



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Núbia Rafaela Ribeiro Araújo

**AVALIAÇÃO *IN VITRO* DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA
DE EXTRATOS VEGETAIS SOBRE MICRORGANISMOS
RELACIONADOS À LESÃO DE MUCOSITE ORAL**

Belém - PA

2010

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**AVALIAÇÃO *IN VITRO* DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA
DE EXTRATOS VEGETAIS SOBRE MICRORGANISMOS
RELACIONADOS À LESÃO DE MUCOSITE ORAL**

Autor: Núbia Rafaela Ribeiro Araújo

Orientador: Prof.^a Dr.^o José Maria dos Santos Vieira

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, área de concentração: Fármacos e Medicamentos, do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Belém - PA
2010

FOLHA DE APROVAÇÃO

Autor: Núbia Rafaela Ribeiro Araújo

Título: Avaliação *in vitro* da atividade antimicrobiana de extratos vegetais sobre microrganismos relacionados à lesão de mucosite oral

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, área de concentração Fármacos e Medicamentos, do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Aprovada em: 14 de outubro de 2010.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. JOSÉ MARIA DOS SANTOS VIEIRA

Instituição: ICS/UFPA Assinatura: _____

Prof^a. Dr^a. SHEYLA MARA DE ALMEIDA RIBEIRO

Instituição: ICB/UFPA Assinatura: _____

Prof. Dr. JORGE PEREIRA DA SILVA

Instituição: ICS/UFPA Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Aos meus amados Samuel e Vitória (*in memoriam*) pela reflexão de amor que deixaram em minha vida

õ Ao meu amado sobrinho João Pedro por encantar meus dias e tornar qualquer dificuldade apenas passageira

õ Ao meu amor maior, meu bebê, que se desenvolve no meu ventre, e que já transformou minha vida...

AGRADECIMENTOS

A Deus, acima de tudo;

Aos meus pais, irmãos, Socorro e cunhadas que são parte de tudo que alcanço em minha vida;

Ao meu querido Augusto, pelo amor dedicado;

A minha sogra e sogro pelo carinho;

A médica Aline Manito pela atenção;

A médica Melissa pelos cuidados em momento de muita sensibilidade;

Ao orientador, Prof. José Maria dos Santos Vieira, pela orientação, exemplo de otimismo e incentivo em todos os momentos no decorrer da pós-graduação;

A Prof^a. Dr^a. Antônia Vieira por sua valiosa contribuição, por sua competência e interesse em conceder o espaço físico e estrutura para obtenção dos resultados deste trabalho;

A farmacêutica Lúcia Carla Vasconcelos pela colaboração;

Ao HUJBB pela contribuição para o início deste estudo;

Aos professores da Faculdade de Farmácia da UFPA pela tolerância e solidariedade;

A Cliciane por sua boa vontade e atitudes amáveis durante toda a pós-graduação e a Sr^a. Brasília, por sua doçura de sempre;

Aos colegas do mestrado que desenvolveram os extratos durante a pós-graduação, alguns destes utilizados neste trabalho, especialmente a: Karen, Sarah, Eliane, Christian, Cléia, Solange e Tatiany;

A Universidade Federal do Pará pela oportunidade concedida.

A verdadeira mudança começa dentro de nós mesmos+

Mahatma Gandhi

RESUMO

ARAÚJO, N.R.R. **AVALIAÇÃO *IN VITRO* DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DE EXTRATOS VEGETAIS SOBRE MICRORGANISMOS RELACIONADOS À LESÃO DE MUCOSITE ORAL.** 99f. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Pará, Belém-PA, 2010.

A mucosite oral é a complicação oral mais freqüente nos pacientes sob quimioterapia e/ou radioterapia. Vários microrganismos podem estar presentes nesta lesão o que dificulta o seu tratamento. A propriedade antimicrobiana de plantas tem sido estudada com o intuito de confirmar cientificamente sua ação, e o possível potencial no controle de doenças infecciosas, principalmente devido ao aumento de microrganismos resistentes aos antimicrobianos conhecidos. O estudo teve por objetivo observar a ação inibidora de extratos das plantas *Arrabidaea chica*, *Bryophyllum calycinum*, *Mansoa alliacea*, *Azadirachta indica*, *Senna alata*, *Vatairea guianensis*, *Vismia guianensis*, *Ananas erectifolius*, *Psidium guajava*, *Euterpe oleracea* e *Symphonia globulifera* sobre cepas de microrganismos frequentemente envolvidos em lesões de mucosite oral, tais como, *Streptococcus mitis* (ATCC 903), *Streptococcus sanguis* (ATCC 10557), *Streptococcus mutans* (ATCC 25175), *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 9027), *Candida albicans* (ATCC 40175), *Candida krusei* (ATCC 40147) e *Candida parapsilosis* (ATCC 40038). A avaliação da atividade antimicrobiana e a determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) foram realizadas através do método de disco-difusão em meio sólido. Os extratos brutos das plantas foram testados nas concentrações de 500, 250, 125, 62,50, 31,25 e 15,62 mg/ml utilizando como solvente o Dimetil-Sulfóxido (DMSO). Os extratos de anani e de pirarucu foram os que apresentaram maior espectro de ação, inibindo o crescimento de sete microrganismos dentre os oito testados. As menores CIM foram obtidas com os extratos de anani, lacre e mata pasto. O extrato de anani foi o mais ativo tendo demonstrado boa atividade antimicrobiana (CIM abaixo de 100 mg/mL) contra sete microrganismos (*S. aureus*, *C. albicans*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *S. mitis*, *S. sanguis* e *S. mutans*, sendo inativo apenas para *P. aeruginosa*). O extrato de lacre

demonstrou boa atividade frente a cinco microrganismos. Mata pasto teve boa atividade contra *S. aureus*, *S. mitis* e *C. albicans*. *P. aeruginosa* foi o microrganismo mais resistente sendo suscetível apenas para os extratos de pariri e pirarucu. Dentre os extratos avaliados, apenas o curauá não apresentou atividade sobre nenhum dos microrganismos testados. Os resultados obtidos demonstraram a capacidade antimicrobiana dos produtos vegetais testados. Entretanto, estudos futuros são necessários para esclarecer os seus mecanismos de ações e as possíveis interações com as drogas antimicrobianas, visando seu aproveitamento na terapêutica de doenças infecciosas.

Palavras-chave: atividade antimicrobiana, extratos vegetais, infecção bucal, mucosite oral e plantas medicinais.

ABSTRACT

ARAÚJO, N.R.R. **EVALUATION OF *IN VITRO* ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF PLANT EXTRACTS ON MICROORGANISMS RELATED TO ORAL MUCOSITIS.** 99p.

Dissertation (Master degree). Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Pará, Belém-PA, 2010.

Oral mucositis is the most common oral complication in patients undergoing chemotherapy or radiotherapy. Several microorganisms may be present in this oral lesion which complicates treatment. Antimicrobial property of plants has been studied in order to confirm its action and potential to control infectious diseases, mainly due to raise of antimicrobial known resistant microorganisms. Study aimed to observe inhibitory action of plant extracts from *Arrabidaea chica*, *Bryophyllum calycinum*, *Mansoa alliacea*, *Azadirachta indica*, *Senna alata*, *Vatairea guianensis*, *Vismia guianensis*, *Ananas erectifolius*, *Psidium guajava*, *Euterpe oleracea* and *Symphonia globulifera* on strains of microorganisms usually involved in lesions of oral mucositis, *Streptococcus mitis* (ATCC 903), *Streptococcus sanguis* (ATCC 10557), *Streptococcus mutans* (ATCC 25175), *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 9027), *Candida albicans* (ATCC 40175), *Candida krusei* (ATCC 40147), and *Candida parapsilosis* (ATCC 40038). The evaluation of antimicrobial activity and determination of minimum inhibitory concentration (MIC) were carried out using disk diffusion method on a solid medium. The raw extracts of plants were tested at concentrations of 500, 250, 125, 62.5, 31.25, and 15.62 mg/mL using dimethyl sulfoxide (DMSO) as solvent. Anani and pirarucu extracts have presented the widest spectrum of action, inhibiting growth of seven microorganisms among the eight tested. The lowest MIC was obtained from anani, lacre, and mata pasto extracts. Anani extract was the most active and has demonstrated good antimicrobial activity (MIC below 100 mg / mL) against seven microorganisms (*S. aureus*, *C. albicans*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *S. mitis*, *S. sanguis*, and *S. mutans*), showing inactivity only to *P. aeruginosa*. Lacre extract has shown good activity against five microorganisms. Faveira extract has shown good activity against *S. aureus*, *S. mitis*, and *C. albicans* while *P. aeruginosa* was the most resistant

microorganism showing susceptibility only to pariri and pirarucu extracts. Among evaluated extracts, only curuauá have shown no activity on any microorganisms. The results have demonstrated antimicrobial properties of plant products tested. However, further approaches shall clarify mechanisms of action and possible interactions with antimicrobial drugs, aiming the treatment of infectious diseases.

Key words: antimicrobial activity, medicinal plants, oral infection, oral mucositis and plant extracts.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 . Progressão da mucosite oral	21
Figura 2 . Mucosite em lábio inferior (fase 4)	22
Figura 3 . Mucosite em Mucosa Jugal	22
Figura 4 . Mucosite na mucosa bucal com áreas erosivas e ulceradas	23
Figura 5 . Mucosite em assoalho bucal com área hemorrágica	23
Figura 6 . <i>Arrabidaea chica</i> . pariri	33
Figura 7 . <i>Bryophyllum calycinum</i> . Pirarucu	34
Figura 8 . <i>Mansoa alliacea</i> . Cipó d'álho	36
Figura 9 . <i>Azadirachta indica</i> . Nim	37
Figura 10 . <i>Senna alata</i> . Mata Pasto	38
Figura 11 . <i>Valteria guianensis</i> . Faveira	39
Figura 12 . <i>Vismia guianensis</i> . Lacre	41
Figura 13 . <i>Ananas erectifolius</i> . Curauá Branco	42
Figura 14 . <i>Ananas erectifolius</i> . Curauá Roxo	42
Figura 15 . <i>Psidium guajava</i> . Goiabeira	43
Figura 16 . <i>Euterpe oleracea</i> . Açai	45
Figura 17 . <i>Symphonia globulifera</i> . Anani	47
Figura 18 . Exsiccata de Folhas de <i>Arrabidaea chica</i> (HKB) Verlot. (pariri)	51
Figura 19 . Exsiccata de Folhas de <i>Bryophyllum calycinum</i> Salisb (Pirarucu)...	52
Figura 20 . Exsiccata de Folhas de <i>Mansoa alliacea</i> (Lam.) A.H. Gentry (Cipó d'álho).....	53
Figura 21 . Exsiccata de Folhas de <i>Azadirachta indica</i> (nim indiano)	54
Figura 22 . Exsiccata de Folhas de <i>Senna alata</i> (L.) Roxb. (mata-pasto)	55
Figura 23 . Frutos de <i>Vatairea guianensis</i> (Faveira)	56
Figura 24 . Exsiccata de Folhas de <i>Vismia guianensis</i> (Aubl.) Choisy (lacre)	57
Figura 25 . <i>Ananas erectifolius</i> (curauá roxo e branco)	58
Figura 26 . <i>Ananas erectifolius</i> (curauá branco)	58
Figura 27 . Folhas de <i>Psidium guajava</i> L. (Goiabeira)	59
Figura 28 . Raízes de <i>Euterpe oleracea</i> Mart. (Açai)	60
Figura 29 . Folhas de <i>Symphonia globulifera</i> (anani)	61
Figura 30 . Quantidade de microrganismos que foram suscetíveis aos extratos vegetais.....	70

