

Vladimir Reimar Augusto de Souza Noronha

Evidências preliminares da eficácia do gel contendo
própolis na prevenção e no tratamento da mucosite e da
candidose bucais em pacientes submetidos a radioterapia
em região de cabeça e pescoço

Universidade Federal de Minas Gerais

Faculdade de Odontologia

Belo Horizonte – Minas Gerais

2011

Vladimir Reimar Augusto de Souza Noronha

Evidências preliminares da eficácia do gel contendo
própolis na prevenção e no tratamento da mucosite e da
candidose bucais em pacientes submetidos a radioterapia
em região de cabeça e pescoço

Dissertação 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 Mestre 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

2011

Dedicatória:

A minha esposa, Christiane, que, com muita paciência, entendeu as dificuldades que enfrentei para realizar este trabalho.

A minha família, especialmente meus pais e irmãos, que sempre me apoiou na luta por mais uma conquista importante.

Ao Professor Vagner, que, com sua paciência e apoio, me trouxe até aqui.

Agradecimentos

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

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

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

Aos alunos de graduação Maralice, Sâmara, Flávia, Natália, Enis, Marcela e Fernanda, e a todos os alunos do projeto de extensão que um dia estiveram presentes.

Às colegas de pós-graduação Audrey e Mara, pela ajuda no atendimento aos pacientes.

A Elizete e Cláudia, que me ajudaram muito no laboratório de microbiologia.

Ao Professor José Maria Porcaro Sales e a toda equipe de Cirurgia Cabeça e Pescoço do Hospital das Clínicas da UFMG.

Ao doutor Alexandre Andrade Souza sempre pronto a ajudar.

Ao doutor Mauro, doutor Leonardo e doutor José Eduardo, membros da equipe de radioterapia do Hospital Felício Rocho.

A todos os meus colegas de mestrado, Márcio, Fabricio, Telma, Silvia e Frederico.

A Ana Tereza, Maria Cristina e Simone, e a todos os funcionários do Departamento de Cirurgia.

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

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

Ao Professor Marcelo Drummond Naves, pelo apoio, ideias e espaço em sua sala para eu estudar e 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.

À Ana Cristina, que, com muita paciência, me ajudou a realizar os modelos estatísticos deste trabalho.

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.

Se souber pouco em sua profissão, atenha-se ao mais seguro.

Desse modo, ainda que não seja considerado inteligente, passará confiança. Aquele que sabe pode se arriscar a fazer o que quer, mas saber pouco e arriscar-se é jogar-se voluntariamente no precipício. Quando se sabe pouco, é melhor seguir pela estrada principal. Deve-se manter o caminho reto e não faltará o caminho firme. Em todos os casos, sabendo ou não sabendo, a segurança é mais prudente que a singularidade.

Baltasar Gracián (1601 – 1658)

Resumo

Durante os tratamentos de radioterapia e de quimioterapia para o câncer de cabeça e pescoço, podem ser observados efeitos adversos, que levam a uma considerável perda de qualidade de vida e, até mesmo, à interrupção do tratamento oncológico por óbito. Os efeitos colaterais mais conhecidos em cavidade oral são a mucosite e a candidose. Diversos medicamentos têm sido sugeridos para o tratamento da mucosite, entretanto nenhum apresenta características farmacológicas que sejam efetivas quando associadas a uma permanência ideal na cavidade bucal. A própolis, produto natural utilizado pela população desde a Antiguidade, possui atividade analgésica, anti-inflamatória, antimicrobiana e cicatrizante. Tais características, já comprovadas em estudos *in vitro*, aliadas aos baixos efeitos colaterais e associadas a um gel mucoaderente, cria uma expectativa de grande conforto para a prevenção e o tratamento da mucosite e da candidose sobreposta observada durante e após a radioterapia.

O objetivo deste trabalho é avaliar a eficácia do gel contendo própolis na prevenção e no tratamento da mucosite e da candidose bucais dos pacientes submetidos a radioterapia em região de cabeça e pescoço. No período de setembro/10 a março/11 foram selecionados 33 pacientes, sendo 27 (81,8%) do sexo masculino e 6 (18,2%) do sexo feminino, com idade média de 57,36 anos (\pm 11,20). Os pacientes foram encaminhados ao projeto de extensão “Atendimento de Suporte ao Paciente Oncológico em Região de Cabeça e Pescoço”, da Faculdade de Odontologia da UFMG, quando receberam tratamento odontológico necessário previamente à radioterapia. Todos os pacientes do grupo de prevenção receberam o gel contendo própolis antes de iniciarem a radioterapia e os de outro grupo receberam o gel para o tratamento dos já citados efeitos colaterais. Todos os pacientes foram examinados semanalmente durante todo o tratamento oncológico, a fim de se observar eventuais alterações. Em relação à cor da pele, 19 (57,6%) eram brancos. Grande parte dos pacientes – 23 (69,7%) – é constituída de ex-fumantes. O tipo histológico mais prevalente foi o carcinoma de células escamosas, presente em 31 (93,9%) pacientes. Coletou-se a saliva de 23 pacientes antes do início do uso da própolis. Destes, 14 (60,6%) não apresentavam leveduras e em 9 (39,1%) foram identificadas diferentes espécies de *Candida*. A *C. albicans* foi identificada em 8 (88,9%) e 1 (11,1%) apresentou *C. kefyr*. Após o uso do gel, a população de *Candida* sp. tornou-se mais variada, com 6 (46,2%) pacientes

apresentando *C. albicans*, 3 (23,1%) *C. kefir* e 2 (15,4%) não apresentaram leveduras. Para *C. tropicallis*, *C. parapsilosis* e *C. krusei*, apenas 1 (7,7%) paciente para cada uma destas espécies. A resistência aos antifúngicos foi mais evidente para o fluconazol e o miconazol tanto antes quanto depois do uso do gel. As 6 cepas de *C. albicans* encontradas previamente ao uso do gel são resistentes ao fluconazol. Após o uso do gel, das 6 cepas de *C. albicans* 3 (50%) são resistentes ao fluconazol e 5 (83,3%) são resistentes ao miconazol. O gel contendo própolis foi bem aceito pelos pacientes. A sua eficácia pode ser comprovada pela avaliação do gel contendo própolis dos 13 (39,4%) pacientes com dados completos utilizando-se a análise de segmentação. O resultado do teste Exato de Fisher mostrou associação entre a presença de mucosite em quatro semanas de uso de própolis e os clusters ($p = 0,026$). No cluster 2, formado por pacientes que utilizaram o gel de própolis de forma preventiva, nenhum paciente desenvolveu mucosite nas quatro semanas de acompanhamento.

Palavras chave: Neoplasia, Câncer de cabeça e pescoço, Radioterapia, Quimioterapia, Oncologia, Própolis, Antimicóticos.

Abstract

Preliminary evidence of the effectiveness gel containing propolis in prevention of oral mucositis and candidiasis in patients undergoing radiotherapy in the head and neck.

During radiotherapy and chemotherapy, some side effects can be observed, leading to a considerable loss of life quality or even desertion of treatment due to the patient's death. Of the effects mentioned above, the most common ones found in the oral cavity are mucositis and candidiasis. Several drugs have already been suggested as a treatment for mucositis, but none of them has shown effective pharmacological characteristics when combined with an ideal residence in the oral cavity. Propolis is a natural product that has been used by people since ancient times and it has analgesic, anti-inflammatory, antimicrobial and wound healing properties. These characteristics that have already been proved in *in vitro* studies, when associated with the lack of side effects originated from a mucus-bonding gel generate a great prospect for the prevention and treatment of candidiasis and superimposed musosite observed during and after radiotherapy. In the period from September/10 until March/11 33 patients were selected, of which 27 (81.8%) were males and 6 (18.2%) were females. Their mean age was about 57.36 years ($\pm 11,20$). Regarding skin color, 19 (57.6%) were caucasian. The majority of patients consisted of former smokers (23 patients - 69.7%). Concerning the histological prospect, the squamous cell carcinoma was more prevalent, reaching 31 (93.9%) patients. We collected saliva from 23 patients before using propolis and of these 8 (88.9%) had *C. albicans*, 1 (4.7%) had *C. kefy* and 9 (39.1%) presented no yeast involvement. After the gel application, the *Candida* sp. population diversified, which gave us a new prospect, having 6 (46.2%) patients with *C. albicans*, 3 (23.1%) with *C. kefy* and 2 (15.4%) showed no yeasts at all. For *C. tropicallis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, only 1 (7.7%) we found only one patient per species. The resistance to antifungal agents was more evident for fluconazole and miconazole, either prior to the gel application or after it. The 6 strains of *C. albicans* previously found before the gel application, were resistant to fluconazole. After the gel application, from those 6 strains of *C. albicans*, 3 (50%) are now resistant to fluconazole and 5 (83.3%) are resistant to miconazole. The gel containing propolis was well accepted by patients and its effectiveness can be proven by the gel containing propolis evaluation of 13 (39.4%) patients with complete data using a segmentation analysis. The result of the Fisher's exact test showed an association between the presence of mucositis during 4 weeks of propolis application and clusters ($p = 0.026$). In cluster 2, which consisted of patients using the propolis gel in a preventive way, no patient developed mucositis in a 4 weeks follow-up.

Keywords: Head and neck cancer, Radiotherapy, Chemotherapy, Oncology, Antifungals, Sticky mucus gel and Propolis

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Própolis verde bruta.....	53
Figura 2- Embalagem contendo gel de própolis.....	53
Figura 3- Apresentação do gel de própolis.....	53
Figura 4- Kit Candifast para identificação de <i>Candida</i> sp.....	57
Figura 5- Apresentação do Candifast usado para identificação das cepas de <i>Candida</i> e teste de sensibilidade aos antifúngicos.....	57
Figura 6- Avaliação clínica do paciente com tumor localizado em língua durante a quarta semana de radioterapia mostrando ausência de candidose e presença de mucosite grau I.....	59
Figura 7- Paciente apresentando candidose pseudomembranosa no palato em primeira consulta para tratamento com gel contendo própolis.....	59
Figura 8- Diagrama do estudo usando gel contendo própolis para prevenção da mucosite e candidose.....	62

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- 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.....	54
Tabela 2- Distribuição dos pacientes do grupo de estudo pela ocupação profissional – de acordo com a tabela de ocupações do Ministério do Trabalho.....	63
Tabela 3- Distribuição dos pacientes do grupo de estudo em função do tempo de consumo de tabaco previamente ao aparecimento do tumor.....	64
Tabela 4- Características clínicas, demográficas e tratamento radioterápico dos pacientes do grupo de estudo.....	66
Tabela 5- Graus da mucosite observada na cavidade bucal dos pacientes participantes do estudo submetidos a radioterapia em câncer de cabeça e pescoço (distribuídos por semana de avaliação).....	67
Tabela 6- <i>Candida</i> spp identificadas antes do uso de gel contendo própolis na saliva de pacientes portadores de neoplasias em região de cabeça e pescoço de acordo com os dois grupos de modalidade de uso – Prevenção e tratamento.....	68
Tabela 7- <i>Candida</i> spp identificadas após o uso de gel contendo própolis na saliva de pacientes portadores de neoplasias em região de cabeça e pescoço submetidos a radioterapia.....	69
Tabela 8- Número de cepas de <i>Candida</i> resistentes a antifúngicos – antes do uso do gel contendo própolis.....	69
Tabela 9 Espécies de <i>Candida</i> resistentes a antifúngicos – após o uso do gel contendo própolis.....	70
Tabela 10- Relação entre presença de candidose e fungos encontrados na saliva antes de iniciar o uso do gel contendo própolis.....	71
Tabela 11- Relação entre presença de candidose e fungos encontrados na saliva após o uso do gel contendo própolis.....	71
Tabela 12- Distribuição dos clusters de acordo com as variáveis selecionadas.....	73
Tabela 13- Associação entre os clusters e frequência de mucosite em quatro semanas de uso da própolis.....	73

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- AIDS – Síndrome da imunodeficiência humana adquirida
- ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
- BH – Belo Horizonte
- CAPE– Acido fenil éster cafeico
- CCE – Carcinoma de Células Escamosas
- CD 25 – Glicoproteína Transmembrana de Células T reguladora
- CD 4 – Glicoproteína Transmembrana de Células T reguladora
- CD 8T – Glicoproteína Transmembrana de Células T reguladora
- cGy – Centigray
- CLAE – Cromatografia líquida de alta eficiência
- COEP – comitê de Ética em Pesquisa
- COX – Ciclooxygenase
- DNA – Ácido desoxirribonucleico
- FO – Faculdade de Odontologia
- GMP – Boas Práticas de Fabricação
- Gy – Gray
- HC/UFMG – Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
- HIV – Vírus da imunodeficiência humana
- HPLC – Cromatografia Líquida de Alta Performance
- IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
- IL2 – Interleucina 2
- IMRT – Radioterapia Modulada por Intensidade
- ISO 9001 – *International Organization for Standardization 9001*
- Kv – Quilovoltagem
- MASCC/ISOO – Associação Multinacional para Cuidados de Suporte em Câncer/
Sociedade Internacional de Oncologia Oral
- MS – Ministério da Saúde
- NFAT – Fator Nuclear de Células T Ativada
- NF-K β – Fator Nuclear K β
- NK– Natural Killer
- OMS – Organização mundial de saúde

PGE₂ – Prostaglandina E₂

PH – Potencial hidrogeniônico

Qt – Quimioterapia

rad – Dose de radiação absorvida

Rxt – Radioterapia

SNC – Sistema Nervoso Central

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UFC – Unidade Formadora de Colônia

UFMG – Universidade Federal de Minas Gerais

URSS – União das Repúblicas Socialistas Soviéticas

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	16
2.	REVISÃO DE LITERATURA.....	19
2.1	Radioterapia em cabeça e pescoço.....	20
2.2	Mucosite.....	24
2.3	Tratamento clínico da mucosite.....	26
2.4	Candidose.....	28
2.5	Tratamento da candidose.....	30
2.5.1	Antifúngicos azóis.....	30
2.5.1.1	Cetoconazol.....	31
2.5.1.2	Fluconazol.....	31
2.6	Própolis.....	32
2.6.1	Histórico.....	34
2.6.2	Classificação.....	35
2.6.3	Composição química.....	37
2.6.4	Propriedades terapêuticas da própolis.....	39
2.6.4.1	Atividade anti-inflamatória.....	40
2.6.4.2	Atividade antibacteriana.....	40
2.6.4.3	Atividade antifúngica.....	42
2.6.4.4	Atividade antioxidante.....	42
2.6.4.5	Atividade anestésica.....	43
2.6.4.6	Atividade antiviral.....	43
2.6.4.7	Atividade anticâncer ou antineoplásica.....	44
2.6.4.8	Atividade imunomodulatória.....	44
2.6.5	Toxicidade.....	45
2.6.6	Padronização.....	45
2.7	Gel mucoadesivo.....	46

2.7.1	Polímero mucoadesivos usados na cavidade oral.....	46
2.7.1.1	Características desejadas.....	46
2.7.1.2	Classificação.....	46
2.7.1.3	Polímeros mucoadesivos.....	47
2.7.2	Formulações mucoadesivas para a cavidade oral.....	48
3.	OBJETIVOS.....	49
3.1	Objetivo geral.....	50
3.2	Objetivos específicos.....	50
4.	METODOLOGIA.....	51
4.1	Gel contendo própolis.....	52
4.2	Universo e amostra.....	55
4.2.1	Critérios de inclusão.....	55
4.2.2	Critérios de exclusão.....	55
4.2.3	Desenho do estudo.....	56
4.2.4	Coleta e identificação de espécies de <i>Candida spp</i>	56
4.2.5	Exame inicial ou exame pré-radioterapia.....	57
4.2.6	Exames de avaliação durante a radioterapia.....	58
4.3	Análise estatística.....	60
5.	RESULTADOS.....	61
5.1	Universo e amostra.....	62
5.2	Hábitos nocivos, tumor e tratamento oncológico.....	63
5.2.1	Hábitos nocivos.....	63
5.2.2	Tumor.....	64
5.2.3	Tratamento oncológico.....	64
5.3	Protocolo de uso do gel contendo própolis.....	67

5.3.1	Mucosite.....	67
5.3.2	<i>Candida</i> spp e candidose.....	67
5.3.3	Avaliação da própolis.....	71
5.4	Perfil dos pacientes que utilizaram o gel contendo própolis.....	72
6.	DISCUSSÃO.....	74
7.	CONCLUSÕES.....	83
8.	REFERÊNCIAS.....	85
	ANEXO 1.....	103
	ANEXO 2.....	107
	ANEXO 3.....	108
	ANEXO 4.....	111
	ANEXO 5.....	113
	ANEXO 6.....	114
	ANEXO 7.....	115

1. INTRODUÇÃO

Cânceres são alterações genéticas resultantes de mutações acumuladas no genoma (KOWALSKI, 2003). A origem do câncer é simultânea à do próprio homem estando intimamente relacionada a fatores ambientais e aos hábitos de vida.

Pacientes portadores de tumores malignos das vias aerodigestivas superiores necessitam de tratamento multidisciplinar, que objetiva a melhoria de sua qualidade de vida ao longo de todo o tratamento oncológico. O tratamento oncológico para estes tumores é realizado por meio de cirurgia, radioterapia e quimioterapia, recursos que podem ou não ser associados. Realizados em conjunto aumentam as possibilidades de efeito colateral, que podem ser reversíveis ou não (ORD e BLANCHAERT Jr., 2000; GOURIN, et al., 2005).

O efeito colateral mais comum observado em pacientes irradiados na região de cabeça e pescoço é a mucosite, geralmente associada à candidose (LALLA et al., 2008). A mucosite bucal refere-se à lesão eritematosa e ulcerativa da mucosa. Tem origem inflamatória e é observada em pacientes portadores de neoplasias de cabeça e pescoço submetidos a radioterapia e/ou quimioterapia. As lesões da cavidade bucal são doloridas e comprometem a nutrição e a higiene e elevam o risco de infecção sistêmica do paciente. A mucosite progride mais agressivamente e apresenta um curso clínico prolongado quando ocorre a sobreposição de *Candida* spp. (ORD E BLANCHAERT Jr., 2000; SALLES et al., 2007; LALLA, et al., 2008).

