UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO

FERNANDA TITARELI MERIZIO MARTINS BRAGA

Enxaguatório bucal de *Chamomilla recutita* (camomila): preparo e
aplicação na mucosite bucal

Ribeirão Preto
2011

FERNANDA TITARELI MERIZIO MARTINS BRAGA

Enxaguatório bucal de *Chamomilla recutita* (camomila): preparo e
aplicação na mucosite bucal

Tese apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do Título de Doutor em Ciências, Programa de Enfermagem Fundamental.

Linha de pesquisa: Processo de cuidar do adulto com doenças agudas e crônico-degenerativas.

Orientador: Prof^a Dr^a Emilia Campos de Carvalho

Ribeirão Preto
2011

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL
DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU
ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE
CITADA A FONTE.

Catálogo da Publicação
Serviço de Documentação em Enfermagem
Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto
Universidade de São Paulo

FICHA CATALOGRÁFICA

Braga, Fernanda Titareli Merizio Martins

Enxaguatório bucal de *Chamomilla recutita* (camomila): preparo e aplicação na
mucosite bucal / Braga, Fernanda Titareli Merizio Martins; orientadora Emilia
Campos de Carvalho. - Ribeirão Preto, 2011.

209 p. : il.

Tese (Doutorado) - Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de
São Paulo.

1. Transplante de células-tronco hematopoéticas. 2. Mucosite. 3. *Chamomilla
recutita*

FOLHA DE APROVAÇÃO

Fernanda Titareli Merizio Martins Braga

Enxaguatório bucal de *Chamomilla recutita* (camomila): preparo e aplicação na mucosite bucal

Tese apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências, Programa de Enfermagem Fundamental.

Aprovado em: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura _____

Dedicatória

Ao meu amado esposo Fernando, que foi o alicerce desta conquista, obrigada por acreditar em mim. Agradeço pelo carinho, paciência e compreensão.

Aos meus pais, Maria Célia e Antônio Carlos, por seu amor, dedicação, carinho e por não medirem esforços e proporcionarem todas as condições para que eu me tornasse a pessoa e profissional que sou hoje.

À minha sogra Maria, meu sogro Vicente, as minhas cunhadas Ana, Vera e Sandra (in memória) e ao meu cunhado Marcelo obrigada por me acolherem com tanto carinho na família e entenderem os momentos de ausência nessa trajetória de estudo.

Aos meus sobrinhos Gabriel, Felipe e Henrique que tanto amo.

À minha querida afilhada Beatriz, um anjo na minha vida, motivo de muita alegria.

Agradecimentos Especiais

A Profa. Dra. Emília Campos de Carvalho, obrigada pela orientação, apoio ao longo desses anos e por confiar em meu trabalho. Agradeço imensamente por me ajudar a crescer tanto profissionalmente como enquanto pessoa.

A Profa. Dra. Cristina Maria Galvão, agradeço as sugestões valiosas no exame de mudança de nível e qualificação, que contribuíram para elaboração deste estudo.

Ao Prof Dr Jairo Kenupp Bastos, pelos ricos ensinamentos e qualidade das recomendações para a realização deste trabalho.

A Profa. Dra. Claudia Benedita dos Santos, suas sugestões e contribuições no percurso deste trabalho foram fundamentais.

A Profa Dra Jane Cristina Anders, pelas sugestões apontadas no Exame de Mudança de Nível.

A Profa Dra Paula Reis, obrigada pela amizade, por compartilhar comigo o conhecimento adquirido durante o desenvolvimento de seu estudo, e pelos apontamentos valiosos no decorrer deste trabalho.

Ao Prof Dr Mateus Freire, agradeço pela atenção, conhecimento compartilhado e pela contribuição no preparo do enxaguatório.

A Paula Bueno, pelo acolhimento inicial, pela valiosa contribuição nas análises farmacológicas e por acreditar desde o início na realização deste trabalho. Agradeço pelo carinho, amizade e paciência com que me ensinou nos últimos três anos.

Agradecimentos

As amigas Renata, Livia, Maria Célia e Sílvia, agradeço pelas palavras de encorajamento, atenção, apoio durante o decorrer deste trabalho e por dividir comigo a arte de ser enfermeiro. O amor e conhecimento que vocês possuem pela enfermagem são contagiantes, e me sinto privilegiada de compartilhar isso com vocês.

A Ana Claudia Ferrari dos Santos agradeço pela ajuda no desenvolvimento deste trabalho, pela amizade, conselhos e troca de experiências em TCTH.

A Alessandra e Kátia obrigada pela valiosa ajuda no desenvolvimento deste trabalho.

As amigas e colegas de trabalho da EERP-USP, Andréa, Ana Carolina, Cheila, Clarissa, Juliana, Karina, Kelly, Luciana, Maria Verônica, Margaret, Miyeko e Rosicler, pelo apoio e trocas de ideias no convívio diário.

A Eva e Rosimeire agradeço por toda atenção e carinho durante esses 11 anos de convívio

Aos integrantes do grupo de Pesquisa Comunicação e Enfermagem, em especial a Christiane e Alexandra

A todos os professores, funcionários e alunos da EERP-USP.

*A equipe da UTMO,
Obrigada por terem me inspirado na realização deste trabalho.*

A todos os colegas do HCFMRP-USP.

RESUMO

BRAGA, F. T. M. M. Enxaguatório bucal de *Chamomilla recutita* (camomila): preparo e aplicação na mucosite bucal. 2011. 209f. Tese (Doutorado) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2011.

A mucosite bucal (MB) é uma complicação inflamatória frequente manifestada pelos pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH), em decorrência do agressivo regime terapêutico empregado. Entretanto, sua prevenção e tratamento ainda são controversos na literatura. A *Chamomilla recutita* tem sido utilizada com propósitos terapêuticos há séculos, e alguns centros de TCTH a empregam tanto para a prevenção como para o tratamento da MB. Contudo, não se identificaram estudos que investigassem sua ação nessa clientela. Assim, o presente estudo tem por finalidade comparar a incidência, intensidade e os dias de mucosite bucal de pacientes adultos submetidos ao TCTH segundo as doses (0,5; 1 ou 2%) de *Chamomilla recutita* em enxaguatório bucal. Para tanto, este estudo foi conduzido em quatro etapas. Primeiramente, realizou-se revisão integrativa da literatura, com o intuito de identificar as evidências científicas disponíveis, em relação ao uso da *Chamomilla recutita* para redução da ocorrência e intensidade de processos inflamatórios. Evidenciou-se que a *Chamomilla recutita* possui provável ação anti-inflamatória tópica, para diversas alterações inflamatórias. Considerando os resultados desta revisão e os obtidos nos estudos *in vitro* e em animais, julgou-se oportuno desenvolver o estudo clínico. Na segunda etapa, procedeu-se à seleção da droga vegetal, análise físico-química, microbiológica e à quantificação da apigenina-7-glucosídeo. Os testes realizados identificaram a excelente qualidade dos capítulos florais da amostra selecionada. Em seguida, na terceira fase, obteve-se o extrato fluido, cujas análises evidenciaram a manutenção da qualidade e do teor do princípio ativo. Posteriormente, incorporou-se o extrato com sucesso em três formulações de enxaguatório bucal, de acordo com as dosagens propostas para o estudo clínico (0,5; 1 e 2%). Finalmente, foi realizado o estudo clínico com 23 pacientes submetidos ao TCTH alogênico, randomizados em quatro grupos. Em relação à incidência de mucosite 5 (83,3%) pacientes do grupo B que receberam o enxaguatório com *Chamomilla recutita*, na dose de 1%, não apresentaram manifestações da mucosite bucal, enquanto 4 (80%) pacientes do grupo D (controle) apresentaram manifestações da MB. Destaca-se também que no grupo C, 3 (50%) pacientes não manifestaram MB. Quanto à intensidade, nenhum grupo apresentou o grau máximo (IV). Contudo, 66,6% dos pacientes do grupo A, 16,7% do B, 50% do C e 60% do D apresentaram mucosite graus II e III. Em relação ao sabor, aroma e cor a maioria dos pacientes os classificaram como sendo muito agradável ou agradável. A náusea foi a única manifestação relatada por dois pacientes durante a realização do bochecho. Dessa forma, os resultados evidenciaram uma possível ação do enxaguatório contendo *Chamomilla recutita* na redução da incidência da mucosite, na dose de 1%, em pacientes submetidos ao TCTH, bem como uma menor intensidade de mucosite graus II e III nos grupos que receberam as doses de 1 e 2%. Contudo, para confirmar estes achados faz-se necessário ampliar a amostra deste estudo empregando o método aqui desenvolvido. O enxaguatório bucal de *Chamomilla recutita* nas dosagens de 0,5; 1 e 2% foi bem tolerado pelos pacientes e demonstrou ser seguro, uma vez que nenhum efeito adverso moderado ou severo foi identificado.

Palavras-chave: Transplante de células-tronco hematopoéticas. Mucosite. Matricaria.
Chamomilla recutita

ABSTRACT

BRAGA, F. T. M. M. Mouthwash with *Chamomilla recutita* (chamomile): preparation and use in oral mucositis. 2011. 209p. Dissertation (Doctoral) – University of São Paulo at Ribeirão Preto College of Nursing, Ribeirão Preto, 2011.

Oral mucositis (OM) is an inflammatory complication frequently manifested by patients undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT), as a result of aggressive treatment regimen employed. However, prevention and treatment are still controversial in literature. Chamomile has been used for therapeutic purposes for centuries and has been employed in some HSCT services for both prevention and treatment of OM. However, no studies that investigate its action in this clientele have been identified. Thus, this study aimed to compare the incidence, intensity and duration of oral mucositis in adult patients undergoing HSCT according to the doses (0.5; 1 or 2%) of *Chamomilla recutita* in mouthwash. The study was carried out in four stages. First an integrative literature review was conducted, in order to identify the scientific evidence available regarding the use of *Chamomilla recutita* to reduce the occurrence and intensity of inflammatory processes. It was evidenced that *Chamomilla recutita* is likely to have topic anti-inflammatory action, for several inflammatory disorders. Considering the results of this review and those obtained with studies *in vitro* and in animals, it was deemed appropriate to develop the clinical study. At the second stage, the plant drug was selected, physical-chemical and microbiological analysis were carried out and quantification of apigenin-7-glucoside was determined. Tests identified the excellent quality of capitula from the selected sample. In sequence, at the third phase, the fluid extract was obtained, whose analysis showed the maintenance of quality and content of active principle. Subsequently, the extract was successfully incorporated in three formulations of mouthwash, according to the dosages proposed for the clinical study (0.5; 1 and 2%). At last, a clinical study with 23 patients who underwent allogeneic HSCT was performed, randomized into four groups. Regarding the incidence of mucositis, 5 (83.3%) patients in group B who received the mouthwash with *Chamomilla recutita*, at the 1% dose, did not show manifestations of oral mucositis, while 4 (80%) patients in group D (control) presented signs of oral mucositis. It is highlighted that in group C 3 (50%) patients did not present mucositis. As for intensity, no group showed the highest degree (IV). However, 66.6% of patients in group A, 16.7% in B, 50% of C and 60% of D had mucositis grades II and III. Regarding the taste, flavor and color, most patients rated them as being very pleasant or pleasant. Nausea was the only manifestation reported by patients during the course of mouthwash, registered by 1 (25%) patient in group B and 1 (16.7%) in group C. Thus, results evidenced a possible action of the mouthwash containing *Chamomilla recutita* in reducing the incidence of mucositis at a dose of 1% in HSCT patients, as well as a lower intensity of mucositis grades II and III in groups that received 1 and 2% doses. However, to confirm these findings it is necessary to enlarge the sample using the method developed by this study. The mouthwash with *Chamomilla recutita* in dosages of 0.5; 1 and 2% was well tolerated by patients and demonstrated to be safe, since no moderate or severe adverse effect was identified.

Keywords: Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Mucositis. Matricaria. *Chamomilla recutita*

RESUMEN

BRAGA, F. T. M. M. Colutorio bucal de *Chamomilla recutita* (manzanilla): preparo y aplicación en mucositis bucal. 2011. 209h. Tesis (Doctorado) – Escuela de Enfermería de Ribeirão Preto, Universidad de São Paulo, Ribeirão Preto, 2011.

La mucositis oral (MO) es una complicación inflamatoria manifestada con frecuencia por los pacientes sometidos al Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas (TCMH), como resultado del régimen de tratamiento agresivo empleado. Sin embargo, la prevención y el tratamiento aún son objeto de controversia en la literatura. La manzanilla ha sido utilizada con fines terapéuticos desde hace siglos, y algunos servicios de TCMH la emplean tanto para la prevención como para el tratamiento de la MO. Sin embargo, no fueron identificados estudios que hayan investigado su acción en esta clientela. Así, este estudio ha comparado la incidencia, la intensidad y la duración de la mucositis oral en pacientes adultos sometidos al TCMH, según las dosis (0,5; 1 o 2%) de manzanilla en colutorio bucal. El estudio se realizó en cuatro etapas. En primer lugar, se llevó a cabo una revisión integradora de la literatura, con el fin de identificar las evidencias científicas disponibles, acerca del uso de la *Chamomilla recutita* para reducir la ocurrencia e intensidad de los procesos inflamatorios. Se evidenció que la *Chamomilla recutita* tiene probable acción antiinflamatoria tópica, para diversos trastornos inflamatorios. Teniendo en cuenta los resultados de esta revisión y los obtenidos en los estudios *in vitro* y en animales, se consideró apropiado desarrollar el estudio clínico. En la segunda etapa, se procedió a la selección de la droga vegetal, análisis físico-químico, microbiológico y se cuantificó la apigenina-7-glucósido. Los testes realizados señalaron la excelente calidad de los capítulos de la muestra seleccionada. En seguida, en la tercera fase, se obtuvo el extracto fluido, cuyo análisis evidenció el mantenimiento de la calidad y del contenido del principio activo. Posteriormente, se incorporó el extracto con éxito en tres formulaciones de colutorio bucal, de acuerdo a las dosis propuestas para el estudio clínico (0,5; 1 y 2%). Por último, se realizó el estudio clínico con 23 pacientes sometidos al TCMH alogénico, distribuidos aleatoriamente en cuatro grupos. En cuanto a la incidencia de mucositis, 5 (83,3%) pacientes del grupo B que recibieron el colutorio bucal con *Chamomilla recutita*, en la dosis de 1%, no presentaron manifestaciones de mucositis oral, mientras 4 (80%) pacientes del grupo D (control) mostraron manifestaciones de mucositis oral. Se destaca que en el grupo C, 3 (50%) pacientes no presentaron mucositis. En cuanto a la intensidad, ningún grupo presentó el más alto grado (IV). Sin embargo, el 66,6% de los pacientes del grupo A, 16,7% del B, 50% del C y 60% del D presentaron mucositis grados II y III. En cuanto al sabor, aroma y color, la mayoría de los pacientes les evaluó como muy agradable o agradable. La náusea fue la única manifestación reportada por los pacientes durante el curso del enjuague, siendo registrado por 1 (25%) paciente del grupo B y 1 (16,7%) del grupo C. Por lo tanto, los resultados evidenciaron una posible acción del colutorio bucal con *Chamomilla recutita* en la reducción de la incidencia de mucositis en la dosis de 1% en pacientes sometidos al TCMH, así como una menor intensidad de mucositis grados II y III en los grupos que recibieron una dosis de 1 y 2%. Sin embargo, para confirmar estos hallazgos es necesario ampliar la muestra utilizando el método desarrollado en este estudio. El colutorio

bucal de *Chamomilla recutita* en las dosis de 0,5; 1 y 2% fue bien tolerado por los pacientes y ha demostrado ser seguro, ya que ningún efecto adverso moderado o severo fue identificado.

Descriptores: Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas. Mucositis. Matricaria. *Chamomilla recutita*

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.1	Cruzamentos realizados com descritores controlados e não controlados na base de dados MEDLINE. Ribeirão Preto, 2011.....	52
Tabela 1.2	Cruzamentos realizados com descritores controlados e não controlados na base de dados LILACS. Ribeirão Preto, 2011.....	53
Tabela 1.3	Cruzamentos realizados com descritores controlados e não controlados na base de dados CINAHL. Ribeirão Preto, 2011.....	54
Tabela 1.4	Cruzamentos realizados com descritores controlados e não controlados na base de dados EMBASE. Ribeirão Preto, 2011.....	55
Tabela 1.5	Apresentação das publicações segundo o motivo de exclusão e a base de dados na qual foram localizados. Ribeirão Preto, 2011.....	56
Tabela 1.6	Apresentação dos tipos de formulações utilizadas nos estudos contendo <i>Chamomilla recutita</i> . Ribeirão Preto, 2011.....	80
Tabela 2.1	Caracterização físico-química das inflorescências de <i>Chamomilla recutita</i> . Ribeirão Preto, 2011.....	115
Tabela 2.2	Curva Analítica de Apigenina-7-glucosídeo: Relação entre a concentração do marcador com sua respectiva área. Ribeirão Preto, 2011.....	119
Tabela 2.3	Resultados da análise do teor de apigenina-7-glicosídeo nas amostras de inflorescências de <i>Chamomilla recutita</i> após serem submetidas a diferentes doses de radiação (n=3). Ribeirão Preto, 2011.....	124
Tabela 2.4	Contagem e pesquisa de patógenos após irradiação da <i>Chamomilla recutita</i> . Ribeirão Preto, 2011.....	127
Tabela 3.1	Resultados encontrados na avaliação Físico-Química e Microbiológica do Extrato Fluido de <i>Chamomilla recutita</i> . Ribeirão Preto, 2011.....	148
Tabela 3.2	Análise de teor do marcador apigenina-7-glicosídeo do extrato fluido obtido da <i>Chamomilla recutita</i> . Ribeirão Preto, 2011.....	149
Tabela 3.3	Resultados encontrados na avaliação Físico-Química e Microbiológica dos enxaguatórios bucais desenvolvidos para este estudo. Ribeirão Preto, 2011.....	153

Tabela 3.4	Análise de teor do marcador apigenina-7-glicosídeo nas três formulações do enxaguatório bucal de <i>Chamomilla recutita</i> . Ribeirão Preto, 2011.....	154
Tabela 4.1	Caracterização dos pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico (n=23) segundo as variáveis sócio demográficas e clínicas. Ribeirão Preto, 2011.....	183
Tabela 4.2	Distribuição dos pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico (n=23) segundo a incidência, intensidade e história prévia de mucosite. Ribeirão Preto, 2011..	184
Tabela 4.3	Distribuição dos pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico que manifestaram a mucosite bucal (n=13) segundo os dias de mucosite, uso de nutrição parenteral total e de medicamentos analgésicos. Ribeirão Preto, 2011.....	185
Tabela 4.4	Distribuição dos pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico que utilizaram o enxaguatório bucal (n=16) segundo as respostas referentes às características organolépticas e manifestações. Ribeirão Preto, 2011.....	186

LISTA DE QUADROS

Quadro 1.1	Sistema de classificação dos níveis de evidências segundo Stetler et al. (1998).....	42
Quadro 1.2	Sistema de classificação dos níveis de evidências proposto por Melnyk e Fineout-Overholt, (2011).....	43
Quadro 1.3	Descrição da estratégia PICO empregada para a elaboração da pergunta de pesquisa.....	48
Quadro 1.4	Apresentação dos descritores controlados e não controlados segundo as bases de dados utilizadas.....	50
Quadro 1.5	Estudos incluídos na revisão integrativa, segundo título, autores, formação dos autores e ano de publicação.....	60
Quadro 1.6	Estudos incluídos na revisão integrativa segundo o periódico, país de origem dos autores, idioma, base de dados e nível de evidência.....	62
Quadro 1.7	Síntese do estudo 01.....	65
Quadro 1.8	Síntese do estudo 02.....	66
Quadro 1.9	Síntese do estudo 03.....	67
Quadro 1.10	Síntese do estudo 04.....	68
Quadro 1.11	Síntese do estudo 05.....	69
Quadro 1.12	Síntese do estudo 06.....	70
Quadro 1.13	Síntese do estudo 07.....	71
Quadro 1.14	Síntese do estudo 08.....	72
Quadro 1.15	Síntese do estudo 09.....	73
Quadro 1.16	Síntese do estudo 010.....	74
Quadro 1.17	Síntese do estudo 011.....	75
Quadro 1.18	Síntese do estudo 012.....	76
Quadro 1.19	Síntese do estudo 013.....	77
Quadro 1.20	Síntese do estudo 014.....	78
Quadro 2.1	Principais testes, finalidades e metodologias comumente empregadas para o Controle de Qualidade de plantas medicinais.....	100
Quadro 2.2	Gradiente de fase móvel desenvolvido para a determinação do teor de apigenina-7-glicosídeo por cromatografia líquida de alta	

	eficiência.....	110
Quadro 3.1	Indicação da utilização de <i>Chamomilla recutita</i> L. de acordo com a Instrução Normativa - IN nº 5 de 11/12/2008 (Brasil, 2008).....	144
Quadro 3.2	Apresentação das concentrações do extrato fluido nas formulações A, B e C conforme a padronização da unidade de medida.....	151
Quadro 3.3	Apresentação das formulações do enxaguatório bucal contendo o extrato fluido de <i>Chamomilla recutita</i>	152
Quadro 4.1	Apresentação das principais recomendações de avaliação da cavidade bucal, em pacientes adultos submetidos aos tratamentos quimioterápicos, radioterápicos ou ao transplante de células-tronco hematopoéticas, sua respectiva força de evidência e força da recomendação.....	168
Quadro 4.2	Distribuição dos grupos de pacientes, segundo o volume em mL e sua respectiva dose em porcentagem do enxaguatório bucal contendo extrato fluido de <i>Chamomilla recutita</i>	175
Quadro 4.3	Apresentação da Escala de Medida da Toxicidade Oral da Organização Mundial da Saúde.....	176

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1	Fluxograma de amostragem segundo a duplicidade dos estudos....	57
Figura 2.1	Cromatogramas das três amostras de inflorescências de <i>Chamomilla recutita</i> e a correspondência do pico de apigenina-7-glicosídeo do padrão e das amostras, obtidos por cromatografia líquida de alta eficiência. Detecção à 335 nm.....	118
Figura 2.2	Curva analítica da apigenina-7-glucosídeo e sua equação da reta..	119
Figura 2.3	Unidades formadoras de colônias provenientes do lote A na diluição 1:1000. A foto I refere às bactérias e a II aos fungos.....	122
Figura 2.4	Unidades formadoras de colônias provenientes da diluição 1:10000 e 1:100 do lote B, respectivamente. A foto I se refere às bactérias e a II aos fungos.....	122
Figura 2.5	Unidades formadoras de colônias provenientes da diluição 1:10000 e 1:1000 do lote C, respectivamente. A foto I se refere às bactérias e a II aos fungos.....	123
Figura 2.6	Variação do teor de apigenina-7-glicosídeo em inflorescências de <i>Chamomilla recutita</i> após submissão da amostra a diferentes doses de radiação gama.....	125
Figura 2.7	Faixa de variação do teor de apigenina-7-glicosídeo em inflorescências de <i>Chamomilla recutita</i> após submissão da amostra a diferentes doses de radiação gama, evidenciando que o teor do marcador não variou mais que 5 % ao redor da média (faixas vermelhas).....	125
Figura 2.8	Presença de unidades formadoras de colônia de bactérias após a irradiação com dose de 5 kGy, dos lotes A, B e C respectivamente.....	128
Figura 2.9	Presença de unidades formadoras de colônia de fungos após a irradiação com dose de 5 kGy, dos lotes A, B e C respectivamente.....	128
Figura 2.10	Presença de unidades formadoras de colônia de bactérias após a irradiação com dose de 10 kGy, dos lotes A, B e C respectivamente.	128

Figura 2.11	Presença de unidades formadoras de colônia de fungos após a irradiação com dose de 10 kGy, dos lotes A, B e C respectivamente.....	129
Figura 3.1	Percolador de aço empregado para a extração do extrato fluido – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.....	141
Figura 3.2	Percolador de aço contendo os capítulos florais secos de <i>Chamomilla recutita</i> após processo de percolação – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.....	141
Figura 3.3	Cromatogramas do padrão de apigenina-7-glicosídeo e do extrato fluido de <i>Chamomilla recutita</i> obtidos por cromatografia líquida de alta eficiência. Detecção da onda 335 nm.....	150

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CBE	Companhia Brasileira de Esterilização
CIBMTR	Center for International Bone Marrow Transplant Research
COFEN	Conselho Federal de Enfermagem
COX-1	Ciclo-oxigenase 1
COX-2	Ciclo-oxigenase 2
CTH	Células-Tronco Hematopoéticas
EERP	Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto
HCFMRP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
HLA	Antígeno de Histocompatibilidade Humana
MAC	Complexo de Ataque a Membrana
NF-κB	Fator de Transcrição Nuclear
PBE	Prática Baseada em Evidências
PCA	Plate Count Agar
PDA	Potato Dextrose Agar
PEG 40	Óleo de Rícino Hidrogenado e Etoxilado
PET	Politereftalato de Etileno
TCTH	Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas
TNF	Fator de necrose tumoral
UFC	Unidade Formadora de Colônia
UFGD	Universidade Federal da Grande Dourados
USP	Universidade de São Paulo

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO

O PROBLEMA E AS ETAPAS DO ESTUDO

Capítulo I - *Chamomilla recutita*: reunindo evidências sobre sua utilização em alterações inflamatórias.....

1. INTRODUÇÃO.....	30
1.1 <i>Chamomilla recutita</i> (camomila).....	30
1.2 Nomenclatura.....	30
1.3 Descrição botânica.....	31
1.3.1 Descrição da família.....	31
1.3.2 Descrição da espécie.....	31
1.4 Princípios ativos e ação farmacológica	32
1.5 O processo inflamatório.....	35
2. OBJETIVO.....	40
3. MÉTODO.....	40
3.1 Referencial metodológico: Prática Baseada em Evidências.....	40
3.2 Delineamento do estudo.....	44
3.3 Procedimentos adotados para elaboração da questão norteadora, busca na literatura, seleção, análise e apresentação dos artigos incluídos na revisão integrativa.....	47
3.3.1 Elaboração da questão norteadora.....	47
3.3.2 Procedimentos empregados para a busca na literatura e seleção dos artigos	48
3.3.3 Extração dos dados dos estudos primários.....	58
3.3.4 Avaliação dos estudos primários selecionados.....	58
3.3.5 Análise e síntese dos resultados da revisão integrativa.....	58
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	59
5. CONCLUSÕES.....	82
REFÊRENCIAS.....	83
APÊNDICES.....	89
ANEXO.....	95

Capítulo II - Seleção, aquisição e tratamento da matéria-prima principal: inflorescências desidratadas de *Chamomilla recutita*.....

1. INTRODUÇÃO.....	98
2. OBJETIVO.....	104
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	105
3.1 Material.....	105
3.1.1 Reagentes e Solventes.....	105
3.1.2 Equipamentos.....	105

3.1.3 Material vegetal	106
3.2 Caracterização físico-química das três amostras de inflorescências desidratadas de <i>Chamomilla recutita</i>	107
3.2.1 Preparo inicial das amostras para posteriores análises físico-químicas.....	107
3.2.2 Aspecto.....	107
3.2.3 Caracteres organolépticos.....	108
3.2.4 Material estranho.....	108
3.2.5 Perda por dessecação.....	108
3.2.6 Determinação de cinzas totais.....	108
3.2.7 Determinação de cinzas insolúveis em ácido.....	109
3.2.8 Determinação do teor de óleo essencial	109
3.2.9 Determinação do teor de apigenina-7-glicosídeo.....	109
3.2.9.1 Preparo das inflorescências para posterior análise cromatográfica.....	110
3.2.9.2 Preparo da curva analítica de apigenina-7-glicosídeo e quantificação do referido marcador nas inflorescências.....	110
3.3 Caracterização microbiológica.....	111
3.3.1 Preparo inicial da amostra para os testes microbiológicos.....	111
3.3.2 Contagem total de Bactérias e Fungos.....	112
3.3.3 Pesquisa de Patógenos.....	112
3.4 Seleção da dose de radiação ionizante para tratamento das amostras.....	114
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	114
4.1 Seleção, caracterização e aquisição da droga vegetal.....	114
4.2 Determinação das dosagens de radiação gama para tratamento do lote selecionado e caracterização final do lote adquirido.....	123
4.2.1 Análise do teor de apigenina-7-glicosídeo após irradiação teste.....	124
4.2.2 Análise microbiológica da <i>Chamomilla recutita</i> após irradiação teste.....	126
5. CONCLUSÕES.....	131
REFERÊNCIAS.....	132
Capítulo III - Obtenção e caracterização do extrato fluido de <i>Chamomilla recutita</i> para utilização como matéria-prima na elaboração do enxaguatório bucal.....	135
1. INTRODUÇÃO.....	136
2. OBJETIVOS.....	137
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	138
3.1 Material.....	138
3.1.1 Droga vegetal.....	138

3.1.2 Equipamentos, vidrarias e acessórios.....	139
3.2 MÉTODO.....	140
3.2.1 Obtenção do extrato fluido.....	140
3.2.2 Caracterização físico-química e microbiológica do extrato obtido.....	142
3.2.3 Procedimentos para o preparo da solução oral para uso como enxaguatório, de acordo com as dosagens desejadas.....	144
3.2.3.1 Princípio do desenvolvimento da formulação farmacêutica.....	144
3.2.3.2 Procedimentos para o preparo do enxaguatório bucal.....	145
3.2.4 Procedimentos de envase, identificação e armazenagem.....	145
3.2.5 Caracterização físico-química e microbiológica dos enxaguatório.....	146
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	148
4.1 Obtenção e caracterização do extrato fluido.....	148
4.2 Preparo e caracterização da formulação contendo extrato fluido de <i>Chamomilla recutita</i> – enxaguatório bucal.....	151
5. CONCLUSÕES.....	155
REFERÊNCIAS.....	156
Capítulo IV: Comparação de três doses de dose de <i>Chamomilla recutita</i> em enxaguatório bucal para mucosite: estudo piloto.....	158
1. REVISÃO DA LITERATURA.....	159
1.1 Transplante de células-tronco hematopoéticas.....	159
1.2 Mucosite bucal.....	163
1.2.1 Fisiopatologia da mucosite.....	165
1.3 Avaliação da mucosite bucal.....	167
1.4 Abordagem terapêutica da mucosite bucal.....	169
1.5 <i>Chamomilla recutita</i> e mucosite.....	171
2. HIPÓTESE ESTATÍSTICA E OBJETIVOS.....	172
3. MÉTODO.....	173
3.1 Desenho do estudo.....	173
3.2 Local do estudo.....	174
3.3 População, seleção dos sujeitos e constituição da amostra.....	174
3.4 Definição e ajustamento das variáveis do estudo.....	176
3.5 Padronização de recursos materiais e humanos empregados.....	177
3.5.1 Enxaguatório bucal contendo <i>Chamomilla recutita</i>	177
3.5.2 Descrição do protocolo padrão de cuidado bucal.....	177
3.5.3 Construção e validação dos instrumentos de coleta dos dados.....	177

3.5.4 Treinamento dos enfermeiros avaliadores.....	178
3.6 Coleta dos dados e análise.....	179
3.6.1 Procedimentos de pesquisa.....	179
3.6.2 Procedimento para análise dos dados.....	180
3.7 Aspectos éticos.....	181
4. RESULTADOS.....	183
5. DISCUSSÃO.....	188
6. CONCLUSÕES.....	193
REFERÊNCIAS.....	194
APÊNDICES.....	201

APRESENTAÇÃO

O cuidado do paciente com câncer e suas consequências sempre foram questões que nos instigaram. Em 1997, ingressamos no curso de graduação em Enfermagem, da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade São Paulo (EERP-USP), onde pudemos conhecer a arte e a ciência do cuidado dessa profissão. Foi naquela época, ao cursar a disciplina Enfermagem Médica, no quinto semestre do curso, que tivemos a primeira oportunidade de cuidar de um paciente portador de doença onco-hematológica. Chamou-nos a atenção, naquele momento, as especificidades requeridas para o cuidado desse paciente imunocomprometido e, desde então, despertou-nos o interesse e a identificação com essa especialidade.

Ao final do terceiro ano de graduação, em 1999, com o intuito de aumentar o conhecimento nessa área, realizamos estágio extracurricular no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP), na Unidade de Clínica Médica, 6º andar, ala B que, naquela ocasião, dentre outras especialidades, atendia pacientes com doenças hematológicas. Com o decorrer do estágio, ficamos cada vez mais fascinadas com a especialidade e, também para compreender esse momento peculiar que o paciente está enfrentando e auxiliá-lo a passar por esse período de forma humanizada e prestando assistência de enfermagem qualificada. Foi a partir dessa época que passamos a participar de eventos científicos que abordavam a temática.

Ao término da graduação, fomos aprovadas em um processo seletivo e ingressamos como aluna do Curso de Especialização de Enfermagem Clínico-cirúrgica, Modalidade Residência, na área de Hematologia e Hemoterapia, oferecido pelo Departamento de Enfermagem Geral e Especializada da EERP-USP, Hemocentro de Ribeirão Preto e HCFMRP-USP.

Nos primeiros meses do curso, desenvolvemos atividades práticas, fundamentadas no processo de enfermagem, nas diversas especialidades da Clínica Médica. Ao final do primeiro ano, passamos a desenvolver atividades nos setores especializados em hematologia, sendo eles o Hemocentro de Ribeirão Preto, a unidade de internação da hematologia, central de quimioterapia e unidade de internação, ambulatório e hospital dia do transplante de células-tronco hematopoéticas do HCFMRP-USP. Esses dois anos, dedicados à residência, proporcionaram refinamento das habilidades clínicas, do conhecimento técnico-científico e aprimoramento no desenvolvimento do planejamento da assistência, com base no processo de

enfermagem. Percebemos as necessidades que essa clientela requer no cuidado de enfermagem, bem como entendemos o momento peculiar que esses pacientes estão enfrentando, uma vez que grande parte apresenta medo do desconhecido, da piora do seu estado de saúde e da morte, mas, que ao mesmo tempo, apresentam grande força para viver e são engajados com o plano de cuidados.

Durante o curso de residência desenvolvemos um estudo com pacientes portadores de doenças onco-hematológicas, atendidos na unidade de hematologia do HCFMRP-USP e que foram submetidos à implantação de um cateter venoso central do tipo totalmente implantado. O estudo teve como objetivo avaliar a percepção do paciente quanto a ser portador de um cateter venoso central, de longa permanência, do tipo totalmente implantado, o qual resultou na monografia de conclusão de curso intitulada “A percepção do paciente referente a ser portador de um cateter de longa permanência” (MARTINS, 2002).

Iniciamos nossa experiência profissional no HCFMRP-USP, em 2002, na Unidade de Transplante de Medula Óssea, após aprovação em concurso público. Desde o início da residência em enfermagem, vislumbrávamos trabalhar nessa especialidade. No decorrer de três anos prestamos assistência de enfermagem nas diversas fases que envolvem o transplante. Nessa unidade, tivemos a oportunidade de participar de reuniões diárias para a discussão dos casos clínicos e seleção das condutas a serem tomadas por todos os membros da equipe multidisciplinar, bem como participamos das reuniões científicas semanais o que contribuiu ainda mais para aprimorar o conhecimento.

No início do ano de 2005, surgiu a oportunidade de prestar um processo seletivo para exercer, temporariamente, durante seis meses, a função de Auxiliar de Ensino, junto à disciplina de Enfermagem Médica da EERP-USP, cuja aprovação despertou-nos nova área de atuação.

Ainda, em 2005, no mês de setembro, fomos aprovadas em um concurso público para Enfermeira Especialista em Laboratório da EERP-USP. A inserção na EERP, nessa função, instigou ainda mais o nosso interesse acadêmico, voltado para o ensino e pesquisa. Nessa ocasião, encerramos nossas atividades junto à unidade de transplante, contudo, ainda mantivemos contato com o serviço.

O ingresso no mestrado, em 2007, traduz nossa expectativa por contribuir com conhecimentos relacionados ao transplante e identificar evidências para uma assistência de enfermagem qualificada. Dessa forma, buscando responder a um questionamento identificado, durante nossa prática profissional no transplante, propusemos a pesquisa intitulada “Paciente transplantado de medula óssea com mucosite bucal: evidências para o cuidado de

enfermagem”, pesquisa essa fundamentada na prática baseada em evidências. No entanto, no final do ano de 2007, tivemos o conhecimento da defesa de uma dissertação de mestrado, em outra instituição de ensino, com a mesma questão de estudo.

Assim, em 2008, com o amadurecimento obtido com o projeto inicial, e com as disciplinas cursadas no primeiro ano do mestrado, lançamo-nos a um novo desafio ao propor um projeto de intervenção para a mucosite bucal em pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas. A intervenção de estudo será o bochecho com enxaguatório contendo camomila, e o método proposto o ensaio clínico controlado randomizado. Tendo em vista a complexidade do objeto de estudo, das análises de qualidade necessárias para o desenvolvimento de estudo com droga vegetal, dos passos metodológicos da pesquisa clínica de intervenção, a incidência do procedimento de transplante na população, a relevância, o caráter inovador do projeto e a contribuição dos resultados esperados ao corpo de conhecimento da área da enfermagem e da saúde, em agosto de 2008 submetemos esse projeto a uma comissão examinadora para a mudança de nível para o doutorado. Fomos aprovadas e desenvolvemos a tese, que ora apresentamos para a obtenção do título de doutor.

Referência

MARTINS, F. T. M. **A percepção do paciente referente a ser portador de um cateter de longa permanência.** 2002. 40f. Monografia. Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2002.

O PROBLEMA E AS ETAPAS DO ESTUDO

O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) é considerado um procedimento relativamente novo, o qual possui propriedades tanto mielo como imunoablativas. Seu objetivo é enxertar as células-tronco hematopoéticas (CTH), procurando corrigir um defeito quantitativo ou qualitativo da medula óssea (PASQUINI, 2004).

Os procedimentos envolvidos no TCTH são complexos, especializados, de alto risco e onerosos, sendo crucial a qualidade da assistência prestada ao paciente, nas suas diversas fases, para o sucesso do tratamento (SILVEIRA, 2005). Apesar de associado à alta morbimortalidade, esse tratamento pode curar a doença de base ou prolongar a sobrevida dos pacientes (PASQUINI, 2004).

Frente a essa complexidade, é fundamental que o enfermeiro possua conhecimento técnico-científico atualizado, para prestar assistência de qualidade.

Em decorrência do agressivo regime de condicionamento mieloablativo, onde são utilizadas altas doses de agentes quimioterápicos associados ou não à irradiação corporal total, grande parte dos pacientes desenvolvem, como uma das complicações iniciais mais comuns do transplante, a mucosite bucal.

Durante a nossa atuação profissional, como enfermeira assistencial de uma unidade de TCTH, convivemos diariamente com o paciente transplantado apresentando mucosite e observamos o quanto essa manifestação bucal o afetava negativamente por diminuir o seu conforto, causar dor intensa, dificultar ou impossibilitar a deglutição, ser potencial porta de entrada para microrganismos, predispondo-o a apresentar infecção, além de aumentar o tempo de internação hospitalar. Para prevenir ou minimizar essa complicação emprega-se uma série de intervenções, porém, frequentemente, o paciente desenvolve esse agravo.

Frente ao exposto, motivadas a contribuir para a melhoria nesse cuidado, realizamos ampla busca na literatura, onde foi possível identificar a existência de várias terapêuticas propostas para a prevenção e tratamento da mucosite bucal; contudo, em sua maioria, os estudos não possuem evidências fortes que sustentem o seu uso na prática clínica e as intervenções propostas, em grande parte, são onerosas.

Há, na prática assistencial, dentre os enfermeiros de alguns serviços, a expectativa do emprego da solução aquosa de camomila como possível alternativa para a prevenção e tratamento da mucosite bucal, uma vez que os resultados iniciais obtidos nesses centros estimulam o estudo mais detalhado dessa conduta.

Interessadas em instituir essa terapia na unidade, buscamos fundamentação teórica, bem como estudos já realizados acerca da temática. Na literatura, evidencia-se que a camomila possui reconhecidos constituintes químicos que exercem ação anti-inflamatória e cicatrizante, o que sustentaria sua possível ação na mucosite bucal, pois, na sua patobiologia há componentes multicausais envolvendo alterações inflamatórias. Contudo, não identificamos estudos que empregaram a camomila em pacientes submetidos ao TCTH com mucosite.

Dessa forma, surgiu o interesse em investigar a ação do bochecho com camomila, na prevenção e tratamento da mucosite bucal, induzida pelo regime de condicionamento do TCTH, por ser essa uma possível medida terapêutica, além de ser uma alternativa de baixo custo.

Nesse sentido, é de suma importância, para sustentar cientificamente a utilização na prática clínica do bochecho com solução de camomila para mucosite bucal, o desenvolvimento de um estudo clínico com delineamento de pesquisa experimental.

Para tanto, este estudo foi realizado em duas etapas. Na primeira etapa buscou-se identificar a dose efetiva da camomila para redução da intensidade e tempo de evolução da mucosite, para que, posteriormente, em um outro estudo, pudessémos ampliar a investigação da efetividade da camomila na prevenção e tratamento da mucosite bucal em pacientes submetidos ao TCTH.

Para facilitar o entendimento do percurso científico percorrido na elaboração desta tese, esta pesquisa foi apresentada em capítulos.

No primeiro capítulo, abordou-se o conhecimento disponível na literatura acerca do emprego da camomila em alterações inflamatórias que acometem os seres humanos. Buscou-se, assim, por meio da revisão integrativa da literatura, identificar as evidências existentes sobre a ação anti-inflamatória da camomila, em seres humanos.

No segundo capítulo, foram apresentadas as etapas percorridas para a obtenção dos capítulos florais da camomila, análises físico-químicas e microbiológicas e o seu processo de esterilização, a fim de avaliar a qualidade da planta.

A obtenção e caracterização do extrato fluido, formulação do enxaguatório bucal e sua análise foram descritas no terceiro capítulo. Nos capítulos II e III, contamos com a colaboração de um farmacêutico nas análises realizadas.

Por fim, no quarto capítulo, foi desenvolvido o ensaio clínico controlado randomizado, fase II, com a aplicação do enxaguatório bucal padronizado desde a obtenção da

droga vegetal até as análises do produto final, com o intuito de identificar a dose necessária de camomila para reduzir a intensidade e os dias de duração da mucosite bucal.

Espera-se, com os resultados desta investigação, contribuir com os enfermeiros da prática clínica e demais profissionais de saúde com evidências, no que se refere à seleção da dose de camomila a ser empregada na mucosite.

Referências

PASQUINI, R. Fundamentos e biologia do transplante de células hematopoéticas. In: ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. **Hematologia: fundamentos e prática**. São Paulo: Atheneu, 2004. Cap. 81, p. 913-48.

SILVEIRA, R. C. C. P. **O cuidado de enfermagem e o cateter de Hickman: a busca de evidências**. 2005. 134f. Dissertação (Mestrado) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2005.

Capítulo I

Chamomilla recutita: reunindo evidências sobre
sua utilização em alterações inflamatórias

1. INTRODUÇÃO

1.1 *Chamomilla recutita* (camomila)

A camomila é uma planta medicinal utilizada com propósitos terapêuticos há séculos. Atualmente, é empregada tanto na medicina científica como na popular para inúmeras alterações (ROSS, 2008; SRIVASTAVA; SHANKAR; GUPTA, 2010).

Os efeitos curativos da camomila, historicamente, são reconhecidos pelo homem há mais de 2500 anos. Hipócrates relatou seu uso para fins medicinais 500 anos a.C., porém, foi descrita como planta medicinal por Dioscorides apenas um século d.C., em seu trabalho *De Materia Medica*. Existem registros de que a camomila era uma planta dedicada ao sol pelos egípcios, os quais a adoravam mais do que a qualquer outra erva, pelas suas propriedades curativas. Na Grécia, essa planta medicinal já era distinguida desde a Antiguidade pelo seu aroma peculiar, onde florescia abundantemente. A denominação matricária originou-se do latim de *mater* ou *matrix*, que significa útero, por ser empregada em doenças femininas (TESKE; TRENTINI, 2001; FRANKE; SCHILCHER, 2005; ROSS, 2008).

É uma planta nativa dos campos da Europa e aclimatada em algumas regiões da Ásia e América Latina, sendo amplamente cultivada em quase todo o mundo. No Brasil, é cultivada principalmente no Sul e Sudeste do país.

Foi incluída, em 1882, na Farmacopeia Alemã, e, devido à sua importância terapêutica, atualmente está incluída nas Farmacopeias de quase todos os países (LORENZI; MATOS, 2002; FRANKE; SCHILCHER, 2005; ROSS, 2008).

Dentre as diversas variedades de camomila, as duas mais populares são a alemã (*Chamomilla recutita*) e a romana (*Anthemis nobilis*). A primeira tem sido empregada em maior número de pesquisas, pelas suas propriedades medicinais mais potentes, e a última apresenta relatos de episódios de reações alérgicas (GARDINER, 1999; MATRICARIA CHAMOMILLA, 2008).