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados clínicos dos pacientes com mucosite oral atendidos no Serviço de Patologia Bucal Hospital Universitário João de Barros Barreto, Belém-PA - janeiro/2009 a abril/2009	65
Tabela 2 . Microrganismos identificados nas culturas de lesões de pacientes com mucosite oral - Serviço de Patologia Bucal do Hospital Universitário João de Barros Barreto, Belém-PA . janeiro/2009 a abril/2009	66
Tabela 3 . Incidência dos microrganismos isolados de lesões de pacientes com mucosite oral . Serviço de Patologia Bucal do Hospital Universitário João de Barros Barreto, Belém-PA . janeiro/2009 a abril/2009	67
Tabela 4 - Diâmetro (mm) do halo de inibição do crescimento microbiano com extratos vegetais na concentração de 500 mg/ml	68
Tabela 5 . Determinação da concentração inibitória mínima do microrganismos em diferentes concentrações (500; 250; 125; 62,5; 31,25 e 15,625 mg/mL) dos extratos vegetais	71
Tabela 6 . CIM frente a <i>S. aureus</i> em diferentes concentrações dos extratos	71
Tabela 7 . CIM frente a <i>P. aeruginosa</i> em diferentes concentrações dos extratos	72
Tabela 8 . CIM frente a <i>C. krusei</i> em diferentes concentrações dos extratos	72
Tabela 9 . CIM frente a <i>C. albicans</i> em diferentes concentrações dos extratos	73
Tabela 10 . CIM frente a <i>C. parapsilosis</i> em diferentes concentrações dos extratos	74
Tabela 11 . CIM frente a <i>C. mitis</i> em diferentes concentrações dos extratos	74
Tabela 12 . CIM frente a <i>S. sanguis</i> em diferentes concentrações dos extratos	75
Tabela 13 . CIM frente a <i>S. mutans</i> em diferentes concentrações dos extratos	75
Tabela 14 . Atividade antimicrobiana dos extratos vegetais considerando a CIM	76

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATCC	<i>American Type Culture Colection</i>
BHI	<i>Brain Heart Infusion</i>
CIM	Concentração Inibitória Mínima
DMSO	Dimetil Sulfóxido
EMBRAPA	Empresa Brasileira de Pesquisas Agropecuária
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
HUJBB	Hospital Universitário João de Barros Barreto
ICB	Instituto de Ciências Biológicas
IEPA	Instituto de Pesquisas Científicas e Tecnológicas do Estado do Amapá
INCA	Instituto Nacional do Câncer
INCQS	Instituto de Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
ISOO	<i>International Society of Oral Oncology</i>
MPEG	Museu Paraense Emílio Goeldi
OMS	Organização Mundial de Saúde
UFPA	Universidade Federal do Pará

LISTA DE SÍMBOLOS

G	Gramma
μg	Micrograma
μL	Microlitro
cm	Centímetro
HeNe	Hélio-neônio
iNOS	Óxido sintetase induzível
mg	Miligrama
ml	Mililitro
mm	Milímetro
nm	Nanômetro
NO	Óxido nítrico
$^{\circ}\text{C}$	Grau Celsius

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
2. REVISÃO DA LITERATURA	19
2.1. Mucosite oral	19
2.1.1. Patogênese	19
2.1.2. Características clínicas	20
2.1.3. Processo infeccioso	24
2.1.4. Tratamento	29
2.2. Plantas utilizadas no estudo	32
2.2.1. <i>Arrabidaea chica</i> . Pariri	32
2.2.2. <i>Bryophyllum calycinum</i> . Pirarucu	33
2.2.3. <i>Mansoa alliacea</i> . Cipó de alho	35
2.2.4. <i>Azadirachta indica</i> . Nim indiano	36
2.2.5. <i>Senna alata</i> . Mata pasto	38
2.2.6. <i>Valtairea guianensis</i> . Faveira	39
2.2.7. <i>Vismia guianensis</i> . Lacre	49
2.2.8. <i>Ananas erectifolius</i> . Curauá branco e Curauá roxo	41
2.2.9. <i>Psidium guajava</i> . Goiabeira	43
2.2.10. <i>Euterpe oleracea</i> . Açai	44
2.2.11. <i>Symphonia globulifera</i> . Anani	46
3. OBJETIVOS	48
3.1. Geral	48
3.2. Específicos	48
4. MATERIAI E MÉTODOS	49
4.1. Seleção dos microrganismos	49
4.2. Obtenção das cepas	49
4.3. Microrganismos testados	50
4.4. Preparação do material vegetal	50
4.4.1. <i>Arrabidaea chica</i> . Pariri	50
4.4.2. <i>Bryophyllum calycinum</i> . Pirarucu	51
4.4.3. <i>Mansoa alliacea</i> . Cipó de alho	52
4.4.4. <i>Azadirachta indica</i> . Nim indiano	53

4.4.5. <i>Senna alata</i> . Mata pasto	54
4.4.6. <i>Vatairea guianensis</i> . Faveira	55
4.4.7. <i>Vismia guianensis</i> . Lacre	56
4.4.8. <i>Ananas erectifolius</i> . Curauá branco e Curauá roxo	58
4.4.9. <i>Psidium guajava</i> . Goiabeira	59
4.4.10. <i>Euterpe oleracea</i> . Açai	60
4.4.11. <i>Symphonia globulifera</i> . Anani	60
4.5. Preparo do material vegetal	61
4.6. Avaliação da atividade antimicrobiana	62
4.6.1. Preparo do material microbiológico	62
4.6.2. Avaliação preliminar da atividade antimicrobiana	63
4.6.3. Determinação da concentração inibitória mínima (CIM) dos extratos.	63
4.6.4. Critérios para aceitação da atividade antimicrobiana dos extratos	64
5. RESULTADOS	65
5.1. Mucosite oral	65
5.2. Microrganismos relacionados à infecção de mucosite oral	68
5.3. Atividade antimicrobiana <i>in vitro</i> dos extratos	67
5.3.1. Avaliação preliminar	67
5.3.2. Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) dos extratos.	70
5.3.3. Classificação da aceitação da atividade antimicrobiana	76
6. DISCUSSÃO	77
7. CONCLUSÕES	85
8.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	87

1. INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define planta medicinal como sendo todo e qualquer vegetal que possui, em um ou mais órgãos, substâncias que podem ser utilizadas com fins terapêuticos ou que sejam precursores de fármacos semi-sintéticos (VEIGA JÚNIOR, 2005). Segundo Carvalho et al. (2007) plantas medicinais são aquelas que possuem tradição de uso em uma população ou comunidade e são capazes de prevenir, aliviar ou curar enfermidades. Ao serem processadas para a obtenção de um medicamento, tem-se como resultado o medicamento fitoterápico.

A fitoterapia pode ser historicamente definida como a ciência que trata dos problemas de saúde, utilizando os vegetais, sendo contemporânea ao início da civilização. As plantas são tradicionalmente usadas por populações de todos os continentes no controle de doenças e pragas (LAVABRE, 1993).

O Brasil é o país com a maior biodiversidade de plantas do mundo, contando com um número estimado de mais de 20% do número total de espécies do planeta. O País possui a mais diversa flora, número superior a 55 mil espécies descritas, o que corresponde a 22% do total mundial. Esta rica biodiversidade é acompanhada por uma longa aceitação de uso de plantas medicinais e conhecimento tradicional associado (BRASIL, 2006; CARVALHO et al. 2007).

O comércio de ervas medicinais, no Brasil, começou com os índios e, atualmente, em qualquer cidade, é possível comprar plantas, pós e unguentos em mercados populares. Essa alternativa é utilizada tanto dentro de um contexto cultural, na medicina popular, quanto na forma de fitoterápicos, pelo fato de essas plantas serem fontes importantes de produtos naturais biologicamente ativos, muitos dos quais constituem modelos para a síntese de um grande número de fármacos, revelando nesses produtos alta diversidade em termos de estrutura e de propriedades físico-química e biológica (WALL e WANI, 1996).

As propriedades antimicrobianas de substâncias presentes em extratos e óleos essenciais produzidos pelas plantas, são reconhecidas empiricamente há séculos (JANSEN et al. 1987). Estudos sobre as atividades antimicrobianas de extratos e óleos essenciais de plantas nativas têm sido relatados em muitos países que possuem uma flora diversificada e uma rica tradição na utilização de plantas

medicinais para uso como antimicrobianos, tais como Brasil (HOLETZ et al. 2002; DUARTE et al. 2005; LIMA et al. 2006; DUARTE et al. 2006; RIBEIRO et al. 2009) , Cuba (MARTINEZ et al., 1996), África do Sul (BUWA e VAN STADEN, 2006); Ruanda (VLIETINCK et al. 1995); Índia (PAREKH e CHANDA, 2007), México (NAVARRO et al. 1996) e Jordânia (MAHASNEH et al. 1999).

As investigações científicas visando determinar o potencial terapêutico das plantas ainda são limitadas, existindo a falta de estudos científicos experimentais que confirmem as possíveis propriedades antibióticas de um grande número dessas plantas. Espera-se que compostos que atinjam nas células alvos diferentes daqueles utilizados pelos antibióticos conhecidos, sejam ativos contra patógenos resistentes (DUARTE, 2006).

Atualmente, aproximadamente 48% dos medicamentos empregados na terapêutica advêm, direta ou indiretamente, de produtos naturais, especialmente de plantas medicinais que permanecem como uma importante fonte para obtenção de medicamentos (CARVALHO et al. 2007).

As doenças infecciosas representam uma importante causa de morbidade e mortalidade entre humanos, especialmente nos países em desenvolvimento. Assim, as indústrias farmacêuticas têm sido motivadas para o desenvolvimento de novas drogas antimicrobianas nos últimos anos, especialmente em função da ocorrência de resistência microbiana a tais medicamentos. Em geral, bactérias têm habilidade genética de transmitir e adquirir resistência a drogas usadas como agentes terapêuticos (NASCIMENTO et al. 2000), pois são freqüentes os relatos sobre isolamentos de bactérias que eram reconhecidamente sensíveis às drogas de uso na rotina, mas que se tornam resistentes a todos, ou a quase todos, fármacos disponíveis no mercado (SAKAGAMI e KAJAMURA, 2006).

A boca, pelas suas particularidades anatômicas, constitui um ambiente favorável para a colonização e proliferação de microrganismos, os quais, em condições normais, mantêm-se em equilíbrio devido à atividade competitiva por nutrientes e pela ação de fatores físico-químicos próprios do meio bucal. Nos pacientes com neoplasias malignas esse equilíbrio ecológico microbiano, geralmente, é quebrado pelo comprometimento do sistema imunológico do paciente em decorrência do curso patogênico da doença, agravando a situação com a ação dos agentes anti-neoplásicos (SIXOU, MEDEIROS-BATISTA, BONAURE-MALLET, 1996).

Considerando que a mucosite oral é a complicação oral mais freqüente nos pacientes sob quimioterapia e/ou radioterapia (EPSTEIN et al. 2000) e que durante o tratamento quimioterápico, os pacientes com mucosite podem apresentar uma mielossupressão e neutropenia, com risco do paciente desenvolver septicemia maior que nos indivíduos sem mucosite (PICO et al. 1998), há preocupação em estudar novas terapêuticas eficientes no tratamento da mucosite.

Desta forma, como um número satisfatório de produtos vegetais da região Amazônica tem revelado substâncias com atividade antimicrobiana sobre patógenos relacionados a infecções bucais, esses podem vir a atuar seletivamente sobre esses microrganismos (ALVES et al. 2006).

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Mucosite Oral

2.1.1. Patogênese

Ingraci de Lúcia (2004) relatou que o termo mucosite oral surgiu em 1980 para descrever a inflamação da mucosa da boca induzida pela quimioterapia e radioterapia.

De acordo com Peterson et al. (2000), o efeito anti-tumoral dos agentes quimioterápicos para o câncer baseia-se nas suas propriedades de destruir ou retardar a divisão das células com proliferação acelerada, tais como as células tumorais, inespecificamente. Infelizmente, as células normais do hospedeiro que possuem alto índice de atividade mitótica também são afetadas adversamente. As células normais mais afetadas são os epitélios do trato gastrointestinal (incluído a cavidade oral) e as células da medula óssea.

Medeiros et al. (2002) salientaram que as complicações decorrentes do tratamento quimioterápico ocorrem principalmente pelo fato de ser pequena a margem de segurança entre as doses terapêuticas e estomatotóxicas e pela falta de especificidade das drogas quimioterápicas.

Geralmente o aparecimento de mucosite droga-induzida ocorre em torno do 5º a 10º dia após iniciada a terapia e tende a exibir um caráter autolimitante, desaparecendo dentro de duas a três semanas depois de concluído o tratamento (GARG e MALO, 1997). A severidade desta depende de fatores do paciente e do tratamento. Os fatores relacionados ao paciente incluem a idade, o tipo de neoplasia e os status de saúde oral.

A mucosite radio-induzida tende a ocorrer na 3ª semana de iniciada a terapia, geralmente durando 6 a 8 semanas, podendo a sobreposição de trauma e/ou infecção agravar o quadro, prejudicando o reparo tecidual. A severidade desta mucosite depende de vários fatores entre eles a dose de radiação, o fracionamento desta, o volume tecidual irradiado e o tipo de radiação (PARULEKAR et al. 1998).

