamar pequenos animais mortos (besouros e insetos) que as abelhas não conseguiram tirar da colmeia, evitando sua putrefação, o que poderia causar infecções e doenças às abelhas (BURDOCK, 1998; MARCUCCI, 1995; CASTALDO E CAPASSO, 2002; SALATINO et al. 2005).

O interesse pela ação farmacológica de produtos naturais tem crescido e encontrado significativa aceitação popular. Dentre esses produtos, a própolis tem se destacado devido à sua aplicabilidade na indústria de alimentos e cosméticos por ser utilizada como princípio ativo em vários produtos, dentre os quais os dentifrícios e os cremes para pele (SIMÕES et al. 2008). Também, está disponível na forma de cápsulas (ambos na forma pura ou combinada com aloe gel, rosa canina ou pólen), como um extrato (hidro alcoólico ou glicólico), como um enxaguante bucal (combinado com melissa, salva, malva e/ou alecrim), em pastilhas, cremes e em forma de pó (para ser usada em gargarejos ou para uso interno, uma vez dissolvido em água) (CASTALDO E CAPASSO, 2002).

No aspecto etnofarmacológico, a própolis é um dos poucos "*remédios naturais*" que vêm sendo utilizados, por um longo período de tempo, por diferentes civilizações (MENEZES, 2005). Largamente empregada na medicina popular (CASTALDO E CAPASSO, 2002), principalmente em comunidades com condições inadequadas de saúde pública, tem sido estudada em sequência a fim de se descobrirem mais efetividade e menos compostos tóxicos (AMARAL et al. 2006; MELLO et al. 2006).

### **2.2.1- Histórico**

Própolis é um medicamento natural cujo emprego extensivo vem desde tempos antigos. Egípcios conheceram muito bem as propriedades antiputrefativas da própolis e a utilizaram para embalsamar cadáveres (SFORCIN, 2007; CASTALDO E CAPASSO, 2002). Também foi reconhecida por suas propriedades medicinais por físicos gregos e romanos, como Aristóteles, Dioscorides, Plínio e Galeno. A droga foi empregada como antisséptico e cicatrizante no tratamento de feridas e como desinfetante bucal, sendo perpetuada, com essas aplicações, na Idade Média e entre físicos árabes (CASTALDO E CAPASSO, 2002; PAROLIA, et al. 2010).

Do ponto de vista farmacológico, a própolis tem sido usada na forma sólida, na forma de unguento à base de vaselina, lanolina, manteiga, azeite de oliva, ou extrato óleo-alcoólico, na forma de extrato alcoólico e extrato hidroalcoólico. A proporção própolis/veículo pode variar para que se obtenham resultados bacteriostáticos ou bactericidas (GERALDINI et al. 2000, WAGH, 2013).

Nas décadas de 80 e 90, um grande número de publicações, sobre a própolis, foi realizada no mundo inteiro, tendo o Japão sobressaído em relação aos demais países quanto ao número de trabalhos publicados, seguido pelo Brasil e Bulgária (PEREIRA et al. 2002).

Na Odontologia, tem-se estudado a ação da própolis em algumas situações como gengivites, periodontite, aftas, mumificação pulpar em dentes de cães, cárie dental em ratos (GERALDINI et al. 2000). Também tem sido usada em curativos pré e pós-cirúrgicos, candidose, herpes labial e na higiene oral. Verificou-se, ainda, a capacidade antisséptica e cicatrizante da própolis em pacientes internados de vários hospitais, sendo os resultados extremamente positivos (GRÉGIO et al. 2005). Assim, percebe-se que este produto natural é de interesse para o tratamento das doenças bucais em diversas especialidades (MANARA et al. 1999; WIĘCKIEWICZ, et al. 2013).

Internacionalmente, a primeira licença comercial foi registrada na Romênia -1965 - e 239 licenças comerciais existiram mundialmente por todo o período analisado. Na década de 80, elas foram predominantes na ex- URSS e países satélites. Atualmente, 43,0% das licenças comerciais são de origem japonesa. Dessas licenças, 6,2% correspondem a produtos para tratamento dentário. No Japão, a produtividade científica relatada para a própolis aumentou 660,0% entre as décadas de 80 e 90 (PEÑA, 2008).

O interesse global em pesquisa sobre própolis tem aumentado consideravelmente e está relacionado com as suas várias propriedades biológicas (AURICCHIO et al. 2007; BOYANOVA et al. 2005; CAIRO DO AMARAL et al. 2006; PARKER E LUZ, 2007; PEREIRA et al. 2002; SANTOS et al. 2002, PAROLIA, et al. 2010; WAGH, 2013).

Outro estímulo para pesquisas sobre própolis é o alto valor agregado no mercado internacional, principalmente no Japão, onde um frasco do extrato etanólico é vendido dez vezes mais caro que no Brasil, país considerado o terceiro maior produtor de própolis do mundo, ficando atrás somente da Rússia e China. Apesar de o Brasil deter de 10,0 a 15,0% da produção mundial, ele atende cerca de 80,0% da demanda japonesa. O interesse dos japoneses pela própolis brasileira deve-se a suas propriedades terapêuticas e características organolépticas, além da presença de menor quantidade de metais pesados e demais poluentes ambientais (PEREIRA et al. 2002).

Nos últimos trinta anos, vários estudos e pesquisas científicas têm sido realizados a fim de se esclarecerem as características medicinais atribuídas à própolis (BANSKOTA et al. 2001; PEREIRA et al. 2002).

### 2.2.2 – Classificação

A própolis brasileira foi classificada em 12 grupos de acordo com as propriedades físico-químicas e relatos da localização geográfica, entretanto, a origem botânica de somente três tipos foi identificada. A principal origem botânica dos grupos Sul (3), Nordeste (6) e Sudeste (12) da própolis brasileira tem sido relatada como resina de *Populus sp.*, *Hyptis divaricata* e *Baccharis dracunculifolia*, respectivamente, sendo bastante diversa em sua composição química, devido à rica biodiversidade do Brasil, necessitando ser investigada como origem de novas substâncias bioativas, tais como derivados de ácido cinâmico, flavonoides e principalmente o artepelin C dentre outras com propriedades farmacológicas ou funcionais (SILVA et al. 2008).

Após a classificação da própolis em doze grupos distintos, foram realizados os testes de atividades fisiológicas nos quais se verificou que, dependendo do tipo da própolis, havia variação na sua atividade biológica. Com relação à atividade antimicrobiana, verificou-se que a própolis do grupo 6 (região nordeste) apresentou alta atividade contra as bactérias *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus mutans*, sendo seguida pelas amostras do grupo 3 (região sul) e 12 (região sudeste). Já com relação à atividade antioxidante, praticamente todos os grupos apresentaram alta atividade (acima de 80,0%), exceto a própolis do grupo 9 que não apresentou atividade antioxidante. No estudo da inibição da enzima hialuronidase, capaz de degradar mucopolissacarídeos do tecido conjuntivo, que é responsável por alguns processos inflamatórios, as amostras coletadas no Nordeste foram as que indicaram os melhores resultados (grupos 6, 7 e 8). No entanto, a que apresentou a menor atividade também foi coletada nessa região (grupo 11). Verificaram-se, ainda, as atividades citotóxicas e anti-HIV e observou-se que as amostras classificadas nos grupos 6 e 7 apresentaram alta atividade citotóxica contra diferentes células tumorais malignas, as amostras dos grupos 1 e 5 demonstraram atividade anti-HIV (PARK et al. 2000; 2002).

Foi desenvolvido um processo químico de tipificação de várias substâncias químicas presentes na própolis brasileira, empregando-se a técnica de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), identificando-se e quantificando-se com precisão os diferentes compostos presentes. Estabeleceu-se um processo de separação por cromatografia líquida capaz de identificar os componentes majoritários de amostras de própolis (marcadores principais). Com base nos resultados obtidos por meio da investigação de centenas de amostras, foram estabelecidas metodologias de análise química de própolis brasileiras para um controle de qualidade. Com o uso da técnica de CLAE e quantificação dos compostos identificados pela

mesma, foi estabelecida uma tipificação para a própolis brasileira baseando-se na presença de marcadores.

A principal característica desta tipificação é que possibilitará a agilidade do mercado deste produto apícola, desde o campo até à indústria farmacêutica e cosmética, favorecendo a estas utilizarem a tipificação para a confecção dos seus medicamentos e cosméticos, com controle de qualidade estabelecido, já que todos esses marcadores foram separados nos tipos por faixas de concentração. Isto é, a classificação é quantitativa. O outro fator importante da tipificação é que será possível confeccionar produtos farmacêuticos, cosméticos e de higiene oral, conhecendo-se o tipo de própolis empregada e as quantidades dos componentes bioativos presentes, características nunca antes relatadas em publicações e patentes sobre própolis (MARCUCCI, et al. 2000, WAGH, 2013).

Na região sudeste do Brasil, existe uma abundância da espécie tipicamente nacional fornecedora de resina verde, que é a *Baccharis dracunculifolia*, também chamada de alecrim do campo ou vassourinha, que é uma espécie de planta não adequada a outros países, devido às baixas temperaturas. O alecrim nasce e se desenvolve facilmente no Brasil, tanto em áreas plantadas como em espaços abandonados (FUNARI E FERRO, 2006; PARK et al. 2004; SALATINO et al. 2005).

Recentemente, foi encontrada uma própolis vermelha em colmeias localizadas ao longo da costa e rios no nordeste brasileiro a qual foi classificada como própolis do grupo 13. Foi observado que as abelhas coletavam o exudato vermelho da superfície da *Dalbergia ecastophyllum* (L) Taub., sugerindo que essa é a origem botânica da própolis vermelha. Então, analisaram-se comparativamente as amostras de exudatos das plantas e da própolis vermelha, mostrando que o perfil cromatográfico da própolis é exatamente o mesmo da *D. ecastophyllum* (LUSTOSA et al. 2008).

O melhor acesso para encontrar a planta de origem da própolis seria por uma investigação para comparar sua composição química com a da suposta planta de origem, e para demonstrar que a fonte desta própolis é uma planta resinosa, como no caso da própolis vermelha brasileira (SILVA et al. 2008).

### **2.2.3- Composição química**

Mais de 300 componentes químicos têm sido descritos em própolis de diversas origens (PEÑA, 2008). Entre os tipos de substâncias químicas encontradas na própolis estão ceras, resinas, bálsamos, óleos aromáticos e éter, pólen e outro material orgânico. A proporção desses tipos de substâncias varia e depende do lugar e período de coleta (MARCUCCI, 1995).

A própolis recolhida de uma colmeia de abelhas, também conhecida como própolis bruta, apresenta em sua composição básica cerca de 50,0% de resinas vegetais, 30,0% de cera de abelha, 10,0% de óleos essenciais, 5,0% de pólen e 5,0% de detritos de madeira e terra (SFORCIN, 2007; MENEZES, 2005; BURDOCK, 1998). Na composição da própolis, há vários ácidos orgânicos, quantidade considerável de substâncias minerais, entre as quais manganês, zinco, cálcio, fósforo, cobre, vitaminas B1, B2, B6, C, E, ácidos nicotínico, pantotênico e aminoácidos já comprovados por diversos estudos (BANKOVA et al. 2000; MARCUCCI et al. 2000; BURDOCK, 1998; MARCUCCI, 1995).

Estudos químicos revelaram a complexa composição da própolis com mais de 300 constituintes incluindo vários componentes fenólicos bioativos, tais como flavonoides e derivados de ácidos hidrocínâmicos. Essas características constitutivas podem variar de acordo com as espécies de abelhas e com o período do ano em que se faz a coleta (AHN et al. 2007; FISCHER et al. 2007). Assim, a composição da planta de origem determina a composição química da própolis (AHN et al. 2007; FISCHER et al. 2007; BANKOVA, 2005a).

Hoje são conhecidas, na própolis, diversas substâncias de estruturas químicas distintas, pertencentes às seguintes classes: álcoois, aldeídos, ácidos alifáticos, ésteres alifáticos, aminoácidos, ácidos aromáticos, ésteres aromáticos, flavonoides, éter, ácidos graxos, acetonas, terpenóides, esteróides e açúcares (MANARA et al. 1999).

Os efeitos terapêuticos têm sido atribuídos aos diversos compostos fenólicos que compõem a própolis e que estão largamente distribuídos no reino vegetal. Destes, os flavonoides podem ser considerados os principais compostos (BURDOCK, 1998; BOYANOVA et al. 2006), encontrando-se, ainda, alguns ácidos fenólicos e seus ésteres, aldeídos fenólicos, álcoois e acetonas (ENDLER et al. 2003).

Os flavonoides e o ácido fenil éster cafeico (CAPE) são compostos fenólicos que possuem capacidades de inibir o crescimento e a divisão celular, aumentar a permeabilidade da membrana e interferir na motilidade celular dos microrganismos (SIMÕES et al. 2008).

Apesar de os flavonoides serem os componentes mais estudados da própolis, eles não são os únicos responsáveis por suas propriedades farmacológicas; diversos outros componentes também têm sido relacionados com suas propriedades medicinais (AWALE et al. 2005).

As própolis da Europa e da China contêm muitos flavonoides e ácidos ésteres fenólicos. Flavonoides estão presentes somente em pequenas quantidades na própolis

brasileira. Os principais componentes da própolis de origem brasileira são terpenoides e derivados de ácidos  $\rho$ -coumarínicos (AHN et al. 2007).

O renovado interesse sobre a composição da própolis brasileira é devido ao fato de o Brasil possuir uma flora muito diversificada e clima tropical, o que favorece as abelhas produzirem a própolis durante todo o ano, e, também, por possuir uma variedade muito grande de espécies de abelhas, o que resulta em uma ampla diversidade de própolis (BANKOVA et al. 1998; MARCUCCI, 1995; PARK et al. 2002).

Ao lidar com a composição química e a ação biológica da própolis, não se pode apontar um componente de uma determinada substância ou uma classe de substâncias que poderiam ser responsáveis por suas distintas atividades farmacológicas. Obviamente, em diferentes amostras, diferentes combinações de substância são essenciais para sua atividade biológica (MENEZES, 2005; KUJUMGIEV et al. 1999). É importante observar que todas as investigações sobre a atividade antibacteriana de substâncias específicas isoladas da própolis mostraram que um único componente não tem uma atividade superior à do extrato total. As propriedades químicas da própolis não são apenas benéficas para as abelhas, mas têm geral valor farmacológico como uma mistura natural e não como uma poderosa fonte de novos agentes antimicrobianos, antifúngicos, antivirais e compostos individuais (KUJUMGIEV et al. 1999).

#### **2.2.4- Propriedades terapêuticas da Própolis**

Atualmente, sabe-se que a própolis exibe diversas atividades biológicas, como antimicrobiana, anti-inflamatória, anestésica, citostática (BANKOVA, 2005b, PAROLIA, et al. 2010). Há relatos da capacidade de cicatrização dos produtos da abelha, tais como a Geleia Real, própolis e Mel (VIUDA-MARTOS, et al. 2008; RASHAD, et al. 2009; KHANAL, et al. 2010; WIĘCKIEWICZ, et al. 2013).

A composição química da própolis é muito complexa, observa-se atividade antibacteriana, conferida pela presença de flavonoides, ácidos aromáticos e ésteres em sua composição; ação bactericida, decorrente da presença dos ácidos ferulico e cafeico; atividade antiviral, *in vitro*, (*Herpes Simplex*, *Influenza*), em função da ação de flavonoides e derivados de ácidos aromáticos e, também, ação antiúlcera (auxílio na cicatrização), imunoestimuladora, hipotensiva e citostática (MANARA et al. 1999).

Os métodos de extração da própolis podem influenciar sua atividade, desde diferentes solventes solúveis a diferentes componentes do extrato (SFORCIN, 2007).

#### **2.2.4.1- Atividade anti-inflamatória**

A atividade anti-inflamatória, observada na própolis, parece ser devida à presença de flavonoides, especialmente galangina. Esse flavonoide apresenta atividade inibitória contra a ciclooxigenase (COX) e lipooxigenase. Tem sido relatado, também, que o ácido fenil éster cafeico (CAPE) possui atividade anti-inflamatória por inibir a liberação de ácido araquidônico da membrana celular, suprimindo as atividades das enzimas COX-1 e COX-2 (LUSTOSA et al. 2008).

A própolis tem demonstrado ação anti-inflamatória também por inibir a síntese das prostaglandinas, ativar a glândula timo auxiliando o sistema imune pela promoção da atividade fagocítica e estimulando a imunidade celular (LUSTOSA et al. 2008).

Também foram exibidos efeitos anti-inflamatórios da própolis contra modelos de inflamação agudo e crônico (formaldeído e artrite adjuvante-induzida, carragenina e PGE<sub>2</sub> – induzindo edema na pata, granuloma com palete de algodão). O exato mecanismo da ação anti-inflamatória da própolis ainda não é claro (CASTALDO E CAPASSO, 2002).

Segundo PEREIRA et al. (2011), o artepilin C mostra grande potencial anti-inflamatório agindo em sinergismo com outros componentes da própolis. MOURA, et al. (2011) relataram as propriedades anti-inflamatórias e antiangiogêneses da própolis, por via oral, com resultados na inibição do processo inflamatório e angiogênese em ratos.

NORONHA et al. (2014) observaram em pacientes irradiados em região de cabeça e pescoço uma boa resposta anti-inflamatória da própolis nos pacientes em um estudo preliminar de efetividade do Gel de própolis a 5,0%. Esse estudo visava a pacientes que iniciavam o tratamento oncológico como um grupo de prevenção da mucosite. A resposta local na prevenção da mucosite foi bastante satisfatória, mostrando que o Gel de própolis possui um potencial terapêutico. Além do potencial terapêutico anti-inflamatório para esses pacientes, observou-se também uma boa resposta quanto à satisfação ao tratamento. Dentre os pacientes que avaliaram o produto 23,1% relataram que o sabor do produto é ruim, mas, ainda assim, utilizariam o gel para tratamento.

#### **2.2.4.2- Atividade antibacteriana**

Estudos prévios mostraram que extratos de própolis inibiram o crescimento de *Streptococcus mutans* “*in vitro*”. Esses microrganismos, principalmente *S. mutans*, estão relacionados etiologicamente com cárie dental em animais e em humanos. (PAULA et al. 2006, SANTOS et al, 2007; VIUDA-MARTOS, et al. 2008).

A própolis mostrou-se eficiente ação antimicrobiana nas proporções de 30,0% e 15,0% para as bactérias *Pseudomonas* sp. e *Staphylococcus aureus*, corroborando que o álcool não

possui eficiência sem extrato (BERA et al. 2007). O efeito antimicrobiano da própolis é diretamente proporcional a sua concentração (ENDLER et al. 2003).

Extratos etanólicos de própolis exibiram significativa atividade antimicrobiana contra diversos patógenos da cavidade bucal, incluindo *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia*, *Fusobacterium nucleatum*, que é a principal microbiota envolvida na doença periodontal relacionada à placa dental. (SANTOS et al. 2002)

PEREIRA, et al. (2011) relataram que a propriedade antimicrobiana da própolis brasileira é atribuída à presença de flavonoides, ácidos fenólicos e outros componentes que atuam em sinergismo mostrando uma atividade maior que os componentes isolados da própolis. Neste estudo, os resultados mostram evidências de que uma solução aquosa de própolis a 5% apresenta propriedades terapêuticas favoráveis ao controle da placa e gengivite.

Foi verificado, também, que bactérias Gram-positivas se mostram mais sensíveis que as Gram-negativas aos extratos de própolis (JÚNIOR et al. 2006; CASTALDO E CAPASSO, 2002). Até o momento, não há dados que respondam o porquê desta menor atividade dos extratos de própolis contra bactérias Gram-negativas. Essas bactérias possuem uma parede celular quimicamente mais complexa e um teor lipídico maior, o que pode explicar essa maior resistência (LUSTOSA et al. 2008).

A atividade antibacteriana da própolis é declaradamente devida a flavonoides, ácidos aromáticos e ésteres presentes em resinas. Galangina, pinocebrina e pinostrobrina têm sido conhecidas como os agentes flavonoides mais efetivos contra bactérias. Ácido ferulico e ácido cafeico também contribuem para a ação bactericida da própolis (MARCUCCI, 1995).

O solvente empregado para a extração de própolis pode influenciar a potência de sua atividade antimicrobiana. De fato, as preparações oleosas tiveram uma larga taxa de atividade antimicrobiana, as soluções de glicerina mostraram pequena inibição de bactéria Gram-positiva, ao passo que soluções de etanol e propileno glicol mostraram boa atividade contra leveduras (CASTALDO E CAPASSO, 2002).

Diversos trabalhos têm relatado, ao longo de vários anos de pesquisa, a atividade sinérgica da própolis associada a diversos antibióticos, inclusive contra cepas resistentes à benzilpenicilina, tetraciclina e eritromicina e concluem que a própolis possui ação sinérgica relevante, podendo se constituir como alternativa terapêutica para a resistência microbiana, porém dependente de sua composição (LUSTOSA et al. 2008).

### 2.2.4.3- Atividade antifúngica

A própolis também tem demonstrado excelentes atividades fungistática e fungicida, em testes *in vitro* contra leveduras identificadas como causadoras de onicomicoses (LUSTOSA et al. 2008).

Embora não seja largamente usada em cuidados com a saúde convencionais, a própolis tem sido recomendada para o uso como “remédio caseiro” para o tratamento de candidíase oral, estomatite por dentadura e lesões de pele descritos em vários livros e artigos pela imprensa popular. Embora alguns estudos tenham procurado mostrar a atividade antifúngica de extrato de própolis, poucos têm demonstrado seus efeitos na morfologia e estrutura da *Candida albicans* (SANTOS, et al 2005; MELLO, et al. 2006; PAROLIA, et al. 2010).

Combinações de algumas drogas antimicóticas com própolis (10%) aumentaram a sua atividade em leveduras da *Candida albicans*. O grande efeito sinérgico contra muitas cepas foi obtido quando a própolis foi adicionada a drogas antifúngicas (MARCUCCI, 1995).

SANTOS, et al (2005) relataram efetividade antifúngica do extrato de própolis verde a 20%, quatro vezes ao dia, em 18 pacientes portadores de prótese removível com quadro de candidose. Outro grupo usou nistatina e, em ambos, o tratamento foi satisfatório com a remissão do quadro de candidose.

KOÇ, et al (2011) realizaram estudo *in vitro* utilizando-se de diversos produtos da abelha e os resultados obtidos apontam a própolis e o pólen como os principais produtos no controle de diversas cepas de *Candida e Tricosporos*.

Em um estudo piloto, SANTOS, et al (2008) usaram de Gel de própolis a 10% sem álcool para tratamento de estomatite em palato de pacientes portadores de prótese total. Dois grupos de 15 pacientes foram selecionados. Em um grupo de tratamento, foi aplicado o Gel de própolis e, em outro grupo, a medicação usada foi o miconazol gel. Nos dois grupos, a efetividade do tratamento foi a mesma, todos os pacientes apresentaram remissão do quadro de candidose uma semana após o início do tratamento com a vantagem da própolis ser um produto natural com poucos efeitos colaterais.

NORONHA, et al. (2014) observaram resultados positivos, em estudo de fase II, no tratamento e prevenção da candidose em pacientes irradiados em região de cabeça e pescoço utilizando-se o Gel de própolis.

#### **2.2.4.4- Atividade antioxidante**

A atividade antioxidante merece especial interesse, pois a própolis poderia ser aplicada topicamente com sucesso para prevenir e tratar a pele danificada (LUSTOSA et al. 2008).

Flavonoides são relatados como os mais abundantes e efetivos antioxidantes na própolis. Eles desempenham importante papel na atividade antioxidante de extratos de própolis brasileira, mas outros fatores poderiam estar envolvidos (VIUDA-MARTOS, et al. 2008).