A candidose, ou candidíase, é uma infecção fúngica causada por leveduras do gênero *Candida* spp., que se apresenta sob diversas formas clínicas, sendo as formas pseudomembranosa e eritematosa as mais comumente associadas à mucosite. Embora a *C. albicans* seja a espécie mais frequentemente associada a essas lesões, as *C. tropicalis* e *C. glabrata* também podem ser observadas (KOC e AKTAS, 2003; SOYSA et al., 2004; SCULLY 2004; BELAZI et al., 2004;).

Para o tratamento da mucosite, preconiza-se bochecho com solução de benzidamida ou solução de bicarbonato de sódio e sal. Este tratamento é recomendado pelo Grupo de Estudo da Mucosite, da Associação Multinacional para Cuidados de Suporte em Câncer e pela Sociedade Internacional de Oncologia Oral (MASCC/ISOO). Embora usado por algumas escolas e profissionais, o sucralfato não é recomendado por estas entidades, devido à falta de informações e pesquisas que comprovem a sua efetividade (SONIS, 2004; LALLA et al., 2008; ROSENTHAL e TROTTI, 2009).

Para o tratamento da candidose em pacientes irradiados, usualmente, são prescritos antifúngicos, sendo o cetoconazol e o fluconazol os mais utilizados (SCULLY, 2004; ELLEPOLA e SAMARANAYAKE, 2000).

A própolis é uma resina natural, extraída de abelhas, que vem sendo usada como um potente antibacteriano, antifúngico, antiviral, imunomodulador e cicatrizante (CASTALDO e CAPASSO, 2002; BANKOVA, 2005a). SUDINA, et al. (1993) e RUSSO, et al. (2002) citam a capacidade antioxidante da resina de própolis. OTA, et al. (2001) relataram sensibilidade a própolis em 80 linhagens de fungos do gênero *Candida*, com comprovada eficácia no tratamento de candidose. As propriedades farmacológicas da própolis são principalmente atribuídas aos flavonoides, compostos fenólicos provenientes da oxidação das quinonas, especialmente o galangin, e ao éster fenetil ácido cafeico (CAPE), derivado do ácido cinâmico, que são os mais estudados (HAVSTEEN, 2002; BORRELLI, et al., 2002; CASTALDO, et al., 2002). Para a administração tópica bucal, as formulações convencionais, como pastilhas, enxaguantes bucais e pastas, são as formas mais simples para disponibilidade dos componentes ativos através da mucosa bucal (KÖSTLER et al., 2001). Um gel contendo própolis pode ser um grande aliado no combate à mucosite e à candidose.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Radioterapia em cabeça e pescoço

A radiação é a propagação de energia através do espaço ou matéria. Comumente é dividida em:

a) Radiação corpuscular que é formada por feixes de partículas subatômicas (elétrons, prótons e nêutrons) em alta velocidade, os quais se caracterizam por possuírem massa. Os elétrons podem ser produzidos por aceleradores lineares de alta energia ou por isótopos radioativos.

b) radiações eletromagnéticas não possuem massa, no entanto possuem oscilações elétricas e magnéticas, e diferem entre si apenas em seu comprimento de onda (λ). Quanto menor o comprimento de onda, maior a frequência e, também, maior a sua capacidade de penetração nos tecidos. São chamadas, genericamente, de “fótons” e são representadas pelos raios-X, produzidos pelos equipamentos de radiobiologia e aceleradores lineares, e pelos raios gama, que são emitidos por isótopos radioativos (ROSENTHAL et al., 1995; SALVAJOLI 1999, KOWALSKI, 2003; POLLOCK et al., 2006).

O tratamento oncológico é fundamentado em três modalidades terapêuticas, que podem ser aplicadas isoladamente ou em combinação. São elas: a) cirurgia; b) radioterapia (Rxt); e c) quimioterapia (Qt). A cirurgia e a radioterapia são empregadas em lesões localizadas ou regionais. A Rxt usa como agente terapêutico a radiação ionizante para tratamento dos tumores malignos; ou seja, promove a ionização no meio onde incide. Quando essa ionização atinge o interior da célula vão, ocorrer alterações em nível molecular, que irão alterar seu funcionamento, as quais são indispensáveis à manutenção do seu funcionamento, levando esta célula à morte ou a inviabilidade biológica (MURAD e KATZ 1996; KOWALSKI, 2003; BAERT et al., 2006).

As radiações ionizantes agem sobre o DNA nuclear, levando à morte ou à perda de sua capacidade reprodutiva. Como o conteúdo de DNA duplica durante a mitose, células com alto grau de atividade mitótica são mais radiosensíveis do que aquelas com baixa taxa de mitose. A ação da radiação pode ser direta ou indireta. Na ação direta, a molécula de DNA é clivada, o que interfere no processo de duplicação. No efeito indireto, a água é dissociada em seus dois elementos, H⁺ e OH⁻, sendo que este último reage com as bases de DNA, interferindo no processo de duplicação. Como a água

representa a maior parte do conteúdo celular, o efeito indireto é proporcionalmente mais importante que o direto (KOWALSKI, 2003).

As neoplasias são constituídas por células em processo contínuo de multiplicação que convivem com células normais, que, habitualmente, se multiplicam em um ritmo mais lento. Assim, as células neoplásicas são passíveis de sofrer os efeitos da radiação. Entretanto, a capacidade de multiplicação varia de acordo com o tipo celular. Dessa forma, existe uma escala de radiosensibilidade tanto para as células tumorais como para as células normais. Neoplasias embrionárias e linfomas são tumores radiosensíveis, enquanto que carcinomas são, moderadamente, radiosensíveis. A radiosensibilidade é um fenômeno complexo, que envolve a participação de múltiplos fatores, tais como morfologia tumoral, histogênese e vascularização, e o aporte de oxigênio. Os efeitos biológicos da radioterapia são dose-dependentes, uma medida da energia absorvida e independente da energia do feixe incidente. A radioterapia é destinada a eliminar ou reduzir o número de células neoplásicas, sem exceder a tolerância dos tecidos normais, um dos fatores mais importantes para limitar a dose (SALVAJOLI et al., 1999, BOYER, 2000; KOWALSKI, 2003).

Como a radiação é basicamente energia, a medida de transferência desta energia para determinada massa de material é a medida da dose de radiação. 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. É abreviado como Gy, sendo que: $1 \text{ Gy} = 100 \text{ cGy} = 100 \text{ rad} = 1 \text{ J/kg}$ (SALVAJOLI et al., 1999; POLLOCK et al., 2006).

Há três métodos para a aplicação clínica da radioterapia: teleterapia, braquiterapia e isoterapia. A teleterapia, mais conhecida como “terapia com feixe externo”, envolve a aplicação de radiação a partir de uma fonte externa ao corpo. É a modalidade mais comum – 90% dos tratamentos – de uso da radiação terapêutica. Utilizam-se máquinas, como gerador de raios-X, a unidade de cobalto-60 e, a mais frequente, o acelerador linear. A teleterapia superficial destina-se ao tratamento das neoplasias da pele, utilizando raios-X de até 80 kV. A teleterapia de ortovoltagem utiliza raios-X de 100 a 300 kV e destina-se ao tratamento de lesões mais avançadas de

pele, metástases superficiais e alguns processos inflamatórios. Por último, a teleterapia de megavoltagem destina-se ao tratamento das neoplasias viscerais. É representada pelas unidades de cobalto 60 e aceleradores lineares (TOLJANIC e SAUNDERS 1984; KOWALSKI, 2003; POLLOCK et al., 2006; BAERT et al., 2006).

Apesar de ser uma forma de tratamento local, a radioterapia pode ser administrada em campos extensos, que incluem órgãos vitais, cujos tumores não poderiam ser removidos por cirurgia. Os campos de irradiação são traçados em função da determinação do volume alvo. O volume inicial de irradiação inclui o tumor e a margem de tecido normal. À medida que a lesão vai diminuindo, os campos são progressivamente reduzidos e a dose é concentrada em volumes menores, poupando os tecidos normais (SALVAJOLI et al., 1999).

A radioterapia pode ser empregada de forma curativa, adjuvante ou paliativa. A radioterapia curativa é utilizada no tratamento dos tumores radiosensíveis, como os carcinomas de pele e os carcinomas iniciais de cabeça e pescoço e do colo de útero. A radioterapia adjuvante, que constitui a maioria das indicações da radioterapia no tratamento multidisciplinar, pode ser realizada no pré e no pós-operatório, associada ou não a quimioterapia. A radioterapia pré-operatória tem por objetivo diminuir o tamanho de tumores, que inicialmente eram irremovíveis, favorecendo o ato cirúrgico, facilitando a sua execução e diminuindo o número de células viáveis durante a cirurgia, o que reduz o risco de implantes intraoperatórios. Porém, dificulta a identificação histológica do tumor e dos fatores prognósticos, além de retardar a cirurgia e possibilitar o surgimento de clones celulares resistentes. A irradiação pós-operatória impede a proliferação de resíduos no leito tumoral, reduzindo os índices de recidiva e de melhora das taxas de controle local. Apresenta como vantagem o fato de permitir o exame histológico da peça cirúrgica e a determinação adequada dos fatores prognósticos relacionados à patologia examinada. Além disso, o cirurgião pode definir áreas críticas do leito cirúrgico e demarcá-las com “clipes radiopacos”, possibilitando que estes setores sejam identificados no planejamento, reduzindo, assim, a morbidade. A radioterapia pós-operatória é, em geral, preferível à pré-operatória. A radioterapia paliativa tem finalidade remissiva, promovendo alívio sintomático na enfermidade avançada e possibilitando melhora na qualidade de vida do paciente (KOWALSKI, 2003; POLLOCK et al., 2006).

Para o tratamento radioterápico com fontes externas, divide-se a dose total em frações diárias. O tratamento ideal é aquele que concentra a dose efetiva no volume tumoral, com proteção adequada das estruturas vizinha. Normalmente, as doses preconizadas para a radioterapia curativa dos carcinomas são da ordem de 7000 cGys, divididas em frações diárias de 180 a 200 cGys. Nos tratamento adjuvantes, 4500 cGys são empregados no pré-operatório e 5000 a 6000 cGys no pós operatório. A dose total possível de ser liberada a uma lesão tumoral é sabidamente insuficiente para o seu controle, porém está limitada pelos tecidos vizinhos (KOWALSKI, 2003).

A radioterapia mudou significativamente ao longo das últimas décadas. Cada vez mais, a radioterapia convencional, usando simples campos de tratamento retangular, cede lugar a técnicas mais modernas, como a radioterapia tridimensional conformada e a radioterapia modulada por intensidade (IMRT). Esta tecnologia só é possível graças à evolução dos recursos de diagnóstico por imagem com tomográficas computadorizadas e programas de reconstrução de imagens mais avançados. A IMRT é uma técnica que libera uma dose homogênea de radiação em um ponto específico e, ao mesmo tempo, minimiza a exposição de tecidos sadios circunvizinhos ao tumor (BAERT et.al. 2006; BHIDE e NUTTING, 2010).

Reações adversas à radioterapia irão depender do volume e do local irradiados, da dose total, do fracionamento, da idade e condições clínicas do paciente e dos tratamentos associados. Uma pequena elevação na dose tumoral é suficiente para provocar aumento expressivo na incidência de complicações. Reações agudas ocorrem durante o curso do tratamento. Em geral, são reversíveis. Complicações tardias variam em intensidade, podendo ser classificadas como: leves, moderadas e graves (KOWALSKI, 2003).

Muitos dos pacientes que apresentam câncer de cabeça e pescoço são submetidos a altas doses de radioterapia em extensos campos de radiação, que irão incluir a cavidade bucal, a maxila, a mandíbula e as glândulas salivares. A radioterapia, apesar de apresentar a vantagem de preservar a estrutura anatômica dos tecidos, acarreta inúmeras reações adversas, que se manifestam na cavidade bucal. Os efeitos colaterais à radioterapia 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 grande população de células que proliferam rapidamente manifestam

seus danos dias ou semanas depois da irradiação. Hábitos nocivos, como fumo e álcool, durante o tratamento radioterápico podem agravar os efeitos colaterais. Outro fator importante são os tratamentos combinados com agentes quimioterápicos, em função do efeito sinérgico entre a radiação e as drogas citotóxicas, em que os efeitos colaterais podem se tornar mais evidentes (BOYER, 2000; KOWALSKI, 2003, POLLOCK et al., 2006).

2.2 Mucosite

Mucosite bucal refere-se à lesão eritematosa e ulcerativa da mucosa bucal observada em pacientes que recebem tratamento com radioterapia para câncer de cabeça e pescoço. É relatada como severa entre 30% e 40% dos casos (ORD e BLANCHAERT, 2000; SONIS, 2004; SONIS et al., 2004; SALLES et al., 2007, SCARDINA et al., 2010).

É extremamente penosa para o paciente, constituindo-se no mais perturbador efeito colateral da terapia de radiação em cabeça e pescoço (SONIS, 2004). A mucosite está associada a: febre, aumento significativo do risco de infecção local e sistêmica, aumento dos dias de internação para cuidados da mucosite e da nutrição parenteral e aumento do consumo de medicamentos para controle da dor, tal como os opioides. Não raro, a mucosite provoca a interrupção do tratamento para o câncer. Todas estas alterações causam impacto na saúde do doente além de demandar altos recursos financeiros (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).

Historicamente, a mucosite era vista apenas como resultado dos efeitos tóxicos inespecíficos da radiação ou da quimioterapia na divisão celular da camada basal do epitélio, associada a uma infecção local causada por levedura, vírus ou bactéria. Em um segundo momento, os estudos mostraram que a mucosite iniciava em consequência dos efeitos não específicos da radioterapia e da quimioterapia na camada basal das células epiteliais. Após a destruição desta camada de células ocorreria a colonização da área por bactérias e fungos, que prolongaria a injúria. Atualmente, os estudos mostram que os mecanismos que induzem a mucosite na Rxt e Qt são semelhantes a qual é

acompanhada de um modelo de cinco estágios, que embasariam em dados a patogênese da mucosite:

- a) Início da injúria dos tecidos – a radioterapia e a quimioterapia induzem a destruição celular, resultando na morte das células epiteliais da camada basal. Isso ocorre pela liberação de radicais livres pela radiação ou quimioterapia.
- b) Regulação ascendente via geração de sinais e mensagens da inflamação – é causada pela liberação de radicais livres, que transmitem sinais por meio de mensagens para receptores da superfície celular para dentro da célula. Isto induz a chamada “regulação ascendente” “upregulation” da citocina, causando a morte da célula e a injúria ao tecido.
- c) Sinalização e amplificação – citocinas, levando ao aumento da produção de macrófagos, causam injúria às células e 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. Este infiltrado inflamatório presente se dá, em parte, por metabólitos de colônias da microflora oral.
- e) Cicatrização – esta fase caracterizada por proliferação epitelial e diferenciação celular e tecidual, restaurando a integridade do epitélio.

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

A mucosite, inicialmente, apresenta-se 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 se tem aproximadamente, 1800 cGy de dose de radiação realizada. A interrupção do quadro ocorre entre duas a três semanas após o encerramento da terapia. A instalação, duração e intensidade dependem da dose administrada, da fração de dose, do tipo de radiação ionizante usada, do volume de tecido e da 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).

A mucosite pode ser medida com uma variedade de escalas. A mais simples é a preconizada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) a qual combina medidas subjetivas e objetivas nas medidas da mucosite oral. A escala se divide em: a) grau 0 – sem mucosite; b) grau 1 – mucosa eritematosa e dolorida; c) grau 2 – úlceras, mas ainda capaz de manter alimentação sólida; d) grau 3 – úlceras, requer dieta líquida (devido à mucosite); grau 4 – úlceras, alimentação não possível (devido à mucosite) – ANEXO 2 (SONIS et al., 2004; JHAN et al., 2007; LALLA et al., 2008; RABER-DURLACHER et al., 2010).

2.3 Tratamento clínico da mucosite

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

A mucosite ulcerativa é difícil de ser avaliada, pois não ocorre apenas na cavidade oral, mas também em áreas que não podem ser facilmente observadas, tais como o esôfago e a hipofaringe. Os efeitos secundários da mucosite oral aguda incluem: aspiração, inanição, infecção e dor severa. Estes levam à morbidade, exigindo interrupção do tratamento (RUSSO et al., 2008).

O controle da mucosite induzida por Rxt ou Qt tem sido bastante investigado, com o intuito de proporcionar melhora do estado nutricional, de diminuir o risco de infecção oportunista e de melhorar a qualidade de vida dos pacientes submetidos a tratamento oncológico. Algumas substâncias foram investigadas, como o sucralfato e a clorhexidina, mas ainda necessitam de estudos que comprovem sua eficácia. A clorhexidina possui certo valor na redução da candidose (SCULLY e EPSTEIN 1996). Há trabalhos que relatam o uso do mel como atenuante para os efeitos da mucosite,

devido a suas propriedades cicatrizantes. Devido 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 de observações clínicas em que ocorreu a epitelização rápida em lesões de tecidos moles (MOTALLEBNEJAD et al., 2008; RASHAD et al., 2009; KHANAL et al., 2010).

Outras substâncias foram estudadas na forma 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 que 33% do grupo do sucralfato foram assintomáticos. No grupo que usou sucralfato observou-se apenas mucosite de graus 1 e 2, de acordo com a escala da OMS; no grupo controle, mucosite grau 3 em 20% dos pacientes.

JHAN et al. (2008) obtiveram uma taxa de 61,7%, ou 80 pacientes, de mucosite tratando-os com sucralfato. Destes, 51,2% (41 pacientes) tiveram mucosite grau 2, 45,0% (36 pacientes) mucosite grau 1 e 3,7% (3 pacientes) mucosite grau 3. Não há relato de mucosite grau 4 com base na escala da OMS. A literatura descreve como taxa de mucosite 29% a 66% dos pacientes tratados, independente do tratamento preventivo adotado.