Quando causada pela quimioterapia, a mucosite oral se manifesta mais frequentemente associada a agentes farmacológicos específicos, tais como o Metotrexato, 5-fluorouracil, Bleomicina, Doxorrubicina, Cisplatina, Vinblastina e Vincristina. (BENSANDOUN et al. 2001). Essas drogas produzem toxicidade direta de alguns de seus antimetabólicos, e outros agentes sintéticos como hidroxauréia e hidrocloridrato de procarbazina, que levam à degeneração glandular, alterações no colágeno e à displasia epitelial (EPSTEIN et al., 2002).

A mucosite oral também ocorre após o transplante de medula óssea, uma vez que o regime mieloablativo, adotado para se receber o transplante, pode ser o quimioterápico e/ou o radioterápico. (KOSTLER et al. 2001)

Kostler et al. (2001) explicam que a patogênese da mucosite apesar de não ser ainda bem definida parece estar relacionada com mecanismos diretos e indiretos. A injúria direta na mucosa oral promovida pela quimioterapia e radioterapia dura em média de 5 a 14 dias, tempo no qual ocorre a renovação do epitélio (*turn over*). Os efeitos indiretos resultam de uma interação com mediadores do processo inflamatório, da diminuição dos constituintes salivares, e de uma neutropenia induzida pela terapia contribuindo para o desenvolvimento da mucosite e favorecendo o aumento de bactérias, fungos e vírus que prejudicam a mucosa.

Sonis et al. (2004) apontaram que a condição dental, o desequilíbrio da microbiota oral causada por acúmulo de biofilme ou problemas periodontais, o consumo de bebidas alcoólicas e o fumo, são fatores que interferem na progressão da mucosite.

Independente da causa, a mucosite pode levar a modificações no tratamento sistêmico e até à suspensão da terapia do câncer, com impacto direto na sobrevivência do paciente (SONIS et al., 2004), além de prolongar o tempo de internação hospitalar, elevando os custos do tratamento (ANDREWS e GRIFFITHS, 2001).

2.1.2 Características Clínicas

Sonis et al. (2004) descreveram a mucosite como um processo biológico complexo, que pode ser dividido em cinco fases seqüenciais: iniciação (Fase 1); sinalização (Fase 2); amplificação (Fase 3); ulceração (Fase 4) e cicatrização (Fase

5). A iniciação é a fase assintomática em que ocorre lesão direta no DNA das células basais do epitélio e o aparecimento de radicais oxidativos. Na sinalização, enzimas podem ser ativadas diretamente pela radioterapia e quimioterapia ou indiretamente pelos radicais oxidativos formados na fase anterior, induzindo apoptose. Na fase de amplificação ocorre uma série de ciclos retroalimentados, aumentando ainda mais a injúria celular, em virtude da produção exacerbada de citocinas inflamatórias. A fase ulcerativa caracteriza-se pela perda da integridade da mucosa, promovendo porta de entrada para bactérias, fungos e vírus, acompanhada de sintomatologia dolorosa. Na fase de cicatrização, observa-se proliferação, diferenciação e migração das células epiteliais, e restauração da integridade da mucosa (Figuras 1, 2, 3, 4, 5 e 6).

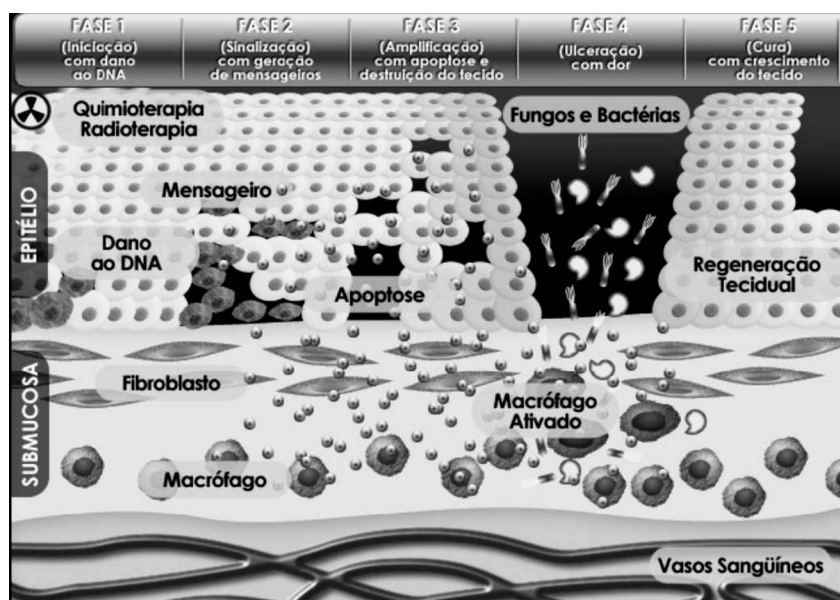


Figura 1 - Progressão da mucosite oral de acordo com os sinais e sintomas.

Fonte: adaptação de Spielberg et al. (2004)

Clinicamente estas alterações se caracterizam por atrofia epitelial, edema, eritema e pelo aparecimento de ulcerações, que podem acometer toda a mucosa bucal, gerando dor e desconforto, prejudicando a fala, a deglutição e a alimentação. Além da importante sintomatologia, as ulcerações aumentam o risco de infecção local e sistêmica, comprometem a função oral e interferem no tratamento antineoplásico, podendo levar à sua interrupção (SANTOS et al. 2009).

A mucosite oral associada à quimioterapia envolve comumente as superfícies não ceratinizadas, isto é, a mucosa jugal, a superfície ventro-lateral da língua, o palato mole, o lábio inferior e o assoalho da boca (NEVILLE et al. 2004).



Figura 2 . Mucosite em lábio inferior (fase 4).

Fonte: Dias, 2007.



Figura 3 . Mucosite na mucosa jugal.

Fonte: Galvão, Castro e Consolaro, 2006.



Figura 4 . Mucosite na mucosa bucal e com áreas erosivas e ulceradas.
Fonte: Galvão, Castro e Consolaro, 2006.

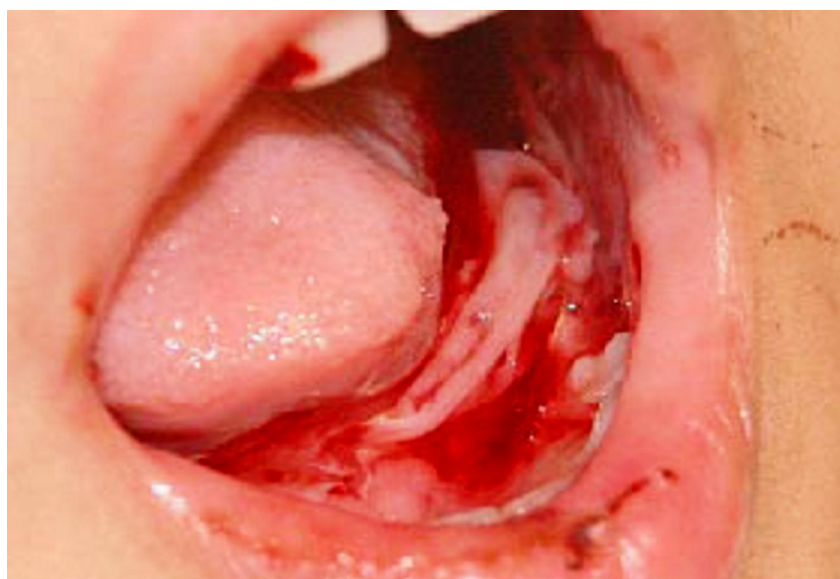


Figura 5 . Assoalho de boca mostrando áreas hemorrágicas, decorrentes de mucosite.
Fonte: Galvão, Castro e Consolaro, 2006.

O uso de certas drogas pode causar trombocitopenia severa, a qual geralmente leva a sangramentos orais. Além disso, os pacientes imunossuprimidos podem sofrer coagulação intravascular disseminada, condição que também coloca o paciente sob o risco de sofrer sangramentos na mucosa oral (FONSECA, 1998).

Segundo Driezem et al. (1996), o sangramento oral em pacientes em quimioterapia exibindo mielossupressão droga-induzida, geralmente ocorre em torno de 10 a 14 dias após iniciada a quimioterapia, sendo que, na maioria dos casos, o sangramento pode decorrer da trombocitopenia severa, trauma local e/ou defeitos da coagulação sanguínea.

Diversas medidas podem ser adotadas a fim de se prevenir a tratar satisfatoriamente o sangramento oral. Antes de tudo deve-se orientar o pacientes sobre adequados procedimentos de higiene e remoção de qualquer fator irritante local que possa agredir os tecidos. Agentes hemostáticos tópicos podem ser efetivos no controle local do sangramento, porém muitas vezes esta complicação requer tratamento sistêmico, inclusive com a necessidade de transfusões plaquetárias (PETERSON e DqAMBROSIO, 1992).

2.1.3 Processo Infeccioso

A boca é o habitat de uma microbiota diversa, que inclui mais de 500 espécies identificadas, muitas destas potencialmente patogênicas. Em condições normais, é representada por microrganismos inofensivos que, em condições especiais, podem causar infecções dentárias de baixo grau, porém nos pacientes imunocomprometidos podem assumir papel patogênico, causando infecções severas tanto localizadas, como sistêmicas (GORDÓN-NÚÑEZ e PINTO, 2003).

Os pacientes com neoplasias e sob tratamento radioterápico e/ou quimioterápico apresentam um alto risco de desenvolver lesões de cárie dentária devido a múltiplos fatores como a diminuição do fluxo salivar e conseqüentemente prejuízo de suas ações físicas, químicas e imunológicas (lubrificação, autolimpeza, remineralização, ação antibacteriana e capacidade tampão), exercidas por este fluido oral. Contribuindo ainda para a instalação e progressão do processo carioso, o aumento na colonização e proliferação de microrganismos cariogênicos (CAIELLI et al. 1995).

Peterson et al. (2000), relataram também que os agentes quimioterápicos causam profundas alterações na flora oral devido ao seu efeito imunossupressor. Por exemplo, supercrescimento de micróbios indígenas, superinfecção por bacilos

gram-negativos e infecções oportunistas são seqüelas comuns e podem trazer desconforto e morbidade ao paciente. Segundo ele, as infecções sistêmicas são responsáveis por cerca de 70% das mortes em pacientes que recebem quimioterapia mielossupressiva para câncer e observa que os microrganismos orais são fontes comuns de bacteremias nesses pacientes.

Boraks (2001) salienta que a saliva contém enzimas e anticorpos essenciais na manutenção da microbiota bucal, de forma que, a xerostomia contribui para o desequilíbrio microbiano do ecossistema bucal. Ele concluiu em suas pesquisas que há aumento da flora bucal durante a quimioterapia, sendo este fator digno de nota, pelo desenvolvimento excessivo de fungos e bactérias, se comportando como um fator de máxima importância no desenvolvimento da mucosite assim como na piora do estado geral do paciente pelos efeitos orgânicos sistêmicos envolvidos como dificuldade de alimentação, perda do paladar com conseqüente anorexia e perda de peso.

Andrews e Griffiths (2001) citam as complicações que estão associadas à mucosite, como a infecção local que poderá se disseminar e produzir uma infecção sistêmica, dor e desconforto.

Segundo Travaglini (2003) aproximadamente uma semana ou 15 dias após a sessão de quimioterapia, o paciente entra em imunossupressão, então qualquer foco de infecção odontogênica ou periodontal preexistentes podem representar um grande risco de o paciente desenvolver infecções bucais. Essas infecções agudizadas podem levar à bacteremia. Muitas das infecções bucais vindas da quimioterapia são tão agudas e complexas que chegam a ponto de interromperem o tratamento antineoplásico.

Os microrganismos geralmente associados com infecções graves em pacientes com neoplasias malignas são: *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*), *Escherichia coli* (*E. coli*). Na cavidade oral, estes podem causar infecções localizadas, tais como pericoronarites, sialoadenites de glândulas maiores, abscessos periodontais e outras infecções mucosas ou dentárias cujas complicações podem levar a septicemia (NIH, 1989).

Symonds (1998) relata que a radioterapia pode promover a proliferação bacteriana por duas vias. A primeira seria causando dano e/ou morte das células com alto índice proliferativo na orofaringe, levando à formação de úlceras que serviriam como locais de colonização bacteriana. A segunda forma seria pelo

comprometimento do fluxo salivar e, conseqüentemente, perda das funções físicas, químicas e imunológicas exercidas pela saliva; permitindo, assim, o desequilíbrio da microbiota bacteriana oral.