Embora estudos com extratos etanólicos de própolis sejam muito comuns, é relatado que o extrato aquoso possui uma boa atividade antioxidante, associada ao alto teor de compostos fenólicos (LUSTOSA et al. 2008).

Estudos recentes indicaram que a própolis é capaz de inibir a formação de ânion superóxido, que é produzido durante autoxidação de  $\beta$ -mercapto-etanol (CASTALDO E CAPASSO, 2002).

#### **2.2.4.5- Atividade anestésica**

Em um experimento para condução anestésica em sapos, foi utilizada uma solução de 0,01% de própolis e verificou-se que é 4 vezes tão efetiva quanto a procaína. Concluiu-se que o extrato de própolis é essencialmente um anestésico de superfície, com insignificante poder penetrante, podendo ser recomendado para uso no procedimento estomatológico (MANARA et al. 1999).

Em outros estudos, concluiu-se que o extrato aquoso de própolis é um bom anestésico local, com ação periférica na membrana da mucosa dos olhos, maior que a cocaína, e uma ação infiltrativa igual à de procaína. Esses resultados sugerem que, nessas preparações, para se obter a atividade principal, utilizem-se, pelo menos, 40 g de própolis em 100 ml de álcool 70%. Foi verificado que esta solução é de três a cinco vezes mais eficaz que a cocaína como anestésico (CASTALDO E CAPASSO, 2002; MANARA et al. 1999).

#### **2.2.4.6- Atividade antiviral**

Não existem muitos relatos sobre a atividade antiviral da própolis. Em estudo realizado na Ucrânia, foi comparada a eficácia de pomada de própolis canadense com pomadas de aciclovir e placebo (veículo) no tratamento de pacientes com herpes genital, tipo 2 recorrente. A preparação de própolis contendo flavonoides apresentou-se mais efetiva que as outras duas na cicatrização das lesões e redução dos sintomas locais (LUSTOSA et al. 2008; VIUDA-MARTOS, et al. 2008).

Estudos *in vitro* sugerem que a própolis tem uma potente atividade antiviral contra as variantes X4 e R5 do HIV-1. Atividade similar foi observada com linfócitos CD4+ operando,

pelo menos em parte, como inibidor da entrada viral (LUSTOSA et al. 2008). A atividade antiviral de constituintes da própolis, tais como ésteres de substitutos ácidos cinâmicos, tem sido estudada *in vitro* (MARCUCCI, 1995).

#### **2.2.4.7- Atividade anticâncer ou antineoplásica**

Vários pesquisadores têm relatado a propriedade antitumoral da própolis *in vivo* e *in vitro*. A atividade antiproliferativa de células tumorais da própolis tem sido demonstrada e alguns componentes responsáveis foram isolados (SFORCIN, 2007; KUMAR, 2014).

O artepilin C, um componente principal da própolis brasileira, possui atividade antiangiogênica. Embora alguns investigadores tenham relatado que a própolis pode suprimir o crescimento do tumor *in vivo*, o atual mecanismo desses efeitos não é totalmente esclarecido (AHN et al. 2007).

A própolis mostra propriedades antitumorais e seu potencial anticarcinogênico e antimutagênico é promissor, mas os mecanismos envolvidos na quimioprevenção por própolis ainda são obscuros (KUMAR, 2014).

#### **2.2.4.8- Atividade imunomodulatória**

Pensou-se que a ação imunomodulatória da própolis era limitada principalmente a macrófagos, com nenhuma influência na proliferação de linfócitos (SFORCIN, 2007).

Um efeito inibitório da própolis (5-100 µg/ml), em proliferação de esplenócitos, foi observado *in vitro*. Estudos prévios vêm mostrando que flavonoides têm um efeito imunossupressor na resposta linfoproliferativa. Desde que a própolis contém flavonoides, isso pode explicar o efeito relatado (SFORCIN, 2007). Outra explicação, para os efeitos inibitórios em linfoproliferação, provém de observação que CAPE tem ambos os efeitos inibitórios, na transcrição de fatores NF-kB e NFAT. Como uma consequência, CAPE inibiu IL-2 gene de transcrição, IL-2R (CD25) expressão e proliferação de células T humanas, proporcionando novas perspectivas para os mecanismos moleculares envolvidos nas atividades anti-inflamatórias e imunomodulatórias desse componente natural (SFORCIN, 2007).

A própolis exibiu efeitos imunoestimulatórios e imunomodulatórios *in vitro* em macrófagos, enquanto, *in vivo*, ela aumentou a proporção de células CD4/CD8T em camundongos (CASTALDO E CAPASSO, 2002).

#### **2.2.5- Toxicidade**

Há de se enfatizar que a própolis possui a vantagem de ser um produto natural, com maior diversidade molecular, ou seja, possui inúmeras substâncias terapêuticas compatíveis com o metabolismo dos mamíferos em geral, o que reduz a possibilidade de causar reações adversas aos tecidos bucais, em comparação com os produtos industrializados testados

(SIMÕES et al. 2008). Os extratos aquosos e alcoólicos de própolis não causam irritação aos tecidos (GHISALBERTI, 1979) e são considerados relativamente não tóxicos (BURDOCK, 1998). A própolis é considerada segura quando usada em pequenas doses, pois, efeitos adversos são comuns em doses acima de 15g/dia. Esses efeitos adversos, muito comumente experimentados, são reações alérgicas, assim como irritações da pele ou membranas mucosas. Cautela deve ser usada no tratamento de asmáticos e em pacientes com eczema e urticárias em erupção (CASTALDO E CAPASSO, 2002).

### **2.2.6- Padronização**

Uma padronização química universal seria impossível e, por essa razão, uma investigação detalhada de sua composição, sua origem botânica e propriedades biológicas é significativa (SFORCIN, 2007).

Postulou-se que própolis diferentes podem apresentar diversas propriedades químicas e farmacológicas. Por isso, sua padronização é necessária (PEÑA, 2008). A maior parte dos abundantes estudos químicos da própolis são aqueles seguintes à própolis composta de *Populus* Europeia. Esses estudos têm sido realizados por meio de cromatografia de gás pareada com espectrometria de massa. Portanto, devido à menor reprodutibilidade desses métodos, o uso de cromatografia líquida de alta pressão (HPLC) é atualmente recomendado (PEÑA, 2008).

Um método alternativo, usando eletro-aspersão, tem recentemente sido testado para determinar os padrões e o conteúdo de componentes polifenólicos da própolis. Ressonância Magnética Nuclear é um dos melhores métodos de detecção, pois revela componentes sensíveis ou insensíveis à luz ultravioleta. Adicionalmente, métodos quimiométricos têm se tornado os mais comuns na literatura e é possível que esses métodos possam ser usados para revelar adulterações. Portanto, os métodos usados para a extração de componentes da própolis requerem adequada padronização (PEÑA, 2008).

## **2.3- Gel Mucoadesivo**

### **2.3.1- Polímeros mucoadesivos usados na cavidade oral**

Recentemente vários estudos procuram desenvolver formulações que facilitem o tratamento de doenças da cavidade oral. O uso de polímeros pode melhorar o tratamento dessas condições uma vez que esses oferecem mucoadesão mantendo, então, por mais tempo o medicamento em contato com a mucosa (JONES, et al. 2009; PERIOLI, et al. 2008).

### **2.3.1.1- Características desejadas**

Os bioadesivos deverão demonstrar boa adesividade tanto no estado líquido quanto no sólido. Devem possuir boas características estruturais de bioadesão por meio de suas cadeias promovendo ligações fortes e estáveis, além de propriedades enzimáticas que melhorem a sua capacidade de penetração na mucosa. É necessário possuírem peso molecular entre  $10^4$  e  $4 \times 10^6$  Daltons, pois moléculas de peso molecular muito alto terão dificuldades para hidratação e as de peso molecular muito baixo irão se dissolver mais rapidamente (SMART, 2005; SALAMAT-MILLER et al. 2005; LEE, et al. 2000).

### **2.3.1.2- Classificação**

Geralmente os polímeros adesivos são classificados em sintéticos e naturais, solúveis ou não solúveis em água e polímeros com ou sem carga. Dentre os naturais pode-se observar o quitosana e entre os sintéticos, têm-se como exemplo os derivados do polimetilmetacrilato. A hidroxipropilcelulose é um exemplo de polímero bioadesivo sem carga (SALAMAT-MILLER, et al. 2005).

### **2.3.1.3- Polímeros mucoadesivos**

Dentre os vários polímeros disponíveis citam-se:

- a) Carbopol
- b) Quitosana
- c) Carboximetilcelulose de sódio
- d) Hidroxipropilcelulose
- e) Hidroxietilcelulose

Uma classificação com os novos polímeros foi proposta por SALAMAT-MILLER et al (2005). Esses novos polímeros, à exceção dos polímeros tiolizados, são capazes de aderir diretamente à superfície da célula mais do que preferencialmente ao muco. O autor os separa nos seguintes grupos:

- a) Polímeros mucoadesivos tiolados

Esses polímeros promovem uma ligação covalente forte com as glicoproteínas da mucina.

- b) Polímeros bioadesivos lecitino-mediados alvo-específico

A possibilidade de desenvolver polímeros bioadesivos que possuem habilidade seletiva de interação molecular com um alvo específico, tal como um receptor de membrana celular, é muito atraente.

- c) Adesão bacteriana

Procura simular a adesão do polímero como a das bactérias, sistema muito complexo que não se aplica a qualquer produto, tal como o gel.

d) Polímeros mucoadesivos inibidores de enzima e de melhor penetração

Alguns polímeros bioadesivos têm demonstrado atuar como inibidores de enzimas. Isto é particularmente importante nas formulações usadas para liberação de medicamentos em que ações de enzimas específicas podem alterar a terapêutica proposta pela diminuição da concentração das drogas.

### **2.3.2- Formulações mucoadesivas para a cavidade oral**

Para estabelecer uma formulação mucoadesiva para a cavidade oral, devem ser observados alguns aspectos importantes, tais como:

#### **2.3.2.1- Aspectos fisiológicos**

O constante fluxo salivar e a mobilidade dos tecidos envolvidos desafiam a liberação de medicamentos na cavidade oral. Assim o tempo de permanência da droga dentro da cavidade oral torna-se muito curto. Formulações mucoadesivas podem oferecer um tempo maior de retenção na cavidade bucal. O PH local pode influenciar a adesão dos polímeros à mucosa, bem como a saliva presente (PERIOLI, et al. 2008; SALAMAT-MILLER, et al. 2005; LEE, et al. 2000).

#### **2.3.2.2- Aspectos patológicos**

Muitas doenças podem afetar a integridade e espessura do epitélio resultando em alteração de sua barreira protetora. Algumas doenças e tratamento podem afetar a secreção e propriedades do mucoadesivos, bem como o fluxo salivar. Mudanças na mucosa podem complicar a aplicação e retenção dos polímeros bioadesivos à superfície da mucosa oral (SALAMAT-MILLER, et al. 2005).

#### **2.3.2.3- Apresentações mucoadesivas para a cavidade bucal**

- Géis

Formas semissólidas como os géis têm a vantagem de ter uma dispersão facilitada, mas a baixa retenção dos géis nos sítios de aplicação obriga a formulações com polímeros bioadesivos. A aplicação destes oferece um tempo maior de retenção do medicamento na cavidade oral aumentando sua efetividade e aceitação por parte do paciente.

- Filmes

Os filmes oferecem um conforto maior aos pacientes devido a sua flexibilidade. Além disso, os filmes ajudam a proteger a superfície da

mucosa reduzindo quadros de dor e tratando mais efetivamente a maioria das alterações de cavidade oral (SALAMAT-MILLER, et al. 2005).

## **2.4 – Avaliação da Qualidade de Vida**

Câncer de cabeça e pescoço compreende um grupo de tumores que surgem na cavidade oral, faringe e laringe. É o sexto tipo de câncer mais comum em todo o mundo, sendo responsável por 6,0% dos casos de câncer. Aproximadamente 40,0% destes tumores ocorrem na cavidade oral, 15,0% ocorrem na faringe, e 25,0% ocorrem na laringe. No entanto, a doença e seu tratamento têm um impacto desproporcional sobre todos os aspectos da Qualidade de Vida (QV) do paciente. Qualidade de vida é uma construção multidimensional da avaliação subjetiva de um indivíduo sobre o impacto de uma doença ou tratamento em seu físico, funcionamento psicológico, social e queixas somáticas e de bem-estar geral. Pacientes com câncer em região de cabeça e pescoço relatam uma significativa e persistente debilidade física (radionecrose, mucosite, perda do paladar e disfagia), funcionais (dor, dificuldade em engolir e perda de dentes) e problemas psicossociais. Vem crescendo entre os profissionais de saúde e pesquisadores um consenso de que a efetividade do tratamento deve ser julgada não só por seus efeitos sobre a longevidade, mas também pela qualidade de vida dos pacientes (OJO et al., 2012, LÓPEZ-JORNET et al., 2012).

A avaliação da QV em câncer de cabeça e pescoço é difícil de ser realizada. Não só para avaliação do tratamento oncológico, como também em relação aos serviços de reabilitação após o tratamento oncológico. Essa dificuldade deve ser debelada com a aplicação de questionários de QV específicos para o câncer de cabeça e pescoço (PAIS-RIBEIRO et al., 2008; OJO et al., 2012).

### **2.4.1 – Questionários de avaliação da qualidade de vida**

Na tentativa de avaliar a qualidade de vida como uma construção específica, atualmente usam-se instrumentos genéricos e especializados tais como os desenvolvidos pela Organização Europeia para a Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC). O Questionário de Qualidade de Vida (QLQ-C30) tem sido amplamente utilizado em investigação e QV, pois possui normas bem estabelecidas a partir de estudos com populações portadoras de neoplasias malignas. O QLQ-C30 é um questionário composto de escalas que avaliam o estado de saúde geral, os sintomas e a função do paciente oncológico. A EORTC é uma organização internacional, sem fins lucrativos, cujo objetivo é realizar, desenvolver, coordenar e estimular a pesquisa sobre o câncer na Europa. O grupo concentrou-se na qualidade de vida na década de 80 do século passado com a criação do Grupo de QV e iniciou o programa de pesquisa em 1986. Eles desenvolveram o primeiro questionário (EORTC QLQ-C30) projetado para ser

específico do câncer e fácil de ser realizado junto ao paciente (BJORDAL et al., 1999; PAIS-RIBEIRO, et al., 2008).

O QLQ-H&N35 é um questionário próprio para pacientes com câncer de cabeça e pescoço que avalia itens como: dor, deglutição, problemas sensitivos, fonação, contato social e sexualidade. Este questionário inclui 35 itens e foi traduzido em 11 línguas, seguindo as diretrizes do Grupo de Estudo. Para simplificar a comunicação e compreensão dos resultados, os elementos isolados precisam ser agregados em escalas. Esse questionário vem complementar as informações obtidas pelo QLQ-C30 (BJORDAL, et al., 1999; BJORDAL, et al., 2000; SHERMAN, et al., 2000).

### **3. OBJETIVOS**

### **3- OBJETIVOS**

#### **3.1. - OBJETIVO GERAL**

Avaliar a efetividade do Gel de própolis na prevenção da mucosite bucal em pacientes submetidos à radioterapia em região de cabeça e pescoço, concomitante ou não à quimioterapia, comparada ao protocolo padrão da MASCC/ISOO (Benzidamina 0,15% + Fluconazol).

#### **3.2 - OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Avaliar, comparativamente, a frequência da mucosite em pacientes sob tratamento radioterápico, associado ou não à quimioterapia em uso de Gel de própolis e cloridrato de benzidamina, respectivamente;
- Verificar a frequência da candidose em pacientes sob tratamento radioterápico, associado ou não à quimioterapia em uso de Gel de própolis e cloridrato de benzidamina, respectivamente;
- Avaliar a qualidade de vida, pós-tratamento oncológico, dos pacientes em uso de gel de própolis e o cloridrato de benzidamina 0,15% (Flogoral<sup>®</sup>).

#### **4. METODOLOGIA**

Esta pesquisa caracteriza-se como um estudo fase II, com duração média de 12 semanas de acompanhamento dos pacientes, aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG, via Plataforma Brasil, com o número CAAE 04328812.1.0000.5149 - ANEXO 2.

#### 4.1 Gel mucoaderente de própolis

O Gel contendo própolis Verde (Figura 02) a 5%, utilizado neste trabalho, foi manipulado pela PharmaNéctar® (Belo Horizonte), dentro das normas exigidas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA (Brasil, 2000) e dentro das exigências da *International Organization for Standardization - ISO 9001 e Good Manufacturing Practices (GMP) Internacionais*. O gel foi acondicionado em frascos tipo bisnagas (Figuras 03 e 04) de fácil aplicação por meio de pressão. Cada frasco continha 100g de gel para a duração de 15 dias de uso.

O Flogoral® (Cloridrato de benzidamina solução alcoólica) (Figura 05) foi obtido junto ao laboratório farmacêutico Aché, responsável pela produção do medicamento no Brasil.



Figura 02: Aspecto físico da própolis verde bruta usada no estudo

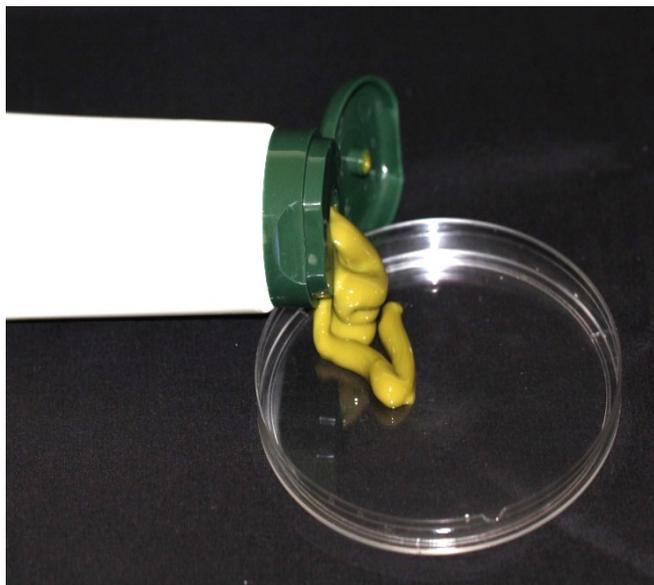


Figura 03: Aspecto físico final do gel contendo própolis



Figura 04: Embalagem do gel de própolis



Figura 05: Embalagem do Flogoral®

## **4.2 - Amostra**

Este é um ensaio clínico de Fase II randomizado em que foram avaliados pacientes portadores de tumores malignos das vias aerodigestivas superiores, submetidos à radioterapia em região de cabeça e pescoço, como parte do tratamento oncológico.

O universo deste estudo constituiu-se de 26 pacientes, 13 alocados no grupo cloridrato de benzidamina e 13 no grupo do gel de própolis, sendo todos eles adultos, homens e mulheres, originados do Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC/UFMG) e da Fundação Benjamim Guimarães (Hospital da Baleia) e encaminhados para atendimento no período de novembro 2012 a março 2014 no Projeto de Extensão - Atendimento de Suporte Odontológico ao Paciente Portador de Neoplasia Maligna e Irradiados em Região de Cabeça e Pescoço - da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais (FO-UFMG). Quanto à elegibilidade para participar deste estudo, foram considerados os seguintes critérios:

### **4.2.1- Critérios de Inclusão:**

- I. Paciente com diagnóstico de lesão maligna da região de cabeça e pescoço histologicamente confirmado;
- II. Submeter-se a tratamento oncológico que iria incluir radioterapia da região de cabeça e pescoço com dose superior a 5000 cGys;
- III. Estar disponível no prazo de duração do estudo;
- IV. Concordar e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido –TCLE (APÊNDICE 1).

### **4.2.2- Critérios de Exclusão:**

- I. Uso de terapia antifúngica até duas semanas antes do início do estudo;
- II. Radioterapia com dose inferior a 5000 cGys;
- III. Pacientes que relatam desconforto ou alergia com o uso da própolis;

A seleção dos grupos de participantes ocorreu por aleatorização, condicionada, sobretudo à disponibilidade de participar do estudo no período de radioterapia. (KAZEMIAN et al, 2009). A aleatorização foi realizada usando o programa EXCEL<sup>®</sup> do pacote Microsoft Office Home and Student 2010<sup>®</sup>.

Todos os pacientes foram orientados a relatar ao pesquisador responsável as possíveis alterações e reações adversas advindas do uso dos medicamentos e, também, se, durante o período da pesquisa, houve necessidade de ser usado qualquer outro tipo de medicamento associado. Nesses casos, o paciente foi excluído do grupo de estudo. Todos os participantes

receberam a orientação de que poderiam desistir do estudo em qualquer momento sem que viessem a perder o acompanhamento odontológico durante todo o tratamento oncológico.

Foi enviada uma carta, por meio do paciente, para os médicos responsáveis pelo tratamento oncológico (radioterapeuta, cirurgião de cabeça e pescoço e oncologista clínico) informando o caráter da pesquisa (APÊNDICE 2).

#### **4.2.3-Desenho do estudo**

O estudo constituiu-se em um ensaio clínico de fase II, aleatorizado, para avaliar a efetividade do Gel de própolis na prevenção da mucosite nos pacientes irradiados comparado com o protocolo preconizado pela MASCC/ISSO que consiste em solução alcoólica de cloridrato de benzidamina 0,15% (Flogoral<sup>®</sup>) e fluconazol 150mg em presença de candidose.

A alocação dos pacientes a um dos tratamentos obedeceu à sequência obtida por meio de aleatorização. Essa distribuição ocorreu após o acolhimento do paciente no projeto de extensão e a avaliação quanto aos critérios de inclusão e exclusão da pesquisa. Não foi possível um duplo mascaramento em função das características dos medicamentos usados serem muito diferentes. Foi realizado somente o mascaramento de um pesquisador que avaliou clinicamente as condições de saúde bucal do paciente anotando os graus de mucosite e a presença ou ausência de candidose.

O grupo 1(um) recebeu o protocolo padrão de atendimento (MASCC/ISSO) no qual se usou o bochecho com o cloridrato de benzidamina (Flogoral<sup>®</sup>) e o fluconazol 150mg nos casos de candidose associada. O outro grupo de pacientes selecionados - Grupo 2 - usou o Gel de própolis Verde. A ambos os grupos orientou-se que os produtos tivessem o início de uso um dia antes da primeira sessão de radioterapia e mantivessem como posologia diária o uso do produto a cada 8 horas (6h, 14h e 22h) (APÊNDICE 3). Esta administração foi mantida por mais duas semanas após a última sessão de Rxt. Todos os participantes do estudo foram avaliados com intervalos de sete dias e as alterações anotadas em prontuário próprio (APÊNDICES 4, 5 e 6). A mucosite foi avaliada de acordo com a escala da World Health Organization (WHO) – ANEXO 1.

Todos os pacientes, convidados a participarem do estudo, receberam tratamento odontológico antes, durante e após a radioterapia e/ou quimioterapia, independente de aceitarem ou não participar do estudo. O fluxograma da pesquisa é mostrado na figura 06.

#### **4.2.4- Exame inicial**

Todos os participantes passaram por um exame inicial (*baseline*), utilizando-se formulário próprio do estudo, construído com base nos prontuários das clínicas de Semiologia e Patologia Bucal e no Protocolo de Atendimento ao Paciente Irradiado em Cabeça e Pescoço

da Faculdade de Odontologia da UFMG (APÊNDICES 4 e 5). Este exame foi realizado por um único examinador, treinado *in vivo* e por meio de fotos, para aperfeiçoar a consistência do exame. Os examinador foi treinado pelo pesquisador responsável previamente ao início da pesquisa. Inicialmente, foram coletados dados de identificação e anamnese, seguindo-se o exame objetivo geral e específico. Completando as anotações, os participantes responderam a um questionário sobre hábitos e comportamento de vida, adaptado de LORENTZ et al. (2007). Durante toda a pesquisa apenas um dos pesquisadores responsáveis acompanhou o examinador. O roteiro com os dados avaliados foram anotados no item 30 do APÊNDICE 4.