1.2 Nomenclatura

A denominação científica legítima para a espécie, segundo as Regras Internacionais de Nomenclatura Botânica, é ***Chamomilla recutita* (L.) Rauschert**. No entanto, em grande parte das referências, *Matricaria chamomilla* é reconhecida como o nome correto da espécie (WHO, 1999). *Matricaria recutita* é outro sinônimo científico que, também, pode ser

encontrado na literatura (WHO, 1999; LORENZI; MATOS, 2002). Para fins de padronização da linguagem, utiliza-se, neste estudo, a nomenclatura reconhecida pelas normas internacionais.

Ademais, é conhecida pelos nomes populares de camomila, camomila comum, camomila-dos-alemães, camomila verdadeira, camomila vulgar e maçanilha (TESKE; TRENTINI, 2001; CARVALHO, 2004; FRANKE-SCHILCHER, 2005).

1.3 Descrição botânica

1.3.1 Descrição da família

A *Chamomilla recutita* é membro da família *Asteraceae*, antiga família *Compositae*, a qual compreende cerca de 920 gêneros, com 19.000 espécies. A grande maioria dos gêneros é constituída por plantas de pequeno porte.

1.3.2 Descrição da espécie

É uma planta herbácea, anual, com até 50 cm de altura, caule ereto e ramificado. As folhas são alternas, verdes, lisas na parte superior, recortadas em segmentos estreitos e pontiagudos. Inflorescência em capítulos que, quando maduros, podem medir de 10 a 17 mm, sendo constituídos de receptáculo coberto de flores tubulosas, amarelas, rodeadas de flores liguladas brancas. As flores centrais são hermafroditas, tubulosas, de até 2,5 mm de comprimento, com tubo reto e limbo pentalobado, já as flores marginais são femininas, em número de 12 a 17, dispostas em uma série só, com tubo da corola curto e reto, levemente amarelado, atingindo 1,5 mm de comprimento. Possui de 12 a 17 brácteas involucrais com 2 mm de comprimento e 0,5 mm de largura, dispostas em duas ou três séries imbricadas e receptáculo de 6 a 8 mm. Ovário ínfero, unilocular e monospermico, verde hialino na flor e marrom escuro na frutificação. Aquênio obovoide, dorsalmente convexo e pentacostado (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 1996; WHO, 1999; USP30-NF25, 2007).

Seus capítulos florais apresentam óleos essenciais armazenados em canais secretores e tricomas glandulares bisseridos, cuja estrutura é composta por duas células e com a cabeça

formada por duas a quatro células por série, com cutícula bem expandida, formando uma vesícula onde o óleo essencial é depositado (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 1996).

1.4 Princípios ativos e ação farmacológica

A *Chamomilla recutita* é uma das plantas medicinais mais estudadas e conhecidas em todo o mundo. A parte da planta usada com finalidade terapêutica são os capítulos florais, os quais possuem, como principais constituintes, o óleo essencial, os flavonoides, cumarinas, colinas, aminoácidos, ácidos graxos, sais minerais, terpenos, mucilagens e ácidos orgânicos (TESKE; TRENTINI, 2001; CARVALHO, 2004; FRANKE; SCHILCHER, 2005). Dentre seus constituintes, os de maior importância para fins medicinais são o óleo essencial e os flavonoides (FRANKE; SCHILCHER, 2005).

Seus constituintes químicos são categorizados de acordo com sua fração lipofílica ou hidrofílica. A fração lipofílica é composta pelos componentes do óleo essencial e cumarinas, e a fração hidrofílica por flavonoides, mucilagem, ácidos orgânicos, aminoácidos e colina. Dessa maneira, são os princípios ativos lipofílicos e hidrofílicos responsáveis pela atividade terapêutica da planta (TESKE; TRENTINI, 2001; FRANKE; SCHILCHER, 2005).

O óleo essencial (0,4-1,5%) é composto, principalmente, por alfa-bisabolol (até 50%) e camazuleno (1-15%). A coloração azul desse óleo é decorrente desse último componente, formado a partir de um precursor natural durante a destilação. A matricina é um composto instável, formado pela decomposição do camazuleno (CARVALHO, 2004; FRANKE; SCHILCHER, 2005).

Vários dos constituintes químicos ativos, com potencial biológico da *Chamomilla recutita* estão presentes no óleo essencial, o qual possui atividades anti-inflamatória, antialérgica e antiespasmódica. O camazuleno possui reconhecida atividade anti-inflamatória, que é reforçada pela presença de matricina e do bisabolol. O primeiro, além da referida ação, possui propriedades antibacterianas, antimicóticas e ação protetora de mucosas. Já o bisabolol atua como antibacteriano, antifúngico, antipirético (TESKE; TRENTINI, 2001; FRANKE-SCHILCHER, 2005; ROSS, 2008).

Outros compostos químicos são os flavonoides: apigenina, luteolina e quercetina, principais constituintes hidrossolúveis da planta, sendo responsáveis por mais de 8% do seu peso seco. A apigenina foi a primeira flavona isolada da *Chamomilla recutita*. Os flavonoides

possuem atividade anti-inflamatória, carminativa e antiespasmódica (TESKE; TRENTINI, 2001; CARVALHO, 2004; FRANKE-SCHILCHER, 2005; MATRICARIA CHAMOMILLA, 2008; ROSS, 2008).

A planta possui ainda cumarinas como a herniarina e umbeliferona, sendo essa última responsável pelas atividades antiespasmódica, bactericida e antifúngica (TESKE; TRENTINI, 2001).

A colina apresenta propriedades antiflogísticas, tanto na forma de extrato quanto na de infuso (TESKE; TRENTINI, 2001; FRANKE-SCHILCHER, 2005).

Os extratos aquoso e alcoólico, obtidos das flores da *Chamomilla recutita*, são utilizados principalmente pelas propriedades anti-inflamatória, antimicrobiana e antiespasmódica. Nas últimas décadas, o efeito anti-inflamatório tem sido testado *in vitro*, em animais e seres humanos (SRIVASTAVA; SHANKAR; GUPTA, 2010). O potencial terapêutico da apigenina como agente anti-inflamatório foi avaliado *in vitro* por Gerritsen et al. (1995). Os resultados desse estudo evidenciaram que esse componente da *Chamomilla recutita* interfere com as moléculas de adesão dos leucócitos em células endoteliais humanas. Dessa forma, a interferência na adesão é uma evidência da ação anti-inflamatória, uma vez que a expressão dessas moléculas na superfície das células é necessária, para a liberação de citocinas pró-inflamatórias.

Smolinski e Pestka (2003), em outro estudo *in vitro*, induziram a produção de citocinas pró-inflamatórias por lipopolissacarídeos em cultura de células contendo macrófagos obtidos de camundongos, e observaram que a apigenina inibiu significativamente a produção de interleucina 6. Ainda, utilizando a apigenina, Liang et al. (1999) também estudaram a sua ação em culturas de células contendo macrófagos de camundongos ativados por lipopolissacarídeos, e observaram que esse flavonoide inibiu a liberação da ciclooxigenase-2 (COX-2) e a produção de óxido nítrico, ambos componentes importantes para o desenvolvimento da resposta inflamatória.

Estudo conduzido com o objetivo de investigar o papel da *Chamomilla recutita* na inibição da via da COX-2 foi realizado utilizando modelo *in vitro*. Para tanto, empregou-se a cultura de células de macrófagos ativados por lipopolissacarídeos, um extrato aquoso obtido das flores secas da *Chamomilla recutita* e observaram a inibição na liberação de prostaglandina. Segundo os autores, esse resultado pode ser em decorrência da inibição da atividade da enzima COX-2 pela *Chamomilla recutita*, sugerindo que essa planta possui mecanismo de ação anti-inflamatório semelhante aos anti-inflamatórios não esteroidais (SRIVASTAVA; PANDEY; GUPTA, 2009).

Em modelos animais, a *Chamomilla recutita* foi investigada por Tubaro et al. (1984), quanto à sua possível ação anti-inflamatória. Os investigadores empregaram extrato alcoólico preparado a partir das flores da *Chamomilla recutita* em um processo inflamatório, induzido por óleo de cróton, na face interna da orelha de ratos. Como comparação utilizaram os medicamentos benzidamina e hidrocortisona. A inflamação foi induzida em ambas as orelhas, sendo que a direita recebeu o tratamento com uma das três substâncias e a esquerda não recebeu nenhum tratamento. No grupo que recebeu a aplicação tópica do extrato, os resultados foram semelhantes ao obtido com a hidrocortisona e superiores ao obtido com a benzidamina na redução do processo inflamatório. Em outro estudo, Della-Loggia et al. (1990) estudaram a efetividade da ação anti-inflamatória tópica do extrato da *Chamomilla recutita* no tratamento de inflamação induzida por óleo de cróton em orelhas de ratos. Os resultados demonstraram a efetividade do extrato na redução da inflamação, quando comparada ao grupo controle (nenhuma intervenção). Ainda, quando se realizou a comparação com outro grupo que recebeu benzidamina, um anti-inflamatório não esteroideal, os resultados foram semelhantes.

Sartori et al. (2003) desenvolveram um granulado composto pelos extratos secos de *Chamomilla recutita* e *Calendula officinalis* e avaliaram a sua ação anti-inflamatória. Para tanto, os autores induziram, em três grupos de ratos, uma resposta inflamatória em suas patas, empregando histamina, dextrana ou carragenina e trataram com o granulado. Os resultados apontaram a eficácia desse granulado na redução do edema, quando comparado com o grupo controle (nenhuma intervenção), na resposta anti-inflamatória induzida pelos três agentes.

Estudo realizado com camundongos teve como objetivo investigar o efeito tópico da *Chamomilla recutita* no tratamento da mucosite bucal, induzida por 5-fluoracil. Os 105 camundongos foram divididos em três grupos, cada um contendo 35 animais. O grupo I não recebeu intervenção (grupo controle), o grupo II foi tratado com formulação contendo extrato fluido de *Chamomilla recutita* (Ad-Muc[®]) e o grupo III recebeu corticoide (betametasona). A mucosa bucal foi avaliada tanto clinicamente como por análise histopatológica. Os resultados desse estudo evidenciaram que os animais que receberam a *Chamomilla recutita* e o corticoide tiveram mucosite mais leve que aqueles do grupo controle. Na análise histopatológica, o grupo tratado com *Chamomilla recutita* apresentou menor intensidade de mucosite quando comparado ao controle e ao grupo que recebeu corticoide. Os autores concluem que, em modelo animal, a formulação contendo *Chamomilla recutita* mostrou ser efetiva no tratamento da mucosite. Contudo, sugerem a condução de estudos clínicos bem delineados para confirmar seu efeito em seres humanos (PAVESI et al., 2010).

Em seres humanos, a *Chamomilla recutita* têm sido investigada tanto para uso interno como externo, no tratamento de diversas alterações, tais como inflamação da pele e mucosa, câncer, úlceras, cólica e diarreia (TESKE; TRENTINI, 2001; CARVALHO, 2004; FRANKE; SCHILCHER, 2005). Tendo em vista os resultados dos estudos *in vitro* e em modelos animais apresentados, surgiu o interesse por investigar na literatura científica quais eram as evidências existentes sobre o emprego dessa planta, tanto para a prevenção como para o tratamento de alterações inflamatórias, em seres humanos, motivando a apresentação de uma revisão integrativa da literatura, neste capítulo.

1.5 O processo inflamatório

A inflamação é uma resposta de proteção do organismo com o objetivo de eliminar a causa inicial de injúria. É desencadeada por diversos agentes nocivos que podem ser de origem microbiana, suas toxinas, substâncias químicas, agentes físicos, tecidos necróticos ou por reações imunes. O intuito do processo inflamatório é conter e isolar uma lesão, destruir os microrganismos invasores, inativar toxinas e preparar o tecido para o reparo (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2005; GUYTON; HALL, 2006; PORTH; SOMMER, 2010).

Quando ocorre uma lesão tecidual, entretanto, independente do agente nocivo, diversas substâncias são liberadas pelos tecidos danificados, gerando alterações secundárias nos tecidos não lesionados ao seu redor (GUYTON; HALL, 2006).

O médico romano, Celsus, no primeiro século d.C., descreveu pela primeira vez a reação local de injúria, atualmente conhecida como sinais cardinais da inflamação, os quais compreendem o rubor, edema, calor e dor (PORTH; SOMMER, 2010).

A resposta inflamatória é fundamental à sobrevivência, embora, em algumas situações e doenças ela se torna exagerada e persistente, sem nenhum benefício aparente (SILVA; CARVALHO, 2004).

Em relação ao tempo que o processo inflamatório ocorre, pode ser classificado em agudo e crônico. O processo agudo inicia-se rapidamente e possui duração relativamente curta, de alguns minutos a alguns dias. Já o processo crônico tem tempo de instalação maior (dias) e duração que vai de semanas a anos (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2005).

A resposta inflamatória possui dois componentes principais: um vascular e o outro celular. Caracteriza-se por vasodilatação dos vasos sanguíneos, aumento da permeabilidade

dos capilares e migração de granulócitos (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2005; GUYTON; HALL, 2006).

Após a lesão, iniciam-se as alterações vasculares, envolvendo as arteríolas, capilares e vênulas da microcirculação. Ocorre aumento do fluxo sanguíneo e do calibre desses vasos. A vasodilatação ocasiona o aumento do fluxo sanguíneo para a área de lesão e, portanto, aumento da pressão hidrostática. O processo envolvido na vasodilatação é induzido pela ação de vários mediadores, principalmente a histamina e óxido nítrico (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2005; PORTH; SOMMER, 2010).

A vasodilatação é seguida de aumento na permeabilidade da microcirculação, ocasionando exsudação de líquido, rico em proteínas, para o espaço extravascular e, assim, a diminuição da pressão osmótica. Esse aumento na permeabilidade vascular é decorrente de vários fatores apresentados a seguir (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2005).

Inicialmente, nos primeiros 30 minutos após a lesão, ocorre a formação de fendas no endotélio vascular, desencadeadas principalmente pela presença da histamina, bradicinina e leucotrienos. Essa é uma reação de início rápido, porém, geralmente é reversível e de curta duração (15 a 30 minutos), conhecida como resposta imediata transitória (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2005).

A lesão endotelial direta é vista principalmente em lesões necrotizantes e ocorre pelo dano ao endotélio pelo estímulo necrotizante. O extravasamento começa imediatamente após a lesão e é mantido em nível elevado por várias horas, até que o vaso danificado sofra trombose ou ocorra sua restauração (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2005).

A perda de líquido resulta em maior concentração de hemácias nos vasos de menor calibre e aumento da viscosidade do sangue, causando, assim, estase sanguínea. Quando ocorre a lentificação do fluxo sanguíneo, os leucócitos se acumulam ao longo do endotélio vascular, aderem a ele e migram para o interstício (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2005).

O aumento da pressão hidrostática e diminuição da pressão osmótica acarretam em saída de líquido e formação de edema (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2005).

A migração dos leucócitos para a área de lesão e a ativação para que desempenhem sua função caracterizam os eventos celulares do processo inflamatório. A migração ocorre por meio da adesão dos leucócitos na superfície endotelial, atravessam a membrana em direção ao local de lesão, direcionados por agentes quimiotáticos (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2005; PORTH; SOMMER, 2010).

Esses agentes podem ser exógenos como os produtos bacterianos (peptídios) e endógenos (componentes do sistema complemento, produtos da via da lipoxigenase, como o leucotrieno, e as citocinas) (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2005; PORTH; SOMMER, 2010).

Além da locomoção dos leucócitos, os agentes quimiotáticos também induzem a sua ativação pela produção de metabólitos do ácido aracdônico, resultante da ativação da fosfolipase A₂, aumento do cálcio intracelular, desgranulação e secreção de enzimas lisossômicas; secreção de citocinas, o que amplifica e regula as reações inflamatórias (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2005).

Os neutrófilos e os macrófagos são responsáveis pela fagocitose e liberação de substâncias, tais como as enzimas lisossomais, os intermediários reativos de oxigênio e os produtos do metabolismo do ácido aracdônico, incluindo as prostaglandinas e os leucotrienos, visando a eliminação do agente nocivo. Entretanto, esses produtos são capazes de causar lesão no endotélio e nos tecidos e podem amplificar os efeitos da lesão inicial (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2005).

Para que os eventos envolvidos no processo de inflamação, descritos anteriormente, ocorram são necessários mediadores químicos responsáveis por desencadeá-los. A maioria dos mediadores age ligando-se a receptores específicos. Uma vez gerados esses mediadores, eles possuem meia-vida curta, deteriorando-se rapidamente (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2005).

Dentre os primeiros mediadores liberados durante a inflamação estão as aminas vasoativas, a histamina e serotonina. Ambas causam vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2005).

A histamina é encontrada principalmente nos mastócitos, normalmente presentes no tecido conjuntivo e próximos aos vasos sanguíneos. Pode ser encontrada também nos basófilos e nas plaquetas. A histamina permanece pré-formada nos grânulos dos mastócitos e é liberada em resposta a estímulo físico (trauma, frio ou calor), reações imunológicas envolvendo imunoglobulina E, pelos fragmentos do complemento chamados anafilatoxinas (C_{3a} e C_{5a}) e citocinas (interleucina 1 e interleucina 8). A liberação das plaquetas é estimulada após contato com colágeno, trombina, complexos antígeno anticorpo e fatores de ativação das plaquetas (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2005; PORTH; SOMMER, 2010).

Três mediadores derivados do plasma participam da inflamação: o sistema complemento, das cininas e da coagulação (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2005).

As proteínas do complemento estão presentes no plasma na forma inativada. São numeradas de C1 a C9; quando ativadas se transformam em proteases que degradam outras

proteínas do complemento, formando uma cascata capaz de gerar ampliação enzimática. A ativação do terceiro componente C3 é uma das etapas mais importantes das funções biológicas do complemento, pois culmina na ativação do C5a, cuja atividade está descrita mais adiante, e com a formação do complexo de ataque à membrana, conhecida como MAC. As funções do sistema complemento culminam na lise celular pelo MAC e nos efeitos dos fragmentos proteolíticos do complemento na permeabilidade vascular, quimiotaxia e opsonização. O C3a e C5a estimulam a liberação de histamina pelos mastócitos, aumentando a permeabilidade vascular e causando vasodilatação. Elas são chamadas de anafilatoxinas, pois possuem efeitos semelhantes aos mediadores dos mastócitos envolvidos na reação anafilática. O C5a também ativa a via da lipoxigenase do metabolismo do ácido aracdônico nos neutrófilos e monócitos, causando liberação de mais mediadores da inflamação. O C5a é um agente quimiotático potente para neutrófilos, monócitos, eosinófilos e basófilos (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2005).

A ativação do sistema das cininas resulta na liberação da bradicinina que possui atividade vasoativa, provocando a dilatação dos vasos sanguíneos, aumentando a permeabilidade vascular e, ainda, causa dor quando injetada na pele. A ativação do sistema das cininas está relacionada à via intrínseca da coagulação, e ocorre após a ativação do fator de Hageman, o fator XII, após o seu contato com o colágeno e as membranas basais, presentes nos locais de lesão endotelial (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2005).

O sistema de coagulação e o da inflamação são processos que estão intimamente relacionados. O processo de coagulação é dividido em via intrínseca e via extrínseca, convergindo para ativar o mecanismo hemostático. Durante os eventos da via intrínseca, fibrinopeptídeos são formados e induzem a permeabilidade vascular, e são quimiotáticos para os leucócitos. Na via extrínseca, a plasmina, que no sistema de coagulação sanguínea exerce o papel de lise da fibrina e solubiliza o coágulo é também importante no contexto da inflamação, por ser um dos fatores responsáveis pela clivagem de C3 (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2005).

Quando as células são ativadas por diversos estímulos, os lipídios em sua membrana são rapidamente remodelados para gerar mediadores lipídicos. O ácido aracdônico é um ácido graxo polinsaturado encontrado em fosfolipídios de membranas celulares. Ele não se encontra livre, mas sim na forma esterificada nos fosfolipídios da membrana, sendo liberado desses fosfolipídios por meio da ação das fosfolipases celulares, a exemplo da fosfolipase A₂, que pode ser ativada por estímulo mecânico, químico e físico, ou por outros mediadores como o C5a. Os metabólitos do ácido aracdônico são sintetizados por duas classes principais de

enzimas: as ciclo-oxigenases (prostaglandinas e tromboxanos) e lipoxigenases (leucotrienos e lipoxinas). Eles podem ser encontrados nos exsudatos inflamatórios e sua síntese está aumentada nos locais em que há inflamação. Elas induzem a inflamação e potencializam os efeitos da histamina e de outros mediadores inflamatórios. Agentes que suprimem a atividade da ciclo-oxigenase são: a aspirina, os anti-inflamatórios não esteroidais e inibidores da ciclo-oxigenase 2 (COX-2), os quais reduzem a inflamação (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2005; PORTH; SOMMER, 2010).

A ciclo-oxigenase e a lipoxigenase produzem mediadores distintos a partir do ácido aracdônico. A via da ciclo-oxigenase é iniciada pelas enzimas ciclo-oxigenase 1 (COX-1) e COX-2, as quais levam à geração de prostaglandinas, sendo as mais importantes na inflamação a prostaglandina E₂, prostaglandina D₂, prostaglandina F_{2α}, prostaglandina I₂ (prostaciclina) e tromboxano. As plaquetas contêm a enzima tromboxano sintetase e, consequentemente, o tromboxano é o principal produto dessas células. O endotélio vascular possui a prostaciclina sintetase, que leva à formação de prostaciclina. A prostaciclina é um vasodilatador, um potente inibidor da agregação plaquetária e potencializa o aumento da permeabilidade e o efeito quimiotático de outros mediadores (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2005).

Sabe-se que a COX-2 é induzida por estímulos inflamatórios e não é encontrada na maioria dos tecidos em condições normais. Já a COX-1, além de ser produzida em resposta a estímulos inflamatórios, é, também, expressa na maioria dos tecidos. Por isso, existe grande interesse na enzima COX-2 (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2005).

Outro grupo de mediador que desempenha papel importante na inflamação são as citocinas. Elas são proteínas produzidas principalmente pelos linfócitos, macrófagos, células do endotélio, epitélio e tecido conjuntivo, as quais modulam a função de outros tipos celulares. Embora bem conhecidas pela sua participação nas respostas imunológicas, esses mediadores também apresentam importantes papéis na inflamação. As principais citocinas são o fator de necrose tumoral e a interleucina 1 (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2005; PORTH; SOMMER, 2010).

O fator de necrose tumoral e a interleucina 1 são produzidos principalmente por macrófagos ativados e a sua secreção pode ser estimulada por endotoxina e outros produtos microbianos, complexos imunes, lesão e vários outros estímulos inflamatórios. As principais ações na inflamação são seus efeitos no endotélio, nos leucócitos e fibroblastos e a indução de reações sistêmicas da fase aguda (febre, perda de apetite e efeitos hemodinâmicos) (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2005).

2 OBJETIVO

Identificar, avaliar e sintetizar as evidências científicas disponíveis na literatura em relação ao uso da *Chamomilla recutita* em seres humanos, para redução da ocorrência e intensidade de processos inflamatórios.

3 MÉTODO

3.1 Referencial Metodológico: Prática Baseada em Evidências

A Prática Baseada em Evidências (PBE) consiste em uma abordagem de solução de problemas e envolve o processo de busca, avaliação e aplicação do conhecimento científico já produzido na prática clínica e no gerenciamento da saúde. É uma abordagem que incorpora as evidências oriundas de pesquisas, a competência clínica e as preferências do cliente para a tomada de decisão sobre a assistência à saúde (INGERSOLL, 2000; GALVÃO, 2002).

Ela tem seu início na medicina, originando o movimento denominado Medicina Baseada em Evidências (MBE). O médico epidemiologista britânico, Archie Cochrane, um dos pioneiros desse movimento, propôs princípios norteadores, em meados da década de 70, o que culminou em 1993 na fundação da Colaboração Cochrane (JENNINGS; LOAN, 2001).

A PBE desenvolveu-se com o propósito de apoiar as decisões relativas ao cuidado em saúde, tendo como base as evidências científicas existentes, bem como diminuir a lacuna entre pesquisa e prática assistencial (JENNINGS; LOAN, 2001).

A definição proposta por Sackett et al. (1996), para a BEM, tem sido amplamente utilizada e a descreve como o uso consciencioso, explícito e criterioso da melhor evidência nas decisões acerca dos cuidados individuais com o paciente. Para esses autores, a prática da MBE consiste no emprego da experiência clínica associada às evidências oriundas de pesquisas sistemáticas.

A Enfermagem, com essa mesma preocupação, iniciou o movimento chamado Enfermagem Baseada em Evidências, o qual teve sua origem no movimento da MBE. Ingersoll (2000) define a enfermagem baseada em evidências como o uso consciencioso, explícito e criterioso das informações derivadas de teoria e daquelas obtidas de pesquisa para a tomada de decisão sobre o cuidado prestado a indivíduos ou grupos de pacientes,

considerando as necessidades individuais e as preferências do paciente. Essa definição acrescenta a realizada por Sackett et al. (1996), a preferência do paciente.

Acredita-se que a PBE pode contribuir para a mudança da prática de enfermagem que, em muitas instituições, está ainda pautada em tradições, rituais e tarefas, para uma prática reflexiva baseada em conhecimento científico (GALVÃO, 2002).

Kajermo et al. (2008) e Silveira (2005) reforçam que a assistência de enfermagem deveria ter como um dos seus pilares a PBE, contudo, algumas barreiras precisam ser vencidas para a incorporação dessa abordagem na prática clínica, dentre elas destacam o vasto número de periódicos trazendo informações novas, a falta de tempo para a busca da evidência, a complexidade das ferramentas para o desenvolvimento de pesquisas, a dificuldade para avaliar criticamente as pesquisas, a barreira do idioma e a formação do enfermeiro.

Corroborando as informações acima, uma revisão integrativa da literatura teve como um dos seus objetivos identificar as barreiras para a implementação da PBE na prática e apontou como principais barreiras a falta de tempo, o acesso restrito à fonte de informações, a dificuldade em interpretar as evidências, resistência a mudança, baixa autonomia para a mudança na prática e chefias que valorizam outros aspectos como prioritários a PBE. Tal resultado nos mostra que as barreiras para a adoção da PBE ocorrem tanto no nível individual como no institucional (SOLOMONS; SPROSS, 2011). Sendo assim, propostas para a implementação da PBE devem considerar, além dos aspectos individuais relacionados aos profissionais, os institucionais para que se possa obter maior sucesso.

Segundo Stetler et al. (1998), a evidência fornece provas para a tomada de decisão, abrange os resultados de pesquisa e o consenso de especialistas reconhecidos. A sua utilização reduz a incerteza clínica do enfermeiro na condução da sua prática assistencial. A qualidade da evidência é atribuída pela sua validade e relevância, dessa forma, antes de utilizá-la em uma decisão clínica, ela deve ser avaliada quanto à sua acurácia e aplicabilidade na situação em questão (CRUZ; PIMENTA, 2005).

A PBE remete ao questionamento do que constitui a “melhor evidência”, sendo que esse conceito está intimamente relacionado à qualidade da pesquisa. O ensaio clínico controlado randomizado é um dos delineamentos que fornecem evidências fortes para sustentar as intervenções de assistência à saúde (CLOSS; CHEATER, 1999).

Sendo assim, o ensaio clínico controlado randomizado é considerado o “padrão-ouro” de pesquisa sobre o qual os cuidados de enfermagem deveriam estar alicerçados. Este método testa relações de causa e efeito e fornece evidências para mudança ou inclusão na prática clínica de um dado conhecimento. Dessa maneira, quando não há evidências na

literatura, ou essas ainda não suportam uma dada intervenção, o desenvolvimento de pesquisas empregando esse delineamento torna-se necessária e desejável para fundamentar o cuidado de enfermagem em bases científicas (MELNYK; FINEOUT-OVERHOLT, 2011). Porém, há que se ressaltar a importância dos estudos descritivos para descrever um dado fenômeno e gerar questões para a condução de novos estudos.

Para classificar as evidências, na literatura, identificaram-se diferentes classificações que propõem uma hierarquia, segundo o delineamento da pesquisa, como as desenvolvidas por Stetler et al. (1998) e Melnyk e Fineout-Overholt (2011). Na classificação das evidências oriundas de pesquisas Stetler et al. (1998) propõem seis níveis, conforme apresentado no Quadro 1.1.

NÍVEL	FORÇA DE EVIDÊNCIA
I	Evidências obtidas de metanálise de ensaios clínicos controlados randomizados
II	Evidências oriundas de estudos com desenho experimental
III	Evidências derivadas dos estudos quase-experimentais
IV	Evidências provenientes de estudos descritivos ou com abordagem de pesquisa qualitativa
V	Evidências oriundas de relatórios de caso ou relatos de experiência
VI	Evidências baseadas em opiniões de especialistas da área

Quadro 1.1 – Sistema de classificação dos níveis de evidências, segundo Stetler et al. (1998)

A classificação proposta por Melnyk e Fineout-Overholt (2011), tem sido amplamente utilizada em estudos na área da saúde e é dividida em sete níveis (Quadro 1.2).

Nível de evidência	Força de evidência
I	Evidência proveniente de revisão sistemática ou metanálise de ensaios clínicos controlados randomizados relevantes
II	Evidência obtida de ensaios clínicos controlados randomizados bem delineados
III	Evidência obtida de ensaios clínicos bem delineados sem randomização
IV	Evidência proveniente de estudo caso controle, ou estudo de coorte, bem delineados
V	Evidência proveniente de revisão sistemática de estudos qualitativos e descritivos
VI	Evidência derivada de um único estudo descritivo ou qualitativo
VII	Evidência oriunda da opinião de autoridades e/ou relatórios de comitês de especialistas

Quadro 1.2 – Sistema de classificação dos níveis de evidências, proposto por Melnyk e Fineout-Overholt (2011)

Galvão, Mendes e Silveira (2010) apresentam como ferramentas valiosas da PBE frente à quantidade e complexidade das informações produzida na área da saúde, bem como a limitação de tempo que os profissionais dispõem, os métodos de revisão sustentados por um padrão de rigor. Assim, para facilitar a incorporação das evidências na prática clínica, é possível extrair o conhecimento por meio de leitura da síntese dos resultados obtidos de uma revisão integrativa, sistemática e/ou metanálise.

Nesse contexto, a implementação da PBE na enfermagem é uma forma de subsidiar a tomada de decisão do enfermeiro, uma vez que busca a integração dos resultados de pesquisa com sua aplicabilidade na prática clínica, melhorando a qualidade da assistência de enfermagem prestada.

3.2 Delineamento do estudo

Para o alcance do objetivo proposto realizou-se uma revisão integrativa da literatura, cuja finalidade é reunir, avaliar e sintetizar o conhecimento já produzido sobre um tema investigado (SILVEIRA, 2005).

Esse método possibilita incluir estudos com diferentes delineamentos de pesquisas, proporciona uma busca ampla do assunto e fornece compreensão abrangente do tema em estudo, o que pode ampliar as conclusões e facilitar o acesso dos profissionais às evidências sobre um determinado assunto (WHITTEMORE; KNAFL, 2005; MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

Este estudo percorrerá seis fases elaboradas com base nas publicações de Ganong (1987), Broome (1993), Silveira (2005), Whittemore e Knafl, (2005), Galvão, Mendes e Silveira (2010), descritas a seguir.

1ª Fase: identificação do tema e elaboração da pergunta de pesquisa

Essa fase consiste na identificação do objeto de estudo e definição da questão norteadora da pesquisa, a qual deve ser clara e específica, abrangendo o raciocínio clínico e teórico do pesquisador (GANONG, 1987). A formulação de uma questão de pesquisa clara irá influenciar nos estudos incluídos, bem como nas informações extraídas dos artigos. Quando a questão que guiará a revisão está bem delimitada, ela também facilitará a identificação dos descritores ou palavras-chaves que serão utilizados para busca dos estudos (BROOME, 1993; STILLWELL et al., 2010a). Segundo Galvão, Mendes e Silveira (2010), uma pergunta bem elaborada deve ser ampla o suficiente para ser interessante, porém, restrita o suficiente para torná-la manejável.

O emprego da estratégia PICO, que se constitui em um acrônimo para P- patient, I- intervention, C- comparison e O- outcomes, é uma proposta atual utilizada para a formulação da pergunta de pesquisa, bem como para a identificação dos descritores que serão utilizados na localização dos estudos (SANTOS; PIMENTA; NOBRE, 2007). Segundo esses autores, a estratégia PICO é composta por:

- **P** = paciente, população ou problema. O investigador define a população, o problema da revisão ou a condição de interesse;

- **I** = intervenção ou indicador. Nesse componente, é definida a intervenção, ou o tratamento a ser investigado, que pode ser terapêutica, preventiva, diagnóstica, prognóstica, dentre outras;
- **C** = comparação ou controle. O pesquisador delimita a intervenção de comparação usual ou padrão, a intervenção mais utilizada ou nenhuma intervenção;
- **O** = desfecho clínico. O investigador define os resultados a serem obtidos ou esperados.

2ª Fase: estratégia de busca na literatura ou amostragem

Após a questão de pesquisa ter sido definida, as estratégias de busca na literatura são estabelecidas, a fim de identificar a amostra dos estudos primários que serão revisados. Para isso, o pesquisador deve selecionar as bases de dados relevantes para a área de conhecimento e identificar as palavras-chaves ou descritores. Tendo em vista que as bases de dados indexam diferentes periódicos, uma estratégia para minimizar a possibilidade da não identificação de estudos relevantes é proceder à busca em diversas bases (STILLWELL et al., 2010 b).

Outra estratégia para fortalecer a pesquisa e assegurar uma busca ampla é empregar terminologia adequada. Assim, os descritores controlados, quando estiverem disponíveis nas bases de dados, devem ser utilizados. Um exemplo dessa terminologia de descritores é o MESH, desenvolvido pelo PubMed. Ademais, a pesquisa deve ser realizada combinando os descritores, usando os conectores booleanos "AND", "OR" ou "NOT" e estabelecer limites para pesquisa, definindo parâmetros, como os "humanos" ou "idioma inglês" (STILLWELL et al., 2010 b).

Segundo Ganong (1987), a inclusão de todos os estudos encontrados seria a melhor abordagem, porém, quando há grande número desses pode ser necessária uma seleção randomizada, ou, ainda, utilizar-se de critérios de inclusão e exclusão.

Dessa maneira, a seleção utilizada para a inclusão dos estudos é um passo fundamental para se obter a validade interna da revisão, sendo um indicador crítico para atestar a confiabilidade, amplitude e poder de generalização das conclusões (SILVEIRA, 2005; GALVÃO; MENDES; SILVEIRA, 2010).

3ª Fase: extração dos dados de estudos primários

Essa fase consiste em definir as informações que serão extraídas dos estudos selecionados, por meio do uso de instrumento previamente elaborado (BEYEA; NICOLL, 1998; GALVÃO; MENDES; SILVEIRA, 2010). É análoga à coleta de dados e é considerada

uma etapa complexa, uma vez que inclui estudos primários com diferentes metodologias (WHITTEMORE; KNAFL, 2005).

Segundo Ganong (1987) é uma fase essencial da revisão integrativa e deve contemplar a coleta dos dados referentes ao tamanho da amostra, características dos sujeitos, critérios de inclusão e exclusão dos sujeitos, mensuração das variáveis dependentes e independentes, método de análise dos dados e teorias e conceitos utilizados, principais resultados e conclusões. Uma forma simples, porém, clara, é a apresentação das características do estudo e a síntese dos principais resultados e conclusões por meio de tabelas.

Para a extração dos dados, recomenda-se a utilização de um instrumento validado e que tenha sido elaborado considerando a pergunta de pesquisa. O nível de evidência dos estudos também deve ser identificado nesse momento (GALVÃO; MENDES; SILVEIRA, 2010).

Broome (1993) orienta a organização cronológica dos estudos incluídos na revisão para que se possa obter uma evolução histórica do objeto de estudo.

4ª Fase: avaliação dos estudos primários incluídos na revisão

Uma análise crítica dos estudos incluídos em uma revisão integrativa requer abordagem organizada para avaliar o rigor de cada estudo (BROOME, 1993).

Ganong (1987) destaca que essa fase da revisão é similar à etapa de análise de dados de uma pesquisa primária. Garbin (2010) aponta que, nessa fase, é possível constatar se os dados obtidos em cada estudo estão relacionados ao objeto de estudo e irão contribuir com o resultado final da revisão.

A avaliação crítica dos estudos permite determinar sua aplicação na prática clínica e, para tanto, deve ser considerado o nível de evidência do estudo, o rigor metodológico empregado e as implicações para a prática (FINEOUT-OVERHOLT et al., 2010).

5ª Fase: análise e síntese dos resultados da revisão integrativa

Nessa fase, as características e os resultados de cada estudo selecionado são apresentados de forma coerente e sucinta, e, baseados nesses resultados, devem ser realizadas comparações com o conhecimento científico disponível (GALVÃO; MENDES; SILVEIRA, 2010). Assim, é realizada, nessa etapa a discussão dos dados extraídos dos estudos primários

incluídos na revisão com a literatura existente, de maneira minuciosa e imparcial (WHITTEMORE; KNAFL, 2005).

Devido à ampla revisão conduzida, é possível identificar fatores que afetam a política e os cuidados de enfermagem, permitindo estabelecer recomendações quanto à assistência. Pode-se, ainda, identificar lacunas e apontar sugestões para o desenvolvimento de pesquisas futuras (GANONG, 1987).

6ª Fase: apresentação da revisão integrativa

Essa fase envolve a elaboração do documento com a descrição de todas as etapas percorridas pelo revisor (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008). Para Ganong (1987), em uma revisão integrativa devem estar claros todos os procedimentos empregados na sua elaboração, a fim de permitir que o leitor tenha informações suficientes para avaliar a sua pertinência.

Sendo assim, a síntese deve apresentar sequência lógica e objetiva, de forma a facilitar a compreensão do leitor na associação do conhecimento apresentado com sua prática assistencial (WHITTEMORE; KNAFL, 2005).

3.3 Procedimentos adotados para a elaboração da questão norteadora, busca na literatura, seleção, análise e apresentação dos artigos incluídos na revisão integrativa

3.3.1 Elaboração da questão norteadora

Para a elaboração da questão norteadora deste estudo, utilizou-se a estratégia PICO, conforme apresentado no Quadro 1.3. Atendendo a tais critérios, a questão norteadora elaborada foi: *“quais são as evidências disponíveis na literatura sobre o uso de formulação contendo Chamomilla recutita, em pacientes portadores de alterações inflamatórias, na redução da sua ocorrência e intensidade?”*.

Acrônimo	Definição	Descrição
P	Pacientes ou problemas	Pacientes portadores de alterações inflamatórias
I	Intervenção	Emprego de uma formulação contendo <i>Chamomilla recutita</i>
C	Controle ou comparação	Comparação com outros agentes terapêuticos anti-inflamatórios ou nenhuma intervenção
O	Desfecho	Ocorrência ou intensidade da inflamação

Quadro 1.3 – Descrição da estratégia PICO, empregada para a elaboração da pergunta de pesquisa

3.3.2 Procedimentos empregados para a busca na literatura e seleção dos artigos

Na presente revisão, a busca por publicações foi realizada utilizando a internet para acessar as bases de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System On-line, MEDlars online, (MEDLINE), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Cumulative Index to Nursing and Allied Health (CINAHL) e Excerpta Médica (EMBASE), além de se proceder a checagem das referências dos estudos selecionados.

A MEDLINE, versão eletrônica do Index Medicus, é uma base de dados bibliográfica criada e mantida pela National Library of Medicine, dos Estados Unidos da América (EUA), que indexa mais de 4.000 referências bibliográficas e resumos de revistas biomédicas, publicadas nos EUA e em outros 70 países. É o maior componente do PubMed e contempla aproximadamente 11 milhões de registros da literatura, desde o ano 1966, que cobrem as áreas da: medicina, biomedicina, enfermagem, odontologia, veterinária e ciências afins. Acessou-se o MEDLINE, via PubMed, gratuitamente, pelo endereço eletrônico <http://www.sibi.usp.br>.

A LILACS, coordenada pela BIREME, registra a literatura científica e técnica em saúde produzida por autores latino-americanos e do Caribe. Há 25 anos tem contribuído para o aumento da visibilidade, acesso e qualidade da informação em saúde. O acesso às citações bibliográficas e seus resumos é gratuito pelo endereço eletrônico <http://www.bireme.br>.

A base de dados CINAHL engloba as referências indexadas de aproximadamente 2.750 periódicos na área da enfermagem e assuntos correlatos, desde 1982. O acesso foi realizado por meio do endereço eletrônico <http://www.sibi.usp.br>.

A EMBASE é uma base de dados oferecida pela Elsevier Science. Ela inclui aproximadamente 24 milhões de registros indexados nas áreas biomédica, médica, farmacológica e de saúde pública, com mais de 2.000 títulos de periódicos da área biomédica que não são oferecidos pelo MEDLINE. Essa base de dados disponibiliza a opção de localizar apenas os seus estudos ou concomitante a base MEDLINE. Como se optou por utilizar a MEDLINE também, a opção oferecida para buscar nas duas bases foi desabilitada, sendo solicitada apenas a busca eletrônica na EMBASE. O acesso foi realizado pelo endereço eletrônico <http://www.sibi.usp.br>.

Para a localização dos artigos foram selecionados descritores controlados, utilizados para a indexação dos mesmos nas bases de dados. Para tanto, o vocabulário MeSH (Medical Subject Headings) foi utilizado para a seleção dos descritores controlados, utilizados na base de dados MEDLINE, o DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) foi consultado para ser empregado na LILACS, na EMBASE empregou-se o Emtree e na CINAHL foi utilizado o CINAHL information systems-list of topical subheadings. No Quadro 1.4 são apresentados os descritores controlados e não controlados empregados nas estratégias de busca, segundo as bases de dados consultadas.

Base de dados	Descritores controlados		Descritores não controlados
MEDLINE	Matricaria Chamomile Therapeutics	Inflammation Anti-Inflammatory Agents Flavonoids	Chamomilla Therapy
LILACS	Matricaria Camomila Tratamento	Inflamação Antiinflamatórios Flavonóides	Terapia
CINAHL	Chamomile Therapeutics Inflammation	Antiinflammatory Agents Flavonoids	Chamomilla Matricaria Therapy
EMBASE	Matricaria Chamomile Inflammation	Therapy Antiinflammatory agent Flavonoid	Chamomilla Therapeutics

Quadro 1.4 - Apresentação dos descritores controlados e não controlados segundo as bases de dados utilizadas

Procurou-se realizar uma busca ampla de artigos, empregando todas as combinações possíveis entre os descritores, com o auxílio dos operadores booleanos AND e OR. Com o intuito de diminuir o viés de seleção, o processo de busca adotado, em cada base de dados, foi validado por bibliotecária com ampla experiência na condução de buscas bibliográficas.

A localização dos estudos primários foi realizada em agosto de 2010 e atualizada em maio de 2011, sendo os resultados dos cruzamentos em cada base de dados apresentados nas Tabelas 1.1, 1.2, 1.3 e 1.4.

Os artigos identificados nesse processo foram avaliados quanto a sua elegibilidade e selecionados considerando a pergunta de pesquisa e os critérios de inclusão e exclusão, apresentados a seguir:

Critérios de inclusão

- ✓ Artigos publicados em periódicos que abordam o emprego da *Chamomilla recutita* como terapêutica para o tratamento de alterações inflamatórias em seres humanos.
- ✓ Artigos publicados em inglês, alemão, espanhol e português.

Critérios de exclusão

- ✓ Artigos que não se enquadraram na classificação do nível de evidências adotado, sendo elas revisões narrativas, editoriais e carta-resposta.

A busca na literatura, para a localização dos estudos, foi realizada inicialmente pelo cruzamento apenas dos descritores controlados camomila (chamomile) e matricária. Contudo, para seu refinamento, foi necessário realizar novos cruzamentos com descritores controlados relacionados à intervenção e aos resultados de interesse, como, também, à inclusão dos descritores não controlados (Tabela 1.1, 1.2, 1.3 e 1.4). Adicionou-se, a cada busca, o limite “estudos desenvolvidos com seres humanos”.

Após proceder a leitura minuciosa dos títulos e resumos das referências localizadas, foram selecionados os artigos para a leitura na íntegra, considerando a pergunta de pesquisa e os critérios de inclusão e exclusão adotados.

A localização dos documentos na íntegra foi realizada pelo acesso livre as revistas eletrônicas disponíveis no Sistema Integrado de Bibliotecas da Universidade de São Paulo (SIBi-USP), por intermédio do Serviço de Comutação Bibliográfica, disponível na Biblioteca Central da Universidade de São Paulo – *Campus* Ribeirão Preto e acervo impresso dessa biblioteca.

Tabela 1.1 – Cruzamentos realizados com descritores controlados e não controlados, na base de dados MEDLINE. Ribeirão Preto, 2011*

Descritores por cruzamento		Estudos localizados	Selecionados
01	"Chamomile" OR "Matricaria"	139	
02	"Chamomile" OR "Matricaria" OR “Chamomilla”	171	
03	"Chamomile" OR "Matricaria" AND "Inflammation" OR "Anti-Inflammatory Agents"	11	03
04	"Chamomile" OR "Matricaria" OR “Chamomilla” AND "Inflammation" OR "Anti-Inflammatory Agents"	11	03
05	"Chamomile" OR "Matricaria" AND "Therapeutics"	61	06
06	"Chamomile" OR "Matricaria" OR “Chamomilla” AND "Therapeutics" OR “Therapy”	96	09
07	"Chamomile" OR "Matricaria" AND "Flavonoids" AND "Therapeutics"	15	02
08	"Chamomile" OR "Matricaria" OR “Chamomilla” AND "Flavonoids" AND "Therapeutics" OR “Therapy”	21	03
Total			26

* Os termos em negrito são descritores não controlados empregados na estratégia de busca.