Em pacientes neutropênicos, a candidose oral pode causar infecções sistêmicas, utilizando como porta de entrada lesões ulcerativas da mucosa ou através do comprometimento do trato gastrintestinal (NIH, 1989). Muitos casos de óbitos em pacientes com câncer resultam da septicemia fúngica, sendo 60% dos casos associados a infecções pré-existentes, conforme descrito por Oq Sullivan (1993), quando afirmaram que a candidose oral em crianças, é menos prevalente, porém, quando esta ocorre, o desenvolvimento de infecção sistêmica é mais freqüente.

A ocorrência de infecções, como complicação da mucosite ocorre principalmente devido à neutropenia e rompimento das barreiras fisiológicas, o que facilita a penetração de microrganismos que podem vir a estabelecer episódios de infecção sistêmica. Fato esse descrito por Wahlin e Holm (1988), quando observaram a relação direta entre presença de bactérias com ocorrência de mucosite oral. Os microrganismos mais comuns descritos foram bactérias anaeróbias gram-positivas, como *Streptococcus* e os fungos, como *Candida albicans* (*C. albicans*).

Esta observação é reforçada pelos estudos de Sonis et al. (1996), no qual relataram que as principais infecções fúngicas em um indivíduo leucopênico por mielossupressão são causadas por *C. albicans*.

Nicolatau-Galitis et al. (2006) verificaram que a colonização da mucosa pela flora oral pode agravar a mucosite. A colonização por bactérias orais pode também levar a uma infecção secundária. A infecção mais comum da mucosa oral é a candidose oral, podendo ser causada por diferentes espécies de *Candida* (VISSINK et al. 2003).

De acordo com Almeida et al. (2004) e Chiappelli (2005) durante a progressão do tratamento oncológico, o quadro da mucosite pode ser mais severo, dependendo das doses e da resposta individual do paciente. A exposição do tecido conjuntivo predispõe a colonização por fungos do tipo *Candida*, que pode causar aumento da sintomatologia, sendo necessário um diagnóstico apropriado e a intervenção antifúngica.

Loprinzi et al. (1995) observaram que a infecção secundária por *C. albicans* é freqüente, podendo ser severa e que pacientes com mucosite oral severa são muito mais suscetíveis a bacteremias por *Streptococcus viridans* (*S. viridans*) do que os pacientes sem a referida enfermidade.

Ruescher et al. (1998) concluíram que as lesões infectadas em mucosa oral podem ser significativas para o desenvolvimento de quadros sépticos, podendo levar o paciente a óbito.

Atualmente, muitos hospitais apresentam um predomínio de bactérias gram-positivas nos processos infecciosos em pacientes neutropênicos, especialmente *Staphylococcus sp. coagulase-negativa* e *S. aureus* (ZAGO, SAWADA e GALVÃO, 2004) devido ao uso de agentes quimioterápicos mais agressivos e causadores de mucosite, prolongada neutropenia, uso de cateteres e profilaxia antibiótica com fraca ação em microrganismos gram-positivos, pois até os anos 80 as principais bactérias isoladas eram gram-negativas, comumente a *P. aeruginosa* (DONOWITZ et al. 2001).

A cavidade bucal pode ser um reservatório de *P. aeruginosa*, especialmente em pacientes com periodontite, o que dificulta o tratamento e, em caso de infecções oportunistas, pode comprometer pacientes debilitados, como idosos e imunodeprimidos (SANTOS, 2005).

Em adultos saudáveis, o microrganismo que predomina na cavidade oral é *S. viridans*, mas a microbiota oral nos pacientes em estado de saúde crítico muda e passa a ser predominantemente de microrganismos gram-negativos, constituindo-se em uma microbiota mais agressiva. Essa flora pode ser composta por *S. aureus* e *P. aeruginosa* (MUNRO e GRAP, 2004)

O *S. aureus*, que faz parte do grupo dos cocos Gram positivos é o agente mais comum em infecções piogênicas e abscessos. Em indivíduos imunodeprimidos ou que tenham sofrido traumatismos, estes microrganismos podem causar infecções mais graves como osteomielite, bacteremia geralmente associada a abscessos metastáticos que, por sua vez, pode causar quadros de endocardite (MARTINS, 2002)

Streptococcus é o gênero bacteriano predominante na cavidade oral e a maioria das espécies encontradas nessa região do organismo humano é identificada como *S. viridans*. São microrganismos Gram-positivos, imóveis, não-esporulados e, às vezes, encapsulados. São anaeróbios facultativos, exigindo meios de cultura

ricos em nutrientes. Algumas espécies crescem melhor na presença de 5% de gás carbônico (UZEDA, 2002).

Ainda, segundo UZEDA (2002), são muitas as espécies de *Streptococcus* orais, porém as mais importantes a serem consideradas são: *Streptococcus sanguis* (*S. sanguis*), que é a espécie mais isolada da placa dental e tem sido isolada com frequência do sangue de pacientes com endocardite bacteriana subaguda; *Streptococcus mutans* (*S. mutans*), correspondente a um grupo de espécies microbianas que possuem muitas características fenotípicas comuns com alto potencial cariogênico e o *Streptococcus mitis* (*S. mitis*), que é a espécie caracterizada pela formação de pequenas colônias puntiformes e coloniza os diversos habitats da cavidade oral humana.

O gênero *Staphylococcus* corresponde aos cocos Gram-positivos anaeróbios facultativos dispostos em cachos irregulares, tétrades ou dois a dois. Não são predominantes na microbiota oral de indivíduos saudáveis, revelando-se como microrganismos colonizadores da pele e da mucosa da nasofaringe. No entanto, *S. aureus* pode ser isolado de quadros de faringite, osteomielite da face e abscessos dentários. (LOESCHE, 1993)

A espécie *P. aeruginosa*, bacilo Gram negativo, é responsável por 70% das infecções por *Pseudomonas* no ser humano; a exemplo do *S. aureus*, é um microrganismo oportunista e pode causar diversos processos patológicos em decorrência de cirurgias ou queimaduras (SEMENOFF et al. 2008).

A maioria dessas espécies faz parte da microbiota normal das vias aéreas superiores, em particular, dos diferentes nichos ecológicos da cavidade oral. Como agentes etiológicos são associados à bacteremia, endocardite subaguda, abscessos, infecções do trato genitourinário e infecções de feridas. As espécies *S. sanguis* e especialmente *S. mutans* têm papel importante na formação de placa dental devido a sua capacidade de sintetizar glicanas a partir de carboidratos (MOREIRA, 2006).

A patogênese, segundo McCullough (2005), pode ser resultado de várias alterações no microambiente bucal, tais como modificações na microbiota promovidas pela quimioterapia ou pela imunossupressão, além de alterações epiteliais que favorecem a aderência da *C. albicans*, na sua proliferação e interação com outras bactérias do meio bucal.

A microbiota normal da boca é bastante diversificada com mais de 700 espécies de microrganismos identificadas, das quais muitas ainda não foram formalmente descritas. Fazendo parte desta vasta e complexa ecologia microbiana da cavidade bucal humana, encontram-se, pelo menos, vinte gêneros e, aproximadamente, noventa espécies de leveduras isoladas e classificadas, dentre as quais oito espécies do gênero *Candida* foram consideradas patogênicas, a saber: *C. albicans*, *Candida guilliermondii* (*C. guilliermondii*), *Candida Krusei* (*C. krusei*), *Candida tropicalis*, (*C. tropicalis*), *Candida parapsilosis* (*C. parapsilosis*) e *Candida glabrata* (*C. glabrata*) (MCINTYRE, 2001).

A *C. albicans* é um fungo dimórfico com duas fases de crescimento: 1) a forma de levedura presente na boca e inofensiva à mucosa; 2) forma de hifa que ocorre quando o epitélio sofre alteração por meio de trauma mecânico, fatores hormonais ou imunossupressão e invadem o tecido conjuntivo adjacente produzindo enzimas hidrolíticas, consideradas pelo organismo como fatores patogênicos capazes de desencadear a candidose (AL KARAAWI et al. 2002).

Portanto, os fatores predisponentes da candidose bucal podem ser de origem sistêmica ou local. Dentre os fatores sistêmicos destacam-se as condições do estado imunológico (gestantes, crianças, idosos, HIV positivos, corticoterapia e drogas citotóxicas); desordens endócrinas (diabetes, hipotireodismo) e neoplasias malignas (CAMPAGNOLI et al. 2004).

2.1.4 Tratamento

Existem várias substâncias indicadas para tratamento da mucosite oral, porém muitas delas não têm eficácia comprovada ou apresentam apenas efeito paliativo. Descrevem-se algumas abordagens terapêuticas comuns e diferenciadas citadas por diversos pesquisadores.

Segundo Bonan et al. (2005), as terapias para o tratamento da mucosite oral incluem abordagens profiláticas, como conscientização para a melhoria da higiene oral, e evitar a utilização de alimentos picantes e tabaco. Também recomenda o uso de camomila, betametazona, benzidamida, ácido acetilsalicílico, lidocaína, polimixina

E, lozenges, tobramicina, lasers de baixa energia e crioterapia, entre outros, como recursos terapêuticos.

Para minimizar a dor e o desconforto causado pela mucosite durante o tratamento do câncer, a OMS sugere o uso de analgésicos não esteróides e em casos de aumento de dor, a combinação de analgésicos esteroidais com outros medicamentos, como soluções para bochecho (EPSTEIN e SCHUBERT, 1999)

A Lidocaína é um anestésico recomendado para a diminuição da dor na mucosite, porém segundo EPSTEIN e SCHUBERT (1999) ela pode causar diminuição do paladar, ardência, efeitos no sistema cardiovascular e no Sistema Nervoso Central.

O Hidrocloridrato de Benzidamina é um agente com efeitos: antiinflamatório, anestésico e analgésico, que foi pesquisado por Kostler et al. (2001) através de três experimentos que utilizaram aplicação tópica do Hidrocloridrato de Benzidamina. Os resultados demonstraram uma incidência reduzida dos sintomas da mucosite oral em comparação ao uso de placebo.

O tratamento da mucosite oral com uso de analgésicos sistêmicos e outros agentes individuais, misturas de substâncias, anestésicos ou analgésicos tópicos e agentes protetores, apesar de importante componente do tratamento do paciente, têm apenas efeito paliativo da dor aguda (RUBEINSTEIN et al., 2004).

Alguns autores concluíram, em suas pesquisas, que o laser de baixa potência de hélio-neônio (HeNe) foi bem tolerado pelos pacientes e a sua aplicação reduziu a severidade da mucosite (BARASCH et al. 2006).

A experiência com o laser no INCA é promissora, pois se observa uma cicatrização das lesões no máximo em seis dias após aplicação do laser (660nm e 4J/cm²), para os pacientes que receberam quimioterapia (ANTUNES et al. 2004).

Ingraci de Lucia (2004) recomendou que o paciente passe por um minucioso exame *Loco* - regional, quando é feita a análise da presença de cárie, doença periodontal, problemas endodônticos e focos de infecção, para que sejam tratados antes do início da terapia. É necessário também que esses pacientes recebam orientações quanto à importância de se evitarem hábitos de tabagismo e etilismo, o consumo de alimentos ácidos e condimentados e também o uso de colutórios alcoólicos, que podem causar dor, ardência e desconforto oral.

Andrews e Griffiths (2001) citam que a eliminação de bacilos orais associados à mucosite pode ser realizada utilizando Polimixina E e Tobramicina, os quais

podem prevenir o estabelecimento de mucosites severas e outras complicações como baixo peso.

Kostler et al. (2001) esclarecem que bochechos com anfotericina B foram aplicados também com sucesso para a descontaminação seletiva da cavidade oral e o tratamento da candidose. O fluconazol parece ser superior em termos de tolerabilidade quando comparada a anfotericina B.

O polividini-iodado é um agente anti-séptico que apresenta largo efeito antibacteriano e antifúngico e de boa tolerabilidade, devido a esses fatores é freqüente o uso do polividini-iodado como uma droga preventiva e terapêutica da mucosite oral induzida pela quimioterapia (KOSTLER et al. 2001).

A utilização da terapia de controle estomatológico da mucosite com uso tópico de gluconato de clorexidina e laser de baixa intensidade repercutiu positivamente com o processo de eliminação e controle de infecção bucal e no processo de reparo mais rápido que o usual (CHENG et al. 2004)

Segundo Fonseca (1998), no tratamento da Candidose oral, além do uso de antifúngicos locais, a doença pode ser tratada com medicamentos sistêmicos tais como o cetoconazol, miconazol e nistatina. Em casos severos, recomenda-se o tratamento com anfotericina B, assim como o uso de solução de bicarbonato e pomadas de lidocaína a 2% (MERAW E REEVE, 1998).