Em seguida, os participantes receberam as orientações para a participação no estudo, incluindo texto impresso (APÊNDICE 3). Cada paciente recebeu um dos produtos de acordo com o grupo selecionado. Os participantes foram orientados, por escrito, através de prescrição, a fazer o uso do gel de própolis espalhando, em toda cavidade oral, o equivalente a 3,0g (1 colher de sobremesa), 3 vezes ao dia, após a higienização bucal pela manhã, tarde e noite. Foram orientados a manter o gel na cavidade oral sem necessidade de dispensá-lo e que não havia contraindicação deglutir o produto. Foram orientados ainda a não comparecer às sessões de Rxt usando o produto, a boca deveria estar limpa e livre de qualquer medicamento. Os pacientes que receberam o cloridrato de benzidamina foram orientados, também por escrito, a usar 10 mL da solução, 3 vezes ao dia, na forma de bochechos por 01 (um) minuto e depois dispensar o produto. Nos casos em que ocorreram manifestações clínicas de infecção por *Candida* sp., no grupo 01, foi prescrito o antifúngico Fluconazol, com dosagem de 150 mg por semana. Para os pacientes em uso do gel de própolis não foi prescrito o Fluconazol tendo em vista ser o gel de própolis um produto com propriedades antifúngicas.

Todos foram orientados a não utilizar qualquer outro tipo de gel ou enxaguante bucal durante a realização do estudo. Após a adequação da cavidade bucal, todos os pacientes receberam a liberação para a radioterapia por meio de formulário próprio enviado ao radioterapeuta. Juntamente com a liberação, cada paciente recebeu três cópias de uma carta (APÊNDICE 2) informando aos médicos – radioterapeuta, oncologista e cirurgião de cabeça e pescoço - que o paciente estava participando de uma pesquisa e que toda e qualquer medicação prescrita deveria ser informada ao pesquisador.

Todos os produtos foram fornecidos pelos pesquisadores sem qualquer custo para os pacientes.

#### **4.2.5 - Exames de avaliação durante a radioterapia**

Os participantes foram avaliados semanalmente durante todo o período de radioterapia até a última sessão e mais duas semanas após o término da Rxt, compreendendo uma média

de 55 dias de utilização do produto. Essas avaliações foram feitas pelo mesmo examinador e utilizando os mesmos critérios iniciais. Considerou-se, nessas avaliações, o exame intra-bucal: alterações dos tecidos moles e avaliação dos tecidos duros, presença de mucosite e de candidose.

#### **4.2.6 – Avaliação do Gel contendo própolis após o término da Rxt**

Após a última sessão de Rxt, os pacientes foram convidados a responder a um questionário de avaliação do uso do Gel de própolis. Cada paciente respondeu a um questionário de percepção e adesão ao tratamento, bem como à avaliação do protocolo de uso do produto (APÊNDICE 5).

Todas as avaliações realizadas durante e após a radioterapia foram anotadas em uma folha de evolução em branco que acompanhava o APÊNDICE 4 e depois compiladas no APÊNDICE 6.

#### **4.2.7 – Avaliação da Qualidade de Vida**

Após a última sessão de Rxt, os pacientes responderam aos questionários de qualidade de vida preconizados pela *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), o QLQ-C30 (versão 3.0) e o QLQ-H&N35 (ANEXO 3 e 4).

A autorização para uso desses questionários foi obtida por meio do sítio da EORTC (<http://www.eortc.org/>). Após o preenchimento do cadastro solicitado no sítio, já citado, foram enviados para o correio eletrônico do pesquisador os endereços dos sítios para carregar esses questionários, já traduzidos para o português.

##### **4.2.7.1- Questionário QLQ-30**

O questionário EORTC QLQ-C30 foi utilizado para avaliação de sintomas e da qualidade de vida dos pacientes avaliados no pós-tratamento oncológico. Ele é composto por 30 itens, distribuídos em cinco escalas de funcionalidade (função física, função cognitiva, função emocional, função social e desempenho de atividades); três escalas de sintomas (fadiga, dor, náuseas e vômitos); uma escala de qualidade de vida e saúde global; seis itens de outros sintomas (dispneia, falta de apetite, insônia, constipação e diarreia); e uma escala de avaliação do impacto financeiro do tratamento e da doença (BJORDAL et al., 2000).

Os itens 1 a 28 do QLQ-C30, versão 3.0, são avaliados em uma escala tipo Likert de 4 (quatro) pontos (ou seja: 1=não, 2=pouco, 3=moderado, 4=muito). Os itens 29 e 30, que avaliam saúde geral e qualidade de vida global, respectivamente, são respondidos em uma escala numérica de 1 (péssima) a 7 (ótima) pontos (FAYERS et al., 2001). Em todos os itens, os entrevistados devem considerar como período de referência a semana anterior à avaliação. Todos os escores das escalas e das medidas dos itens individuais variam de 0 a 100, sendo que

um alto escore para a escala funcional representa um nível funcional saudável, enquanto que um escore alto para a escala de sintomas/itens representa um alto nível de sintomatologia/problemas (FAYERS et al., 2001).

O cálculo dos escores das escalas segue o manual de FAYERS et al., 2001:

- Calcular o escore bruto (EB) de cada escala, que é a soma do valor das alternativas assinaladas em cada questão/item que compõe a escala, dividido pelo número total das questões de cada escala. O valor das alternativas varia de 1 a 4, da questão 1 a 28:
  - ✓  $EB = q_1 + q_2 + q_3 \dots q_n / n$ ; (n é o número total dos itens que compõem a escala ou item individual).
- Assim, segue-se o seguinte cálculo:
  - ✓ Escalas Funcionais/qualidade de vida:  $S = \left\{ \frac{1-(EB-1)}{\text{Diferença}} \right\} \times 100$
  - Escala de sintomas/itens:  $S = S = \left\{ \frac{(EB-1)}{\text{Diferença}} \right\} \times 100$
  - Estado Global de Saúde/QV:  $S = S = \left\{ \frac{(EB-1)}{\text{Diferença}} \right\} \times 100$

A diferença é a distância entre o valor máximo e o mínimo possível do EB. O QLQ-C30 foi desenhado de forma que todos os itens de uma mesma escala tivessem os mesmos limites dos valores dos itens. Então, a maioria dos escores pontua de 1 a 4, obtendo-se, assim, a diferença de 3, com exceção dos itens 29 e 30 que compõem o estado global de saúde/QV, cujos escores variam de 1 a 7, com diferença de 6. Os itens que compõem a escala de sintomas QLQ-C30 encontram-se descritos na tabela 01.

#### 4.2.7.2 – Questionário QLQ H&N-35

O EORTC QLQ-H&N35 é um módulo específico destinado a pacientes portadores de neoplasias de cabeça e pescoço que deve ser aplicado juntamente com o questionário QLQ-C30, fazendo com que tanto domínios globais quanto específicos sejam avaliados nesses pacientes (VARTANIAN et al., 2007). Avaliam-se sete domínios, sendo eles: dor, deglutição, sentidos (paladar e olfato), fala, comer social, contato social e sexualidade. Além desses, há 11 itens específicos sobre problemas, tais como: dentários, trismo, xerostomia, saliva espessa, tosse, mal-estar, consumo de analgésicos, suplementos nutricionais, sonda para alimentação e perda ou ganho de peso. Consiste de 30 (trinta) questões com quatro respostas possíveis, tipo Likert, de 4 pontos (ou seja: não = 1 ponto, pouco = 2 pontos, moderado = 3 pontos e muito = 4 pontos) e cinco questões com respostas binárias do tipo sim = 2 pontos ou não = 1 ponto.

Tabela 01: Componentes das escalas e itens do EORTC QLQ-C30 - Versão 3.0

Escala e itens QLQ-C30	Sigla da escala	Nº de itens	Diferença entre itens	Itens /Questões
Estado Global de Saúde	QL2	2	6	29,30
<b>Escalas Funcionais</b>				
Funcionamento físico	PF2	5	3	1 a 5
Desempenho de atividades	RF2	2	3	6,7
Funcionamento emocional	EF	4	3	21 a 24
Funcionamento cognitivo	CF	2	3	20,25
Funcionamento social	SF	2	3	26,27
<b>Escala de sintomas</b>				
Fadiga	FA	3	3	10,12,18
Náusea e vômito	NV	2	3	14,15
Dor	PA	2	3	9,19
Dispneia	DY	1	3	8
Insônia	SL	1	3	11
Perda de apetite	AP	1	3	13
Constipação	CO	1	3	16
Diarreia	DI	1	3	17
Dificuldades financeiras	FI	1	3	28

O cálculo do escore para o QLQ-H&N35 segue o mesmo princípio do cálculo para a escala de sintomas/itens do QLQ-C30, com escores variando de 0 a 100, sendo que quanto mais alto o escore, pior a intensidade do domínio avaliado (FAYERS et al., 2001). Os itens que compõem a escala de sintomas do QLQ-H&N35 são apresentados na tabela 02.

Tabela 02: Componentes das escalas e itens do EORTC QLQ-H&amp;N 35

Escala e itens QLQ-H&N35	Sigla da escala	Nº de itens	Diferença entre itens	Itens /Questões
Escala de Sintomas/itens				
Dor	HNPA	4	3	31-34
Deglutição	HNSW	4	3	35-38
Sentidos	HNSE	2	3	43,44
Fala	HNSP	3	3	46,53,54
Comer social	HNSO	4	3	49,50,51,52
Contato social	HNSC	5	3	48,55,56,57,58
Sexualidade	HNSX	2	3	59,60
Problemas dentários	HNTE	1	3	39
Trismo	HNOM	1	3	40
Xerostomia	HNDR	1	3	41
Saliva espessa	HNSS	1	3	42
Tosse	HNCO	1	3	45
Mal- estar	HNFI	1	3	47
Consumo de analgésicos	HNPK	1	1	61
Suplemento Nutricional	HNNU	1	1	62
Sonda p/ alimentação	HNFE	1	1	63
Perda de peso	HNWL	1	1	64
Ganho de peso	HNWG	1	1	65

### 4.3 Análise estatística

A pesquisa realizada trata de um estudo de medidas repetidas completamente desbalanceado. É um estudo de medidas repetidas, pois o mesmo indivíduo foi avaliado diversas vezes ao longo das sessões de Rxt, e completamente desbalanceado, pois cada indivíduo teve o diagnóstico da mucosite medido em número de sessões de Rxt diferentes. Sendo assim, espera-se que os diagnósticos de mucosite sejam correlacionados entre as avaliações de um mesmo indivíduo. Um caminho para contabilizar a correlação existente em um mesmo indivíduo, dentre as medidas repetidas, é o método GEE (*Generalized Equations Estimating*) (LIANG E ZEGER, 1986). O método GEE é conhecido como Modelos Marginais e pode ser considerado uma extensão de Modelos Lineares Generalizados (MCCULLAGH P. AND NELDER 1989) que diretamente incorporam a correlação intra-indivíduo dentre as medidas repetidas. As Regressões Marginais, por sua facilidade na interpretação e ausência de suposições distribucionais, têm sido preferidas como extensão dos Modelos Lineares Generalizados para dados longitudinais (FITZMAURICE, LAIRD E WARE 2011).

Para avaliar os fatores que exercem influência sobre o Grau de Mucosite, definiu-se trabalhar com os níveis “Grau de Mucosite  $< 2$ ” e “Grau de Mucosite  $\geq 2$ ”. Dessa forma, como a variável resposta é binária e está no contexto de medidas repetidas, foi utilizada a Regressão Marginal Logística para modelar o Grau de Mucosite ao longo das sessões de Rxt. Porém, como se trata de um estudo completamente desbalanceado, deve-se, de forma cuidadosa, modelar a estrutura da média, ou seja, como o percentual médio do grau de mucosite maior igual que 2 se comporta ao longo das sessões de Rxt. Para isso, foi utilizado o método Splines (FITZMAURICE, LAIRD E WARE, 2011) com um nó na sessão de Rxt 17, definido a partir de visualizações gráficas usando regressões não paramétricas, via método LOWESS (CLEVELAND 1979).

A ideia básica dos splines é dividir o eixo das sessões de Rxt em segmentos e modelar o percentual médio da resposta dentro de cada segmento. Esses segmentos são denominados splines e a localização em que as linhas se encontram são chamadas de nó (knot) (FITZMAURICE, LAIRD E WARE 2011).

Sendo assim, denominaram-se os modelos ajustados como Regressões Marginais Splines Logísticas, em que se avaliou a significância das variáveis de interesse e sua interação com o número de sessões em dois momentos, antes e depois da sessão de Rxt 17.

Nas Regressões Marginais, também é necessário modelar a dependência entre as medidas repetidas do mesmo indivíduo. Mesmo não sendo o objetivo da pesquisa estudar a dependência entre as medidas repetidas do mesmo indivíduo, a estrutura da dependência deve

ser ajustada para uma maior eficiência nas inferências sobre a estrutura da média. Para isso, utilizou-se uma matriz de trabalho autorregressiva de primeira ordem, cujo princípio é supor que os diagnósticos de mucosite, entre sessões próximas, são mais correlacionados que sessões distantes. É interessante destacar que, independente da estrutura proposta para modelar a estrutura de dependência, as estimativas para a estrutura da média serão consistentes (LIANG E ZEGER 1986).

A Regressão Marginal Splines Logística foi primeiramente utilizada para verificar se existe diferença significativa do percentual médio do grau de mucosite maior igual que 2, ao longo das sessões de Rxt entre os grupos cloridrato de benzidamina e própolis. Posteriormente, foi utilizada para identificar entre os preditores “grupo”, “sexo”, “idade”, “tratamento médico”, “tabagismo”, “ingestão de bebidas”, “tipo histológico”, “localização”, “quimioterapia”, “dose diária de Rxt”, “número de sessões lesão primária” e “Dose total de Rxt Lesão Primária” quais exerciam influência significativa sobre percentual do grau de mucosite maior igual que 2.

Para selecionar o conjunto de variáveis significativas, foi utilizado o método de seleção de variáveis *Stepwise* (EFROYMSON 1960) que é definido como uma mescla dos métodos *Backward* e *Forward*. O método *Forward*, neste estudo, foi realizado, via Análise de Desvio, a partir de regressões univariadas, utilizando um valor-p de 0,25 para a entrada das variáveis no modelo multivariado. Sobre todas as variáveis selecionadas pelo método *Forward*, foi aplicado o método *Backward* com um nível de significância de 5%.

Para verificar a homogeneidade quanto as variáveis quantitativas sociodemográficas e clínicas entre os grupos, cloridrato de benzidamina e própolis, foi utilizado o teste de Mann-Whitney (HOLLANDER E WOLFE 1999). Já, para verificar a homogeneidade das variáveis qualitativas entre os grupos foi utilizado o teste Exato de Fisher (AGRESTI, 2002).

O software utilizado nas análises estatísticas foi o R versão 3.0.1 (*Software* livre e de código aberto).

## **5. RESULTADOS**

## 5.1 - AMOSTRA

Foram cadastrados 70 pacientes no início do estudo, no entanto, 44 não puderam ser avaliados semanalmente. Desta forma, o estudo foi realizado com 26 pacientes, 13 do grupo cloridrato de benzidamina e 13 do grupo gel de própolis. A figura 06 descreve de forma esquemática todo o processo de atendimento e condução da pesquisa.

O grau de mucosite foi avaliado ao longo das sessões de Rxt, em média 4,5 vezes, variando de 2 a 7 avaliações por paciente. No total, ocorreram 116 diagnósticos de mucosite, 62 no grupo cloridrato de benzidamina e 54 no grupo gel de própolis.

Na tabela 03, pode-se verificar que 84,6% dos pacientes eram do sexo masculino, 61,5% eram casados, 53,8% eram aposentados, 57,7% realizavam tratamento médico para alguma doença de base, 19,2% fumavam e este mesmo percentual repetiu-se para aqueles que ingeriam bebidas alcoólicas no momento da avaliação inicial. O tipo histológico mais frequente de tumor foi o Carcinoma de Células Escamosas (CCE), com 76,9% dos pacientes apresentando este diagnóstico. A dose diária de radiação em 200cGy foi aplicada em 50,0% dos pacientes e 34,6% deles realizaram quimioterapia concomitante à Rxt. Destaca-se, ainda, que houve uma perda de 3 respostas na dose diária de Rxt. A média de idade foi de 53,92 anos ( $\pm 13,72$ ) variando de 21 a 80 anos.

Na tabela 04, observa-se que 15(57,7%) pacientes realizavam tratamento médico para outras alterações sistêmicas, sendo que 73,3% dos pacientes eram cardiopatas, 33,3% possuíam alterações gastrointestinais e 26,7% eram diabéticos.

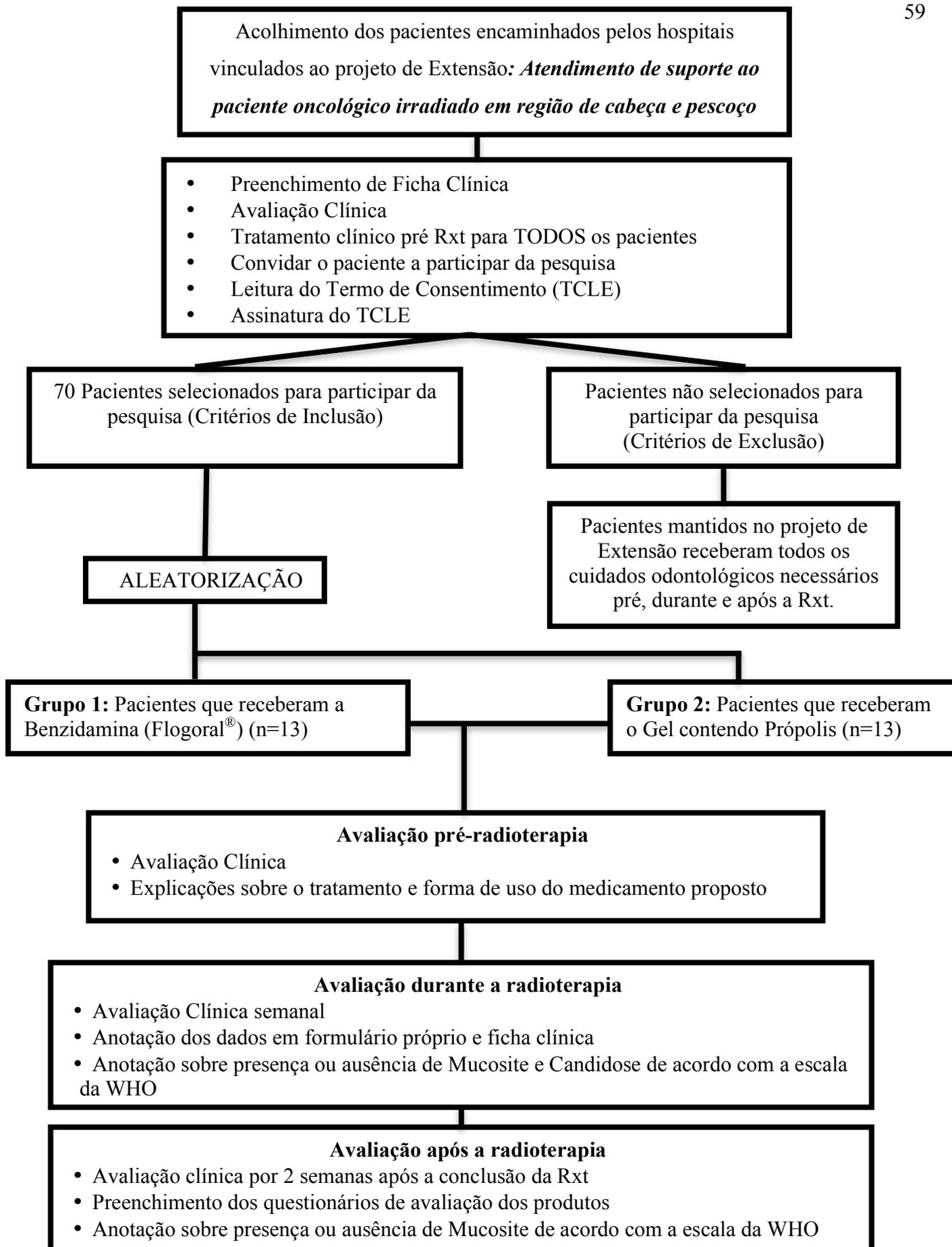


Figura 06- Fluxograma de atendimento dos pacientes envolvidos na pesquisa

Tabela 03 - Distribuição dos participantes segundo variáveis sociodemográficas e clínicas.

<b>Variáveis</b>		<b>N</b>	<b>%</b>
Sexo	Feminino	4	15,4%
	Masculino	22	84,6%
Estado Civil	Casado	16	61,5%
	Solteiro/Divorciado	10	38,5%
Ocupação	Aposentado	14	53,8%
	Outros	12	46,2%
Naturalidade	Belo Horizonte	8	30,8%
	Interior/Outro Estado	18	69,2%
Cor	Feoderma	8	30,8%
	Leucoderma	9	34,6%
	Melanoderma	9	34,6%
Tratamento Médico	Não	11	42,3%
	Sim	15	57,7%
Tabagismo	Não/Ex-Fumante	21	80,8%
	Sim	5	19,2%
Ingestão de bebidas	Não	21	80,8%
	Sim	5	19,2%
Tipo Histológico	CCE	20	76,9%
	Outros	6	23,1%
Localização	Laringe	7	26,9%
	Língua	5	19,2%
	Orofaringe	5	19,2%
	Outros	9	34,6%
Dose Diária de Rxt	180 cGys	10	38,5%
	200 cGys	13	50,0%
	Não disponibilizado	3	11,5%
Quimioterapia	Não	17	65,4%
	Sim	9	34,6%

Fonte: Dados da pesquisa

Tabela 04 – Frequência das alterações sistêmicas, em tratamento médico, nos pacientes submetidos à radioterapia.

<b>Motivo do Tratamento</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Endócrina	3	20,0%
Diabetes	4	26,7%
Cardiovascular	11	73,3%
Respiratória	2	13,3%
Gastrointestinal	5	33,3%
Neurológica	1	6,7%

Fonte: Dados da pesquisa

Na tabela 05, observa-se que o número médio de sessões de Rxt na Lesão primária foi de 33,39 ( $\pm 4,04$ ), variando de 20 a 39 sessões. A dose total de Rxt na Lesão primária foi, em média, de 6.466,1 cGy, variando de 5.000 a 7.200 cGy.

Tabela 05 - Medidas descritivas para número de sessões radioterapia e dose total de radioterapia na lesão primária.

<b>Variáveis</b>	<b>N</b>	<b>Média</b>	<b>D.P.</b>	<b>Mín.</b>	<b>1ªQ</b>	<b>2ªQ</b>	<b>3ªQ</b>	<b>Max.</b>
Número de sessões Rxt Lesão Primária	23	33,39	4,04	20,00	32,50	34,00	35,50	39,00
Dose total de Rxt Lesão Primária	23	6466,1	607,2	5000,0	6000,0	6600,0	7000,0	7200,0

Fonte: Dados da pesquisa

Considerando os 116 diagnósticos realizados sobre os pacientes ao longo das sessões de Rxt, pode-se verificar, na tabela 06, a distribuição de frequência da mucosite entre os grupos. Dessa forma, pode-se avaliar que, sem considerar o comportamento ao longo das sessões, não se observa diferença no diagnóstico de mucosite entre os grupos cloridrato de benzidamina e Gel de própolis. Nesta tabela, fez-se a divisão dos grupos entre mucosite grau  $<2$  e  $\geq 2$ . Observa-se que o percentual de pacientes sem mucosite nos dois grupos é relevante, havendo 48,4% dos pacientes no grupo cloridrato de benzidamina sem mucosite e 57,4% dos pacientes do Grupo Gel de própolis sem esta alteração ao longo de todo tratamento radioterápico.