Tabela 1.2 – Cruzamentos realizados com descritores controlados e não controlados, na base de dados LILACS. Ribeirão Preto, 2011*

Descritores por cruzamento		Estudos localizados	Selecionados
01	"Matricaria" OR "Camomila"	71	04
02	"Matricaria" OR "Camomila"	18	0
03	“Matricaria” OR “Camomila” AND “Tratamento” OR “Terapia”	24	03
04	“Camomila” OR “Matricaria” AND “Inflamação” OR “Antiinflamatórios”	01	0
05	“Camomila” OR “Matricaria” AND “Flavonóides”	01	0
Total			07

* Os termos em negrito são descritores não controlados empregados na estratégia de busca.

Tabela 1.3 – Cruzamentos realizados com descritores controlados e não controlados, na base de dados CINAHL. Ribeirão Preto, 2011*

Descritores por cruzamento		Estudos localizados	Selecionados
01	"Chamomile"	38	02
02	“Chamomile” OR “ Matricaria ” OR “ Chamomilla ”	40	02
03	"Chamomile" OR " Matricaria " OR “ Chamomilla ” AND "Inflammation" OR "Anti-Inflammatory Agents”	04	0
04	"Chamomile" OR " Matricaria " “ Chamomilla ” AND "Therapeutics”	62	02
05	"Chamomile" OR " Matricaria " OR “ Chamomilla ” AND "Therapeutics” OR “ Therapy ”	62	02
06	"Chamomile" OR " Matricaria " OR “ Chamomilla ” AND "Flavonoids" AND "Therapeutics" OR “ Therapy ”	11	0
Total			08

* Os termos em negrito são descritores não controlados empregados na estratégia de busca.

Tabela 1.4 – Cruzamentos realizados com descritores controlados e não controlados, na base de dados EMBASE. Ribeirão Preto, 2011*

Descritores por cruzamento		Estudos localizados	Selecionados
01	"Chamomile" OR "Matricaria"	155	
02	"Chamomile" OR "Matricaria" OR “Chamomilla”	268	
03	"Chamomile" OR "Matricaria" AND "Inflammation" OR "Anti-Inflammatory Agent"	43	05
04	"Chamomile" OR "Matricaria" OR “Chamomilla” AND "Inflammation" OR "Anti-Inflammatory Agent"	64	05
05	"Chamomile" OR "Matricaria" AND "Therapy"	42	02
06	"Chamomile" OR "Matricaria" OR “Chamomilla” AND "Therapeutics" OR "Therapy"	65	02
07	"Chamomile" OR "Matricaria" AND "Flavonoid" AND "Therapy "	05	01
08	"Chamomile" OR "Matricaria" OR “Chamomilla” AND "Flavonoid" AND "Therapy " OR "Therapeutics"	05	01
Total			16

* Os termos em negrito são descritores não controlados empregados na estratégia de busca.

Na Tabela 1.5 são apresentados os motivos pelos quais os estudos localizados nas bases de dados utilizadas foram excluídos. A maioria dos estudos foi excluída por não ter relação com o tema, ou seja, não abordaram o emprego da *Chamomilla recutita* como terapêutica para o tratamento ou prevenção de inflamação em seres humanos.

Tabela 1.5 – Apresentação das publicações, segundo o motivo de exclusão e a base de dados na qual foram localizados. Ribeirão Preto, 2011

Base de dados	Motivo de exclusão dos estudos localizados	n
MEDLINE	Ausência de relação com o tema	175
	Idioma	02
	Desenho do estudo	12
LILACS	Ausência de relação com o tema	108
	Idioma	0
	Desenho do estudo	0
CINAHL	Ausência de relação com o tema	209
	Idioma	0
	Desenho do estudo	0
EMBASE	Ausência de relação com o tema	208
	Idioma	0
	Desenho do estudo	0

Após realizar a seleção dos estudos localizados, procedeu-se à comparação dos mesmos e verificou-se o número de estudos repetidos, em uma mesma base de dados, pelas diferentes estratégias de busca empregadas, como, também, enumerou-se os estudos repetidos entre as quatro bases de dados. Na Figura 1.1 apresenta-se o fluxograma da amostragem, segundo a duplicidade dos estudos.

Figura 1.1 – Fluxograma de amostragem segundo a duplicidade dos estudos

3.3.3 Extração dos dados dos estudos primários

Para sistematizar o procedimento e garantir adequada extração dos dados dos estudos primários incluídos na revisão foi utilizado um instrumento empregado por Vasques et al. (2008) (ANEXO A). Foi necessário realizar pequenas adequações nesse instrumento para atender os objetivos deste estudo, além de se ter considerado as alterações realizadas por Garbin (2010), nesse mesmo instrumento. Após as modificações, o instrumento foi submetido à validação de aparência e conteúdo (APÊNDICE A e APÊNDICE B), por três juízes, sendo um docente e um enfermeiro da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo e um enfermeiro de uma unidade de TCTH. Todos os juízes possuem experiência na área de TCTH de, no mínimo, cinco anos e publicações nessa temática. Quanto à titulação, dois possuem o mestrado na área e um, doutorado. Todas as alterações realizadas pelos peritos foram acatadas (APÊNDICE C).

Assim, procedeu-se à leitura dos estudos incluídos e o preenchimento do instrumento de coleta de dados por dois revisores, tendo sido as divergências discutidas pelos mesmos e esclarecidas por meio de nova consulta aos artigos.

3.3.4 Avaliação dos estudos primários selecionados

Os estudos primários incluídos foram analisados de forma detalhada e crítica. Considerou-se, para a avaliação do delineamento dos estudos, os conceitos apresentados por Polit, Beck e Hungler (2004). Os estudos foram classificados segundo nível de evidência, proposto por Melnyk e Fineout-Overholt (2011), já apresentado anteriormente. Nessa classificação, as evidências de níveis I e II são consideradas fortes, de III a V moderadas e de VI a VII fracas.

3.3.5 Análise e síntese dos resultados da revisão integrativa

Os dados extraídos dos artigos foram apresentados de forma descritiva, em quadros contendo informações referentes ao nível de evidência, autores, título, ano de publicação, objetivo do estudo, método, descrição da intervenção, resultados e conclusões.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A amostra desta revisão integrativa foi composta por 14 estudos (APÊNDICE D) que atenderam os critérios de seleção adotados. No Quadro 1.5 são apresentados os dados dos estudos incluídos, segundo o título, autores, formação dos autores e ano de publicação.

Os estudos foram publicados no período de 1985 a 2011, sendo que um estudo (7,1%) foi publicado na década de 80, quatro estudos (28,6%) foram publicados na década de 90 do século XX, sete estudos (50%) na primeira década do século XXI e, a partir de 2011, dois estudos (14,3%) foram publicado até o momento.

Percebe-se que o número de publicações que abordam a temática tem aumentando com o tempo. Esse aumento pode estar relacionado à maior preocupação da comunidade científica em desenvolver estudos sobre a efetividade de plantas medicinais. Contudo, o estudo do uso da *Chamomilla recutita*, em relação ao seu potencial anti-inflamatório, ainda tem sido pouco explorado, tendo em vista os resultados obtidos nos estudos *in vitro* e em animais, e levando em consideração o grande número de alterações inflamatórias existentes.

Quanto à categoria profissional de cada estudo, seis (33,3%) foram realizados por médicos, três (16,7%) odontólogos, dois (11,1%) enfermeiros, dois (11,1%) farmacêuticos, um (5,6%) fisioterapeuta e em quatro (22,2%) estudos não foi mencionada a categoria profissional, somente o departamento da instituição no qual trabalhavam. Em quatro estudos havia mais de uma categoria profissional.

É importante ressaltar que o Conselho Federal de Enfermagem (COFEN) estabelece e reconhece a fitoterapia como especialidade e/ou qualificação do profissional de enfermagem na Resolução COFEN 197/1997 (COFEN, 1997).

Nº estudo	Título	Autor	Categoria profissional	Ano
01	Comparative of Kamillosoan [®] Cream versus steroidal (0.25% Hydrocortisone, 0.75% Fluocortin Butyl Ester) and non-steroidal (5% Bufexamac) dermatics in the maintenance therapy of eczema	Aertgeerts, P.; Albring, M.; Klaschka, F.; Nasemann, T.; Patzelt-Wenczler, R.; Rauhut, K.; Weigl, B.	*	1985
02	Effect of Chamomile cream and almond ointment on acute radiation skin reaction	Maiche, A. G.; Gröhn, P.; Mäki-Hokkonen, H.	Médico	1991
03	Management of oral mucositis during local radiation and systemic chemotherapy: a study of 98 patients	Carl, W.; Emrich, L. S.	Odontólogo	1991
04	Prospective evolution of chamomile mouthwash for prevention of 5-FU induced oral mucositis	Fidler, P.; Loprinzi, C. L.; O'Fallon, J. R.; Leitch, J. M.; Lee, J. K.; Hayes, D. L.; Novotny, P.; Clemens-Schutjer, D.; Bartel, J.; Michalak, J. C.	Enfermeiro Médico	1996
05	Efeito terapêutico do extrato etanólico das flores de camomila em base cremosa no tratamento da dermatite de fraldas – estudo multicêntrico	Santoro, M.	Médico	1998
06	Proof of efficacy of Kamillosoan [®] cream in atopic eczema	Patzelt-Wenczler, R.; Ponce-Pöschl, E.	Médico	2000

Continua...

Continuação...

Nº estudo	Título	Autor	Categoria profissional	Ano
07	Efficacy of Chamomile-extract spray for prevention of post-operative sore throat	Kyokong, O.; Muangminguk, V.; Subornsug, K.	Médico	2002
08	Prevenção e controle das sequelas bucais em pacientes irradiados por tumores de cabeça e pescoço	Cardoso, M. F. A.; Novikoff, S.; Tresso, A.; Segreto, R. A.; Cervantes, O.	Odontólogo Fisioterapeuta	2005
09	Wild chamomile (<i>Matricaria recutita</i> L.) mouthwashes in methotrexate-induced oral mucositis	Mazokopakis, E. E.; Vrentzos, G. E.; Papadakis, J. A.; Babalis, D. E.; Ganotakis, E. S.	*	2005
10	Management of capecitabine-induced hand-foot syndrome by local phytotherapy	Kern, E.; Schmidinger, M.; Locker, G. J.; Kopp, B.	*	2007
11	Allopurinol, chamomile and normal saline mouthwashes for the prevention of chemotherapy-induced stomatitis	Shabanloei, R.; Ahmadi, F.; Vaez, J.; Ansarin, K.; Hajizadeh, E.; Javadzadeh, Y.; Dolatkhah, R.; Gholchin, M.	Médico Farmacêutico	2009
12	Estudo clínico comparativo do efeito anti-inflamatório da <i>Matricaria recutita</i> e da clorexidina em pacientes com gengivite crônica	Lucena, R. N.; Lins, R. D. A. U.; Ramos, I. N. C.; Cavalcanti, A. L.; Maciel, M. A. S.	Odontólogo	2009
13	Preparation of Novel Apigenin-Enriched, Liposomal and Non-Liposomal, anti-inflammatory topical formulations as substitutes for corticosteroid therapy	Arsić, I.; Tadić, V.; Vlaović, D.; Homsek, I.; Vesić, S.; Isailović, G.; Vuleta, G.	*	2011
14	Aplicação clínica da <i>Chamomilla recutita</i> em flebites: estudo de curva dose-resposta	Reis, P. E. D.; Carvalho, E. C.; Bueno, P. C. P.; Bastos, J. K.	Enfermeiro Farmacêutico	2011

* O artigo não menciona a categoria profissional

Quadro 1.5 - Estudos incluídos na revisão integrativa, segundo título, autores, formação dos autores e ano de publicação

Nº estudo	Periódico	País de origem dos autores	Idioma	Base de dados	Desenho do estudo	Nível de evidência
01	Zeitschrift für Hautkrankheiten	Alemanha	Alemão	MEDLINE EMBASE	Ensaio clínico controlado randomizado	II
02	Acta oncologica	Finlândia	Inglês	MEDLINE	Quase-experimento	III
03	The Journal of Prosthetic Dentistry	EUA	Inglês	MEDLINE	Quase-experimento	III
04	Cancer	EUA Canadá	Inglês	MEDLINE EMBASE	Ensaio clínico controlado randomizado	II
05	Revista Paulista de Pediatria	Brasil	Português	LILACS	Quase-experimento	III
06	European Journal of Medical Research	Alemanha	Inglês	MEDLINE	Ensaio clínico controlado randomizado	II
07	Journal of the Medical Association of Thailand	Tailândia	Inglês	MEDLINE	Ensaio clínico controlado randomizado	II

Continua...

... Continuação

Nº estudo	Periódico	País de origem dos autores	Idioma	Base de dados	Desenho do estudo	Nível de evidência
08	Radiologia Brasileira	Brasil	Português	LILACS	Descritivo	VI
09	Phytomedicine	Grécia	Inglês	MEDLINE EMBASE CINAHL	Descritivo	VI
10	Wiener Medizinische Wochenschrift.	Alemanha	Alemão	MEDLINE	Descritivo	VI
11	Journal of Clinical and Diagnostic Research	Iran	Inglês	EMBASE	Ensaio clínico controlado randomizado	II
12	Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde	Brasil	Português	LILACS	Ensaio clínico controlado randomizado	II
13	Phytotherapy Research	Sérvia	Inglês	MEDLINE EMBASE CINAHL	Quase-experimento	III
14	Revista Latino-Americana de Enfermagem	Brasil	Português	LILACS	Ensaio clínico controlado randomizado - fase 2	II

Quadro 1.6 - Estudos incluídos na revisão integrativa, segundo o periódico, país de origem dos autores, idioma, base de dados e nível de evidência

Quanto ao país de origem dos autores, observa-se que o Brasil, Alemanha e Estados Unidos da América foram os países com maior número de publicações, sendo quatro (27%), três (20%) e dois (13%), respectivamente (Quadro 1.6). Sabe-se que a Alemanha é um país que historicamente tem investido na pesquisa com fitoterápicos, tanto em estudos *in vitro* quanto em seres humanos. Especialmente, a *Chamomilla recutita* é uma planta medicinal que tem despertado o interesse acadêmico dos pesquisadores alemães (FRANKE-SCHILCHER, 2005).

No Brasil, espera-se aumento no consumo das plantas medicinais pela população, bem como na realização de estudos, uma vez que o Governo Federal, em 22 de junho de 2006, aprovou a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos pelo Decreto nº 5.813, que culminou em dezembro de 2008, com a aprovação do Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, pela Portaria Interministerial nº 2960. Esse programa tem o intuito de melhorar o acesso da população às plantas medicinais e aos fitoterápicos, o desenvolvimento industrial e tecnológico e à promoção da segurança alimentar.

Com relação ao idioma de publicação, a maioria, oito (57%) estudos, foi publicada no idioma inglês, quatro (29%) em português e dois (14%) em alemão.

Quanto à base de dados, na qual os estudos foram localizados, nove (45%) artigos foram identificados na MEDLINE, cinco (25%) na EMBASE, quatro (20%) na LILACS e dois (10%) na CINAHL. Assim, verifica-se predominância de indexação na MEDLINE, o que reforça a importância dessa base para busca de citações bibliográficas. Dos nove artigos da amostra desta pesquisa, identificados na MEDLINE, cinco foram obtidos exclusivamente nessa base.

O ensaio clínico controlado randomizado foi o desenho de pesquisa empregado em sete (50%) estudos, seguido do quase-experimento em quatro (29%) e três (21%) estudos descritivos. Ao verificar o nível de evidência, sete foram classificadas com nível II, quatro no nível III e três no nível VI. Sendo assim, a presente revisão apresenta a maioria de seus estudos classificados como evidências fortes ou moderadas (MELNYK E FINEOUT-OVERHOLT, 2011).

A seguir, é apresentada a síntese dos estudos primários que fizeram parte desta investigação. Para sua apresentação seguiu-se a ordem cronológica da publicação (Quadros de 1.7 a 1.20).

Número do estudo: 01		Nível de evidência: III
Autor(es)	Aertgeerts, P.; Albring, M.; Klaschka, F.; Nasemann, T.; Patzelt-Wenzler, R.; Rauhut, K.; Weigl, B.	
Título	Comparative testing of Kamillosan cream and steroidal 0,25% Hydrocortisone, 0,75% Fluocortin Butyl Ester and non-steroidal 5% Bufexamac dermatologic agents in maintenance therapy of eczematous diseases	
Ano	1995	
Objetivo	Comparar o efeito de um creme contendo <i>Chamomilla recutita</i> para controle do eczema com os corticosteroides Hidrocortisona, Fluocortin Butyl Ester e Bufexamac	
Método/ intervenção	<p>Delineamento do estudo: ensaio clínico controlado randomizado</p> <p>Crêterios de inclusão: pacientes tratados na indução da remissão do eczema em mãos, braços e pernas com 0,1% difluocortolone valerato</p> <p>Amostra: 161 pacientes portadores de eczema tratados na indução da remissão com 0,1% difluocortolone valerato em ambas as extremidades, foram divididos em três grupos durante a terapia de manutenção, a saber:</p> <p>Grupo 1: n= 76, <i>Chamomilla recutita</i> + hidrocortisona</p> <p>Grupo 2: n= 57, <i>Chamomilla recutita</i> + fluocortin Butyl Ester</p> <p>Grupo 3: n= 28, <i>Chamomilla recutita</i> + bufexamac</p> <p>Tipo de formulação contendo <i>Chamomilla recutita</i>: extrato etanólico de <i>Chamomilla recutita</i> em creme a 2%</p> <p>Protocolo de intervenção: a terapia de manutenção foi aplicada três vezes ao dia nas áreas afetadas pelo eczema, durante três a quatro semanas. Fizeram parte do protocolo de manutenção os produtos: creme contendo extrato etanólico de <i>Chamomilla recutita</i> a 2%; as pomadas de corticoide esteroidais contendo Hidrocortisona a 0.25%; fluocortin butyl ester a 0,75% e bufexamac a 5% (corticoide não esteroideal). Cada paciente recebeu o creme contendo a <i>Chamomilla recutita</i> na extremidade esquerda, e na direita um dos três produtos de comparação conforme o grupo ao qual pertencia</p> <p>Desfecho avaliado: regressão da área de eritema decorrente do eczema</p> <p>Análise dos dados: estatística descritiva (frequência absoluta e porcentagem)</p>	
Resultados	<p>O creme contendo <i>Chamomilla recutita</i> aplicado nas áreas afetadas pelo eczema apresentou eficácia superior quando comparado ao anti-inflamatório esteroideal fluocortin butyl ester, ou seja, 12 (25,5%) pacientes desenvolveram resposta melhor com a <i>Chamomilla recutita</i>, 34 (72,3%) apresentaram resposta semelhante entre os dois produtos e em somente um (2,2%) caso o fluocortin butyl ester foi superior. Também obteve eficácia superior ao anti-inflamatório não esteroideal bufexamac, uma vez que 15 (53,6%) responderam melhor a terapia com <i>Chamomilla recutita</i>, em nove (32,1%) os resultados foram semelhantes entre as duas terapêuticas e em quatro (14,3) o bufexamac foi superior. No grupo que recebeu a <i>Chamomilla recutita</i> e Hidrocortisona, os resultados foram semelhantes, 15 (22%) pacientes apresentaram melhor resposta com <i>Chamomilla recutita</i>, 43 (60%) obtiveram resposta semelhante com as duas terapêuticas e 13 (18%) melhores resultados com a hidrocortisona</p>	
Conclusão	O creme contendo <i>Chamomilla recutita</i> pode ser empregado na terapêutica para o eczema, sendo que apresenta resultados superiores ao medicamento fluocortin Butyl Ester e Bufexamac e semelhante a Hidrocortisona	

Quadro 1.7 – Síntese do estudo 01.

Número do estudo: 02		Nível de evidência: III
Autor(es)	Maiche, A. G.; Gröhn, P.; Mäki-Hokkonen, H.	
Título	Chamomile cream and almond ointment on acute radiation skin reaction	
Ano	1991	
Objetivo	Comparar o efeito de uma pomada contendo <i>Chamomilla recutita</i> versus uma pomada de amêndoa já empregada no serviço, na redução do eritema decorrente do tratamento radioterápico	
Método/ intervenção	<p>Delineamento do estudo: quase-experimento (controle foi o próprio paciente). O estudo foi cego para o avaliador</p> <p>Crítérios de inclusão: mulheres submetidas à cirurgia para tratamento de câncer de mama localizado e submetidas, posteriormente, a radioterapia</p> <p>Amostra: n inicial = 50 mulheres, n final = 48 (duas foram excluídas por interromperem o tratamento radioterápico)</p> <p>Tipo de formulação contendo <i>Chamomilla recutita</i>: extrato padronizado das flores de <i>Chamomilla recutita</i> (Kamillosan®)</p> <p>Protocolo de intervenção: a área acima e abaixo da cicatriz cirúrgica de excisão do câncer de mama foi randomizada para receberem o tratamento com pomada contendo <i>Chamomilla recutita</i> ou amêndoa, duas vezes ao dia. A primeira aplicação foi 30 minutos antes da seção de radiação e a segunda antes de dormir. O tratamento foi aplicado durante os dias em que ocorreram as seções de radioterapia</p> <p>Desfecho avaliado: eritema e descamação da pele da mama pós-tratamento radioterápico, avaliados uma vez por semana durante sete semanas</p> <p>Análise dos dados: descritiva (frequência absoluta e porcentagem)</p>	
Resultados	<p>Duas mulheres apresentaram reações alérgicas do tipo urticariforme, quando usaram a pomada contendo <i>Chamomilla recutita</i> (Kamillosan®), e uma, quando empregou a pomada de amêndoa. Todas as mulheres apresentaram reação aguda grau I (eritema leve), no decorrer do tratamento tanto na região que recebeu a <i>Chamomilla recutita</i> quanto na tratada com amêndoa. O número de mulheres que apresentaram reação aguda grau II (eritema severo) foi semelhante entre os dois grupos, sendo 11 para a <i>Chamomilla recutita</i> e 15 para a amêndoa. Quanto ao grau III (eritema e descamação) quatro mulheres apresentaram, na área que recebeu a <i>Chamomilla recutita</i>, e três na área que utilizou a pomada contendo amêndoa. No entanto, observou-se que o Kamillosan® retardou a evolução do eritema de grau I para grau II e um menor número de mulheres desse grupo apresentou essa intensidade de reação. Quanto à preferência pelos produtos, as pacientes relataram que o Kamillosan® é mais higiênico e com maior poder de absorção que o óleo de amêndoas</p>	
Conclusão	O Kamillosan® não preveniu o surgimento de eritema, porém, os resultados sugerem que retardou a evolução do eritema e as pacientes relataram preferência pelo uso desse produto	

Quadro 1.8 – Síntese do estudo 02.

Número do estudo: 03		Nível de evidência: III
Autor(es)	Carl, W.; Emrich, L. S.	
Título	Management of oral mucositis during local radiation and systemic chemotherapy: a study of 98 patients	
Ano	1991	
Objetivo	Avaliar o efeito de uma solução para bochecho contendo <i>Chamomilla recutita</i> para a prevenção ou redução da intensidade da mucosite bucal decorrente do tratamento oncológico	
Método/ intervenção	<p>Delineamento do estudo: quase experimento</p> <p>Critérios de inclusão: pacientes em tratamento radioterápico com intensidade de 5.000 a 7.200 cGy para tratamento de câncer da cabeça e pescoço, ou pacientes em tratamento sistêmico com quimioterapia</p> <p>Amostra: 98 pacientes, dos quais 20 foram tratados com radioterapia e 78 receberam tratamento quimioterápico</p> <p>Tipo de formulação contendo <i>Chamomilla recutita</i>: solução líquida preparada com flores da <i>Chamomilla recutita</i> (Kamillosan Liquidum®)</p> <p>Protocolo de intervenção: os pacientes tratados com radioterapia receberam o protocolo contendo <i>Chamomilla recutita</i> de forma profilática (antes do início da mucosite). Dos pacientes tratados com quimioterapia, 46 foram submetidos ao protocolo profilático e 32 ao terapêutico (após o início da mucosite). Em outra etapa do estudo, nos ciclos de quimioterapia seguintes, 16 pacientes que fizeram parte do grupo profilático passaram a receber o bochecho tanto de forma profilática como terapêutica. O bochecho foi empregado três vezes ao dia. Para o preparo da solução os pacientes eram instruídos a diluir de 10 a 15 gotas de Kamillosan Liquidum® em 100 mL de água morna</p> <p>Desfecho avaliado: prevenção e redução da intensidade da mucosite bucal</p> <p>Análise dos dados: estatística descritiva (frequência absoluta e porcentagem)</p>	
Resultados	<p>Dos 20 pacientes do grupo que estavam em tratamento radioterápico e receberam o protocolo profilático, somente um apresentou mucosite grau três, 13 apresentaram o grau dois e um teve o grau um. Naqueles pacientes que estavam em tratamento quimioterápico e participaram do grupo terapêutico, a solução oral exerceu atividade anti-inflamatória e acelerou a reepitelização da mucosa, e todos relataram alívio do desconforto causado pela mucosite após seu uso. Já dos 46 pacientes que fizeram parte do grupo profilático, 36 (78%) não desenvolveram mucosite. Finalmente, dos 16 sujeitos que receberam a intervenção de forma profilática e terapêutica apenas um desenvolveu mucosite grau um</p>	
Conclusão	<p>A solução à base de <i>Chamomilla recutita</i> pode ser efetiva na prevenção da mucosite bucal induzida pela quimioterapia, bem como acelerar o processo de reepitelização das lesões. Quando empregada de forma profilática e terapêutica essa solução pode reduzir a incidência e a intensidade da mucosite. Para os pacientes em tratamento radioterápico, o uso da solução de forma profilática pode reduzir a intensidade da mucosite. Ressalta-se o fato de essa solução ter sido bem tolerada pelos pacientes e que nenhum deles teve reações adversas</p>	

Quadro 1.9 – Síntese do estudo 03.

Número do estudo: 04		Nível de evidência: II
Autor(es)	Fidler P, Loprinzi C. L, O'Fallon J. R, Leitch J. M, Lee J. K, Hayes DL, Novotny P, Clemens-Schutjer D, Bartel J, Michalak J. C.	
Título	Prospective evolution of chamomile mouthwash for prevention of 5-FU induced oral mucositis	
Ano	1996	
Objetivo	Avaliar o efeito de uma solução para bochecho contendo <i>Chamomilla recutita</i> na intensidade e duração de mucosite bucal induzida pelo 5-fluoracil (5-FU)	
Método/ intervenção	<p>Delineamento do estudo: ensaio clínico controlado randomizado</p> <p>Crêterios de inclusão: pacientes que estavam no primeiro ciclo de quimioterapia com o medicamento 5-FU e com duração do ciclo de cinco dias</p> <p>Amostra: 164 sujeitos</p> <p>Grupo experimental: n= 82 (<i>Chamomilla recutita</i>)</p> <p>Grupo controle: n= 82 (solução placebo)</p> <p>Tipo de formulação contendo <i>Chamomilla recutita</i>: concentrado de <i>Chamomilla recutita</i> (100 mL de água + 30 gotas do concentrado)</p> <p>Protocolo de intervenção: a solução para o bochecho foi preparada pelo próprio paciente, em que 30 gotas do concentrado de <i>Chamomilla recutita</i> foram diluídas em 100 mL de água. Tanto o grupo que recebeu a <i>Chamomilla</i> como o placebo realizou o bochecho três vezes ao dia, durante 14 dias, após o início do tratamento quimioterápico. Ambos os grupos foram submetidos à crioterapia, e o início da aplicação do gelo foi cinco minutos antes da administração do quimioterápico e o término 30 minutos após. Os pacientes foram orientados a chuparem o cubo de gelo até o seu término e irem repondo até completar os 30 minutos da terapia</p> <p>Desfecho avaliado: tempo de duração e intensidade da mucosite bucal</p> <p>Análise dos dados: análise descritiva (frequência absoluta, porcentagem e mediana) e inferencial (teste de Wilcoxon)</p>	
Resultados	Tanto o grupo que recebeu o bochecho contendo <i>Chamomilla recutita</i> quanto o placebo apresentaram tempo de duração da mucosite semelhante, sendo oito e nove dias respectivamente (p=0,85). Quanto à intensidade, não foi identificada diferença entre os dois grupos do estudo (p=0,32). Não ocorreu nenhuma toxicidade relacionada ao emprego da <i>Chamomilla recutita</i> , tais como: náusea, vômito, anorexia, disfagia ou diarreia	
Conclusão	Os resultados indicam ausência de evidência para o emprego da formulação contendo <i>Chamomilla recutita</i> para a redução do tempo de duração e intensidade da mucosite bucal quando comparada com o grupo controle. Porém, identificaram a segurança do emprego dessa formulação, pois não constataram diferença na incidência dos efeitos colaterais	

Quadro 1.10 – Síntese do estudo 04.

Número do estudo: 05		Nível de evidência: III
Autor(es)	Santoro, M.	
Título	Efeito terapêutico do extrato etanólico das flores de camomila em base cremosa no tratamento da dermatite de fraldas – estudo multicêntrico	
Ano	1998	
Objetivo	Avaliar a efetividade do emprego do extrato de <i>Chamomila recutita</i> em base cremosa, no tratamento de dermatite decorrente do uso de fraldas	
Método/ intervenção	<p>Delineamento do estudo: quase-experimento.</p> <p>Crítérios de inclusão: crianças com idade entre zero e 18 meses; em atendimento ambulatorial e diagnóstico confirmado de dermatite de fraldas</p> <p>Amostra: n inicial = 547; n final = 516 (31 interromperam o tratamento)</p> <p>Tipo de formulação contendo <i>Chamomilla recutita</i>: extrato etanólico das flores de <i>Chamomilla recutita</i> em base cremosa</p> <p>Protocolo da intervenção: as crianças receberam aplicação tópica da pomada nas regiões afetadas pela dermatite a cada troca de fralda, por um período de 14 dias. A avaliação clínica foi realizada em três momentos: no pré-tratamento, após sete e 14 dias de tratamento</p> <p>Desfecho avaliado: foram avaliados oito sinais da dermatite de fraldas, a saber: redução do eritema, descamação, vesículas, edema, exsudação, lesões papulosas ou pápulo-erosivas, ulcerações e infecção secundária</p> <p>Análise dos dados: foi empregado o teste de Friedmann para análise de medidas repetidas e o teste exato de Fischer, para a análise de associação. Foi considerado um $\alpha = 0,05$</p>	
Resultados	No decorrer das avaliações, os oitos sinais de dermatite de fraldas apresentou redução da média dos escores, com redução acentuada após uma e duas semanas de tratamento ($p < 0,001$), quando comparado às médias dos escores basais. A eficácia da pomada foi classificada pelos investigadores na última avaliação como sendo boa ou excelente em 474 (92,6%) crianças, bem como a tolerabilidade ao tratamento foi classificada como boa ou excelente em 480 (95%). Destaca-se que apenas quatro crianças não apresentaram resposta ao tratamento	
Conclusão	A pomada contendo <i>Chamomilla recutita</i> pode ser opção eficaz para o tratamento da dermatite de fraldas, reduzindo os seus sinais. Seu emprego tópico foi bem tolerado e seguro	

Quadro 1.11– Síntese do estudo 05.

Número do estudo: 06		Nível de evidência: II
Autor(es)	Patzelt-Wenzler, R.; Ponce-Pöschl, E.	
Título	Proof of efficacy of Kamilloosan [®] cream in atopic eczema	
Ano	2000	
Objetivo	Avaliar a eficácia e tolerância do Kamilloosan [®] cream em pacientes portadores de eczema atópico	
Método/ intervenção	<p>Delineamento do estudo: ensaio clínico controlado randomizado (fase III)</p> <p>Crítérios de inclusão: ter eczema atópico moderado em ambos os braços</p> <p>Amostra: n inicial = 72 pacientes; n final = 69 (três pacientes apresentaram intolerância ao tratamento). Os sujeitos foram alocados em quatro grupos (G) do estudo. Uma intervenção foi aplicada no braço direito e outra no braço esquerdo.</p> <p>G1= Kamilloosan[®] (braço esquerdo) / hidrocortisona (braço direito)</p> <p>G2= Kamilloosan[®] (braço esquerdo) / placebo (braço direito)</p> <p>G3= hidrocortisona (braço esquerdo) / Kamilloosan[®] (braço direito)</p> <p>G4= Placebo (braço esquerdo) / Kamilloosan[®] (braço direito)</p> <p>Tipo de formulação contendo <i>Chamomilla recutita</i>: creme contendo extrato etanólico de <i>Chamomilla recutita</i> 2% - Kamilloosan[®]</p> <p>Protocolo da intervenção: utilizou-se no estudo para intervenção o Kamilloosan[®] cream, creme de hidrocortisona a 0,5% e um creme/placebo. Os pacientes aplicaram uma intervenção no braço direito e outra no braço esquerdo conforme randomização, duas vezes ao dia, nas áreas de lesão durante sete dias. A avaliação foi realizada após uma e duas semanas do início do tratamento</p> <p>Desfecho avaliado: redução do eritema, prurido e descamação da pele afetada por eczema atópico. A tolerância foi verificada por meio da identificação de efeitos adversos associados ao uso</p> <p>Análise dos dados: estatística descritiva (frequência absoluta e porcentagem)</p>	
Resultados	<p>Por meio de descrição de frequência simples os autores sugerem que o kamilloosan[®] apresentou melhor resultado para a resolução das variáveis estudadas (49,3%) bem como a tolerabilidade (92,8%) ao produto foi maior quando comparado à hidrocortisona (19,4%; 77,8% respectivamente) e ao creme placebo (77,8%; 84,8% respectivamente)</p>	
Conclusão	O estudo sugere possível eficácia do Kamilloosan [®] cream no tratamento do eczema atópico	

Quadro 1.12 – Síntese do estudo 06.

Número do estudo: 07		Nível de evidência: II
Autor(es)	Kyokong, O.; Muangminguk, V.; Subornsug, K.	
Título	Efficacy of Chamomile-extract spray for prevention of post-operative sore throat	
Ano	2002	
Objetivo	Avaliar o efeito de um spray contendo <i>Chamomilla recutita</i> na incidência de irritação da laringe após intubação orotraqueal realizada para a anestesia geral	
Método/ intervenção	<p>Delineamento do estudo: ensaio clínico controlado randomizado</p> <p>Crítérios de inclusão: pacientes com classificação ASA I e II e submetidos a cirurgias eletivas ortopédicas, ginecológicas ou urológicas</p> <p>Amostra: 161 sujeitos submetidos à intubação orotraqueal durante o procedimento de anestesia geral</p> <p>Grupo experimental: n=80 (spray de <i>Chamomilla recutita</i>)</p> <p>Grupo controle: n= 81 (spray de solução salina 0,9%)</p> <p>Tipo de formulação contendo <i>Chamomilla recutita</i>: spray contendo 111mg de extrato de <i>Chamomilla recutita</i> (Kamillosan® spray)</p> <p>Protocolo do estudo: foram utilizados três puffs do spray de <i>Chamomilla recutita</i> no grupo experimental antes da intubação com auxílio de um laringoscópio. No grupo controle, três puffs de solução salina a 0,9% foram empregados com auxílio do laringoscópio. Os pacientes foram avaliados quanto aos sinais de irritação laríngea por 24 horas após o procedimento</p> <p>Desfecho avaliado: incidência de irritação na laringe</p> <p>Análise dos dados: para as variáveis contínuas foi empregado o teste t de Student, para as categóricas o Qui-quadrado e para as ordinais o teste de Mann-Whitney</p>	
Resultados	Os grupos do estudo não apresentaram diferenças quanto à idade, peso, sexo, classificação ASA e hábito de fumar. Quanto à duração da anestesia (p=0,162), duração da intubação (p=0,453) e condições da intubação (p=0,543) os resultados foram semelhantes entre os dois grupos. No grupo experimental 42 (52,5%) pacientes desenvolveram irritação laríngea e no grupo controle foram 41 (50,6%). Não houve diferença estatisticamente significativa ao comparar os dois grupos (p=0,159)	
Conclusão	Os resultados indicam ausência de evidência de efeito do tratamento com o emprego da formulação contendo <i>Chamomilla</i> para prevenção de irritação laríngea decorrente da intubação orotraqueal após anestesia geral	

Quadro 1.13 – Síntese do estudo 07.

Número do estudo: 08		Nível de evidência: VI
Autor(es)	Cardoso, M. F. A.; Novikoff, S.; Tresso, A.; Segreto, R. A.; Cervantes, O.	
Título	Prevenção e controle das sequelas bucais em pacientes irradiados por tumores de cabeça e pescoço	
Ano	2005	
Objetivo	Avaliar a condição odontológica de pacientes portadores de neoplasias malignas de cabeça e pescoço, submetidos a um conjunto de procedimentos bucais empregados em um serviço oncológico, durante e após a radioterapia	
Método/ intervenção	<p>Delineamento do estudo: descritivo</p> <p>Critérios de inclusão: pacientes da especialidade de cirurgia de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia associada ou não a cirurgia</p> <p>Amostra: 12 pacientes</p> <p>Tipo de formulação contendo <i>Chamomilla recutita</i>: infuso preparado com duas colheres de sopa das inflorescências desidratadas de <i>Chamomilla recutita</i> adicionadas a 500 mL de água fervente</p> <p>Protocolo de intervenção: durante a radioterapia, os pacientes receberam orientações sobre a higienização bucal, removeram todas as próteses móveis, bochecharam com água bicarbonatada cinco vezes ao dia, bochecharam com infuso contendo <i>Chamomilla recutita</i> cinco vezes ao dia e aplicaram flúor diariamente. A avaliação da mucosa bucal ocorreu no primeiro dia da radioterapia e finalizou 14 dias após</p> <p>Desfecho avaliado: dentre os desfechos avaliados no estudo, a evolução das manifestações da mucosite bucal foi um deles e envolveu a descoloração da mucosa, redução do eritema e o aparecimento de lesão pseudomembranosa</p> <p>Análise dos dados: estatística descritiva</p>	
Resultados	<p>Dos 12 pacientes que receberam o protocolo de intervenção durante a radioterapia, três dias após o seu início, 80% apresentaram descoloração da mucosa, 20% eritema e 10% lesão pseudomembranosa. Cinco dias após, 80% ainda apresentavam a descoloração, 60% eritema e ausência de lesão pseudomembranosa. Oito dias após, 50% mantinham a descoloração, porém, somente 10% apresentavam o eritema. A resolução de todas as manifestações ocorreu 10 dias após o início do protocolo</p>	
Conclusão	<p>A mucosite branda apresentada pelos pacientes pode estar relacionada ao emprego do protocolo. Assim, os autores inferem que o infuso de <i>Chamomilla recutita</i> teve uma participação importante para os resultados obtidos</p>	

Quadro 1.14 – Síntese do estudo 08.

Número do estudo: 09		Nível de evidência: VI
Autor(es)	Mazokopakis, E.E.; Vrentzos, G.E.; Papadakis, J.A.; Babalis, D.E.; Ganotakis, E.S.	
Título	Wild chamomile (<i>Matricaria recutita</i> L.) mouthwashes in methotrexate-induced oral mucositis	
Ano	2005	
Objetivo	Apresentar o relato de um caso de mucosite severa em que foi empregado o bochecho com infuso de <i>Chamomilla recutita</i>	
Método/ intervenção	<p>Delineamento do estudo: descritivo</p> <p>Crítérios de inclusão: paciente com mucosite severa</p> <p>Amostra: um paciente portador de artrite reumatoide em tratamento com metotrexato, internado por receber erroneamente uma dose maior desse quimioterápico. No momento da internação apresentava mucosite grau III (lesão e ingestão de alimentos líquidos) segundo a escala de toxicidade oral da Organização Mundial da Saúde</p> <p>Tipo de formulação contendo <i>Chamomilla recutita</i>: infuso preparado das flores secas da <i>Chamomilla recutita</i>, utilizando oito gramas em 1000 mL de água</p> <p>Protocolo de intervenção: o infuso foi preparado adicionando oito gramas da planta em 1000 mL de água fervente e abafou-se por 15 minutos. Foram empregados para o bochecho 20 mL dessa solução, por dois minutos, quatro vezes ao dia</p> <p>Desfecho avaliado: redução da mucosite bucal</p> <p>Análise dos dados: estatística descritiva</p>	
Resultados	O paciente apresentou redução da intensidade da mucosite 13 dias após receber o quimioterápico e a mucosa estava totalmente cicatrizada em quatro semanas	
Conclusão	O infuso contendo <i>Chamomilla recutita</i> pode ter auxiliado o processo de restabelecimento da mucosa, porém, os autores sugerem a condução de novos estudos clínicos, com desenho experimental, para confirmar a sua eficácia no tratamento da mucosite bucal, decorrente do tratamento quimioterápico	

Quadro 1.15 – Síntese do estudo 09.

Número do estudo: 10		Nível de evidência: VI
Autor(es)	Kern E, Schmidinger M, Locker G. J, Kopp B.	
Título	Management of capecitabine-induced hand-foot syndrome by local phytotherapy	
Ano	2007	
Objetivo	Avaliar o efeito de uma formulação tópica contendo fitoterápicos para o alívio da síndrome mão-pé, decorrente da administração do antineoplásico capecitabina	
Método/ intervenção	<p>Delineamento do estudo: descritivo</p> <p>Crítérios de inclusão: pacientes com a síndrome mão-pé, após o tratamento com o quimioterápico capecitabina</p> <p>Amostra: 11 pacientes</p> <p>Tipo de formulação contendo <i>Chamomilla recutita</i>: infuso contendo <i>Chamomilla recutita</i>, <i>Calendula officinalis</i> (calêndula) e <i>Salvia officinalis</i> (sálvia)</p> <p>Protocolo de intervenção: o infuso foi preparado adicionando-se 10 mg das plantas em 1,5 litro de água fervente, e permaneceu tampado por 10 minutos, em seguida foi peneirado. Após, foi adicionado 1,5 litro de água fria. A imersão das mãos e dos pés no infuso foi realizada durante 20 minutos</p> <p>Desfecho avaliado: alívio das manifestações da síndrome mão-pé (dor, eritema, edema, parestesia, descamação e ulceração)</p> <p>Análise dos dados: descritiva</p>	
Resultados	Houve resolução do processo inflamatório das mãos e pés em sete pacientes. Dos 11 pacientes, somente um não apresentou melhora dos sintomas com a terapia. A maioria apresentou melhora das manifestações nos primeiros quatro a cinco dias de tratamento. Nenhum paciente apresentou efeito adverso à terapia	
Conclusão	O infuso contendo as plantas medicinais <i>Chamomilla recutita</i> , <i>Calendula officinalis</i> e <i>Salvia officinalis</i> proporcionou a melhora das manifestações da maioria dos pacientes com síndrome mão-pé, decorrentes da terapia com capecitabina	

Quadro 1.16 – Síntese do estudo 10.

Número do estudo: 11		Nível de evidência: II
Autor(es)	Shabanloei, R.; Ahmadi, F.; Vaez, J.; Ansarin, K.; Hajizadeh, E.; Javadzadeh, Y.; Dolatkah, R.; GHolchin, M.	
Título	Allopurinol, chamomile and normal saline mouthwashes for the prevention of chemotherapy-induced stomatitis	
Ano	2009	
Objetivo	Determinar e comparar a eficácia do bochecho com Alopurinol, <i>Chamomilla recutita</i> e solução salina na prevenção e redução da mucosite induzida por quimioterapia	
Método/ intervenção	<p>Delineamento do estudo: ensaio clínico controlado randomizado</p> <p>Crítérios de inclusão: pacientes submetidos a quimioterapia para tratamento de doenças oncológicas</p> <p>Amostra: 83 pacientes divididos em três grupos:</p> <p>G1= bochecho com alopurinol</p> <p>G2 = bochecho com <i>Chamomilla recutita</i></p> <p>G3 = bochecho com solução salina</p> <p>Tipo de formulação contendo <i>Chamomilla recutita</i>: infuso preparado a partir das flores secas e trituradas da <i>Chamomilla recutita</i>, contendo oito gramas da planta em 50 mL de água destilada</p> <p>Protocolo de uso: os pacientes empregaram o bochecho quatro vezes ao dia, durante 14 dias após o início da infusão da quimioterapia</p> <p>Desfecho avaliado: prevenção e redução da intensidade da mucosite bucal</p> <p>Análise dos dados: teste de Kruskal-Wallis</p>	
Resultados	Tanto na prevenção quanto na redução da intensidade da mucosite, os grupos que receberam o bochecho contendo <i>Chamomilla recutita</i> e alopurinol apresentaram resultados semelhantes, não foi identificada diferença estatisticamente significativa. Contudo, o grupo que recebeu o bochecho com solução salina mostrou diferenças significantes em relação aos outros dois grupos, uma vez que a incidência de mucosite foi maior, bem como apresentou maior intensidade (p=0,017)	
Conclusão	Os resultados deste estudo mostram que o bochecho com o infuso de <i>Chamomilla recutita</i> e com alopurinol possuem efetividade semelhante na prevenção e redução da intensidade da mucosite bucal de pacientes submetidos à quimioterapia e resultados superiores aos do grupo que usou solução salina. Ainda, os investigadores destacam o baixo custo da <i>Chamomilla recutita</i> como uma das suas vantagens	

Quadro 1.17 – Síntese do estudo 11.