Alguns autores têm indicado bochechos de gluconato de clorexidina, em solução aquosa, devido à evidência de que isso propiciaria a recuperação da mucosa, por diminuir a infecção secundária (DONNELLY et al. 2003).

Existe conflito na literatura quanto ao uso da clorexidina. Enquanto alguns trabalhos mostram resultados satisfatórios, a *International Society of Oral Oncology* (ISOO) é contra a utilização deste produto na prevenção e no tratamento da mucosite (BARASCH et al. 2006).

Os bochechos com bicarbonato de sódio continuam sendo muito recomendados para o alívio da sintomatologia da mucosite, embora não existam trabalhos científicos desvendando seu mecanismo de ação (EPSTEIN e SCHUBERT, 1999).

A terapêutica no tratamento da mucosite tem se mostrado com características de suporte e paliativa, aliviando sintomas e evitando outras complicações, como desidratação e infecções. São preconizadas dietas não irritativas e produtos de higiene oral, anti-sépticos bucais, anestésicos tópicos e analgésicos opióides (CHIAPPELLI, 2005).

Como tratamento preventivo Kannan et al (1997) salientaram a importância da manutenção da saúde bucal, redução de focos infecciosos, e criteriosa higiene oral, como forma de minimizar a gravidade da mucosite.

Muitas plantas são utilizadas no tratamento de distúrbios orais, através de enxágües orais ou até mesmo com a mastigação rotineira de gravetos ou outras partes das plantas (ADERINOKUN et al. 1999).

Buffon (2001) relatou que a atividade de diferentes extratos de plantas para o controle do biofilme dental e de afecções bucais tem sido pesquisada com base no uso e conhecimento popular.

2.2 Plantas utilizadas no estudo

2.2.1 *Arrabidaea chica* Ë Pariri

A espécie *Arrabidaea chica* (HeB) Verlot (Figura 1) pertence à família das Bignoniaceae. É uma planta trepadeira com atributos ornamentais, é amplamente utilizada na medicina caseira, principalmente na região Amazônica. Conhecida popularmente como cipó-pau, cipó-cruz, carajuru, carapiranga (CORREA, 1984), além de pariri, carajirú, crajirú, carajerú, crejer, entre outras.

Possui como princípios ativos o ácido anisíaco, cajurina, taninos, ferro assimilável e cianocobalamina (ALBUQUERQUE, 1989). Na espécie *Arrabidaea chica* há vários pigmentos, como a bixina, genipina e derivados da cajurina, que produzem um corante vermelho escuro sendo usado contra dermatoses e impingens (CORREA, 1984; TAYLOR 1998).



Figura 6 . *Arrabidaea chica* (pariri).

Fonte: <http://portalamazonia.locaweb.com.br/sites/ervas/noticia>

É usada como antiinflamatória, antimicrobiana (TAYLOR, 1998) e para o tratamento de cólicas intestinais, diarreias, anemias, infecções uterinas, hemorragias, impigens, micose e lavagem de ferimentos na pele (CORREA, 1984) e como agente adstringente, sendo seu extrato usado na cosmética em forma de sabonete cremoso produzindo um efeito anti-acne (TAKEMURA, 1995) e atividade antifúngica (BARBOSA e QUIGNARD, 1998).

Ribeiro et al. (2009) testaram o extrato etanólico bruto de *Arrabidaea chica* (HKB) Verlot (pariri) e observaram atividade antibacteriana contra *S. aureus* e antifúngica frente à levedura *C. albicans*. Porém, não apresentou ação sobre *P. aeruginosa*. As concentrações inibitórias mínimas relatadas foram 62,5 mg/mL para *S. aureus* e 500 mg/mL para *C. albicans*.

2.2.2 *Bryophyllum calycinum* É Pirarucu

Bryophyllum calycinum Salisb (*B. pinnatum*, *Kalanchoe pinnata*) (Figura 8) é uma planta silvestre pertencente à família *Crassulaceae* e ao gênero *Bryophyllum*,

possuindo vários sinônimos como: pirarucu, coirama, erva-da-costa, folha-da-costa, folha-grossa, orelha-de-monge, paratudo ou folha da fortuna roxa (BALBACH, 1995).



Figura 7 . *Bryophyllum calycinum* (Pirarucu)

Fonte: http://www.tudosobreplantas.com.br/plantas/Bryophyllum_calycinum.htm

As substâncias químicas da planta são: flavonóides, cálcio, ácido succínico, ácido málico, triterpeno, esteróis, ácido cítrico e ácido láctico (GAIND e GUPTA, 1973).

As folhas frescas de pirarucu são utilizadas na fitoterapia, com finalidade analgésica, antialérgica, antiartrítica, antibacteriana, antidiabética, antifúngica, antiinflamatória tópica, antilítica, anti-séptica, bactericida, cicatrizante, depurativa, diurética, emoliente e hemostática (NASSIS et al. 1992; ALMEIDA et al. 2000).

É uma planta conhecida por ação cicatrizante e refrescante. As folhas frescas, quando tostadas são úteis nas cefalalgias, através da infusão das mesmas, ela é usada para combater os ergogitamentos linfáticos e inchaços por erisipela nas pernas. O suco é usado contra calos, frieiras e queimaduras (ALBUQUERQUE, 1989). Madaleno (2007) cita o pirarucu como a planta medicinal mais cultivada em jardins e hortos de Belém.

Ribeiro et al. (2009) observaram atividade antimicrobiana do extrato de *Bryophyllum calycinum* contra *S. aureus* e não revelaram atividade contra o fungo leveduriforme *C. albicans*. Na determinação da concentração inibitória mínima, o extrato de pirarucu foi ativo até a concentração de 250 mg/mL frente a *P. aeruginosa* e 500 mg/mL contra *S. aureus*.

Da Silva (2007) também demonstrou atividade antibacteriana da folha de pirarucu frente a *S. aureus* resistente a metilicina.

Menezes et al. (2009) não observaram atividade antifúngica do extrato de *Bryophyllum calycinum* (pirarucu) sobre *C. albicans*.

Nassis et al. (1992) afirmaram que a planta possui várias propriedades medicinais como: analgésica, antibacteriana, antifúngica e antisséptica.

2.2.3 *Mansoa alliacea* - Cipó D'Alho

Conhecida popularmente como cipó-alho, alho, cipó-de-alho, alho d'água (DI STASI e HIRUMA-LIMA, 2002) e cipó d'alho (LORENZI e MATOS, 2002) a planta é uma Bignoniaceae nativa em quase todas as regiões tropicais do Brasil, principalmente na região Amazônica.

O seu aroma de alho é atribuído à presença de compostos do tipo allisevenol, derivados do enxofre (ZOGHBI, 1984). Um estudo preliminar com a casca do caule indicou a presença de alcalóides e ácidos do tipo dialil sulfídrico, comparáveis aos encontrados no alho (APPARATO, 1981).

As folhas, cascas e raízes de *Mansoa alliacea* (Lam.) A.H. Gentry (Figura 9) são empregadas na medicina popular com finalidade analgésica, antipirética e antireumática (LORENZI e MATOS, 2002). A infusão de suas folhas é empregada contra febres e resfriados e, a maceração aquosa das raízes é usada como tônico constituinte e o debuto dos ramos e folha é empregado em lavagens externas como tratamento caseiro de dores e cansaço muscular (REVILLA, 2001).



Figura 8 . Folhas de *Mansoa alliacea* (cipó d'álho)

Fonte: <http://portalamazonia.globo.com/noticias>

2.2.4 *Azadirachta indica* A. Juss - Nim indiano

Azadirachta indica A. Juss conhecido como nim indiano (Figura 10), é uma planta pertencente à família Meliaceae. Dele, preparam-se extratos aquosos e alcoólicos das folhas, das sementes e da casca e na prensagem das sementes obtém-se o óleo. Todos esses produtos apresentam maior ou menor ação repelente e antifúngica, sendo biodegradáveis (SAIRAM, 2000).

Vários produtos antifúngicos e repelentes a isentos são extraídos do nim. O princípio ativo nesses produtos é o azadiractin, substância usada como ingrediente na preparação de vários produtos farmacêuticos, tais como: unguentos, cosméticos, cremes, loções, tônicos capilares e creme dental devido apresentar propriedades antivirais e antibacterianas. É também importante no controle de pragas, pois tem largo espectro de ação; não tem ação fitotóxica, é praticamente atóxico ao homem e não agride a natureza (BISWAS et al. 1995).



Figura 9 . *Azadirachta indica* (Nim indiano)

Fonte: <http://www.efloras.org>

Segundo Subapriya e Nagini (2005), a *Azadirachta indica*, tem atraído o interesse do mundo inteiro. Mais de 140 componentes têm sido isolados de diferentes partes do Nim e as partes do nim vêm sendo tradicionalmente utilizadas para o tratamento de inflamações, febre, infecções, doenças da pele e infecções odontológicas.

Gualtieri et al. (2004) realizaram um estudo com o objetivo de avaliar a atividade antimicrobiana do extrato de *Azadirachta indica* sobre vários microrganismos como: *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *C. Krusei* e *C. albicans*. Concluíram que o extrato na concentração 0,02 g/ml apresentou ação contra *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *C. Krusei*, porém não apresentou atividade contra a cepa de *C. albicans*.

Menezes et al. (2009) ao avaliarem a ação antimicrobiana de *Azadirachta indica* sobre *C. albicans*, observaram que não houve atividade antifúngica sobre a referida espécie.

Biswas et al. (2002) ressaltaram que o extrato da folha de nim é efetivo contra certos fungos, como os gêneros: *Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum*, *Trichosporon*, *Geotrichum* e *Candida*.

Darões et al. (2005), verificaram a suscetibilidade de *C. albicans* aos extratos alcoólico e aquoso de *Azadirachta indica* (nim), usada há séculos na Índia, na manutenção da saúde bucal. O método utilizado foi o de difusão em ágar e os autores concluíram que as amostras de nim testadas não apresentaram eficácia na

inibição do crescimento *in vitro* de *C. albicans*, em comparação com os controles nistatina e etanol.

2.2.5. *Senna alata* - Mata Pasto

Senna alata é pertencente à família Leguminosae, subfamília Caesalpinioideae, conhecida popularmente como mata-pasto na região Norte do Brasil (Figura 11). É frequente em áreas de pastagens, arredores de estradas e terrenos baldios, em quase todo o Brasil, principalmente em lugares úmidos, como a região de Belém (LORENZI, 2000).



Figura 10 . *Senna alata* (mata pasto)

Fonte: <http://plantasmilagrosas.blogspot.com/2009/09/fedegoso-cassia-occidentalis-l.html>

Segundo Gupta e Singh (1991), espécies do gênero *Senna* são ricas em flavonóides, antraquinonas e polissacarídeos. *Senna alata* possui também propriedades terapêuticas, devendo ser ministrada com cuidado, pois é suspeita de

ser tóxica aos rins e, ainda, considerada abortiva (LORENZI, 2000). Suas folhas, cascas, flores e raízes podem ser utilizadas na medicina popular, por suas propriedades anti-herpética, febrífuga, anti-anêmica, antiblenorrágica, antinefrítica, antídota, antimicótica, diurética, parasiticida, laxante, e contra doenças de pele (BARRESE PÉREZ e HERNÁNDEZ, 2005).

Para avaliar a atividade antibacteriana de *Senna alata*, Ordoñez et al. (2004) testaram oito microrganismos: *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Bacillus subtilis* (*B. subtilis*), *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *Serratia sp.*, *Salmonella typhimurium* e *C. albicans*. Observou atividade positiva do extrato de mata pasto apenas sobre *S. aureus*.

2.2.6 *Vatairea guianensis* Aubl. Æ Faveira

Vatairea guianensis Aubl. (Figura 12) é conhecida popularmente na Amazônia por fava, faveira, faveira-de-empigem, fava-bolacha, fava-mutum e angelim-do-igapó (LIMA, 1982).



Figura 11 . Folhas de *Vatairea guianensis* (Faveira)

Fonte: <http://exactas-unam.dyndns.org/~museovirtual/fieldmuseum.org/plantguides/thumbs/FABA-vata-lpVatairea%20Bguianensis>

Segundo Ljma (1982) O suco é utilizado pelos interioranos na cura de impigem e no tratamento de certas dermatoses certas dermatoses A goma da casca tem propriedades adstringentes O suco do fruto combate manchas na pele como sardas, efélides, etc.