Tabela 06 – Distribuição dos pacientes segundo o grau de mucosite nos dois grupos.

Grau de mucosite	Benzidamina		Própolis	
	N	%	N	%
0	30	48,4%	31	57,4%
1	13	21,0%	7	13,0%
<2	43	69,4%	38	70,4%
2	12	19,4%	8	14,8%
3	6	9,7%	8	14,8%
4	1	1,6%	0	0,0%
≥2	19	30,6%	16	29,6%

Fonte: Dados da pesquisa

Avaliando a tabela 07, pode-se verificar que foram realizadas 62 avaliações sobre o diagnóstico de mucosite no grupo cloridrato de benzidamina e 54 no grupo da própolis. Observa-se, ainda, que, em média, os pacientes foram submetidos a 19,95 avaliações no grupo cloridrato de benzidamina e 17,39 avaliações no grupo da própolis.

Tabela 07 - Medidas descritivas para o número de sessões radioterapia entre os dois grupos de estudo.

Grupo	Número de avaliações	Média
Benzidamina	62	19,95
Própolis	54	17,39

Fonte: Dados da pesquisa

A tabela 08 demonstra que não há uma padronização quanto à avaliação do paciente e período (nº de sessões) da radioterapia, uma vez que a primeira avaliação, após o início do tratamento, não ocorreu exatamente na 5ª sessão de Rxt. Observa-se que, na primeira avaliação, havia 24 pacientes presentes, sendo que a média de sessões de Rxt foi de 7,42 no grupo cloridrato de benzidamina e 4,25 no Grupo Gel de própolis e apenas 1(um) paciente do grupo cloridrato de benzidamina apresentava mucosite com grau maior que 2. Durante o segundo período de avaliação, 10,0% dos pacientes do grupo cloridrato de benzidamina apresentavam mucosite com grau maior ou igual a 2, enquanto o Grupo do Gel de própolis 54,5% estava com mucosite com grau maior ou igual a 2. Evidencia-se, assim, a necessidade de outros testes mais específicos, descritos a seguir.

**Tabela 08 - Percentual de Mucosite com grau maior igual a 2 e Número de Sessões de Rxt por avaliação.**

Avaliação	Total (n)	Benzidamina				Própolis			
		Sessões Rxt		Mucosite $\geq 2$		Sessões Rxt		Mucosite $\geq 2$	
		Média	D.P.	N	%	Média	D.P.	N	%
1	24	7,42	5,13	1	8,3%	4,25	2,80	0	0,0%
2	21	16,10	7,11	1	10,0%	11,00	3,23	6	54,5%
3	20	17,73	5,53	5	45,5%	17,22	2,77	3	33,3%
4	21	23,91	5,49	4	36,4%	24,80	4,21	3	30,0%
5	16	27,22	5,31	3	33,3%	28,71	5,02	3	42,9%
6	8	29,67	2,88	3	50,0%	31,00	2,83	1	50,0%
7	6	35,33	0,58	2	66,7%	33,67	1,16	0	0,0%

Fonte: Dados da pesquisa

## 5.2 - HOMOGENEIDADE DOS GRUPOS

A tabela 09 avalia a homogeneidade dos grupos de acordo com as características sociodemográficas (sexo e idade) e clínicas. Pode-se observar que os grupos apresentam-se homogêneos tendo em vista não haver valor-p significativo em todas as variáveis analisadas. O número de pacientes do sexo masculino, em ambos os grupos, não mostra diferença estatística significativa entre eles ( $p=0,593$ ) bem como tipo histológico ( $p=0,645$ ), no qual predomina o Carcinoma de Células Escamosas, e a dose total de radiação no sítio primário ( $p=0,476$ ).

**Tabela 09 – Comparação entre os grupos quanto a homogeneidade de acordo com variáveis clínicas e demográficas.**

Variáveis		Benzidamina (n=13)		Própolis (n=13)		Valor-p
Sexo	Feminino	3	23,1%	1	7,7%	0,593
	Masculino	10	76,9%	12	92,3%	
Idade - Média e (D.P.)		54,1	(15,0)	53,7	(12,9)	0,938
Tratamento Médico	Não	4	30,8%	7	53,8%	0,428
	Sim	9	69,2%	6	46,2%	
Tabagismo	Não/Ex-Fumante	11	84,6%	10	76,9%	1,000
	Sim	2	15,4%	3	23,1%	
Ingestão de bebidas	Não	12	92,3%	9	69,2%	0,322
	Sim	1	7,7%	4	30,8%	
Tipo Histológico	CCE	9	69,2%	11	84,6%	0,645
	Outros	4	30,8%	2	15,4%	
Localização	Laringe	2	15,4%	5	38,5%	0,372
	Língua	4	30,8%	1	7,7%	
	Orofaringe	3	23,1%	2	15,4%	
	Outros	4	30,8%	5	38,5%	
Quimioterapia	Não	3	23,1%	7	53,8%	0,179
	Sim	6	46,2%	3	23,1%	
Dose Diária de Rxt	180	5	38,5%	5	38,5%	1,000
	200	6	46,2%	7	53,8%	
Número de sessões Lesão Primária - Média e (D.P.)		33,6	(5,9)	33,2	(3,2)	0,289
Dose total de Rxt Lesão Primária - Média e (D.P.)		6534,5	(742,1)	6403,3	(477,1)	0,476

\*Para as variáveis categóricas foi utilizado o teste Exato de Fisher e para as variáveis quantitativas Mann-Whitney.

Fonte: Dados da pesquisa

### 5.3 - INFLUÊNCIA DOS GRUPOS AO LONGO DAS SESSÕES DE Rxt SOBRE A MUCOSITE

O método de visualização gráfica pelo método de LOWESS (Cleveland, 1979), usado para corrigir o desbalanceamento das avaliações, em ambos os grupos, é apresentado na figura 07 e, assim, pode-se verificar que:

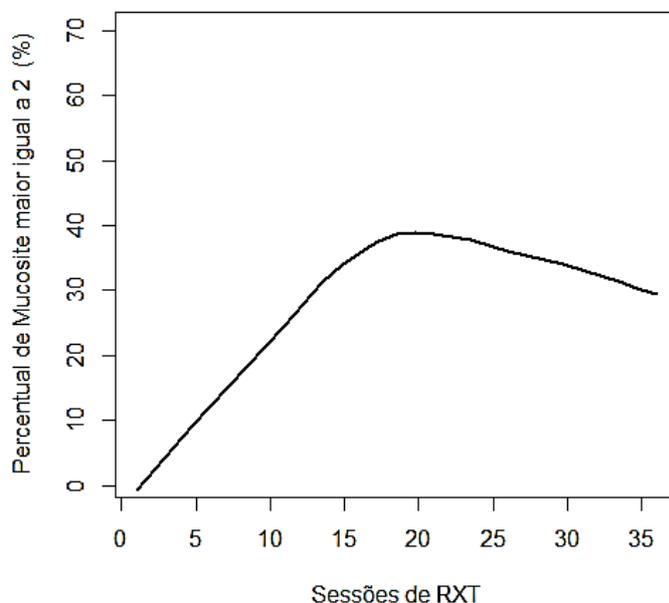


Figura 07 - Alisamento via método LOWESS para o percentual de mucosite ao longo das sessões de radioterapia, estratificado por grupo.

- O percentual de avaliações com diagnóstico de mucosite com grau superior ou igual a 2 aumenta linearmente até 17 sessões de Rxt, alcançando um percentual de, aproximadamente, 40,0%.
- Após 17 sessões de Rxt, o percentual de mucosite com grau superior ou igual a 2 diminui, também, de forma linear, atingindo aproximadamente o percentual de 30,0% com 35 sessões de Rxt.
- Existem dois comportamentos distintos do percentual de mucosite com grau superior ou igual a 2, o primeiro ocorre até 17 sessões de Rxt e o segundo, após 17 sessões de Rxt.

Vale salientar que os dados acima referem-se ao número de avaliações e não ao número de pacientes com diagnóstico grau superior ou igual a 2 de mucosite, dado este constante na Tabela 06.

Para visualizar o comportamento, ao longo das sessões de Rxt, do percentual do grau de mucosite maior igual que 2 entre os grupos benzidamina e gel de própolis, foi utilizado

novamente o diagrama de dispersão usando regressões não paramétricas, via método LOWESS (Cleveland 1979). Sendo assim, avaliando a figura 08, pode-se verificar que:

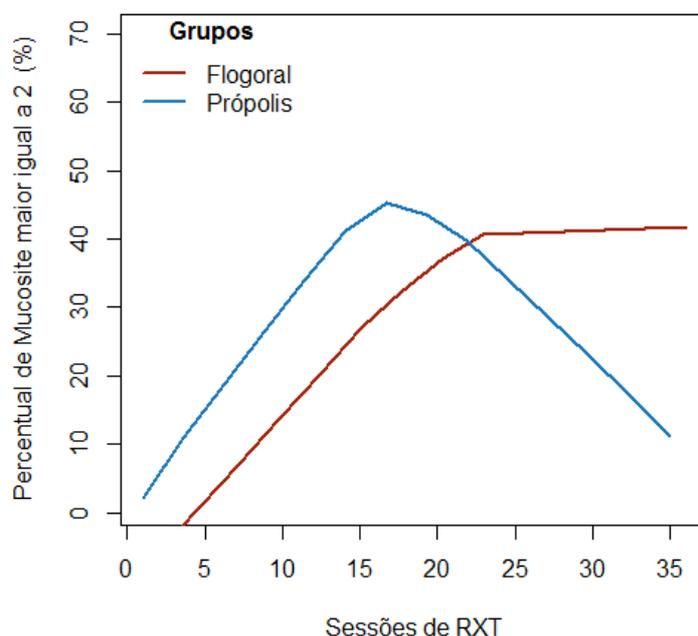


Figura 08 - Alisamento via método LOWESS para o percentual de mucosite ao longo das sessões de radioterapia estratificado por grupo.

- Em ambos os grupos, ocorre um crescimento do percentual de mucosite com grau superior ou igual a 2, até a 17<sup>a</sup> sessão, sendo que, nesse intervalo, o Grupo da própolis apresentou um maior percentual (> 40,0%).
- Após 17 sessões, o Grupo da própolis apresentou uma diminuição do percentual de mucosite com grau superior ou igual a 2, enquanto que o grupo do benzidamina tende a estabilizar em 40,0% de mucosite com grau superior ou igual a 2.

Após as análises e ajustes estatísticos necessários, observa-se na tabela 10 o resultado da análise descrita acima, levando-se em consideração a figura 08.

**Tabela 10 - Regressão Marginal Splines Logística para presença de mucosite com grau maior igual a 2, considerando o efeito das sessões de Rxt e grupos.**

<b>Regressão Marginal Splines Logística</b>	<b><math>\beta</math></b>	<b>E.P. (<math>\beta</math>)</b>	<b>Valor-p</b>
Intercepto	-0,525	0,506	0,300
Sessões Rxt (Ambos)	0,204	0,061	0,001
(Sessões Rxt - 17)+: benzidamina	-0,192	0,083	0,021
Grupo = própolis	1,028	0,724	0,156
(Sessões Rxt - 17)+ : = própolis	-0,123	0,047	0,008

$\beta$  = Coeficiente da regressão; E.P. ( $\beta$ ) = Erro padrão do  $\beta$

Fonte: Dados da pesquisa

Assim, considerando o modelo ajustado, tem-se que:

- Em ambos os grupos, até à 17<sup>a</sup> sessão, a cada sessão de Rxt que se aumenta, a chance de mucosite com grau superior a 2 aumenta em 1,23 vezes ( $\beta = 0,204$ ).
- Até a sessão 17, a chance de mucosite com grau superior a 2 no grupo da própolis, foi de 2,79 vezes ( $\beta = 1,028$ ) a chance do grupo benzidamina, porém essa diferença não foi significativa (valor-p=0,156).
- No grupo benzidamina, após a 17<sup>a</sup> sessão, o crescimento diminui de forma significativa (valor-p=0,021) ao se comparar com o período anterior a 17 sessões, sendo que a cada sessão de Rxt que se aumenta, a chance de mucosite com grau superior a 2 aumenta em 1,01 vezes (Observe que no período anterior a 17 sessões o crescimento era de 1,23 decaindo para 1,01 no período posterior a 17 sessões).
- No Grupo da própolis, após a sessão 17, na medida em que se aumentam as sessões, ocorre um decaimento no percentual de mucosite com grau superior a 2, de forma significativa (valor-p=0,008), sendo que a cada sessão de Rxt que se aumenta, a chance de mucosite com grau superior a 2 diminui em 0,89 vezes.

#### 5.4 - Fatores que exercem influência ao longo das sessões de Rxt sobre a Mucosite

Na figura 09, podem-se visualizar, por meio do método de LOWESS, diversas figuras que ilustram as influências dos fatores ao longo das sessões de Rxt sobre a mucosite. O efeito de cada variável, que pode interferir antes ou depois da 17ª sessão de radioterapia, foi avaliado e, assim, observa-se diferença entre as variáveis quando se observa a idade, dose diária de Rxt e número de sessões na Lesão primária.

Após a determinação dos fatores que podem interferir, visualiza-se, na tabela 11, que, antes da 17ª sessão de Rxt, o sexo masculino apresentava de forma significativa ( $p=0,035$ ) um maior crescimento do percentual de mucosite com grau superior ou igual a 2 à medida que o número de radiação aplicada aumentava, se comparado com o sexo feminino. Para o sexo feminino, a chance de mucosite grau superior ou igual a 2 aumentava em 1,12 vezes, enquanto para os homens aumentava em 1,24 vezes.

Após a 17ª sessão, a tabela 11 mostra que, à medida que aumenta o número de sessões, ocorre uma diminuição significativa ( $p=0,002$ ) no percentual de mucosite grau superior ou igual a 2 no Grupo própolis quando controla-se o gênero e a dose diária de radiação.

Quando se controla a dose dispensada por sessão e o gênero, no grupo da própolis, observa-se que os pacientes submetidos a 200cGy/dia apresentaram uma diminuição ( $p=0,047$ ) na ocorrência da mucosite grau 2 à medida que aumentava a quantidade de sessões, após 17º dia de aplicação radioterápica, quando comparado ao grupo que recebia 180cGy/dia.

**Tabela 11 - Regressão Marginal Splines Logística *Stepwise* para presença de mucosite com grau maior igual a 2.**

<b>Regressão Marginal Splines Logística <i>Stepwise</i></b>	<b><math>\beta</math></b>	<b>E.P. (<math>\beta</math>)</b>	<b>Valor-p</b>
Intercepto	-2,678	1,265	0,034
Sessões Rxt	0,114	0,058	0,051
(Sessões Rxt - 17)+	-0,118	0,086	0,171
Grupo = própolis	1,078	0,740	0,146
Sexo = Masculino	-1,813	1,177	0,124
Dose Diária de Rxt = 200	0,010	0,020	0,617
Sessões Rxt: Sexo = Masculino	0,097	0,046	0,035
(Sessões Rxt - 17)+ : Grupo = própolis	-0,147	0,047	0,002
(Sessões Rxt - 17)+: Dose Diária de Rxt	-0,004	0,002	0,047

$\beta$  = Coeficiente da regressão; E.P. ( $\beta$ ) = Erro padrão do  $\beta$

Fonte: Dados da pesquisa

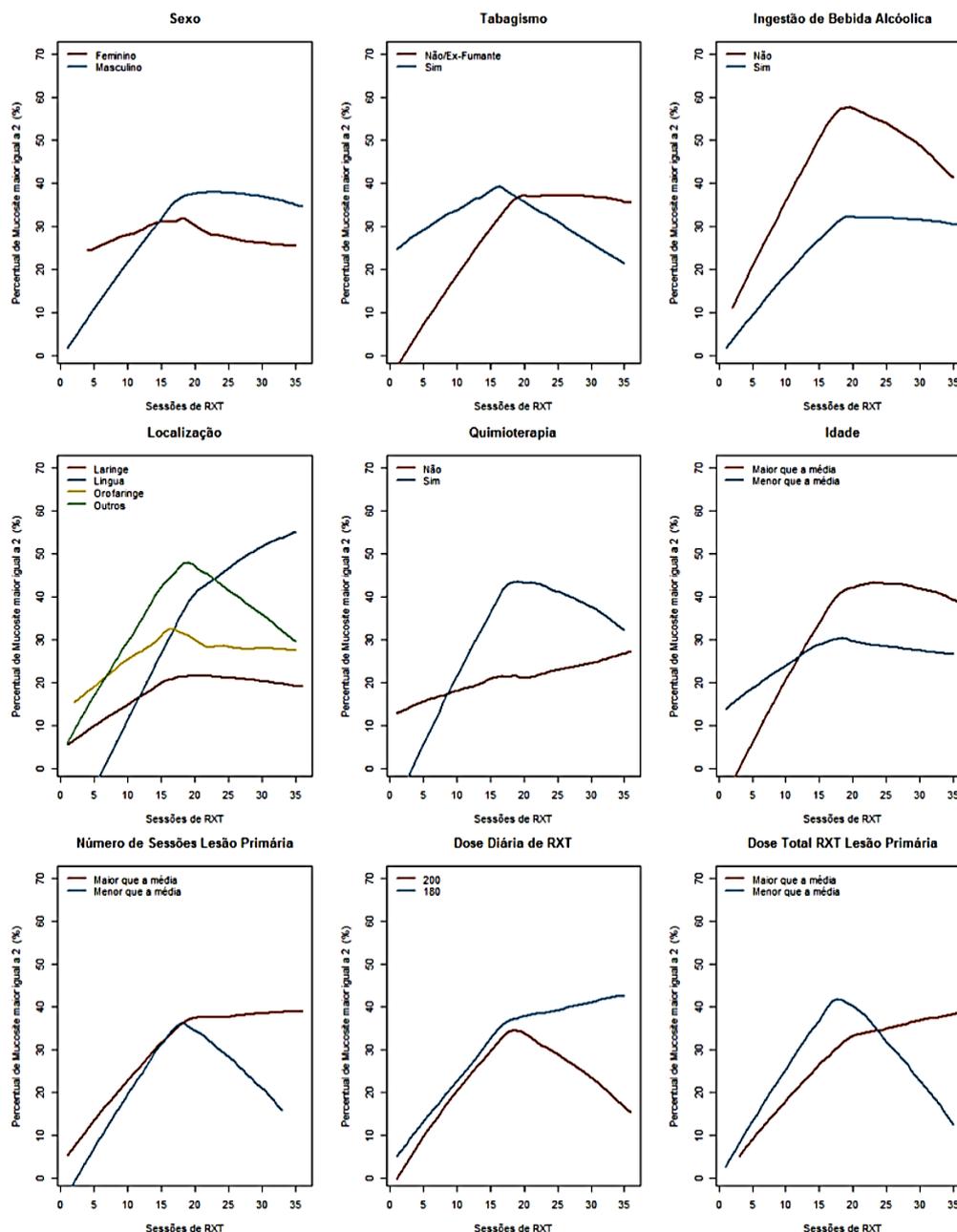


Figura 09 – Alisamento via método de LOWESS para o percentual de mucosite ao longo das sessões de radioterapia, estratificado por sexo, tabagismo, ingestão de bebida, localização quimioterapia, idade, número de sessões lesão primária, dose diária de radioterapia e dose total de radioterapia lesão primária.

## 5.5 – Qualidade de Vida pós-tratamento radioterápico

Na tabela 12, podem ser verificados os fatores da qualidade de vida do instrumento “EORTC QLQ-C30” para os dois grupos, sendo interessante destacar que:

- O fator geral de qualidade de vida apresentou média de 41,0 no grupo benzidamina e 45,7 no grupo com própolis.

- No grupo do benzidamina, os fatores da qualidade de vida que apresentaram as maiores médias foram “Limitação Funcional”, “Função Física”, “Função Cognitiva” e “Função Social”, enquanto que os fatores “Dispneia”, “Diarreia” e “Náusea e Vômito” foram os que apresentaram as piores médias.
- No grupo da própolis, os fatores da qualidade de vida que apresentaram as maiores médias foram “Função Social”, “Limitação Funcional”, “Função Física”, “Função Cognitiva”, enquanto que os fatores “Diarreia”, “Dispneia” e “Náusea e Vômito” foram os que apresentaram as piores médias.

**Tabela 12 - Estatística descritiva – QV dos pacientes que foram submetidos à radioterapia e usaram própolis e cloridrato de benzidamina. Instrumento EORTC QLQ-C30.**

Fatores	Benzidamina					Própolis				
	Mín.	Máx.	Média	Mediana	D.P.	Mín.	Máx.	Média	Mediana	D.P.
Saúde/QV Global	35,9	51,6	41,0	40,1	5,6	35,5	65,5	45,7	44,1	10,4
Função Física	6,7	100,0	79,1	86,7	32,7	33,3	100,0	76,2	80,0	23,0
Limitação Funcional	16,7	100,0	83,3	100,0	31,9	50,0	100,0	88,1	100,0	20,9
Função Emocional	8,3	100,0	53,6	58,3	30,4	0,0	100,0	61,9	83,3	44,6
Função Cognitiva	50,0	100,0	78,6	83,3	23,0	0,0	100,0	76,2	100,0	38,3
Função Social	0,0	100,0	71,4	83,3	36,9	66,7	100,0	90,5	100,0	16,2
Fadiga	0,0	100,0	36,5	11,1	40,4	0,0	66,7	28,6	33,3	28,6
Náusea e Vômito	0,0	83,3	11,9	0,0	31,5	0,0	33,3	7,1	0,0	13,1
Dor	0,0	100,0	35,7	16,7	37,8	0,0	100,0	45,2	50,0	45,9
Dispneia	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	33,3	4,8	0,0	12,6
Insônia	0,0	100,0	28,6	0,0	40,5	0,0	100,0	42,9	33,3	46,0
Perda de apetite	0,0	66,7	23,8	0,0	31,7	0,0	100,0	38,1	33,3	44,8
Constipação	0,0	100,0	23,8	0,0	37,1	0,0	100,0	14,3	0,0	37,8
Diarreia	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Dificuldade Financeira	0,0	100,0	47,6	33,3	50,4	0,0	100,0	66,7	66,7	38,5

Fonte: Dados da pesquisa

A tabela 13 mostra os fatores da qualidade de vida do instrumento “EORTC QLQ-C35” para os dois grupos, sendo interessante destacar que:

- O fator Dor dentro da avaliação de qualidade de vida apresentou média de 49,9 no grupo cloridrato de benzidamina e 37,7 no grupo com própolis.
- Nos grupos cloridrato de benzidamina e Gel de própolis, os fatores da qualidade de vida que apresentaram as maiores médias foram “Saliva

Espessa”, “Boca Seca”. “Tosse” aparece com uma média alta no grupo cloridrato de benzidamina.