Atualmente, o tratamento da mucosite bucal consiste, basicamente, em medidas paliativas para alívio dos sintomas. A Associação Multinacional para Cuidados de Suporte em Câncer e a Sociedade Internacional de Oncologia Oral (MASCC/ISOO) desenvolveram um guia clínico que divide o tratamento em sessões: a) controle da dor; b) suporte nutricional; c) descontaminação oral; d) paliativo para xerostomia; e) tratamento para o sangramento bucal; e f) terapêutica para a mucosite propriamente dita (KÖSTLER et al., 2001; SONIS et al., 2004; RUBENSTEIN et al., 2004; SALLES 2007; LALLA et al., 2008).

Estudos têm alcançado sucesso na atenuação da injúria da mucosa com agentes que efetivamente bloqueiam ou eliminam radicais livres de oxigênio (SONIS, 2004).

BENKOVIC et al. (2008) e ORSOLIC et al. (2007), demonstraram em experimentos com modelo animal que a própolis por meio de seus flavonoides possui

propriedades radioprotetoras. Segundo estes autores, os flavonoides possuem muitas propriedades biológicas são potentes antioxidantes, possuem atividades anti-inflamatórias e antialérgicas, e revelam propriedades antimutagênicas e anticarcinogênicas.

2.4 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% desses pacientes, enquanto que a infecção por *Candida* spp. pode ser vista entre 17% e 29% desses pacientes. O risco aumentado para a candidose bucal decorre provavelmente da queda do fluxo salivar decorrente da radioterapia (SILVERMAN et al., 1984; RAMIREZ-AMADOR et al., 1997; REDDING et al., 1999, JHAM et al., 2007). Uma possível explicação para a maior predisposição a candidose prende-se a uma atividade fagocítica reduzida dos granulócitos salivares contra estes microrganismos, encontrada em pacientes com quadro de diabetes melitus (UETA et al., 1993; SOYSA et al., 2003). Clinicamente, a candidose pode ser vista tanto na forma pseudomembranosa como na forma eritematosa. Esta última pode ser de difícil diagnóstico, podendo ser confundida com a mucosite decorrente da irradiação. Ambas apresentam placas brancas na língua e na mucosa bucal. 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, 2001).

RAMIREZ-AMADOR et al., (1997) avaliaram 46 pacientes portadores de tumores malignos em cavidade oral ou na glândula salivar maior submetidos a radioterapia. As amostras de material para cultura de leveduras foram obtidas no início, no meio e 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% na consulta inicial para 62% durante a radioterapia e, finalmente, para 75% no controle pós-radioterapia. Vinte e seis pacientes (57%) apresentavam cultura negativa para *Candida* sp., passando para 18 (39%) pacientes no meio do tratamento, mostrando, então, 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 16

(38%). Neste momento, o número de pacientes em controle também diminuiu, passando a 42 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%). Esses resultados corroboram os dados iniciais. Ou seja, com o passar do tempo a quantidade de *Candida* spp. presente tende a aumentar.

Em estudo realizado por REDDING et al. (1999), foram avaliados 30 pacientes que receberam radioterapia por seis semanas. Destes, 8 (27%) desenvolveram candidose, sendo que em 6 (75%) foram identificadas apenas cepas de *C. albicans*; em 1 (13%), *C. albicans*, associada a identificação de outra cepa; e em 1 paciente (13%) não foi identificada a *C. albicans*. Ainda neste estudo, analisaram-se os portadores de *Candida* sp. dentre os 30 pacientes. Vinte e dois (73%) possuíam alguma cepa de *Candida*, sendo que 9 dos 22 (41%) apresentavam somente cepas de *C. albicans*; 6 (27%), *C. albicans* associado a outra cepa; e 7 (32%) não possuía apenas a *C. albicans*. O estudo de GROTZ et al. (2003) analisou a colonização por *Candida* spp. nos pacientes irradiados. Apurou-se que a colonização máxima ocorreu seis meses após a radioterapia, sendo que após 12 meses os valores retornaram ao normal.

DENG et al. (2010) relatam que diversos estudos analisaram as espécies de *Candida* spp. que estavam envolvidas na colonização e na infecção dos pacientes irradiados. Estudos demonstram que radiação em cavidade oral para os pacientes com câncer de cabeça e pescoço foi associada ao desenvolvimento da mucosite oral e ao consequente desenvolvimento de candidíase oral. A candidíase oral pode causar graves alterações. Medidas para prevenir a candidíase oral devem ajudar a reduzir a incidência de sintomas desconfortáveis na boca e na orofaringe, para não ocorrer a interrupção do tratamento radioterapico.

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 a radioterapia (MUCKE et al., 1998). Outros estudos encontraram relação entre a candidose bucal e a espécie *C. dubliniensis*. Seus autores sugerem que as espécies *C. albicans* e *C. dubliniensis*, possivelmente, atuam em conjunto nas infecções que acometem os pacientes irradiados (REDDING et al., 1999; REDDING et al., 2001; JHAM et al.,

2007). REDDING et al. (2001) acompanharam uma paciente portadora de carcinoma de célula escamosa no pescoço com envolvimento de linfonodos, tratada cirurgicamente e com radioterapia – 4800 cGy. Esta paciente está dentro de um universo de 30 pacientes acompanhados no tratamento de tumor maligno, mas que desenvolveram candidose de orofaringe. Foram coletadas amostra semanalmente de locais de infecção. Depois, fez-se a identificação usando análise de formação em tubos de meio de cultura e kits de identificação (API 20C bioMérieux, Marcy l’Etoile, France) com prevalência maior para a *C. dubliniensis*.

2.5 Tratamento da candidose

2.5.1 Antifúngicos azóis

Os azóis, desenvolvidos recentemente, foram usados no tratamento de pacientes com infecções fúngicas sistêmicas (EPSTEIN et al., 2002). Incluem os imidazóis e os triazóis. Como principais representantes dos imidazóis, citam-se: 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 o inconveniente do alto custo e, basicamente, são usados de forma sistêmica, à exceção do miconazol, que pode ser usado topicamente (SCULLY, 2004).

Os imidazóis atuam mais na proteína citocromo p450 que os triazóis. Este citocromo interfere na síntese de ergosterol, que é essencial na membrana da célula fúngica. Com isso, os imidazóis tendem a ter menos efeitos adversos. No entanto, os azóis não são inteiramente benignos. A hepatotoxicidade é comum a todos e existe também um potencial de toxicidade endócrina, principalmente em altas doses. Outro efeito é a interferência no metabolismo de outras drogas, como as ciclosporinas. Podem atuar também em interação com antiácidos, sucralfato, fenobarbital, fenitoína, rinfampicina, terfenadina e antagonistas dos receptores de H₂. Os relatos de resistência vêm aumentando. Vários mecanismos de desenvolvimento de resistência cruzada de *C. albicans* e *C. glabrata* a diferentes azóis durante o tratamento com um único azol vem sendo descrito (SCULLY, 2004; REDDING et al., 2003; DAHIYA et al., 2003; YAGIELA et al., 2000).

2.5.1.1 Cetoconazol

O cetoconazol é o primeiro antifúngico a ser aprovado para tratamento de micoses sistêmicas profundas (YAGIELA et al., 2000). É efetivo contra um grande espectro de fungos e leveduras, incluindo a *Candida*. Mas, ao contrário de outros azóis, como o miconazol, não tem atividade antibacteriana (ELLEPOLA e SAMARANAYAKE, 2000). Pode ser usado topicamente em forma de creme para tratamento de queilite angular. É usualmente prescrito sistemicamente de 200 a 400 mg/dia, dividido em duas doses. Deve ser oferecido com alimento, visto que o ácido do suco gástrico é essencial para sua dissolução. É pouco absorvido em estômago vazio de pacientes HIV positivo/AIDS porque ocorre atrofia estomacal, com redução da produção de suco gástrico. Pode ocorrer redução da absorção da medicação também em função do uso de antiácidos e anti-histamínicos H₂. Dentre os efeitos adversos, incluem-se: náuseas, rashes cutâneos, dor abdominal, prurido e, mais especialmente, lesões hepáticas. O controle da função hepática de pacientes em uso de cetoconazol por vários dias é essencial. O cetoconazol bloqueia a síntese de hormônios esteroides e reduz os níveis de testosterona, podendo levar ao desenvolvimento de ginecomastia. A interação medicamentosa com o cetoconazol pode levar ao aumento de atividade dos anticoagulantes, ciclosporinas e midazolam. As concentrações plasmáticas máximas após administração oral são alcançadas em uma a duas horas. Apresenta boa concentração nos compartimentos corporais, à exceção do sistema nervoso central (SNC) (SCULLY, 2004; YAGIELA et al., 2000; ELLEPOLA e SAMARANAYAKE, 2000).

2.5.1.2 Fluconazol

Assim como os outros azóis, o fluconazol atua inibindo a produção de ergosterol, o qual é essencial à formação da parede celular. Mas esse fármaco possui baixa afinidade ao citocromo p450, o que explica sua baixa toxicidade. O fluconazol é ativo contra a *C. albicans*. No entanto pode haver resistência e baixa atividade contra algumas cepas de *Candidas* que não a *C. albicans*. Tende a ser ativa contra a *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*, mas possui baixa atividade contra a *C. glabrata* e é inativa contra a *C. krusei*. (SCULLY, 2004).

O fluconazol é bem absorvido no intestino em aproximadamente duas horas, mesmo sem a presença do suco gástrico. Possui eliminação predominantemente renal com meia-vida de aproximadamente 30 horas. É bem tolerado, e apresenta baixa toxicidade nas doses habituais. Há disponibilidade de fluconazol em suspensão oral para bochechos (YAGIELA et al., 2000).

KOC e AKTAS (2003) relatam que os pacientes submetidos a radioterapia em região de cabeça e pescoço têm o risco aumentado de desenvolver candidose, sendo o tratamento com fluconazol bem efetivo para infecção local e infecção sistêmica causada por *Candida*, *Cryptococci* e outras leveduras.

LEFEBVRE e DOMENGE (2002) descrevem que as alternativas terapêuticas para candidose de orofaringe em pacientes submetidos a radioterapia devem ter ação local. Por isso, agentes tópicos à base de nistatina e anfotericina B foram mantidos por muitos anos. Com o passar dos anos, 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.

2.6 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). É uma substância natural não tóxica coletada por abelhas *Apis mellifera* de várias espécies de plantas. Tem sido usada na medicina popular através dos séculos (BANKOVA, 2005b; CASTALDO e CAPASSO, 2002). Caracteristicamente, 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). Tem 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 deste material resinoso (FERNANDES et al., 2007). A amplitude das atividades farmacológicas da própolis é maior em regiões tropicais do planeta e menor em regiões temperadas, refletindo a diversidade vegetal destas regiões.

Em regiões tropicais, a diversidade vegetal é muito superior à diversidade observada nas regiões temperadas (MENEZES, 2005).

A coloração da própolis diversifica do verde amarelado ao marrom escuro, dependendo do local – savana, florestas tropicais, deserto, regiões litorâneas e montanhosas – onde é produzida. Sua qualidade varia de acordo com a flora local, a região, a época de coleta e as espécies de abelhas que elaboram a própolis (BANKOVA et al., 1998, BANKOVA, 2005b, MARCUCCI et al., 2000).

A própolis utilizada pelas abelhas para proteger a colmeia contra a entrada de micro-organismos, fungos e bactérias; como material de construção, para unir favos, vedar frestas e, assim, manter a temperatura no interior da colmeia; utilizada também para forrar os favos para a deposição de ovos pela rainha e 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 na colmeia (BURDOCK, 1998; MARCUCCI, 1995; SALATINO et al., 2005; CASTALDO e CAPASSO, 2002).

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 dentífrícios e os cremes para pele (SIMÕES et al., 2008). Está disponível na forma de cápsulas, extrato (hidroalcoólico 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). É largamente empregada na medicina popular (CASTALDO e CAPASSO, 2002), principalmente em comunidades com condições inadequadas de saúde pública, e tem sido estudada em sequência para descobrir mais efetividade e menos compostos tóxicos (AMARAL et al., 2006; MELLO et al., 2006).

2.6.1 Histórico

A própolis é um remédio natural, que tem sido empregado extensivamente desde tempos antigos. Egípcios conheceram muito bem suas propriedades antiputrefativas e a utilizaram para embalsamar cadáveres (SFORCIN, 2007; CASTALDO e CAPASSO, 2002). Foi reconhecida por suas propriedades medicinais por físicos gregos e romanos, como Aristóteles, Dioscorides, Plínio e Galeno. Foi empregada como antisséptico e cicatrizante no tratamento de feridas e como desinfetante bucal. Esses usos foram perpetuados na Idade Média e entre físicos árabes (CASTALDO e CAPASSO, 2002). Também foi muito utilizada, na forma de pomadas e bálsamos, no tratamento de ferimentos de soldados em batalhas, devido ao seu efeito cicatrizante. Essa propriedade curativa, conhecida como “Bálsamo de Gileade”, é também referida na Bíblia Sagrada (PARK et al., 1999).

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

Nas décadas de 1980 e 1990, um grande número de publicações proliferou no mundo inteiro. O Japão sobressaiu em quantidade 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 e 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. Os resultados foram extremamente positivos em modelo animal para lesões ulceradas, na cavidade oral, induzidas quimicamente (GRÉGIO et al., 2005). Assim, este produto natural revelou-se de interesse para o tratamento das doenças bucais (MANARA et al., 1999).

Internacionalmente, a primeira licença comercial foi registrada na Romênia em 1965 e um total de 239 licenças comerciais foi confirmado em todo o período analisado no mundo. Na década de 1980 elas foram predominantes na ex-URSS e países satélites. Atualmente, 43% das licenças comerciais são de origem japonesa. Dessas licenças,

6,2% correspondem a produtos para tratamento dental. No Japão, a produtividade científica relatada para a própolis aumentou 660% entre as décadas de 1980 e 1990 (PEÑA, 2008).

O interesse global em pesquisa sobre a própolis tem aumentado consideravelmente. Estando relacionado a 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).

Outro estímulo para pesquisas sobre a própolis é o alto valor agregado no mercado internacional, principalmente no Japão, onde um frasco do extrato etanólico é vendido a um preço dez vezes mais alto do que no Brasil. O Brasil é considerado o terceiro maior produtor de própolis do mundo, ficando atrás somente da Rússia e China. Apesar de o País produzir de 10% a 15% da produção mundial, atende cerca de 80% da demanda japonesa. O interesse dos japoneses pela própolis brasileira é devido a suas propriedades terapêuticas e as 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 para esclarecerem as características medicinais atribuídas à própolis (BANSKOTA et al., 2001; PEREIRA et al., 2002).

2.6.2 Classificação

A própolis brasileira foi classificada em 12 tipos, de acordo com as propriedades físico-químicas e relatos da localização geográfica. Entretanto, apenas foram identificados três tipos botânicos. A principal origem botânica dos tipos Sul, Nordeste e Sudeste da própolis brasileira tem sido relatada como resinas de *Populus sp.*, *Hyptis divaricata* e *Baccharis dracunculifolia*, respectivamente. A própolis brasileira é bastante diversa em sua composição química, devido à rica biodiversidade do Brasil. Precisa ser investigada como uma origem de novas substâncias bioativas, tais como derivados de ácido cinâmico, principalmente artepilin C, flavonoides e outras com propriedades farmacológica ou funcional (SILVA et al., 2008).

Após a classificação das própolis, em doze grupos distintos, foram realizados os testes de atividades fisiológicas. Verificou-se 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 seguido 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%), 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, 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. Observou-se que as amostras classificadas nos grupos 6 e 7 apresentaram alta atividade citotóxica contra diferentes células tumorais malignas e 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, a partir do emprego da 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 com base na investigação de centenas de amostras, foram estabelecidas metodologias de análise química de própolis brasileiras para um controle de qualidade. Com apoio na técnica de CLAE e na quantificação dos compostos identificados por ela, estabeleceu-se uma tipificação para a própolis brasileira, baseando-se na presença de marcadores. A principal característica desta tipificação é que possibilita a agilidade do mercado deste produto apícola, desde o campo até à indústria farmacêutica e cosmética, permitindo que estas utilizem a tipificação para a confecção dos seus medicamentos e cosméticos, com controle de qualidade estabelecido, já que todos estes marcadores foram separados nos tipos por faixas de concentração. Isto é, a classificação é quantitativa. 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).

Na região Sudeste do Brasil, existe 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 do mar, região de mangues, e costas de 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 comparativamente as amostras de exsudatos 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).

2.6.3 Composição química

Mais de 300 componentes químicos tem sido descritos em própolis de diversas origens (PEÑA, 2008). Entre os tipos de substâncias químicas encontradas 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% de resinas vegetais, 30% de cera de abelha, 10% de óleos essenciais, 5% de pólen e 5% de detritos de madeira e terra (SFORCIN, 2007; MENEZES, 2005; BURDOCK, 1998). Estes valores se referem à espécie *Apis mellifera* L., cuja própolis é a mais estudada entre as abelhas (MENEZES, 2005). A própolis é composta também de vários ácidos orgânicos, com quantidade considerável de substâncias minerais, entre as quais manganês, zinco, cálcio,

fósforo, cobre, etc., vitaminas B1, B2, B6, C e E, e ácidos: nicotínico, pantotênico e aminoácidos já comprovados (BANKOVA et al., 2000; BURDOCK, 1998; MARCUCCI, 1995; MARCUCCI et al., 2000).

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 (AHN et al., 2007; FISCHER et al., 2007). Contudo, 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, ésteres hidrocarboidratos, éter, ácidos graxos, cetonas, 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 éster fenetílico do ácido cafeico (CAPE) são compostos fenólicos que possuem a capacidade 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 serem os componentes mais estudados da própolis, os flavonoides não são os únicos responsáveis pelas propriedades farmacológicas. Diversos outros componentes têm sido relacionados com as propriedades medicinais da própolis (AWALE et al., 2005).