Piedade e Filho (1988) relataram a ocorrência do isolamento das antraquinonas crisofanol, fisciona, emodina e os triterpenos conhecidos como ácido oleanólico e a lactona do ácido diidromacaerinico do extrato metanólico das cascas do caule da espécie *Vatairea guianensis*.

Em relação à espécie *Vatairea guianensis*, poucos estudos quanto a atividade biológica foram relatados na literatura. A atividade antiparasitária *in vitro* de duas substâncias isoladas do extrato hexânico das cascas do fruto de *Vatairea guianensis* (FAB 05 e FAB 07) sobre a *Leishmania amazonensis*, parasita causador da leishmaniose tegumentar foi demonstrada por Otobelli et al. (2009).

2.2.7 *Vismia Guianensis* É Lacre

A *Vismia Guianensis* é uma planta conhecida popularmente como lacre, árvore da febre, goma-lacre, pau-de-lacre ou lacre-branco (Figura 13). Apresenta compostos fenólicos: Quinona (GONZALES et al. 1980), Antraquinona (GROSSE et al. 1997; BILIA et al. 2007), Xantona (BOTTA et al. 1986; BILIA et al. 2007), Benzofenona e Benzocumarina (SEO et al. 2000) e Triterpeno lupeol (SANTOS et al. 2007).



Figura 12 . *Vismia guianensis* (Aubl.) Choisy

Fonte: <http://www.flickr.com/search/?q=Vismia%20Guianensisew=all>

Há relatos que possui ação anti-cancerígena com atividade dos extratos vegetais sobre carcinoma de ovário (CASSINELLI, 1997).

Segundo Santos et al. (2006) a atividade antimicrobiana da planta é relacionada à fração hexânica da casca extratos brutos das raízes e casca. Os microrganismos sensíveis a sua ação são *Mycobacterium phlei*, *S. aureus*, *E. coli* e *B. subtilis*. É uma planta antimicrobiana (TADA et al. 1991) e o látex, as folhas e as cascas são usados em infecções por fungos na pele (PASQUA et al., 1995).

Foi realizada uma observação de sua ação antimicrobiana contra a *S. aureus* com teste de difusão em disco do extrato seco de *Vismia guianensis* (Aubl.) Choisy diluído em DMSO nas concentrações de 500, 250, 125 e 62,5 mg/mL, ocorrendo formação de halo de inibição com todas as concentrações (CAMELO, 2010).

2.2.8 *Ananas erectifolius* - Curauá Branco e Roxo

O *Ananas erectifolius* é uma Bromeliácea pertencente ao gênero *Ananas* e popularmente conhecida como curauá (LAMEIRA et al. 2002). O pó de curauá é utilizado na medicina popular para a cicatrização de lesões cutâneas (FURTADO, 1998); enquanto que suas fibras podem ser utilizadas para a fabricação de papel, na produção de componentes para bancos e revestimento de automóveis, além de ser

empregadas para confecção de cordas e barbantes (SOUZA et al. 2004). Existem duas variedades de Curauá: o %oxo+(Figura 14) e o %branco+(Fig.15).



Figura 13 . *Ananas erectifolius* - Curauá Branco

Fonte: Prof. Dr. José Cláudio Caraschi (CARASCHI, 2008)



Figura 14 . *Ananas erectifolius* - Curauá Roxo

Fonte: Prof. Dr. José Cláudio Caraschi (CARASCHI, 2008)

Souza et al. (2004) demonstraram a atividade antimicrobiana da fração hexânica do curauá frente a bactéria Gram-positiva *S. aureus*.

Estudos de Fujihashi e Barbosa (2002) demonstraram que o curauá também é considerada uma espécie medicinal por possuir propriedade antimicrobiana o que lhe confere maior valor agregado na indústria têxtil.

2.2.9 *Psidium guajava* Ë Goiabeira

A espécie *Psidium guajava* L (Figura 16) pertencente à família Myrtaceae, é denominada comumente de goiabeira, conhecida na região Amazônica como goiaba, apesar de suas outras denominações, como: Araçá-goiaba, Araçá-guaiaba, Araçá-guaçu, Guaiaba, Guaiava, Araçá-vaçu no Rio grande do Sul e Goiabeira Branca em Minas Gerais (LOZOYA et al., 2002).



Figura 15 . *Psidium guajava* (Goiabeira)

<http://www.hear.org/pier/images/psguap61.jpg>

Na região Amazônica as folhas são empregadas no tratamento caseiro de distúrbios gastrintestinais, em bochechos no tratamento de inflamações da boca e da garganta (LOZOYA et al. 2002)

Infusos ou decoctos preparados com folhas frescas ou desidratadas são indicados para diarreia, disenteria, flatulência e cólica abdominal. É muito utilizado o chá em bochechos e gargarejo no tratamento de inflamações da boca e da garganta ou em lavagens locais de úlceras e na leucorréia (CARRICONDE, 2000).

Além disso, há comprovações das suas ações: antimicrobiana, antitussígena (JAIARJ et al., 1999), sedativa (LUTTERODT e MALEQUE, 1988) e antioxidante (ANJANEYULU e CHOPRA, 2004; WOODMAN e CHAN, 2004).

Martinez et al. (1996) estudaram a atividade antimicrobiana do extrato fluido a 40% de *Psidium guajava* frente a cepas de microrganismos *S. aureus*, *B. subtilis*, *E. coli*, *P. aeruginosa* e *C. albicans*. Os resultados mostraram uma excelente atividade do extrato contra as bactérias testadas, porém não apresentaram atividade antifúngica.

Em estudo realizado por Alves et al. (2006), a eficácia in vitro do extrato de *Psidium guajava* sobre leveduras do gênero *Candida* da cavidade oral, foi satisfatória, através de análise em método de difusão em meio sólido sobre as seguintes espécies: *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. stellatoidea* e *C. krusei*.

2.2.10 *Euterpe oleracea* Ë Açai

Euterpe oleracea Mart. (Açai) (Figura 17) é uma palmeira da família *Arecaceae* que ocorre nas Américas Central e do Sul e está distribuído por toda bacia Amazônica. É mais frequente nas planícies inundadas da Amazônia brasileira em especial no Estado do Pará. É popularmente conhecida no Brasil como açazeiro, açazeiro, açai-do-Pará, juçara, piná, palmito, onde apresenta elevado valor comercial e é considerado um importante alimento na dieta da população amazônica (EMBRAPA, 2007; PLANTAMED, 2010).



Figura 16 . *Euterpe oleracea* (Açaí)

Fonte: http://d1783900.u38.igempresas.ig.com.br/images/acai_palms.jpg

No Estado do Pará, o açaizeiro predomina no estuário do rio Amazonas, principalmente em pólos de várzea, mas também de terra firme e de igapó. A adaptação a este tipo de solo deve-se a dois mecanismos: a presença de bactérias que fixam o nitrogênio na superfície aérea das raízes e a imponente massa de raízes capazes de absorver os minerais necessários a seu crescimento em um importante volume de terra (ROGEZ, 2000). A espécie tem melhor adaptação em regiões tropicais com temperatura média de 26°C, índice pluviométrico superior a 2.300mm e períodos de estiagem bem definidos (SANTOS, 2001).

Nos indivíduos adultos, apresentam altura e diâmetro variando de 3m a 20m e de 7cm a 18cm, respectivamente. O fruto é uma drupa globosa, contendo resíduos florais. O epicarpo, nos frutos maduros, apresenta coloração arroxeada quase preta ou verde, dependendo do tipo. O mesocarpo é polposo e delgado, e envolve o volumoso e duro endocarpo o qual contém em seu interior uma semente (EMBRAPA, 2007).

Todos os componentes da espécie (frutos, palmito, folhas, caule e raízes) são utilizados pelas populações amazônicas, daí sua grande importância econômica, social, cultural e medicinal para a população principalmente do norte da América do Sul (SOUZA, 2009).

As raízes são utilizadas na medicina popular da região Amazônica, como adstringente, anti-helmíntico, anti-hemorrágico, depurativo e anti-anêmico (PLANTAMED, 2010), contra verminoses (JARDIM e MEDEIROS, 2006) e no

tratamento de diarreias causadas por amebas (COSTA, 1992). Os frutos têm capacidade antioxidante (RODRIGUES et al. 2006), vasodilatadora (ROCHA et al. 2007) e inibem a produção de óxido nítrico (NO) pela redução na expressão dos níveis de óxido sintetase induzível (*iNOS*) (MATHEUS et al. 2006).

2.2.11 *Symphonia globulifera* LINN F. Anani

Symphonia globulifera, uma planta da família Guttiferae (Clusiaceae), encontrada principalmente em florestas de várzea do mundo tropical. É uma árvore de grande porte (a árvore chega atingir 30 m. de altura) e suas inflorescências são vermelhas (PESCE, 2009) (Figura 18). Em ambiente alagado apresentam enormes sapopemas (raiz que cresce com o tronco e forma em volta dele divisões achatadas) e em ambiente de terra firme o caule é reto sem a presença de sapopemas (NGOUELA et al. 2006; PESCE, 2009).

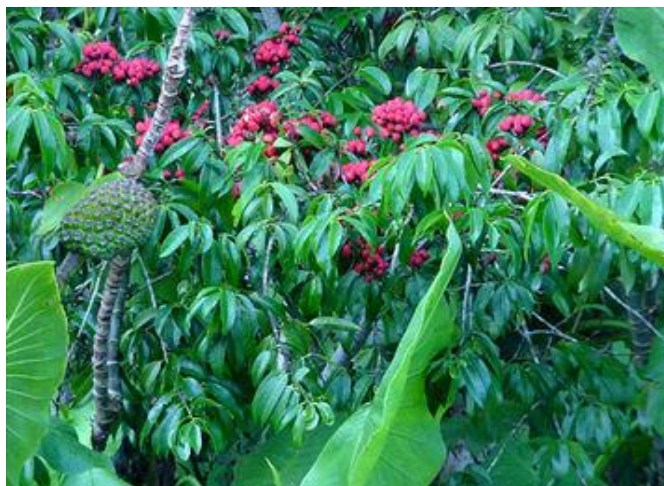


Figura 17 . *Symphonia globulifera* (Anani)

Fonte: http://www.aracruz.com.br/minisites/microbacia/shared/flora/symphonia_globulifera2.jpg

No Brasil, é popularmente conhecida como anani ou ananin principalmente no Pará e Amazonas e ocorre principalmente nas florestas de várzea da planície de inundação do estuário amazônico. Pode ser também encontrada no Maranhão, nas Guianas e America Central (PESCE, 2009).

É usada como planta medicinal para curar dores de estômago, doenças da pele, laxante para mulheres grávidas e como um tônico geral (AUBREVILLE, 1950; IRVINE, 1961). Na província do noroeste dos Camarões, a casca é utilizada por curandeiros tradicionais para tratar a malária (NGOUELA et al., 2006).

A planta tem sido amplamente investigada para determinar suas características fitoquímicas e atividades biológicas. Benzofenonas feniladas foram isoladas de espécies da África, Ásia e América do Sul (FULLER et al. 1999). As xantonas sinfonina e globuliferina foram isoladas de sementes de *Symphonia globulifera* (LENTA et al. 2004; NGOUELA et al. 2005). BAYMA et al. (1998) isolaram e identificaram uma nova xantona fenilada que denominaram de ananixantona, a partir de casca de *Symphonia globulifera* originária de Belém-PA.

Algumas destas substâncias apresentaram uma ampla gama de atividades biológicas e farmacológicas, por exemplo, citotóxica (PERES e NAGEM, 1997) antimicrobiana (PERES e NAGEM, 1997; NKENGFAK et al. 2002), inibição da protease do HIV-1 (FULLER et al. 1999), antioxidante e antimalárica (PERES e NAGEM, 1997; NGOUELA et al. 2006).

3. OBJETIVOS

3.1 Geral

Avaliar a atividade antimicrobiana *in vitro* de extratos vegetais sobre cepas de microrganismos frequentemente encontrados em lesão de mucosite oral.