**Tabela 13- Estatística descritiva questionário específico – QV dos pacientes que foram submetidos à radioterapia e usaram própolis e cloridrato de benzidamina. Instrumento EORTC QLQ-C35**

Fatores	Benzidamina					Própolis				
	Mín.	Máx.	Média	Mediana	D.P.	Mín.	Máx.	Média	Mediana	D.P.
Dor	0,0	83,0	49,9	58,0	26,8	0,0	92,0	37,0	33,0	32,0
Deglutição	0,0	83,0	46,3	58,0	32,7	0,0	100,0	34,7	17,0	37,4
Problemas Sensoriais	0,0	100,0	38,1	16,7	40,5	0,0	83,3	38,1	50,0	28,4
Problemas na Fala	0,0	66,7	23,8	22,2	24,4	0,0	100,0	44,4	33,3	41,1
Prob. Alimentar Socialm.	0,0	50,0	27,4	25,0	20,3	0,0	100,0	34,5	16,7	37,4
Prob. Contato Social	0,0	46,7	15,3	6,7	17,1	0,0	80,0	20,0	13,3	27,8
Baixa Sexualidade	0,0	66,7	52,4	66,7	26,2	0,0	100,0	38,1	33,3	40,5
Alteração nos dentes	0,0	100,0	14,3	0,0	37,8	0,0	100,0	38,1	0,0	48,8
Trismo	0,0	100,0	33,3	33,3	33,3	0,0	100,0	47,6	33,3	50,4
Boca Seca	0,0	100,0	76,2	100,0	41,8	33,3	100,0	81,0	100,0	26,2
Saliva Espessa	33,3	100,0	81,0	100,0	26,2	0,0	100,0	71,4	100,0	40,5
Tosse	0,0	100,0	71,4	66,7	35,6	0,0	66,7	23,8	0,0	31,7
Sentir-se mal	0,0	66,7	23,8	0,0	31,7	0,0	100,0	19,0	0,0	37,8
Uso de analgésicos	0,0	33,3	23,8	33,3	16,2	0,0	33,3	23,8	33,3	16,2
Suplemento Nutricional	0,0	33,3	19,0	33,3	17,8	0,0	33,3	9,5	0,0	16,2
Alimentação por sonda	0,0	33,3	4,8	0,0	12,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Perda de Peso	0,0	33,3	28,5	33,3	12,6	0,0	33,3	23,8	33,3	16,2
Ganho de Peso	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Fonte: Dados da pesquisa

Conforme mostrado na tabela 14, onde foram realizados os testes de Mann-Whitney, para comparação dos índices entre os grupos própolis e cloridrato de benzidamina, não se observa estatisticamente, diferenças entre os grupos de acordo com os fatores analisados.

**Tabela 14 – Medidas descritivas e teste de Mann-Whitney para comparação dos índices de qualidade de vida entre os grupos.**

<b>Fatores</b>	<b>Grupos</b>	<b>Mín.</b>	<b>Máx.</b>	<b>Média</b>	<b>Mediana</b>	<b>D.P.</b>	<b>Valor-p</b>
Saúde Global	Benzidamina	35,9	51,6	41,0	40,1	5,6	0,523
	Própolis	35,5	65,5	45,7	44,1	10,4	
Náusea e vômito	Benzidamina	0,0	83,3	11,9	0,0	31,5	0,722
	Própolis	0,0	33,3	7,1	0,0	13,1	
Dor	Benzidamina	0,0	100,0	35,7	16,7	37,8	0,895
	Própolis	0,0	100,0	45,2	50,0	45,9	
Perda de apetite	Benzidamina	0,0	66,7	23,8	0,0	31,7	0,582
	Própolis	0,0	100,0	38,1	33,3	44,8	
Dor (Q1q-H&N35)	Benzidamina	0,0	83,0	49,9	58,0	26,8	0,439
	Própolis	0,0	92,0	37,0	33,0	32,0	
Deglutição (Q1q-H&N35)	Benzidamina	0,0	83,0	46,3	58,0	32,7	0,518
	Própolis	0,0	100,0	34,7	17,0	37,4	
Problema na fala (Q1q-H&N35)	Benzidamina	0,0	66,7	23,8	22,2	24,4	0,398
	Própolis	0,0	100,0	44,4	33,3	41,1	
Problema alimentar socialmente (Q1q-H&N35)	Benzidamina	0,0	50,0	27,4	25,0	20,3	1,000
	Própolis	0,0	100,0	34,5	16,7	37,4	
Trismo (Q1q-H&N35)	Benzidamina	0,0	100,0	33,3	33,3	33,3	0,839
	Própolis	0,0	100,0	47,6	33,3	50,4	
Boca seca (Q1q-H&N35)	Benzidamina	0,0	100,0	76,2	100,0	41,8	0,940
	Própolis	33,3	100,0	81,0	100,0	26,2	
Saliva espessa (Q1q-H&N35)	Benzidamina	33,3	100,0	81,0	100,0	26,2	0,831
	Própolis	0,0	100,0	71,4	100,0	40,5	
Uso de analgésicos (Q1q-H&N35)	Benzidamina	0,0	33,3	23,8	33,3	16,2	1,000
	Própolis	0,0	33,3	23,8	33,3	16,2	

Fonte: Dados da pesquisa

### 5.6 – Avaliação do Gel contendo própolis

Ao término do tratamento radioterápico, e com a interrupção do uso do gel, os pacientes são convidados a avaliar o produto usado. A tabela 15 mostra a avaliação geral do gel, em que 78,6% dos pacientes avaliaram o produto como ótimo.

**Tabela 15: Avaliação geral do gel de própolis**

Avaliação	N=14	%
Ótimo	11	78,6
Ruim	3	21,4
Total	14	100,0

Fonte: Dados da pesquisa

Quanto ao sabor e odor do produto, os pacientes avaliaram da mesma forma, 78,6% dos pacientes apresentaram como ótima a avaliação, conforme mostra a tabela 16.

**Tabela 16: Avaliação quanto ao sabor e odor do gel de própolis**

Avaliação	N=14	%
Ótimo	11	78,6
Ruim	3	21,4
Total	14	100,0

Fonte: Dados da pesquisa

Para 85,7% dos pacientes o tratamento deve ser indicado a outros que apresentem as mesmas condições e que deverão ser submetidos à radioterapia, conforme mostrado na tabela 18.

**Tabela 17: Resultados indicadores da percepção e da indicação do gel e do protocolo de tratamento para outro paciente**

Avaliação	N=14	%
Ótimo	12	85,7
Ruim	2	14,3
Total	14	100,0

Fonte: Dados da pesquisa

## **6. DISCUSSÃO**

Estudos clínicos para avaliação do uso da própolis em cavidade oral, prevenindo a mucosite radio induzida, não são frequentes. Busca realizada em 25/01/2015, no sítio do *National Center for Biotechnology Information* - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/guide/> - usando os unitermos: *oral mucositis, radiation induced e propolis*, observam-se apenas cinco artigos presentes, sendo que quatro fazem avaliações em mucosa oral de ratos e, unicamente, NORONHA et al. (2014) fizeram um estudo piloto em humanos. Assim o presente estudo, fase II, avalia a efetividade de um novo medicamento ou terapia para determinar se há evidências suficientes de um benefício para justificar uma análise mais profunda em um estudo maior. Estudos desta fase com resultados positivos possibilitam continuar as avaliações em estudos de ensaios aleatórios e controlados com grupos maiores de pacientes, são os chamados estudos de FASE III (JUNG, 2008; SAMBUCINI, 2010).

Os trabalhos que envolvem pacientes oncológicos, em sua grande maioria, apresentam dificuldade para a coleta de dados pois, o número da amostra a ser estudada dependerá da vontade dos pacientes em participar do estudo e da sobrevivência frente ao tratamento oncológico, conforme visto em RAO (2014). Essa dificuldade foi sentida, neste trabalho, em função da dependência de encaminhamento dos pacientes pelos serviços de Oncologia do Hospital das Clínicas, da UFMG, e do Hospital da Baleia, da Fundação Benjamin Guimarães. Ocorreram perdas em decorrência de óbito e internações com interrupções do tratamento radioterápico dificultando a coleta e aumentando significativamente o tempo para realização do trabalho. Para uma avaliação consistente da efetividade do gel de própolis havia a necessidade da não interrupção do tratamento radioterápico.

Outro fator de dificuldade foi o não comparecimento para a avaliação semanal. Embora aceitassem participar das avaliações agendadas, alguns pacientes exibiram complicações relacionadas à radioterapia, impedimento de se deslocarem sem acompanhantes e dificuldades financeiras para o transporte até a Faculdade de Odontologia da UFMG. Muitos contatos foram realizados por telefone, pelo pesquisador responsável, para que se tivesse uma proximidade maior e para a manutenção das informações sobre o estado de saúde geral e bucal dos pacientes e o uso correto do gel de própolis e do cloridrato de benzidamina. Além disso, três pacientes informaram, em contato telefônico, a finalização do tratamento radioterápico com a dose total de radiação. Todos estavam impossibilitados de comparecer às consultas finais por estarem debilitados fisicamente ao final da radioterapia e, assim, não forneceram cópia do relatório radioterápico.

Os dados apresentados na tabela 3 estão de acordo com os de JHAM, et al. (2008) em que a distribuição para as variáveis sociodemográficas do estudo mostra que a maioria dos pacientes é do sexo masculino e que o número de pacientes que estiveram envolvidos com o consumo de cigarro é alto, pois grande parte dos que se declararam não fumantes são na verdade ex-fumantes. O tipo histológico mais comum do câncer de cabeça e pescoço é o carcinoma de células escamosas (CCE) presente em um total de 76,9% dos pacientes.

SONIS et al. (2004), SCARDINA et al.(2010) e LALLA et al. (2014) descreveram que a mucosite é uma alteração multifatorial e que, pela ação da radiação, há diversos efeitos atuando simultaneamente e levando aos efeitos colaterais já relatados. Afim de se evitar essas alterações, a comunidade científica vem buscando maneiras de minimizar os efeitos adversos. SONIS (2004) sugere que a base terapêutica da mucosite deva contemplar medicamentos que possam ser antimicrobianos, anti-inflamatórios, antioxidantes e cicatrizantes. O autor mostra um quadro comparativo entre os agentes que podem ser usados e o seus possíveis mecanismos de ação. A adaptação deste quadro encontra-se na tabela 18 onde foi introduzida a própolis como comparativo ao proposto pelo autor. E assim foi possível observar que a própolis atua em diversos mecanismos que levam ao desenvolvimento da mucosite, de acordo com a fisiopatologia da doença.

Os resultados apresentados sobre a mucosite neste estudo são comparados aos diversos estudos balizados pela MASCC/ISOO, como descritos por LALLA, et al. (2008) e NICOLATOU-GALITIS, et al. (2013). O número de pacientes sem mucosite ou com mucosite grau I, apresentados neste estudo ( $\pm 70,0\%$  - Tabela 06), estão de acordo com as descrições de RAY-CHAUDHURI, et al. (2013), LALLA, et al. (2014) e CAMPOS, et al. (2014) que descrevem um percentual de 60,0 a 70,0% dos pacientes com mucosite em graus menores que 1.

**Tabela 18 – Exemplos de terapias baseadas no mecanismo da mucosite**

<b>Agente</b>	<b>Possível mecanismo de ação</b>
Anfotericina B, Tobramicina, Polimixina B, própolis	Antimicrobiano Atenuação de citocina pró-inflamatórias (tobramicina, polimixina B e própolis)
Amifostina e própolis	Eliminador de radicais livres Atenuação de citocinas pró-inflamatórias
Cloridrato de Benzidamina (Flogoral <sup>®</sup> ) e própolis	Atenuação de citocinas pró-inflamatórias Eliminador de espécies reativas de oxigênio (radicais livres) Estabilização de membrana Antimicrobiano
N-aceticisteína e própolis	Antioxidante Supressão dos ativadores de NF-kB
Fatores de crescimento de queratinócitos (Palifermin) – Aumento da espessura do epitélio.	Mitógenos epiteliais Atenuação da injúria ocasionada pela liberação de radicais livres (upregulation).
Suplementação por L-glutamina (aminoácido), própolis	Neutraliza a deficiência induzida pelo tratamento, favorecendo a divisão celular. Cicatrizante

Fonte: Adaptado de Sonis, 2004

Os estudos da fisiopatologia da mucosite (SONIS, 2004; SONIS, et al. 2004) demonstram uma sequência de eventos biológicos provocados pela Rxt e que levam aos sintomas da mesma. Por meio da associação das propriedades da própolis, como descrito por CASTALDO E CAPASSO (2002) e MELLO, et al (2006), somado aos conhecimentos da mucosite, foi idealizado um gel à base de própolis verde que pudesse atender as expectativas de tratamento e, principalmente, a prevenção da mesma. Sendo a mucosite um processo que envolve inflamação, perda de epitélio, liberação de radicais livres e é agravado por infecção fúngica, um produto que atenda esta demanda, diminuindo estes efeitos, é o ideal (Tabela 18). A constituição química da própolis verde, usada na formulação do gel, conforme mostrado na tabela 19, demonstra que os principais componentes com propriedades anti-inflamatórias, antifúngicas, anestésicas e antioxidantes foram encontrados no produto usado de acordo com a cromatografia realizada pelo fornecedor – NectaPharma. Conforme descrito por LUSTOSA et al (2008), a presença do flavonoide galangina confere à própolis propriedades anti-

inflamatórias e, de acordo com o fornecedor, podem-se encontrar 9,75mg para cada grama de produto. A galangina é um flavonoide que demonstra também atividade antimicrobiana, conforme demonstrado por MARCUCCI (1995). As propriedades descritas para a própolis se devem ao fato da combinação de seus componentes, como os flavonoides, ácidos aromáticos e ésteres, todos encontrados no gel de própolis usado neste estudo e no qual se confirma o que foi observado por MANARA et al. (1999). A presença de outros compostos, como o artepelin C, confere ao produto uma capacidade não somente anti-inflamatória como também atividade antiangiogênese. Estas propriedades foram observadas em estudos realizados por PEREIRA et al. (2011) e MOURA et al. (2011) com bons resultados no controle da inflamação e, ainda no caso do primeiro estudo, houve o controle da placa bacteriana para a remissão dos quadros de gengivite. Os resultados encontrados conferem ao gel de própolis uma melhor resposta no controle da mucosite em estágios mais avançados do tratamento radioterápico e, em grande parte, estes achados se devem aos efeitos anti-inflamatórios e de controle de microrganismos. Estes flavonoides são características apresentadas pela própolis verde brasileira conforme descrito por MOURA et al. (2011) e confirmada pelo fabricante com as concentrações já destacadas. A observância da análise dos componentes encontrados na própolis do gel usado é de suma importância tendo em vista que, em estudo realizado por SFORCIN (2007), o método de extração da própolis pode influenciar em sua atividade. Assim a padronização estabelecida pelo fornecedor e a análise cromatográfica são fundamentais para embasar este trabalho e corroborar os dados obtidos.

O emprego do gel de própolis para tratamento de outras afecções da cavidade oral é estabelecido por SANTOS, et al. (2005) apresentando resultados satisfatórios para estomatite por dentadura, alteração causada por *Candida albicans*. Por se tratar de uma infecção frequente em pacientes irradiados e sendo um fator agravante para os sintomas da mucosite, pode-se observar que esta propriedade terapêutica contribui para um melhor resultado da própolis no controle da mucosite após a 17<sup>a</sup> sessão de Rxt. Se comparado ao cloridrato de benzidamina, este apresenta apenas propriedades anti-inflamatórias e ligeiramente antibacteriana, como descrito por LALLA, et al. (2008) e SONIS (2011). Vale salientar que nenhum paciente desenvolveu candidose generalizada intra oral. Quando iniciava-se o quadro de candidose, principalmente no grupo cloridrato de benzidamina, a mesma era imediatamente tratada com fluconazol e no grupo do gel de própolis os pacientes eram apenas orientados a reforçar os cuidados de higiene oral. Os quadros de candidose eram pontuais e acredita-se que a baixa frequência se deve às avaliações semanais e os cuidados mantidos.

**Tabela 19 - Constituintes químicos identificados e quantificados (marcadores) por cromatografia líquida de alta performance e de fase reversa: flavonoides e outros constituintes químicos presentes em 1 grama da amostra de própolis verde utilizada na manipulação.**

Número	Componente	Unidade	Resultado
1	Ácido cumarínico	mg/g	3.56
2	Ácido cinâmico	mg/g	1.66
3	Quercetin	mg/g	1.38
4	Kaempferol	mg/g	1.77
5	Isorhamnetin	mg/g	0.91
6	Sakuranetin	mg/g	5.57
7	Pinobanskin-3-acetato	mg/g	13.92
8	Crisina	mg/g	3.51
9	Galangina	mg/g	9.75
10	Kaempferide	mg/g	11.60
11	Artepinil C (3,5-diprenil-4-ácido hidroxicinâmico)	mg/g	82.96

Fonte: NectaPharma, 2007 (adaptado)

SCULLY E EPSTEIN (1996) e CENGIZ, et al (1999) realizaram estudos com o uso de um antiulceroso que contém um sal básico não absorvível de alumínio – sucralfato - associado à clorexidina. Este protocolo empregado, ainda necessita mais estudo para comprovação de sua efetividade devido às propriedades farmacológicas do produto usado apresentarem apenas capacidade cito protetora e não uma capacidade anti-inflamatória ou antimicrobiana. O uso do mel foi também relatado como um produto com potencial de prevenção da mucosite em trabalhos realizados por MOTALLEBNEJAD et al. (2008) e YAROM et al (2013). No entanto, restrições a esses trabalhos foram feitas por se tratar de um produto que causa interferência no controle do diabetes. Conforme mostrado nos resultados, o número de pacientes com diabetes (26,7%) é significativo, não podendo ser descartado na avaliação dos produtos usados. O gel de própolis é um produto que apresenta contraindicação apenas quando o paciente, que fará o uso, apresentar alergia a um dos componentes da fórmula. O gel de própolis foi manipulado usando um adoçante natural (sucralose) em sua fórmula e, assim, não é contraindicado em pacientes com restrição ao consumo de açúcar, além de não aumentar risco de cárie nos pacientes que ainda possuem dentes. O gel, usado

como veículo para a própolis, tem a função de manter por mais tempo o princípio ativo em contato com a mucosa, fornecendo uma maior substantividade para, assim, proteger a mucosa e mantê-la hidratada.

Outros produtos naturais foram testados para controle da mucosite oral durante a Rxt para câncer de cabeça e pescoço. No entanto, YAROM, et al. (2013), em uma revisão sistemática sobre agentes naturais para tratamento da mucosite em pacientes irradiados em cabeça e pescoço, não encontraram estudos que pudessem criar um guia de tratamento para o mel e Aloe vera em gel. Os resultados, segundo o autor, são insuficientes para se estabelecer um protocolo com esses produtos.

Não apenas as formulações que interferem no controle do diabetes devem ser levadas em conta na escolha dos medicamentos a serem usados, pois, outra doença de base, relatada com frequência neste estudo, é a alteração cardiovascular (73,3%) que, inclui a hipertensão arterial sistêmica. Sendo assim, produtos à base de sal como o usado por RAO, et al (2014) devem ser usados com parcimônia, pois estes podem interferir na retenção de líquidos e controle da hipertensão.

O uso da benzidamina, solução alcoólica, é descrita por SONIS (2011) como o único produto que, no atual estágio do conhecimento científico, oferece evidências para o seu uso. No entanto, este autor admite que não há um único agente tópico para o controle eficaz da mucosite sendo necessária a associação de fármacos para que se complete o tratamento. Além disso, o protocolo preconizado pela MASCC/ISOO, inclui o uso de antifúngicos – fluconazol – para o controle da infecção por *Candida sp.*

Como discutido anteriormente, a própolis se mostra como um potencial produto para a condução dos pacientes na prevenção da mucosite pois, este é um composto com diversas propriedades que podem minimizar os principais efeitos colaterais da radioterapia sem a necessidade de associar antifúngicos sistêmicos. Vale salientar que o uso do gel de própolis proporciona um protocolo com apenas um produto que oferece ao paciente irradiado em cabeça e pescoço as propriedades necessárias para a prevenção da mucosite, não sendo, assim, necessária a utilização de diversos fármacos.

Estudos realizados por BENKOVIC, et al (2008) e ORSOLIC, et al (2007) em animais, demonstram efetividade radioprotetora da própolis corroborando os dados encontrados neste estudo pois, o gel de própolis se comporta melhor que o cloridrato de benzidamina, principalmente em estágios mais avançados da radioterapia.

Uma preocupação, ao se desenvolver um produto para o tratamento e prevenção da mucosite, é que este produto não trouxesse efeitos colaterais e tampouco trouxesse interações

medicamentosas importantes. Observa-se, na tabela 03, que 52,5% dos pacientes submetidos a avaliações fizeram quimioterapia como parte do tratamento oncológico. O gel de própolis apresenta-se como um produto com elevado potencial no controle da mucosite e não requer interações medicamentosas importantes. Assim, esse gel mostra-se como um produto seguro para a prevenção e tratamento da mucosite não causando interferência nos medicamentos usados na quimioterapia. Tem-se, ainda, o cuidado de oferecer um produto que não apresente contraindicação de consumo para pacientes que tratam de outras alterações sistêmicas que não somente o câncer. Na tabela 04, pode-se observar a frequência de pacientes possuem outras doenças de base e que tratam com medicamentos diversos. Cabe destacar o diabetes uma vez que este produto não usa nenhum tipo de açúcar que possa interferir na glicemia. RAO et al. (2014) usaram, em seu estudo, um composto supersaturado com sais, incluindo o cloreto de sódio, produto que pode ser contraindicado para pacientes hipertensos. O gel de própolis, usado neste estudo, não apresenta sais em altas concentrações em sua fórmula. Assim, não causa retenção de líquido e conseqüente aumento da pressão arterial.

A dose de radiação usada ao longo do tratamento radioterápico é extremamente importante na avaliação deste estudo (ROSENTHAL, et al. 2009; SCARDINA, et al., 2010; RABER-DURLACHER, et al., 2010). Doses abaixo de 5000 cGy não oferecem efeitos colaterais importantes. Acima dessa dose, deve-se redobrar a atenção quanto aos efeitos colaterais, como a mucosite. A tabela 05 mostra os dados descritivos relativos à radioterapia em que a média de dose de radiação foi de 6460 cGys, tendo cada paciente realizado, em média 33,39 sessões de radioterapia. A mucosite é uma alteração dose dependente ou seja, os efeitos cumulativos da radiação levam às alterações já relatadas neste estudo (SONIS, 2004; SONIS, et al 2004; BAERT, 2006; BHADE E NUTTING 2010).

Com o uso dos protocolos propostos neste estudo, estima-se que os graus de mucosite se estabilizem em até grau 2. Este grau é tolerado pelo paciente sem a interrupção da alimentação por via oral e do tratamento radioterápico. Quando se analisam os dados da tabela 06, percebe-se que os graus de mucosite apresentados são muito próximos sugerindo um comportamento muito semelhante entre os produtos usados na pesquisa para o controle da mucosite. LALLA et al. (2014) mostram que a mucosite apresenta seus primeiros sintomas entre a segunda e terceira semanas de radioterapia e que seus efeitos aumentam com a dose de radiação dispensada, o que foi observado neste estudo servindo de ponto de corte para análise de comportamento entre os produtos.

A tabela 08 mostra o percentual de pacientes que desenvolveram mucosite grau 02 comparando os grupos de acordo com as sessões de radioterapia. Com o aumento do número

de sessões de radioterapia, uma vez que a ação desta é cumulativa, é maior a possibilidade de ocorrência de mucosite em graus elevados enquanto alterações importantes na cavidade oral vão sendo observadas. Com uma produção menor de saliva, observa-se, também, uma diminuição das defesas locais o que pode levar ao aparecimento de infecções fúngicas. Diante dessas avaliações, o percentual de pacientes com mucosite aumenta, contudo os dados da tabela 8 não podem demonstrar uma homogeneidade entre os grupos devido aos diferentes momentos de avaliação.