A própolis da Europa e da China contém níveis elevados de flavonoides e ésteres de ácidos fenólicos. Flavonoides estão presentes somente em pequenas quantidades na própolis brasileira. Os principais componentes da própolis de origem brasileira são terpenoides e prenilatados derivados de ácidos p -coumarínicos (AHN et al., 2007).

O perfil químico da própolis popular pode ser caracterizado por três parâmetros: flavona total e conteúdo de flavonol; flavonona total e conteúdo de dihydroflavonol; e conteúdo de fenólicos totais (BANKOVA, 2005a).

Os primeiros trabalhos de identificação dos elementos ativos da própolis foram realizados por Ditrich e Kustenmacher em 1911. Neste estudo, foram identificados a vanilina, o ácido e o álcool cinâmico. No início da década de 1970, Popravko conseguiu isolar e identificar onze elementos, considerando os mais importantes os de tipo flavonoides, especialmente flavonas, flavonóis e flavononas, assim como terpenos, alfa aceto-butilenol e isovanilina. Nessa mesma época, Cizmarik e Matel identificaram os ácidos aromáticos não saturados, como os ácidos cafeico e ferúrico. Na mesma década, Kadakov e colaboradores relataram a presença de treze aminoácidos presentes em amostras de própolis (VERONESE, 2008).

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 a atividade biológica da própolis (KUJUMGIEV et al., 1999; MENEZES, 2005). 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, em 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).

2.6.4 Propriedades terapêuticas da própolis

Atualmente, sabe-se que a própolis exibe diversas atividades biológicas, como antimicrobiano, anti-inflamatório, anestésico e citostático (BANKOVA, 2005b, PAROLIA et al., 2010). Há relatos da capacidade de cicatrização dos produtos da abelha, tais como a geléia real, própolis e mel (VIUDA-MARTOS et al., 2008; RASHAD et al., 2009; KHANAL et al., 2010).

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

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

2.6.4.1 Atividade anti-inflamatória

A atividade anti-inflamatória observada na própolis parece ser devida à presença de flavonoides, especialmente a galangina. Este 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 aracdônico 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 e ativar a glândula timo, auxiliando o sistema imune pela promoção da atividade fagocítica e estimulando a imunidade celular (LUSTOSA et al., 2008). Também, exibiu efeitos anti-inflamatórios contra os modelos de inflamação agudo e crônico (formaldeído e artrite adjuvante-induzida, carragenina e PGE₂, 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).

2.6.4.2 Atividade antibacteriana

Estudos prévios mostraram que extratos de própolis inibiram o crescimento de estreptococos do grupo mutans *in vitro* (MARCUCCI, 1995; PARK et al., 1998a; BOYANOVA et al., 2006; PAULA et al., 2006, SANTOS et. al, 2007; VIUDAMARTOS et al., 2008). Esses micro-organismos, principalmente *Streptococcus mutans*, estão relacionados, etiologicamente, com a cárie dental em animais e em humanos.

A própolis mostrou-se eficiente antimicrobiano nas proporções de 30% e 15% 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* (SANTOS et al., 2002), que é a principal microbiota envolvida na doença periodontal relacionada à placa dental.

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 se tem dados que respondam o porquê desta menor atividade dos extratos de própolis contra bactérias Gram-negativas. Estas 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 devido a flavonoides, ácidos aromáticos e ésteres presente em resinas. Galangina, pinocebrina e pinostrobrina têm sido conhecidas como os agentes flavonoides mais efetivos contra bactérias. O ácido ferúlico e o 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 e 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 a benzilpenicilina, tetraciclina e eritromicina. Estes e outros autores concluem que a própolis possui ação sinérgica relevante, podendo se constituir em alternativa terapêutica para a resistência microbiana, porém dependente de sua composição (LUSTOSA et al., 2008).

2.6.4.3- 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, própolis tem sido recomendada para o uso como remédios caseiros para o tratamento de candidíase oral, estomatite por dentadura e lesões de pele por numerosos livros e artigos na imprensa popular. Embora alguns estudos tenham focado em mostrar a atividade antifúngica de extrato de própolis, poucos têm demonstrado seus efeitos na morfologia e estrutura da *C. albicans* (MELLO et al., 2006; PAROLIA et al., 2010).

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

SANTOS et al. (2005) relatam a 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.

Em um estudo piloto, SANTOS et al., (2008) usaram um 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. Em ambos os 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 de a própolis ser um produto natural, com poucos efeitos colaterais.

2.6.4.4 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 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 β -mercapto-etanol (CASTALDO e CAPASSO, 2002).

2.6.4.5 Atividade anestésica

Em experimento para condução anestésica em sapos, em que foi utilizada uma solução de 0,01% de própolis, verificou-se que é quatro vezes mais efetiva que 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 outro estudo, 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, sejam utilizados pelo menos 40 g de própolis em 100 ml de álcool 70%. Foi verificado que esta solução é de três a cinco vezes mais eficazes que a cocaína como anestésico (CASTALDO e CAPASSO, 2002; MANARA et al., 1999).

2.6.4.6 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 na 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, têm sido estudada *in vitro* (MARCUCCI, 1995).

2.6.4.7 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, sendo que alguns componentes responsáveis foram isolados (SFORCIN, 2007).

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. Seu potencial anticarcinogênico e antimutagênico é promissor, mas os mecanismos envolvidos na quimioprevenção por própolis ainda são obscuros (SFORCIN e BANKOVA, 2011).

2.6.4.8 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 têm mostrado 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 a CAPE tem ambos os efeitos inibitórios na transcrição de fatores NF-K β e NFAT. Como consequência, a 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 deste componente natural (SFORCIN, 2007).

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

2.6.5 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 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 em pequenas doses. Portanto, efeitos adversos são comuns em doses acima de 15g/dia. Os efeitos adversos muito comumente experimentados são: reações alérgicas e 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).

2.6.6 Padronização

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

Postulou-se que própolis diferentes podem apresentar diversas propriedades químicas e farmacológicas. Portanto, a padronização da própolis é necessária (PEÑA, 2008). A maior parte dos abundantes estudos químicos da própolis compreende aqueles seguintes à própolis composta de *Populus* Européia. 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 sido recentemente testado para determinar os padrões e o conteúdo de componentes polifenólicos da própolis. A ressonância magnética nuclear é um dos melhores métodos de detecção, pois identifica componentes sensíveis ou insensíveis à luz ultravioleta. Adicionalmente, métodos quimiométricos têm se tornado os mais comuns na literatura. É possível que esses métodos possam ser usados para detectar adulterações. Portanto, os métodos usados para a extração de componentes da própolis requerem adequada padronização (PEÑA, 2008).

2.7 Gel mucoadesivo

2.7.1 Polímero mucoadesivos usados na cavidade oral

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

2.7.1.1 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 sua capacidade de penetração na mucosa. Deve possuir peso molecular entre 10^4 e 4×10^6 Daltons. Moléculas de peso molecular muito alto terão dificuldade para hidratação e aquelas de peso molecular muito baixo irão se dissolver mais rapidamente (SALAMAT-MILLER et al., 2000; LEE et al., 2000; SMART, 2005).

2.7.1.2 Classificação

Geralmente, os polímeros adesivos são classificados em: sintéticos e naturais: solúveis ou não solúveis em água e polímeros; com ou sem carga. Entre os naturais, observa-se o quitosân e entre os sintéticos, citam-se como exemplo os

derivados do polimetilmetacrilato. A hidroxipropilcelulose é um exemplo de polímero bioadesivo sem carga (SALAMAT-MILLER et al., 2007).

2.7.1.3 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). Estes novos polímeros, a exceção dos polímeros tiolizados, são capazes de aderir diretamente à superfície da célula do que preferencialmente ao muco. O autor os separa nos seguintes grupos:

- a) Polímeros mucoadesivos tiolado – promovem uma ligação covalente forte com as glicoproteínas da mucina.
- b) Polímeros bioadesivos lecitino-mediados alvo específico – apresentam 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 melhor penetração – alguns polímeros bioadesivos têm atuado como inibidor de enzimas. Isso é particularmente importante nas formulações usadas para liberação de medicamentos em que as ações de enzimas específicas podem alterar a terapêutica proposta pela diminuição da concentração das drogas.

2.7.2 Formulações mucoadesivas para a cavidade oral

Para estabelecer uma formulação mucoadesiva para a cavidade oral devem-se observar alguns aspectos importantes:

a) Aspectos fisiológicos

O constante fluxo salivar e a mobilidade dos tecidos envolvidos desafiam a liberação de medicamentos na cavidade oral. 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 à saliva presente (LEE et al., 2000; SALAMAT-MILLER et al., 2005; PERIOLI et al., 2008).

b) Aspectos patológicos

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

c) Apresentações mucoadesivas para a cavidade bucal

- Gel – formas semi-sólidas como os géis tem 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 eficácia e aceitação por parte do paciente.
- Filme – 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).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Evidenciar, preliminarmente, a eficácia de um gel contendo própolis na prevenção e no tratamento da mucosite e da candidose bucal em pacientes submetidos a radioterapia em região da cabeça e pescoço.

3.2 Objetivos específicos

- Evidenciar o perfil dos pacientes atendidos no projeto de extensão Atendimento de Suporte ao Paciente Oncológico de Cabeça e Pescoço, da FO/UFMG;
- Verificar a frequência da candidose e da mucosite bucais em pacientes portadores de neoplasias malignas na região de cabeça e pescoço sob o efeito da radioterapia durante o uso do gel de própolis;
- Coletar e identificar as espécies de *Candida* spp. em pacientes portadores de neoplasias malignas na região da cabeça e pescoço antes e após o uso de gel contendo própolis;
- Avaliar a presença de reações adversas ou diferenciadas nos tecidos moles e duros da cavidade bucal dos pacientes portadores de neoplasias malignas na região da cabeça e pescoço após o uso de gel contendo própolis;
- Avaliar a percepção do paciente portador de neoplasia maligna na região da cabeça e pescoço com relação ao uso do gel de própolis durante o período de radioterapia.

4. METODOLOGIA

Esta pesquisa caracteriza-se como um estudo fase II, com duração de média de 12 semanas de acompanhamento dos pacientes. Foi conduzida na Faculdade de Odontologia da UFMG, no período de setembro/2010 a março/2011.

O estudo fase II tem por objetivo avaliar a eficácia de um novo medicamento ou terapia para determinar se há provas suficientes de um benefício para justificar uma análise mais profunda em um estudo maior. Estudos desta fase com resultados positivos possibilitam passar para o estudo de fase III, em que ensaios aleatórios e controlados em grupos maiores de pacientes serão realizados para comparar a nova terapêutica a uma já existente. Grande parte dos estudos fase II são concebidos para ser realizados em um único braço, ou seja, sem grupo controle (JUNG, 2008; SAMBUCINI, 2010).

4.1 Gel contendo própolis

O gel utilizado neste trabalho (gel contendo própolis) foi manipulado pela PharmaNéctar® (Belo Horizonte), segundo as normas exigidas pela ANVISA (Brasil, 2000) e as exigências de certificações internacionais de padronização ISO 9001 e certificação de qualidade no processo de produção GMP Internacionais (Fig. 1). A própolis (Fig. 2) utilizada na manipulação do gel contendo própolis é padronizada, e seus principais marcadores químicos foram identificados por meio de cromatografia líquida de alta performance e de fase reversa (HPLC) e são mostrados na Tabela 1.

A composição final oferecida aos pacientes foi: extrato de própolis a 5% (*Baccharis dracunculifolia*), mentol, stévia, água purificada, polisorbato 20, propilenoglicol e hidroximetilpropil celulose (Fig. 3).



Figura 1: Embalagem do gel de própolis



Figura 2: Própolis verde bruta

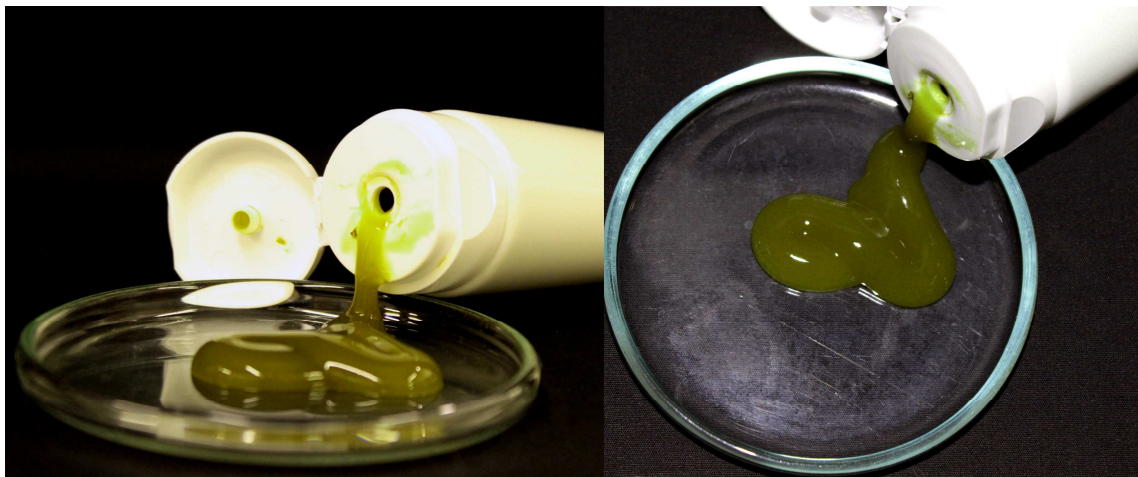


Figura 3: Composição final do gel contendo própolis

Tabela 1

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	Artepilin C (3,5-diprenil-4-ácido hidroxicinâmico)	mg/g	82.96

Fonte: PHARMANECTAR, 2007 (adaptado)

4.2 Universo e amostra

O universo deste estudo constituiu-se de adultos, homens e mulheres, originados do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC/UFMG), da Fundação Benjamim Guimarães (Hospital da Baleia) e do Serviço de Radioterapia dos hospitais Felício Rocho e Regional de Betim encaminhados para atendimento 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).

Projeto de pesquisa aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP/UFMG) sob o número 0249.0.203.000-10, em 22 de setembro de 2010 (Anexo 7).

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 em região de cabeça e pescoço histologicamente confirmado;
- II. Tratamento oncológico que incluía radioterapia em região de cabeça e pescoço associada ou não a quimioterapia;
- III. Estar disponível no prazo de duração do estudo;
- IV. Concordar e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

4.2.2 Critérios de exclusão

- I. Hipersensibilidade confirmada a própolis;
- II. Uso de terapia antifúngica até duas semanas antes do início do estudo.

A seleção dos participantes se deu por conveniência, condicionada, sobretudo, à disponibilidade de participar do estudo, no período de radioterapia (KAZEMIAN et al., 2009).

4.2.3 Desenho do estudo

Estudo clínico exploratório da eficácia do gel contendo própolis na prevenção/tratamento da mucosite/candidose nos pacientes irradiados.

Foram selecionados os pacientes encaminhados ao projeto de extensão “Atendimento de Suporte ao Paciente Oncológico com Tumor de Cabeça e Pescoço”, da Faculdade de Odontologia da UFMG.

Os pacientes selecionados tiveram a indicação de tratamento com radioterapia na região de cabeça e pescoço, concomitante ou não à quimioterapia, e que possuíam a disponibilidade para usar o gel contendo própolis 24 horas antes da primeira sessão de radioterapia e durante todo o período do tratamento radioterápico.

Aos pacientes selecionados foi administrado, no primeiro dia da radioterapia, o gel de própolis com posologia de 3,0g de oito em oito horas (6h, 14h, 22h). O uso do gel pelos pacientes tinha início 24 horas antes do primeiro dia da sessão de radioterapia, permanecendo esta administração por mais duas semanas após a última sessão de radioterapia. Todos os pacientes foram avaliados a cada sete dias e as alterações eram anotadas em prontuário próprio (anexo 1). A avaliação do grau de mucosite foi feita com base na escala da WHO (World Health Organization) – (Anexo 2).

4.2.4 Coleta e identificação de espécies de *Candida spp*

De cada paciente foi coletada saliva através de bochecho com 10 mL de soro fisiológico estéril. Em seguida, a saliva foi infundida em meio de cultura caldo Sabouraud dextrosado contendo 5% de cloranfenicol (Difco-USA) para isolamento de *Candida spp*. Posteriormente, o meio foi semeado em placas de Petri contendo meio de cultura ágar Sabouraud dextrosado (Difco-USA) e, em seguida, foi incubada a 37°C, durante 24-48 horas em ambiente de aerobiose. Após o crescimento, amostras aleatórias das unidades formadoras de colônias (UFC) foram identificadas pelo método bioquímico da fermentação de açúcares, utilizando-se kits Candifast® (International Microbio- França) (MARTINS et al., 2002; JHAM et al., 2007). O kit Candifast® também serviu para se processar o teste de susceptibilidade a antifúngicos (Fig. 4 e Fig. 5).



Figura 4: Kit Candifast para identificação de *Candida* sp.



Figura 5: Apresentação do Candifast usado para identificação das cepas de *Candida* e teste de sensibilidade aos antifúngicos.

4.2.5 Exame inicial ou exame pré-radioterapia

Todos os participantes selecionados passaram por um exame inicial (*baseline*), utilizando-se de 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 (Anexo 1 e Anexo 3). Este exame foi realizado por um único examinador, treinado *in vivo*, e por meio de fotos, para otimizar a consistência do exame.

Inicialmente, foram coletados dados de identificação e anamnese, seguindo-se ao exame objetivo geral e intrabucal. Completando as anotações, os participantes responderam a um questionário sobre os hábitos e o comportamento de vida, adaptado de LORENTZ et al. (2007). Completado o exame inicial, os pacientes dentados foram submetidos a profilaxia da cavidade bucal, incluindo a remoção completa de placa e depósitos de cálculos, supra e subgingival. A adequação do meio bucal seguiu com os tratamentos necessários, como a remoção dos dentes comprometidos, tratamento periodontal e endodôntico dos elementos dentais possíveis de serem mantidos, seguido

de restaurações para estabilização da doença cárie, bem como o fechamento de cavidades. O tratamento reabilitador nestes pacientes foi realizado somente após a finalização do tratamento oncológico e a liberação dos oncologistas. Em seguida, os participantes receberam as orientações para a participação no estudo, incluindo texto impresso (Anexo 4).