3.2 Específicos

1. Selecionar os principais microrganismos envolvidos na infecção de mucosite oral;

2. Avaliar a atividade antimicrobiana preliminar *in vitro* de extratos de: *Arrabidaea chica* (pariri), *Bryophyllum calycinum* (pirarucu), *Mansoa alliacea* (cipó d'alho), *Azadirachta indica* (nim), *Senna Alata* (mata pasto), *Walteria guianensis* (faveira), *Vismia Guianensis* (lacre), *Ananas erectifolius* (curauá branco), *Ananas erectifolius* (curauá roxo), *Psidium guajava* (goiabeira), *Euterpe oleracea* (açai) e *Symphonia globulifera* (anani) sobre as cepas identificadas como frequentemente relacionadas a infecção de mucosite oral;

3. Determinar a concentração inibitória mínima dos extratos vegetais que apresentarem atividade antimicrobiana frente a cepas de fungos e bactérias selecionadas,

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Seleção dos Microrganismos

No período de janeiro de 2009 a abril de 2009, foi realizado levantamento de dados sobre os microrganismos presentes em culturas microbiológicas de raspados das lesões de mucosite oral de pacientes atendidos no Serviço de Patologia Bucal do Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB) da Universidade Federal do Pará (UFPA). A coleta das lesões para a análise microbiológica foi realizada pela equipe de patologia bucal do HUJBB, como parte do protocolo de tratamento dos pacientes e a identificação dos microrganismos foi realizada pelo Laboratório de Microbiologia do HUJBB.

Foram também fornecidos à esta pesquisa os dados de idade e gênero dos pacientes, fase da doença na coleta e localização das lesões.

4.2 Obtenção das Cepas

Os microrganismos testados foram cepas padrão ATCC (*American Type Culture Collection*) recomendadas para testes de suscetibilidade aos antimicrobianos (CLSI, 2003).

As cepas para este estudo foram adquiridas junto ao Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) da Fundação Oswaldo Cruz (FIO CRUZ), com nome de espécie e código ATCC. Além dessas, cepas do estoque do Laboratório de Microbiologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará (ICB/UFPA) foram também utilizadas para a realização dos testes laboratoriais.

4.3 Microrganismos Testados

Os microrganismos provenientes do INCQS/FIOCRUZ foram: *Streptococcus mitis* (ATCC 903), *Streptococcus sanguis* (ATCC 10557) e *Streptococcus mutans* (ATCC 25175).

Os microrganismos do estoque do Laboratório de Microbiologia do ICB da UFPA que foram selecionados para este estudo foram: *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 9027), *Candida albicans* (ATCC 40175), *Candida krusei* (ATCC 40147) e *Candida parapsilosis* (ATCC 40038).

4.4 Obtenção do material vegetal

Os materiais vegetais foram selecionados e cedidos pelo Laboratório de Microbiologia da Faculdade de Farmácia da UFPA. Consistiam de extratos etanólicos brutos liofilizados que estavam armazenados neste laboratório e suas origens são descritas abaixo:

4.4.1 *Arrabidaea chica* - Pariri

As folhas frescas de pariri foram coletadas na Empresa Brasileira de Pesquisas Agropecuária (EMBRAPA Amazônia Oriental). e identificadas no Laboratório de Botânica desta Instituição pelo Botânico Miguel Pastana do Nascimento sendo uma exsicata (Figura 18) depositada no Herbário da EMBRAPA Amazônia Oriental) (RIBEIRO, 2008).



Figura 18 . Exsicata de *Arrabidaea chica* (HKB) Verlot. (pariri) preparada no Laboratório de Botânica da EMBRAPA-Amazonia Oriental (Determinador: Miguel Pastana do Nascimento). Foto cedida por Christian Miranda Ribeiro (RIBEIRO, 2008).

4.4.2 *Bryophyllum calycinum* - Pirarucu

As folhas frescas de Pirarucu foram coletadas no Horto de plantas medicinais da EMBRAPA Amazonia Oriental e identificadas no Laboratório de Botânica desta Instituição pelo Botânico Miguel Pastana do Nascimento sendo uma exsicata (Figura 19) depositada no Herbário da EMBRAPA Amazonia Oriental (RIBEIRO, 2008).



Figura 19 . Exsicata de *Bryophyllum calycinum* Salisb (Pirarucu) doada pelo Laboratório de Botânica da EMBRAPA-Amazônia Oriental (Determinador: Miguel Pastana do Nascimento). Foto cedida por Christian Miranda Ribeiro (RIBEIRO, 2008).

4.4.3 *Mansoa alliacea* - Cipó d'Alho

As folhas frescas de cipó d'Alho foram coletadas no Horto de plantas medicinais da EMBRAPA Amazônia Oriental e identificadas no Laboratório de Botânica desta Instituição (Determinador: Miguel Pastana do Nascimento) sendo uma exsicata (Figura 20) depositada no Herbário da EMBRAPA Amazônia Oriental (RIBEIRO, 2008).



Figura 20 . Exsicata de *Mansoa alliacea* (Lam.) A.H. Gentry (Cipó do lho) doada pelo Laboratório de Botânica da EMBRAPA-Amazônia Oriental (Determinador: Miguel Pastana do Nascimento). Foto cedida por Christian Miranda Ribeiro (RIBEIRO, 2008).

4.4.4 *Azadirachta indica* - Nim indiano

Sua origem é o plantio experimental da Embrapa Amazônia Oriental de Belém-PA. Foi identificado e extraído pelo Laboratório de Agroindústria Embrapa Amazônia Oriental e a exsicata (Figura 21) foi depositada no Herbário desta Instituição (MENEZES, 2008).



Figura 21 . Exsicata de *Azadirachta indica* (Nim indiano) doada pelo Laboratório de Botânica da EMBRAPA-Amazônia Oriental. Foto cedida por Tatianny de Alencar Menezes (MENEZES, 2008).

4.4.5 *Senna Alata* - Mata Pasto

As folhas frescas de mata-pasto foram adquiridas na Feira do "Mer-o-Peso". A exsicata (Figura 22) e a identificação botânica foi realizada no Laboratório de Botânica da Empresa Brasileira de Pesquisas Agropecuárias . EMBRAPA-AMAZÔNIA ORIENTAL (MACIEL, 2009).



Figura 22 . Exsicata de *Senna alata* (L.) Roxb. (mata-pasto) preparada no Laboratório de Botânica da EMBRAPA-Amazônia Oriental (Determinador: Dra. Silvane Tavares Rodrigues). Foto cedida por Karen Marinho Maciel (MACIEL, 2009).

4.4.6 *Vatairea guianensis* Aubl. Æ Faveira

A coleta do material botânico de *Vatairea guianensis* (Figura 23) foi realizada na região do Município de Porto Grande, distante 100 km de Macapá, capital do estado do Amapá. Após a obtenção do material, foram confeccionadas exsicatas do material vegetal e depositadas no Herbário do Instituto de Pesquisas Científicas e Tecnológicas do Estado do Amapá (IEPA), identificadas pelo botânico Benedito Rabelo, recebendo o registro nº 1916 (SILVA, 2010a).



Figura 23 . Frutos de *Vatairea guianensis* (Faveira). Fonte: <http://mel.cpatu.embrapa.br/plantas>

4.4.7 *Vismia Guianensis* (Aubl.) Choisy Ë Lacre

As folhas foram obtidas através da Associação %er-as-ervas+, coletadas no Distrito de Icoaraci. Sua identificação foi realizada pelo professor Dr. Mário Jardim, com exsicata registro MG: 2500133 (Figura 24) e depositada no herbário do Museu Emílio Goeldi (CAMELO, 2010).



Figura 24 . Exsicata de *Vismia guianensis* (Aubl.) Choisy (lacre) preparada no Museu Emílio Goeldi (Determinador: Dra.Mário Jardim) Registro MG: 2500133. Foto cedida por Sarah Regina Pereira Camelo (CAMELO et al. 2010).

4.4.8 *Ananas erectifolius* - Curauá Branco e Curuá Roxo

O material vegetal (Figuras 25 e 26) foi coletado da Empresa Brasileira da Amazônia Oriental (EMBRAPA), onde se procedeu à caracterização do exemplar no Laboratório de Botânica pela Dr. Silvane Tavares Rodrigues (SOUZA et al. 2004).



Figura 25 . *Ananas erectifolius* curauá roxo e branco (Foto: SOUZA et al., 2004)



Figura 26 . *Ananas erectifolius* curauá branco (Foto: SOUZA et al., 2004)

4.4.9 *Psidium guajava* Ë Goiabeira

Coletada no Horto de Plantas Medicinais da Empresa Brasileira de Pesquisas Agropecuárias (EMBRAPA-Amazônia Oriental) e identificadas no Laboratório de Botânica desta Instituição (Determinador: Miguel Pastana do Nascimento) sendo uma exsicata (Figura 27) depositada no Herbário da EMBRAPA Amazônia Oriental (RIBEIRO, 2008).



Figura 27 . Exsicata de *Psidium guajava* L. (Goiabeira) doada pelo Laboratório de Botânica da EMBRAPA-Amazônia Oriental (Determinador: Miguel Pastana do Nascimento). Foto cedida por Christian Miranda Ribeiro (RIBEIRO, 2008).

4.4.10 *Euterpe oleracea* Ë Açaí

O material vegetal (Figura 29) foi adquirido numa fábrica de cultivo e extração do Açaí, que fica localizada na ilha do Combú, próximo à cidade de Belém-PA, priorizando-se a coleta de raízes adultas. Um exemplar da exsicata da espécie *Euterpe oleracea* Mart. (Açaí) foi identificada por Nascimento, M.P. e depositada no Herbário IAN da EMBRAPA com registro nº.180.979 no Laboratório de Botânica da Empresa Brasileira da Amazônia Oriental (EMBRAPA) (SOUZA et al. 2009).



Figura 28 . Raízes de *Euterpe oleracea* Mart. (Açaí). Foto: SOUZA et al. 2009

4.4.11 *Symphonia globulifera* Ë Anani

Folhas de *Symphonia globulifera* (Figura 30) foram coletadas em Icoaraci-Belém-PA. O material vegetal foi identificado pelo Dr. Mário Jardim, no Museu Paraense Emílio Goeldi (MPEG) - Belém-PA, onde uma exsicata foi depositada e registrada sob o número 156.324 (SILVA, 2010b)



Figura 29 . Folhas de *Symphonia globulifera* (anani)

Fonte:http://www.aracruz.com.br/minisites/microbacia/shared/flora/symphonia_globulifera2.jpg

4.5 Preparo do Material Vegetal

Os materiais vegetais estavam armazenados no Laboratório de Microbiologia da Faculdade de Farmácia da UFPA sob a forma de extrato etanólico bruto liofilizado, acondicionados em recipientes de vidro vedados com tampa e mantidos sob refrigeração. Estes extratos foram obtidos através de metodologias utilizadas pelo Laboratório de Fitoquímica do Departamento de Farmácia (BARBOSA et al. 2004).

Inicialmente os extratos foram avaliados quanto à contaminação previamente aos testes antimicrobianos, através de semeadura em meio ágar TSA (*Tryptic Soy Agar*) com incubação em estufa bacteriológica por 24 horas a 35°C para bactérias e em meio Agar Sabouraud com incubação à temperatura ambiente por 5 dias para fungos.

4.6 Avaliação da atividade antimicrobiana *in vitro*

Este estudo foi realizado no Laboratório de Microbiologia do Instituto de Ciências Biológicas da UFPA.

Para avaliação da atividade antimicrobiana dos extratos foi empregado o método de disco difusão em ágar, baseado na técnica descrita por Bauer *et al.* (1966) e adaptações de Bertini *et al.* (2005), Lima *et al.* (2006) e Santos *et al.* (2007), utilizando-se discos de papel filtro estéreis (Whatman - tipo 3) de 6 mm de diâmetro.

4.6.1 Preparo do Material Microbiológico

As cepas do estoque do Laboratório de Microbiologia foram preparadas em caldo Brain Heart Infusion (BHI) e incubadas a 35°C por 24 horas. As cepas de procedência da FUNDAÇÃO FIOCRUZ se encontravam liofilizadas e foi necessário reidratá-las e ressuspendê-las para torná-las viáveis à realização dos testes. Após esta etapa, foram mantidas em caldo BHI e incubadas a 35°C por 24 horas.

Em seguida as cepas de *S. mitis* (ATCC 903), *S. sanguis* (ATCC 10557) e *S. mutans* (ATCC 25175) foram repicadas em placa com meio ágar sangue. As cepas de *S. mutans* (ATCC 25175) foram mantidas em microaerofilia (5% CO₂) em jarra de Gaspar.

Foram preparados inóculos dos microrganismos tomando-se 3 a 4 colônias da cepa isolada em Ágar Muller-Hinton e diluídas em solução salina a 0,85% até atingir a turbidez correspondente ao tubo 0,5 da escala de Mac-Farland (CLSI, 2003).