Número do estudo: 12		Nível de evidência: II
Autor(es)	Lucena, R. N.; Lins, R. D. A.U.; Ramos, I. N. C.; Cavalcanti, A. L.; Maciel, M. A. S.	
Título	Estudo clínico comparativo do efeito anti-inflamatório da <i>Matricaria recutita</i> e da clorexidina em pacientes com gengivite crônica	
Ano	2009	
Objetivo	Avaliar o efeito anti-inflamatório da <i>Chamomilla recutita</i> e da Clorexidina em pacientes portadores de gengivite crônica	
Método/ intervenção	<p>Delineamento do estudo: ensaio clínico controlado randomizado</p> <p>Crítérios de inclusão: pacientes maiores de 18 anos; portadores de gengivite crônica; com bom estado geral de saúde e sem histórico médico ou medicamentoso recente</p> <p>Amostra: 36 pacientes divididos aleatoriamente em três grupos</p> <p>G1 = bochecho com <i>Chamomilla recutita</i></p> <p>G2 = bochecho com clorexidina 0,12%</p> <p>G3 = orientação sobre higiene bucal, com instruções de escovação dentária e uso do fio dental</p> <p>Tipo de formulação contendo <i>Chamomilla recutita</i>: alcoolatura de <i>Chamomilla recutita</i></p> <p>Protocolo de uso: os pacientes receberam 10 mL da alcoolatura em meio copo de água para cada aplicação. Foram orientados a realizar o bochecho três vezes ao dia (manhã, tarde e noite), por um minuto, durante sete dias</p> <p>Desfecho avaliado: índice de placa dentária e índice de sangramento gengival avaliados no terceiro e sétimo dia do estudo</p> <p>Análise dos dados: estatística descritiva (média) e estatística inferencial (teste t pareado; Kolmogorov Smirnov e Análise de Variância ANOVA para as variáveis que apresentaram distribuição normal). O nível de significância adotado foi de 0,05</p>	
Resultados	Os escores obtidos para o índice de placa e de sangramento gengival foram comparados entre os grupos nos dois momentos de avaliação (terceiro e sétimo dia do estudo), pelo teste t pareado, e os resultados obtidos mostraram diferença estatisticamente significativa para os três grupos de estudo (índice de placa dentária os valores de p foram 0,017; 0,008 e 0,007, respectivamente, para o G1, G2 e G3; para o índice de sangramento gengival os valores foram 0,017; 0,007 e 0,017) entre os dois momentos. Quando se realizou a comparação entre os grupos pela análise de variância (ANOVA), os resultados evidenciaram que não houve diferença estatisticamente significativa entre a primeira e a segunda avaliação	
Conclusão	Os índices de placa e de sangramento diminuíram da primeira para a segunda avaliação nos três grupos de estudo. Sendo assim, os autores concluem que, no tratamento da gengivite crônica, a <i>Chamomilla recutita</i> apresenta eficácia comparável à clorexidina e que tal quadro pode ser reduzido apenas com orientação de higiene bucal	

Quadro 1.18 – Síntese do estudo 12.

Número do estudo: 13		Nível de evidência: III
Autor(es)	Arsic', I.; Tadic', V.; Vlaovic', D.; Homsek, I, Vesic', S.; Isailovic', G.; Vuleta, G.	
Título	Preparation of Novel Apigenin-Enriched, Liposomal and Non-Liposomal, anti-inflammatory topical formulations as substitutes for corticosteroid therapy	
Ano	2011	
Objetivo	Comparar a eficácia de dois cremes à base de <i>Chamomilla recutita</i> , sendo um com formulação lipossomal e outro não lipossomal, na redução dos sinais da dermatite de contato, bem como avaliar a aceitação e tolerância das formulações	
Método/ intervenção	<p>Delineamento do estudo: quase-experimento (estudo piloto)</p> <p>Crítérios de inclusão: diagnóstico de dermatite de contato, apresentar alterações cutâneas simétricas e não ter utilizado nenhuma medicação até duas semanas antes do ingresso no estudo</p> <p>Amostra: 19 pacientes</p> <p>Grupo A = creme contendo formulação não lipossomal de <i>Chamomilla recutita</i> (lado esquerdo da lesão)</p> <p>Grupo B = creme contendo formulação lipossomal de <i>Chamomilla recutita</i> (lado direito da lesão)</p> <p>Tipo de formulação contendo <i>Chamomilla recutita</i>: o extrato aquoso obtido das flores da <i>Chamomilla recutita</i> na proporção de 1:2 foi incorporado em base cremosa, um com formulação lipossomal e outro não lipossomal. Foram apresentadas neste estudo as etapas de obtenção da <i>Chamomilla recutita</i> e dosagem de apigenina-7-glicosídeo</p> <p>Protocolo de uso: o creme foi aplicado três vezes ao dia, por duas semanas. O lado direito da lesão foi tratado com formulação não lipossomal, contendo <i>Chamomilla recutita</i> e o esquerdo com formulação lipossomal, ambas as regiões receberam uma dosagem de 2mg/cm²</p> <p>Desfecho avaliado: a extensão e a intensidade do eritema, edema, vesículas e escoriações foram avaliados ao final da primeira e segunda semana de tratamento por uma escala com escores variando de zero (ausência de sinais) a dois (sinais severos). A aceitação das formulações pelos pacientes foi avaliada por uma escala numérica</p> <p>Análise dos dados: estatística descritiva (média)</p>	
Resultados	Ambas as formulações reduziram os escores obtidos para os sinais avaliados. A formulação lipossomal mostrou resultados ligeiramente superiores que a formulação não lipossomal. A aceitação e tolerância das formulações foram boas	
Conclusão	Os autores concluem que ambas as formulações evidenciaram ter ação anti-inflamatória, foram bem aceitas e toleradas pelos pacientes. Destacam que apesar do número reduzido de sujeitos o produto pode ser efetivo para redução dos sinais inflamatórios da dermatite de contato e destacam a importância de se estudar formulações que permitam uma maior ação da droga	

Quadro 1.19 – Síntese do estudo 13.

Número do estudo: 14		Nível de evidência: II
Autor(es)	Reis, P. E. D.; Carvalho, E. C.; Bueno, P. C. P.; Bastos, J. K.	
Título	Aplicação clínica da <i>Chamomilla recutita</i> em flebites: estudo de curva dose-resposta	
Ano	2011	
Objetivo	Estimar a dose ideal, para efeito anti-inflamatório, do infuso dos capítulos florais da <i>Chamomilla recutita</i> , em pacientes com flebite, decorrente de infusão intravenosa periférica de quimioterapia antineoplásica e avaliar a toxicidade desse infuso em seres humanos	
Método/ intervenção	<p>Delineamento do estudo: estudo experimental do tipo curva dose resposta (ensaio clínico controlado randomizado fase II)</p> <p>Critérios de inclusão: diagnóstico de flebite grau 2, segundo o estadiamento proposto pela Infusion Nursing Society e submetidos ao protocolo quimioterápico com idarrubicina e citarabina por infusão intravenosa periférica</p> <p>Amostra: 25 pacientes</p> <p>Grupo A = compressa com infuso a 1,25% (n=5)</p> <p>Grupo B = compressa com infuso a 2,5% (n=5)</p> <p>Grupo C = compressa com infuso a 5% (n=5)</p> <p>Grupo D = compressa com infuso a 10% (n=5)</p> <p>Grupo E = controle (compressa com água a temperatura de 38° C) (n=5)</p> <p>Tipo de formulação contendo <i>Chamomilla recutita</i>: infuso preparado a partir das flores secas da <i>Chamomilla recutita</i>, utilizando 5, 10, 20 e 40 gramas de capítulos florais secos de <i>Chamomilla recutita</i> para 400 mL de água para as doses de 1,25; 2,5; 5 e 10% respectivamente. A forma de cultivo da droga vegetal, colheita, secagem, armazenamento, avaliação físico-química, quantificação de flavonoides totais (2,5% m/m) e α-bisabolol (10,9% m/m) no óleo essencial foram apresentadas no estudo</p> <p>Protocolo de uso: uma compressa algodoada de 20 cm² foi umedecida com o infuso a temperatura de 38° C e aplicada sobre a flebite após a remoção do dispositivo venoso periférico. A compressa foi realizada três vezes ao dia, por 20 minutos, sendo trocada a cada cinco minutos. Esse procedimento foi realizado até a resolução da flebite</p> <p>Desfecho avaliado: tempo de regressão do eritema e avaliação de sinais e sintomas relacionados a toxicidade.</p> <p>Análise dos dados: análise de variância One-way Anova, seguida do teste de Bonferroni</p>	
Resultados	Os grupos que receberam o infuso nas concentrações de 2,5 e 5% (teor de flavonoides totais de 0,04 e 0,08 mg/mL) apresentaram diferença estatisticamente significativa quanto ao tempo de regressão da flebite em relação aos demais grupos. O grupo que recebeu a compressa com o infuso na concentração de 2,5% apresentou os menores tempos de regressão de flebite (19 e 24 horas)	
Conclusão	A concentração de 2,5% do infuso da <i>Chamomilla recutita</i> é uma dose eficaz para ser aplicada em flebites decorrentes de infusão intravenosa periférica de quimioterapia	

Quadro 1.20 – Síntese do estudo 14.

Com base nos dados apresentados na síntese dos artigos, verifica-se que cinco (36%) estudos empregaram a *Chamomilla recutita* para a mucosite bucal induzida por quimioterapia antineoplásica ou radioterapia, dois (15%) para o eczema atópico, um (7,2%) na irritação da pele pós-radioterapia, um (7,2%) na síndrome de mão e pé pós-quimioterapia, um (7,2%) para a dermatite decorrente do uso de fralda, um (7,2%) na irritação laríngea, um (7,6%) em gengivite crônica, um (7,2%) na dermatite de contato e um (7,2%) para flebite induzida pela infusão periférica de quimioterapia antineoplásica.

Embora o emprego da *Chamomilla recutita* difira em relação ao tipo de alteração inflamatória, há predominância em oito (57,1%) estudos na sua indicação para distúrbios inflamatórios na clientela oncológica, todos decorrentes de efeitos adversos da terapia antineoplásica.

Em todos os estudos a via de aplicação foi tópica, sendo que, em sete, a *Chamomilla recutita* foi aplicada em mucosas e nos outros sete na pele. A agência alemã reguladora de ervas (Commission E) aprova o emprego da *Chamomilla recutita* tanto para uso interno quanto para o externo, sendo o seu uso externo indicado para alterações inflamatórias da pele e da membrana mucosa, incluindo a cavidade bucal (BLUMENTHAL, 1998).

No Brasil, a *Chamomilla recutita* está dentre os fitoterápicos publicados na Instrução Normativa nº 5, de 11 de dezembro de 2008, que dispõe sobre a lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado, publicada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Nessa normativa consta sua indicação para uso oral como antiespasmódico intestinal e dispepsias funcionais e para uso tópico como anti-inflamatório (BRASIL, 2008a). Dessa maneira, tanto a agência alemã como a brasileira reconhecem o seu emprego como anti-inflamatório para uso externo ou tópico para alterações inflamatórias.

Em relação ao tipo de formulação empregada, elas diferiram entre os estudos, sendo o infuso a forma mais frequente empregada em cinco (30,8%) investigações, conforme pode-se observar na Tabela 1.6.

Tabela 1.6 - Apresentação dos tipos de formulações utilizadas nos estudos, contendo *Chamomilla recutita*. Ribeirão Preto, 2011

Tipo de formulação contendo <i>Chamomilla recutita</i>	n (%)
Infuso	05 (35,7)
Creme contendo extrato etanólico	03 (21,4)
Solução com extrato padronizado (Kamillosan [®])	02 (14,3)
Solução contendo alcoolatura	01 (7,1)
Creme elaborado com extrato aquoso	01 (7,1)
Spray contendo extrato (Kamillosan [®] spray)	01 (7,1)
Concentrado	01 (7,1)
Total	14 (100)

A ANVISA reconhece o emprego da *Chamomilla recutita* sob duas formas farmacêuticas, a tintura e o extrato, tanto para o uso interno como tópico (BRASIL, 2008a). No Brasil, o infuso ainda não é reconhecido como forma farmacêutica e consta na regulamentação da legislação de alimentos, ao contrário do que ocorre na Alemanha e em outros países (REIS et al., 2011).

Chamou a atenção o número de estudos (n=5) que empregaram a *Chamomilla recutita* no manejo da mucosite bucal e o fato de, somente em um deles, os resultados indicarem ausência de evidência quanto à sua efetividade na prevenção/tratamento da mucosite (estudo número 4). Contudo, há que se ressaltar que a amostra dos estudos era reduzida e que não houve, nesses, a descrição da avaliação e quantificação dos princípios ativos referentes à *Chamomilla recutita*, nem estudos que justifiquem a dose empregada, fato esse desejado na condução de estudos com drogas vegetais e seus produtos finais.

Quanto à efetividade do emprego da *Chamomilla recutita*, em 11 estudos os resultados evidenciaram ação provável na redução da intensidade e/ou ocorrência das alterações inflamatórias, sendo os resultados obtidos sempre superiores à terapia com placebo, e semelhante ou superior à terapia de referência.

Nos estudos realizados por Fidler et al. (1996), Kyokong, Muangminguk e Subornsug (2002) e Lucena et al. (2009) os resultados não evidenciaram evidência de efeito de tratamento no seu emprego para a mucosite, irritação laríngea pós intubação orotraqueal e gengivite, respectivamente. Já foi identificada provável ação no tratamento do eczema, irritação na pele pós-radioterapia, mucosite, dermatite de fraldas, síndrome de mão e pés,

dermatite de contato e flebite (AERTGEERTS et al., 1985; MAICHE; GROHN; MAKI-HOKKONEN, 1991; CARL; EMRICH, 1991; SANTORO, 1998; PATZELTI-WENCZLER, R.; PONCE-PÖSCHL, 2000; CARDOSO et al., 2005; MAZOKOPAKIS et al., 2005; KERN et al., 2007; SHABANLOEI et al., 2009; ARSIC et al., 2011; REIS et al., 2011).

Somente dois estudos, entretanto, os de número 13 e 14 (ARSIC et al., 2011; REIS et al., 2011) apresentaram dados em relação à identificação da droga vegetal e das análises físico-químicas realizadas com a *Chamomilla recutita*. Sabe-se que tais dados são necessários para a avaliação da qualidade da droga vegetal, do produto final e reforçam a qualidade da investigação.

Os dois estudos que apresentaram as análises físico-químicas foram publicados no ano 2011, mostrando, assim, maior preocupação da comunidade científica com tal aspecto. Outros três estudos utilizaram o Kamillosan[®], como pode ser evidenciado na Tabela 1.6. Sabe-se que esse produto foi inicialmente produzido por um laboratório alemão, em Frankfurt, e que na bula é apresentada a composição de sua fórmula e quantidade de apigenina, porém, as publicações não as apresentam.

Reis et al. (2011) reforçam a importância da realização do controle de qualidade da *Chamomilla recutita*, quando empregada para fins medicinais, em estudos clínicos, pois tais análises sustentarão a eficácia terapêutica encontrada nos resultados da investigação.

Com essa mesma preocupação, o Ministério da Saúde traduziu e publicou as instruções operacionais: informações necessárias para a condução de ensaios clínicos com fitoterápico elaborado pela Organização Mundial da Saúde. Nessa instrução consta a necessidade de realizar o controle de qualidade da droga vegetal para subsidiar a condução de ensaios clínicos com fitoterápicos (BRASIL, 2008b).

Por fim, estudiosos da área de plantas medicinais sentiram a necessidade de acrescentar ao enunciado CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials), que trata de um conjunto de recomendações, na forma de checklist, consideradas essenciais para apresentação de um ensaio clínico controlado randomizado, informações específicas na condução de ensaios com drogas vegetais. Assim, em nove itens foram acrescentados dados referentes ao controle de qualidade da planta, da formulação e relacionados à descrição da intervenção (GAGNIER et al., 2006).

5 CONCLUSÕES

A *Chamomilla recutita* foi investigada quanto ao seu potencial anti-inflamatório em seres humanos, em 14 estudos. Apesar desse número ainda ser reduzido, a maioria das publicações que compuseram a amostra dessa revisão tiveram como delineamento os estudos experimentais, o que nos remete aos níveis de evidências considerados fortes ou moderados.

Assim, observa-se que a *Chamomilla recutita* vem demonstrando efetividade quanto ao seu uso em alterações inflamatórias, uma vez que a maioria dos estudos evidenciou redução ou resolução das alterações inflamatórias. Entretanto, para ampliar a sua indicação, bem como sua efetividade seja amplamente comprovada nessas alterações, faz-se necessário o desenvolvimento de novos estudos com análise mais criteriosa em relação à quantificação dos seus princípios ativos e/ou sua formulação.

É, também, claramente perceptível que os ensaios clínicos publicados recentemente estão mais criteriosos em relação à identificação da planta, padronização da dosagem utilizada e com maior rigor metodológico, critérios absolutos exigidos para o registro da forma farmacêutica.

No que concerne à mucosite, objeto de investigação desta tese, cinco estudos foram realizados e, em quatro, os resultados apontaram possível ação da *Chamomilla recutita* na redução da intensidade da mucosite bucal dos pacientes submetidos a tratamentos com quimioterapia antineoplásica e/ou radioterapia. Contudo, o desenvolvimento de novos estudos deve ser realizado envolvendo análises físico-químicas da planta como já mencionado, bem como investigar a dose necessária de *Chamomilla recutita* para a redução da mucosite bucal.

REFERÊNCIAS

AERTGEERTS, P. et al. Vergleichende prüfung von Kamillosan® Creme gegenüber steroidalen (0,25% Hydrocortison, 0,75% Fluocortinbutylester) und nichtsteroidalen (5% Bufexamac) externa in der erhaltungstherapie von ekzemerkrankungen. **Zeitschrift fur Hautkrankheiten**, v. 60, n. 3, p. 270-277, jun. 1985.

ARSIC', I., et al. Preparation of Novel Apigenin-Enriched, Liposomal and Non-Liposomal, anti-inflammatory topical formulktions as substitutes for corticosteroid therapy. **Phytotherapy Reearch**, v. 25, n. 2, p. 228-233, 2011.

BLUMENTHAL, M. **The complete German commission E monographs**: therapeutic guide to herbal medicines. Boston, EUA: American Botanical Council. 1998. 685p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa n. 5, 11 de dezembro de 2008. **Determina a publicação da Lista de Medicamentos Fitoterápicos de Registro Simplificado**. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, dezembro, 2008a.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Instruções operacionais**: informações necessárias para a condução de ensaios clínicos com fitoterápicos/ Ministério da Saúde, Organização Mundial da Saúde – Brasília: Ministério da Saúde, 2008b.

BEYEA, S. C.; NICOLL, L. H. Writing an integrative review. **AORN Journal**, v. 67, n. 4, p.877-880, 1998.

BROOME, M. A. Integrative literature reviews in the development of concepts. In: RODGERS, B. L.; KNAFL, K. A. **Concept development in nursing**: foundations, techniques, and applications. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1993. chap. 12, p.193-215.

CARDOSO, M. F. A. et al. Prevenção e controle das sequelas bucais em pacientes irradiados por tumores de cabeça e pescoço. **Radiologia Brasileira**, v. 38, n. 02, p. 107-115, 2005.

CARL, W.; EMRICH, L. S. Management of oral mucositis during local radiation and systemic chemotherapy: a study of 98 patients. **The Journal of Prosthetic Dentistry**, v. 66, n. 3, p. 361-369, 1991.

CARVALHO, J. C. T. **Fitoterápicos anti-inflamatórios**: aspectos químicos, farmacológicos e aplicações terapêuticas. Ribeirão Preto: Tecmedd, 2004, 480 p.

CLOSS, S. J.; CHEATER, F. M. A evidence for nursing practice: a clarification of the issues. **Journal of Advanced Nursing**, v. 30, n. 1, p. 10-7, 1999.

CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM (COFEN). **Resolução COFEN 197/1997**, de 19 de março de 1997. [acessado em: 12 março de 2011]. Disponível em <http://portalcofen.gov.br/sitenovo/node/4253>

CRUZ, D. A. L. M.; PIMENTA, C. A. M. Prática baseada em evidências, aplicada ao raciocínio diagnóstico. **Revista Latino Americana de Enfermagem**, v. 13, n. 3, p. 415-22, 2005.

DELLA-LOGGIA, R. et al. Evaluation of the anti-inflammatory activity of chamomile (*Chamomilla recutita*) preparations. **Planta Medica**, v. 56, n. 6, p. 657-8, 1990.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 4ª. ed. São Paulo: Atheneu, 1996. Parte II: Fascículo 1.

FIDLER, P. et al. Prospective evaluation of a chamomila mouthwash for prevention of 5-FU-induced oral mucositis. **Cancer**, v. 77, n. 3, p. 522-525, 1996.

FINEOUT-OVERHOLT, E. et al. Critical Appraisal of the Evidence: Part I. **The American Journal of Nursing**. v. 110, n. 7, p. 47-52, 2010

FRANKE, R.; SCHILCHER, H. **Chamomile**: industrial profiles. Medicinal and aromatic plants – industrial profiles, New York: Taylor and Francis group, 2005. 289p.

GAGNIER, P. **Chamomile** (*Matricaria recutita*, *Anthemis nobilis*), 1999, 21p. Disponível em <<http://www.mcp.edu/herbal/default.htm>> Acesso em 22 abril de 2010.

GAGNIER, J. et al. Reporting randomized, controlled trials of herbal interventions: an elaborated consort statement. **Annals of Internal Medicine**, v. 144, n. 5, p. 364-367, 2006.

GANONG, L. H. Integrative reviews of nursing research. **Research in Nursing Health**, v. 10, n. 1, p. 1-11, 1987.

GALVÃO, C. M. **A prática baseada em evidências**: uma contribuição para a melhoria da assistência de enfermagem perioperatória. 2002. 114 f. Tese (Livre-Docência) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2002.

GALVÃO, C. M.; MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P. Revisão Integrativa: Método de Revisão para Sintetizar as Evidências Disponíveis na Literatura. In: BERVIDELLI, M. M.; SERTÓRIO, S. C. M. **TCC - Trabalho de Conclusão de Curso: guia prático para docentes e alunos da área da saúde**. 4. ed., Iatria: São Paulo, 2010, Cap. 4, p. 105-126.

GARBIN, L. M. **Medidas utilizadas na prevenção de infecções em transplante de células-tronco hematopoéticas**: evidências para a prática. 2010. 163 f. Dissertação (Mestrado). Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, 2010.

GERRITSEN, M. E. et al. Flavonoids inhibit cytokine-induced endothelial cell adhesion protein gene expression. **The American Journal of Pathology**, v. 147, n. 2, p. 278-92, 1995.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. Resistência do corpo à infecção: leucócitos, granulócitos, sistema monocítico-macrofágico e inflamação. In:_____ **Tratado de Fisiologia Médica**. 11. ed., Elsevier: Rio de Janeiro, 2006, Cap 33, p. 429-449.

INGERSOLL, G. L. Evidence-based nursing: what it is and what it isn't. **Nursing Outlook**, v. 48, n. 4, p. 151-2, 2000.

JENNINGS, B. M.; LOAN, L. A. Misconceptions among nurses about evidence-based practice. **Journal of Nursing Scholarship**, v. 33, n. 2, p. 121-7, 2001.

KAJERMO, N. K. et al. Predictors of nurses' perception of barriers to research utilization. **Journal of Nursing Management**, v. 16, n. 3, p. 305-14, 2008.

KERN, E. et al. Management of capecitabine-induced hand-foot syndrome by local phytotherapy. **Wiener medizinische Wochenschrift**, v. 157, n. 13-14, p. 337-342, 2007.

KYOKONG, O.; MUANGMINGUK, V.; SUBORNSUG, K. Efficacy of Chamomile-extract spray for prevention of post-operative sore throat. **Journal of the Medical Association of Thailand**, v. 85, suplemento 1, p.S181-S185, 2002.

KUMAR, V.; ABBAS, A.K.; FAUSTO, N. **Patologia, bases patológicas das doenças**. 7ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.

LIANG, Y. C. et al. Suppression of inducible cyclooxygenase and inducible nitric oxide synthase by apigenin and related flavonoids in mouse macrophages. **Carcinogenesis**, v. 20, p. 1945-52, 1999.

LORENZI, H.; MATOS, F. J. A. **Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas**. Nova Odessa, SP: Instituto Plantarum de Estudos da Flora, 2002, 512 p.

LUCENA, R. N. et al. Estudo clínico comparativo do efeito anti-inflamatório da *Matricaria recutita* e da clorexidina em pacientes com gengivite crônica. **Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde**, v. 11, n. 3, p. 31-36, 2009.

MAICHE, A.G.; GROHN, P.; MAKI-HOKKONEN, H. Effect of chamomile cream and almond ointment on acute radiation skin reaction. **Acta Oncologica**, v. 30, n. 3, p. 395-396, 1991.

MATRICARIA CHAMOMILLA. **Alternative Medicine Review**, v. 13, n. 1, p. 58-62, 2008.

MAZOKOPAKIS, E. E. et al. Wild chamomile (*Matricaria recutita* L.) mouthwashes in methotrexate-induced oral mucositis. **Phytomedicine**, v. 12, n.1, p. 25-27, 2005.

MELNYK B. M.; FINEOUT-OVERHOLT, E. Making the case for evidence-based practice. In: Melnyk BM, Fineout-Overholt E. **Evidence-based practice in nursing & healthcare**. A guide to best practice. 2nd ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2011. p. 3-24.

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na área da saúde e na enfermagem. **Texto Contexto Enfermagem**, v. 17, n. 4, p. 758-64, 2008

PATZELTI-WENCZLER, R.; PONCE-PÖSCHL, E. Proof of Kamilloosan[®] cream in atopic eczema. **European Journal of Medical Research**, v. 19, n. 5, p. 171-175, 2000.

PAVESI, C. S. et al. Healing action of topical chamomile on 5-fluoracil induced oral mucositis in hamster. **Support Care Cancer**. April 2010. Epub ahead of print

POLIT, D. F.; BECK, C. T.; HUNGLER, B. P. **Fundamentos de pesquisa em enfermagem: métodos, avaliação e utilização**. 5^a ed. Porto Alegre: Artmed, 2004, 487p.

PORTH, C. M.; SOMMER, C. Inflamação, reparo tecidual e cura de feridas. In: PORTH, C. M.; MATFIN, G. **Fisiopatologia**. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. 2v.
ROSS, S. R. Chamomile: a spoonful of medicine. **Holistic Nursing Practice**, v. 22, n. 1, p. 56-57, 2008.

REIS, P. E. D. et al Aplicação clínica da *Chamomilla recutita* em flebites: estudo de curva dose-resposta. **Revista Latino Americana de Enfermagem**, v. 19, n. 1, p. 3-10, 2011.

SACKET, D. L. et al. Evidence-based medicine: what is it and what it isn't. **British Medical Journal**, v 312, n 7023, p. 71-72, 1996.

SANTORO, M. Efeito terapêutico do extrato etanólico das flores de camomila em base cremosa no tratamento da dermatite das fraldas – estudo multicêntrico. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 16, n. 2, p. 69-76, 1998.

SANTOS; C. M. C.; PIMENTA, C. A. M.; NOBRE, M. R. C. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. **Revista Latino Americana de Enfermagem**, v. 15, n. 3, p. 508-11. 2007.

SARTORI, L. R. et al. Atividade antiinflamatória do granulado de *Calendula officinalis* L. e *Matricaria recutita* L. **Revista Brasileira Farmacognosia**, v. 13, p. 17-19, 2003.

SHABANLOEI, R. et al. Allopurinol, chamomile and normal saline mouthwashes for the prevention of chemotherapy-induced stomatitis. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**. v. 1, n. 3, p. 1537-1542, 2009.

SILVA, C. S.; CARVALHO, M. C. Inflamação. In: CARVALHO, J. C. T. **Fitoterápicos anti-inflamatórios: aspectos químicos, farmacológicos e aplicações terapêuticas**. Ribeirão Preto: Tecmedd, 2004, Cap. 4, p.49-68.

SILVEIRA, R. C. C. P. **O cuidado de enfermagem e o cateter de Hickman: a busca de evidências**. 2005. 134f. Dissertação (Mestrado) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2005.

SMOLINSKI, A. T.; PESTKA, J. J. Modulation of lipopolysaccharide-induced proinflammatory cytokine production in vitro and in vivo by the herbal constituents apigenina (chamomile), ginsenoside Rb₁ (ginseng) and parthenolide (feverfew). **Food and Chemical Toxicology**, v. 41, n. 10, p. 1381-1390, 2003.

SOLOMONS, N. M.; SPROSS, J. A. Evidence-based practice barriers and facilitators from a continuous quality improvement perspective: as integrative review. **Journal of Nursing Management**, v. 19, n. 1, p. 109-120, 2011.

SRIVASTAVA, J. K.; PANDEY, M.; GUPTA, S. Chamomile, a novel and selective COX-2 inhibitor with anti-inflammatory activity. **Life Sciences**, v. 85, n. 19-20, p. 663-669. 2009.

SRIVASTAVA, J. K; SHANKAR, E.; GUPTA, S. Chamomile: a herbal medicine of the past with bright future. **Molecular Medicine Reports**, v. 3, n. 6, p. 895–901, 2010.

STETLER, C. B. et al. Utilization focused integrative reviews in a nursing service. **Applied Nursing Research**, v. 11, n. 4, p. 195-206, 1998.

STILLWELL, S. B. et al. Asking the Clinical Question: A key Step in Evidence-Based Practice. **The American Journal of Nursing**, v. 110, n. 3, p. 58-61, 2010a.

STILLWELL, S. B. et al. Searching for the evidence. **The American Journal of Nursing**, v. 110, n. 5, p. 41-47. 2010b.

TESKE, M.; TRENTINI, A. M. M. **Herbarium compêndio de fitoterapia**. Curitiba, 2001, 4^a Edição revisada, Editado e publicado por Herbarium laboratório botânico, 317p.

THE UNITED STATES PHARMACOPOEIA – National Formulary (USP30 - NF25), 2007. The United States Pharmacopoeial Convention.

TUBARO, A. et al. Evaluation of antiinflammatory activity of a chamomile extract after topical application. **Planta Medica**, v. 50, n. 4, p. 359, 1984.

VASQUES, C. I. et al. Nursing care for hodgkin's lymphoma patients subject to chemotherapy: an integrative review. **Online Brazilian Journal of Nursing** [internet], n. 7, v. 1, 2008 [acesso 28 mai 2010].

WHITTEMORE, R.; KNAFT, K. The integrative review: updated methodology. **Journal of Advanced Nursing**, v. 52, n. 5, p. 546-553, 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, WHO. **Monographs on selected medicinal plants**. Genebra, Saça: World Health Organization, 1999, v. 1, 289p.

APÊNDICE A – Validação de aparência e de conteúdo

Prezado (a) colega,

Solicito sua colaboração para realizar a validação de aparência e conteúdo do instrumento de coleta de dados que pretendo utilizar para a realização da revisão integrativa intitulada **“*Chamomilla recutita*: reunindo evidências para viabilizar sua utilização terapêutica em alterações inflamatórias”**, que tem como objetivo identificar e avaliar as evidências científicas disponíveis na literatura em relação ao emprego da *Chamomilla recutita* em seres humanos, para redução da ocorrência e intensidade do processo de inflamação.

O instrumento que será usado para a coleta de dados dos artigos incluídos na revisão foi empregado por Vasques et al. (2008) em seu estudo, sendo que pequenas adequações foram necessárias, para atender o objetivo deste estudo. Também foram consideradas as alterações realizadas por Garbin (2010) neste mesmo instrumento.

Por favor, responda as seguintes questões relacionadas aos instrumentos de coleta de dados:

- 1) Os itens do instrumento são suficientes para avaliar o efeito da *Chamomilla recutita* em alterações inflamatórias nos seres humanos?
- 2) Alguma alteração deve ser realizada para melhorar o instrumento?
- 3) Expresse sua opinião quanto à forma de apresentação e conteúdo do instrumento.

Obrigada pela sua colaboração.

Fernanda Titareli Merizio Martins Braga
Doutoranda do Programa de Enfermagem Fundamental
Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Referências

VASQUES, C. I.; RODRIGUES, C. C.; REIS, P. E D.; CARVALHO, E. C. Nursing care for hodgkin's lymphoma patients subject to chemotherapy: an integrative review. Online Braz J Nurs. v.7, n. 1, p. __, 2008.

GARBIN, L. M. Medidas utilizadas na prevenção de infecções em transplante de células-tronco hematopoéticas: evidências para a prática. 2010. 163 f. Dissertação (Mestrado). Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, 2010.

APÊNDICE B – Caracterização dos validadores

Prezada (o) colega (o),

Solicito, por gentileza que você preencha o quadro abaixo, que possui dados sobre sua experiência profissional.

Experiência profissional	
Idade: anos	
Instituição que trabalha:	
Tempo de atuação na enfermagem: anos	
Possui curso de pós-graduação?	() sim () não
	Qual? () mestrado () doutorado () especialização
	Outro:
Possui publicações na área da prática baseada em evidências?	() sim () não

APÊNDICE C - Instrumento de coleta de dados validado

1. Identificação do artigo

- a) Título do artigo:
- b) Nomes e formação dos autores:
- c) Título do periódico:
- d) Volume, número, páginas e ano:
- e) País de origem do periódico:
- d) País onde o estudo foi desenvolvido:
- e) Idioma:
- f) Base de dados:
- g) Instituição sede do estudo:

2. Características Metodológicas

a) Objetivo(s) do estudo:

b) Tipo de publicação

☐ **Pesquisa**

☐ Abordagem quantitativa

☐ Delineamento experimental

☐ Delineamento quase-experimental

☐ Delineamento não experimental

☐ Abordagem qualitativa

☐ **Não Pesquisa**

☐ Revisão de literatura

☐ Relato de experiência

☐ Outros. Qual? _____

c) População alvo do estudo/ características:

População de indivíduos avaliados:

Idade dos sujeitos:

Tipo de alteração inflamatória:

Amostra: Aleatória () Conveniência ()

Cálculo amostral: () Sim () Não

Tamanho (n) inicial: (n) final:

Crítérios de inclusão: () Sim () Não Quais?

Crítérios de exclusão: () Sim () Não Quais?

d) Estudo piloto () Sim () Não

e) Tipo de formulação contendo *Chamomilla recutita* empregada

() Extrato () Solução aquosa

() Infuso () Creme

() Outros. Quais?

f) Descrição dos passos metodológicos empregados:

g) Desfecho avaliado (descrever):

4. Forma de análise dos dados (descrever):

5. Resultados do estudo (descrever):

6. Conclusões do estudo

7. Implicações para a enfermagem

9. Nível de evidência do artigo (MELNYK; FINEOUT-OVERHOLT, 2011):

1 () 2 () 3 () 4 () 5 () 6 () 7 ()

APÊNDICE D – Referências dos estudos incluídos na revisão integrativa

AERTGEERTS, P. et al. Vergleichende prüfung von Kamillosan® Creme gegenüber steroidalen (0,25% Hydrocortison, 0,75% Fluocortinbutylester) und nichtsteroidalen (5% Bufexamac) externa in der erhaltungstherapie von ekzemerkrankungen. **Zeitschrift fur Hautkrankheiten**, v. 60, n. 3, p. 270-277, jun. 1985.

ARSIC', I. et al. Preparation of Novel Apigenin-Enriched, Liposomal and Non-Liposomal, anti-inflammatory topical formulations as substitutes for corticosteroid therapy. **Phytotherapy Reearch**, v. 25, n.2, p. 228-233, 2011.

CARDOSO, M. F. A. et al. Prevenção e controle das sequelas bucais em pacientes irradiados por tumores de cabeça e pescoço. **Radiologia Brasileira**. v. 38, n. 02, p. 107-115, 2005.

CARL, W.; EMRICH, L. S. Management of oral mucositis during local radiation and systemic chemotherapy: a study of 98 patients. **The Journal of Prosthetic Dentistry**, v. 66, n. 3, p.361-369, 1991.

FIDLER, P. et al. Prospective evaluation of a chamomila mouthwash for prevention of 5-FU-induced oral mucositis. **Cancer**, v. 77, n. 3, p. 522-525, 1996.

KERN, E. et al. Management of capecitabine-induced hand-foot syndrome by local phytotherapy. **Wien Med Wochenschr**, v. 157, n. 13-14, p. 337-342, 2007.

KYOKONG, O.; MUANGMINGUK, V.; SUBORNSUG, K. Efficacy of Chamomile-extract spray for prevention of post-operative sore throat. **Journal of the Medical Association of Thailand**, v.85, suplemento 1, p.S181-S185, 2002.

LUCENA, R. N. et al. A. S. Estudo clínico comparativo do efeito anti-inflamatório da *Matricaria recutita* e da clorexidina em pacientes com gengivite crônica. **Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde**, v. 11, n. 3, p. 31-36, 2009.

MAICHE, A.G.; GROHN, P.; MAKI-HOKKONEN, H. Effect of chamomile cream and almond ointment on acute radiation skin reaction. **Acta Oncologica**, v. 30, n. 3, p. 395-396, 1991.

MAZOKOPAKIS, E. E. et al. Wild chamomile (*Matricaria recutita* L.) mouthwashes in methotrexate-induced oral mucositis. **Phytomedicine**, v. 12, n.1, p. 25-7, 2005.

REIS, P. E. D et al. Aplicação clínica da *Chamomilla recutita* em flebites: estudo de curva dose-resposta. **Revista Latino Americana de Enfermagem**, v. 19, n. 1, p. 3-10, 2011.

SANTORO, M. Efeito terapêutico do extrato etanólico das flores de camomila em base cremosa no tratamento da dermatite das fraldas – estudo multicêntrico. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 16, n. 2, p. 69-76, 1998.

SHABANLOEI, R. et al. Allopurinol, chamomile and normal saline mouthwashes for the prevention of chemotherapy-induced stomatitis. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v. 1 n. 3, p. 1537-1542, 2009.

PATZELTI-WENCZLER, R.; PONCE-PÖSCHL, E. Proof of Kamilloosan[®] cream in atopic eczema. **European Journal of Medical Research**, v. 19, n. 5, p. 171-175, 2000.

ANEXO A - Instrumento de coleta de dados

1. Identificação do artigo

- a) Título do artigo:
- b) Nomes dos autores:
- c) Título do periódico:
- d) Volume, número, páginas e ano:

2. Características Metodológicas

a) Objetivo(s) do estudo:

b) Tipo de publicação: Pesquisa sim () não ()

1. Abordagem qualitativa ()

1.1 Fenomenologia () 1.2 Etnografia () 1.3 Grounded theory ()

1.4 Histórica () 1.5 outro () _____

2. Abordagem quanti-qualitativa ()

3. Abordagem quantitativa ()

3.1 Experimental: Com grupo controle () Quase experimental ()

3.2 Não experimental/observacional: Exploratório () Descritivo ()

4. Revisão de literatura: Sistemática () Não Sistemática ()

5. Relato de experiência ()

6. Reflexão teórica ()

7. Estudo de caso ()

c) População alvo/características:

Amostra: Aleatória () Conveniência ()

Tamanho (n) inicial:

(n) final:

Crterios de inclusão: () Sim () Não Quais?

Crterios de exclusão: () Sim () Não Quais?

d) Estudo piloto () Sim () Não

e) Instrumento utilizado:

Tipo:

Nome:

Autor do instrumento:

Foco de análise:

3. Referencial teórico/metodológico

Conceitos chaves:

4. Análises dos dados

5. Resultados do estudo

6. Conclusões do estudo

7. Conceitos de cuidado citados no artigo de interesse para o estudo:

8. Implicações para a enfermagem

9. Níveis de Evidência do artigo (MELNYK; FINEOUT-OVERHOLT, 2011):

1 () 2 () 3 () 4 () 5 () 6 () 7 ()

Referência

VASQUES, C. I.; RODRIGUES, C. C.; REIS, P. E. D.; CARVALHO, E. C. Nursing care for hodgkin's lymphoma patients subject to chemotherapy: an integrative review. Online Braz J Nurs. v.7, n. 1, p. __, 2008.

Capítulo II

Seleção, aquisição e tratamento das
inflorescências desidratadas de *Chamomilla recutita*

1. INTRODUÇÃO

O emprego das plantas medicinais tem seu uso difundido em todo o mundo, fundamentado no acúmulo de informações por sucessivas gerações e está em fase de expansão na área da saúde. A qualidade da droga vegetal é fator imprescindível para a obtenção de um produto para uso farmacêutico, além de constituir pré-condição para o desenvolvimento de testes clínicos e farmacológicos (LAUSON; BAUER, 1998).

Sendo esse um imprescindível pré-requisito, constituem a etapa inicial desta investigação a seleção, aquisição e tratamento da droga vegetal a ser utilizada na elaboração da fórmula farmacêutica, utilizada durante o estudo clínico fase II, para determinar a dose de *Chamomilla recutita* necessária para a redução da mucosite bucal de pacientes submetidos ao TCTH.

A espécie *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert é uma planta de origem mediterrânea, portanto, exótica, foi introduzida no Brasil durante o processo de colonização, juntamente com outras espécies tais como o alecrim (*Rosmarinus officinalis* L.), a melissa (*Melissa lens* L.), a calêndula (*Calendula officinalis* L.) e o funcho (*Foeniculum vulgare* Mill.), dentre outras também muito bem difundidas no país (REIS et al., 2007).

Devido à sua característica exótica, a estratégia utilizada para a obtenção da *Chamomilla recutita* é o cultivo, importante prática que permite, além da viabilização produtiva de uma espécie para fins comerciais, a proteção da mesma contra o extrativismo. Além disso, o cultivo permite associar a produção da biomassa e a qualidade da planta enquanto matéria-prima para a fabricação de medicamentos fitoterápicos, de forma que não somente a produtividade deve ser ótima, mas, também, a presença e o teor dos princípios ativos que a tornam uma espécie para uso medicinal (FURLAN, 1996; REIS et al., 2007).

Com o objetivo de se garantir a qualidade da droga vegetal, é importante ressaltar que, ao lado da técnica do cultivo, são também importantes as etapas de colheita, beneficiamento e armazenamento. Sabe-se que, a partir do momento da colheita, inicia-se, na planta, um processo de degradação enzimática que precede também a degradação dos princípios ativos. Outros fatores tais como o esmagamento da planta e a incidência de raios solares aceleram este processo. Por tais motivos, quanto menor o tempo entre a colheita e a secagem adequada desse material, melhor será para a manutenção da integridade desses princípios ativos. Tem-se, por prática adequada, a secagem ao abrigo da luz, em local limpo e protegido de pragas, seco e ventilado, de forma que a temperatura não ultrapasse 38 °C (para flores e folhas) e 60 °C (no caso de cascas e raízes). Finalmente, o armazenamento do

material seco deve ser feito por curto período de tempo, em local seco, escuro, arejado e protegido do ataque de pragas e insetos (REIS et al. 2007).

Uma vez que a droga vegetal foi produzida e beneficiada observando-se os princípios básicos de qualidade, o passo seguinte a ser executado durante a cadeia produtiva de um fitoterápico é a realização dos ensaios de qualidade que se estenderá desde a aquisição da matéria-prima bruta, passando pela obtenção e padronização do extrato, e, finalmente, pela caracterização e certificação da qualidade do produto final, permitindo, assim, a certificação de sua segurança e efetividade (BUENO; BASTOS, 2009; FARIAS, 2007; SCHULTZ et al., 1998).

De acordo com Farias (2007) e Schultz et al. (1998) a qualidade do material vegetal é a determinante inicial da qualidade do fitoterápico, sendo que as análises devem ser realizadas de acordo com bases técnico-científicas, com o emprego de metodologias químicas, físicas ou físico-químicas e biológicas. Tais ensaios visam a verificação da identidade botânica do material, de sua pureza e integridade e a caracterização quali e quantitativa dos constituintes químicos, sendo que estes estão bem descritos em farmacopeias, monografias, manuais tais como os produzidos pela Organização Mundial de Saúde, dentre outros (WHO, 1998; SIMÕES et al., 2007).

De acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada nº 14 que dispõe sobre o Registro de Medicamentos Fitoterápicos no Brasil (BRASIL, 2010), quando a empresa produtora do medicamento também for a produtora do derivado vegetal, deve ser apresentado laudo de análise da droga vegetal, indicando o método utilizado, especificação e resultados obtidos para um lote considerando os seguintes ensaios: testes de autenticidade, caracterização organoléptica, identificação macroscópica e microscópica, testes de pureza e integridade, incluindo cinzas totais e/ou insolúveis em ácido clorídrico, umidade, pesquisa de materiais estranhos, pesquisa de contaminantes microbiológicos, e pesquisa de metais pesados, avaliação da ausência de aflatoxinas quando necessário, perfil cromatográfico ou prospecção fitoquímica e análise quantitativa do(s) marcador(es) ou controle biológico.