Cada paciente recebeu o gel contendo própolis e um formulário de frequência de uso do gel (Anexo 5) após a adequação da saúde bucal antes de serem submetidos à radioterapia. Os participantes foram orientados a fazer o uso do gel colocando o equivalente a 3,0g (uma colher de sobremesa), três vezes ao dia, após a higienização bucal pela manhã, tarde e noite. Os pacientes foram orientados a não utilizar qualquer outro tipo de gel ou enxaguante bucal durante a realização do estudo.

Cada frasco do gel contendo própolis utilizado no estudo continha 90g do produto, sendo a sua duração de no máximo dez dias, com consumo total de cinco frascos por paciente. A cada distribuição de novo frasco de gel, o paciente devolvia o frasco já usado e o formulário de frequência preenchido, para a mensuração da aderência. Os participantes foram estimulados a preencherem este formulário o mais corretamente possível, tendo toda a liberdade para informar ao pesquisador quais os períodos em que não utilizaram o gel.

4.2.6 Exames de avaliação durante a radioterapia

Os participantes foram avaliados semanalmente durante todo o período de radioterapia. Estas avaliações foram feitas pelo mesmo examinador e utilizando os mesmos critérios iniciais. Foram considerados nestes exames: exame intrabucal, alterações dos tecidos moles e coleta de dados para presença ou ausência de mucosite, e para presença ou ausência de candidose (Anexo 6, Fig. 6 e Fig. 7). Durante a última sessão de avaliação do uso do gel contendo própolis, cada paciente respondeu a um questionário de percepção e adesão ao tratamento, bem como à avaliação do protocolo de uso do produto (Anexo 1).



Figura 6 – Avaliação clínica do paciente com tumor localizado em língua durante a quarta semana de radioterapia, mostrando a ausência de candidose e a presença de mucosite grau I. (A) avaliação da região do tumor; (B) avaliação mucosa jugal esquerda; (C) avaliação do palato; (D) avaliação mucosa jugal direita.

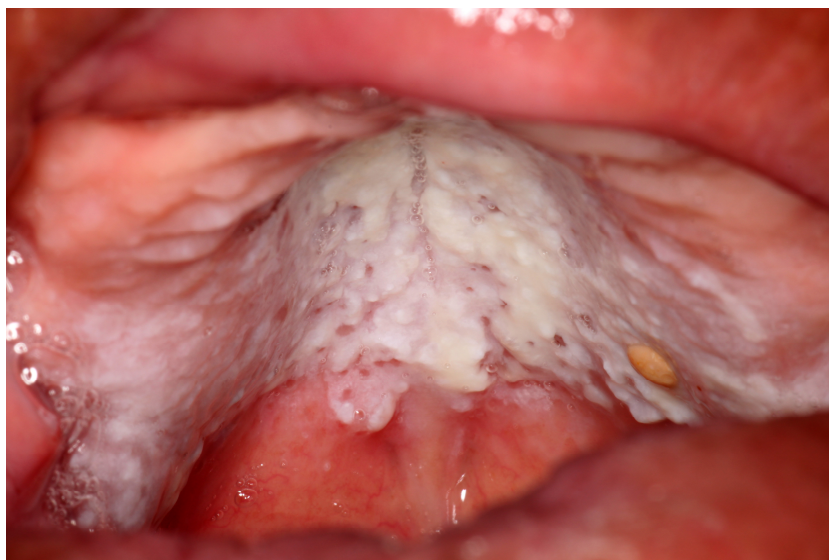


Figura 7 – Candidose pseudomembranosa de paciente em primeira consulta, para tratamento com gel contendo própolis.

4.3 Análise estatística

A análise de segmentação foi utilizada para dividir a amostra em dois grupos com perfil de tratamento distinto. Esta análise é uma ferramenta estatística cujo objetivo principal é alocar os casos mais similares no mesmo cluster, baseado nas características em que os dados foram medidos. Quando o agrupamento dos dados é bem sucedido, os indivíduos pertencentes ao mesmo grupo são semelhantes entre si, tornando os grupos homogêneos internamente e com alta heterogeneidade externa (HAIR et al., 2009).

Apesar de o método hierárquico ser o mais apropriado para análises com reduzido número de casos, para este estudo optou-se pelo método Two Step, por oferecer a possibilidade de manipular as variáveis contínuas e categóricas. Neste método, as variáveis quantitativas com as unidades de escala diferentes e variáveis em escala nominal podem ser analisadas simultaneamente e o número de cluster formado é feito automaticamente (CHIU et al., 2001). Neste estudo, o tempo de radioterapia e a dose total de radioterapia foram selecionados pelo programa para serem o centroide dos clusters.

As variáveis utilizadas para formar os clusters foram: tempo de radioterapia (em dias), dose total de radioterapia, localização do tumor (laringe, cavidade bucal) realizou tratamento quimioterápico (sim, não) e modalidade de uso da própolis (prevenção, tratamento). O banco de dados e todas as análises foram realizadas pelo *Software Package for Social Sciences for Windows* (SPSS), versão 17.0. As diferenças entre os clusters formados foram avaliadas pelo Teste de Bonferroni ajustado e pelo Teste Exato, de Fisher, com nível de significância de 5%.

5. RESULTADOS

5.1 UNIVERSO E AMOSTRA

Para este trabalho, foi realizada uma amostra por conveniência, respeitando os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos além da disponibilidade do paciente em participar da pesquisa.

No período de setembro de 2010 a março de 2011, foram atendidos 33 pacientes, sendo 27 (81,8%) do sexo masculino e 6 (18,2%) do sexo feminino, com idade que variou de 38 a 92 anos, com média de 57,36 anos ($\pm 11,20$).

A Figura 8 mostra, em forma de diagrama, a distribuição e o fluxo de pacientes para a obtenção dos dados deste trabalho.

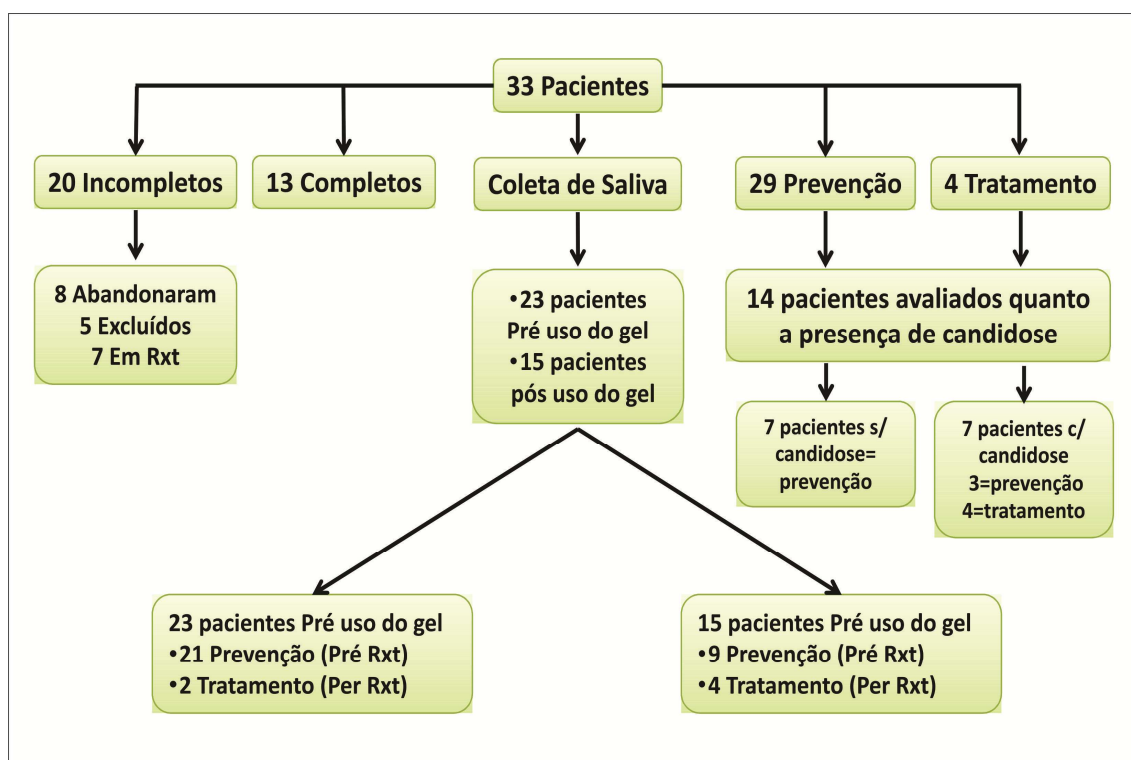


Figura 08 – Diagrama do estudo usando gel contendo própolis para prevenção da mucosite e candidose

Fonte: Dados da pesquisa

Em relação à cor da pele, foi observada uma ocorrência maior para os pacientes leucodermas, 19 (57,6%). Já os feodermas e melanodermas estão distribuídos igualmente, com 7 (21,2%) pacientes cada um.

O estado civil dos pacientes foi distribuído de acordo com sua situação declarada no momento da anamnese. Os casados foram os mais presentes, com 18 (54,5%) pacientes.

Foi anotado, com base no perfil dos pacientes atendidos, a ocupação relatada, sendo os aposentados a maioria, com 9 (27,3%), seguidos dos trabalhadores da produção de bens de serviços de reparação e manutenção, com 6 (18,2%) pacientes, e 5 (15,2%) são trabalhadores de serviços administrativos (Tab. 2).

Tabela 2
Distribuição dos pacientes do grupo de estudo pela ocupação profissional – de acordo com a tabela de ocupações do Ministério do Trabalho.

Ocupação profissional	Número de pacientes
Técnico de nível médio	3 (9,1%)
Trabalhador de serviços administrativos	5 (15,2%)
Vendedores	2 (6,1%)
Trabalhador Agrícola	2 (6,1%)
Trabalhador da produção de bens de serviços de reparação e manutenção	6 (18,2%)
Dona de casa	4 (12,1%)
Aposentado	9 (27,3%)
Área da saúde	1 (3,0%)
Desempregado	1 (3,0%)
Total	33 (100,0%)

Fonte: Dados da Pesquisa

5.2 Hábitos nocivos, tumor e tratamento oncológico.

5.2.1 Hábitos nocivos

O maior número de pacientes deste estudo foi de ex-fumantes, totalizando 23 (69,7%); 4 (12,1%) nunca fumaram; 5 (15,2%) permanecem consumindo o tabaco em forma de cigarro com filtro; e 1 não se dispôs a responder este questionamento.

Os pacientes fumantes consumiram cigarros por períodos longos, com média de 30,06 anos ($\pm 11,21$) previamente ao aparecimento da lesão neoplásica (Tab. 3).

Tabela 3
Distribuição dos pacientes do grupo de estudo em função do tempo de consumo de tabaco previamente ao aparecimento do tumor.

Tempo/anos	Número de pacientes (%)
15 a 35	16 (48,5%)
36 a 45	6 (18,2%)
46 a 60	5 (15,1%)
Total	27(81,8%)

Fonte: Dados da Pesquisa

Em relação ao consumo de bebidas alcoólicas, 29 (87,9%) dos 33 pacientes responderam a esta pergunta. Destes, 17 (58,6%) relataram ter consumido bebida alcoólica, mas no momento não mais; 8 (24,2%) ainda consomem; e 4 (12,1%) não consomem regularmente bebida alcoólica.

5.2.2 Tumor

Durante a consulta inicial procurou-se identificar a principal lesão presente, anotando-se sua localização e tipo histológico já identificado.

Os tumores de cabeça e pescoço podem ocorrer em diversos sítios. Na amostra obtida, observou-se a presença de 11 (33,3%) casos em língua, em faringe, orofaringe e nasofaringe, foram atendidos 11 (33,3%) casos; os tumores em laringe totalizaram 6 (18,2%) casos; 4 (12,1%) casos em cavidade oral; e 1 (3,0%) caso localizado em pele próximo a cavidade bucal.

O carcinoma de células escamosas (CCE) foi identificado em 31 (93,9%) pacientes; 1 (3,0%) com linfoma de células Natural Killer (NK); e 1 (3,0%) com carcinoma basocelular.

O estadiamento da doença foi possível em 19 (57,6%) dos 33 pacientes, sendo o estágio T4N0M0 com o maior número de pacientes, 7 (36,8%) no total.

5.2.3 Tratamento oncológico

O tratamento para as neoplasias de cabeça e pescoço variou de acordo com a lesão e seu estadiamento. Os pacientes submetidos a Rxt e Qt totalizaram 10 (30,3%); os que se submeteram a cirurgia associada a Rxt, 13 (39,4%); e aqueles tratados pela

cirurgia associada a Rxt e Qt, 9 (27,3%). Uma paciente (3,0%) teve seu tratamento oncológico cancelado.

Em apenas 15 (45,5%) pacientes obteve-se acesso ao relatório de radioterapia. Dentre estes, as doses de radiação variaram de 5000 cGys a 7020 cGys, media de 6296 cGys ($\pm 811,1$), com doses diárias de 180 cGys em 13 (86,7%) dos pacientes e 200 cGys em 2 (13,3%). O tempo médio de tratamento radioterápico foi de 54,38($\pm 7,02$) dias. O menor tempo de tratamento foi de 39 dias e 63 dias foi o tempo máximo de tratamento neste trabalho.

A Tabela 4 informa as características clínicas e demográficas, e o tratamento radioterápico realizado.

Tabela 4

Características clínicas, demográficas e tratamento radioterápico dos pacientes do grupo de estudo.

Variável	Categoria	n (%)
Idade	Média	57,36
	Intervalo	38-92
Gênero	Homem	27 (81,8%)
	Mulher	6 (18,2%)
Raça	Branços	19 (57,6%)
	Outros	14 (42,4%)
Consumo atual de cigarro	Fumante	5 (15,2%)
	Nunca fumou	4 (12,1%)
	Ex-fumante	23 (69,7%)
	Não declarou	1 (3,0%)
Localização do tumor	Língua	15 (45,5%)
	Faringe	11 (33,3%)
	Laringe	6 (18,2%)
	Pele	1 (3,0%)
Estadio clínico (TNM)	T2N0M0	1 (5,3%)
	T2N1M0	2 (10,5%)
	T3N2M0	2 (10,5%)
	T3N3M0	2 (10,5%)
	T4N0M0	7 (36,8%)
	T4N1M0	1 (5,3%)
	T4N2M0	3 (15,8%)
	T4N3M0	1 (5,3%)
Histologia	Carcinoma de células escamosas	31 (93,9%)
	Linfoma de células <i>Natural Killer</i>	1 (3,0%)
	Carcinoma basocelular	1 (3,0%)
Tratamento oncológico	Radioterapia e quimioterapia	10 (30,3%)
	Radioterapia e cirurgia	13 (39,4%)
	Radioterapia, quimioterapia e cirurgia	9 (27,3%)
	Tratamento cancelado	1 (3,0%)
Dose de radiação cGy	Média	6296
	Intervalo	5000-7020

Fonte: Dados da pesquisa

5.3 Protocolo de uso do gel contendo Própolis

5.3.1 Mucosite

Após o início do uso da própolis, os pacientes foram avaliados semanalmente quanto ao grau de mucosite e candidose. A Tabela 5 mostra os dados de todos os pacientes que participaram do estudo, os quais foram avaliados quanto ao grau de mucosite, distribuídos por semana. Estes dados são independentes da modalidade de uso da própolis.

Tabela 5

Graus de mucosite observado na cavidade bucal dos pacientes que participaram do estudo submetidos a radioterapia em câncer de cabeça e pescoço (distribuídos por semana de avaliação)

Período	Pacientes (%)				n
	Sem mucosite	Mucosite grau 1	Mucosite grau 2	Mucosite grau 3	
1ª semana	9 (27,3%)	-	1 (3,0%)	1 (3,0%)	11
2ª semana	10 (30,3%)	2 (6,1%)	2 (6,1%)	-	14
3ª semana	6 (18,2%)	2 (6,1%)	-	1 (3,0%)	9
4ª semana	9 (27,3%)	1 (3,0%)	2 (6,1%)	1 (3,0%)	13
5ª semana	8 (24,2%)	-	1 (3,0%)	1 (3,0%)	10
6ª semana	8 (24,2%)	-	-	-	8
7ª semana	5 (15,2%)	-	-	-	5
8ª semana	4 (12,1%)	1 (3,0%)	1 (3,0%)	-	6
9ª semana	1 (3,0%)	-	-	-	1

Fonte: Dados da pesquisa

5.3.2 *Candida* spp e candidose

Para a identificação das espécies de *Candida*, coletou-se a saliva de 23 (69,7%) pacientes antes da radioterapia e anteriormente ao uso do gel contendo própolis. Destes, 9 (39,1%) apresentaram *Candida* sp na saliva; em 14 (60,9%) não se identificou levedura. Dentre os 9 pacientes portadores de *Candida*, 8 (88,9%) portavam *C. albicans* e 1 (11,1%) portavam *C. kefyr*.

No universo total de 23 (69,7%) pacientes com amostra de material para cultivo de leveduras antes do uso do gel contendo própolis, observaram-se dois perfis de pacientes. O primeiro foi constituído de 21 (91,3%) pacientes pré-radioterapia e o segundo de 2 (8,7%) pacientes que já estavam em tratamento radioterápico. Dos

pacientes pré-radioterapia, 6 (28,7%) apresentaram *C. albicans* e 1 (4,7%) apresentou *C. kefyr*. Os 14 (66,6%) pacientes que não apresentaram *Candida* na saliva eram todos pré-irradiados. Para os dois pacientes que chegaram com candidose, em função do tratamento radioterápico, foi identificado *C. albicans* como causa da infecção (Tabela 6).