Após os testes estatísticos apresentados, observa-se que, ao alcançar a 17<sup>a</sup> sessão de Rxt, o gel de própolis mantém os graus de mucosite em até 2 – de acordo com OMS – com a diminuição no número de pacientes que mantinham este grau de mucosite. No entanto, o cloridrato de benzidamina manteve o número de pacientes com grau 2 de mucosite maior que a própolis, mas com percentuais dentro do esperado de acordo com outros estudos, como mostrado em NICOLATOU-GALITIS (2014).

Observa-se, neste estudo, um desbalanceamento entre as avaliações, o que é uma característica em observações deste modelo de avaliação. Sendo assim, a análise do comportamento dos dados, a partir de tabelas, torna-se difícil para que se tenha o real comportamento entre os grupos. Levou-se em consideração para a análise dos grupos que, o comportamento dos produtos deve ser igual até a terceira semana de radioterapia uma vez que os efeitos colaterais cumulativos da radiação somente serão melhor observados a partir deste momento. O quadro de mucosite torna-se bastante evidente a partir da segunda ou terceira semana de tratamento radioterápico, exatamente no meio do tratamento, já que esse demanda, em média, seis a sete semanas, conforme revisão realizada por RABER-DURLACHER, et al., (2010) e SCARDINA, et al. (2010).

Diante disso, estabeleceram-se pontos de avaliação para que os modelos estatísticos pudessem mostrar de forma confiável se há ou não um comportamento favorável da própolis em relação à benzidamina. Assim, determina-se que, o grau de mucosite a ser avaliado será maior ou igual a dois para graus não desejados, e graus menores que dois, valores desejados para a análise dos gráficos e o ponto de corte, (nó/knot) para análise dos gráficos, seria a partir da 17<sup>a</sup> semana de radioterapia, seguindo, então, a fisiopatologia da doença.

Desta forma, opta-se para o descrito acima, uma regressão não paramétrica, via método de LOWESS, para que se tivesse, assim, um resumo da tendência de medida das respostas obtidas frente a medidas de mucosite. Esses dados podem ser observados na figura 07 e comprovam a ideia de que há uma diferença entre os grupos a partir da terceira semana de tratamento radioterápico. Ainda a partir do método de LOWESS, separam-se os grupos

(figura 08) e observa-se que os grupos cloridrato de benzidamina e própolis comportam-se de forma muito parecida até a 17ª sessão de radioterapia mas, o Grupo da própolis mostra um decréscimo no percentual de mucosite maior ou igual a dois, a partir deste momento. Isto se justifica pelas propriedades encontradas no produto, uma vez que no cloridrato de benzidamina não há ações anti-inflamatórias e antifúngicas como observadas na própolis.

Dentro das relações visualizadas na figura 07, realiza-se um ajuste pela Regressão marginal Splines Logística. Esse modelo não mostra uma interação significativa (Tabela 10) entre os grupos, não demonstrando o que foi observado na figura 07. Este modelo é excluído e ajustado conforme a figura 08. O modelo ajustado, apresentado na Tabela 11, mostra uma diferença significativa entre os grupos a partir da 17ª sessão de radioterapia.

Encontrada a diferença estatística, a partir do modelo ajustado, busca-se quais fatores podem influenciar o comportamento da mucosite ao longo do tratamento. Assim, usando o método de LOWESS, estratificou-se por sexo, tabagismo, ingestão de bebidas, localização do tumor, realização ou não de quimioterapia, idade, número de sessões na lesão primária, dose diária e total de radiação. A estratificação destas variáveis pode ser observada na figura 09. Pela verificação da influência dos fatores vistos na figura 09, a partir da 17ª sessão, e mucosite acima de 02, ajusta-se o critério de inclusão por meio do método de *STEPWISE*, mesclando os métodos de *BACKWARD* e *FORWARD*. O modelo de suavização dos dados (*STEPWISE*) e os dados de entrada e saída avaliados em conjunto podem ser observados na tabela 11 e, assim, selecionam-se os dados que influenciam o controle da mucosite e que seriam: grupos da pesquisa, dose diária de Rxt e sexo. Observa-se, então, uma resposta melhor para pacientes do sexo feminino e dose diária de 200 Gys, principalmente para os pacientes do grupo da própolis.

Para as análises de qualidade de vida pós-radioterapia não foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos. Os pacientes comportam-se de maneira muito parecida e, estatisticamente, isso foi observado. Esse fato se justifica porque os questionários de qualidade de vida abrangem diversos outros fatores que não apenas a mucosite a qual passa a ser, para os pacientes do estudo, o menor dos problemas frente a outros que são apresentados durante o tratamento radioterápico. Nenhum paciente, dentre os avaliados, teve seu tratamento radioterápico interrompido em função da mucosite, mas outras alterações podem, certamente, comprometer a qualidade de vida. A dificuldade de alimentação invariavelmente pode ocorrer em função de um pós-operatório muito invasivo em que estruturas anatômicas importantes foram retiradas juntamente com o tumor, não podendo correlacionar dificuldade de alimentação com a mucosite.

Quanto ao produto, pode-se observar uma alta taxa de aceitação uma vez que, o percentual de pacientes que indicam o tratamento a outros com o mesmo problema é alto. Pode-se questionar quanto à avaliação do sabor, uma vez que grande parte dos pacientes perde o paladar em função da radioterapia, mas, no início do uso do produto, avaliou-se, junto a esses pacientes, se o mesmo apresentava um paladar agradável. Muitos relataram que o sabor do gel de própolis possibilitava o seu uso, não sendo este um impedimento.

## **7. CONCLUSÕES**

1. A frequência de mucosite entre o grupo benzidamina e o grupo gel de própolis apresentou-se muito próxima estatisticamente;
2. O gel de própolis apresentou melhor comportamento no controle da mucosite quando comparado ao grupo benzidamina;
3. A frequência de candidose, em ambos os grupos, manteve-se baixa sem interferir no resultado;
4. Os produtos usados, neste estudo, não interferiram na avaliação da Qualidade de Vida do paciente irradiado na região da cabeça e pescoço, de acordo com os instrumentos de medida utilizados.

**8 – REFERÊNCIAS**

1. AGRESTI, A. Categorical data analysis. New York: Wiley, 2002.
2. AHN, M.R; KUNIMASA, K.; OHTA T.; KUMAZAWA S; KAMIHIRA, M.; KAJI K, UTO Y, HORI H, NAGASAWA H, NAKAYAMA T. Suppression of tumor-induced angiogenesis by brazilian propolis: major component artepilin C inhibits *in vitro* tube formation and endothelial cell proliferation. *Cancer Letters.*; 252: 235-243. 2007.
3. AKAO Y.; MARUYAMA H.; MATSUMOTO K.; OHGUCHI K.; NISHIZAWA K.; SAKAMOTO T.; ARAKI Y.; MISHIMA S.; NOZAWA Y. Cell Growth inhibitory effect of cinnamic acid derivatives from própolis on human tumor cell lines. *Biol. Pharma. Bull.*; 26:1057-1059. 2003.
4. AL-DASOOQUI, N.; SONIS, T.S.; BOWEN, J.M.; BAETMAN, E.; BLIJLEVENS, N.; GIBSON, R.J.; LOGAN, R.M.; NAIR, R.G.; STRINGER, A.M.; YAZBECK, R.; ELAD, S.; LALLA, R.V. Emerging evidence on the pathobiology of mucositis. *Support Care Cancer.* 21:3233-3241, 2013.
5. AMARAL, R.C.; GOMES, R.T.; ROCHA, W.M.S.; ABREU, S.L.R.; SANTOS, V.R. Periodontitis treatment with brazilian green propolis gel. *Pharmacologyonline.*;3: 336-341. 2006.
6. AURICCHIO, M.T.; BUGNO, A.; ALMODÓVAR, A.A.B.; PEREIRA, T.C. Avaliação da atividade antimicrobiana de preparações de própolis comercializadas na cidade de São Paulo. *Rev. Inst. Adolfo Lutz.*; 65:209-212. 2007.
7. AWALE, S.; SHRESTHA, S.P.; TEZUKA, Y.; UEDA, J.Y.; MATSUSHIGE, K.; KADOTA, S. Neoflavonoids and related constituents from Nepalese propolis and their nitric oxide production inhibitory activity. *Journal of Natural Products.*; 68: 858-864. 2005.
8. BAERT, A.L; BRADY, L.W.; HEILMANN, H.P.; MOLLS, M.; SARTOR, K. Medical Radiology · Diagnostic Imaging and Radiation Oncology. Verlag Berlin Heidelberg: Springer, 460 P. 2006.
9. BANKOVA, V. Chemical diversity of propolis and the problem of standardization. *Journal Ethnopharmacol.*;100: 114-117, 2005a.
10. BANKOVA, V. Recent trends and important developments in propolis research. *Evidence- Based Complementary. Altern. Med.*; 2: 29-32. 2005b.
11. BANKOVA, V.S.; CASTRO, S.L.; MARCUCCI, M.C. Propolis: recent advances in chemistry and plant origin. *Apidologie.*; 31: 3-15. 2000.

12. BANSKOTA, A.H.; TEZUKA, Y.Y.; KADOTA, S. Recent progress in pharmacological research of propolis. *Phytoter. Res.*; 15: 561-571. 2001.
13. BEECH, N; ROBINSON, S; PORCEDDU, S; BATSTONE, M. Dental management of patients irradiated for head and neck cancer. *Aust. Dent. Journal*; 59:20-28, 2014.
14. BENKOVIC, V.; KOPJAR, N.; KNEZEVIC, A.H.; DIKIV, D.; BASIC, I.; RAMIC, S.; VICULIN, T.; KNEZEVIC, F.; ORSOLIC, N. Evaluation of Radioprotective Effects of Propolis and Quercetin on Human White Blood Cells in Vitro. *Biol. Pharm. Bull.*;31: 1778-1785. 2008.
15. BENSADOUN, R.J.; PATTON, L.L.; LALLA, R.V.; EPSTEIN, J.B. Oropharyngeal candidiasis in head and neck cancer patients treated with radiation: update 2011. *Support Care Cancer*; 19: 737–744. 2011.
16. BERA, A.; MURADIAN, L.B.A. Propriedades físico-químicas de amostras comerciais de mel com própolis do Estado de São Paulo. *Ciênc. Tecnol. Aliment.*; 27: 49-52. 2007.
17. BHIDE, S.A.; NUTTING C.M. Recent advances in radiotherapy. *BMC Medicine*. 8: 1-5. 2010.
18. BJORDAL, K.; HAMMERLID, E.; AHLNER-ELMQVIST, M.; GRAEFF, A.; BOYSEN, M.; EVENSEN, J.F.; BIÖRKLUND, A.; de LEEUW, J.R.J.; FAYERS, P.M.; JANNERT, M.; WESTIN, T.; KAASA, S. Quality of Life in Head and Neck Cancer Patients: Validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-H&N35. *J Clin Oncol* 17:1008-1019. 1999.
19. BJORDAL K et al. A 12 Country Field Study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the Head and Neck Cancer Specific Module (EORTC QLQ-H&N35) in Head and Neck Patients. *Eur J Cancer* 36:1796-1807, 2000.
20. BORRELLI, F.; MAFFIA, P.; PINTO, L.; IANARO, A.; RUSSO, A.; CAPASSO, F.; IALENTI, A. Phytochemical compounds involved in the antiinflammatory effect of propolis extract. *Fitoterapia*; 73, suppl. 1: S53-S63. 2002.
21. BOYANOVA, L.; GERGOVA, G.; NIKOLOV, R.; DEREJIAN, S.; LAZAROVA, E.; LATSAROV, N.; MITOV, I.; KRASTEVA, Z. Activity of Bulgarian própolis against 94 *Helicobacter pylori* strains in vitro by agar-well diffusion, agar dilution and disc diffusion methods. *J. Med. Microbiol.*; 54: 481-483. 2005.
22. BOYANOVA, L.; KOLAROV, R.; GERGOVA, G.; MITOV, I. In vitro activity of Bulgarian propolis against 94 clinical isolates of anaerobic bacteria. *Anaerobe*.;12: 173-77. 2006.

23. BOYER, K. L. Oncologia na clínica geral. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 292 p. 2000.
24. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada nº 33. Brasília: ANVISA. 2000.
25. BURDOCK, G. A. Review of the biological properties and toxicity of bee propolis. *Food Chem. Toxicol.*; 36: 347-363. 1998.
26. CAIRO DO AMARAL, R.; GOMES, R.T.; ROCHA, W.M.S.; ABREU, S.L.R.; SANTOS, V.R. Periodontitis treatment with brazilian green própolis gel. *Pharmacologyonline.*;3: 336-341. 2006.
27. CAMPOS, M.I.C.; CAMPOS, C.N.; AARESTRUP, F.M.; AARESTRUP, B.J.V. Oral Mucositis in Cancer Treatment: Natural history, Prevention and Treatment (Review). *Molecular and Clinical Oncology.* 2: 337-340, 2014
28. CASTALDO, S.; CAPASSO, F. Propolis, an old remedy used in modern medicine. *Fitoterapia*; suppl.1: S1-S6. 2002.
29. CENGIZ, M.; ÖZIAR, E.; ÖZTÜRK, D.; AKYOL, F.; ATAHAN, I.L.; HAYRAN, M. Sucralfate in the Prevention of Radiation-Induced Oral Mucositis. *J. Clinic. Gastrol.*; 28: 40-43. 1999.
30. CLEVELAND, W. S. Robust Locally Weighted Regression and Smoothing Scatterplots. *Journal of the American Statistical Association*; 829-836, 1979.
31. DENG, Z.; KIYUNA, Z.; HASEGAWA, M.; NAKASONE, I.; HOSOKAWA, A.; SUZUKI, M. Oral candidiasis in patients receiving radiation therapy for head and neck cancer. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*; 143: 242-247. 2010.
32. EFROYMSON, M.A. Multiple regression analysis. *Mathematical Methods for Digital Computers*, 1960.
33. EILERS, J E MILLION R. Clinical update: prevention and management of oral mucositis in patients with cancer. *Seminars in Oncology Nursing.* 27(4):E1-E16. 2011.
34. ENDLER, A. L.; OLIVEIRA, S. C.; AMORIM, C. A.; CARVALHO, M. P.; PILEGGI, M. Teste de Eficácia da própolis no Combate a Bactérias Patogênicas das Vias Respiratórias. *Publ. UEPG Cien. Biol. Saúde*;9: 17-20. 2003.
35. EPSTEIN, J.B; GORSKY, M.; CALDWELL, J.; Fluconazole mouthrinses for oral candidiasis in postirradiation, transplant, and other patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod.*;93: 671-675. 2002.

36. FAYERS P.M., AARONSON N.K., BJORDAL K., et al. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. 3 ed. Brussels: European Organization for Research and Treatment of Cancer, 2001. 73p.
37. FERNANDES, F.F.; DIAS, A.L.T.; RAMOS, C.L.; IKEGAK, M.; SIQUEIRA, A.M.; FRANCO, M.C. The “in vitro” antifungal activity evaluation of propolis G12 ethanol extract on *Cryptococcus neoformans*. *Rev. Inst. Med. Trop.*; 49: 93-95. 2007.
38. FISCHER, G.; CLEFF, M.B.; DUMMER, L.A.; PAULINO, N.; PAULINO, A.S.; VILELA, C.O.; CAMPOS, F.S; STORCH, T.; VARGAS,G.D.; HÜBNER, S.O.; VIDOR, T. Adjuvant effect of green propolis on humoral immune response of bovines immunized with bovine herpesvirus type 5. *Veterinary Immunology and Immunopathology.*; 116: 79–84. 2007.
39. FITZMAURICE, G.M.; LAIRD, N.M.; WARE J.H.. Applied Longitudinal Analysis. New Jersey: John Wiley & Sons, 2011.
40. FRANCOLI, J.E; RODRIGUEZ, A.R.; GARCÍA, S.P.; ALBIOL, J.G.;ESCODA, C.G. Dental implications in oral cancer patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 1;16 (4):e508-13, 2011.
41. FUNARI, C.S.; FERRO, V.O. Análise de própolis. *Cienc Tecnol Aliment.*; 26:171-178. 2006.
42. GERALDINI, C.A.C.; SALGADO, E.G.C.; RODE, S.M. Ação de diferentes soluções de própolis na superfície dentinária - avaliação ultraestrutural. *Pós-Grad. Ver. Fac. Odontol. S. J. dos Campos*; ; 3. 2000.
43. GHISALBERTI, E.L. Propolis: A Review. *Bee World.*; 60: 59-84. 1979.
44. GOURIN, C.G.; McAFEE, W.J.; NEYMAN, K.M.; HOWINGTON, J.W.; PODOLSKY, R.I.I.; TERRIS, D.J. Effect of comorbidity on quality of life and treatment selection in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope.*; 115: 1371-1375. 2005.
45. GRÉGIO, A.M.T.; LIMA, A.A.S.; RIBAS, M.O.; BARBOSA, A.P.M.; PEREIRA, A.C.P.; KOIKE, F.; REPEKE, C.E.P. Efeito da *Propolis mellifera* sobre o processo de reparo de lesões ulceradas na mucosa bucal de ratos. *Estud. Biolog.*; 27, n.58, jan./mar, 2005
46. GROTZ, K.A.; GENITSARIOTIS, S.; VEHLING, D.; AL-NAWAS, B. Long term oral *Candida* colonization, mucositis and salivary function after head and neck radiotherapy. *Supp Care Cancer.*; 11:717-721, 2003.

47. HAVSTEEN, B.I.I. The biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacology & Therapeutics*; 96 n. 2-3: 67-202. 2002.
48. HOLLANDER, M.; WOLFE, D.A. *Nonparametric Statistical Methods*. New York: John Wiley & Sons, 1999.
49. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA-INCA. *Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil*. Rio de Janeiro:124p. 2014.
50. JHAM, B.C.; FRANÇA, E.C; OLIVEIRA, R.R.; SANTOS, V.R; KOWALSKI, L.P.; FREIRE, A.R.S. Candida oral colonization and infection in Brazilian patients undergoing head and neck radiotherapy: a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*;103:355-8. 2007.
51. JHAM, B.C.; REIS, P.M.; MIRANDA, E.L.; LOPES, R.C.; CARVALHO, A.L.;SCHEPER, M.A; FREIRE, A.R Oral health status of 207 head and neck cancer patients before, during and after radiotherapy. *Clin Oral Invest*. 12, n1:19–24. 2008
52. JONES, D.S.; BRUSCHI, M.L.; FREITAS, O. de; GREMIÃO, M.P.D.; LARA, E.H. G.; ANDREWS, G.P. Rheological, mechanical and mucoadhesive properties of thermoresponsive, bioadhesive binary mixtures composed of poloxamer 407 and carbopol 974P designed as platforms for implantable drug delivery systems for use in the oral cavity. *Int. J. of Pharm.* ; 372: 49-58. 2009.
53. JÚNIOR, A.F.; LOPES, M.M.R.; COLOMBARI, V.; MONTEIRO, A.C.M.; VIEIRA, E.P. Atividade antimicrobiana de própolis de *Apis mellifera* obtidas em três regiões do Brasil. *Ciência Rural*; 36: 294-297. 2006.
54. JUNG, S.H. Randomized phase II trials with a prospective control. *Stat. Med*. 20(4):568-583, 2008.
55. KAZEMIAN A.; KAMIAN S.; AGHILI M.; HASHEMI F.A.; HADDAD P. Benzydamine for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis in head and neck cancers: a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Eur. J. Cancer Care*. n. 18: 174–178. 2009.
56. KHANAL, B.; BALIGA, M.; UPPAL N. Effect of topical honey on limitation of radiation-induced oral mucositis: an intervention study. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg*; 39: 1181–1185. 2010.
57. KOC, M.; AKTAS, E. Prophylactic treatment of mycotic mucositis in radiotherapy of patients with head and neck cancers. *Jpn J. Clin. Oncol*; 33, n. 2: 57-60. 2003.

58. KOÇ, A.N.; SILICI, S.; KASAP, F.;; HÖRMET-ÖZ, H.T; MAVUS-BULDU, H.; ERCAL, B.D. Antifungal Activity of the Honeybee Products Against *Candida* spp. and *Trichosporon* spp. *J Med Food*. 14:1-7. 2011.
59. KÖSTLER, J.W.; HEJNA, M.; WENZEL, C.; ZIELINSKI, C.C. Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: Options for prevention treatment. *Cancer J. Clin.*; 51. n.5: 290-315. 2001.
60. KOWALSKI, L.P.; BRETANI, M.M.; COELHO, F.R.G. Bases da Oncologia. Sao Paulo: *Tecmed*, 2003. 452 p.
61. KUJUMGIEV, A.; TSVETKOVA, I.; SERKEDJIEVA, Yu.; BANKOVA, V.; CHRISTOV, R.; POPOV, S. Antibacterial, antifungal and antiviral activity of propolis of different geographic origin. *Journal of Ethnophar.*; 64: 235–240. 1999.
62. KUMAR, L.S.V. Propolis in Dentistry and Oral Cancer Management. *N Am J Med Sci.*; 6:250–259, 2014.
63. LALLA, R.V.; SAUNDERS, D.P.; PETERSON, D.E. Chemotherapy or Radiation-Induced Oral Mucositis. *Dent Clin N Am*. 58:341–349, 2014.
64. LALLA, R.V.; SONIS, S.T.; PETERSON, D.E. Management of Oral Mucositis in Patients Who Have Cancer. *Dent Clin North Am.*; 52: 61-77. 2008.
65. LEE, J.W.; PARK J.H.; ROBINSON, J.R. Bioadhesive-Based Dosage Forms: The Next Generation. *J. of Pharm. Sci.*; 89: 850-866. 2000.
66. LEFBVRE, J.L.; DOMENGE, C. A comparative study of the efficacy and safety of fluconazole oral suspension and anphotericin B oral suspension in câncer patients with mucosites. *Oral Oncology.*; 38: 337-342. 2002.
67. LIANG, K. Y.; ZEGER, S. L. Longitudinal Data Analysis using generalized linear models. *Biometrika*, 1986.
68. LÓPEZ-JORNET, P; CAMACHO-ALONSO, F; LÓPEZ-TORTOSA, J; TOVAR, TP; RODRÍGUEZ-GONZALES, MA. Assessing quality of life in patients with head and neck cancer in Spain by means of EORTC QLQ-C30 and QLQ-H&N35. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 40(7): 614-620, 2012.
69. LORENTZ, T. C. M. Estudo de coorte prospectivo em terapia de manutenção periodontal: análise dos parâmetros clínicos periodontais, progressão de periodontite, perda dentária e de modelo multifuncional para avaliação do risco periodontal. 2007. 167 p. Tese (Doutorado em Odontologia) – Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais, Belo Horizonte, 2007.