Nesse contexto, o Quadro 2.1 resume os principais testes, finalidades e metodologias comumente empregadas para o controle de qualidade de drogas vegetais.

Tipo	Teste	Descrição/características/finalidade	Técnica/procedimento
Caracterização organoléptica	Aspecto, cor, odor e sabor	Análise simples e rápida para uma prévia caracterização e identificação da amostra. Também permite verificar a contaminação por fungos, presença de insetos e produtos de degradação devido a procedimentos inadequados de secagem e armazenamento	Análise primeiramente subjetiva empregando os órgãos dos sentidos (visão, tato, olfato e paladar), porém, com a utilização de amostras autênticas para análise comparativa
Autenticidade	Análise botânica macro e microscópica	Permite caracterizar e diferenciar uma amostra de material vegetal analisando-se suas diferentes partes, estruturas e morfologia	Para a análise macroscópica, utiliza-se olho nu ou lupa. Para a análise microscópica utilizam-se técnicas de corte e coloração histológica e auxílio do microscópio. É necessário possuir conhecimentos de botânica e/ou descrição na literatura
	Reações químicas de caracterização	Permite verificar a presença de grupos de metabólitos secundários (exemplo: flavonoides, taninos, alcaloides etc.) que, por sua vez, auxiliam na caracterização da espécie	Uso de técnicas colorimétricas e/ou precipitação, com a adição de reagentes químicos às soluções extrativas do material vegetal.
	Caracterização ou perfil cromatográfico	Consiste na separação e detecção de constituintes químicos específicos do material vegetal	Emprego de técnicas cromatográficas tais como CCD, CP, CLAE e CG*, e utilização de padrões isolados dos marcadores de interesse para comparação

Continua....

...continuação

Tipo	Teste	Descrição/características/finalidade	técnica/procedimento
Teor de Princípios ativos	Testes quantitativos ou doseamento dos marcadores	Permite quantificar e padronizar o teor dos princípios ativos e/ou marcadores presentes na amostra/espécie em questão. É imprescindível tanto para o controle de qualidade quanto para as etapas de desenvolvimento, padronização, determinação da dose, e produção do produto final	Empregam-se técnicas cromatográficas, colorimétricas, ou titulométricas, priorizando-se o emprego de curvas analíticas elaboradas com padrões autênticos
Pureza e Integridade	Pesquisa de matérias estranhas	Permite verificar se, na planta, estão contidas impurezas tais como solo, pedras, areia, partes de outras plantas ou mesmo partes indesejadas da própria planta, insetos ou outros organismos	Análise visual e separação, classificação, pesagem e quantificação do material estranho presente na amostra
	Teor de umidade	O excesso de água na droga vegetal irá propiciar o crescimento indesejado de microrganismos, deterioração e hidrólise. Sendo assim, os limites devem ser bem estabelecidos e controlados	Consiste em determinar o percentual de umidade por meio da perda por dessecação em estufa e posterior gravimetria, ou por método azeotrópico ou método volumétrico (Karl Fischer)
	Cinzas totais e insolúveis em ácido	O teste de cinzas totais permite verificar se existem impurezas de origem mineral provenientes de matéria estranha, como por exemplo, areia ou solo. Já as cinzas insolúveis em ácido evidenciam a presença de sílica presente	Para cinzas totais, calcina-se a amostra em forno tipo mufla e quantifica-se o resíduo por gravimetria. Para cinzas insolúveis em ácido, tratam-se as cinzas totais com ácido e submete-se novamente à calcinação e gravimetria

Continua...

...continuação

Tipo	Teste	Descrição/características/finalidade	Técnica/procedimento
	Resíduos de pesticidas	Permite verificar a presença e teor de resíduos de pesticidas acumulados devido às práticas agrícolas	Pode ser determinado por técnicas cromatográficas, comumente por CG
	Metais pesados	A contaminação por arsênio e metais pesados tais como cádmio e chumbo podem ser atribuídos à poluição do meio ambiente ou mesmo por conta dos pesticidas	Detecta-se e quantifica-se a presença de metais pesados por meio de reações químicas colorimétricas ou por absorção atômica
	Contaminação microbiológica	Naturalmente, as plantas apresentam grande número de fungos e bactérias, patogênicos ou não, sendo que este número aumenta à medida que o material é colhido e processado. Portanto um rigoroso controle e monitoramento devem ser executados	Utilizam-se técnicas de microbiologia tais como contagem total de bactérias, fungos e leveduras e pesquisa de patógenos
Outros	Pesquisa de aflatoxinas	Consiste na detecção da presença de um composto tóxico produzido pelo fungo <i>Aspergillus flavus</i>	Determinação semiquantitativa por CCD

SIMÕES, C. M. O., et al. **Farmacognosia:** da planta ao medicamento. 6ª ed, Porto Alegre: Editora da UFRGS. 2007, 1102p.

*CCD: Cromatografia em Camada Delgada); CP: Cromatografia em Papel; CLAE: Cromatografia Líquida de Alta Eficiência; CG: Cromatografia gasosa.

Quadro 2.1 - Principais testes, finalidades e metodologias comumente empregadas para o controle de qualidade de drogas vegetais

Após a colheita, secagem e armazenamento, mesmo observando-se as boas práticas para tais procedimentos, a droga vegetal, por ser de origem natural, pode apresentar contaminação por microrganismos, o que requer um tratamento prévio para descontaminação antes da utilização como matéria-prima para a elaboração de extratos e medicamentos (CAMARGO; TELASCREA; VILEGAS, 2008). Atenção especial deve ser dada à qualidade microbiológica das inflorescências da *Chamomilla recutita*, visto que, devido ao alto poder nutritivo, associado ao teor de umidade das mesmas a probabilidade desse material vegetal apresentar altas contagens de fungos e bactérias é bastante considerável.

Por esse motivo técnicas de descontaminação e esterilização são extremamente necessárias para a produção de um produto seguro e de qualidade. Soluções de hipoclorito de sódio ou óxido de etileno comumente utilizadas em alguns materiais, não podem ser utilizadas para a descontaminação de plantas medicinais, uma vez que apresentam a desvantagem de contaminar o material vegetal com resíduos dessas substâncias (CAMARGO; TELASCREA; VILEGAS, 2008).

No entanto, outro método previsto pela ANVISA e que tem sido utilizado com este objetivo (CAMARGO; TELASCREA; VILEGAS, 2008; BRASIL, 2001), trata-se do uso da radiação ionizante, técnica em que se utiliza comumente uma fonte raios gama, como por exemplo, o ^{60}Co ou o ^{137}Cs , este último industrialmente inviável, que por possuírem ondas curtas, apresentam alto poder de penetração no material biológico e causam danos irreversíveis no DNA, incapacitando o microrganismo de se reproduzir. É considerada técnica segura, que permite o tratamento de produtos tanto na sua forma vegetal quanto em produtos terminados em sua embalagem final, não deixa resíduo e nem causa aumento de temperatura (IAEA, 2008).

Dentro desse contexto, para a elaboração do extrato fluido de *Chamomilla recutita*, o qual posteriormente foi incorporado à formulação para uso na cavidade bucal, fez-se necessária a aquisição de um lote de inflorescências de *Chamomilla recutita* que satisfizesse todos os parâmetros de qualidade desejáveis para a qualidade do produto final. Sendo assim, três lotes da droga-vegetal foram adquiridos em quantidade suficiente para a utilização durante todo o estudo e caracterizados físico-quimicamente e microbiologicamente, de acordo com os procedimentos descritos neste capítulo.

Um estudo em paralelo seguiu-se com o objetivo de selecionar a menor dose de radiação ionizante capaz de zerar ou diminuir a carga microbiana das inflorescências sem comprometer o teor dos princípios ativos da amostra, quantificados em função do marcador

apigenina-7-glicosídeo. Em seguida, o lote de melhor qualidade foi selecionado e tratado utilizando-se radiação ionizante, de forma a diminuir ou zerar a carga microbiana inerente às inflorescências. Esse lote tratado foi finalmente caracterizado novamente com intuito de se comprovar a manutenção dos parâmetros de qualidade físico-químicos e certificar a qualidade microbiológica da amostra.

2. OBJETIVOS

- ✓ Adquirir amostras de inflorescências da *Chamomilla recutita* provenientes de diferentes fornecedores.
- ✓ Caracterizá-las de acordo com os perfis físico-químico e microbiológico.
- ✓ Tratar o lote de escolha utilizando a menor dose de radiação ionizante capaz de diminuir, ou zerar, a carga microbiana sem que houvesse perda dos princípios ativos.
- ✓ Monitorar físico-quimicamente e microbiologicamente todo o lote tratado, visando confirmar a manutenção dos parâmetros de qualidade após o tratamento por radiação ionizante.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Material

3.1.1 Reagentes e solventes

- Água purificada em sistema MILLI-Q-PLUS da MILLIPORE (Bedford, USA)
- Padrão de Apigenina-7-glicosídeo, marca Chromadex, lote n. 00003830-217
- Acetonitrila - J. T. Baker
- Ácido o-Fosfórico 85% PA - Synth
- Hidróxido de sódio - Synth
- Metanol grau HPLC - J. T. Baker
- Ácido clorídrico PA – Synth
- Cloreto de sódio – Synth
- PDA – Potato Dextrose Agar – Difco
- PCA – Plate Count Agar – Difco
- Caldo selenito – Difco
- Agar Mac Conkey – Difco
- Agar cetrimide – Difco
- Agar manitol – Difco
- Lauryl – Difco.

3.1.2 Equipamentos

- Balança analítica Shimadzu – modelo AY 220
- Banho de ultrasson Unique – modelo USQ 750
- Bomba a vácuo Fisatom – modelo 820
- Cromatógrafo de fase líquida Shimadzu – modelo LC-20AT
- Coluna cromatográfica C18 Shim-pack, CLC-ODS (M), 25 cm x 4,6 – No 228-17873-92 acoplada a uma pré-coluna de mesma fase estacionária
- Papel indicador universal - Merck

- Destilador MilliQ MILLIPORE – modelo Direct 5
- Estufa de secagem Fanem – modelo SE 301
- Estufa bacteriológica Fanem – modelo 002-CB
- Câmara BOD Fanem – modelo 347CD
- Microcentrífuga Sanyo – modelo Microcentaur
- Forno Mufla Fornitec – modelo 2043
- Phmetro Micronal – modelo B475
- Vidrarias volumétricas e pipetas automáticas calibradas
- Aparelho de Soxhlet
- Dosímetro RED Perspex, fabricante, Harwell Dosimeters (UK).

3.1.3 Material vegetal

As amostras, todas compostas por capítulos florais desidratados de *Chamomilla recutita*, foram adquiridas de três fornecedores diferentes, de forma que essas foram denominadas A, B e C.

Quanto à procedência, os lotes A e B foram cultivados no Estado do Paraná, por produtores do município de Campo Largo, situado à altitude de 956 m, o clima, segundo a classificação de Köppen, é temperado úmido, com verão temperado e inverno rigoroso. Apresenta estações climáticas bem definidas, com chuvas distribuídas por todo o ano, sendo a precipitação média anual entre 1.400 a 1.600 mm e umidade relativa do ar entre 80 e 85%. (MATSUSHITA, 2010).

O lote denominado C foi cultivado no Horto de Plantas Medicinais da Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD), situado no município de Dourados, no Estado do Mato Grosso do Sul. O cultivo foi realizado em viveiro, por uma docente da instituição, graduada em Agronomia. A cidade de Dourados está situada à altitude de 452 metros, possui um clima regional classificado como mesotérmico úmido, segundo a classificação de Köppen, sendo a precipitação média anual de 1.500 mm e a umidade relativa do ar em torno de 70,19% (MAPELI et al., 2005).

A *Chamomilla recutita* proveniente dos três lotes foi cultivada de maneira orgânica. A colheita dos lotes A e B foram mecanizadas e a do lote C procedida de forma manual.

Todas passaram por processo de secagem em estufa, pelo sistema de circulação de ar forçada e com a temperatura em torno de 36° C, variando para mais ou para menos 2° C. Em seguida, foram acondicionadas em caixas de papel Kraft, a fim de protegê-las da luz solar, umidade e insetos.

3.2 Caracterização físico-química das três amostras de inflorescências desidratadas de *Chamomilla recutita*

As análises físico-químicas foram realizadas com o auxílio de um farmacêutico no Laboratório de Farmacognosia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

As metodologias, descritas logo abaixo, se baseiam ou estão de acordo com a Farmacopeia Brasileira 5^a edição (BRASIL, 2010), metodologias descritas pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 1998) bem como pela Farmacopeia Americana 30^a edição (USP30 - NF25, 2007).

3.2.1 Preparo inicial das amostras para posteriores análises físico-químicas

Para as análises quantitativas, aproximadamente 200,0 g de cada lote das inflorescências desidratadas de *Chamomilla recutita* foram finamente trituradas, em moinho de facas, e o tamanho de partículas padronizado em tamiz malha 30 mesh. O pó obtido foi utilizado durante todo o processo de caracterização físico-química.

3.2.2 Aspecto

Análise visual. O aspecto da amostra foi analisado observando-se o grau de divisão da droga, a presença de contaminantes físicos e biológicos, bem como a presença de outras partes da planta não desejadas.

3.2.3 Caracteres organolépticos

Análise sensorial. Caracterizaram-se o aroma e sabor da amostra.

3.2.4 Material estranho

Cerca de 10,0 g da amostra foi pesada, e com o auxílio de uma pinça, separaram-se os capítulos florais e outras sujidades das inflorescências. Calculou-se a quantidade de materiais estranhos por 100 g da amostra.

3.2.5 Perda por dessecação

A porcentagem de umidade foi determinada por gravimetria. Cerca de 1,0 g da planta desidratada foi transferido para pesa-filtro seco e tarado, e esse foi mantido em estufa a 100-105 °C por cinco horas. Após esse tempo, pesou-se e retornou-se o pesa-filtro para a estufa até que a diferença no peso entre duas pesagens consecutivas fosse menor ou igual a 0,002 g. Calculou-se, dessa forma, a porcentagem de voláteis presentes na amostra, incluindo a água.

3.2.6 Determinação de cinzas totais

Pesou-se um cadinho de porcelana, previamente seco em estufa (100-105°C), por 15 minutos (P0). Em seguida, transferiu-se, sem tarar a balança, 2,0 g da amostra (P1). Carbonizou-se a amostra em mufla a 300 °C, por 30 minutos. Cessada a carbonização, elevou-se a temperatura da mufla para 575-600°C e calcinou-se até cinzas brancas ou levemente acinzentadas, por aproximadamente 90 minutos. Esfriou-se em dessecador e pesou-se (P2). Finalmente, calculou-se a quantidade de cinzas por 100,0 g de amostra.

3.2.7 Determinação de cinzas insolúveis em ácido

Ao cadinho utilizado na determinação de cinzas totais, contendo o resíduo, foram adicionados 25 mL de ácido clorídrico (70 g/L). Ferveu-se a mistura por cinco minutos e filtrou-se em papel de filtro quantitativo, lavando-o com água quente. O papel de filtro contendo o resíduo foi transferido para o cadinho original e incinerado a cerca de 500° C até peso constante, calculando-se, em seguida, a porcentagem de cinzas insolúveis em ácido em relação à amostra de partida.

3.2.8 Determinação do teor de óleo essencial

O teor de óleo essencial de *Chamomilla recutita* foi determinado por hidrodestilação. Para um balão de fundo redondo de 1000 mL foram transferidos 50,0 g do material vegetal desidratado e 500,0 mL de água destilada, procedendo-se à extração por cinco horas. O óleo recolhido em tubo graduado foi medido e o teor calculado em mililitros de óleo essencial por 100,0 g da droga vegetal.

3.2.9 Determinação do teor de apigenina-7-glicosídeo

O teor de apigenina-7-glicosídeo foi determinado por cromatografia líquida de alta eficiência, sendo que a metodologia utilizada foi baseada naquela descrita na Farmacopeia Americana 30^a edição (USP30 – NF25, 2007). Para tanto, utilizou-se uma coluna de fase reversa (C18), acondicionada num forno a 40 °C, detector de arranjo de diodos no comprimento de onda de 335 nm e volume de injeção de 15 µL. A fase móvel - a um fluxo de 1,0 mL/minuto - consistiu em um gradiente multilinear utilizando, como componente A, água acidificada com ácido fosfórico 0,02% (pH = 2,5) e, como componente B, uma mistura de acetonitrila/metanol 65:35, conforme quadro a seguir:

Tempo (min)	Solvente (%)	
	Componente B Acetonitrila:metanol	Componente A Água acidificada
0	26	74
3	26	74
22	90	10
23	90	10
27	26	74
30	26	74

Quadro 2.2 - Gradiente de fase móvel desenvolvido para a determinação do teor de apigenina-7-glicosídeo, por cromatografia líquida de alta eficiência.

3.2.9.1 Preparo das inflorescências para posterior análise cromatográfica

Para um balão volumétrico de 25 mL, pesou-se, anotando a massa, 100,0 mg da planta triturada. Adicionaram-se 10 mL de uma solução extratora (NaOH 1,6% em metanol/água 4:1) e colocou-se em ultrassom por 1 hora. Após esse tempo, acertou-se o pH para mais ou menos 5 com ácido clorídrico diluído a 50%, e completou-se o volume com metanol. Filtrou-se em filtro de 0,45 µm e injetou-se 15 µL.

3.2.9.2 Preparo da curva analítica de apigenina-7-glicosídeo e quantificação do referido marcador nas inflorescências

O padrão utilizado para a análise de *Chamomilla recutita* foi a apigenina-7-glucosídeo. Calculou-se a quantidade do padrão a ser pesada para o preparo da solução-mãe, de acordo com sua concentração normalmente encontrada nas amostras. Foi feita uma solução-mãe a 1000 µg/mL em metanol (grau HPLC), em balão volumétrico de 10 mL.

Em seguida, a curva analítica foi preparada a partir de diluições seriadas dessa solução-mãe a 1000 µg/mL utilizando balões volumétricos e pipeta automática. Para tanto, para balões volumétricos de 10 mL foram transferidos volumes crescentes da solução-mãe de

apigenina-7-glucosídeo a 1000 µg/mL de forma a se obter os seguintes pontos: 5 µg/mL, 10 µg/mL, 25 µg/mL, 50 µg/mL, 75 µg/mL e 100 µg/mL.

Após o preparo das soluções da curva analítica, injetaram-se todos os pontos em sequência. Posteriormente, analisaram-se os resultados e plotou-se o gráfico, considerando a área do marcador x concentração, obtendo-se, em seguida, a equação da reta:

$$y = ax + b$$

Em que:

y = área do pico do padrão

x = concentração correspondente

a = coeficiente angular

b = coeficiente linear.

Na sequência, para cada amostra de inflorescências a ser testada, quantificou-se o teor do marcador através da equação da reta.

3.3 Caracterização microbiológica

Para a caracterização microbiológica da planta, determinaram-se a contagem total de fungos e bactérias e, também, a pesquisa de patógenos, utilizando-se, para tanto, a amostra tal e qual.

3.3.1 Preparo inicial da amostra para os testes microbiológicos

Para um frasco tipo Erlenmeyer, pesou-se 1,0 g da amostra e adicionaram-se 9 mL de caldo de enriquecimento. A amostra foi homogeneizada, com auxílio de um bastão de vidro. A partir desse caldo, adicionou-se 1 mL em 9 mL de caldo selenito e realizou-se uma diluição seriada do caldo de enriquecimento em salina 0,85%, de modo a obterem-se as diluições 1:100, 1:1000, 1:10000 e 1:1000000.

3.3.2 Contagem total de bactérias e fungos

Partindo das diluições anteriores, transferiu-se 1 mL de cada diluição em placas de Petri e fez-se o plaqueamento em meios PCA (Plate Count Agar – Agar para contagem total de bactérias) e PDA (Potato Dextrose Agar – ágar batata dextrose para contagem de fungos) através do método de pour plate. As placas de PCA foram incubadas a 36 °C e as de PDA a 25 °C. Fez-se a contagem dos microrganismos nos tempos de dois dias, cinco dias e sete dias.

3.3.3 Pesquisa de patógenos

O caldo de enriquecimento, obtido no item 3.3.1, foi incubado a 36 °C e o caldo selenito a 41 °C, ambos por 24 horas. Em seguida, com auxílio de uma alça flambada e pela técnica do esgotamento, foi transferida uma alíquota do caldo de enriquecimento para Ágar Mac Conkey, Ágar Cetrimide, Ágar Manitol e Lauryl. Finalmente, uma alíquota do caldo Selenito foi transferida para o Ágar Verde Brilhante. As placas foram incubadas a 36 °C por 24 horas para pesquisa dos seguintes patógenos: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Salmonella sp.*, *Shigella sp.* e outras enterobactérias.

3.4 Seleção da dose de radiação ionizante para tratamento das amostras

A determinação da dose de radiação ionizante, objetivando a diminuição ou anulação da carga microbiana das inflorescências de *Chamomilla recutita*, foi feita pelo emprego de diferentes dosagens de radiação gama proveniente de uma fonte de cobalto 60.

Para tanto, inicialmente, foram segregadas individualmente e em pequenos sacos plásticos, 6 porções de 10 g de cada lote das inflorescências desidratadas de *Chamomilla recutita*. As amostras foram tratadas em cooperação com a Companhia Brasileira de Esterilização (CBE), sendo que a irradiação dos três lotes foi realizada em cinco intensidades crescentes de radiação gama – Co 60, sendo elas: 5 kGy, 10 kGy, 15 kGy, 20 kGy, 30 kGy e mais um controle (igual a 0 kGy).

Após o tratamento, as amostras tiveram o teor de apigenina-7-glicosídeo determinado em triplicata, bem como o perfil microbiológico.

Ao término de todas as análises supracitadas, selecionou-se a dose de radiação adequada e tratou-se, dessa vez, o lote de escolha, o qual seria posteriormente utilizado para a obtenção do extrato fluido. Como previsto, mais uma bateria de análises completas foi executada, objetivando a confirmação dos parâmetros de qualidade e caracterização final.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Seleção, caracterização e aquisição da droga vegetal

Como o objetivo de se garantir a qualidade da forma farmacêutica desenvolvida na etapa posterior deste estudo, na forma de enxaguatório bucal, e que foi utilizada no estudo clínico fase II, esta etapa do estudo objetivou selecionar a melhor amostra de inflorescências desidratadas de *Chamomilla recutita*. A avaliação físico-química dessas inflorescências foi feita de acordo com as metodologias descritas na Farmacopeia Brasileira 5 edição (2010) e Farmacopeia Americana (USP30 – NF25, 2007). Além disso, além da caracterização das amostras, priorizou-se a quantificação do marcador químico apigenina-7-glucosídeo, visto que, em função desse, foi padronizada toda a cadeia de obtenção do posterior extrato fluido e produto final. Os resultados obtidos nessa fase inicial encontram-se dispostos na Tabela 2.1.

Tabela 2.1- Caracterização físico-química das inflorescências de *Chamomilla recutita*. Ribeirão Preto, 2011

Teste	Amostra A	Amostra B	Amostra C	Referência
Aspecto	conforme	conforme	conforme	Capítulos florais desidratados**
Caracteres organolépticos	conforme	conforme	conforme	Odor aromático, agradável, adocicado. Sabor amargo***
Teor de umidade	8,82	8,60	9,60	Max. 12% m/m*
Cinzas totais	7,45	7,20	8,45	Max. 13% m/m**
Cinzas insolúveis em HCl	0,84	0,72	1,10	Max. 4% m/m*
Material estranho	1,25	0,9	1,68	Max. 2% m/m**
Teor de óleo essencial	0,4	0,5	0,3	Min. 0,4% m/m**
Teor de apigenina-7-glucosídeo	1,01	1,05	0,69	Min. 0,3% m/m**
Bactérias totais	$1,5 \cdot 10^5$	$7,0 \cdot 10^4$	$2,1 \cdot 10^6$	Max. 10^4 UFC/g**
Fungos e leveduras	$6,4 \cdot 10^4$	$1,0 \cdot 10^2$	$9,0 \cdot 10^3$	Max. 10^2 UFC/g**
<i>Salmonella sp.</i>	ausente	ausente	ausente	Ausente**
<i>Escherichia coli</i>	ausente	ausente	ausente	Ausente**
<i>Staphylococcus aureus</i>	ausente	ausente	ausente	Ausente**
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ausente	ausente	ausente	Teste adicional
<i>Shigella sp.</i>	ausente	ausente	ausente	Teste adicional
<i>Enterobacter cloacae</i>	presente	ausente	presente	Teste adicional
<i>Citrobacter amalonaticus</i>	ausente	presente	ausente	Teste adicional
<i>Klebsiella oxytoca</i>	ausente	ausente	presente	Teste adicional

*WHO, 1999; **USP30-NF25, 2007; *** Farmacopeia Brasileira IV, 1996.

As três amostras apresentaram o aspecto, caracteres organolépticos (odor e sabor), teor de umidade, cinzas totais, cinzas insolúveis em HCl e material estranho dentro do que preconiza a literatura para a *Chamomilla recutita* (WHO, 1999; USP30-NF25, 2007). Contudo, o teor de óleo essencial da amostra C ficou aquém do recomendado e as três amostras apresentaram quantidade de bactérias totais, fungos e leveduras acima do permitido.

Estudo desenvolvido com oito amostras de *Chamomilla recutita* comercializadas em ervanários e farmácias do município de Curitiba, Estado do Paraná, teve como objetivo verificar a qualidade dessas amostras avaliando a quantidade de material estranho e o teor de óleo essencial. Os resultados mostraram que cinco amostras apresentaram resultados insatisfatórios para a quantidade de matéria estranha, e apenas uma delas apresentou o teor mínimo exigido de óleo essencial pela Farmacopeia Brasileira (1996), mostrando que a maioria das amostras está aquém dos parâmetros de controle de qualidade exigidos pela legislação nacional (DUARTE; LIMA, 2003). Assim, reforçando a importância da realização das análises microbiológicas e físico-químicas, antes de se iniciar um experimento.

Em outro estudo, com o objetivo de avaliar a qualidade dos capítulos florais da *Chamomilla recutita*, comercializadas na cidade de Umuarama, Estado do Paraná, identificou-se que 85,7% das amostras apresentaram quantidade de impureza acima de 5%, ainda, 42,9% foram reprovadas na análise organoléptica, principalmente por elas não apresentarem cor e odor característicos. Tais dados chamam a atenção e reforça a necessidade da realização do controle de qualidade, principalmente quando se destina o uso de uma droga vegetal para fins medicinais, uma vez que a presença de uma quantidade elevada de elemento estranho compromete a qualidade da droga e interfere na sua eficácia (FALKOWSKI; JACOMASSI; TAKEMURA, 2009).

É importante ressaltar que, neste trabalho, a determinação do teor de apigenina-7-glicosídeo, além de ser necessária para a caracterização das amostras, constitui-se em um teste imprescindível para a posterior padronização do extrato fluido e determinação das doses da forma farmacêutica para o estudo clínico. Por isso, para a quantificação do teor de apignina-7-glucosídeo, utilizou-se metodologia analítica, baseada na Farmacopeia Americana (USP30 – NF25, 2007). Viu-se necessário adaptar alguns passos, como a modificação do processo de extração da planta, utilização de outros tipos de vidraria e sistema de filtração, substituição de solução da fase móvel e diminuição do tempo de análise.

O método cromatográfico otimizado permitiu ótima separação entre os principais picos referentes aos compostos presentes nas inflorescências de *Chamomilla recutita*, como

pode ser visualizado na Figura 2.1. Note que, dentre os majoritários, o pico de interesse é o de $t_R \sim 10,5$ minutos. A Figura 2.1, a seguir, evidencia os cromatogramas obtidos para as três amostras em estudo, bem como o cromatograma do padrão de referência de apigenina-7-glicosídeo.

Figura 2.1 – Cromatogramas das três amostras de inflorescências de *Chamomilla recutita* e a correspondência do pico de apigenina-7-glicosídeo do padrão e das amostras, obtidos por cromatografia líquida de alta eficiência. Detecção a 335 nm

Finalmente, para a realização dos cálculos quantitativos, priorizou-se o emprego de uma curva analítica para as quantificações, demonstrando, inclusive, que as concentrações empregadas apresentam linearidade ($R=0,9999$). A Tabela 2.2 e o gráfico (Figura 2.2) a seguir demonstram os dados obtidos para a construção da curva analítica.

Tabela 2.2 - Curva analítica de apigenina-7-glucosídeo: relação entre a concentração do marcador com sua respectiva área. Ribeirão Preto, 2011

Concentração ($\mu\text{g/mL}$)	Área de apigenina-7-glucosídeo
5	179272
10	345069
25	885236
50	1773687
75	2652463
100	3494155

Figura 2.2 - Curva analítica da apigenina-7-glucosídeo e sua equação da reta

Com a obtenção da equação da reta foi possível, finalmente, realizar os cálculos do teor de apigenina nas inflorescências. Essa metodologia permitiu comparar as três amostras de *Chamomilla recutita* e concluir que, não houve diferenças significativas entre as amostras A e B, a despeito da C, que, de fato, foi considerada a pior amostra, quando se compara o teor desse marcador, cujos valores para as amostras A, B e C foram respectivamente 1,01, 1,05 e 0,69 % m/m, respectivamente. Destaca-se que é de fundamental importância determinar o teor de flavonoides quando se avalia a qualidade de uma planta medicinal, especialmente naqueles estudos que os utilizará para fins terapêuticos, a fim de verificar a sua presença em quantidade suficiente para a finalidade terapêutica desejada (FRANKE; SCHILCHER, 2005).

A escolha do lote ficou a cargo das outras análises físico-químicas, mostrando a grande importância de uma análise completa para a caracterização de um lote de droga vegetal.

De acordo com os resultados obtidos nessa primeira fase, é interessante notar que os resultados dos teores de umidade e cinzas totais e material estranho, para as três amostras testadas, situaram-se dentro do especificado (ressaltando-se, no entanto, que a amostra C apresentou o pior desempenho), de acordo com os parâmetros estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde (WHO 1999) e Farmacopeia Americana (USP30 – NF25, 2007).

Quando se analisa, no entanto, os valores obtidos em todas as análises, para as três amostras, nota-se claramente que a amostra B destaca-se dentre as demais. O mesmo ocorre com os testes microbiológicos, em que a amostra B apresenta os menores valores na contagem total de bactérias, fungos e leveduras, quando comparada às demais amostras, apesar de essa contagem ainda estar acima do limite especificado pela literatura. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (WHO, 2005), recomenda-se que, para plantas medicinais de uso interno, se tenha no máximo, 10^5 UFC/ g de bactérias aeróbias, 10^3 UFC/ g de fungos e leveduras, 10^3 UFC/ g de enterobactérias, 10 UFC/ g de *Escherichia coli* e ausência de *Clostridium sp*, *Salmonella sp* e *Shigella sp*. Para plantas medicinais que sofrerão processo de descontaminação física ou química os limites permitidos são: *Escherichia coli* 10^4 UFC/g, fungos 10^5 UFC/ g e ausência de *Shigella sp*.

Já a Farmacopeia Americana (USP30 – NF25, 2007) recomenda para as preparações de uso na mucosa bucal, cutâneo e gengival os limites sejam: 10^2 UFC/g ou mL de microrganismos aeróbios e 10 UFC/ g de bolores e leveduras, ausência de *Staphylococcus aureus* em 1g ou mL, ausência de *Pseudomonas aeruginosa* em 1 g ou mL.

Nas análises microbiológicas realizadas neste estudo e apresentadas na Tabela 2.1, os resultados mostram que a contagem total de bactérias variou de $7,0.10^4$ a $2,1.10^6$ UFC/g e a contagem de fungos e leveduras variaram de $1,0.10^2$ a $6,4.10^4$ UFC/g. Quanto ao isolamento de patógenos específicos, a bactéria *Enterobacter cloacae* foi identificada nas amostras A e C, já a *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella sp.* e *Staphylococcus aureus* não foram identificadas em nenhuma das amostras. Segundo a especificação da Farmacopeia Americana (USP30 – NF25, 2007), o máximo permitido para a contagem total de bactérias é de 10^4 UFC/g e para a contagem de fungos e leveduras o estabelecido é de $6,4.10^2$ UFC/g. Sendo assim, todas as amostras do estudo apresentaram contagem superiores ao recomendado.

A contaminação bacteriana e fúngica também foi avaliada em outro estudo, cujos resultados, assim como este, também evidenciaram carga microbiana acima do tolerado para as plantas medicinais. Esse estudo teve como objetivo avaliar a qualidade das plantas medicinais do ponto de vista microbiológico. Para tanto, verificaram 72 amostras de material vegetal produzidas no Estado do Paraná, dentre eles 22 eram de *Chamomilla recutita*. Os resultados da contagem total de bactérias aeróbicas variou de $1,8.10^4$ a $2,8.10^6$ UFC/g, a contagem de fungos e leveduras variou de $1,3.10^4$ a $4,5.10^6$ UFC/g para a *Chamomilla recutita*. Em relação à pesquisa para patógenos específicos, 22 (100%), amostras apresentavam *Enterobacter cloacae*, nove *Escherichia coli*, uma *Pseudomonas aeruginosa*, e nenhuma das 22 amostras apresentou *Salmonella sp.* e *Staphylococcus aureus* (ZARONI et al., 2004).

A contaminação de uma planta medicinal por agentes microbiológicos ocorre geralmente por contaminantes provenientes da água, solo, manipulação no momento da coleta, secagem e estocagem (FARIAS, 2007).

Tendo em vista a contaminação bacteriana e de fungos evidenciadas nos três lotes, optou-se em realizar o tratamento por radiação ionizante do lote escolhido, a fim de eliminar a contaminação microbiológica inerente às plantas.

Sendo assim, de acordo com os resultados obtidos, escolheu-se a amostra B para a elaboração do extrato fluido, após o tratamento por radiação ionizante. Para efeitos de ilustração dos resultados, as Figuras de 2.3 a 2.5 mostram algumas das placas de PCA (Plate Count Agar – Ágar para contagem total de bactérias) e PDA (Potato Dextrose Agar – ágar batata dextrose para contagem de fungos) das amostras A, B e C utilizadas para as contagens de microrganismos totais.

Figura 2.3 - Unidades formadoras de colônias provenientes do lote A na diluição 1:1000. A foto I se refere às bactérias e a II aos fungos

Figura 2.4 - Unidades formadoras de colônias provenientes da diluição 1:10000 e 1:100 do lote B, respectivamente. A foto I se refere às bactérias e a II aos fungos

Figura 2.5 - Unidades formadoras de colônias provenientes da diluição 1:10000 e 1:1000 do lote C, respectivamente. A foto I se refere às bactérias e a II aos fungos

4.2 Determinação das dosagens de radiação gama para tratamento do lote selecionado e caracterização final do lote adquirido

Para o tratamento das amostras por radiação ionizante, fez-se necessário um estudo para se escolher qual a dosagem de radiação gama seria necessária para que houvesse a diminuição ou depleção da carga microbiana na droga vegetal de escolha, sem que houvesse perda ou degradação dos princípios ativos, já que essa última informação é desconhecida e inédita para a *Chamomilla recutita*. Esse procedimento foi necessário uma vez que essa dosagem deve ser determinada experimentalmente, já os dados variam de acordo com carga microbiana inicial do material a ser tratado. Sendo assim, e para maior confiabilidade e segurança dos resultados, decidiu-se empregar as três amostras para as análises microbiológicas e apenas a amostra do lote B (que foi o lote de escolha para a elaboração do extrato fluido), para a determinação do teor de apigenina, uma vez que os teores do marcador não variaram significativamente entre as três amostras, e, também, devido ao alto custo da análise cromatográfica.

4.2.1 Análise do teor de apigenina-7-glicosídeo após irradiação teste

Após o tratamento por irradiação ionizante, analisou-se o teor de apigenina-7-glicosídeo, objetivando-se verificar se o referido marcador não sofrera degradação. Assim, determinou-se a menor dose de radiação ionizante a ser empregada para a anulação da carga microbiana, sem que houvesse perda dos princípios ativos.

Os resultados encontrados permitem observar que não existe variação significativa no teor de apigenina-7-glicosídeo com o aumento da dosagem de radiação gama. Isso pode ser inferido uma vez que, quando se obtém o desvio padrão relativo da média dos teores do marcador, obtidos em todos os níveis de radiação (de 0 a 30 KgY), o valor obtido é de 2,95%, ou seja, ao se aplicar diversas doses de radiação gama nas amostras, os teores de apigenina-7-glicosídeo variou apenas 2,95% ao redor da média. Comumente, em análise química, considera-se normal uma variação menor que 5%. A Tabela 2.3 expressa os resultados obtidos e os gráficos (Figuras 2.6 e 2.7) ilustram os resultados com um erro padrão de 5%.

Tabela 2.3 - Resultados da análise do teor de apigenina-7-glicosídeo nas amostras de inflorescências de *Chamomilla recutita*, após serem submetidas a diferentes doses de radiação (n=3). Ribeirão Preto, 2011

Radiação (kGy)	Teor (% m/m)	Média	% CV
0	1,066	1,048	1,57
	1,033		
	1,045		
5	1,069	0,997	6,61
	0,980		
	0,940		
10	0,984	0,989	3,36
	0,959		
	1,025		
15	1,059	1,044	1,49
	1,045		
	1,028		
20	1,048	1,058	3,03
	1,032		
	1,094		
30	0,934	1,054	12,21
	1,038		
	1,190

Figura 2.6 - Variação do teor de apigenina-7-glicosídeo, em inflorescências de *Chamomilla recutita*, após submissão da amostra a diferentes doses de radiação gama

Figura 2.7 - Faixa de variação do teor de apigenina-7-glicosídeo em inflorescências de *Chamomilla recutita* após submissão da amostra a diferentes doses de radiação gama, evidenciando que o teor do marcador não variou mais que 5 % ao redor da média (faixas vermelhas)

4.2.2 Análise microbiológica da *Chamomilla recutita*, após irradiação teste

Para a execução das análises microbiológicas, as amostras foram analisadas do mesmo modo que antes da irradiação, porém, foram realizadas apenas duas diluições de cada uma, uma vez que já era esperada carga microbiana muito baixa ou nula. Os resultados estão resumidos a seguir. Nota-se, que, a menor radiação necessária para diminuir ou zerar a carga microbiana e eliminação dos patógenos pesquisados é de 10 kGy. Ainda, na dosagem de 5 kGy, verifica-se que houve uma contagem alta de bactérias nas amostras A e C, reforçando, mais uma vez, a superioridade em qualidade da amostra B.

Tabela 2.4 - Contagem e pesquisa de patógenos após irradiação da *Chamomilla recutita*. Ribeirão Preto, 2011*

Intensidade de radiação gama	Amostra	Fungos UFC/g	Bactérias UFC/g	Pesquisa de patógenos
5 kGy	A	30	8700	Ausência
	B	<10	<10	
	C	<10	690	
10 kGy	A	<10	<10	Ausência
	B	<10	<10	
	C	<10	<10	
15 kGy	A	<10	<10	Ausência
	B	<10	<10	
	C	<10	<10	
20 kGy	A	<10	<10	Ausência
	B	<10	<10	
	C	<10	<10	
30 kGy	A	<10	<10	Ausência
	B	<10	<10	
	C	<10	<10	

*Observações: as contagens foram feitas em dois dias, cinco dias e sete dias.

A seguir, estão apresentadas as fotos das culturas realizadas após processo de esterilização (Figuras 2.8 a 2.11).

Figura 2.8 - Presença de unidades formadoras de colônia de bactérias, após a irradiação com dose de 5 kGy, dos lotes A, B e C, respectivamente.

Figura 2.9 - Presença de unidades formadoras de colônia de fungos, após a irradiação com dose de 5 kGy, dos lotes A, B e C, respectivamente.

Figura 2.10 - Presença de unidades formadoras de colônia de bactérias, após a irradiação com dose de 10 kGy, dos lotes A, B e C, respectivamente.

Figura 2.11 - Presença de unidades formadoras de colônia de fungos, após a irradiação com dose de 10 kGy, dos lotes A, B e C, respectivamente.

Após a escolha da dosagem a ser empregada, o lote B foi tratado a 10 kGy de radiação gama e o teor de apigenina-7-glicosídeo determinado, finalmente. Nota-se a manutenção do resultado inicial encontrado, reafirmando que a planta nada sofrera após o tratamento com radiação ionizante, na dosagem empregada. O mesmo se confirmou para os demais valores para os testes físico-químicos e microbiológicos.

Resultados semelhantes foram obtidos por Santomi, Soriani e Pinto (2005) para o emprego da radiação ionizante na descontaminação de droga vegetal. Os autores desenvolveram estudo com o objetivo de comparar os efeitos da esterilização realizada com irradiação gama e óxido de etileno sobre a carga microbiana de duas espécies vegetais, o ginkgo (*Ginkgo biloba* L.) e o guaraná (*Paullinia cupana* H. B. K.), e identificar a ocorrência de alterações decorrentes do processo de esterilização sobre os teores de seus princípios ativos. Inicialmente, ambas as plantas apresentaram elevados níveis de microrganismo, contudo, após irradiação de 11,4 kGy, a contagem de microrganismos foi reduzida para a ordem de 10 UFC. Para a esterilização em óxido de etileno foram necessários 60 minutos de exposição para reduzir a contagem para valores inferiores a 10 UFC. Quanto aos marcadores, para o ginkgo foi dosado os teores de glicosídeos flavonoídicos e para o guaraná, a cafeína. Ambos os métodos não causaram alterações nos marcadores adotados, após o processo de esterilização, evidenciando a efetividade dos dois métodos para o processo de esterilização para as drogas vegetais.

Ressalta-se que a escolha pelo método de esterilização, utilizando radiação ionizante, neste estudo foi em decorrência aos riscos associados aos resíduos tóxicos provenientes do óxido de etileno que a partir de 16 de abril de 1999, teve seu uso proibido, pela Portaria Interministerial nº 482, para a esterilização, reesterilização, reprocessamento ou outros

processos de redução de carga microbiana de produtos que não sejam materiais e artigos médico-hospitalares (BRASIL, 1999).

A tecnologia de irradiação já está prevista na legislação brasileira, desde 1973, com o decreto nº72.718 (BRASIL,1973) que estabelece as normas gerais sobre irradiação de alimentos e pela Resolução de Diretoria Colegiada nº 21, de 26 de janeiro de 2001 que aprova o Regulamento Técnico para a Irradiação de Alimentos (BRASIL, 2001).

4 CONCLUSÕES

As análises realizadas com a droga vegetal oriunda das amostras A, B e C mostraram a excelente qualidade dos capítulos florais da *Chamomilla recutita*, correspondendo às especificações técnicas recomendadas nas principais farmacopeias. No entanto, como poderia ser previsto, devido à matéria-prima ser de origem natural, verificou-se carga microbiana acima do recomendado pela legislação nas amostras da planta. Porém, depois de identificada a dose necessária de irradiação para eliminar a carga microbiana (10 kGg) e posterior tratamento do lote de escolha, as análises mostraram a ausência de bactérias e fungos. Dessa maneira, os procedimentos realizados permitiram utilizar, com segurança, a amostra B, para obtenção do extrato fluido e preparo do enxaguatório bucal na etapa seguinte deste estudo.

Além disso, ao se fazer uma análise crítica desta primeira parte de seleção, tratamento e caracterização da droga vegetal, verifica-se como é imprescindível controlar desde o início, todos os aspectos que tangem a produção de um produto para uso farmacêutico. Sendo assim, ao fim desta primeira parte da etapa produtiva pode-se concluir que a droga vegetal de escolha, bem como os métodos escolhidos para sua avaliação são adequados e atendem, com segurança, os requisitos necessários para a execução das posteriores etapas deste trabalho.

5 REFERÊNCIAS

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Decreto nº 72718, de 29 de agosto de 1973. **Normas gerais sobre irradiação de alimentos**. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, dezembro, 1973.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Portaria Interministerial nº 482, de 16 de abril de 1999. **Regulamento técnico procedimentos de instalação e uso do gás óxido de etileno e suas misturas em unidades de esterilização**. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, dezembro, 1999.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Resolução da Diretoria colegiada RDC n. 21 de 26 de Janeiro de 2001. **Regulamento Técnico para Irradiação de Alimentos**. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, dezembro, 2003. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, dezembro, 2001.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº. 14 de 31 de março 2010, **Registro de Medicamentos Fitoterápicos**. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, dezembro, 2010.

BUENO, P. C. P.; BASTOS, J. K. A validated capillary gas chromatography method for guaco(*Mikania glomerata* S.) quality control and rastreability: from plant biomass to phytomedicines. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 19, n. 1 B, p. 218-223, 2009.

CAMARGO, E. E. S.; TELASCREA, M.; VILEGAS, W. Effect of the descontamination using gamma irradiation on the essential oil of *Turnerea diffusa* Wild. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, n. 3, p. 356-59, 2008.