Tabela 6

Candida spp identificadas antes do uso de gel contendo própolis na saliva de pacientes portadores de neoplasias em região de cabeça e pescoço de acordo com os dois grupos de modalidade de uso – prevenção e tratamento.

Espécie de <i>Candida</i>	Antes do início do uso de gel contendo própolis (n = 23)	
	Prevenção (n = 21)	Tratamento (n = 2)
<i>C. albicans</i>	6 (28,7%)	2 (8,7%)
<i>C. kefyr</i>	1 (4,7%)	-
Não leveduras	14 (66,6%)	-

Fonte: Dados da pesquisa

Dos pacientes que fizeram uso do gel de própolis, obtiveram-se amostras de saliva de 15 (45,5%), sendo que 13 (85,7%) apresentaram cultura positiva para *Candida* sp. Não se identificou *Candida* na amostra de saliva de 2 (14,3%) pacientes. A variação de espécies de *Candida* observada nos pacientes que fizeram uso do gel contendo própolis foi maior se comparada ao número de espécies identificadas nos pacientes antes do uso do gel contendo própolis. Dessa forma, identificou-se *C. albicans* em 6 (46,2%) pacientes; *C. kefyr* foi observada em 3 (23,1%); e as espécies *C. tropicallis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* e *C. glabrata* foram cada uma delas identificadas em apenas 1 (7,7%) paciente (Tabela 7).

Tabela 7

Candida spp identificadas após o uso de gel contendo própolis na saliva de pacientes portadores de neoplasias em região de cabeça e pescoço submetidos a radioterapia.

Microrganismos	Nº de pacientes	Uso da Própolis	
		Prevenção	Tratamento
<i>C. albicans</i>	6 (46,2%)	4 (30,7%)	2 (15,4 %)
<i>C. tropicalis</i>	1 (7,7%)	1(7,7%)	0
<i>C. parapsilosis</i>	1 (7,7%)	1(7,7%)	0
<i>C. krusei</i>	1 (7,7%)	1(7,7%)	0
<i>C. glabrata</i>	1 (7,7%)	0	1(7,7%)
<i>C. kefyr</i>	3 (23,1%)	2(15,4%)	1(7,7%)
Total	13 (100,0%)	9 (69,2%)	4 (30,8%)

Fonte: Dados da pesquisa

Avaliou-se a efetividade dos antifúngicos mais usuais contra os microrganismos identificados obtidos de pacientes anteriormente ao uso da própolis. O antifúngico fluconazol não se mostrou efetivo para 7 (87,5%) das 8 cepas de *C. albicans* encontradas previamente ao uso da própolis, seguido do miconazol com 6 (75,0%), e da anfotericina B, com 2 (25,0%). Os antifúngicos nistatina, econazol e cetoconazol não foram efetivos para a inibição do crescimento de apenas uma cepa de *C. albicans* (12,5%). O crescimento de *C. kefyr* não foi inibido pelo fluconazol e pela anfotericina B, demonstrando não serem efetivos para a cepa identificada (Tab. 8).

Tabela 8

Número de Cepas de *Candida* resistentes a antifúngicos – Antes do gel contendo própolis.

Microorganismos	Antifúngicos					
	Flu	Mic	Anf B	Nis	Cet	Eco
<i>C. albicans</i> (n = 8)	7 (87,5%)	6 (75,0%)	2 (25,0%)	1(12,5%)	1(12,5%)	1(12,5%)
<i>C. kefyr</i> (n = 1)	1 (100,0%)	-	1(100,0%)	-	-	-

Legenda: Flu: Fluconazol; Mic: Miconazol; AnfB: Anfotericina B; Nis: Nistatina; Cet: Cetoconazol; Eco: Econazol.
Fonte: Dados da Pesquisa

Neste trabalho, *C. albicans* foi a espécie com um maior número de cepas resistentes aos antifúngicos testados com o Kit **Candifast**[®] após o uso do gel de

própolis pelos pacientes. O miconazol foi o antifúngico que exibiu menor efetividade contra a *C. albicans*, sendo que de 6 cepas identificadas este não inibiu o crescimento de 5 (83,3%), enquanto o fluconazol não inibiu o crescimento de 3(50,0%) destas amostras.

O fluconazol foi menos efetivo em inibir o crescimento de 8 (61,5%) das 13 cepas identificadas de *Candida* spp. *C. tropicalis* foi sensível a todos os antifúngicos testados (Tab. 9).

Tabela 9

Espécies de *Candida* resistentes a antifúngicos – Após o uso do Gel contendo Própolis.

Microrganismos	Antifúngicos				
	Fluc	Mic	Anf B	Nist	Flucit
<i>C. albicans</i> (n=6)	3 (50,0%)	5 (83,3%)	1(16,6%)	1(16,6%)	
<i>C. kefyr</i> (n=4)	2 (66,6%)		2 (66,6%)		
<i>C. Parapsilosis</i> (n=1)	1(100,0%)	1(100,0%)	1(100,0%)	1(100,0%)	
<i>C. Glabrata</i> (n=1)	1(100,0%)		1(100,0%)	1(100,0%)	1(100,0%)
<i>C. krusei</i> (n=1)	1(100,0%)				

Legenda: Flu: Fluconazol; Mic: Miconazol; AnfB: Anfotericina B; Nis: Nistatina; Flucit: Flucitosina.

Fonte: Dados da pesquisa

O número de pacientes com e sem candidose foi de 7 (50,0%) para cada grupo durante a radioterapia (n = 14). Dentre os 7 pacientes que não apresentaram candidose, todos eram do grupo que usaram o gel contendo própolis para a prevenção de mucosite e candidose. Dentre os 7 pacientes portadores de candidose 4 (57,1%) apresentaram quadro de candidose bucal generalizada – distribuída em vários pontos da cavidade bucal – e 3 (42,9%) apresentaram quadro de candidose bucal localizada.

Dos pacientes que apresentaram candidose bucal generalizada 3 (42,9%) usaram o gel para tratamento e 1 (14,3%) fez uso do gel contendo própolis gel para prevenção da mucosite e candidose. Dos pacientes portadores de candidose bucal localizada 2 (28,6%) usaram o gel de forma preventiva e 1 (14,3%) usou o gel para tratamento.

Para os 7 pacientes do grupo de prevenção que apresentaram candidose em algum momento do tratamento oncológico, 3 (42,8%) apresentavam *C. albicans* e 2 (28,6%) não apresentavam *Candida* sp. Em 2 (28,6%) não foram realizadas coletas. De outro lado, nos pacientes que durante a radioterapia não apresentaram candidose não se observou a presença de *Candida* sp na saliva previamente ao uso do gel (Tab. 10).

Tabela 10

Relação entre presença de candidose e fungos encontrados na saliva antes do iniciar o uso do gel de própolis

<i>Candida</i> sp	Candidose	
	Sim	Não
<i>C. albicans</i>	3 (42,8%)	0
Sem <i>Candida</i>	2 (28,6%)	7 (100,%)
Sem coleta de saliva	2 (28,6%)	0
Total	7 (100,%)	7 (100,%)

Fonte: Dados da pesquisa

As amostras de *Candida* sp identificadas nos pacientes após o uso do gel contendo própolis foram avaliadas usando como critério a presença de candidose bucal ou a ausência desta. As espécies de leveduras identificadas nos pacientes com candidose bucal foram *C. albicans* em 3 (42,8%). *C. glabrata* e *C. kefyr* foram identificadas em 1 (14,3%) (Tabela 11).

Tabela 11

Relação entre Presença de Candidose e Fungos Encontrados na Saliva Após o Uso do Gel Contendo Própolis

Espécie de <i>Candida</i>	Candidose durante Rxt	
	Sim (n = 7)	Não (n = 7)
<i>C. albicans</i>	3 (42,8%)	2 (28,6%)
<i>C. tropicalis</i>	0	1(14,3%)
<i>C. parapsilosis</i>	0	1(14,3%)
<i>C. krusei</i>	0	1(14,3%)
<i>C. glabrata</i>	1(14,3%)	0
<i>C. kefyr</i>	2(28,6%)	1(14,3%)
Sem coleta de Saliva	1 (14,3%)	1(14,3%)

Fonte: Dados da pesquisa

5.3.3 Avaliação do gel contendo própolis

Do total de pacientes atendidos 13 (39,4%) foram avaliados de forma completa. A coleta de dados foi incompleta para 20 (60,6%) pacientes. Dentre estes, 8 (24,2%) abandonaram o tratamento, 5 (15,2%) foram excluídos e 7 (21,2%) responderam ao questionário de satisfação após a conclusão do tratamento oncológico.

Os pacientes que completaram a avaliação foram divididos em dois grupos de observação. O primeiro grupo com 9 (69,2%) pacientes, usou o gel de própolis de

forma preventiva. O segundo grupo, com 4 (30,7%) pacientes, usou o gel como tratamento de mucosite e candidose.

Ao término do uso do gel contendo própolis, os pacientes foram convidados a avaliar o produto usado. Dos 13 (39,3%) pacientes, 6 (46,2%) o avaliaram como ótimo e 7 (53,8%) como bom. Quanto ao sabor do medicamento, 4 (30,8%) pacientes o avaliaram como ótimo, 6 (46,2%) como bom e 3 (23,1%) como sabor ruim. Quanto ao odor do medicamento, 6 (46,2%) o avaliaram como ótimo, 4 (30,8%) como bom e 3 (23,1%) como ruim.

Na avaliação do produto um questionamento muito importante para prosseguimento da pesquisa formulado por um observador externo: a decisão do paciente de indicar ou não o uso do gel, isso relacionado ao protocolo de prevenção e tratamento a outros pacientes. Neste item, os pacientes ($n = 13/100\%$) que participaram do estudo e que responderam ao questionário de satisfação foram unânimes em relatar que indicariam este tratamento a outras pessoas.

5.4 Perfil dos pacientes que utilizaram o gel contendo própolis

Para a avaliação do gel contendo própolis, com base nos 13 (39,4%) pacientes com dados completos, procedeu-se à análise de segmentação. A tabela 15 descreve o agrupamento dos pacientes em dois clusters distintos, de acordo com características semelhantes internas. As características mais importantes na separação dos clusters foram: quimioterapia concomitante à radioterapia ($p = 0,026$), tempo de radioterapia ($p = 0,045$) e localização do tumor ($p = 0,049$).

O Cluster 1 foi formado por 7 pacientes portadores de câncer de boca com menores médias de tempo de radioterapia ($50,86 \pm 7,80$ dias) e dose de radiação ($5934,29 \pm 812,54$ cGys) que fizeram ou não quimioterapia concomitante à radioterapia e usaram o gel de forma preventiva ou para tratamento da mucosite e candidose fora do período de tratamento quimioterápico. No Cluster 2, os pacientes ($n = 6$) em média fizeram $58,50 (\pm 2,74)$ dias de radioterapia com dose total média de radiação de $6540,00 (\pm 818,29)$ cGys. O número de pacientes com câncer de boca e laringe é igualmente distribuído em 3 (50,0%) e todos os pacientes fizeram tratamento quimioterápico concomitante à radioterapia e utilizaram o gel contendo própolis de forma preventiva (Tabela 12).

O resultado do teste Exato de Fisher mostrou associação entre a presença de mucosite em quatro semanas de uso de própolis e os clusters ($p = 0,026$). No cluster 2, formado por pacientes que utilizaram o gel de própolis de forma preventiva, nenhum paciente desenvolveu mucosite nas quatro semanas de acompanhamento (Tabela 13).

Tabela 12

Distribuição dos clusters de acordo com as variáveis selecionadas

	Cluster 1		Cluster 2		p-valor*
	Média	Desvio-padrão	Média	Desvio-padrão	
Tempo de RXT	50,86	7,80	58,50	2,74	0,045
Dose total de RXT	5934,29	812,54	6540,00	818,29	0,122
	N	%	N	%	
FEZ QT					
Sim	03	42,9	06	100,0	0,026
Não	04	57,1	00	0,0	
Localização do tumor					
Laringe	00	0,0	03	50,0	0,049
Cavidade bucal	07	100,0	03	50,0	
Modalidade de uso da própolis					
Prevenção	03	42,9	06	100,0	0,070
Tratamento	04	57,1	00	0,0	

* Teste de Bonferroni ajustado

Fonte: Dados da pesquisa

Tabela 13

Associação entre os clusters e frequência de mucosite em quatro semanas de uso da própolis

Mucosite	Cluster 1		Cluster 2		p-valor*
	n	%	n	%	
Sim	04	57,1	00	0,0	0,026
Não	03	42,9	06	100,0	

*Teste Exato de Fisher

Fonte: Dados da Pesquisa

6. DISCUSSÃO

Este estudo clínico de fase II procurou constatar evidências preliminares quanto à efetividade de um gel contendo própolis para o controle da mucosite e da candidose em pacientes portadores de neoplasias em cabeça e pescoço cujo tratamento oncológico envolvia a radioterapia com ou sem quimioterapia adjuvante.

Os trabalhos que envolvem pacientes, em sua grande maioria, apresentam dificuldade quando se trata da coleta de dados, pois o número da amostra a ser estudada dependerá da vontade dos pacientes em participar do estudo. Esta dificuldade foi sentida neste trabalho em função da dependência de encaminhamento dos serviços de Oncologia do Hospital das Clínicas, da UFMG, do Hospital da Baleia, da Fundação Benjamin Guimarães, do Hospital Felício Rocho todos sediados em Belo Horizonte, Minas Gerais. Tem-se, ainda, a recusa de alguns pacientes em comparecerem semanalmente a clínica, para controle, mesmo quando avisados da importância do controle semanal ser realizado independente da pesquisa.

A incidência de neoplasias em boca e lábio, segundo estimativa do Ministério da Saúde para 2006/2007 em Belo Horizonte foi de 12,15 para homens e de 4,57 para mulheres para grupo de 100.000 habitantes. A população desta capital, conforme o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatísticas (dados de 2010), é de 2.375.151 habitantes. Assim, o número estimado de novos casos é de 288,58 para homens e 108,54 para mulheres no período de um ano. Em um período de seis meses, o número estimado de casos é de 144,29 para homens e de 54,27 para as mulheres.

Neste trabalho, 33 pacientes foram avaliados, no período de setembro de 2010 a março de 2011 (Tab. 1), representando 18,7% da população estimada para homens e 11,0% para mulheres com câncer de cabeça e pescoço. Justifica-se este número em função da incidência esperada para Belo Horizonte e da dependência dos serviços de oncologia já citados em encaminhar pacientes para avaliação. Estudos semelhantes apresentaram uma amostra em períodos de tempo variados muito próxima ao encontrado neste estudo. Por exemplo, em estudo realizado no Egito por RASHAD et al. (2009) o mel foi usado como produto para controle da mucosite. Vinte pacientes foram incluídos no grupo de estudo e 20 no grupo de controle em um período de 18 meses. KHANAL et al. (2010) também usando mel, realizaram o trabalho envolvendo dois grupos de estudo contendo 20 pacientes cada um em um hospital indiano. O período de tempo usado para a avaliação dos pacientes não foi anotado pelo autor.

LIMA et al. (2010) usaram laser de baixa potência para tratamento da mucosite, comparando-o ao uso de hidróxido de alumínio. Os autores usaram dois grupos de observação: um com 12 pacientes, o qual foi submetido ao laser de baixa potência e o grupo controle com 9 pacientes usou o hidróxido de alumínio, por um por um período de cinco meses.

Outro fator que gerou dificuldades foi o comparecimento para a avaliação semanal. Embora aceitassem participar das avaliações agendadas, alguns pacientes exibiram complicações relacionadas, por exemplo, a radioterapia, impedimento de se deslocar sem acompanhantes e dificuldades financeiras no deslocamento para comparecer à Faculdade. Muitos contatos foram realizados por telefone, 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 contendo própolis.

Quanto aos perfis clínicos e sociais observados nos pacientes deste estudo, pôde-se confirmar o que já vem sendo demonstrado pela literatura: homens fumantes e ex-fumantes compõem a maioria dos pacientes portadores de neoplasias em região de cabeça e pescoço (MEHANNA, 2011a; ZYGOGIANNI et al., 2011).

A associação entre tempo de fumo e neoplasias também pôde ser confirmada, tendo em vista que a média de tempo de consumo de cigarros gira em torno de 30 anos (MEHANNA, 2011a).

Dos pacientes atendidos durante este estudo, 57,6% eram leucodermas, corroborado pelos dados encontrados por JHAM et al., (2008).

A ocupação dos pacientes foi anotada conforme orientação do Ministério do Trabalho, com base na Classificação Brasileira de Ocupações. Para os pacientes aposentados, embora não se classifique a aposentadoria originalmente como ocupação, observou-se o maior número 9 (27,3%), quando comparado com os demais grupos, seguido pelo grupo dos trabalhadores da produção de bens de serviços, reparação e manutenção, com 6 (18,2%) pacientes. Houve apenas um trabalhador da área da saúde, o qual não foi acompanhado até o final da radioterapia, devido a complicações no quadro geral de saúde.

O estágio clínico da doença foi definido pelos oncologistas ou pelas equipes médicas que encaminharam os pacientes, seja pela equipe de radioterapia, seja pela equipe da Cirurgia da Cabeça e Pescoço. O estadiamento era anotado em formulário

próprio, fornecido às equipes, ou, mesmo, em receituário dos hospitais de origem dos pacientes. Procurou-se manter este critério, por se pensar que os médicos responsáveis pelo encaminhamento possuíam mais elementos para a realização desta avaliação.

Assim como ocorreu com o estadiamento clínico dos tumores, a equipe médica empenhou-se em informar quais seriam os tratamentos realizados pelos pacientes, facilitando sua distribuição quanto à modalidade de tratamento. Os pacientes deste estudo receberam doses de radiação que foram superiores a 5000 cGy, uma vez que este era um dos critérios de inclusão no estudo.