70. LUSTOSA, S.R.; GALINDO, A.B.; NUNES, L.C.C; RANDAU, K.P; ROLIM NETO, P.J. própolis: atualizações sobre a química e a farmacologia. *Brazilian Journal of Pharmacognosy.*; 18: 447-454. 2008.
71. MANARA, L.R.B.; ANCONI, S.I.; GROMATZKY, A.; CONDE, M.C.; BRETZ, W.A. Utilização da própolis em Odontologia. *Rev. FOB.*; 7: 15-20. 1999.
72. MARCUCCI, M.C. Propolis: chemical composition, biological properties and therapeutic activity. *Apidologie.*; 26: 83-99. 1995.
73. MARCUCCI, M.C.; FERRERES, F.; CUSTÓDIO, A. Evaluation of phenolic compounds in Brazilian própolis from different geographic regions. *Z. Naturforsch.*; 55: 76-86. 2000.
74. MCCULLAGH P. & NELDER, J. A. *Generalized Linear Models.* . London: Chapman and Hall, 1989.
75. MELLO, A.M.; GOMES, R.T.; LARA, S.R.; SILVA, L.G.; ALVES, J.B.; CORTÉS, M.E.; ABREU, S.L.; SANTOS, V.R. The effect of brazilian própolis on the germ tube formation and cell wall of *Candida albicans*. *Pharmacologyonline.*; 3: 352-358. 2006.
76. MENEZES, H. própolis: uma revisão dos recentes estudos de suas propriedades farmacológicas. *Arq. Inst. Biol.*; 72: 405-411. 2005.
77. MORTON, P.R.; IZZARD, M.E. Quality-of-life outcomes in head and neck cancer patients. *World J. Surgery.*; 27: 884-889. 2003.
78. MOTALLEBNEJAD M.; AKRAM S.; MOGHADAMNIA A.; MOULANA Z.; OMIDI S. The Effect of Topical Application of Pure Honey on Radiation-induced Mucositis: A Randomized Clinical Trial. *J Contemp Dent Pract March*; 3:040-047. 2008.
79. MOURA, S.A.L.; FERREIRA, M.A.N.D.; ANDRADE, S.P.; REIS, M.L.C.; NOVIELLO, M.L.; CARA, D.C. Brazilian Green Propolis Inhibits Inflammatory Angiogenesis in a Murine Sponge Model. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* 2011. Article ID 182703, 7 pages. doi:10.1093/ecam/nep197
80. MUCKE, R.; KABEN, U.; LIBERA, T.; KNAUERHASE, H.; ZIEGLER, P.G.; HAMANN D.; STRIETZEL, M. Fluconazole prophylaxis in patients with head and neck tumours undergoing radiation and radiochemotherapy. *Mycoses*; 41:421-423, 1998.
81. MURAD, A.M; KATZ, A. *Oncologia: bases clínicas do tratamento.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. 435 p.
82. NICOLATOU-GALITIS, O.; SARRI, T.; BOEWN, J.; PALMA, M.D.; KOULOULIAS, V.E.; NISCOLA, P.; RIESENBECK, D.; STOKMAN, M.; TISSING,

- W.; YEOH, E.; ELAD, S.; LALLA, R.V. Systematic review of anti-inflammatory agents for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*. 21:3179-3189, 2013. DOI 10.1007/s00520-013-1847-y
83. NORONHA, V.R.A.S; ARAUJO, G.S; GOMES, R.T; IWANAGA, S.H; BARBOSA, M.C; ABDO, E.N; FERREIRA, E.F; CAMPOS, A.C.V; SOUZA, A.A; SANTOS, V.R. Mucoadhesive Propolis Gel for Prevention of Radiation-Induced Oral Mucositis. *Current Clinical Pharmacology*; in press, 2014.
84. OJO, B; GENDEN, E.M.; TENG, M.S.; MILBURY, K.; MISIUKIEWIC, K.J.; BADR, H. A systematic review of head and neck cancer quality of life assessment instruments. *Oral Oncology*. 48(10):923-937, 2012.
85. ORD, R.A. & BLANCHAERT Jr, R.H. Oral Cancer: the dentist's role in diagnosis management, rehabilitation, and prevention. Illinois: QUINTESSENCE, 2000. 244p.
86. ORD, R.A.; BLANCHAERT Jr, R.H. Current management of oral cancer. A multidisciplinary approach. *JADA*,; 132: 19S-23S, 2001.
87. ORSOLIC, N.; BENKOVIC, V.; KNEZEVIC, A.H.; KOPJAR, N.; KOSALEC, I.; BAKMAZ, M.; MIHALJEVIC, Z.; BENDELJA, K.; BASIC, I. Assessment by Survival Analysis of the Radioprotective Properties of Propolis and Its Polyphenolic Compounds. *Biol. Pharm. Bull.*; 30: 946-951. 2007.
88. OTA, C.; UNTERKIRCHER, C.; FANTIMATO, V.; SHIMIZU, M.T. Antifungal activity of propolis on different species of *Candida*. *Mycoses*,; 44: 375-378. 2001.
89. PAIS-RIBEIRO, J.; PINTO, C.; SANTOS, C. Validation study of the Portuguese version of the qlc-c30-v.3. *Psicologia, Saúde & Doenças*. 9 (1), 89-102. 2008.
90. PARISE JR., O. Câncer de Boca: aspectos básicos e terapêuticos. São Paulo: SARVIER. 2000.
91. PARK, Y.K.; ALENCAR, S.M.; AGUIAR, C.L. Botanical origin and chemical composition of Brazilian propolis. *J. Agric. Food. Chem.*; 50: 2502-2506. 2002.
92. PARK, Y.K.; IKEGAKI, M.; ALENCAR, S.M.; MOURA, F.F. Evaluation of Brazilian propolis by both physicochemical methods and biological activity. *Honey Bee Science*,; 21: 85-90. 2000.
93. PARK, Y.K.; KOO, M.H.; ABREU, J.A. Antimicrobial activity of propolis on oral microorganisms. *Currents Microbiology*,; 36: 24-28. 1998.
94. PARK, Y.K.; PAREDES-GUZMAN, J.F; AGUIAR, C.L.; ALENCAR, S.M.; FUJIWARA, F.Y. Chemical constituents in *Baccharis dracunculifolia* as the main

- botanical origin of southeastern Brazilian propolis. *J Agric Food Chem.*; 52:1100-1103. 2004.
95. PARKER, J.F.; LUZ, M.M.S. Método para avaliação e pesquisa da atividade antimicrobiana de produtos de origem natural. *Rev. Bras. Farmacogn.*; 17: 102-107. 2007.
96. PAROLIA, A.; THOMAS M.S.; KUNDABALA, M.; MOHAN, M. Propolis and its potential uses in oral health. *International Journal of Medicine and Medical Sciences.* 2: 210-215. 2010.
97. PAULA, A. M. B.; GOMES, R. T.; SANTIAGO, W. K.; DIAS, R. S.; CORTÉS, M. E.; SANTOS, V. R. Susceptibility of oral pathogenic bacteria and fungi to brazilian green propolis extract. *Pharmacologyonline.*; 3: 467-473. 2006.
98. PEÑA, R.C. Propolis standardization: a chemical and biological review. *Cien. Inv. Agr.*; 35: 11-20. 2008.
99. PEREIRA, A.S; SEIXAS, F.R.M.; AQUINO-NETO, F.R. própolis: 100 anos de pesquisa e suas perspectivas futuras. *Quim Nova.*; 25: 321-326. 2002.
100. PEREIRA, E.M.R.; SILVA, J.L.D.C.; SILVA, F.F.; DE LUCA, M.P.; FERREIRA E FERREIRA, E.; LORENTZ, T.C.M.; SANTOS, V.R. Clinical Evidence of the Efficacy of a Mouthwash Containing Propolis for the Control of Plaque and Gingivitis: A Phase II Study. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* 2011. doi:10.1155/2011/750249
101. PERIOLI, L.; PAGANO, C.; MAZZITELLI, S.; ROSSI, C.; NASTRUZZI C. Rheological and functional characterization of new antiinflammatory delivery systems designed for buccal administration. *Int. J. of Pharm.*; 356: 19-28. 2008.
102. POLLOCK, R.E.; DOROSHOW, J.H.; KHAYAT, D.; NAKAO, A.; O'SULLIVAN, B. *UICC manual de oncologia clínica.* 8.ed. São Paulo: Fundação Oncocentro de São Paulo, 2006. 919 p.
103. RABER-DURLACHER, J.E.; ELAD, S.; BARASCH, A. Oral mucositis. *Oral Oncology.*; 46:452-456. 2010.
104. RAMIREZ-AMADOR, V.; SILVERMAN, S.Jr.; MAYER, P.; TYLER, M. QUIVEY, J. Candidal colonization and oral candidiasis in patients undergoing oral and pharyngeal radiation therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*;84: 149-153, 1997.
105. RAO, N.G.; TROTTI, A.; KIM, J.; SCHELL, M.J.; ZHAO, X.; AMDUR, R.J.; BRIZEL, D.M.; CHAMBERS, M.S.; CAUDELL, J.J.; MIYAMOTO, C.;

- ROSENTHAL, D.I. Phase II multicenter trial of Caphosol for the reduction of mucositis in patients receiving radiation therapy for head and neck cancer. *Oral Oncology*; 50:765–769, 2014.
106. RASHAD, U.M.; AL-GEZAWY, S.M.; EL-GEZAWY, E.; AZZAZ, A.N. Honey as topical prophylaxis against radiochemotherapy-induced mucositis in head and neck cancer. *The Journal of Laryngology & Otology*.; 123: 223-228. 2009.
  107. 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*.; 214:387-393, 2013.
  108. REDDING, S.W.; ZELLARS, R.C.; KIRKPATRICK, W.R.; McATEE, R.K.; CACERES, M.A.; FOTHERGILL, A.W.; LOPEZ-RIBOT, J.L.; BAILEY, C.W.; RINALDI, M.G.; PATTERSON, T.F. Epidemiology of Oropharyngeal *Candida* colonization and infection in patients receiving radiation for head and neck cancer. *J Clin Microbiol*.;37: 3896-3900, 1999.
  109. REDDING, W.S.; BAILEY, C.W.; LOPEZ-RIBOT, J.L.; KIRKPATRICK, W.R.; FOTHERGILL, A.W.; RINALDI, M.G.; PATTERSON, T.F.; *Candida dubliniensis* in radiation-induced oropharyngeal candidiasis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod*.;91: 659-662, 2001.
  110. RODRÍGUEZ-CABALLERO, A.; TORRES-LAGARES, D.; ROBLES-GARCÍA, M.; PACHÓN-IBÁÑEZ, J.; GONZÁLEZ-PADILLA, D.; GUTIÉRREZ-PÉREZ J.L. Cancer treatment-induced oral mucositis: a critical review. *Int. J. Oral and Maxillofacial Surg*. 41(2):225-238.2012.
  111. ROOPASHRI G.; JAYANTHI K.; GURUPRASAD R. Efficacy of benzydamine hydrochloride, chlorhexidine, and povidone iodine in the treatment of oral mucositis among patients undergoing radiotherapy in head and neck malignancies: A drug trail. *Contemporary Clinical Dentistry*. 2(1):8-12, 2011.
  112. ROSENTHAL, D. I.; TROTTI, A. Strategies for Managing Radiation-Induced Mucositis in Head and Neck Cancer. *Semin Radiat Oncol*.;19: 29-34, 2009.
  113. RUBENSTEIN, E.B.; PETERSON, D.E.; SCHUBERT, M.; KEEFE, D.; McGUIRE, D.; EPSTEIN, J.; ELTING, L.S; FOX, P.C.; COOKSLEY, C.; SONIS, S.T; Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Cancer Therapy-Induced Oral and Gastrointestinal Mucositis. *Cancer*.; 100, suppl. 9: 2026-2046. 2004.
  114. RUSSO, A.; LONGO, R.; VANELLA, A. Antioxidant activity of própolis: role of caffeic acid phenethyl ester and galangin. *Fitoterapia*.; 73: S21-S29. 2002.

115. RUSSO, G.; HADDAD, R.; POSNER, M.; MACHTAY, M. Radiation Treatment Breaks and Ulcerative Mucositis in Head and Neck Cancer. *The Oncologist.*; 13: 886–898. 2008.
116. SALAMAT-MILLER, N.; CHITTCHANG, M.; JOHNSTON, T.P. The use of mucoadhesive polymers in buccal drug delivery. *Adv. drug deliv. rev.*; 57: 1666–1691. 2005.
117. SALATINO, A; TEIXEIRA, E.W.; NEGRI, G.; MESSAGE, D. Origin and Chemical Variation of Brazilian própolis. *eCAM.*; 2: 33–38. 2005.
118. SALLES, J.M.P. Cancer de Boca: Uma Visão Multidisciplinar. Belo Horizonte: *COOPMED*, 2007. 322p.
119. SALVAJOLI, J.V.; SOUHAMI, L.; FARIA, S.L. Radioterapia em oncologia. Rio de Janeiro: Ed Médica e Científica Ltda, 1999. 1244p.
120. SAMBUCINI, V. A Bayesian predictive strategy for an adaptive two-stage design in phase II clinical trials. *Statist. Med.*; 29:1430-1442. 2010.
121. SANTOS, F.A.; BASTOS, E.M.A.; RODRIGUES, P.H.; UZEDA, M.; CARVALHO, M.A.R; FARIAS, L.M.; MOREIRA, E.S.A. Susceptibility of *Prevotella intermédia/Prevotella nigrescens* (and *Porphyromonas gingivalis*) to própolis (bee glue) and other antimicrobial agents. *Anaerobe.*; 8: 9-15. 2002.
122. SANTOS, F.A.; BASTOS, E.M.A.; UZEDA, M. Antibacterial activity of Brazilian propolis and fractions against oral anaerobic bacteria. *J Ethnopharmacol.*; 80:1-7. 2002.
123. SANTOS, V.R.; GOMES, R.T; MESQUITA, R.A.; De MOURA, M.D.G; FRANÇA, E.C.; AGUIAR, E.G; NAVES; M.D; ABREU, J.A.S.; ABREU, S.R.L. Efficacy of Brazilian Propolis Gel for the Management of Denture Stomatitis: a Pilot Study. *Phytother. Res.* n. 22: 1544–1547. 2008.
124. SANTOS, V.R.; GOMES, R.T.; TEIXEIRA, K.I.R.; CORTÉS, M.E. Antimicrobial activity of a propolis adhesive formulation on different oral pathogens. *Braz J Oral Sci.*; 6: 1387-1391. 2007.
125. SANTOS, V.R.; MARTINS, R.S.; PEREIRA, E.S.J.; LIMA Jr., S.M.; SENNA, M.I.B.; MESQUITA, R.A. Effect of commercial ethanol propolis extract on the *in vitro* growth of *Candida albicans* collected from HIV – soropositive and HIV – soronegative Brazilian patients with oral candidiasis. *J. Oral Sci.*; 44: 41-48. 2002.
126. SANTOS, V.R.; PIMENTA, F.J.G.S.; AGUIAR, M.C.F.; DO CARMO; M.A.V; NAVES; M.D; MESQUITA, R.A. Oral Candidiasis Treatment with Brazilian Ethanol Propolis Extract. *Phytother. Res.*; 19: 652–654. 2005.

127. SAUNDERS, D.P.; EPSTEIN, J.B.; ELAD, S.; ALLEMANO, J.; BOSSI, P.; van de WETERING, M.D.; RAO, N.G.; POTTING, C.; CHENG, K.K.; FREIDNAK, A.; BRENNAN, M.T.; BOWEN, J.; DENNINS, K.; LALLA, R.V. Systematic review of antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, and analgesics for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*; 21:3191-3207, 2013. DOI 10.1007/s00520-013-1871-y
128. SCARDINA, G.A.; PISANO, T.; MESSINA, P. Oral Mucositis: Review of Literature. *New York State Dental Journal - NYSDJ*; 32:38. 2010.
129. SCULLY, C. Oral and Maxillofacial Medicine. London: *Wright*, 2004: 556 pp.
130. SCULLY, C.; EPSTEIN, J.B. Oral health care for the cancer patient. *Eur. j. cancer. Part B, Oral oncol.*; 32B: 281-292. 1996.
131. SFORCIN, J.M. Propolis and the immune system: a review. *J. Ethnopharmacology*; 113: 1-14. 2007.
132. SHERMAN, A.C.; SIMONTON, S.; ADAMS, D.C.; VURAL, E.; OWENS, B.; HANNA, E. Assessing Quality of Life in Patients with Head and Neck Cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 126:459-467, 2000.
133. SILVA, B.B.; ROSALEN, P.L.; CURY, J.A.; IKEGAKI, M.; SOUZA, V.C.; ESTEVES, A.; ALENCAR, S.M. Chemical composition and botanical origin of red própolis, a new type of brazilian propolis. *eCAM*; 5: 313-316. 2008.
134. SILVERMAN, S.Jr.; LUANGJARMEKORN, L.; GREENSPAN, D. Occurrence of oral candida in irradiated head and neck cancer patients. *J Oral Med.*; 39: 194-196, 1984.
135. SIMÕES, C.C.; ARAÚJO, D.B.; ARAÚJO, R.P.C. Estudo in vitro e ex vivo da ação de diferentes concentrações de extratos de própolis frente aos microrganismos presentes na saliva de humanos. *Rev. Bras. Farmacogn. Braz J. Pharmacogn.*; 18. 2008.
136. SMART, J.D. The basics and underlying mechanisms of mucoadhesion. *Adv. drug deliv. rev.*; 57: 1556– 1568. 2005.
137. SONIS, S.T; ELTING, L.S; KEEFE, D.; PETERSON, D.E.; SCHUBERT, M.; HAUER-JENSEN, M.; BEKELE, B.N.; RABER-DURLACHER, J.; DONNELLY, J.P.; RUBESTEIN, E.B. Perspectives on Cancer Therapy-Induced Mucosal Injury. *Cancer*; 100, suppl. 9: 1995-2025. 2004.
138. SONIS, S.T. A Biological Approach to Mucositis. *J. Support Oncol.*; 2: 21-36. 2004
139. SONIS, S.T. Mucositis: The impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. *Oral Oncology*; 45: 1015-20. 2009.
140. SONIS, S.T. Oral Mucositis. *Anti-Cancer Drugs* 22:607–612. 2011.

141. SOYSA, N.S.; SAMARANAYAKE, L.P.; ELLEPOLA, A.N.B. Cytotoxic drugs, radiotherapy and oral candidiasis. *Oral Oncology*; 40: 971-978. 2004.
142. SUD'INA, G.F.; MIRZOEVA, O.K.; PUSHKAREVA, M.A.; KORSHUNOVA, G.A.; SUMBATYAN, N.V; VARFOLOMEEV, S.D. Caffeic acid phenethyl ester as a lipoxygenase inhibitor with antioxidant properties. *FEBS*; 329: 21-24, 1993
143. UETA, E.; OSAKI, T.; YONEDA, K.; YAMAMOTO, T. Prevalence of diabetes mellitus in odontogenic infections and oral candidosis. *J Oral Pathol Med*; 22: 168-174, 1993.
144. VARTANIAN J.G., CARVALHO A.L., FURIA C.L.B, et al. Questionnaires validated in the Brazilian population for evaluation of the Quality of Life in patients with head and neck cancer. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço*. 36:108-115, 2007
145. VIUDA-MARTOS, M.; RUIZ-NAVAJAS, Y.; FERNANDEZ-LOPEZ, J.; PEREZ-ALVAREZ, J.A. Functional Properties of Honey, Propolis, and Royal Jelly. *Journal of Food Science*; 73: R117-R124. 2008.
146. WAGH, V.D. Propolis: A Wonder Bees Product and Its Pharmacological Potentials. *Advances in Pharmacological Sciences*. 2013. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/308249>
147. WIĘCKIEWICZ, W.; MIERNIK, M.; WIĘCKIEWICZ, M.; MORAWIEC,T. Does Propolis Help to Maintain Oral Health? *Advances in Pharmacological Sciences*. 2013. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/351062>
148. YAROM, N.; ARIYAWARDANA, A.; HOVAN, A.; BARASCH, A.; JARVIS, V.; JENSEN, S.B.; ZADIK, Y.; ELAD, S.; BOWEN, J.; LALLA, R.V. Systematic review of natural agents for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*; 21:3209-3221, 2013.
149. ZYGOGIANNI, A.G.; KYRGIAS, G.; KARAKITSOS, P.; PSYRRI, A.; KOUVARIS, J.; NIKOLAOS, K.; KOULOULIAS, V. Oral Squamous Cell Cancer: early detection and the role of alcohol and smoking. *Head & Neck Oncology*; 3: 1-12, 2011.

**APÊNDICES E ANEXOS**

**APÊNDICE 1****UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS****FACULDADE DE ODONTOLOGIA****Av. Antônio Carlos, 6627. Campus da Pampulha****Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

Este termo de consentimento pode conter palavras que você não entenda. Peça aos pesquisadores que explique as palavras ou informações que você não tenha entendido completamente.

Você está sendo convidado(a) a participar da pesquisa denominada:

**Evidências preliminares da efetividade de gel contendo própolis na prevenção da mucosite e candidose bucais em pacientes submetidos à radioterapia em região de cabeça e pescoço- Ensaio clínico, cego randomizado -Fase II.**

a ser executada pelo cirurgião-dentista Vladimir Noronha, pelo Professor Wagner Rodrigues Santos e sua equipe, na Faculdade de Odontologia da UFMG, em Belo Horizonte.

Esta pesquisa tem como objetivo verificar a efetividade de um gel de própolis no controle da mucosite (inflamações e feridas na boca) e de uma micose chamada candidose em pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço que receberam ou receberão tratamento com radioterapia.

A sua participação constará em:

- Responder perguntas a respeito de sua condição de saúde e hábitos de higiene da boca;
- Usar um gel mucoaderente contendo própolis,
- Comparecer à Faculdade de Odontologia da UFMG durante e após o tratamento com radioterapia para ser examinado, avaliado e questionado quanto a sua saúde bucal e eficácia do produto.
- No primeiro momento, antes da radioterapia, será feita a limpeza da cavidade bucal, incluindo raspagem dos dentes com remoção de tártaros, polimento coronário e remoção completa da placa dental.
- Quando houver necessidade serão feitas extrações dentárias com o objetivo de remover todo e qualquer foco de infecção
- Todos o procedimentos citados serão realizados antes de se submeter à radioterapia para evitarmos complicações posteriores.
- **A você será doado uma bisnaga de gel de própolis com previsão de duração para os dias que você irá se submeter à radioterapia.**

- Quando houver necessidade de um novo produto, você deverá trazer a embalagem vazia do produto já usado, para monitoramento e confirmação de que o produto foi usado.
- Você será orientado sobre como deverá fazer a sua escovação e como deverá usar o produto.
- Será observado o seu grau de cooperação em relação ao seguimento das instruções e seu comparecimento nas consultas para tratamento e avaliação semanalmente.
- Fotografias do interior da boca poderão ser realizadas, constituindo propriedade exclusiva dos pesquisadores, aos quais dou plenos direitos de retenção e uso para quaisquer fins de ensino e divulgação, preservado o meu direito de não-identificação (o seu rosto não aparecerá).
- **Pode surgir alguma alteração na cavidade bucal durante o uso do produto, nesse caso, o seu uso será suspenso e a equipe de profissionais fará o tratamento de tal alteração.**
- Será de responsabilidade da equipe de pesquisadores o tratamento de reações indesejáveis decorrentes do tratamento com o gel de própolis.
- **As consultas, os exames e os procedimentos relacionados ao estudo serão inteiramente gratuitos e você não receberá nenhum pagamento pela sua participação.**
- **A sua participação neste estudo é completamente voluntária e você tem o direito de não aceitar ou desistir do mesmo a qualquer momento, sem prejuízo ou perdas de benefícios a que tenha direito.**
- As informações obtidas da coleta dos seus dados são confidenciais. É importante que você se disponha a comunicar eventuais mudanças de endereço e telefone.
- Você também poderá ser desligado(a) do estudo a qualquer momento, sem o seu consentimento, nas seguintes situações: caso você não siga as orientações e não faça o uso correto do gel mucoaderente ou em caso do estudo ser suspenso ou concluído.
- No caso de impossibilidade de continuar participando do estudo deverá comunicar ao professor Vagner Santos ou ao cirurgião-dentista Vladimir Noronha.
- Você poderá fazer perguntas a qualquer momento do estudo e obter explicações com o Dr. Vagner Rodrigues Santos nos telefones (31)3409-24 97/ 91519662 ou com o Dentista Vladimir Noronha pelo 8412-5830.