DUARTE, M. R., LIMA, M. P. Análise farmacopéica de amostras de camomila – *Matricaria recutita* L., ASTERACEAE. **Visão Acadêmica**, v. 4, n. 2, p. 89-92, 2003.

FALKOWSKI, G. J. S.; JACOMASSI, E. J.; TAKEMURA, O. S. Qualidade e autenticidade de amostras de chá de camomila (*Matricaria recutita* L. – Asteraceae). **Revista Instituto Adolfo Lutz**, v. 68, n. 1, p. 64-72, 2009.

FARIAS, M. R. Avaliação da Qualidade de Matérias-Primas vegetais. In: . In: SIMÕES, C. M. O. et al. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 6ª ed, Porto Alegre: Editora da UFRGS. 2007, p.45-74.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 4^a. ed. São Paulo: Atheneu, 1996. Parte II: Fascículo 1.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2010. 5^a ed. Parte I e II. Brasília, Brasil. 524 p.

FRANKE, R.; SCHILCHER, H. **Chamomile**: industrial profiles. Medicinal and aromatic plants – industrial profiles, New York: Taylor and Francis group, 2005. 289p.

FURLAN, M. R. Aspectos agronômicos em plantas medicinais, capítulo 11, pag. 157-167. In: DI STASI, L. C. (org). **Plantas Medicinais**: Arte e Ciência – Um guia de estudo multidisciplinar. São Paulo: Editora Unesp, 1996, 232 p.

INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY (IAEA), 2008. Trends Radiation Sterilization of Health Care Products. Viena, Austria. Acessado em janeiro de 2011. Disponível em <http://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/Pub1313_web.pdf>.

LAUSON, L. D.; BAUER, R. **Phytomedicines of Europe**: Chemistry and Biological Activity, 1998, American Chemical Society, Washington, DC.324p.

MAPELI, N.C. et al. Produção de biomassa e de óleo essencial dos capítulos florais da camomila em função de nitrogênio e fósforo. **Horticultura Brasileira**, v. 23, n. 1, p. 32-37, 2005.

MATSUSHITA, M. S. **Espécies da sociobiodiversidade vegetal de um fragmento do bioma Floresta Ombrófila Mista e ajustes do modelo matemático para estimativa de fitomassa foliar de guaçatonga (*Casearia decandra Jacq.*)**. 2010. 140 f. Tese (Doutorado) – Setor de Ciências Agrárias, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2010.

REIS, M. S. et al. Diversidade e domesticação de plantas medicinais. In: . In: SIMÕES, C. M. O., et al. **Farmacognosia**: da planta ao medicamento. 6^a ed, Porto Alegre: Editora da UFRGS. 2007, p.45-74.

SATOMI, L. C.; SORIANI, R. R.; PINTO, T. J. A. Descontaminação de drogas vegetais empregando irradiação gama e óxido de etileno: aspectos microbianos e químicos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, n. 4, p. 445-450, 2005.

SIMÕES, C. M. O., et al. **Farmacognosia**: da planta ao medicamento. 6^a ed, Porto Alegre: Editora da UFRGS. 2007, 1102p.

SCHULTZ, V.; HANSEL, R.; TYLER, V. E. **Rational Phytotherapy**. 3 ed. Berlin: Springer.1998, 306 p.

THE UNITED STATES PHARMACOPOEIA – National Formulary (USP30 - NF25), 2007. The United States Pharmacopoeial Convention.

ZARONI, M. et al. Qualidade microbiológica das plantas medicinais produzidas no Estado do Paraná. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 14, n. 1, p. 29-39, 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Quality Control Methods for Medicinal Plants Material**. Geneva: World Health Organization, 1998. 115 p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO **Monographs on selected medicinal plants**, v. 1. Geneva: World Health Organization, 1999, 289p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO - **Quality control methods for medicinal plant materials** - Revised DRAFT UPDATE (Working document QAS/05.131/Rev.1). Geneva: World Health Organization, 2005, 62 p.

Capítulo III

Obtenção e caracterização do extrato fluido de *Chamomilla recutita*
para utilização como matéria-prima na elaboração do enxaguatório
bucal

1. INTRODUÇÃO

Os constituintes químicos encontrados no reino vegetal são sintetizados e degradados por inúmeras reações anabólicas e catabólicas que constituem o metabolismo das plantas (DI STASI, 1996). A quantidade desses constituintes químicos pode sofrer variações em relação à temperatura de cultivo, disponibilidade hídrica, quantidade de radiação ultravioleta no período, nutrientes disponíveis no solo, altitude, poluição atmosférica e época de colheita (GOBBO-NETO; LOPES, 2007). Sendo assim, buscou-se preparar, neste estudo, uma formulação capaz de manter a quantidade necessária de princípios ativos oriundos da *Chamomilla recutita*, a fim de se obter a ação desejada, além de permitir a reprodutibilidade da formulação desenvolvida para o seu uso, posteriormente, na prática clínica.

No processo de desenvolvimento de uma formulação, a partir de uma planta medicinal, a preservação da integridade de seus constituintes químicos é fundamental para manter seu potencial terapêutico. Para tanto, Lapa et al. (2007) recomendam o emprego de métodos analíticos para averiguar o teor de substâncias ativas presentes na droga vegetal, produtos intermediários e produto final, a fim de avaliar a qualidade em todas as etapas.

No capítulo anterior realizaram-se as análises físico-químicas com os capítulos florais da *Chamomilla recutita*. Neste capítulo, serão apresentadas as etapas de obtenção do extrato fluido, as análises físico-químicas e microbiológicas realizadas tanto com o extrato fluido (produto intermediário) como do enxaguatório bucal (produto final), bem como os passos percorridos para o seu preparo.

Optou-se pela obtenção do extrato fluido, como produto intermediário por ele ser uma forma farmacêutica líquida e concentrada, na qual cada mililitro de extrato contém os constituintes ativos correspondentes a 1 g da planta (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 1988).

Segundo Sonaglio et al. (2007), para a administração de um agente terapêutico é necessário a sua incorporação em uma forma farmacêutica constituída de componentes farmacologicamente ativos e de adjuvantes farmacêuticos. Assim, deve-se considerar para a escolha da forma farmacêutica mais apropriada aspectos importantes, tais como a manutenção da eficácia do componente ativo, facilidade de aplicação da terapêutica, permitir a administração da dose efetiva do componente ativo e favorecer a adesão ao tratamento.

A utilização de extratos vegetais, para o preparo de enxaguatório bucal, tem sido cada vez mais investigado na periodontia, principalmente para o controle do biofilme dentário

e gengivite. Os resultados desses estudos têm sugerido que os componentes de origem vegetal e suas substâncias ativas têm sido incorporados com sucesso em formulações de enxaguatório bucais e podem ser importantes recursos terapêuticos, pois é um tipo de formulação de fácil aplicação tópica e de ótima adesão do paciente (CORDEIRO et al., 2006; LEITE, 2009; SANTOS et al., 2010). Dessa maneira, a forma farmacêutica escolhida para este estudo foi o enxaguatório bucal.

2. OBJETIVOS

- ✓ Elaborar e padronizar um extrato fluido de *Chamomilla recutita*, utilizando a droga vegetal selecionada no capítulo II.
- ✓ Caracterizá-lo de acordo com os perfis físico-químico e microbiológico.
- ✓ Elaborar uma fórmula farmacêutica em base aquosa, na forma de enxaguatório bucal, em três dosagens diferentes.
- ✓ Caracterizá-lo de acordo com os perfis físico-químico e microbiológico.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Material

3.1.1 Droga vegetal

A) Extrato fluido da *Chamomilla recutita*

- Inflorescências desidratadas de *Chamomilla recutita* proveniente da amostra B, previamente e devidamente descontaminada
- Etanol 70% v/v

B) Enxaguatório bucal

- Água purificada (osmose reversa)
- Etanol 70% p/p
- Aroma de hortelã – Novo Aroma
- Benzoato de sódio – Vetec Química Fina
- Extrato fluido de *Chamomilla recutita*
- Glicerol – Isofar
- Mentol – Vetec Química Fina
- Metilparabeno – Isofar
- Óleo de rícino hidrogenado e etoxilado (PEG 40) – Oxiteno
- Sacarina sódica – Vetec Química Fina
- Sorbitol 70% - Galena.

C) Análises físico-químicas e microbiológicas

- Água purificada em sistema MILLI-Q-PLUS da MILLIPORE (Bedford, USA)
- Padrão de Apigenina-7-glicosídeo, marca Chromadex, lote n. 00003830-217
- Acetonitrila - J. T. Baker
- Ácido o-Fosfórico 85% PA - Synth
- Hidróxido de sódio - Synth
- Metanol grau HPLC - J. T. Baker

- Ácido clorídrico PA – Synth
- Cloreto de Sódio – Synth
- PDA – Potato Dextrose Agar – Difco
- PCA – Plate Count Agar – Difco.

3.1.2 Equipamentos, vidrarias e acessórios

A) Extrato fluido da *Chamomilla recutita*

- Percolador de aço-inox com capacidade de 50 L (FCFRP-USP)
- Rotaevaporador.

B) Enxaguatório bucal

- Agitador mecânico Fisatom, modelo 713
- Balança eletrônica AcculabSartoriusGroup, modelo ALC
- Balança eletrônica Marte, modelo 2K
- Béquer de vidro
- Chapa de aquecimento Biomixer 78HW-1
- Etiquetas adesivas
- Frasco PET Oval branco opaco, com batoque e tampa rosca
- Gral de porcelana
- Phmetro TecnoPON, modelo mPA 210
- Purificador de água osmose reversa Cienlab
- Termômetro.

C) Análises físico-químicas e microbiológicas

- Balança analítica Shimadzu – modelo AY 220
- Banho de ultrasson Unique – modelo USQ 750
- Cromatógrafo de fase líquida Shimadzu – modelo LC-20AT
- Coluna cromatográfica C18 Shim-pack, CLC-ODS (M), 25 cm x 4,6 – nº 228-17873-92 acoplada a uma pré-coluna de mesma fase estacionária
- Papel indicador universal - Merck

- Destilador MilliQ MILLIPORE – modelo Direct 5
- Phmetro Micronal – modelo B475
- Estufa bacteriológica Fanem – modelo002-CB
- Câmara BOD Fanem – modelo 347CD
- Vidrarias volumétricas e pipetas automáticas calibradas.

3.2 MÉTODO

3.2.1 Obtenção do extrato fluido

O extrato fluido de *Chamomilla recutita* foi elaborado empregando-se o processo A de percolação, conforme descrito na Farmacopeia Brasileira 1^a edição (1926). Para um percolador com capacidade de 50 L (Figura 3.1), transferiram-se 4 kg das inflorescências provenientes da amostra B, tratadas com 10 kGy de radiação gama, conforme determinado nas fases anteriores deste estudo. Em seguida, adicionaram-se cerca de 20 L de Etanol 70% v/v até cobrir a planta e restarem cerca de 2 cm de solvente sobrenadante. Dessa forma, a planta foi macerada por sete dias, quando se iniciou a percolação. Primeiramente, obtiveram-se 3 L de extrato, o qual foi reservado. Em seguida, mais solução extratora foi sendo adicionada e o produto percolado à exaustão, permitindo a obtenção de cerca de 5 L de extrato. Na Figura 3.2 apresenta-se o aspecto dos capítulos florais, após o término do processo de percolação.

Esses 5 L foram, então, concentrados em rotaevaporador até restar 1 L, o qual foi incorporado aos 3 L reservados inicialmente. Finalmente, foram obtidos 4 L de extrato fluido de *Chamomilla recutita*.

Figura 3.1 - Percolador de aço empregado para a extração do extrato fluido – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Figura 3.2 - Percolador de aço contendo os capítulos florais secos de *Chamomilla recutita* após processo de percolação – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

3.2.2 Caracterização físico-química e microbiológica do extrato obtido

A caracterização físico-química do extrato fluido de *Chamomilla recutita* foi feita determinando-se o resíduo seco, o teor alcoólico, a densidade relativa e o teor de apigenina-7-glicosídeo. As análises microbiológicas compreenderam a contagem total de fungos e bactérias.

a) Determinação do resíduo seco

Para um pesa-filtro seco e tarado, transferiram-se cerca de 3,0 g do extrato e esse foi colocado em estufa a 100 °C por três horas. Após esse tempo, pesou-se e retornou-se o pesa-filtro para a estufa até que a diferença no peso entre duas pesagens consecutivas fosse menor ou igual a 0,002 g. Calculou-se a porcentagem de sólidos solúveis presentes no extrato.

b) Determinação do teor alcoólico

O teor alcoólico do extrato foi determinado por destilação. Para um balão de fundo chato de 250 mL, contendo caquinhos de porcelana, transferiram-se 50 mL do extrato fluido e 50 mL de água. A mistura foi, então, destilada com o auxílio de uma manta de aquecimento e um condensador. O destilado foi coletado em um balão volumétrico de 50 mL contendo 1 mL de água destilada. Finalmente, determinou-se a densidade do destilado e o teor alcoólico calculado com o auxílio de uma tabela alcoométrica publicada na Farmacopeia Brasileira 4^a edição (1988).

c) Determinação da densidade relativa

A densidade relativa foi determinada pelo método do picnômetro, à temperatura de 25°C.

d) Determinação de apigenina-7-glicosídeo

A determinação de apigenina-7-glicosídeo foi realizada por cromatografia líquida de alta eficiência, conforme metodologia descrita para a planta. Para tanto, o preparo da amostra foi feito da seguinte forma: para um balão volumétrico de 25 mL, transferiu-se uma massa de aproximadamente 150 mg do extrato fluido e diluiu-se com 10 mL de uma solução extratora (NaOH 1,6% em metanol/água 4:1) e colocou-se em ultrassom por 1 hora. Após esse tempo, acertou-se o pH para, mais ou menos, 5, com ácido clorídrico diluído a 50%, e completou-se o volume com metanol. Filtrou-se em filtro de 0,45 µm e injetou-se 15 µL.

Para as quantificações, o teor de apigenina-7-glicosídeo foi determinado de acordo com a equação da reta elaborada assim como para as inflorescências.

e) Contagem total de fungos e bactérias

Para um frasco tipo Erlenmeyer, pesou-se 1,0 g do extrato fluido e adicionou-se 9 mL de caldo de enriquecimento. A amostra foi homogeneizada, com auxílio de um bastão de vidro. A partir desse caldo, adicionou-se 1 mL em 9 mL de caldo selenito e fez-se uma diluição seriada do caldo de enriquecimento em salina 0,85%, de modo a obter-se uma diluição 1:100.

Em seguida, transferiu-se 1 mL da diluição em placas de Petri e fez-se o plaqueamento em meios PCA (Plate Count Agar – Agar para contagem total de bactérias) e PDA (Potato Dextrose Agar – ágar batata dextrose para contagem de fungos) através do método de pour plate. As placas de PCA foram incubadas a 36 °C e as de PDA a 25 °C. Fez-se a contagem dos microrganismos nos tempos de cinco dias.

3.2.3 Procedimentos para o preparo da solução oral para uso como enxaguatório, de acordo com as dosagens desejadas

3.2.3.1 Princípio do desenvolvimento da formulação farmacêutica

No desenvolvimento da formulação farmacêutica para veiculação do extrato fluido de *Chamomilla recutita* foi considerada a Instrução Normativa nº 5, de 11 de dezembro de 2008, que publicou a lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado, pela ANVISA (BRASIL, 2008).

De acordo com essa Normativa, as dosagens recomendadas de *Chamomilla recutita*, são de 4 a 24 mg de apigenina-7-glicosídeo para o uso oral e de 0,009 a 0,03 mg de apigenina-7-glicosídeo por 100 mg para uso tópico, conforme pode ser visualizado no Quadro 3.1 a seguir.

Nomenclatura botânica	<i>Matricaria recutita</i> L. *	16
Nome popular	Camomila	
Parte usada	Capítulos florais	
Padronização/marcador	Apigenina -7- glicosídeo	
Derivado de droga vegetal	Extratos/tintura	
Indicações/Ações terapêuticas	Uso oral: antiespasmódico intestinal, dispepsias funcionais; uso tópico: anti-inflamatório	
Dose diária	Uso oral: 4 a 24 mg de apigenina -7- glicosídeo	
Concentração da forma farmacêutica	Uso tópico: 0,009 a 0,03 mg de apigenina 7-glicosídeo por 100 mg ou 0,015 mg de apigenina 7-glicosídeo por ml	
Via de administração	Oral e tópica, tintura apenas tópica	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica	

*Nota: aqui, a normativa denomina a espécie *Chamomilla recutita* como seu sinônimo, *Matricaria recutita*.

Quadro 3.1 - Indicação da utilização de *Chamomilla recutita* L. de acordo com a Instrução Normativa - IN nº 5 de 11/12/2008 (Brasil, 2008).

Ainda, a literatura apresenta como dosagem de extrato fluido obtido da *Chamomilla recutita* para uso externo em formulações, cerca de 1% (WHO, 1999; BLUMENTHAL, 1998; FRANKE; SCHILCHER, 2005).

Sendo assim, de acordo com a literatura, a normatização brasileira e a finalidade de uso tópico da formulação farmacêutica, escolhida para a condução do ensaio clínico fase II estabeleceram-se as doses de 0,5, 1 e 2% p/p do extrato fluido no enxaguatório bucal.

3.2.3.2 Procedimentos para o preparo do enxaguatório bucal

O enxaguatório bucal foi elaborado no laboratório de farmacotécnica do Instituto Multidisciplinar em Saúde da Universidade Federal da Bahia.

Para o preparo do enxaguatório bucal, PEG 40 (óleo de rícino hidrogenado e etoxilado) foi adicionado a um béquer de vidro, aquecido a 40° C em banho-maria. Nesse, juntou-se sorbitol e glicerol, agitando até obtenção de uma mistura homogênea, em agitador mecânico Fisatom, modelo 713. Adicionou-se o extrato fluido de *Chamomilla recutita*, o metilparabeno, o mentol, pulverizado em gral de porcelana e o aroma de hortelã, um a um, agitando até completa solubilização dos mesmos. Benzoato de sódio e sacarina sódica foram solubilizados na água purificada, separadamente, e incorporados, lentamente, com agitação, aos demais componentes.

Buscou-se desenvolver uma formulação límpida, com base aquosa e sensorial agradável.

Para o desenvolvimento do enxaguatório foram empregados os seguintes materiais: água destilada, edulcorante, aromatizante, preservante, tensoativo (óleo de rícino hidrogenado e etoxilado), agente de refrescância e o extrato fluido da *Chamomilla recutita*.

3.2.4 Procedimentos de envase, identificação e armazenagem.

O envase do enxaguatório foi realizado em embalagens plásticas compostas de politereftalato de etileno (PET), de formato oval, com capacidade para 240 mL, de coloração branca e com a tampa batocada. Antes de realizar o envase, elas foram submetidas aos procedimentos de limpeza com água corrente e detergente, e em seguida, foram enxaguadas com água purificada. Após a secagem, foram submergidas por 30 minutos em álcool 70% p/p e por fim ao processo de secagem.

Os frascos foram rotulados com etiqueta adesiva contendo o local de produção, o nome do produto e a codificação (A, B e C) correspondente à dosagem.

3.2.5 Caracterização físico-química e microbiológica dos enxaguatórios

a) Determinação da densidade relativa

A densidade relativa foi determinada pelo método do picnômetro, à temperatura de 25°C.

b) Determinação do pH

O pH foi determinado diretamente nas amostras, com compensação de temperatura a 25 °C.

c) Determinação de apigenina-7-glicosídeo

A determinação de apigenina-7-glicosídeo nos enxaguatórios foi realizada por cromatografia líquida de alta eficiência conforme metodologia descrita anteriormente. Para tanto, o preparo da amostra foi feito da seguinte forma: para balões volumétricos de 25 mL, transferiu-se uma massa de aproximadamente 9,0 g dos enxaguatórios e diluiu-se com 10 mL de uma solução extratora (NaOH 1,6% em metanol/água 4:1) e colocou-se em ultrassom por 1 hora. Após esse tempo, acertou-se o pH para mais ou menos 5 com ácido clorídrico diluído a 50%, e completou-se o volume com metanol. Filtrou-se em filtro de 0,45 µm e injetou-se 15 µL.

Para as quantificações, o teor de apigenina-7-glicosídeo foi determinado de acordo com a equação da reta elaborada, assim como para as inflorescências.

d) Contagem total de fungos e bactérias

Para frascos tipo Erlenmeyer, pesou-se 1,0 g de cada enxaguatório e adicionou-se 9 mL de caldo de enriquecimento. A amostra foi homogeneizada, com auxílio de um bastão de vidro. A partir desse caldo, adicionou-se 1 mL em 9 mL de caldo selenito e realizou-se uma diluição seriada do caldo de enriquecimento em salina 0,85%, de modo a obter-se uma diluição 1:100.

Em seguida, transferiu-se 1 mL da diluição em placas de Petri e fez-se o plaqueamento em meios PCA (Plate Count Agar – Agar para contagem total de bactérias) e PDA (Potato Dextrose Agar – ágar batata dextrose para contagem de fungos) através do método de pour plate. As placas de PCA foram incubadas a 36 °C e as de PDA a 25 °C. Fez-se a contagem dos microrganismos nos tempos de cinco dias.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Obtenção e caracterização do extrato fluido

Por meio da metodologia de extração utilizada, obteve-se, por processo de percolação 4 L de extrato fluido, sendo que esse foi elaborado considerando a padronização em função do teor de apigenina-7-glicosídeo. Para que se pudesse viabilizar com sucesso o desenvolvimento do enxaguatório bucal, objetivou-se a obtenção de um extrato fluido rico no marcador em questão, de forma que a formulação farmacêutica não fosse prejudicada pelo emprego de um extrato pouco concentrado. Assim, a extração hidroalcoólica e a obtenção de um extrato fluido 1:1 seguiram-se conforme indicado no processo A de percolação descrito na Farmacopeia Brasileira 1ª edição (1926), sendo que o perfil físico-químico do extrato obtido permite observar a obtenção de um extrato fluido, concentrado, viscoso e de altíssima qualidade.

Uma vez obtido, fez-se necessária a caracterização físico-química e identificação das substâncias ativas presentes no extrato, como forma de garantir qualidade e quantificação de seus componentes. Os resultados das análises físico-químicas do extrato quanto ao resíduo seco, densidade e teor alcoólico, bem como os resultados das análises microbiológicas, estão apresentados na Tabela 3.1.

Tabela 3.1 - Resultados encontrados na avaliação físico-química e microbiológica do extrato fluido de *Chamomilla recutita*. Ribeirão Preto, 2011

Parâmetro avaliado	Resultados
Teor alcoólico	48% v/v
Resíduo seco	20,8 % p/v
Densidade	1,002 g/mL
Bactérias totais	<10 UFC/g
Fungos e leveduras	<10 UFC/g

Os resultados obtidos caracterizam, com sucesso, a excelente qualidade do extrato, apesar de que, na literatura não existem valores que preconizem de forma geral qual deve ser o perfil físico-químico desejado para um extrato fluido, uma vez que isso varia de acordo com a espécie utilizada, procedência, condições de extração, etc.

No caso do extrato fluido de *Chamomilla recutita* elaborado para este trabalho, verifica-se a obtenção de um extrato concentrado, com cerca de 20,8 % p/v de resíduo seco, com concentração alcoólica menor que 50% e densidade próximo de 1,000 mg/mL.

Outro ponto importante que se considerou desde a concepção inicial deste extrato, foi a definição do teor de apigenina-7-glicosídeo, uma vez que esse foi o marcador de escolha para a padronização das formulações farmacêuticas a serem desenvolvidas, conforme preconizado pela ANVISA (BRASIL, 2008). Para sua determinação, foi realizada a análise do referido marcador no extrato fluido por cromatografia líquida de alta eficiência, em triplicata, conforme apresentado na Tabela 3.2.

Tabela 3.2 – Análise de teor do marcador apigenina-7-glicosídeo do extrato fluido obtido da *Chamomilla recutita*. Ribeirão Preto, 2011

Amostra de extrato	Massa da amostra (mg)	Área do marcador	Teor (mg/ mL)
Amostra I	145,4	2179526	10,678
Amostra II	126,8	1933059	10,855
Amostra III	114,3	1933059	10,750
Média			10,761

Observa-se que foi possível obter um extrato fluido com alto teor de apigenina-7-glicosídeo, sendo que, para efeitos de cálculos, considerou-se a média dos três valores obtidos, ou seja, cada mililitro de extrato contém 10,8 mg de apigenina-7-glicosídeo. Como evidência desse excelente resultado, apresenta-se a seguir (Figura 3.3) o cromatograma obtido, comparando ao cromatograma do marcador em questão.

Figura 3.3 - Cromatogramas do padrão de apigenina-7-glicosídeo e do extrato fluido de *Chamomilla recutita*, obtidos por cromatografia líquida de alta eficiência. Detecção a 335 nm

A apigenina, flavonoide da classe das flavonas, possui dentre outras atividades farmacológicas a anti-inflamatória. É um dos componentes mais frequentes encontrados nas plantas medicinais, dentre elas a *Chamomilla recutita* (SRIVASTAVA; GUPTA, 2009). Segundo Zuanazzi e Montanha (2007) os flavonoides podem ser utilizados como marcadores taxonômicos pela sua abundância nas plantas, por sua especificidade em algumas espécies, sua facilidade de identificação e relativa estabilidade.

4.2 Preparo e caracterização das formulações contendo extrato fluido de *Chamomilla recutita* – enxaguatório bucal

Como apresentado anteriormente levou-se em consideração para o desenvolvimento das formulações do enxaguatório bucal a literatura e a dosagem de apigenina-7-glicosídeo recomendada na Instrução Normativa nº 5, de 11 de dezembro de 2008, na qual consta que seus valores devem estar entre 4 a 24 mg para o uso oral e de 0,009 a 0,03 mg de por 100 mg para uso tópico (WHO, 1999; BLUMENTHAL, 1998; FRANKE; SCHILCHER, 2005; BRASIL, 2008).

Assim, para as dosagens propostas de 0,5; 1 e 2% da incorporação do extrato fluido no enxaguatório bucal e considerando que o teor de apigenina 7-glicosídeo encontrado no extrato fluido é de 10,8 mg/mL (equivalente a 10,8 mg/g, visto que a densidade é de 1,002 mg/mL), obter-se-ão as seguintes dosagens do marcador na formulação final, conforme apresentado no Quadro 3.2.

Concentração do extrato fluido nas formulações de enxaguatório bucal	Quantidade de apigenina 7-glicosídeo em mg/mL no enxaguatório bucal	Quantidade de apigenina 7-glicosídeo em mg/100mg do enxaguatório bucal
0,5% p/p – A	0,054 mg/mL	0,005 mg/100 mg
1,0% p/p – B	0,108 mg/mL	0,01 mg/100 mg
2,0% p/p – C	0,216 mg/mL	0,02 mg/100 mg

Quadro 3.2 - Apresentação das concentrações do extrato fluido nas formulações A, B e C conforme a padronização da unidade de medida

Observa-se que apenas a formulação de 0,5% p/p de extrato fluido no enxaguatório bucal, apresenta teor de apigenina 7-glicosídeo menor que o mínimo preconizado pela ANVISA, que é de 0,009 mg/100 mg, fato que fornecerá subsídios para discussão quando da obtenção dos dados do ensaio clínico. Para as demais, os teores calculados estão dentro dos valores preconizados pela ANVISA, quando se trata de formulação para uso tópico.

O Quadro 3.3 apresenta a composição da formulação do enxaguatório bucal conforme a quantificação de seus componentes, para tanto, o enxaguatório nas concentrações de 0,5; 1 e 2% foram designados respectivamente de enxaguatório A, B e C.

Componentes	Função	A (% p/p)	B (% p/p)	C (% p/p)
Extrato fluido de <i>Chamomilla recutita</i>	Ativo	0,50	1,00	2,00
Benzoato de sódio	Conservante	0,10	0,10	0,10
Sacarina sódica	Edulcorante	0,02	0,02	0,02
Metilparabeno	Conservante	0,10	0,10	0,10
Mentol	Refrescância	0,10	0,10	0,10
Aroma de hortelã	Corretivo	0,16	0,16	0,16
PEG 40	Tensoativo	5,00	5,00	5,00
Sorbitol	Cotensoativo	5,00	5,00	5,00
Glicerol	Cotensoativo	5,00	5,00	5,00
Água purificada q.s.p	Veículo	100,00	100,00	100,00

Quadro 3.3 – Apresentação das formulações do enxaguatório bucal contendo o extrato fluido de *Chamomilla recutita*

O enxaguatório bucal foi submetido à análise laboratorial quanto a sua caracterização físico-química e microbiológica. Em relação ao seu aspecto, a formulação apresenta coloração amarela, límpida e transparente, quanto aos caracteres organolépticos o odor é aromático e agradável, o sabor é de hortelã, adocicado e refrescante. A determinação da densidade relativa, pH, contagem de bactérias totais, fungos e leveduras estão apresentadas na Tabela 3.3.

Tabela 3.3 – Resultados encontrados na avaliação físico-química e microbiológica dos enxaguatórios bucais desenvolvidos para este estudo. Ribeirão Preto, 2011.

Parâmetro avaliado	A (0,5%)	B (1,0%)	C (2,0%)
Densidade relativa	1,030	1,030	1,030
pH	5,70	5,62	5,42
Bactérias totais	<10 UFC/g	<10 UFC/g	<10 UFC/g
Fungos e leveduras	<10 UFC/g	<10 UFC/g	<10 UFC/g

Assim, obteve-se uma formulação com aspecto límpido, com base aquosa e sensorial agradável, com sabor de hortelã adocicado e refrescante, conforme o recomendado na literatura (CORDEIRO, 2005; LEITE, 2009).

Os valores de densidade relativa não variaram nas três formulações, o que era de se esperar, uma vez que a única diferença entre elas é a quantidade do extrato fluido adicionado. Da mesma forma, o pH pouco variou.

Com relação à análise microbiológica, mais uma vez se confirma o cuidado na preparação da formulação, desde a obtenção da droga vegetal. Verifica-se contagem de bactérias totais, fungos e leveduras menores que 10 UFC/g em todas as amostras.

Carvalho et al. (2009) desenvolveram um estudo com o objetivo de avaliar a contaminação fúngica do infuso preparado das inflorescências da *Chamomilla recutita*, segundo o método de preparo. Assim, foi avaliada a infusão preparada a frio, o método de infusão com adição de água destilada em ponto de ebulição e a cocção. Os valores obtidos para a contagem de fungos foram respectivamente 5,600; 2,630 e 1,500 UFCx10⁴/g. Todos os valores obtidos estão acima do recomendado pela literatura (WHO, 1998; USP30-NF25, 2007). Como o infuso tem sido empregado em estudos clínicos, mais uma vez se reforça a necessidade da aquisição de uma droga vegetal de qualidade e avaliação da formulação empregada.

Finalmente, atenção especial deve ser dada à quantificação do teor de apigenina-7-glicosídeo nas três diferentes formulações. A Tabela 3.4 resume os teores encontrados.

Tabela 3.4 – Análise de teor do marcador apigenina-7-glicosídeo nas três formulações do enxaguatório bucal de *Chamomilla recutita*. Ribeirão Preto, 2011

Enxaguatório	Massa da amostra (mg)	Área do marcador	Teor encontrado (mg/100 mg)	Teor desejado (mg/100mg)
A (0,5%)	8991,1	621965	0,005	0,005
B (1,0%)	8669,2	1151992	0,01	0,01
C (2,0%)	6769,9	1917837	0,02	0,02

Observa-se que o teor encontrado expressos em mg de apigenina por 100 mg de enxaguatório, foi exatamente igual ao teor concebido inicialmente, ou seja, não houve perdas significativas no processo. Além do que, isso reflete boa estabilidade da apigenina-7-glicosídeo, tanto no extrato fluido quanto na formulação do enxaguatório.

5. CONCLUSÕES

Com o objetivo principal de se manter a qualidade e a integridade dos princípios ativos presentes na droga vegetal e incorporação desses em uma formulação farmacêutica, para utilização no ensaio clínico, um extrato fluido de alta qualidade foi obtido, padronizado e caracterizado físico-quimicamente e microbiologicamente. Em seguida, incorporando-se esse extrato em três concentrações diferentes numa solução de base aquosa para uso como enxaguatório bucal, foi possível obter com sucesso três formulações de acordo com as dosagens propostas para o estudo clínico fase II. Num primeiro momento, os resultados da análise organoléptica do enxaguatório permitiu verificar um sabor aceitável e agradável. Outros testes físico-químicos e microbiológicos complementam a caracterização das formulações obtidas, mostrando excelente qualidade, adequação às dosagens bem como a manutenção da segurança microbiológica, uma vez que a formulação é de base aquosa. Estudos complementares podem ser necessários para a avaliação da estabilidade da formulação, a longo prazo, o que levaria um tempo de, aproximadamente, seis meses. Devido ao tempo escasso para a execução deste trabalho e obtenção dos dados do ensaio clínico, optou-se, até o momento, em preparar a formulação para ser empregada no estudo clínico fase II a cada quatro meses.

Dessa maneira, obteve-se uma formulação final do enxaguatório bucal que manteve os parâmetros de qualidade durante todo o seu processo de preparo, permitindo o seu emprego com segurança no estudo clínico fase II apresentado no próximo capítulo.

REFERÊNCIAS

BLUMENTHAL, M. **The complete German commission E monographs**: therapeutic guide to herbal medicines. Boston, EUA: American Botanical Council. 1998. 685p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa n. 5, 11 de dezembro de 2008. **Determina a publicação da Lista de Medicamentos Fitoterápicos de Registro Simplificado**. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, dezembro, 2008.

CARVALHO, S. et al. Contaminação fúngica em chás de camomila, erva-doce e erva-mate. **Revista Instituto Adolfo Lutz**, v. 68, n. 1, p. 91-95, 2009.

CORDEIRO, C. H. G. **Atividade biológica de gel dentifrício e enxaguatório bucal contendo extratos vegetais**. 2005. 98f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2005.

CORDEIRO, C. H. G. et al. Análise farmacognóstica e atividade antibacteriana de extratos vegetais empregados em formulação para a higiene bucal. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, n. 3, p. 395-404, 2006.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 1^a. ed. São Paulo: Companhia Editora Nacional, 1926.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 4^a. ed. São Paulo: Atheneu, 1988. Parte I: Métodos Gerais.

FRANKE, R.; SCHILCHER, H. **Chamomile**: industrial profiles. Medicinal and aromatic plants – industrial profiles, New York: Taylor and Francis group, 2005. 289p.

DI STASI, L. C. (org). **Plantas Medicinais**: Arte e Ciência – Um guia de estudo multidisciplinar. São Paulo: Editora Unesp, 1996, 232 p.

GOBBO-NETO, L.; LOPES, N. P. Plantas medicinais: fatores que influência no conteúdo de metabólitos secundários. **Química Nova**, v. 30, n. 2, p. 374-381, 2007.

LAPA, A. J. et al. Farmacologia e toxicologia de produtos naturais. In: SIMÕES, C. M. O., et al. **Farmacognosia**: da planta ao medicamento. 6^a ed, Porto Alegre: Editora da UFRGS. 2007, p.247-262.

LEITE, M. F. **Desenvolvimento e caracterização de microemulsões contendo extrato e óleo essencial de *Baccharis dracunculifolia* para enxaguatório bucal**. 2009. 137f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2009,

SANTOS, R. I. et al. Óleo essencial de *Thymus vulgaris*: elaboração de enxaguatório bucal e avaliação do efeito in vitro na formação da placa bacteriana. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 29, n. 6, p. 941-947, 2010.

SRIVASTAVA, J. K.; GUPTA, S. G. Extraction, characterization, stability and biological activity of flavonoids isolated from Chamomile flowers. **Molecular and Cellular Pharmacology**, v. 1, n. 3, p. 1-15, 2009.

SONAGLIO, D. et al. Desenvolvimento tecnológico e produção de fitoterápicos. In: SIMÕES, C. M. O., et al. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 6^a ed, Porto Alegre: Editora da UFRGS. 2007, p.287-326.

THE UNITED STATES PHARMACOPOEIA – National Formulary (USP30 - NF25), 2007. The United States Pharmacopoeial Convention.

ZUANAZZI, J. A. S.; MONTANHA, J. A. Flavonóides. In: SIMÕES, C. M. O., et al. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 6^a ed, Porto Alegre: Editora da UFRGS. 2007, p.577-614.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Quality Control Methods for Medicinal Plants Material**. Geneva: World Health Organization, 1998. 115 p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO Monographs on selected medicinal plants**, v. 1. Geneva: World Health Organization, 1999, 289p.

Capítulo IV

Comparação de três doses da *Chamomilla recutita* no enxaguatório
bucal para mucosite: estudo piloto

1. REVISÃO DA LITERATURA

1.1 Transplante de células-tronco hematopoéticas

Desde o primeiro transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH), realizado com sucesso no final da década de 1960, em Seattle, nos Estados Unidos da América, onde um paciente com leucemia foi submetido a altas doses de irradiação corporal total, seguido da infusão de CTH do seu irmão, grandes avanços têm sido registrados nesta área. No Brasil, o primeiro TCTH ocorreu em 1979, no Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná. Esse centro também foi o pioneiro da América Latina (ORTEGA, 2004; ORTEGA; STELMATCHUK; CRISTOFF, 2009).

O TCTH tem sido indicado para o tratamento de doenças hematológicas malignas e não malignas, imunodeficiências, erros inatos de metabolismo e tumores sólidos (ZAGO, 2005; SCHMIT-POKORNY, 2009). Também, passou a ser utilizado como alternativa ao tratamento de doença autoimune grave e refratária a imunossuppressores convencionais (NELSON et al., 1997; SCHMIT-POKORNY, 2009). Essa modalidade terapêutica tem modificado significativamente o prognóstico de pacientes portadores de doenças que, antes, eram consideradas incuráveis, ou quando o tratamento convencional não oferece bom prognóstico.

Mundialmente, o número de transplantes tem crescido a cada ano. Hoje existem mais de 450 centros de TCTH espalhados em 48 países, registrados no Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR®). Essa instituição tem sua sede nos Estados Unidos da América e seu objetivo é facilitar o delineamento, condução e suporte clínico dos estudos que envolvem extenso número de pacientes dos múltiplos centros, além de registrarem os dados estatísticos relacionados ao TCTH de cada centro colaborador, totalizando, até o momento, informações de mais de 350.000 transplantes realizados. O transplante alogênico foi utilizado com maior frequência como terapêutico para a leucemia mielóide aguda, seguido da leucemia mielóide crônica e da leucemia linfocítica aguda, já o transplante autólogo foi empregado principalmente para o linfoma não Hodgkin (CIBMTR, 2011).

No cenário nacional, segundo informações da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos, no ano de 2010, foram realizados 1581 transplantes, sendo 916 autólogos e 665 alogênicos. Em relação ao ano 2000, no qual foram registrados 670 procedimentos, ocorreu crescimento de 46,2% no número de procedimentos. Cabe destacar que o Estado de São Paulo

foi responsável por 851 (53,8%) dos transplantes realizados em 2010 (ABTO, 2010).

Souza (2005) adverte, no entanto, que, apesar do crescimento anual no número de transplantes, esse ainda não supre as reais necessidades do país, uma vez que os dados populacionais e a frequência das doenças que necessitam desse procedimento apontam a real necessidade de aproximadamente 7.000 a 8.000 TCTH por ano.

Em todo o território nacional existem 52 centros, distribuídos nos Estados do Ceará (01), Bahia (01), Rio Grande do Norte (01), Brasília (01), Goiás (01), Mato Grosso (01), Espírito Santo (01), Santa Catarina (01), Pernambuco (02), Paraná (03), Rio Grande do Sul (03), Minas Gerais (05), Rio de Janeiro (07) e São Paulo (24) (SBTMO, 2011). Infelizmente, tais dados demonstram, ainda, uma concentração dos centros nas Regiões Sul e Sudeste do país, fato esse discutido no estudo desenvolvido em um Estado da Região Nordeste, em que, dos 35 pacientes que necessitaram de TCTH, no período de 2001 a 2005, em uma instituição hospitalar, 60% dos procedimentos foram realizados no Estado de São Paulo (BELTRÃO; TAVARES; SOARES, 2006).

Para a realização do transplante são utilizadas as células-tronco hematopoéticas (CTH), também denominadas células progenitoras hematopoéticas. Possuem como características principais serem células indiferenciadas com capacidade para preservar sua própria população, por meio da proliferação, e se diferenciar nas células sanguíneas como os eritrócitos, leucócitos e plaquetas. Essas células são encontradas em maior número na medula óssea, um tecido esponjoso localizado no interior dos ossos (BONASSA, 2005; ZAGO, 2005; COVAS, 2009).

De acordo com o tipo de doador das células-tronco hematopoéticas, o transplante pode ser denominado:

- ✓ alogênico, nesse tipo há um doador das CTH aparentado ou não (doador não consanguíneo) com o receptor e ambos devem ter compatibilidade do antígeno de histocompatibilidade humana (HLA) em pelo menos 50%;
- ✓ singênico, quando as CTH provêm de doador gêmeo univitelino;
- ✓ autogênico, quando o doador é o próprio receptor das CTH.

Em relação à fonte de obtenção das CTH, essas podem ser coletadas da medula óssea, e mais recentemente no sangue periférico e no sangue de cordão umbilical. Contudo, são encontradas em diferentes concentrações a depender da fonte (SOUZA; MARQUES-JUNIOR; BOUZAS, 2009).

Na medula óssea, as células são obtidas por múltiplas punções de ambas as cristas ilíacas. O procedimento é realizado em centro cirúrgico sob anestesia geral. É recomendado

número de células nucleadas superior a 2×10^8 para a garantia da reconstituição hematopoética. No sangue periférico, a sua concentração é bem menor. Dessa forma, é necessário proceder à mobilização das CTH da medula óssea para o sangue periférico. Para tanto, quando o TCTH for autólogo a mobilização é realizada empregando agentes citotóxicos em doses não mieloablativas e fator de crescimento. Sua coleta é realizada por aférese quando o número estiver acima de 1×10^3 /ml no sangue periférico. No TCTH alogênico, quando a indicação da coleta de CTH for de sangue periférico do doador, a mobilização é realizada somente com fator de crescimento. O sangue de cordão umbilical contém alta concentração de CTH, contudo, o volume de sangue obtido em um cordão é pequeno e varia de 50 a 200 mL, uma vez que as células são obtidas do sangue que resta na placenta após o parto. A indicação da fonte de coleta das células dependerá, dentre outros aspectos, da doença de base do paciente (PASQUINI, 2004; ZAGO, 2005; SOUZA; MARQUES-JUNIOR; BOUZAS, 2009).

O TCTH é um processo longo que apresenta etapas distintas, tendo cada uma a sua especificidade, independentemente da fonte das células-tronco. Essas etapas podem ser divididas de uma maneira mais sintética em três, sendo elas: pré-TCTH, TCTH e pós-TCTH (CORCORAN-BUCHSEL; KELLEHER, 1989), ou em sete, como proposto por Ortega, Stelmachuk e Cristoff (2009) compreendendo a etapa ambulatorial; pré-TCTH na unidade de internação; etapa do TCTH (infusão das células-tronco hematopoéticas); etapa pós-TCTH precoce (complicações agudas); pós-TCTH envolvendo o planejamento e alta hospitalar; etapa ambulatorial pós-TCTH, envolvendo as complicações agudas até 100 dias pós-infusão das CTH e etapa ambulatorial após 100 dias de infusão das CTH e abrange as complicações tardias.

Na fase pré-TCTH ambulatorial e na unidade de internação é considerado o período compreendido desde o primeiro atendimento ambulatorial do paciente e seus familiares até a indicação do transplante, seguido da admissão hospitalar, implante do cateter venoso central e o regime de condicionamento (ANDERS, 2004; ORTEGA; STELMATCHUK; CRISTOFF, 2009).

O regime de condicionamento trata-se do preparo do receptor para receber as CTH. Consiste na infusão de quimioterapia em altas doses associada ou não à irradiação corporal total. Tem como finalidade erradicar as células malignas, induzir a imunossupressão e preparar o espaço na cavidade da medula óssea para possibilitar a enxertia das CTH, expresso pela reconstituição da hematopoese. Além desse efeito substitutivo, a eficiência do transplante também está associada à ação direta das células transplantadas na eliminação dos clones

neoplásicos, denominado efeito do enxerto contra a leucemia (BONASSA, 2005; ZAGO, 2005; ORTEGA; STELMATCHUK; CRISTOFF, 2009).

A etapa chamada TCTH, consiste na infusão intravenosa das células-tronco hematopoéticas que podem ser oriundas da medula óssea, sangue periférico ou sangue de cordão umbilical (ORTEGA; STELMATCHUK; CRISTOFF, 2009).

O pós-TCTH inicia depois da infusão da CTH e é caracterizado principalmente pelas complicações decorrentes do tratamento, as quais são frequentes nessa fase. As complicações precoces ou agudas ocorrem até 100 dias após o transplante e são secundárias à toxicidade do regime de condicionamento, à imunossupressão utilizada para evitar a rejeição do enxerto e pela aplasia medular. As tardias ocorrem após 100 dias e são decorrentes de uma combinação de diferentes fatores como: doença de base, regime de condicionamento utilizado e tipo de transplante (ANDERS, 2004; ORTEGA; STELMATCHUK; CRISTOFF, 2009). Dentre as principais complicações precoces pós-TCTH, destaca-se a mucosite bucal, por ser um problema frequente e potencialmente grave, ela influencia tanto na sobrevida quanto na qualidade de vida dos pacientes submetidos ao TCTH.