A mucosite é uma complicação do tratamento radioterápico, a qual pode levar à interrupção do tratamento e prolongar o planejamento inicial, além de ser prejudicial ao paciente, levando a um tratamento inadequado e com consequências ruins para a qualidade de vida do paciente e, principalmente, à redução da possibilidade de sucesso do tratamento. Estas complicações, muitas vezes são difíceis de avaliar, pois não ocorrem apenas na cavidade oral, mas também em áreas que não podem ser facilmente observadas, como laringe, esôfago e hipofaringe. Os efeitos secundários da mucosite oral aguda incluem: aspiração, inanição, infecção e dor severa (RUSSO et al., 2008). Neste trabalho, os pacientes foram avaliados quanto à presença da mucosite somente quando presente na cavidade bucal e em orofaringe, tendo em vista ser esta a área de atuação do cirurgião dentista.

Os principais fatores causadores da mucosite para os pacientes submetidos a tratamento oncológico com Rxt ou Qt são basicamente: destruição celular, liberação de radicais livres, inflamação e ulceração. E, ainda, atribui-se o agravamento deste quadro à presença de candidose (SONIS, 2004; SONIS et al., 2004; LALLA et al., 2008). O tratamento para mucosite é realizado com cuidados de saúde oral previamente à radioterapia e com o uso de anti-inflamatórios tópicos e antifúngicos sistêmicos. Vários medicamentos têm sido usados, entretanto a grande maioria não tem eficácia 100% comprovada e não possui estudos da fase III que comprovem sua eficácia diante da mucosite e da candidose provocadas pelo tratamento radioterápico. De acordo com a MASCC/ISOO, o preconizado é o bochecho com benzidamida 0,15% e fluconazol se houver sobreposição de candida. No entanto, não há relato de nenhum produto ou substância capaz de reunir características suficientes para o tratamento da mucosite (SONIS et al. 2004; RUBENSTEIN et al., 2004; SALLES 2007; LALLA et al., 2008).

A própolis é uma substância natural não tóxica coletada por abelhas *Apis mellifera* de várias espécies de plantas que tem sido usada na medicina popular através dos séculos (BANKOVA, 2005b; CASTALDO e CAPASSO, 2002). Possui características anti-inflamatórias, antibacterianas, antifúngicas, antiviral, antioxidantes, anestésica e imunomodulatória. Há trabalhos demonstrando atividades antineoplásicas (LUSTOSA et al., 2008; PAULA et al., 2006; SANTOS et al., 2007, SANTOS et al., 2008). O gel contendo própolis usado neste trabalho foi fornecido pela PharmaNéctar®, empresa conceituada no mercado, e que exporta seus produtos para vários países. A própolis usada é padronizada e possui certificação, além de ter sido submetida a todos os testes necessários para que se comprove sua eficácia (Tab. 1), e de comprovar a procedência e biossegurança na sua fabricação. O gel contendo própolis é aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

A própolis é um produto natural capaz de reunir características necessárias à prevenção da mucosite e da candidose bucal dos pacientes submetidos a radioterapia, por ser anti-inflamatória, antifúngica, cicatrizante e antioxidante. Quando se atem às características da patobiologia da mucosite observar-se que a própolis reúne propriedades essenciais para interromper ou modular o processo que origina esta inflamação, a qual pode ser agravada pela sobreposição de *Candida*, uma vez que a diminuição do fluxo salivar favorece o aparecimento de candidose bucal. Faltava, então, um produto capaz de disponibilizar esta própolis em cavidade oral.

Não se teve acesso na literatura a um produto único já pesquisado capaz de reunir as características necessárias para que não se tenha a evolução da mucosite bucal nem seu agravamento pela presença da candidose durante o tratamento radioterápico. O gel, que neste trabalho também foi usado no tratamento da candidose e da mucosite, mostrou-se eficaz não só na melhora dos quadros apresentados como também no aumento da satisfação do paciente em usar um produto natural e de fácil aplicação. Alguns pacientes que foram submetidos a cirurgia para a remoção de tumor em língua relataram certa dificuldade em usar o produto no início do tratamento. No entanto, foi explicado a eles que o gel poderia ser espalhado usando-se o próprio dedo ou uma escova de dente muito macia, facilitando assim sua cobertura para toda a mucosa oral. Um paciente do grupo de prevenção era profissional da área de saúde, o qual se mostrou muito receptivo ao tratamento. Enquanto compareceu às consultas clínicas para as

avaliações o fez conscientemente, dando um retorno constante sobre o uso do gel. Por ser portador de um tumor em língua e com campo de radiação diretamente na mucosa bucal, ele relatou que nos locais onde conseguia espalhar melhor o medicamento a ardência em mucosa era nula e que em áreas com maior dificuldade para o espalhamento a mucosa tornava-se mais sensível. O paladar também foi a queixa deste e de outros pacientes. Mas não o paladar do produto usado, e sim a perda completa da percepção do paladar provocada pela radioterapia. Talvez por isso não se verificou tanta rejeição em relação ao sabor e ao odor. Entretanto, Pereira et al. (2011), em estudo semelhante usando enxaguante bucal, observou a aceitação de 80% dos pacientes quanto ao sabor e ao odor da própolis.

O uso de um gel contendo própolis em trabalhos já realizados anteriormente oferece o suporte e a segurança de que os benefícios advindos da própolis poderiam trazer um pouco mais de conforto aos pacientes submetidos à radioterapia evitando-se o aparecimento de candidose bucal. SANTOS et al. (2008) já comprovaram a eficácia de gel contendo própolis para tratamento de estomatite provocada por dentadura em pacientes portadores de prótese totais. Em outro estudo, SANTOS et al. (2007) fizeram avaliações *in vitro* para comprovar a eficácia do gel de própolis contra diferentes microrganismos, dentre eles a *C. albicans* e a *C. tropicalis*. O uso do gel também trouxe a ideia de oferecer mais conforto aos pacientes que relatavam sintomas de xerostomia, pois os polímeros mucoaderente poderiam conferir uma menor sensação de boca seca aos usuários deste produto, fornecendo também proteção à mucosa neste período de maior ressecamento. A própolis, pelo seu sabor forte e amargo, poderia estimular a salivagem. Nesta fase da pesquisa, a avaliação da xerostomia não foi possível, pois os focos principais foram a candidose e a mucosite. Estudos futuros poderão ajudar a elucidar se o gel contendo própolis possibilitará o controle da xerostomia. Entretanto, clinicamente, todos os pacientes que utilizaram o gel para a prevenção de mucosite e/ou de candidose não se queixaram de xerostomia durante todo o período da radioterapia, associada ou não a quimioterapia.

A formulação em gel permitiu aos pacientes prevenir ou tratar da mucosite e da candidose com a aplicação do produto em domicílio, sem a necessidade de se deslocar diariamente a outro endereço, ficando o deslocamento obrigatório apenas para o serviço de radioterapia. O uso do gel contendo própolis seguiu o padrão de dosagem, com

protocolo de fácil aplicação. Para muitos pacientes, o uso de medicamentos naturais de baixo custo é uma possibilidade desejada. A compra de medicamentos alopáticos convencionais preconizados pela MASCC/ISOO para tratamento da mucosite e da candidose pode trazer um custo financeiro adicional não esperado pelo paciente, tendo em vista que para o tratamento convencional deve-se usar um anti-inflamatório tópico e um antifúngico sistêmico caso ocorra candidose. A prevenção com um produto natural não traz apenas compensações quanto ao custo financeiro, na medida em que seu uso pode causar interações medicamentosas e/ou efeitos colaterais que podem trazer transtornos para o paciente. Nesse contexto, não se observou em nenhum dos pacientes efeitos indesejáveis que poderiam ser provocados pela aplicação da própolis, como alergia. Outro ponto positivo é que o gel contendo própolis é livre de álcool, estando em conformidade com o que vem sendo preconizado pela MASCC/ISOO. Isso elimina mais um fator predisponente ao ressecamento da mucosa. Salienta-se que o gel também exerce papel lubrificante aos tecidos bucais, trazendo mais conforto ao paciente. É importante deixar claro que todos os pacientes foram avisados para não comparecer às sessões de Rxt usando o gel e que só o usariam antes e após as sessões. Dessa forma, no momento da radioterapia a boca deveria estar livre do gel ou de quaisquer outros produtos.

Fez-se a avaliação dos pacientes semanalmente quanto a sua saúde bucal. Anotavam-se todas as queixas. Durante a inspeção da cavidade oral, procurou-se observar a cor da mucosa e a presença de úlceras e de candidose. A partir da segunda semana de radioterapia, quando se observou a elevação dos quadros de mucosite, percebeu-se que entre o grupo que usou gel de própolis o número de pacientes sem mucosite era significativo.

Houve um caso de CCE em língua em paciente submetido a Rxt, Qt e cirurgia. Pacientes do mesmo serviço de radioterapia onde ele se tratava observaram o fato de não estar com qualquer alteração em boca. Outros solicitavam tratamento para as alterações. Foi possível debelar os quadros de mucosite e de candidose com medidas simples, como orientações para higienização com soro fisiológico e uso do gel de própolis. Todos os pacientes que se submeteram ao tratamento apresentaram a impossibilidade de se alimentar e já se preparavam para interromper o tratamento

radioterápico, quando tiveram o processo de mucosite e de candidose interrompido já na primeira semana de uso da própolis.

A população de *Candida*, identificada antes de iniciar o uso do gel, constituiu-se a partir da coleta de saliva na consulta inicial, de 23 (69,7%) pacientes. No entanto, 4 (12,1%) pacientes foram tratado com gel de própolis. Destes conseguiu-se coletar material e identificar *Candida* de apenas 2. Nestes dois, encontrou-se a *C. albicans* como o agente causador da mucosite. A dificuldade de coleta e a debilidade em que estes pacientes se encontravam fizeram com eles pudessem fornecer material para coleta. Assim, a opção por tratá-los e por identificar a *Candida* posteriormente ao uso do gel foi a mais correta. Para os 21 (63,6%) pacientes que tiveram material colhido para a identificação de fungo na saliva, pré-radioterapia, em apenas 9 (42,9%) espécies de *Candida* spp. A *C. albicans* foram as mais frequentes com 8 (88,9%), e 1 (11,1%) apresentou *C. kefyr* confirmando o que a literatura vem descrevendo para a maioria da população (JHAM et al., 2007; BENSADOUN et al., 2011). Bensadoun et al. (2011), relatam que 50% dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço foram colonizados por fungos na cavidade oral antes do início da radioterapia e que o número de pacientes colonizados aumentou durante a radioterapia e manteve-se alto no período pós-radioterapia. Esta conclusão foi confirmada nos nesta pesquisa, uma vez que a proporção de pacientes contaminados pós-radioterapia foi de que 13 (85,7%) apresentavam infecção por *Candida* spp. e 7 (53,8%) possuíam *Candida* não *albicans* identificadas.

Para os pacientes que apresentaram candidose durante o tratamento, apurou-se que 9 (39,1%) possuíam cepas de *Candida* spp. previamente ao início do uso do gel de própolis e que após o uso do gel de própolis o número de pacientes que apresentavam cepas de *Candida* aumentou, e estas se tornaram mais resistentes aos antifúngicos. É importante salientar que os pacientes livres de *Candida* pré-radioterapia não apresentaram candidose durante o tratamento oncológico. O uso do gel parece não interferir profundamente na microbiota, tendo em vista que foram encontradas cepas de *Candida* pós-tratamento com o gel, e estas estão em conformidade com os relatos na literatura para as espécies encontradas em pacientes pós-irradiados (BENSADOUN et al., 2011). O fato de este ser um produto cicatrizante e antifúngico contribuiu para que a manutenção da integridade da mucosa e a diminuição do número de micro-organismos

patógenos na boca, assegurando o equilíbrio no meio ambiente bucal, mantendo então um quadro clínico mais estável e livre de dor e úlceras.

Quanto aos testes antifúngicos, o fluconazol mostrou-se ineficiente tanto antes quanto depois do uso do gel de própolis. Foram identificadas 8 cepas de *C. albicans* previamente ao gel. Destas, 87,5% das *C. albicans* eram resistentes ao fluconazol e 75% ao miconazol. Os testes *in vitro* podem ajudar a direcionar à resistência dos microrganismos identificados. Todavia não se encontrou correlação clínica, uma vez que o fluconazol é ainda o antifúngico sistêmico de eleição para o tratamento das candidoses mais severas. Deve-se ficar atentos aos pacientes que, de alguma forma, não fizeram a prevenção e que necessitem do uso de antifúngicos sistêmicos, uma vez que foram encontrados indícios laboratoriais da baixa efetividade de alguns antifúngicos.

A própolis foi bem aceita pelos pacientes. Todos indicariam este tratamento para outros com a mesma condição. Quanto ao odor e ao sabor, as opiniões variaram muito: 78,6% avaliaram o sabor como ótimo e bom, e 78,6% como ótimo e bom o odor. Muitos dos pacientes também relatavam dificuldade em sentir o paladar e o odor durante o tratamento radioterápico, mas reconheceram que ainda assim o produto oferecido não lhes causava desconforto. Houve um paciente que relatou ânsia de vômito com o uso do gel. Mas segundo ele no período em que isso aconteceu grande parte dos alimentos vinham lhe causando os mesmos sintomas. Com a interrupção do uso do gel por alguns dias, ele desenvolveu mucosite e candidose. Ele foi, então, submetido à higienização e orientado a usar o gel novamente. Finalmente, relatou melhora considerável de sua saúde bucal e voltou a ingerir alimentos sólidos. Não houve a necessidade de usar antifúngicos sistêmicos e tampouco antifúngicos tópicos.

Os testes estatísticos realizados mostram uma correlação positiva para o uso do gel contendo própolis. Na amostra em que se obteve a avaliação completa quanto ao gel de própolis, este se mostrou efetivo tanto para os pacientes que usaram como tratamento da mucosite e da candidose bem como para os pacientes que o usaram de forma preventiva, estando ou não associado a quimioterapia. Estes testes traduziram em número a nossa percepção quanto aos pacientes e os relatos deles foram muito importantes para a descrição deste trabalho.

7. CONCLUSÕES

Este estudo possibilitou avaliar preliminarmente a eficácia do gel contendo própolis na prevenção da mucosite e candidose.

Os dados populacionais desta pesquisa corroboram com os da literatura para os pacientes portadores de lesões malignas em região de cabeça e pescoço.

A população de *Candida* sp. encontrada confirma o que foi observado em outras pesquisas já publicadas. No entanto, os dados em relação à resistência aos antifúngicos testados com estas cepas de *Candida* suscitam um alerta quanto à possibilidade do aparecimento de leveduras resistentes aos antifúngicos habitualmente usados em tratamento de candidose durante a radioterapia, principalmente o fluconazol.

O gel contendo própolis não permitiu o desenvolvimento de mucosite em graus superiores a 2 e nenhum paciente teve o seu tratamento radioterápico interrompido em função deste efeito colateral.

Candidose não foi observada nos pacientes submetidos ao tratamento oncológico em nenhum período, mesmo naqueles que desenvolveram quadros leves de mucosite.

Ao longo de toda a pesquisa, não houve relato de desconforto, alergias ou quaisquer outras reações que possam impossibilitar o uso do gel contendo própolis.

A avaliação positiva relatada pelos pacientes quanto ao uso de gel contendo própolis é a tradução do benefício que estes tiveram durante o uso do produto, principalmente por não permitir a ocorrência de reações adversas ao tratamento oncológico e por manter a boca lubrificada durante todo o tratamento.

Os pacientes avaliaram positivamente o uso do gel contendo própolis tanto como prevenção quanto como tratamento, sendo que houve uma aceitação do produto por 100% dos pacientes.

O gel contendo própolis mostrou-se eficaz para o tratamento e a prevenção de mucosite e de candidose nos pacientes irradiados em cabeça e pescoço. No entanto, novas pesquisas devem ser realizadas para que mais dados sejam obtidos, de modo a confirmar sua eficácia em relação ao protocolo preconizado pela MASCC/ISOO.

8 – REFERÊNCIAS

1. 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.
2. 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.
3. ALLEN, D.R.; DAVIES, R.; BRADSHAW, B.; ELLWOOD, R.; SIMONE, A. J.; ROBINSON, R.; MUKERJEE, C.; PETRONE, M.E.; CHAKNIS, P.; VOLPE, A. R; PROSKIN, H.M. Efficacy of a mouthrinse containing 0.05% cetylpyridinium chloride for the control of plaque and gingivitis: A 6-month clinical study in adults. *Compend. Contin. Educ. Dent.*; 19, suppl. 2: 20-26. 1998.
4. 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.
5. ANDREWS, N; GRIFFITS, C. Dental complications of head and neck radiotherapy: Part 1. *Australian Dental Journal.*; 46: 88-94, 2001.
6. ARWEILER, N.B.; NETUSCHIL, L.; REICH, E. Alcohol-free mouthrinse solutions to reduce supragingival plaque regrowth and vitality. A controlled clinical study. *J. Clin. Periodontol.*; 28:168-174. 2001.
7. 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.

8. 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.
9. 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.
10. BANKOVA, V. Chemical diversity of propolis and the problem of standardization. *Journal Ethnopharmacol.*;100: 114-117, 2005a.
11. BANKOVA, V. Recent trends and important developments in propolis research. *Evidence- Based Complementary. Altern. Med.*; 2: 29-32. 2005b.
12. BANKOVA, V.S.; CASTRO, S.L.; MARCUCCI, M.C. Propolis: recent advances in chemistry and plant origin. *Apidologie.*; 31: 3-15. 2000.
13. BANSKOTA, A.H.; TEZUKA, Y.Y.; KADOTA, S. Recent progress in pharmacological research of propolis. *Phytoter. Res.*; 15: 561-571. 2001.
14. BARASCH, A.; SAFFORD, M.; EISENBEG, E. Oral cancer and oral effects of anticancer therapy. *Mt Sinai J Med.*; 65: 5-6, 1998.
15. BARDOW, A.; NYVAD, B.; NAUNTOFTEM, B. Relationships between medication intake, complaints of dry mouth, salivary flow rate and composition, and the rate of tooth demineralization in situ. *Archives of Oral Biology.*; 46: 413-423. 2001.
16. BELAZI, M.; VELEGRAKI, A.; KOUSSIDOU-EREMONDI, T.; ANDREADIS, D.; HINI, S.; ARSENIS, G.; ELIOPOULOU, C.; DESTOUINI, E.; ANTONIADES, D. Oral *Candida* isolates in patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer: prevalence, azole susceptibility profiles and response to antifungal treatment. *Oral Microbiology and Immunology.*; 19: 347-351. 2004.