- Em caso de dúvidas em relação aos seus direitos como participante desta pesquisa, você poderá ligar para o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG, através do número 3409-4592.

Declaro que tive tempo de ler as informações contidas neste documento antes de assiná-lo e declaro que fui informado(a) sobre os métodos do estudo, as inconveniências, riscos, benefícios e eventos adversos que podem vir a ocorrer em consequência dos procedimentos. Autorizo a realização de exame clínico odontológico não invasivo, segundo critérios convencionais e universais de biossegurança.

Declaro também que toda a linguagem técnica utilizada na descrição deste estudo de pesquisa foi satisfatoriamente explicada e que recebi respostas para todas as minhas dúvidas. Confirmando também que recebi uma cópia deste formulário de consentimento. Compreendo que sou livre para me retirar do estudo em qualquer momento, sem perda de benefícios ou qualquer outra penalidade.

Dou meu consentimento de livre e espontânea vontade para participar como paciente neste estudo.

Belo Horizonte, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 200 \_\_\_\_.

---

Nome do(a) participante (letra de forma) e RG

---

Assinatura do(a) participante

Atesto que expliquei cuidadosamente a natureza e o objetivo deste estudo, os possíveis riscos e benefícios da participação no mesmo, junto ao (à) participante e/ ou representante legal. Acredito que forneci todas as informações necessárias, em linguagem adequada e compreensível.

---

Assinatura do pesquisador

**Professor Vagner Rodrigues Santos****Faculdade de Odontologia UFMG**

Av. Antônio Carlos, 6627.

UFMG - Campus da Pampulha.

CEP 31015 -430. BH - MG.

Belo Horizonte – MG.

Tels: (31)3409-24 97

Cel: (31) 91519662

**Comitê de Ética em Pesquisa****COEP – UFMG**

Av. Antônio Carlos, 6627. Unidade

Administrativa II – 2º andar – sala 2005.

UFMG – Campus Pampulha. CEP 31270-

901 BH - MG. Tel: (31) 3409-4592.

[www:ufmg.br/bioetica/coep](http://www.ufmg.br/bioetica/coep)

**E-mail: [coeprópolisprpq.ufmg.br](mailto:coeprópolisprpq.ufmg.br)**

**Pesquisador: Vladimir Reimar Augusto de Souza****Noronha****Faculdade de Odontologia UFMG**

Av. Antônio Carlos, 6627.

UFMG - Campus da Pampulha.

CEP 31015 -430. BH - MG.

Belo Horizonte – MG.

Tels: (31)3409-24 97

Cel: (31) 8412-5830

## APÊNDICE 2

Ao oncologista e Radioterapeuta

O paciente \_\_\_\_\_ será submetido a tratamento oncológico em região de cabeça e pescoço. Este tratamento será através de radioterapia  / quimioterapia  Em função dos efeitos colaterais oriundos deste(s) tratamento(s) o paciente supra citado foi convidado a participar de uma pesquisa na Faculdade de Odontologia da UFMG intitulada “Gel de própolis Mucoadesivo *versus* Solução de Cloridrato de Benzidamina na Prevenção da Mucosite Oral em Pacientes Irradiados em Região de Cabeça e Pescoço. Ensaio Clínico, Cego, Randomizado - Fase II”. O objetivo desta pesquisa é avaliar a efetividade do gel contendo própolis na prevenção e tratamento da mucosite e candidose dos pacientes irradiados em região de cabeça e pescoço. Para fidelização e validação dos dados gostaria de solicitar ao Sr(a) que caso haja necessidade de prescrição de um antifúngico e/ou antiinflamatório ou qualquer outro medicamento que o paciente seja instruído a informar ao pesquisador. Esta informação é de fundamental importância para manutenção dos pacientes nos grupos de avaliação deste estudo.

Os pacientes poderão receber a qualquer momento medicamentos para tratamento de mucosite ou candidose caso observe-se alterações aonde o Gel, objeto desta pesquisa, não venha atingir o efeito esperado. Os pacientes são informados a interromper o tratamento se se sentirem desconfortáveis com o uso do gel. Este será avaliado semanalmente e não nos furtaremos de lançar mão do protocolo convencional – AINE e Antifúngicos – caso necessários. Mas estes dados deverão ser acrescidos ao prontuário do paciente selecionado para esta pesquisa.

Conto com a sua colaboração

Atenciosamente

**Pesquisador:**

**Vladimir Reimar Augusto de Souza Noronha**  
**Faculdade de Odontologia UFMG**  
 Av. Antônio Carlos, 6627. Campus da Pampulha.  
 Faculdade de Odontologia - UFMG  
 CEP 31015 -430. BH - MG.  
 Belo Horizonte – MG.  
 Tels: (31) 3409 2497  
 Cel: (31) 8412 5830  
 E-mail: vladnoronhaprópolisgmail.com

**Orientador:**

**Professor Vagner Rodrigues Santos**  
**Faculdade de Odontologia UFMG**  
 Av. Antônio Carlos, 6627. Campus da Pampulha  
 Faculdade de Odontologia - UFMG  
 CEP 31015 -430. BH - MG.  
 Belo Horizonte – MG.  
 Tels: (31) 3409 2497  
 Cel: (31) 9151 9662  
 E-mail: vagneer2003própolisyahoo.com.br

**Comitê de Ética em Pesquisa**

**COEP – UFMG**

Av. Antônio Carlos, 6627. Unidade Administrativa II – 2º andar – sala 2005.  
 UFMG – Campus Pampulha. CEP 31270-901 BH - MG. Tel: (31) 3409-4592.

www.ufmg.br/bioetica/coep

**E-mail: coeprópolisprpq.ufmg.br**

### APÊNDICE 3



FACULDADE DE ODONTOLOGIA DA UFMG  
 ATENDIMENTO ODONTOLÓGICO DE SUPORTE A ONCOLOGIA  
CUIDADOS DURANTE A RADIOTERAPIA



1. Manter a boca sempre limpa. Se você não possui dentes, fazer uma limpeza com gaze ou pano limpo molhado em soro ou água filtrada. Se possuir dentes, use escova e fio dental. Não se esquecer de limpar a língua.
2. NÃO fazer uso de cigarro e bebidas alcoólicas durante a radioterapia.
3. Evitar alimentos ácidos e condimentados (pimenta, sal, caldo Knorr e outros).
4. Evitar sucos ou bebidas ácidas como, por exemplo, suco de limão, laranja, abacaxi. Não beber refrigerante.
5. Evitar alimentação muito quente ou muito gelada.
6. Procure manter uma alimentação saudável.
7. Tomar bastante água durante o dia. Levar sempre com você uma garrafinha de água e ir bebendo aos poucos.
8. Aplicar compressas de chá de camomila gelado, duas vezes ao dia, por dez minutos cada vez, em toda a área da pele que está sendo irradiada.
9. Use protetor solar e hidratante na pele. MAS LEMBRE-SE, IR PARA A RADIOTERAPIA COM A PELE LIMPA.
10. SE VOCÊ USA PRÓTESE TOTAL (DENTADURA) NÃO DURMA COM ELA. COLOQUE-A EM UM COPO COM ÁGUA.
11. USAR A MEDICAÇÃO, QUE LHE FOI FORNECIDA, COMO INDICADA NA PRESCRIÇÃO

E lembre-se, seguindo estas recomendações, os efeitos colaterais da radioterapia irão diminuir, melhorando a sua qualidade de vida.

**APÊNDICE 4**  
**FACULDADE DE ODONTOLOGIA DA UFMG**  
**FICHA CLÍNICA**

**PESQUISA:** Evidências preliminares da efetividade do gel contendo própolis na prevenção da mucosite e candidose bucais em pacientes submetidos à radioterapia em região de cabeça e pescoço- Estudo de Fase II.

**Data:** / /

<b>Nome:</b>		<b>Pac. n°:</b>	
		<b>Gel n°:</b>	
<b>Data nascimento:</b> / /	<b>Sexo:</b> M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	<b>Idade:</b> anos	
<input type="checkbox"/> Leucoderma <input type="checkbox"/> Feoderma <input type="checkbox"/> <b>Melanoderma</b>		<b>Profissão:</b>	
<b>Estado civil:</b>		<b>Procedência:</b>	
<b>Naturalidade:</b>		<b>Nacionalidade:</b>	
<b>Endereço (rua, av.):</b>			
<b>Bairro:</b>	<b>Cidade:</b>	<b>Estado:</b>	<b>Cep.:</b>
<b>Tel. contato:</b>			
<b>História médica:</b>			
1 Esteve em tratamento médico nos últimos 6 meses ? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>			
2 Por quê?			
3 Tem alguma doença endócrina? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>			
4 Faz uso de insulina ou antidiabético oral? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Qual?			
5 Faz controle com endocrinologista? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>			
6 Tem alguma doença cardiovascular? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>			
7 Tem alguma doença genito-urinária ou DST? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>			
8 Tem alguma doença respiratória? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>			
9 Tem alguma doença gastrointestinal? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>			
10 Tem alguma doença neurológica? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>			
11 Tem alguma doença reumática? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>			
12 Está atualmente tomando algum remédio? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>			

Anticonvulsivante [ ]	Imunossupressor [ ]	Anti-hipertensivo [ ]
Anti-inflamatório [ ]	Anticoncepcional [ ]	Antidepressivo [ ]
<b>13</b> Outro medicamento (especificar):		
<b>14</b> Internações: Sim [ ] Não [ ] Data:		
Motivo:		

<b>Hábitos</b>	
<b>15</b> Quantas vezes <b>escova</b> os dentes?	
Nenhuma [ ] 1 vez por dia [ ] 2 vezes por dia [ ] 3 vezes por dia [ ] 4 vezes por dia [ ] algumas vezes na semana [ ]	
<b>18</b> Você é: <b>Fumante</b> [ ] <b>Ex-fumante</b> [ ] <b>Não fumante</b> [ ]	
Já fumou mais de 100 cigarros durante toda a sua vida? Sim [ ] Não [ ]	
<b>19</b> Tipo de fumo: cigarro [ ] cigarro de palha [ ] cachimbo [ ] outro (especificar) [ ]	
<b>22</b> Se você é ex-fumante, parou de fumar há quanto tempo? 0 – 2 anos [ ] 3 – 5 anos [ ] 6 – 10 anos [ ] 11 – 20 anos [ ] mais de 20 anos [ ]	
<b>23</b> Por quanto tempo você fumou?	
<b>24</b> Se fumante, que quantidade de cigarros fuma por dia:	
<b>25</b> Usa ou já usou algum tipo de <b>droga</b> ? Sim [ ] Não [ ]	
Qual ?	
<b>26</b> Você ingere <b>bebidas alcoólicas</b> ? Sim [ ] Não [ ]	
De que tipo?	
<b>27</b> Se você bebe, qual é a frequência?	
<b>29 Exame Objetivo Geral</b>	
Fácies – Típica:	Atípica:
Edemas: sim [ ] não [ ]	Pele: (textura, cor, manchas):
Assimetria facial: sim [ ] não [ ]	Linfonodos:
P.A.:	Pulso:
ATM:	Respiração:

<b>30 Exame Objetivo Intra-bucal</b>
<b>Lábios:</b>
<b>Língua:</b>
<b>Assoalho bucal:</b>
<b>Gengiva:</b>
<b>Palato:</b>
<b>Bochecha:</b>
<b>Orofaringe:</b>
<b>Mucosa alveolar e sulcos vestibulares:</b>

<b>Entrevista Final</b>
<b>31</b> Notou algum manchamento nos dentes ou língua durante o uso do gel?
<b>35</b> Notou alguma alteração em sua boca durante o uso do gel? Qual?
<b>36</b> Você notou alguma alteração no seu hálito durante o uso do gel?
<b>37</b> Acha que a saúde da sua boca está atualmente melhor ou pior ?
<b>38</b> O gel disponibilizado tem um gosto agradável?
<b>39</b> Você ficou satisfeito(a) com o gel disponibilizado?
<b>40</b> Você teve dificuldade em seguir o protocolo de tratamento?

**41** Você recomendaria o uso desse produto para alguém?

**42** Pontos positivos do gel:

**43** Pontos negativos do gel:

**Data:** / / **Assinatura do paciente:**

---

## APÊNDICE 5

NOME:

Prontuário do Hospital

ID

Sexo

(1) Masculino

(2)Feminino

2. Idade

3. Cor

(1) Leucoderma

(2) Feoderma

(3) Melanoderma

4. Data do início do tratamento (Rxt ou cirurgia) \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

## TUMOR

5.	Tipo Histológico	(1) CCE	(2) LINFOMA	(3)ADENOCARCINOMA	(4) OUTRO
6.	Grau de diferenciação	(1) Bem Dif	(2)	(3)	(9)
7.	Localização do Tumor	(1)	(2)	(3)	(4) (9)
Estadiamento do Tumor					
8.	UICC	(1) EC I	(2) EC II	(3) EC III	(4) EC IV (9) ignorado
9.	Tumor	(1) T1	(2) T2	(3) T3	(4) T4 (9) ignorado
10.	Linfonodo	(1) N0	(2) N1	(3) N2	(4) N3 (9) ignorado
11.	Metástase a distância	(1) M0	(2) M1	(3) MX	(9) ignorado
12.	Tratamento	(1) rxt exclusivo	(2) rxt + qt	(3) cirurgia + rxt	(4) cirurgia + rxt + qt

## RADIOTERAPIA

13.	Equipamento	(1) COBALTO 60	(2) ACELERADOR LINEAR
14.	Data do início da Rxt		
15.	Número de sessões		
16.	Dose total lesão primária	cGy	
17.	Dose Total supraclavicular	cGy	
18.	Área irradiada	(1) Cérvico facial	(2) Cervical (3) Fossa supraclavicular
		(4) Facial	(5) outro (6)
		(7)	(8) (9)

## ODONTOLOGIA

Pré Radioterapia

19.	Candidose clínica	(1) SIM	(2) NÃO
20.	Espécie de Candida	(1) c. albicans	(2) c. tropicalis (3) c. parapsilosis
		(4) c. krusei	(5) c. glabrata (6) c. dubliniensis

21.	Localização	(1) localizada	(2) generalizada	(3) ignorada		
22.	Fez uso de antifúngico	(1) SIM	(2) NÃO	Qual?		
<b>Radioterapia (per)</b>						
23.	Candidose clínica	(1) SIM	(2) NÃO			
24.	Espécie de Candida	(1) c. albicans	(2) c. tropicallis	(3) c. parapsilosis		
		(4) c. krusei	(5) c. glabrata	(6) c. dubliniensis		
25.	Localização	(1) localizada	(2) generalizada	(3) ignorada		
26.	Fez uso de antifúngico	(1) SIM	(2) NÃO	Qual?		
27.	Grau da Mucosite	(1) GRAU 0	(2) GRAU 1	(3) GRAU 2	(4) GRAU 3	(5) GRAU 4
28.	Semana de ocorrência	(1) 1 semana	(2) 2 semana	(3) 3 semana	(4) 4 semana	
		(5) 5 semana	(6) 6 semana	(7) 7 semana	(8) 8 semana	
29.	Xerostomia	(1) sem queixa	(2) com queixa	(3) ignorado		
<b>Pós Radioterápica</b>						
30.	Candidose clínica	(1) SIM	(2) NÃO			
31.	Espécie de Candida	(1) c. albicans	(2) c. tropicallis	(3) c. parapsilosis		
		(4) c. krusei	(5) c. glabrata	(6) c. dubliniensis		
32.	Localização	(1) localizada	(2) generalizada	(3) ignorada		
33.	Fez uso de antifúngico	(1) SIM	(2) NÃO	Qual?		
34.	Grau da Mucosite	(1) GRAU 0	(2) GRAU 1	(3) GRAU 2	(4) GRAU 3	(5) GRAU 4
35.	Semana de remissão	(1) 1 semana	(2) 2 semana	(3) 3 semana	(4) 4 semana	
36.	Xerostomia	(1) sem queixa	(2) com queixa	(3) ignorado		

<b>EVOLUÇÃO</b>						
37.	Avaliação do paciente quanto ao uso do Gel de própolis	(1) ótimo	(2) bom	(3) ruim	(4) péssimo	(5) ignorado
38.	Avaliação do sabor do medicamento	(1) ótimo	(2) bom	(3) ruim	(4) péssimo	(5) ignorado
39.	Avaliação do odor do medicamento	(1) ótimo	(2) bom	(3) ruim	(4) péssimo	(5) ignorado
40.	Você indicaria este tratamento a outra pessoa que possui a mesma condição?	(1) sim	(2) não	Por quê?		
41.	Duração total da mucosite	dias				
42.	Semanas de evolução pós rxt	semanas				
43.	Última avaliação	/	/	/	/	/

**APÊNDICE 6**  
**FICHA DE CONTROLE DA MUCOSITE**

**PACIENTE:** \_\_\_\_\_ **Nº** \_\_\_\_\_

Gel nº	Data	Procedimento executado	Sessão Rxt	Grau da Mucosite	Dentista
			1ª		
			2ª		
			3ª		
			4ª		
			5ª		
			6ª		
			7ª		
			8ª		
			9ª		
			10ª		
			11ª		
			12ª		
			13ª		
			14ª		
			15ª		
			16ª		
			17ª		
			18ª		
			19ª		
			20ª		
			21ª		
			22ª		
			23ª		
			24ª		
			25ª		
			26ª		
			27ª		
			28ª		
			29ª		
			30ª		
			31ª		
			32ª		
			33ª		
			34ª		
			35ª		



## ANEXO 1

<b>- ESCALA PARA AVALIAÇÃO DE MUCOSITE ORAL - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS)</b>	
<b>GRAU 0</b>	<b>SEM MUCOSITE ORAL</b>
<b>GRAU 1</b>	<b>ERITEMA E DOLORIDO</b>
<b>GRAU 2</b>	<b>ÚLCERAS, CAPAZES DE MANTER ALIMENTAÇÃO SÓLIDA.</b>
<b>GRAU 3</b>	<b>ÚLCERAS, REQUER DIETA LÍQUIDA (DEVIDO À MUCOSITE).</b>
<b>GRAU 4</b>	<b>ÚLCERAS, ALIMENTAÇÃO NÃO POSSÍVEL (DEVIDO À MUCOSITE).</b>

## ANEXO 2



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Parecer nº. ETIC 0249.0.203.000-10

**Interessado(a): Prof. Vagner Rodrigues Santos**  
**Departamento Clínica, Patologia e Cirurgia Odontológicas**  
**Faculdade de Odontologia - UFMG**

## DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 22 de setembro de 2010, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado "**Evidências preliminares da eficácia de gel contendo própolis na prevenção da mucosite e candidose bucais em pacientes submetidos à radioterapia em região da cabeça e pescoço – Estudo de fase II**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

**Profa. Maria Teresa Marques Amaral**  
**Coordenadora do COEP-UFMG**

## ANEXO 03

BRAZILIAN

**EORTC QLQ-C30 (versão 3.0.)**

Nós estamos interessados em alguns dados sobre você e sua saúde. Responda, por favor, a todas as perguntas fazendo um círculo no número que melhor se aplica a você. Não há respostas certas ou erradas. A informação que você fornecer permanecerá estritamente confidencial.

Por favor, preencha suas iniciais:

Sua data de nascimento (dia, mês, ano):

Data de hoje (dia, mês, ano):

31

	Não	Pouco	Moderadamente	Muito
1. Você tem qualquer dificuldade quando faz grandes esforços, por exemplo carregar uma bolsa de compras pesada ou uma mala?	1	2	3	4
2. Você tem qualquer dificuldade quando faz uma longa caminhada?	1	2	3	4
3. Você tem qualquer dificuldade quando faz uma curta caminhada fora de casa?	1	2	3	4
4. Você tem que ficar numa cama ou na cadeira durante o dia?	1	2	3	4
5. Você precisa de ajuda para se alimentar, se vestir, se lavar ou usar o banheiro?	1	2	3	4
<b>Durante a última semana:</b>				
6. Tem sido difícil fazer suas atividades diárias?	1	2	3	4
7. Tem sido difícil ter atividades de divertimento ou lazer?	1	2	3	4
8. Você teve falta de ar?	1	2	3	4
9. Você tem tido dor?	1	2	3	4
10. Você precisou repousar?	1	2	3	4
11. Você tem tido problemas para dormir?	1	2	3	4
12. Você tem se sentido fraco/a?	1	2	3	4
13. Você tem tido falta de apetite?	1	2	3	4
14. Você tem se sentido enjoado/a?	1	2	3	4
15. Você tem vomitado?	1	2	3	4

Por favor, passe à página seguinte



## ANEXO 4

**EORTC QLQ – H&N35**

Às vezes os pacientes relatam que possuem alguns sintomas ou problemas referentes a sua enfermidade ou tratamento. Por favor, indique em que medida você sentiu estes sintomas ou problemas durante a semana passada. Por favor, assinale com um círculo o que corresponde mais adequadamente ao seu caso.

Durante a semana passada:	Não	Pouco	Moderado	Muito
31. Você teve dores na sua boca?	1	2	3	4
32. Você teve dor no maxilar superior (parte superior da boca) ou inferior (queixo)?	1	2	3	4
33. Tem ocorrido alguma irritação em sua boca?	1	2	3	4
34. Você tem tido dor em sua garganta?	1	2	3	4
35. Você teve dificuldade em engolir líquidos?	1	2	3	4
36. Você teve dificuldade em engolir alimentos pastosos (ex. purê de batatas)?	1	2	3	4
37. Você teve dificuldade em engolir alimentos sólidos (ex. arroz, carne)?	1	2	3	4
38. Ao engolir, você tem engasgado?	1	2	3	4
39. Houve algum problema com seus dentes?	1	2	3	4
40. É difícil abrir a boca?	1	2	3	4
41. Você tem sentido sua boca seca?	1	2	3	4
42. A saliva era de consistência pegajosa?	1	2	3	4
43. Você teve dificuldades em sentir os cheiros?	1	2	3	4
44. Você teve dificuldades em sentir o sabor dos alimentos?	1	2	3	4
45. Você tem tido tosse?	1	2	3	4
46. Esteve rouco?	1	2	3	4
47. Você tem se sentido doente?	1	2	3	4
48. Em relação a sua aparência, você tem se preocupado com a sua condição física?	1	2	3	4

Por favor, passe à página seguinte

<b>Durante a semana passada:</b>	<b>Não</b>	<b>Pouco</b>	<b>Moderado</b>	<b>Muito</b>
49. Você teve dificuldade em se alimentar?	1	2	3	4
50. Você teve dificuldade em se alimentar à frente da sua família?	1	2	3	4
51. Você teve dificuldade em se alimentar à frente de outras pessoas?	1	2	3	4
52. Você teve dificuldade em ter prazer em suas refeições?	1	2	3	4
53. Você teve dificuldade em falar com outras pessoas?	1	2	3	4
54. Você teve dificuldade em falar ao telefone?	1	2	3	4
55. Você encontrou dificuldades no convívio com sua família?	1	2	3	4
56. Você encontrou dificuldades no convívio com seu amigos?	1	2	3	4
57. Você teve dificuldade em estar presente em lugares públicos?	1	2	3	4
58. Você encontrou alguma dificuldade em ter contato pessoal com sua família ou amigos?	1	2	3	4
59. Você tem sentido menos interesse sexual?	1	2	3	4
60. Você teve menos prazer sexual?	1	2	3	4

<b>Durante a semana passada:</b>	<b>Não</b>	<b>Sim</b>
61. Você tomou algum medicamento para as dores?	1	2
62. Tomou algum suplemento alimentar (excluindo vitaminas)?	1	2
63. Alimentou-se através de sonda?	1	2
64. Você perdeu peso?	1	2
65. Você ganhou peso?	1	2