Após a enxertia da medula, ou seja, período em que ocorre o retorno da produção das células sanguíneas, e a melhora do quadro clínico do paciente, inicia-se o seu preparo para alta. Estando preparado, ele recebe a alta hospitalar, porém, continua o acompanhamento ambulatorial quase que diariamente até que o paciente tenha condições clínicas de retornar com intervalos maiores, o que deve ocorrer por volta dos três meses após a infusão das células. Neste acompanhamento são realizadas monitorização dos dados vitais, coleta de exames laboratoriais, transfusões de hemocomponentes, hidratação, medicações endovenosas e orientações (ORTEGA; STELMATCHUK; CRISTOFF, 2009).

Tendo em vista todo este processo ao qual o paciente é submetido Lacerda, Lima e Barbosa (2007) ressaltam que o cuidado de enfermagem implementado nas diversas etapas do TCTH deve ser integral, centrado nas necessidades biopsicossociais dos pacientes, embasado em conhecimentos científicos e realizado por profissionais especialistas.

Dessa forma, os pacientes submetidos a esse procedimento requerem assistência de enfermagem intensiva e qualificada, principalmente durante o período mais crítico de aplasia medular e toxicidades agudas, sendo que cabe ao enfermeiro avaliar e prever potenciais complicações, orientar, ensinar e atuar em pesquisas clínicas (BONASSA, 2005).

1.2 Mucosite bucal

Tradicionalmente, os termos mucosite e estomatite têm sido empregados na literatura como sinônimos. No entanto, com os avanços do conhecimento nesta área surgiu uma clarificação dos termos. Mucosite se refere ao processo inflamatório que ocorre na membrana mucosa bucal e trato gastrointestinal, já estomatite é uma doença inflamatória da boca que inclui além da mucosa, outras estruturas, como por exemplo, os dentes (EILERS; MILLION, 2007; RABER-DURLACHER; ELAD; BARASCH, 2010). O termo mucositis foi incluído como um descritor controlado do MeSH em janeiro de 2006, contribuindo, dessa forma, para uma maior padronização, tornando possível, a partir de então resgatar, na base de dados MEDLINE, artigos científicos utilizando a terminologia mais adequada, além de possibilitar um maior sucesso nas buscas realizadas pelos pesquisadores (KEEFE et al., 2007).

A mucosite bucal é uma complicação precoce da quimioterapia ou da radioterapia utilizada no tratamento oncológico. A frequência e severidade dessa complicação pode ser influenciada pela dose e tipo do quimioterápico, irradiação da região da boca, doença de base, idade, pré-existência de patologias bucais, índice de massa corporal e presença de próteses dentárias (BONASSA, 2005; VIGORITO; CORRÊA, 2009; RABER-DURLACHER; ELAD; BARASCH, 2010).

Nos pacientes submetidos ao TCTH, a mucosite é uma complicação frequente decorrente do regime de condicionamento, que consiste em altas doses de quimioterapia mieloablativa associada ou não à irradiação corporal total.

Estudos têm evidenciado que a incidência de mucosite bucal em pacientes transplantados de células-tronco hematopoéticas varia entre 70% a 99% (WARDLEY et al., 2000; SONIS et al., 2001; STIFF, 2001; SHEA et al., 2003; VERA-LLONCH et al., 2007; SILVA; BUSSOLOTI-FILHO, 2007; OHBAYASHI et al., 2008; VAGLIANO et al., 2011). Portanto, a equipe de enfermagem deve estar preparada para prestar assistência buscando identificar precocemente os sinais e os sintomas dessa complicação, para que o tratamento possa ser instituído o mais breve possível.

Clinicamente, a mucosite inicia com um eritema que pode progredir para edema, sensação de queimação e aumento da sensibilidade a alimentos quentes e picantes, já nos estágios subsequentes pode ocasionar lesões ulcerativas, sangramento e formação de pseudomembranas, as quais provocam intensa sensação dolorosa. A mucosite pode atingir todo o trato gastrointestinal, dificultando a deglutição, porém, compromete principalmente

lábios, face ventral e dorsal da língua, mucosa jugal e assoalho da boca (BONASSA, 2005; VIGORITO; CORRÊA, 2009).

A severidade dessas manifestações pode variar, contudo, sabe-se que pacientes adultos submetidos ao TCTH alogênico possuem 2,88 mais chance de desenvolver mucosite severa do que os submetidos ao TCTH autólogo (VAGLIANO et al., 2011).

Em relação ao período em que as manifestações podem ser identificadas na mucosa bucal, usualmente, elas surgem após cinco ou dez dias após o início do condicionamento, aparecendo, em média, quatro dias após a infusão das células-tronco. Pode permanecer por até três semanas após o procedimento, porém, na maioria dos casos a duração é de 10 a 14 dias. A sua resolução, frequentemente, ocorre com a reconstituição da medula óssea (BLIJLEVEN; DONNELLY; DEPAUW, 2005; SILVA; BUSSOLOTI-FILHO, 2007; OHBAYASHI et al., 2008; VAGLIANO, et al., 2011).

Ainda, consequências clínicas e econômicas têm sido associadas à mucosite como o surgimento de complicações infecciosas pela perda de integridade da mucosa; aumento no tempo de hospitalização; necessidade de nutrição parenteral total; administração de medicamentos narcóticos e antimicrobianos (SONIS, 2001; VERA-LLONCH et al., 2007).

Ruescher et al. (1998) desenvolveram um estudo retrospectivo com pacientes submetidos ao TCTH autólogo e identificaram que os pacientes que desenvolveram mucosite bucal permaneceram, em média, hospitalizados 5,2 dias a mais do que o grupo que não desenvolveu mucosite, além de identificarem que a prevenção da mucosite pode resultar numa economia de 1.012,50 dólares a cada 100 pacientes. Em outro estudo retrospectivo, realizado por Sonis (2001), os pacientes submetidos ao TCTH que apresentaram mucosite tiveram um custo adicional de 43.000 dólares na internação.

A presença da mucosite influencia na morbimortalidade do paciente transplantado. Fanning et al. (2006) desenvolveram estudo retrospectivo, envolvendo 191 pacientes submetidos ao TCTH autólogo, e os resultados obtidos apontaram a mucosite severa como sendo fator de risco de morte ($p=0,047$) nessa clientela.

Estudo multicêntrico mostrou associação entre pacientes que passaram pelo TCTH e desenvolveram ulcerações graves da mucosa bucal, como sendo um fator colaborativo no aumento da mortalidade, uma vez que os indivíduos com mucosite grau um tiveram coeficiente de mortalidade de 1 %, enquanto aqueles nos quais ocorreram ulcerações graves o percentual foi de até 40% (SONIS, 2004).

A mucosite bucal é correlacionada, ainda, com o surgimento de complicações infecciosas. A perda de integridade da mucosa resulta em uma possível porta de entrada para

microrganismos da microbiota bucal, predispondo o paciente a ter infecção, principalmente durante os períodos de mielossupressão (SONIS et al., 2001).

Vera-Llonch et al. (2007) desenvolveram estudo retrospectivo envolvendo 281 pacientes submetidos ao TCTH e identificaram que o risco de infecção foi maior no grupo que apresentou mucosite. Observaram, também, uma relação significativa entre a severidade da mucosite e a incidência de infecção graus três e quatro, conforme os critérios estabelecidos na Common Terminology Criteria, sendo que o período de neutropenia febril, também, foi maior nesse grupo. Adiciona-se o estudo de Ruescher et al. (1998), que apontou uma chance de desenvolver bacteremia por *Streptococcus alpha-hemolítico* três vezes maior naqueles pacientes com ulcerações da mucosa bucal, quando se comparou aos pacientes que não apresentaram esse tipo de lesão.

1.2.1 Fisiopatologia da mucosite

O desenvolvimento da mucosite, historicamente, tem sido relacionado exclusivamente como resultado da ação direta e não específica dos agentes quimioterápicos e/ou da radioterapia na divisão das células do epitélio, resultando em morte celular, diminuição da sua capacidade de renovação, atrofia e consequentemente ulceração. Nos últimos 13 anos, surgiram evidências que apontam a ocorrência de eventos mais complexos na fisiopatologia da mucosite, visto que envolve uma série de interações entre as células, os tecidos, citocinas pró-inflamatórias e fatores do ambiente bucal (SONIS, 1998; SONIS et al., 2004; SONIS, 2004; SONIS, 2007).

Para melhor compreensão dos eventos fisiopatológicos envolvidos na mucosite bucal, Sonis (2007) dividiu-os em cinco fases: iniciação, super-regulação e geração de sinais de mensagem, sinalização e amplificação, ulceração e cicatrização, descritas a seguir.

Fase 1 - Iniciação: os primeiros eventos da mucosite são expressos pela fase de iniciação. Ela ocorre imediatamente após a administração da quimioterapia e/ou radioterapia e inicia os danos relacionados, ou não, ao DNA. Dois eventos caracterizam essa fase. A quimioterapia e a radioterapia geram danos diretos ao DNA, ocasionando sua ruptura e morte celular na camada epitelial e da submucosa. Simultaneamente, e considerado como um evento mais significativo do ponto de vista do dano tecidual ocorre à geração do estresse oxidativo e de espécies reativas de oxigênio, sendo esse último responsável por estimular numerosos fatores de transcrição, que irão desencadear outros eventos biológicos apresentados nas demais fases.

Fase 2 - Super-regulação e geração de sinais de mensagem: durante a segunda fase, múltiplos eventos ocorrem ao mesmo tempo. O DNA é danificado por espécies reativas de oxigênio levando a morte das células da camada epitelial, além disso, ocorre à ativação dos fatores de transcrição nuclear (NF- κ B), e esse inicia a regulação de vários genes, incluindo aqueles que resultam em produção das citocinas pró-inflamatórias como o TNF- α , interleucina -1 β e interleucina -6. Essas citocinas causam maior lesão tecidual e apoptose. Os fatores de transcrição nuclear (NF- κ B) são considerados elementos chaves na gênese da mucosite.

Fase 3 - Sinalização e amplificação: é provável que, além do efeito direto na mucosa que ocasiona dano celular, as citocinas pró-inflamatórias também apresentam uma função indireta na amplificação das lesões na mucosa iniciada pela radioterapia e quimioterapia. Por exemplo, o fator de necrose tumoral- α (TNF- α) é capaz de ativar uma série de mecanismos que podem levar à lesão tecidual, incluindo os mecanismos de transcrição por NF- κ B. Esses sinais levam a uma nova produção das citocinas pró-inflamatória TNF- α , interleucina 1 β e interleucina 6, aumentando o dano tecidual. As consequências dessa fase são alterações biológicas do tecido, no entanto, clinicamente, a aparência da mucosa é normal.

Fase 4 – Ulceração: na fase de ulceração ocorre a perda da integridade mucosa, resultando em úlceras usualmente cobertas por pseudomembranas. A presença das úlceras ocasiona dor intensa ao paciente, além de ser uma porta de entrada para a microbiota bucal atingir a via hematogênica, o que leva a migração por quimiotaxia de células inflamatórias a base da lesão, onde essas células aumentam ainda mais as citocinas pró-inflamatórias, as quais irão amplificar e acelerar danos teciduais.

Fase 5 – Cicatrização: a fase de cicatrização da mucosite oral tem seu início com um sinal da matriz extracelular, levando à renovação do epitélio, diferenciação e restabelecimento da microbiota local. Nos pacientes transplantados, a cicatrização ocorre simultaneamente à recuperação dos leucócitos. Ao término dessa fase a mucosa oral apresenta-se normal, porém, pela angiogênese residual, aumentam o risco de futuros episódios de mucosite oral (SONIS et al., 2004).

Logan et al. (2007) investigaram a expressão de NF- κ B e COX-2 na mucosa bucal antes e após a administração da quimioterapia citotóxica. Para tanto, realizaram biópsia da mucosa de 20 pacientes antes da administração da quimioterapia e até 11 dias após a sua infusão. Obtiveram também a biópsia de quatro voluntários sem alterações bucais que foram utilizadas como controle. Dos 20 pacientes que compuseram a amostra do estudo, 11 manifestaram sinais e sintomas de mucosite. Na avaliação histológica, evidenciou-se

inflamação não específica da mucosa epitelial queratinizada, de 12 pacientes, e não foi identificada nenhuma alteração inflamatória na biópsia dos quatro indivíduos voluntários. Em relação à análise imuno-histoquímica identificou-se que tanto a expressão do NF- κ B como da COX-2 estavam aumentados nas amostras pós-quimioterapia, quando comparadas aos valores pré-quimioterapia e aos dos indivíduos controles, sendo que os resultados foram estatisticamente significantes ($p < 0,05$). Tais resultados reforçam a importância do NF- κ B como da COX-2 na patogênese da mucosite bucal.

1.3 Avaliação da mucosite bucal

A avaliação clínica da cavidade bucal realizada pelo enfermeiro deve incluir dados objetivos, como a avaliação do dano tissular, e subjetivo como, por exemplo, o nível de dor apresentado. Para tanto, é necessário a utilização de instrumentos de avaliação devidamente testados e validados, buscando fornecer subsídios para a avaliação e tomada de decisão sobre os cuidados a serem implementados com a cavidade bucal.

Para Stone, Flidner e Smiet (2005), o enfermeiro desempenha três papéis principais no manejo da mucosite; dentre eles os autores apontam a realização da avaliação efetiva da cavidade bucal.

Na literatura, é possível evidenciar vários instrumentos disponíveis para a avaliação da mucosite, contudo, nenhum é universalmente aceito. Em um estudo tipo survey realizado com 46 centros de TCTH em 16 países europeus, 59% desses centros empregam algum instrumento para avaliação da mucosite, sendo que a Escala de Medida da Toxicidade Oral da Organização Mundial da Saúde é utilizada em 74% deles (STONE et al., 2007).

QUINN et al. (2008) propõem uma diretriz clínica para a avaliação da mucosite em pacientes adultos submetidos ao tratamento quimioterápico, radioterápico e/ou ao transplante de células-tronco hematopoéticas. Essa diretriz foi desenvolvida por um grupo multidisciplinar de especialistas da Europa, baseadas em uma revisão sistemática da literatura e na experiência clínica deles. As principais recomendações para a avaliação da mucosa bucal são apresentadas no Quadro 4.1.

Recomendação*	Força da evidência**	Força da recomendação***
1- A mucosite bucal deve ser avaliada empregando procedimentos padronizados (instrumentos validados, além de conter descrição dos procedimentos utilizados na avaliação, sua frequência e os profissionais envolvidos)	Forte/suficiente	Recomendada
2- A avaliação da mucosa bucal deve ser realizada frequentemente, principalmente para aqueles pacientes com maior risco de mucosite oral	Suficiente	Recomendada
3- Antes do tratamento quimioterápico, quando a mucosite bucal for esperada, deve-se realizar a avaliação prévia da cavidade bucal (linha de base)	Suficiente/insuficiente	Recomendada, baseada na opinião de especialistas.
4- A avaliação dos dados subjetivos deve ocorrer antes da inspeção da cavidade bucal	Insuficiente	Recomendada, baseada na opinião de especialistas.
5- A avaliação da mucosite bucal deve ser realizada com base em um ou mais instrumentos contendo as alterações na mucosa, as mudanças funcionais e as alterações subjetivas	Forte	Fortemente recomendada
6- Os profissionais que procederão à avaliação da cavidade bucal deverão ser treinados quanto à aplicação do instrumento	Insuficiente	Recomendada, baseada na opinião de especialistas.
8- A avaliação da mucosite bucal deve ser realizada até a sua resolução completa	Suficiente/forte	Fortemente recomendada

Fonte: QUINN et al. (2008).

* As recomendações foram avaliadas considerando a qualidade e a quantidade dos estudos. ** A força da evidência foi classificada em forte, suficiente e insuficiente. *** A força da recomendação foi classificada em fortemente recomendada, recomendada, recomendada baseado na opinião de especialistas e insuficientes para a formulação de diretrizes.

Quadro 4.1 – Apresentação das principais recomendações de avaliação da cavidade bucal, em pacientes adultos submetidos aos tratamentos quimioterápicos, radioterápicos ou ao transplante de células-tronco hematopoéticas, sua respectiva força de evidência e força da recomendação

Ainda, segundo esse estudo, 22 diferentes instrumentos foram empregados para a avaliação da mucosite em 57 artigos elegíveis para a revisão sistemática, reforçando a falta de uniformidade em relação à avaliação dessa complicação em estudos científicos (QUINN et al., 2008).

Em revisão da literatura cujo objetivo foi identificar os instrumentos empregados para a avaliação da mucosite em estudos clínicos realizados com pacientes submetidos ao TCTH, indexados na MEDLINE, e publicados no período de 2003 a 2007, identificaram-se 22 artigos, e, desses, 10 (45,5%) utilizaram a Escala de Toxicidade Oral da WHO, mostrando maior aplicação dessa escala nos estudos científicos (BRAGA et al., 2008).

1.4 Abordagem terapêutica da mucosite bucal

Medidas para prevenir, amenizar ou tratar a mucosite bucal têm sido investigadas e propostas na literatura mundial, onde se pode identificar diversas opções terapêuticas, como o emprego do laser de baixa potência, clorexidina, benzidamina, crioterapia, dentre outras. Muitas dessas terapêuticas têm-se mostrado promissoras, no entanto, alguns resultados apresentam ainda efetividade limitada, ou são considerados inconsistentes e até mesmo contraditórios, além de alguns serem onerosos e haver a necessidade de um profissional especializado.

Em 2004, a Multinational Association of Supportive Care in Cancer e International Society for Oral Oncology (MASCC/ISOO) desenvolveram diretrizes clínicas para prevenção e tratamento da mucosite induzida por quimioterapia. Essas diretrizes foram baseadas em um consenso de 36 especialistas, os quais avaliaram criticamente a produção acerca do tema, entre os anos de 1996 a 2002, e identificaram a ausência de estratégias efetivas para o tratamento e prevenção da mucosite. Dessa maneira, as diretrizes recomendaram a higiene bucal como a estratégia preferida para o manejo dessa complicação (RUBENSTEIN et al., 2004).

Na atualização, realizada em 2005, as diretrizes passaram a recomendar no que tange ao TCTH, o medicamento Kepivance[®] (palifermina – um fator de crescimento), além de especificar as ações empregadas na higiene bucal, denominando-a cuidados bucais básicos compostos pela escovação frequente, utilização de cremes dentais não abrasivos e na utilização de bochechos. Além disso, recomendaram para todos os pacientes que desenvolveram mucosite a avaliação regular da dor. Também é indicado o uso de anestésicos tópicos ou outros agentes para promoção do conforto bucal e a avaliação dessa cavidade empregando instrumentos que incluam tanto dados obtidos do paciente, quanto provenientes do exame realizado pelos profissionais. A *Chamomilla recutita* e a clorexidina, dentre outras medidas aparecem, ainda, com evidências insuficientes na literatura, precisando de mais estudos para comprovar sua eficácia na mucosite (KEEFE et al., 2007).

Potting et al. (2006) realizaram uma revisão sistemática abordando a eficácia dos bochechos, na prevenção de mucosite bucal induzida por quimioterapia em adultos, e avaliaram sete estudos, todos com desenho de pesquisa experimental, tipo ensaio clínico controlado randomizado. Entre as soluções analisados no estudo, somente a solução iodada demonstrou ação na redução da intensidade da mucosite, a qual reduziu em 30% nos pacientes que a utilizaram quando comparada com o grupo que recebeu água estéril. Os estudos que empregaram a clorexidina mostraram a inefetividade dela em prevenir a mucosite e, como consequência de seu uso prolongado, pode ocorrer manchas nos dentes. Um ensaio clínico incluído na amostra, não mostrou benefícios com o emprego do bochecho com camomila quando comparado ao grupo controle.

Em um estudo tipo survey realizado em 46 centros europeus de TCTH sobre o manejo da mucosite identificou-se que 90% deles empregaram rotinas de prevenção da mucosite. No entanto, observou-se uma variação nas intervenções utilizadas, ou seja, 70% dos centros reportaram implementar algum tratamento para mucosite grau IV, a higiene bucal foi recomendada em 87% deles e somente 33% responderam que empregaram o tratamento de rotina associado a uma medida terapêutica no primeiro sinal de ulceração bucal identificada. Dentre as estratégias citadas para o manejo da mucosite, as mais frequentemente utilizadas para a prevenção e tratamento foram: a higiene bucal e o bochecho com clorexidina. Quatorze outras intervenções foram apontadas pelos centros, dentre elas destaca-se o bochecho com *Chamomilla recutita*, por ser objeto desse estudo, empregada por três centros como medida preventiva e por quatro como uma intervenção para o tratamento da mucosite. Para os autores, os resultados desse survey confirmam a necessidade de padronização das medidas utilizadas para a prevenção e tratamento de mucosite oral, bem como o desenvolvimento de medidas efetivas para tal (STONE et al., 2007).

Na literatura, há apenas um estudo que buscou identificar recomendações para o manejo da mucosite especificamente em pacientes submetidos ao TCTH. Ferreira (2007) realizou uma revisão sistemática com metanálise sobre a prevenção e tratamento da mucosite bucal em pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas, na qual identificou três intervenções com evidências estatisticamente significantes para a redução da severidade da mucosite, sendo elas o Traumeel[®] (*Arnica Montana*), o bochecho à base de clorexidina e a crioterapia tópica. A autora aponta, ainda, a escassez de ensaios clínicos que avaliam intervenções para prevenção e tratamento da mucosite em TCTH, além de ressaltar a falta de padronização na utilização de escalas para avaliação do grau de mucosite.

Convém destacar que os esforços na busca por terapias profiláticas, ou terapêuticas, para mucosite bucal tem sido grande ao longo das últimas décadas. Contudo, percebe-se a dificuldade na elaboração das diretrizes, pelo número reduzido de participantes contidos nesses estudos, diferentes tipos de tratamento e falta de estudos com delineamentos de robustez metodológica.

1.5 *Chamomilla recutita* e mucosite

Como descrito anteriormente, a *Chamomilla recutita* é uma das plantas medicinais mais estudadas e reconhecidas em todo o mundo. Possui diversos constituintes químicos, sendo um deles os flavonoides, que possuem atividade anti-inflamatória (TESKE; TRENTINI, 2001; CARVALHO, 2004; FRANKE; SCHILCHER, 2005).

Quanto ao emprego da *Chamomilla recutita*, especificamente na mucosite foi identificado cinco estudos na revisão integrativa da literatura apresentada no capítulo I desta tese, sendo que quatro estudos apresentaram evidências da possível efetividade da *Chamomilla recutita* para o manejo da mucosite.

No que tange aos pacientes submetidos ao TCTH, pela já citada ausência de estudos relacionados ao seu emprego como uma alternativa de intervenção para a mucosite bucal, bem como nos estudos realizados com outras clientelas não constarem a dosagem de seus princípios ativos na formulação e análise de qualidade da droga vegetal e/ou formulação empregada, optou-se, aqui, por desenvolver a presente investigação.

A **questão** que norteou a condução deste estudo foi “*qual a dose necessária de solução contendo Chamomilla recutita para a redução da intensidade e tempo de evolução da mucosite bucal, em sujeitos adultos, submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH)?*”.

2. HIPÓTESE ESTATÍSTICA E OBJETIVOS

Hipótese estatística

H₀: pacientes submetidos ao TCTH que recebem o protocolo padrão de cuidado bucal e o enxaguatório bucal nas doses de 0,5; 1 ou 2% com *Chamomilla recutita* e aqueles pacientes que utilizam somente o protocolo padrão de cuidado bucal empregado na unidade apresentam a mesma intensidade e dias de mucosite .

H₁: pacientes submetidos ao TCTH que recebem o protocolo padrão de cuidado bucal e o enxaguatório bucal nas doses de 0,5; 1 ou 2% com *Chamomilla recutita* apresentam menor intensidade e dias de mucosite que os pacientes que utilizam somente o protocolo padrão de cuidado bucal.

Objetivo geral

Comparar a incidência, intensidade e os dias de mucosite bucal de pacientes adultos submetidos ao TCTH segundo as doses (0,5; 1 ou 2%) de *Chamomilla recutita* em enxaguatório bucal e o cuidado usual empregado na unidade.

Objetivos específicos

- ✓ Identificar a incidência de mucosite bucal para cada grupo do estudo.
- ✓ Determinar a intensidade de mucosite bucal desenvolvida pelos indivíduos em cada grupo do estudo.
- ✓ Calcular os dias de mucosite.
- ✓ Identificar os efeitos adversos apresentados pelos pacientes em relação à utilização do bochecho com *Chamomilla recutita*.
- ✓ Avaliar a percepção do paciente quanto à análise organoléptica do enxaguatório bucal e quanto a presença de náusea, vômito e queimação na boca.

3. MÉTODO

3.1 Desenho do estudo

A presente investigação trata-se de um ensaio clínico controlado randomizado fase II, um tipo de estudo experimental. Esse tipo de delineamento deve apresentar quatro características fundamentais, sendo elas: a comparação de intervenções aplicadas à saúde de seres humanos; que sejam prospectivos; que uma intervenção seja comparada a duas ou mais, ou a um placebo, e que as intervenções sejam aplicadas aleatoriamente (SOUZA, 2009). Segundo Lousana e Accetturi (2002) o ensaio clínico fase II também pode ser denominado de pesquisa terapêutica piloto. Seu objetivo fundamental é determinar a efetividade e a segurança terapêutica de um princípio ativo, em voluntários que apresentam uma determinada condição patológica, para a obtenção de antecedentes confiáveis para o planejamento de estudos fase III. No presente estudo, a intervenção investigada é a seleção de uma dose efetiva de *Chamomilla recutita* em enxaguatório bucal para o manejo da mucosite. O estudo foi cego para os avaliadores da cavidade bucal e pesquisador principal.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), por meio da Instrução Normativa nº 05 de 11 de dezembro de 2008, publicou a Lista de Registro Simplificado de Fitoterápicos, contendo 36 espécies amplamente reconhecidas pela comunidade científica em relação à segurança e efetividade terapêutica, na qual se encontra a *Chamomilla recutita* (BRASIL, 2008). Sendo assim, essa planta já é reconhecida nacionalmente em relação a sua segurança e efetividade.

No entanto, é recomendado que os estudos fase III não sejam iniciados prematuramente, mas, após a disponibilização de resultados sobre a variação de doses obtidas em estudos fase II, uma vez que estudos conduzidos com uma subdose segura, contudo, ineficaz para o fim terapêutico proposto, pode levar a uma rejeição inapropriada da terapêutica (BRASIL, 2008b).

Em relação à *Chamomilla recutita*, a literatura preconiza uma faixa terapêutica para o seu uso externo de 1 a 10%, dependendo da forma de apresentação. Para o extrato fluido essa dose varia em torno de 1% (BLUMENTHAL, 1998; WHO, 1999; FRANKE; SCHILCHER, 2005; REIS, 2008). Após revisar a literatura, não foram identificados estudos que evidenciam qual a dose a ser empregada em alterações da mucosa bucal. Sendo assim, optou-se por realizar este estudo clínico fase II.

3.2 Local do estudo

O estudo foi desenvolvido em uma unidade de internação destinada a pacientes adultos e pediátricos submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas de um hospital oncológico, público, do interior paulista, que conta com 12 quartos, contendo um leito cada e banheiro privativo.

3.3 População, seleção dos sujeitos e constituição da amostra

A população alvo deste estudo foi constituída por sujeitos adultos, hospitalizados e submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas.

Para a seleção dos sujeitos, empregaram-se os critérios de inclusão e exclusão, mostrados a seguir.

Critérios de inclusão

- ✓ Idade superior ou igual a 18 anos.
- ✓ Candidatos ao transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico.
- ✓ Cavidade bucal íntegra no primeiro dia de condicionamento.

Critérios de exclusão

- ✓ Apresentar reação adversa aos princípios ativos da *Chamomilla recutita*, ou ter história de reação adversa prévia a qualquer planta da família *Compositae*, como a margarida (*Astertripolium*), crisântemo (*Chrysanthemum leucanthemum*) artemísia ou isopo santo (*Artemísia vulgaris*) e a própria *Chamomilla recutita*.
- ✓ Receber terapia anticoagulante oral ou endovenosa.
- ✓ Utilizar terapia anti-inflamatório tópico bucal ou sistêmico.
- ✓ Receber outro tipo de intervenção para mucosite não incluídos no protocolo padrão de cuidado bucal ou experimental.

Constituição da amostra

Segundo Lapa et al. (2007) e Brasil (2008a), um ensaio clínico fase II, desenvolvido com plantas medicinais, deve ser conduzido com um número reduzido de pacientes (10 a 20), uma vez que sua finalidade é testar a efetividade do princípio ativo na intervenção proposta, para somente na fase III expandir o número de indivíduos.

Dessa forma, a amostra foi constituída por 23 sujeitos, sendo esses alocados em quatro grupos de estudo. No Quadro 4.2 são apresentados os grupos do estudo com as respectivas doses do extrato de *Chamomilla recutita* incorporado ao enxaguatório bucal elaborado conforme apresentado no capítulo anterior.

Grupo	Volume em mL do extrato fluido da <i>Chamomilla recutita</i> em 100 mL de enxaguatório	Dose (%)
A	0,5	0,5
B	1,0	1,0
C	2,0	2,0
D	*	*

* Grupo controle

Quadro 4.2 – Distribuição dos grupos de pacientes, segundo o volume em mL e sua respectiva dose em porcentagem do enxaguatório bucal contendo extrato fluido de *Chamomilla recutita*

Os grupos A, B e C utilizaram associado ao protocolo padrão de cuidado bucal, o bochecho com uma das doses de *Chamomilla recutita*. Ressalta-se, conforme apresentado no terceiro capítulo desta tese, que a formulação de 0,5%, apresenta teor de apigenina 7-glicosídeo menor que o mínimo preconizado pela ANVISA, assim, considerou-se que o grupo A recebeu uma subdose. O grupo D, denominado controle, recebeu somente o protocolo padrão de cuidado bucal da unidade em que o estudo foi desenvolvido, descrito mais adiante.

Os sujeitos foram alocados aleatoriamente em cada grupo do estudo. A randomização foi realizada pelo programa de computação Random Allocation Software, versão 1.0, de 2004, que gerou uma sequência de alocação. Optou-se em realizar a randomização em blocos por essa estratégia permitir número igual de participantes ao final de cada bloco. Esse tipo de seleção é caracterizado pela formação de blocos fixos de indivíduos, de igual tamanho, dentre os quais são distribuídos o tratamento em questão, bloco por bloco, até que termine o processo de alocação dos participantes da pesquisa. Para a presente

investigação foram utilizados blocos com 12 participantes, até completar o número de participantes previsto (n=23).

3.4 Definição e ajustamento das variáveis do estudo

Variável intervenção

A variável intervenção é a dose de solução com *Chamomilla recutita* (0,5; 1 ou 2%) contida no enxaguatório bucal e empregada para o bochecho duas vezes ao dia.

Variável resposta

A - Intensidade da mucosite bucal

A intensidade da mucosite bucal foi mensurada pela Escala de Medida da Toxicidade Oral, elaborada pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 1979).

Intensidade	Sinais e sintomas na cavidade bucal
Grau 0	Sem alterações
Grau 1	Eritema e dor
Grau 2	Eritema e ulceração, mas é tolerada a dieta sólida
Grau 3	Ulceração e ingesta de somente de alimentos líquidos
Grau 4	Alimentação oral é impossível

Fonte: Organização Mundial da Saúde (WHO, 1979).

Quadro 4.3 – Apresentação da Escala de Medida da Toxicidade Oral da Organização Mundial da Saúde

Essa escala foi desenvolvida para a avaliação clínica da toxicidade bucal associada ao tratamento quimioterápico. Ela avalia sintomas (dor), sinais (eritema e ulceração) e função (habilidade de deglutição). A graduação da intensidade da mucosite varia do grau zero ao quatro, conforme apresentado no Quadro 4.3 (WHO, 1979). Essa escala é considerada de fácil aprendizagem, requer relativamente pouco tempo para ser aplicada, não necessita de técnica invasiva para sua implementação e é empregada em um grande número de investigações e serviços de oncologia (QUINN et al., 2007; BRAGA et al., 2008).

B- Dias de mucosite

O tempo de evolução da mucosite bucal foi mensurado em dias. Para tanto, considerou-se o intervalo entre o primeiro dia que surgiram os sinais e sintomas da mucosite, mensurados pela escala da Organização Mundial da Saúde (WHO, 1979), até o dia no qual não apresentou mais estas manifestações.

3.5 Padronização de recursos materiais e humanos empregados

3.5.1 Enxaguatório bucal contendo *Chamomilla recutita*

Os capítulos florais secos da *Chamomilla recutita* empregados neste estudo foram rigorosamente controlados desde o seu plantio até a obtenção do extrato fluido, e caracterização do produto final, conforme já descrito no segundo e terceiro capítulos.

3.5.2 Descrição do protocolo padrão de cuidado bucal

O protocolo padrão de cuidado bucal adotado na unidade de TCTH é iniciado com o ensino do paciente sobre a escovação dos dentes e língua. É preconizada sua realização no mínimo três vezes ao dia e sempre após as refeições. Para a escovação, utiliza-se escova de cerdas extremarias e creme dental não abrasivo. Quando ocorre a impossibilidade de utilização da escova, em decorrência de sangramento gengival ou da mucosa bucal, essa é substituída por gaze. O bochecho com solução de clorexidina 0,12% é utilizado duas vezes ao dia, desde o primeiro dia do condicionamento até que os granulócitos estejam, por três dias, acima de 500 mm^3 . Além disso, o paciente recebe a orientação para remover qualquer fonte de traumas bucais, como, por exemplo, próteses dentárias ou aparelhos ortodônticos.

3.5.3 Construção e validação dos instrumentos de coleta dos dados

Para a coleta dos dados foram elaborados três instrumentos. O primeiro instrumento possui dados de identificação do sujeito, regime de condicionamento e do transplante (APÊNDICE A), o segundo instrumento foi desenvolvido para o registro diário das alterações da cavidade bucal (APÊNDICE B), cujos dados reúnem sinais e sintomas da Escala de Medida da Toxicidade Oral da Organização Mundial da Saúde (WHO, 1979). O terceiro instrumento avalia a percepção do paciente quanto à análise organoléptica (sabor, odor e cor)

do enxaguatório bucal e quanto à presença de náusea, vômito e queimação na boca (APÊNDICE C). Os três instrumentos foram submetidos à validação aparente e de conteúdo, por três juízes, dois enfermeiros e um odontólogo, especialistas em TCTH. Os juízes avaliaram os instrumentos quanto a forma de apresentação e ao conteúdo elaborado e analisaram estes elementos a sua capacidade de atingir os objetivos propostos. Todas as modificações propostas foram acatadas e estavam relacionadas sobre a forma de apresentação dos instrumentos. Foi acrescentada no verso do instrumento de avaliação diária a escala da Organização Mundial da Saúde para avaliação da mucosite bucal.

3.5.4 Treinamento dos enfermeiros avaliadores

O estudo contou com o auxílio de dois enfermeiros convidados para participar da coleta de dados e realizar a avaliação diária da cavidade bucal dos pacientes incluídos no estudo. Assim, depois de esclarecidos quanto aos objetivos do estudo, concordaram em participar e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice D). Em relação à caracterização dos mesmos, estes profissionais possuem experiência em TCTH, sendo que um trabalha há 15 anos com esta clientela e o outro há nove e ambos possuem curso de especialização, um em oncologia e outro na área de terapia intensiva.

Para garantir o rigor e a uniformização na avaliação antes do início do estudo foi realizado treinamento destes enfermeiros. Para tanto, foi conduzido pela pesquisadora responsável um programa de ensino contendo duas etapas. A primeira etapa constou de uma aula expositiva e a segunda de um treinamento prático.

A aula expositiva teve duração de 30 minutos, elaborada no microsoft power point® e versou sobre os conteúdos pertinentes ao tema, conforme descrito abaixo.

- ✓ Regiões anatômicas da cavidade bucal;
- ✓ Mucosite bucal: definição, manifestações e evolução;
- ✓ Patobiologia da mucosite;
- ✓ Escala de classificação da mucosite;
- ✓ Procedimentos usados para avaliação da cavidade bucal.

Para a avaliação do desempenho dos enfermeiros, em relação ao conhecimento acerca da mucosite e do instrumento de avaliação empregou-se um pré-teste, antes da aula. Nele havia 10 sentenças sobre a temática e o espaço para assinalar se cada uma estava correta,

incorreta ou se desconhecia. Após a exposição da aula foi realizado o pós-teste com as mesmas sentenças.

Utilizou-se como critério para prosseguirem para a segunda etapa do treinamento a exigência de uma porcentagem de acerto de, no mínimo, 80% no pós-teste (SILVEIRA, 2008; REIS, 2008). Ambas as enfermeiras atingiram, no pós-teste, 100% de acertos e no pré-teste uma teve 80% e a outra 90%.

Na segunda etapa do programa de ensino, foi entregue aos enfermeiros o protocolo de avaliação (APÊNDICE E) e se realizou o treinamento prático, seguindo os passos definidos abaixo.

- ✓ Foram selecionados casos de pacientes com mucosite bucal em diferentes estágios, bem como com a mucosa bucal íntegra;
 - ✓ Cada enfermeiro avaliou a cavidade bucal desses pacientes separadamente;
 - ✓ Os resultados obtidos por cada enfermeiro foi comparado entre si;
- Esse treinamento foi realizado até a concordância dos achados, tornando-as profissionais aptas para iniciar a coleta de dados.

3.6 Coleta dos dados e análise

3.6.1 Procedimentos de pesquisa

A equipe de pesquisa foi composta pela pesquisadora principal, por duas enfermeiras que realizaram, diariamente, a avaliação da cavidade bucal, pela equipe de intervenção constituída dos profissionais de enfermagem que estavam escalados nos cuidados do paciente no horário do oferecimento do enxaguatório e por uma enfermeira denominada coordenadora da investigação na unidade, essa não foi envolvida na coleta dos dados e na aplicação da intervenção, ficou responsável por verificar a elegibilidade do paciente, seguir a sequência de alocação dos participantes e distribuir os frascos dos enxaguatórios (A, B e C) nas caselas dos pacientes, no posto de enfermagem. O protocolo de pesquisa ocorreu como mostrado abaixo:

- ✓ Após a internação, nas primeiras 24 horas, foram fornecidas informações quanto às características do presente estudo e seus objetivos, e o paciente foi convidado a participar da pesquisa. Obtido o consentimento, solicitou-se a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE F). Atendidos os critérios de inclusão e

exclusão, seguiu-se a lista de randomização e o sujeito foi alocado em um dos quatro grupos do estudo;

- ✓ Em seguida, independente para qual grupo os pacientes foram alocados, eles receberam informações verbais idênticas acerca do protocolo padrão de cuidado bucal instituído na unidade, conforme descrito, anteriormente, no item 3.5.2;

- ✓ Para os pacientes alocados nos grupos A, B e C, o início do bochecho com o enxaguatório contendo a *Chamomilla recutita* foi no primeiro dia de condicionamento e terminou quando ocorreu o restabelecimento da mucosa bucal ou quando a contagem de granulócitos atingiu valores acima de 500 mm³ por três dias consecutivos, naqueles pacientes que não desenvolverem mucosite;

- ✓ O bochecho com a *Chamomilla recutita* foi oferecido duas vezes ao dia, em um copo medidor contendo 10 mL, pelo funcionário da enfermagem que estava escalado para os cuidados do paciente.

- ✓ Os pacientes foram instruídos a bochecharem o enxaguatório por toda a cavidade bucal durante 1 minuto e depois desprezá-lo.

- ✓ A aceitação do bochecho pelo paciente foi registrada em um impresso de controle pelo profissional que ofereceu o enxaguatório (APÊNDICE G).

- ✓ Os pacientes alocados no grupo D receberam somente o protocolo padrão de cuidado bucal;

- ✓ A avaliação da cavidade bucal foi realizada diariamente pelos enfermeiros avaliadores, no período da manhã. O início e o término da avaliação seguiram os mesmos critérios para o oferecimento do enxaguatório;

- ✓ Os dados obtidos foram registrados em dois instrumentos. O instrumento de identificação foi preenchido pela pesquisadora responsável ao longo da internação e o instrumento de avaliação diário da cavidade bucal foi preenchido diariamente pelas enfermeiras avaliadoras;

- ✓ Ao final do estudo foi solicitado aos pacientes que pertenciam aos grupos A, B e C o preenchimento do instrumento de avaliação do enxaguatório bucal utilizado.

3.6.2 Procedimento para análise dos dados

Os dados coletados foram armazenados em planilha eletrônica do aplicativo Microsoft Excel® mediante a construção de um sistema de codificação (codebook). Para

garantir a fidedignidade da digitação, realizou-se a dupla alimentação dos mesmos. Em seguida, essa planilha foi exportada para o programa para microcomputador Statistical Package for Social Science (SPSS), versão 17.0 para Windows. Para análise dos dados empregou-se a estatística descritiva, sendo que para as variáveis quantitativas utilizaram-se as medidas de tendência central e dispersão e para as variáveis qualitativas utilizaram-se frequência absoluta e porcentagem.

3.7 Aspectos éticos

O projeto de pesquisa foi encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa da instituição onde o estudo foi desenvolvido, e foi aprovado (Parecer nº 47/09). O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi apresentado aos sujeitos, esclarecendo os objetivos e finalidades da pesquisa.

4. RESULTADOS

A amostra foi composta por 23 pacientes submetidos ao TCTH que atenderam aos critérios de inclusão no período de janeiro a maio de 2011. Destes, seis pacientes foram alocados para o grupo A e receberam o enxaguatório bucal de *Chamomilla recutita* na dose de 0,5%, seis para o grupo B, cuja dosagem do enxaguatório foi de 1%, no grupo C foram alocados outros seis pacientes que receberam o enxaguatório a 2% e cinco pacientes foram alocados no grupo de cuidados padrão (controle).

Na tabela 4.1 apresentam-se os dados sócio demográficos e clínicos dos sujeitos segundo ao grupo a que pertencem. Em relação ao sexo 10 pacientes eram do sexo feminino e 13 do masculino, quando se observa a distribuição desta variável segundo os grupos de estudo, exceto para o grupo D que foi constituído de 4 (80%) homens, os demais apresentaram uma distribuição igual (50% para cada sexo).

Quanto à idade, a média e o desvio padrão para cada grupo foi de 42,9 (dp 15,8); 36,7 (dp 12,7); 38,7 (dp 14,9) e 40 (dp 15,4) anos respectivamente para os grupos A, B, C e D.

As patologias mais frequentes dos pacientes que compuseram a nossa amostra foi a leucemia mieloide aguda 6 (26,1%) e a anemia aplástica severa 6 (26,1%). Os regimes mais empregados no condicionamento do TCTH foram Bussulfano e Ciclofosfamida 6 (28,6%) e a Fludarabina e o Melfalano 5 (23,8%).

O tipo de doador em todos os grupos do estudo foi na maioria um irmão e a compatibilidade HLA entre doador e paciente foi de 100%. Exceto os grupos B e C que tiveram um caso cada de obtenção das CTH do sangue de cordão umbilical, no restante as células foram obtidas da medula óssea ou do sangue periférico. O tempo transcorrido entre a infusão das CTH e sua enxertia teve pouca variabilidade entre os grupos, sendo 15,5 (dp 3,3) dias para o grupo A, 16 (dp 2,0) dias no grupo B, 15,6 (dp 3,8) dias no grupo C e no grupo D 17 (dp 2,9) dias.