17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. BHIDE, S.A.; NUTTING C.M. Recent advances in radiotherapy. *BMC Medicine*. 8: 1-5. 2010.
21. BONAN, P.R.F.; PIRES, F.R.; LOPES, M.A. DI HIPÓLITO JR. O. Evaluation of salivary flow in patients during head and neck radiotherapy. *Pesqui Odontol Bras.*; 17: 156-60. 2003.
22. 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.
23. BOYANOVA, L.; GERGOVA, G.; NIKOLOV, R.; DEREJIAN, S.; LAZAROVA, E.; LATSAROV, N.; MITOV, I.; KRASSTEV, Z. Activity of Bulgarian própolis against 94 *Helicobacter pylori* strains in vitro by agar-well diffusion, agar dilution and disc diffusion mthods. *J. Med. Microbiol.*; 54: 481-483. 2005.
24. 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.

25. BOYER, K. L. Oncologia na clínica geral. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 292 p. 2000.
26. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada nº 33. Brasília: ANVISA. 2000.
27. BURDOCK, G. A. Review of the biological properties and toxicity of bee propolis. *Food Chem. Toxicol.*; 36: 347-363. 1998.
28. BUZAID, A.C. Manual de oncologia clínica. Rio de Janeiro: *Reichmann & Affonso*, 335 p. 2002.
29. CAIRO DO AMARAL, R; 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.
30. CASTALDO, S.; CAPASSO, F. Propolis, an old remedy used in modern medicine. *Fitoterapia*; suppl.1: S1-S6. 2002.
31. 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.
32. CHIU T, FANG D, CHEN J, WANG Y, JERIS C. A Robust and Scalable Clustering Algorithm for Mixed Type Attributes in Large Database Environment. In: Proceedings of the 7th ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining 263-8. 2001.
33. DAHIYA, M.C.; REDDING, W.S.; DAHIYA, R.S.; ENG, T.Y.; KIRKPATRICK, W.R. COCO, B.J.; SADKOWSKI, B.A.; FOTHERGILL, A.W.; WAITE, A.; RINALDI, M.G.; PATTERSON, T.F.; THOMAS, C.R. Oropharyngeal candidiasis caused by non-*albicans* yeast in patients receiving external beam radiotherapy for head-and-neck cancer. *Int. J. Radiation. Oncology Biol. Phys.*; 57: 79-83. 2003.

34. 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.
35. ELLEPOLA, A.M.B.; SAMARANAYAKE, L.P. Oral Candidal Infections and Antimycotics. *Crit. Rev. Oral Biol. Méd.*; 11: 172-198. 2000.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. FUNARI, C.S.; FERRO, V.O. Análise de própolis. *Cienc Tecnol Aliment.*; 26:171-178. 2006.
41. GERALDINI, C.A.C.; SALGADO, E.G.C.; RODE, S.M. Ação de diferentes soluções de própolis na superfície dentinária - avaliação ultra-estrutural. *Pós-Grad. Ver. Fac. Odontol. S. J. dos Campos*; ; 3. 2000.
42. GHISALBERTI, E.L. Propolis: A Review. *Bee World.*; 60: 59-84. 1979.

43. 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.
44. 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
45. 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.
46. HAIR J.F.; BLACK W.C.; BABIN J.B.; ANDERSON R.E.; TATHAM R.L. Análise Multivariada de Dados. Porto Alegre: Artmed 2009, 6ª Ed.
47. HANCOCK, P.J.; EPSTEIN, J.B.; SADLER, G.R. Oral and dental management related to radiation therapy for head and neck cancer. *J. Canad. Dent. Assoc.*; 69, n. 9:585-590. 2003.
48. HAVSTEEN, B.I.I. The biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacology & Therapeutics.*; 96 n. 2-3: 67-202. 2002.
49. 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.
50. 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
51. 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.
52. 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.
53. KAZEMIAN A.; KAMIAN S.; AGHILI M.; HASHEMI F.A.; HADDAD P. Benzylamine 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. KOWALSKI, L.P.; BRETANI, M.M.; COELHO, F.R.G. Bases da Oncologia. Sao Paulo: *Tecmed*, 2003. 452 p.
58. 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.
59. 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.

60. LEE, J.W.; PARK J.H.; ROBINSON, J.R. Bioadhesive-Based Dosage Forms: The Next Generation. *J. of Pharm. Sci.*; 89: 850-866. 2000.
61. LEFBVRE, J.L.; DOMENGE, C. A comparative study of the efficacy and safety of fluconazole oral suspension and amphotericin B oral suspension in câncer patients with mucosites. *Oral Oncology.*; 38: 337-342. 2002.
62. LIMA, A.G.; ANTEQUERA, R.; PERES, M.P.S.M.; SNITCOSKY, I.M.L.; FEDERICO, M.H.H.; VILLAR, R.C. Efficacy of Low-Level Laser therapy and Aluminum Hydroxide in Patients with Chemotherapy and Radiotherapy-Induced Oral Mucositis. *Braz Dent J.*; 21: 186:192 2010
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. MARCUCCI, M.C. Propolis: chemical composition, biological properties and therapeutic activity. *Apidologie.*; 26: 83-99. 1995.
67. MARCUCCI, M.C.; FERRERES, F.; CUSTÓDIO, A. Evaluation of phenolic compounds in Brazilian própolis from different geographic regions. *Z. Naturforsch.*; 55: 76-86. 2000.

68. MEHANNA, H.; PALERI, V.; WEST, C.M.;L.; NUTTING, C. Head and neck cancer - Part 1: Epidemiology, presentation, and prevention. *Clinical Otolaryngology.*; 36: 65-68. 2011a.
69. MEHANNA, H.; WEST, C.M.L.;PALERI, V.; NUTTING, C. Head and neck cancer - Part 2: Treatment and prognostic factors. *Clinical Otolaryngology.*; 36: 65-68. 2011b.
70. 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.
71. MENEZES, H. Própolis: uma revisão dos recentes estudos de suas propriedades farmacológicas. *Arq. Inst. Biol.*; 72: 405-411. 2005.
72. MORTON, P.R.; IZZARD, M.E. Quality-of-life outcomes in head and neck cancer patients. *World J. Surgery.*; 27: 884-889. 2003.
73. 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.
74. 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.
75. MURAD, A.M; KATZ, A. Oncologia: bases clínicas do tratamento. Rio de Janeiro: *Guanabara Koogan*, 1996. 435 p.
76. NEIDLE, E. A; DOWD, F. J.; YAGIELA J. A. Farmacologia e Terapêutica para Dentistas. Rio de Janeiro. *Guanabara Koogan*. 2000. 717 p.

77. NOVAES, P.E.R.S. Radioterapia. In: BRENTANI, M.M.; COELHO, F.R.G.; IYEYASU, H.; KOWALSKI, L.P. Bases da oncologia. Sao Paulo: *Ed. Marina*, 1998.
78. ORD, R.A. & BLANCHAERT Jr, R.H. Oral Cancer: the dentist's role in diagnosis management, rehabilitation, and prevention. Illinois: *QUINTESENCE*, 2000. 244p.
79. ORD, R.A.; BLANCHAERT Jr, R.H. Current management of oral cancer. A multidisciplinary approach. *JADA*,; 132: 19S-23S, 2001.
80. 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.
81. ORSOLIE, N.; SVER, L.; TERZIĆ, S.; TADIE, Z.; BASIC, I. Inhibitory effect of water-soluble derivative of propolis and its polyphenolic compounds on tumor growth and metastasizing ability: a possible mode of antitumor action. *Nutr. Câncer*,; 47: 156-163. 2003.
82. OTA, C.; UNTERKIRCHER, C.; FANTIMATO, V.; SHIMIZU, M.T. Antifungal activity of própolis on different species of *Candida*. *Mycoses*,; 44: 375-378. 2001.
83. PARISE Jr., O. Câncer de Boca: aspectos básicos e terapêuticos. São Paulo: *SARVIER*. 2000.
84. 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.
85. PARK, Y.K.; ALENCAR, S.M.; MOURA, F.F.; IKEGAKI, F.F.M. Atividade biológica da própolis. *Rev. OESP – Alimentação*. n.27. 1999.

86. 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.
87. PARK, Y.K.; KOO, M.H.; ABREU, J.A. Antimicrobial activity of propolis on oral microorganisms. *Currents Microbiology.*; 36: 24-28. 1998.
88. 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.
89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. PEÑA, R.C. Propolis standardization: a chemical and biological review. *Cien. Inv. Agr.*; 35: 11-20. 2008.
93. 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.
94. 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.

95. 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.
96. RABER-DURLACHER, J.E.; ELAD, S.; BARASCH, A. Oral mucositis. *Oral Oncology*; 46:452–456. 2010.
97. 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.
98. 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.
99. 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.
100. 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.
101. REDDING, W.S.; DAHIYA, M.C.; KIRKPATRICK, W.R.; COCO, B.J.; PATTERSON, T.F.; FOTHERGILL, A.W.; RINALDI, M.G.; THOMAS Jr., C.R. *Candida glabrata* is na emerging cause of oropharyngeal candidiasis in patients receiving radiation for head and neck cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod*; 97: 47-52, 2004.

102. REDDING, W.S.; KIRKPATRICK, W.R.; SAVILLE, S.; COCO, J.B.; WHITE, W.; FOTHERGILL, A.; RINALDI, M.; ENG, T.; PATTERSON, T.F.; LOPES-RIBOT, J. Multiple Patterns of resistance to fluconazole in *Candida glabrata* isolates from a patient with oropharyngeal candidiasis receiving head and neck radiation. *J Clin Microbiol.*; 41: 619-622. 2003.
103. ROSENTHAL, D. I.; TROTTI, A. Strategies for Managing Radiation-Induced Mucositis in Head and Neck Cancer. *Semin Radiat Oncol.*; 19: 29-34. 2009.
104. ROSENTHAL, S.N.; CARIGNAN, J.R.; SMITH, B. D. *Oncologia prática: cuidados com o paciente*. 2. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 339 p. 1995.
105. ROTHWELL, B.R. Prevention and treatment of the orofacial complications of radiotherapy. *JADA.*; 114: 316-322, 1987.
106. RUBESTEIN, 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.
107. RUSSO, A.; LONGO, R.; VANELLA, A. Antioxidant activity of própolis: role of caffeic acid phenethyl ester and galangin. *Fitoterapia*; 73: S21-S29. 2002.
108. 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.
109. 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.
110. SALATINO, A; TEIXEIRA, E.W.; NEGRI, G.; MESSAGE, D. Origin and Chemical Variation of Brazilian Própolis. *eCAM.*; 2: 33-38. 2005.

- 111.SALLES, J.M.P. Cancer de Boca: Uma Visão Multidisciplinar. Belo Horizonte: *COOPMED*, 2007. 322p.
- 112.SALVAJOLI, J.V.; SOUHAMI, L.; FARIA, S.L. Radioterapia em oncologia. Rio de Janeiro: Ed Médica e Científica Ltda, 1999. 1244p.
- 113.SAMBUCINI, V. A Bayesian predictive strategy for an adaptive two-stage design in phase II clinical trials. *Statist. Med.*; 29:1430-1442. 2010.
- 114.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 intermedia*/ *Prevotella nigrescens* (and *Porphyromonas gingivalis*) to própolis (bee glue) and other antimicrobial agents. *Anaerobe.*; 8: 9-15. 2002.
- 115.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.
- 116.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.
- 117.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.
- 118.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.
- 119.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.

120. SCARDINA, G.A.; PISANO, T.; MESSINA, P. Oral Mucositis: Review of Literature. *New York State Dental Journal - NYSDJ*; 32:38. 2010.
121. SCULLY, C. Oral and Maxillofacial Medicine. London: *Wright*, 2004: 556 pp.
122. SCULLY, C.; EPSTEIN, J.B. Oral health care for the cancer patient. *Eur. j. cancer. Part B, Oral oncol.*; 32B: 281-292. 1996.
123. SFORCIN, J.M. Propolis and the immune system: a review. *J. Ethnopharmacology*; 113: 1-14. 2007.
124. 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.
125. 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.
126. 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.
127. SMART, J.D. The basics and underlying mechanisms of mucoadhesion. *Adv. drug deliv. rev.*; 57: 1556– 1568. 2005.
128. SONIS, S.T. A Biological Approach to Mucositis. *J. Support Oncol.*; 2: 21-36. 2004
129. SONIS, S.T. Mucositis: The impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. *Oral Oncology*; 45: 1015-20. 2009.
130. 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.
- 131.SOYSA, N.S.; SAMARANAYAKE, L.P.; ELLEPOLA, A.N.B. Cytotoxic drugs, radiotherapy and oral candidiasis. *Oral Oncology.*; 40: 971-978. 2004.
- 132.SPETCH, L. Oral complications in the head and neck radiation patient. Introduction and scope of the problem. *Supp Care Cancer*; 10: 36-39, 2002.
- 133.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
- 134.THAWEBOON, S.; THAWEBOON, B.; SRITHAVAJ, T.; CHOONHARUANGDEJ, S. Oral colonization of *Candida* species in patients receiving radiotherapy in the head and neck area. *Quintessence Int*;39: e52-57. 2007.
- 135.TOLJANIC, J.A.; SAUNDERS JR, V.W. Radiation therapy and management of the irradiated patient. *J Prosthet. Dent.*; 52: 852-858, 1984.
136. TSUJI, I.I. Quantitative dose-response analysis of salivary function following radiotherapy using sequential RT-sialography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*; 11: 1603-1612, 1985.
- 137.UETA, E.; OSAKI, T.; YONEDA, K.; YAMAMOTO, T. Prevalence of diabetes mellitas in odontogenic infections and oral candidosis. *J Oral Pathol Med.*; 22: 168-174, 1993.
- 138.VERONESE, R. Própolis na clínica e cirurgia odontológica.Revisão. Disponível em: <http://www.brazilianapis.com/public/propolisnaclinicarespiratoriaeotorrinolaringologia.pdf>. Acesso em 13 de janeiro de 2009.

- 139.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.
- 140.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.
- 141.Classificação Brasileira de Ocupações – CBO. Ministério do Trabalho.
Disponível em: [ttp://www.mtecbo.gov.br/cbosite/pages/informacoesGerais.jsf#5](http://www.mtecbo.gov.br/cbosite/pages/informacoesGerais.jsf#5)

ANEXOS

ANEXO 1
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DA UFMG
FICHA CLÍNICA

PESQUISA: Evidências preliminares da eficácia de 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: / /

Nome:		Pac. nº:	
		Gel nº:	
Data nascimento: / /	Sexo: M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	Idade: anos	
<input type="checkbox"/> Leucoderma <input type="checkbox"/> Feoderma <input type="checkbox"/> Melanoderma		Profissão:	
Estado civil:		Procedência:	
Naturalidade:		Nacionalidade:	
Endereço (rua, av.):			
Bairro:	Cidade:	Estado:	Cep.:
Tel. contato:			
História médica:			
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 anti-diabético 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 <input type="checkbox"/>	Imunossupressor <input type="checkbox"/>	Anti-hipertensivo <input type="checkbox"/>	

Anti-inflamatório []	Anticoncepcional []	Antidepressivo []
13 Outro medicamento (especificar):		
14 Internações: Sim [] Não [] Data:		
Motivo:		

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

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

Entrevista Final
31 Notou algum manchamento dos dentes ou língua durante o uso do gel?
35 Notou alguma alteração em sua boca durante o uso do gel? Qual?
36 Você notou alguma alteração no seu hálito durante o uso do gel?
37 Acha que a saúde da sua boca está atualmente melhor ou pior ?
38 O gel disponibilizado tem um gosto agradável?
39 Você ficou satisfeito(a) com o gel disponibilizado?

40 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:**

ANEXO 02

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

ANEXO 03

NOME:

Prontuário do Hospital

ID

1. 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 distancia	(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) <i>c. krusei</i>	(5) <i>c. glabrata</i>	(6) <i>c. dubliniensis</i>		
21.	Localização	(1) localizada	(2) generalizada	(3) ignorada		
22.	Fez uso de antifúngico	(1) SIM	(2) NÃO	Qual?		
Radioterapia (per)						
23.	Candidose clínica	(1) SIM		(2) NÃO		
24.	Espécie de Candida	(1) <i>c. albicans</i>	(2) <i>c. tropicalis</i>	(3) <i>c. parapsilosis</i>		
		(4) <i>c. krusei</i>	(5) <i>c. glabrata</i>	(6) <i>c. dubliniensis</i>		
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	
Pós Radioterápica						
30.	Candidose clínica	(1) SIM			(2) NÃO	
31.	Espécie de Candida	(1) <i>c. albicans</i>	(2) <i>c. tropicalis</i>	(3) <i>c. parapsilosis</i>		
		(4) <i>c. krusei</i>	(5) <i>c. glabrata</i>	(6) <i>c. dubliniensis</i>		
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	

EVOLUÇÃO							
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	Porquê?			
41.	Duração total da mucosite						dias
42.	Semanas de evolução pós rxt						semanas
43.	Ultima avaliação	/		/			

ANEXO 04

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 eficácia de 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.

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 eficácia de um gel contendo 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 os procedimentos citados serão realizados antes de se submeter à radioterapia para evitarmos complicações posteriores.
- **A você será doado uma bisnaga de gel contendo 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

<p>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</p>	<p>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: coep@prpq.ufmg.br</p>
--	--

<p>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</p>

ANEXO 06**FIHCA 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 7



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