Tabela 4.1 – Caracterização dos pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico (n=23) segundo as variáveis sócio demográficas e clínicas. Ribeirão Preto, 2011

	Dose de <i>Chamomilla recutita</i>			Controle
	Grupo A - 0,5%	Grupo B - 1%	Grupo C - 2%	Grupo D
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Sexo				
Feminino	3 (50)	3 (50)	3 (50)	1 (20)
Masculino	3 (50)	3 (50)	3 (50)	4 (80)
Idade				
Média (dp*)	42,9 (15,8)	36,7 (12,7)	38,7 (14,9)	40 (15,4)
Mediana	41,1	34,1	45,3	41,1
Variação	20-61	24-58	22-51	20-57
Patologia				
Anemia Aplástica Severa	1 (16,7)	2 (33,3)	1 (16,7)	2 (40)
Leucemia Mielóide Aguda	2 (33,3)	1 (16,7)	2 (33,3)	1 (20)
Leucemia Linfocítica Aguda	1 (16,7)	2 (33,3)	0	0
Leucemia Mielóide Crônica	1 (16,7)	0	1 (16,7)	0
Leucemia Linfocítica crônica	1 (16,7)	1 (16,7)	1 (16,7)	0
Linfoma de não Hodgkin	0	0	1 (16,7)	1 (20)
Mielofibroma	0	0	0	1 (20)
Regime Condicionamento **				
BU CY	3 (60)	2 (33,3)	1 (16,7)	0
FLU-BU	1 (20)	0	1 (16,7)	1 (20)
FLU-MEL	1 (20)	1 (16,7)	1 (16,7)	2 (40)
FLU-CY	0	1 (16,7)	1 (16,7)	2 (40)
VP-TBI	0	1 (16,7)	0	0
FLU-CY-TBI	0	1 (16,7)	2 (33,3)	0
Doador				
Irmão	6 (100)	5 (83,3)	5 (83,3)	5 (100)
Não aparentado	0	1 (16,7)	1 (16,7)	0
HLA				
Idêntico	6 (100)	6 (100)	6 (100)	5 (100)
Fonte das CTH***				
Medula óssea	3 (50)	2 (33,3)	3 (50)	3 (60)
Sangue periférico	3 (50)	3 (50)	2 (33,3)	2 (40)
Sangue de cordão umbilical	0	1 (16,7)	1 (16,7)	0
Tempo Enxertia (dias)				
Média (DP)	15,5 (3,3)	16 (2,0)	15,6 (3,8)	17 (2,9)
Mediana	14,4	15	10-20	17
Variação	12-21	14-19		14-20

* dp: desvio padrão. ** BU CY: Bussulfano e Ciclofosfamida; FLU BU: Fludarabina e Bussulfano, FLU-MEL: Fludarabina e Melfalano; FLU-CY: Fludarabina e Ciclofosfamida VP-TBI: Vepeside e Irradiação Corporal Total; FLU CY TBI: Fludarabina, Ciclofosfamida e Irradiação Corporal Total. *** Células-tronco hematopoéticas

Observa-se na Tabela 4.2 que 5 (83,3%) pacientes do grupo B que receberam o enxaguatório com *Chamomilla recutita*, na dose de 1%, não apresentaram manifestações da mucosite bucal, enquanto, 4 (80%) pacientes do grupo D (controle) apresentaram manifestações da mucosite bucal. Destaca-se também que no grupo C 3 (50%) pacientes não manifestaram a mucosite. Quanto à intensidade, nenhum grupo apresentou o grau máximo da Escala de Medida da Toxicidade Oral da Organização Mundial da Saúde (grau IV). Contudo, 66,6% dos pacientes do grupo A, 16,7% do B, 50% do C e 60% do D apresentaram mucosite graus II e III. No que se refere à história prévia de mucosite exceto para o grupo B em que 3 (50%) dos pacientes já tiveram mucosite em tratamentos prévios, porém, a maioria dos pacientes não apresentaram esta manifestação.

Tabela 4.2 – Distribuição dos pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico (n=23) segundo a incidência, intensidade e história prévia de mucosite. Ribeirão Preto, 2011

	Dose de <i>Chamomilla recutita</i>			Controle
	Grupo A 0,5% n (%)	Grupo B 1% n (%)	Grupo C 2% n (%)	Grupo D n (%)
Incidência de mucosite				
Sim	5 (83,3)	1 (16,7)	3 (50)	4 (80)
Não	1 (16,7)	5 (83,3)	3 (50)	1 (20)
Intensidade máxima da mucosite				
Grau 0	1 (16,7)	5 (83,3)	3 (50%)	1 (20)
Grau I	1 (16,7)	0	0	1 (20)
Grau II	2 (33,3)	0	2 (33,3)	2 (40)
Grau III	2 (33,3)	1 (16,7)	1 (16,7)	1 (20)
História prévia de mucosite				
Sim	0	3 (50)	1 (16,7)	1 (20)
Não	6 (100)	3 (50)	5 (83,3)	4 (80)

A Tabela 4.3 apresenta a distribuição dos pacientes segundo os dias de mucosite, uso de nutrição parenteral total e de medicamentos analgésicos. O grupo B não foi apresentado nesta tabela, pois somente um paciente desenvolveu mucosite, com duração de três dias e não foi utilizada nutrição parenteral total e nem analgesia.

De acordo com os dados apresentados percebe-se uma pequena variabilidade entre os valores obtidos entre os grupos A, C e D. O mesmo pode ser observado para o uso de nutrição parenteral total, porém, o número de dias de uso de analgésico foi discretamente maior para o grupo C (2%), que utilizou a Morfina endovenosa em média por 2,67 (dp 2,5) dias quando comparado aos demais grupos.

Tabela 4.3 - Distribuição dos pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico que manifestaram a mucosite bucal (n=13) segundo os dias de mucosite, uso de nutrição parenteral total e de medicamentos analgésicos. Ribeirão Preto, 2011

	Dose de Chamomilla recutita		Controle
	Grupo A - 0,5%	Grupo C - 2%	Grupo D
	n (%)	n (%)	n (%)
Dias de mucosite			
Média (dp)	7,6 (2,16)	8,33 (2,6)	7,75 (2,0)
Variação	3-14	4-13	3-12
Dias de uso de NPT*			
Média (dp)	1,20 (0,9)	1,67 (1,5)	1 (2,0)
Variação	0-5	0-3	0-4
Dias de uso de analgesia			
Média (dp)	1,4 (1,5)	2,67 (2,5)	0,5 (1,0)
Variação	0-4	0-5	0-2

* NPT: nutrição parenteral total

Os pacientes realizaram a avaliação organoléptica do enxaguatório bucal de *Chamomilla recutita* quanto ao seu sabor, refrescância, aroma e cor. Também relataram a ocorrência ou não de náusea, vômito e queimação na boca durante a realização do bochecho. Tais dados estão apresentados na Tabela 4.4. Destaca-se que dois pacientes não preencheram o instrumento de avaliação por terem evoluído para óbito.

Tabela 4.4 – Distribuição dos pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico que utilizaram o enxaguatório bucal (n=16) segundo as respostas referentes às características organolépticas e manifestações. Ribeirão Preto, 2011

	Dose de <i>Chamomilla recutita</i>		
	Grupo A - 0,5%	Grupo B - 1%	Grupo C - 2%
	n (%)	n (%)	n (%)
Sabor			
Muito agradável	3(50)	0	0
Agradável	2(33,3)	2 (50)	5 (83,3)
Nem agradável nem desagradável	1 (16,7)	2 (50)	1 (16,7)
Desagradável	0	0	0
Muito desagradável	0	0	0
Refrescância			
Muito agradável	1 (16,7)	0	2 (33,3)
Agradável	5 (83,3)	2 (50)	3 (50)
Nem agradável nem desagradável	0	2 (50)	1 (16,7)
Desagradável	0	0	0
Muito desagradável	0	0	0
Aroma			
Muito agradável	2 (33,3)	0	0
Agradável	5 (50)	4 (100)	5 (83,3)
Nem agradável nem desagradável	0	0	1 (16,7)
Desagradável	0	0	0
Muito desagradável	1 (16,7)	0	0
Cor			
Gostei muito	2 (33,3)	1 (25)	2 (33,3)
Gostei	4 (66,7)	3 (75)	3 (50)
Não gostei nem desgostei	0	0	1 (16,7)
Desgostei	0	0	0
Desgostei muito	0	0	0
Náusea			
Nunca	6 (100)	3 (75)	5 (83,3)
Raramente	0	1 (25)	1 (16,7)
Pouco frequente	0	0	0
Frequentemente	0	0	0
Muito frequentemente			
Vômito			
Nunca	6 (100)	4 (100)	6 (100)
Raramente	0	0	0
Pouco frequente	0	0	0
Frequentemente	0	0	0
Muito frequentemente			
Queimação na cavidade bucal			
Nunca	6 (100)	4 (100)	6 (100)
Raramente	0	0	0
Pouco frequente	0	0	0
Frequentemente	0	0	0
Muito frequentemente			

Em relação ao sabor, aroma e cor a maioria dos pacientes os classificou como sendo muito agradável ou agradável, independentemente do grupo a que pertenciam. Em relação a refrescância, exceto o grupo B, em que 2 (50%) pacientes classificaram como agradável e 2 (50%) pacientes como sendo nem agradável nem desagradável, a maioria dos pacientes dos outros dois grupos classificaram-na como muito agradável ou agradável

Optou-se em fazer a análise organoléptica e da ocorrência de náusea, vômito e queimação na boca segundo os grupos que utilizaram o enxaguatório, uma vez que a quantidade do extrato fluido da *Chamomilla recutita* incorporada à formulação variou de acordo com as dosagens do estudo, assim, o sabor e o aroma podem ter intensidades diferentes entre os grupos, o que poderia influenciar nos resultados caso tivéssemos procedido a análise em conjunto.

A náusea foi a única manifestação relatada pelos pacientes durante a realização do bochecho, sendo registrada por 1 (25%) paciente do grupo B e 1 (16,7%) do grupo C. Ambos relataram a frequência como sendo rara durante o uso do enxaguatório.

Por fim, não se identificou nenhum efeito adverso relacionado ao uso tópico do enxaguatório contendo *Chamomilla recutita* pela equipe de saúde, exceto os dois casos de náuseas mencionados anteriormente.

5. DISCUSSÃO

Quanto à distribuição das características sócio demográficas e clínicas dos 23 pacientes que participaram deste estudo, notou-se uma distribuição semelhante entre os grupos, percebendo uma maior diversidade quanto à patologia de base e regime de condicionamento. Entretanto, ao considerarmos a amostra global, houve um predomínio da leucemia mielóide aguda em 6 (26%) pacientes e da anemia aplástica severa também em 6 (26%) pacientes e do regime de condicionamento Bussulfano e Ciclofosfamida. Dados semelhantes ao da amostra deste estudo foi encontrado por Ohbayashi et al. (2008).

O TCTH é indicado como alternativa de cura para os portadores de neoplasias hematológicas malignas e não malignas, doenças autoimunes e genéticas. Mas, o TCTH é considerado um procedimento de risco para o paciente devido às diversas complicações que podem surgir (CRADDOCK, 2008). A mucosite bucal é uma complicação que frequentemente se manifesta nesta clientela e é considerado um problema grave em decorrência das altas doses de quimioterapia e/ou radioterapia empregados no regime de condicionamento do TCTH (BONASSA, 2005; VAGLIANO et al., 2011). Assim, dentre os pacientes que estão em alto risco para desenvolver mucosite estão os submetidos ao TCTH alogênico (SONIS, 2009). Assim, destaca-se que todos os pacientes incluídos neste estudo foram submetidos a este tipo de transplante.

A melhor compreensão da fisiopatologia da mucosite bucal nos últimos 13 anos (SONIS, 1998; SONIS et al., 2004; SONIS, 2004; SONIS, 2007) permitiu que os pesquisadores investissem em novas abordagens terapêuticas, como a Palifermina e a N-Acetylcysteine, bem como repensassem nas abordagens já existentes (SONIS, 2007). Todavia, o tratamento instituído tem sido predominantemente sintomático, tendo em vista o alto custo destas terapias. O que difere do presente estudo, que tem como proposta uma intervenção para prevenção e redução da intensidade da mucosite considerada de baixo custo.

A última atualização das diretrizes clínicas para o manejo da mucosite realizada pela Multinational Association of Supportive Care in Cancer e International Society for Oral Oncology (MASCC/ISOO) passaram a recomendar para pacientes submetidos ao TCTH, o medicamento palifermina, um tipo de fator de crescimento, além de manter os cuidados bucais básicos (KEEFE et al., 2007). Assim, as demais intervenções precisam de novos estudos com melhor qualidade metodológica e/ou número maior de participantes para poder

ser incorporadas como sendo recomendadas, caso os resultados demonstrem evidências, como é o caso da *Chamomilla recutita*.

Os resultados obtidos neste estudo quanto à incidência de mucosite mostraram que 16,7% dos pacientes do grupo B (dose de 1%) apresentaram mucosite, no grupo C (dose de 2%) foram 50% e mais de 80% dos pacientes dos grupos A (dose de 0,5%) e D (controle) desenvolveram mucosite.

Estudo multicêntrico que teve como um dos seus objetivos identificar a incidência da mucosite no transplante de células-tronco hematopoéticas evidenciou que dos 1315 pacientes que participaram da investigação, oriundos de 19 centros, 71,4% apresentaram mucosite (VAGLIANO et al., 2011). A incidência de mucosite identificada em outro estudo conduzido com 96 pacientes que receberam regime de condicionamento mieloablativo para o TCTH foi de 90,2% (OHBAYASHI et al., 2008).

Estudo retrospectivo avaliou o prontuário de 56 pacientes submetidos ao TCTH no período de 1993 a 2000 e identificou uma incidência de 83,9% pacientes que apresentaram mucosite bucal (SILVA; BUSSOLOTI-FILHO, 2007). Desta maneira, percebe-se que os resultados obtidos nestas três investigações são semelhantes aos identificados nos grupos A e D do nosso estudo.

Cabe destacar, conforme já mencionado no capítulo III, que o grupo A recebeu uma formulação contendo uma subdose de apigenina 7-glicosídeo (0,005 mg/100 mg), ou seja, o seu teor estava menor que o mínimo preconizado pela ANVISA, que é de 0,009 mg/100 mg. Assim, percebem-se resultados praticamente semelhantes entre o grupo A (0,05%) e D (controle) no que se refere à incidência de mucosite, reforçando a necessidade salientada nas instruções operacionais para a condução de ensaios clínicos com fitoterápicos (BRASIL, 2008b) quanto à realização de um estudo clínico fase II prévio ao início da fase III, uma vez que em alguns estudos conduzidos com fitoterápicos que não obtiveram resultados significantes estavam relacionados à aplicação de uma subdose.

Desta maneira, os resultados deste estudo sugerem que o emprego do enxaguatório contendo extrato fluido da *Chamomilla recutita* a 1 e 2% (padronizados pela apigenina 7-glicosídeo) podem reduzir a incidência de mucosite, apontando uma melhor desempenho para a dose de 1%.

Assim, tal achado confirma a dose identificada na literatura para o emprego do extrato fluído da *Chamomilla recutita* em formulações para uso tópico, que foi em torno de 1%, para as alterações inflamatórias (BLUMENTHAL, 1998; WHO, 1999; FRANKE; SCHILCHER, 2005).

Na revisão integrativa da literatura descrita no primeiro capítulo desta tese, acerca da ação anti-inflamatória da *Chamomilla recutita*, foi identificado cinco estudos que a utilizaram para o manejo da mucosite, sendo que três deles empregaram desenho de pesquisa experimental. Vale ressaltar que em nenhum destes estudos a amostra foi composta por indivíduos submetidos ao TCTH. A primeira investigação, um estudo quase experimental, foi publicada no início da década de 90 do século passado e identificou que a solução a base de *Chamomilla recutita* possui uma provável efetividade na prevenção da mucosite induzida pela quimioterapia antineoplásica. Neste estudo, uma amostra de 66 pacientes (20 submetidos à radiação e 46 a quimioterapia) receberam o bochecho de forma profilática. Dos 46 pacientes submetidos à quimioterapia, 36 permaneceram livres de mucosite e dos 20 pacientes tratados com radioterapia, somente um desenvolveu mucosite grau III (após irradiação de 5800 cGy), 13 desenvolveram grau II (4000 a 5000 cGy) e seis grau I (CARL; EMRICH, 1991). O segundo estudo, um ensaio clínico controlado randomizado, também foi realizado na mesma década que o anterior, e os seus resultados indicaram ausência de evidência para a prevenção da mucosite induzida pelo 5-fluoracil (FIDLER et al., 1996). O terceiro e último estudo foi conduzido em 2009 e utilizou como método o ensaio clínico controlado randomizado. Seus resultados evidenciaram a efetividade da *Chamomilla recutita* na prevenção da mucosite em pacientes submetidos a quimioterapia para o tratamento de doenças oncológicas (SHABANLOEI et al.2009).

Sendo assim, dois estudos (CARL; EMRICH, 1991; SHABANLOEI et al.2009) confirmam os achados encontrados na presente investigação quanto ao emprego da *Chamomilla* para prevenção da mucosite bucal. Também como já mencionado nenhum estudo apresentou a dosagem empregada ou as análises físico-químicas ou microbiológicas da solução empregada, fato este desejável na condução de estudos clínicos experimentais e que foi realizado neste estudo desde a obtenção da droga vegetal até o preparo do enxaguatório.

Tendo em vista que a mucosite bucal pode apresentar importantes efeitos clínicos e psicológicos, a sua prevenção pode contribuir para um melhor bem estar do paciente e reduzir as complicações clínicas durante o período de internação. Os efeitos clínicos mais frequentes apresentadas são a dor na cavidade bucal, dificuldade de deglutição, desnutrição devido à baixa ingesta oral e maior suscetibilidade a infecção, principalmente nos pacientes neutropênicos. Tais manifestações levam o paciente a experimentar desconforto físico e emocional influenciando diretamente na qualidade de vida deles (SOLER, 2002; BORBASI et al., 2002 VIGORITO; CORRÊA, 2009).

Quanto à intensidade desta manifestação, os sujeitos que desenvolveram ulcerações foram aqueles que apresentaram uma intensidade avaliada pela Escala de Medida da Toxicidade Oral da Organização Mundial da Saúde igual ou superior a 2. Desta maneira, 66,6% pacientes do grupo A, 16,7% do B, 50% do C e 60% do grupo D apresentaram mucosite graus II e III.

Nos pacientes destinados aos grupos A (subdose) e D (controle) a incidência da intensidade da mucosite está acima de 50%. No entanto, nos pacientes destinados aos grupos 1% e 2% a incidência da intensidade da mucosite está abaixo (grupo 1%) ou igual a 50% (grupo 2%).

Estudo multicêntrico avaliou o emprego da Palifermina na redução da incidência e intensidade da mucosite bucal. No grupo experimental 30 pacientes submetidos ao TCTH com doador não relacionado receberam palifermina e para comparação foi utilizado um grupo controle histórico constituído de 30 pacientes submetidos a quimioterapia mieloablativa. Os resultados obtidos identificaram que a incidência de mucosite bucal graus II a IV, graduada pela escala Organização Mundial da Saúde, foi de 60% para o grupo que recebeu a palifermina e 86% para o grupo controle ($P=0,04$) (LANGNER et al., 2008).

Quanto à história prévia de mucosite observou-se uma distribuição homogeneia entre os pacientes que compuseram os grupos A, C e D deste estudo, sendo que a maioria não a tinha manifestado anteriormente. Já, 3 (50%) pacientes que compuseram o grupo B, tiveram histórico de mucosite em ciclos de quimioterapia anteriores. Segundo Sonis (2009), pacientes que já desenvolveram mucosite decorrente do tratamento quimioterápico e/ou radioterápico possuem risco aumentado de apresentá-la nos ciclos subsequentes. Contudo, neste estudo observou-se que a incidência de mucosite no grupo B foi a menor apesar da história prévia de mucosite citada.

Em relação aos dias de uso de medicamento analgésico pelos pacientes para o controle da dor decorrente da mucosite bucal, observou-se que de maneira geral os resultados foram semelhantes entre os grupos e considerados baixos. Destaca-se que o grupo C foi o que teve a maior média de dias de uso (2,65; dp 2,5) e o grupo controle a menor (0,5; dp 1,0). Em um estudo que testou diferentes doses de Repifermim para o tratamento da mucosite, no que concerne ao uso de medicamentos narcóticos pelos grupos observou-se que foram necessários em média 5,4 e 4,4 dias de uso deste tipo de medicamento para os grupos de intervenção e 3,9 dias para o grupo controle.

Ao analisar a percepção do paciente quanto às características organolépticas do enxaguatório de *Chamomilla recutita* empregada neste estudo, percebe-se uma boa avaliação

realizada pela maioria deles quanto ao sabor, intensidade da refrescância proporcionada pela formulação, aroma e aspecto da cor. Assim, considerou-se o sabor aceitável e agradável para o paciente e com uma boa apresentação, aspectos estes desejáveis na formulação de um enxaguatório bucal (CORDEIRO, 2005; LEITE, 2009). Sabe-se que tais aspectos são aspectos imprescindíveis para uma melhor aceitação do enxaguatório pelos pacientes.

Quanto aos efeitos adversos, a náusea foi o único relatado por dois pacientes que avaliaram a sua frequência como sendo rara. Nenhum outro evento foi registrado pela equipe de saúde mostrando ser seguro o emprego da formulação preparada para este estudo, independente da dosagem de *Chamomilla recutita* utilizada. Levando em consideração que os medicamentos quimioterápicos antineoplásicos administrados nos regimes de condicionamento do TCTH possuem alto potencial emetogênico, considera-se satisfatório o resultado obtido para as náuseas, uma vez que apenas dois pacientes a manifestaram quando utilizaram o enxaguatório e avalia-se como excelente o fato de nenhum paciente ter apresentado vômitos, tendo em vista tais aspectos. Outros dois estudos que também utilizaram formulações orais para o manejo da mucosite contendo *Chamomilla recutita* encontraram resultados semelhantes ao nosso quanto a aceitação e efeitos adversos, uma vez que as formulações foram bem toleradas pelo paciente e não foi identificado nenhum efeito adverso associado ao seu emprego (CARL; EMRICH, 1991; FOLDER et al. 1996).

6. CONCLUSÕES

Ao comparar a incidência, intensidade e os dias de mucosite bucal dos pacientes submetidos ao TCTH alogênico segundo as doses (0,5; 1 ou 2%) de *Chamomilla recutita* em enxaguatório bucal e o cuidado usual empregado na unidade identificou-se uma provável ação do enxaguatório na redução da incidência da mucosite na dose de 1%, bem como uma menor intensidade de mucosite graus II-III nos grupos que receberam as formulações de 1 e 2%. Quanto aos dias de duração da mucosite identificou-se uma pequena variabilidade entre os valores.

O emprego do enxaguatório bucal contendo extrato fluido da *Chamomilla recutita* nas dosagens de 0,5; 1 e 2% demonstrou ser bem tolerado pelos pacientes e seguro, uma vez que nenhum efeito adverso moderado ou severo foi identificado.

Contudo, para confirmar o efeito do enxaguatório na prevenção da mucosite bucal, bem como na redução da intensidade faz-se necessário ampliar a amostra deste estudo empregando o método aqui apresentado.

Aponta-se como uma provável limitação deste estudo o fato dos pacientes do grupo controle não terem sido cegados para a intervenção. Assim, sugere-se para o desenvolvimento de novos estudos a elaboração de um enxaguatório sem os princípios ativos da *Chamomilla recutita* para serem administrado ao grupo controle.

REFERÊNCIAS

ANDERS, J. C. **O transplante de medula óssea e suas repercussões na qualidade de vida de crianças e adolescentes que o vivenciaram.** 2004. 203 f. Tese (Doutorado) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2004.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS. **Registro Brasileiro de Transplantes**, ano XVI, n. 4, 2010. Disponível em <http://www.abto.org.br/profissionais/rbt/anoXII_n3/RBT%20Completo.pdf> Acesso em: 08 março, 2011.

BELTRÃO, A. C. S.; TAVARES, G. F.; SOARES, J. S. Clínica e epidemiologia de pacientes submetidos ao transplante de medula óssea. **Revista Paranaense de Medicina**, v. 20, n. 3, p. 27-31, 2006.

BLIJLEVEN, N. M. A.; DONNELLY, J. P.; DEPAUW, B. E. Inflammatory response to mucosal barrier injury after myeloablative therapy in allogeneic stem cell transplant recipients. **Bone Marrow Transplantation**, v. 36, n. 8, p. 703-707, 2005.

BLUMENTHAL, M. **The complete German commission E monographs: therapeutic guide to herbal medicines.** Boston, EUA: American Botanical Council. 1998. 685p.

BONASSA, E. M. A. Transplante de Medula Óssea e de Células-Tronco Hematopoéticas. In: BONASSA, E. M. A.; SANTANA, T. R. S. **Enfermagem em terapêutica oncológica.** 3^a ed. São Paulo: Atheneu, 2005, cap. 17, p. 241-268.

BORBASI, S. et al. More than a sore mouth: patients' experience of oral mucositis. **Oncology Nursing Forum**, v. 29, n. 7, p. 1051-7, 2002.

BRAGA, F. T. M. M. et al. Escalas empregadas para a avaliação da mucosite em estudos clínicos. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, n. 30, suplemento 3, p. 87-88, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa n. 5, 11 de dezembro de 2008. **Determina a publicação da Lista de Medicamentos Fitoterápicos de Registro Simplificado.** Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, dezembro, 2008a.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Instruções operacionais:** informações necessárias para a condução de ensaios clínicos com fitoterápicos/ Ministério da Saúde, Organização Mundial da Saúde – Brasília: Ministério da Saúde, 2008b.

CARL, W.; EMRICH, L. S. Management of oral mucositis during local radiation and systemic chemotherapy: a study of 98 patients. **The Journal of Prosthetic Dentistry**, v. 66, n. 3, p.361-369, 1991.

CARVALHO, J. C. T. **Fitoterápicos anti-inflamatório:** aspectos químicos, farmacológicos e aplicações terapêuticas. Ribeirão Preto: Tecmedd, 2004, 480 p.

CENTER FOR INTERNATIONAL BLOOD AND MARROW TRANSPLANT RESERCH (CIBMTR). Disponível em <<http://www.cibmtr.org>> Acesso em 08 de março, 2011.

CORCORAN-BUCHSEL, P; KELLEHER, J. Bone marrow transplantation. **The Nursing Clinics of North America**, v. 24, n. 4, p. 907-38, 1989.

CORDEIRO, C. H. G. **Atividade biológica de gel dentifrício e enxaguatório bucal contendo extratos vegetais.** 2005. 98f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2005.

COVAS, D. T. Biologia das células-tronco adultas. In: VOLTARELLI, J. C.; PASQUINI, R.; ORTEGA, E. T. T. **Transplante de células-tronco hematopoéticas.** São Paulo: Editora Atheneu, 2009, cap. 2 , p. 43-55.

CRADDOCK, C. F. Full-intensity and reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation in AML. **Bone Marrow Transplantation**, v. 41, n. 2, p. 1-9, 2008.

EILERS, J.; MILLION, R. Prevention and management of oral mucositis in patients with cancer. **Seminars Oncology Nursing**, v. 23, n. 3, p. 201-12, 2007

FANNING, S. R. et al. Severe mucositis is associated with reduced survival after autologous stem cell transplantation for lymphoid malignancies. **British Journal Haematology**, v. 3, n. 135, p. 374-81, 2006.

FERREIRA, P. **Prevenção e tratamento da mucosite em pacientes submetidos ao transplante de medula óssea:** revisão sistemática e metanálise. 2007. 78 f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2007.

FIDLER, P. et al. Prospective evaluation of a chamomile mouthwash for prevention of 5-FU-induced oral mucositis. **Cancer**, v. 77, n. 3, p. 522-525, 1996.

FRANKE, R.; SCHILCHER, H. **Chamomile**: industrial profiles. Medicinal and aromatic plants – industrial profiles, New York: Taylor and Francis group, 2005. 289p.

KEEFE, D. M. et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucosites. **Cancer**, v. 109, n. 5, p. 820-831, 2007.

LACERDA, M. R.; LIMA, J. B. G. L.; BARBOSA, R. Prática de enfermagem em transplante de células tronco hematopoéticas. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, v. 9, n. 1, p. 242-50, 2007.

LANGNER, S. et al. Palifermin reduces incidence and severity of oral mucositis in allogeneic stem-cell transplant recipients. **Bone Marrow Transplantation**, v. 42, n.4, p. 275-279, 2008.

LAPA, A. J. et al. Farmacologia e toxicologia de produtos naturais. In: SIMÕES, C. M. O et al. **Farmacognosia**: da planta ao medicamento. 6^a ed, Porto Alegre: Editora da UFRGS. 2007, p.247-262.

LEITE, M. F. **Desenvolvimento e caracterização de microemulsões contendo extrato e óleo essencial de *Baccharis dracunculifolia* para enxaguatório bucal**. 2009. 137f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2009,

LOGAN, R. M. et al. Nuclear factor kB (NF-kB) and Cyclooxygenase-2 (COX-2) expression. In the oral mucosa following câncer chemotherapy. **Oral Oncology**, v. 43, n. 4, p. 395-401, 2007.

LOUSANA, G. ACCETTURI, C. História da pesquisa clínica. In: LOUSANA, G. **Pesquisa Clínica no Brasil**. 1^a ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2002, Cap. 1, p. 1-18.

NELSON, J. L. et al. Pre-existing auto-immune disease in patients with long term survival after allogeneic marrow transplantation. **The Journal of Rheumatology**, v. 24, suppl. 48, p. 23-9, 1997.

OHBAYASHI, Y. et al. Multivariate analysis of factors influencing oral mucositis in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Annals of Hematology**, v. 87, n. 10, p. 837-845, 2008.

ORTEGA, E. T. T. Histórico. In: Ortega, E. T. T. Et al. **Compêndio de enfermagem em transplante de células tronco hematopoéticas**. 1^a ed. Paraná: Editora Maio, 2004, Cap. 1, p. 23-30.

ORTEGA, E. T. T.; STELMATCHUK, A.M.; CRISTOFF, C. Assistência de enfermagem no transplante de células-tronco hematopoéticas. In: VOLTARELLI, J. C.; PASQUINI, R.; ORTEGA, E. T.T. **Transplante de células-tronco hematopoéticas**. São Paulo: Editora Atheneu, 2009, cap. 37, p. 1031-1098.

PASQUINI, R. Fundamentos e biologia do transplante de células hematopoéticas. In: ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. **Hematologia: fundamentos e prática**. São Paulo: Atheneu, 2004. Cap. 81, p. 913-48.

POTTING, C. M. J. et al. The effectiveness of commonly used mouthwashes for the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis: a systematic review. **European Journal Cancer Care**, v. 15, p. 431-9, 2006.

QUINN, B. et al. Ensuring accurate oral mucositis assessment in the European group for blood and marrow transplantation prospective oral mucositis audit. **European Journal Oncology Nursing**, v. 11, p. 510-518, 2007.

QUINN, B. et al. Guidelines for assessment of oral mucositis in adult chemotherapy, radiotherapy and haematopoietic stem cell transplant patients. **European Journal of Cancer**, v. 44, p. 61-72, 2008.

RABER-DURLACHER, J. E.; ELAD, S.; BARASCH, A. Oral mucositis. **Oral Oncology**, v. 46, n. 6, p. 452-456, 2010.

REIS, P. E. D. **Uso tópico terapêutico da *Chamomilla recutita* em flebites decorrentes de terapia intravenosa periférica**. 2008. 229f. Tese (Doutorado) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.

RUBENSTEIN, E. B. et al. Clinical practice guidelines for prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. **Cancer**, v. 100, n. 9, p. 2026-46, 2004.

RUESCHER, T. J. et al. The impact of mucositis on a α hemolytic streptococcal infection in patients undergoing autologous bone marrow transplantation for hematologic malignancies. **Cancer**, v. 82, p. 2275-81, 1998.

SCHMIT-POKORNY, K. Expanding indications for stem cell transplantation. **Seminars in Oncology Nursing**, v. 25, n. 2, p. 105-114, 2009.

SHABANLOEI, R. et al. Allopurinol, chamomile and normal saline mouthwashes for the prevention of chemotherapy-induced stomatitis. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v. 1 n. 3, p. 1537-1542, 2009.

SHEA, T. C. et al. An expanded phase I/II trial of cyclophosphamide, etoposide, and carboplatin plus total body irradiation with autologous marrow or stem cell support for patients with hematologic malignancies. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 9, p. 443-52, 2003.

SILVA, L., BUSSOLOTI FILHO, I. Avaliação dos fatores de risco para mucosite oral em um grupo de pacientes sob terapia de transplante de medula. **Acta ORL**, v. 25, p. 104-11, 2007.

SILVEIRA, R. C. C. P. **Filme transparente de poliuretano: evidências para a sua utilização no curativo de cateter venoso central de longa permanência**. 2008. 158f. Tese (Doutorado) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDULA OSSEA. **Centros de TMO**. Disponível em< <http://www.sbtmo.org.br/tmo.html>> Acesso em: 19 de janeiro, 2011.

SOLER, V. M. **A mucosite na pessoa submetida ao TMO, à luz da teoria da comunicação de Morris**. 2002. 179 f. Dissertação (Mestrado) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2002.

SONIS, S. T. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy induced stomatotoxicity. **Oral Oncology**, v. 34, n. 1, p.39–43, 1998.

SONIS, T. S. et al. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. **Journal of Clinical Oncology**, v. 19, n. 8, p. 2201-5, 2001.

SONIS, S. T. The pathobiology of mucositis. **Nature Reviews**, v. 4, n. 4, p. 277-84, 2004.

SONIS, T. S. et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury. **Cancer**, v. 100, n. 9, p. 1995-2017, 2004.

SONIS, T. S. Pathobiology of oral mucositis : novel insights and opportunities. **Supportive Oncology**, v. 5, n. 9, p. 3-11, 2007.

SONIS, T. S. Mucoitis : the impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. **Oral Oncology**, v. 45, n.11, p. 1015-1020, 2009.

SOUZA, C. A. O Transplante de Medula Óssea: uma arma terapêutica poderosa e pouco acessível à comunidade brasileira. **Prática. Hospitalar**, v. 7, n. 37, p. 93-5, 2005.

SOUZA, C. A.; MARQUES-JUNIOR, J. F. C; BOUZAS, L. F. S. Fontes, mobilização e coleta de células-tronco hematopoéticas para transplante. In: VOLTARELLI, J. C.; PASQUINI, R.; ORTEGA, E. T. T. **Transplante de células-tronco hematopoéticas**. São Paulo: Editora Atheneu, 2009, cap. 26 , p. 565-588.

SOUZA, R. F. O que é um estudo clinico randomizado? **Medicina**, v. 42, n. 1, p. 3-8, 2009.

STIFF, P. Mucositis associated with stem cell transplantation : current status and innovative approaches to management. **Bone Marrow Transplantation**, v. 27 (suppl.2), p 3-11, 2001.

STONE, R.; FLIEDNER, M. C.; SMIET, A. C. M. Management of oral mucositis in patients with cancer. **European Journal Oncology Nursing**, v. 9, p. 524-532, 2005.

STONE, R. et al. Management of oral mucositis at european transplantation centres. **European Journal Oncology Nursing**, v. 11, p. 53-9, 2007.

TESKE, M., TRENTINI, A. M. M. **Herbarium compêndio de fitoterapia**. Curitiba, 2001, 4ª Edição revisada, Editado e publicado por Herbarium laboratório botânico, 317p.

VAGLIANO, L. et al. Incidence and severety of oral mucositis in patients undergoing haematopoietic SCT (HSCT) – results of a multicentre study. **Bone Marrow Transplantation**, v. 46, n.5, p. 727-732, 2011.

VERA-LLONCH, M. et al. Oral Mucositis and outcomes of allogeneic hamatopoietic stem-cell transplantation in patients with hematologic malignancies. **Supportive Care in Cancer**, v. 15, p. 491-6, 2007.

VIGORETO, A. C.; CORRÊA, M. E. P. Mucosite. In: VOLTARELLI, J. C.; PASQUINI, R.; ORTEGA, E. T.T. **Transplante de células-tronco hematopoéticas**. São Paulo: Editora Atheneu, 2009, cap. 31.12 , p. 816-823.

WARDLEY, A. M. et al. Prospective evaluation of oral mucositis in patients receiving myeloablative regimens and haemopoietic progenitor rescue. **British Journal of Haematology**, v. 110, p. 292-9, 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO handbook for reporting results of cancer treatment**. Geneva, World Health Organization, 1979, 49p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO Monographs on selected medicinal plants**, v. 1. Geneva: World Health Organization, 1999, 289p.

ZAGO, M. A. Terapia com células-tronco: fundamentos, oportunidades e obstáculos. **Hipertensão**, v. 8, n. 4, p. 145-50, 2005.

Instrumento de avaliação da cavidade bucal																																
Paciente número:		Nome:		Registro:																												
Mês:	Dia do mês	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
Tipo de alimentação consumida nas últimas 24 h																																
Sólidos																																
Somente líquidos																																
Nenhuma aceitação via oral																																
Sangramento na lesão																																
Presente																																
Ausente																																
Lesão*																																
Lábio inferior																																
Lábio superior																																
Rima labial direita																																
Rima labial esquerda																																
Mucosa jugal direita																																
Mucosa jugal esquerda																																
Face dorsal da língua																																
Face ventral da língua																																
Face lateral direita da língua																																
Face lateral esquerda da língua																																
Assoalho da cavidade bucal																																
Palato duro																																
Palato mole																																
Eritema**																																
Lábio inferior																																
Lábio superior																																
Rima labial direita																																
Rima labial esquerda																																
Mucosa jugal direita																																
Mucosa jugal esquerda																																
Face dorsal da língua																																
Face ventral da língua																																
Face lateral direita da língua																																
Face lateral esquerdo da língua																																
Assoalho da cavidade bucal																																
Palato duro																																
Palato mole																																
Dor																																
Escala visual analógica (0-10)																																
Classificação WHO																																
Pontuação																																
Higienização da cavidade bucal																																
Adequada																																
Inadequada																																

* Preencher com a letra **U** quando houver ulceração ou **P** quando for ulceração pseudomembranosa. ** Assinalar com "X" a presença de eritema nos locais abaixo

APÊNDICE C – Instrumento de avaliação do enxaguatório pelo pacienteSujeito N^o: _____N^o do Registro: _____

Prezado Senhor (a), solicito sua colaboração na avaliação do enxaguatório bucal de camomila que você utilizou durante o período de internação. Para tanto, considere as características abaixo e assinale com um X a sua opinião.

1. Sabor

➤ A formulação que o senhor (a) utilizou possui um sabor:

() Muito agradável () Agradável () Nem agradável nem desagradável

() Desagradável () Muito desagradável

➤ Em sua opinião o sabor predominante é:

() amargo () adocicado () azedo () mentalizado

➤ Durante o bochecho o sabor se tornou enjoativo?

() sim () não

2. Refrescância

➤ A formulação empregada promoveu uma sensação de refrescância:

() Muito agradável () Agradável () Nem agradável nem desagradável

() Desagradável () Muito desagradável

3. Aroma/Cheiro

➤ Você diria que o aroma desta formulação é:

() Muito agradável () Agradável () Nem agradável nem desagradável

() Desagradável () Muito desagradável

4. Cor

➤ O quanto você gostou da coloração do enxaguatório?

() Gostei muito () Gostei () Não gostei nem desgostei

() Desgostei () Desgostei muito

5. Durante o bochecho com o enxaguatório, com qual intensidade o senhor (a) apresentou algum dos sinais e sintomas abaixo:

	Nunca	Raramente	Pouco frequente	Frequentemente	Muito frequentemente
Náusea					
Vômito					
Queimação na boca					

Outras manifestações (especificar): _____

Obrigada.

APÊNDICE D - Termo de consentimento livre e esclarecido para enfermeiros

Você está sendo convidado a participar da pesquisa intitulada “Determinação da dose de *Chamomilla recutita* em enxaguatório bucal para redução da mucosite oral” como enfermeiro avaliador da mucosa oral. O objetivo dessa pesquisa é determinar a dose de solução da *Chamomilla recutita* para redução da intensidade e tempo de evolução da mucosite oral de pacientes adultos submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas.

Estou ciente que para participar desta pesquisa passarei por um treinamento para avaliar as condições da mucosa bucal de pacientes submetido ao transplante de células-tronco hematopoéticas, durante todo o período de internação.

Fui esclarecido quanto à importância do desenvolvimento desse trabalho que se justifica pela ausência de publicações na área da saúde, sendo que tal pesquisa possibilita benefícios como à atualização do conhecimento das condições da mucosa bucal bem como a comprovação científica da terapia.

Informo que a pesquisadora explicou que o treinamento será um programa educativo sobre a avaliação das condições mucosa bucal; conterá as seguintes etapas: aula teórica, demonstração prática e avaliação dos enfermeiros por meio de pré e pós-teste. A pesquisadora se comprometerá em oferecer o treinamento conforme a disponibilidade dos enfermeiros, porém, sendo necessariamente antes de iniciar o estudo, pois os mesmos colaborarão na fase de coleta dos dados. A sua participação na fase de coleta de dados será a verificação diária das condições mucosa bucal do paciente e seu registro no instrumento de coleta de dados.

Esclareço que recebi todas as informações sobre a minha participação neste estudo, e a garantia de que receberei novos esclarecimentos que julgar necessários durante o decorrer da pesquisa.

Recebi esclarecimentos de que não terei custos extras e que tenho plena liberdade para recusar a participação na referida pesquisa a qualquer momento, sem penalização alguma. Autorizo para os devidos fins, o uso, a divulgação e a publicação dos dados e resultados obtidos do relatório geral da pesquisa, a qual estou em concordância. Entretanto, recebi a garantia do sigilo que assegura a privacidade dos participantes do estudo uma vez que os dados obtidos são confidenciais.

Eu _____, Rg nº _____
estou ciente e concordo em participar deste estudo. Recebi uma cópia do presente termo de consentimento e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer dúvidas.

Ribeirão Preto, ____/____/____.

Participante

Fernanda Titareli Merizio Martins Braga
Pesquisador

Emília Campos de Carvalho
Profª Titular EERP-USP
Orientador

APÊNDICE E – Protocolo de avaliação e preenchimento do instrumento

PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO E PREENCHIMENTO DO INSTRUMENTO
<p>Orientações para realização da avaliação da cavidade bucal e preenchimento do instrumento.</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ A avaliação da cavidade bucal e seu registro no instrumento devem ser realizados diariamente; ✓ O início da avaliação deve ser no primeiro dia de condicionamento e o término após a resolução das manifestações da mucosite. Caso o paciente não apresente nenhuma manifestação da mucosite bucal, proceder à avaliação até a enxertia das células-tronco hematopoéticas; ✓ Deve-se empregar a lanterna no momento da avaliação.
<p>Tipo de alimentação aceita pelo paciente nas últimas 24 horas</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alimentos sólidos; ▪ Alimentos líquidos: suco, gelatina, chá, caldo de legumes, sorvete, água de coco, vitamina, mingau ralo, dentre outros; ▪ Nenhuma ingestão: considerar a ausência de ingestão de alimentos nas últimas 24 horas.
<p>Sangramento na lesão</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Verificar a presença ou ausência de sangramento nas lesões, pela inspeção da cavidade bucal, assinalar com “X” no local correspondente do instrumento.
<p>Lesão</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Avaliar quanto à presença de lesão e a sua localização na cavidade bucal; ▪ Na vigência da lesão registrar no instrumento a letra U quando a lesão for ulcerativa e P quando a lesão for pseudomembranosa, na(s) região(ões) anatômicas correspondentes da cavidade bucal afetada.
<p>Eritema</p>

- Avaliar quanto à presença de eritema e a sua localização na cavidade bucal;
- Na vigência do eritema registrar no instrumento com um “X” a(s) região(ões) anatômica(s) correspondente(s) da cavidade bucal afetada.

Dor

- Avaliar a intensidade da dor empregando a escala analógica visual (EVA). Os escores da escala variam de 0 a 10 pontos. Solicitar ao paciente que indique um escore no momento da avaliação. Orientá-lo que 0 é a ausência de dor na cavidade bucal e 10 seria a sensação máxima de dor.

APÊNDICE F - Termo de consentimento livre e esclarecido

Prezado (a) Senhor (a)

Você está sendo convidado (a) a participar de um estudo que será desenvolvida no mesmo local onde você está internado (a) para o transplante de medula óssea. O objetivo do estudo é conhecer a melhor dose de camomila usada em bochechos para o tratamento de feridas na boca (mucosite oral) que podem aparecer com o tratamento quimioterápico.

Caso concorde em participar, além dos cuidados com sua boca já realizados na unidade pela equipe de enfermagem você poderá participar do grupo de pacientes que receberá duas vezes ao dia o bochecho preparado com 10 ml de solução de camomila. Neste período a sua boca será olhada todos os dias por uma enfermeira.

Você tem a garantia de que receberá novos esclarecimentos quando julgar necessário e não terá nenhum custo extra durante o decorrer da pesquisa. Os procedimentos realizados são simples e não oferecem nenhum risco e serão realizados por profissionais com experiência. Você poderá não ter benefício direto por participar desta pesquisa, mas ajudará a descobrir qual é a melhor dose de camomila para a prevenção e controle da mucosite oral.

Todas as informações que você fornecer e seu nome serão mantidos em segredo, com a garantia do anonimato. Sua participação é totalmente voluntária e você poderá recusar a participar ou abandonar a pesquisa a qualquer momento, sem que isso venha a afetar seu tratamento no hospital.

Estaremos à disposição para tirar todas as dúvidas, e caso queira outras informações sobre a sua participação nesta pesquisa, poderá falar com Fernanda Titareli Merizio Martins Braga (pesquisadora) durante o período da pesquisa ou pelo telefone (16) 3602 3453 ou com Emília Campos de Carvalho (orientadora) pelo telefone (16) 3602 3475.

Obrigada pela sua colaboração.

Eu,

_____, Rg nº _____
_____ diante das informações acima apresentadas, estou ciente e concordo em participar deste estudo. Recebi uma cópia do presente termo de consentimento e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer dúvidas.

Jaú, ____/____/____

Participante

Fernanda Titareli Merizio Martins Braga
Pesquisador

APENDICÊ G – Registro da aceitação do enxaguatório

- ❖ Administrar duas vezes ao dia, 10 mL do enxaguatório bucal de camomila. Instruir o paciente a bochechar por toda a cavidade bucal durante 1 minuto e depois desprezar.

[illegible]