4.6.2 Avaliação preliminar da atividade antimicrobiana

Para a avaliação preliminar, somente a concentração de 500 mg dos extratos foi testada. Para cada microrganismo foi utilizada uma placa de Petri 15x120 mm, nela inserido 14 discos, sendo 12 discos impregnados com 1 μ L do extrato na concentração de 500 mg e 2 discos com os controles positivos (cloranfenicol 30 μ g para bactérias e nistatina 120 μ g para fungos) e negativo (DMSO).

O inóculo foi semeado (em duplicata), com auxílio de um *swab* descartável, em toda a superfície de meio ágar Muller Hinton. Em seguida foram adicionados discos de papel filtro impregnados com 10 μ L de cada extrato das plantas testadas, dissolvendo os extratos etanólicos em Dimetil-Sulfóxido (DMSO) e os controles positivo e negativo. O sistema foi incubado a 35 °C, por 24 horas, em estufa bacteriológica.

Após incubação das placas a 35°C por 24 h foi realizada a leitura dos resultados medindo-se o halo, em mm, formado ao redor dos discos contendo os extratos. Foi considerado como resultado final de cada extrato a média das medidas de cada placa (duplicata) e como suscetível halo igual ou acima de 8 mm de diâmetro (DANTAS et al. 2010).

Para o controle do teste foi utilizado como controles negativos discos contendo apenas DMSO e como controles positivos discos de nistatina, um antifúngico convencional, na concentração de 50 μ g e de cloranfenicol, um antibiótico padrão para testes de sensibilidade, na concentração de 30 μ g.

4.6.3 Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) dos extratos

Os extratos testados que apresentaram atividade antimicrobiana na avaliação preliminar na concentração de 500 mg/mL (halo de inibição igual ou acima de 8 mm) foram submetidos a determinação da CIM pela técnica de disco difusão em Agar.

Nesta etapa, foi aplicada a mesma técnica acima citada, com os discos de papel filtro impregnados com 10 μ L de cada extrato da planta testada em diferentes

concentrações (500; 250; 125; 62,5; 31,25 e 15,625 mg/ml). Foi considerada como CIM a menor concentração do extrato capaz de inibir o crescimento microbiano, observado através da formação de halo de inibição de crescimento ao redor do disco (igual ou maior que 8 mm).

4.6.4 Critérios para aceitação da atividade antimicrobiana dos extratos

De acordo com CIM, os extratos foram classificados quanto à aceitação de sua atividade antimicrobiana, através de critérios estabelecidos na presente pesquisa (Quadro 1).

Quadro 1 - Critérios para aceitação da atividade antimicrobiana de extratos brutos e plantas

CIM DO EXTRATO	AÇÃO
Abaixo de 100 mg/ml	Boa atividade antimicrobiana
Entre 101 e 250 mg/ml	Moderada atividade antimicrobiana
Entre 251 e 500 mg/ml	Fraca atividade antimicrobiana

Fonte: Protocolo da pesquisa

5. RESULTADOS

5.1 Mucosite oral

Em relação aos dados clínicos (Tabela 1) dos pacientes atendidos no período de janeiro a abril de 2009 no HJBB com quadro de mucosite oral, é possível observar que nove indivíduos foram atendidos no Serviço de Patologia Bucal deste hospital. Do total de indivíduos, seis pertenciam ao gênero masculino e a média de idade foi 53,7 anos. Das nove lesões observadas, cinco se apresentavam na fase três, enquanto quatro apresentavam-se na fase quatro.

Quanto ao local de ocorrência, duas lesões ocorreram na mucosa jugal, duas em ventre lingual, duas em lábio inferior, uma em borda lateral da língua, uma em rebordo alveolar e uma em assoalho bucal.

Tabela 1: Dados clínicos dos pacientes com mucosite oral - Serviço de Patologia Bucal do Hospital Universitário João de Barros Barreto, Belém-PA . janeiro/2009 - abril/2009.

Paciente	Idade	Gênero	Fase da doença na coleta	Localização da lesão
1	52	M	3	Mucosa jugal
2	47	M	3	Rebordo Alveolar
3	43	F	4	Ventre lingual
4	58	M	4	Assoalho bucal
5	61	F	3	Lábio inferior
6	68	M	4	Língua: borda lateral
7	63	M	4	Mucosa jugal
8	53	F	3	Lábio inferior
9	39	M	3	Ventre lingual

5.2 Microrganismos relacionados à infecção de mucosite oral

A tabela 2 mostra que nas lesões dos pacientes estavam presentes mais de um microrganismo, sendo que em oito dentre os nove pacientes observados ocorreram isolamentos de 3 diferentes espécies de microrganismos.

Tabela 2 . Microrganismos identificados nas culturas de lesões de pacientes com mucosite oral - Serviço de Patologia Bucal do Hospital Universitário João de Barros Barreto, Belém . PA - janeiro/2009 a abril/2009.

Paciente	Microrganismos Identificados
1	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Porphyromonas gingivalis</i>
2	<i>Streptococcus spp</i> , <i>Streptococcus viridans</i> , <i>Candida spp</i> .
3	<i>Fusobacterium nucleatum</i> , <i>Candida spp.</i> , <i>Candida albicans</i>
4	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Candida spp.</i> , <i>Candida albicans</i>
5	<i>Streptococcus viridans</i> , <i>Candida albicans</i>
6	<i>Porphyromonas gingivalis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Candida albicans</i>
7	<i>Streptococcus viridans</i> , <i>Porphyromonas gingivalis</i> , <i>Fusobacterium nucleatum</i>
8	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Candida albicans</i>
9	<i>Streptococcus viridans</i> . <i>Candida spp.</i> , <i>Candida albicans</i>

De acordo com a tabela 3 o fungo leveduriforme *C. albicans* foi o microrganismo mais freqüente nas lesões, sendo isolado em 66,6% dos pacientes, seguido de *Candida spp.*, em 44,4%. Dentre as bactérias isoladas o *S. viridans* foi a mais freqüente, estando presente em 44,4% dos pacientes; seguida de *P. gingivalis* e *P. aeruginosa*, em 33,3%; *S. aureus* e *F. nucleatum*, em 22,2%; *Streptococcus spp.* e *K. pneumoniae*, em 11,1%. Em relação à contaminação microbiana da mucosite oral (Quadro 2), a informação registrada foi que as culturas das nove lesões apresentaram crescimento para 9 espécies de microrganismos, que foram identificadas em uma ou mais culturas. Houve a detecção de 7 espécies bacterianas, sendo 4 Gram-negativas: *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) e *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*) e 3 Gram-positivas: *S. aureus*, *Streptococcus spp.*, *S. viridans* e 2 isolados de fungos leveduriformes: *Candida spp.* e *C. albicans*.

Tabela 3 . Incidência dos microrganismos isolados de lesões de pacientes com mucosite oral . Serviço de Patologia Bucal do Hospital Universitário João de Barros Barreto, Belém-PA . janeiro/2009 a abril/2009.

Microrganismos	Nº de pacientes	%
Fungos Levederufiformes		
<i>Candida albicans</i>	06	66.6
<i>Candida spp.</i>	04	44.4
Bactérias Gram ´positivas		
<i>Streptococcus viridans</i>	04	44,4
<i>Streptococcus spp.</i>	01	11,1
<i>Staphylococcus aureus</i>	02	22.2
Bactérias Gram-negativas		
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	03	33.3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	03	33,3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	01	11,1

5.3 Atividade antimicrobiana *in vitro* dos extratos

5.3.1 Avaliação Preliminar

Na avaliação da qualidade microbiológica dos extratos realizada previamente aos testes antimicrobianos, não houve desenvolvimento de colônias de bactérias ou fungos nos meios ágar TSA e ágar Sabouraud, indicando que os mesmos apresentavam condições de serem utilizados na presente pesquisa.

Na avaliação preliminar todos os extratos foram testados sobre todas as cepas do estudo. A concentração do extrato vegetal nesta etapa foi de 500 mg/ml. A avaliação da eficácia dos extratos vegetais foi realizada com base no diâmetro do halo de inibição formado ao redor dos discos contendo os extratos. Foram considerados eficazes, isto é, com atividade antimicrobiana frente às cepas testadas os extratos que desenvolveram halo de inibição \geq 8 mm. A tabela 4 exhibe todos os resultados considerados positivos. Na linha referente a cada um dos microrganismos, a célula de cor amarela indica onde ocorreu o maior halo de inibição para a respectiva espécie.

Tabela 4 - Diâmetro (mm) do halo de inibição do crescimento microbiano com extratos vegetais na concentração de 500 mg/ml.

Microrganismo	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	L	M
<i>S. aureus</i>	-	-	-	-	9	12	12	-	-	10	-	13
<i>P. aeruginosa</i>	10	11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>C. krusei</i>	-	10	-	-	10	10	9	-	-	-	8	12
<i>C. albicans</i>	-	10	-	-	12	14	14	-	-	-	10	12
<i>C. parapsilosis</i>	15	9	-	9	8	10	11	-	-	-	9	12
<i>S. mitis</i>	11	10	-	-	12	-	10	-	-	-	-	12
<i>S. sanguis</i>	10	11	10	-	-	12	11	-	-	-	11	13
<i>S. mutans</i>	11	10	9	11	12	9	-	-	-	12	-	12

A: Pariri, B: Pirarucu, C: Cipó d'álho, D: Nim, E: Mata Pasto, F: Faveira, G: Lacre, H: Curauá Branco, I: Curauá Roxo, J: Goiabeira, L: Açaí, M: Anani; - : halo menor que 8 mm

Para *S. aureus* o maior halo de inibição observado foi do extrato de anani (13 mm), ocorrendo também atividade dos extratos de faveira e lacre (12 mm), goiabeira (10 mm) e mata pasto (9 mm) (Tabela 4).

Frente a *P. aeruginosa* apenas os extratos de pirarucu (halo de 11 mm) e de pariri (halo de 10 mm) tiveram atividade (Tabela 4).

No teste com a levedura *C. Krusei* houve atividade antimicrobiana com presença de halo de inibição para os extratos de anani (12 mm), pirarucu, mata pasto e faveira (10 mm), lacre (9 mm) e açaí (8 mm) (Tabela 4).

Para *C. albicans* o extrato de faveira e de lacre foram os mais ativos, ambos formando halo de inibição de 14 mm. Houve também positividade para os extratos de mata pasto e anani (12 mm), pirarucu e açaí (10 mm) (Tabela 4).

Contra *C. parapsilosis* o extrato de pariri demonstrou o maior halo de inibição formado (15 mm), seguido do anani (12 mm), lacre (11 mm), faveira (10 mm), pirarucu, nim indiano e açaí (9 mm) e mata pasto (8 mm) (Tabela 4).

Contra *S; mitis* os extratos de mata pasto e de anani tiveram os maiores halos de inibição formados (12 mm), seguidos dos extratos de pariri (11 mm) e de pirarucu e lacre (10 mm) (Tabela 4).

A atividade frente à *S. sanguis* apresentou maior halo de inibição com os testes do extrato de pirarucu (14 mm). Houve também suscetibilidade para os extratos de anani (13 mm), faveira (12 mm), lacre e açaí (11 mm), pariri e cipó d'álho (10 mm) (Tabela 4).

Frente a *S. mutans* o maior halo de inibição foi observado com os extratos de mata pasto, goiabeira e anani (12 mm), ocorrendo também atividade frente aos extratos de pariri e nim indiano (11 mm), de pirarucu (10 mm), de cipó d'alho e de faveira (9 mm) (Tabela 4).

A bactéria Gram-positiva *S. mutans* e a levedura *C. parapsilopsis* foram espécies que se mostraram suscetíveis ao maior número de extratos testados (Tabela 4).

Os extratos de anani e de pirarucu foram os que apresentaram maior espectro de ação, inibindo o maior número de espécies testadas, ou seja, sete microrganismos dentre os oito testados (Figura 31). O extrato de *Symphonia globulifera* (anani) apresentou halo de inibição ~ 12 mm para todos os microrganismos, com exceção de *Pseudomonas aeruginosa*, para a qual foi inativo. Para o extrato de *Bryophyllum calycinum* (pirarucu) ocorreu halo de inibição ~ 9 mm para todos os microrganismos, com exceção de *S. aureus* para a qual não foi observado atividade (Tabela 4).

Dentre os extratos avaliados, apenas os extratos de curauá branco e roxo não apresentaram atividade sobre nenhum dos microrganismos testados. Os extratos de cipó d'alho, nim indiano e goiabeira tiveram ação apenas sobre dois microrganismos testados.

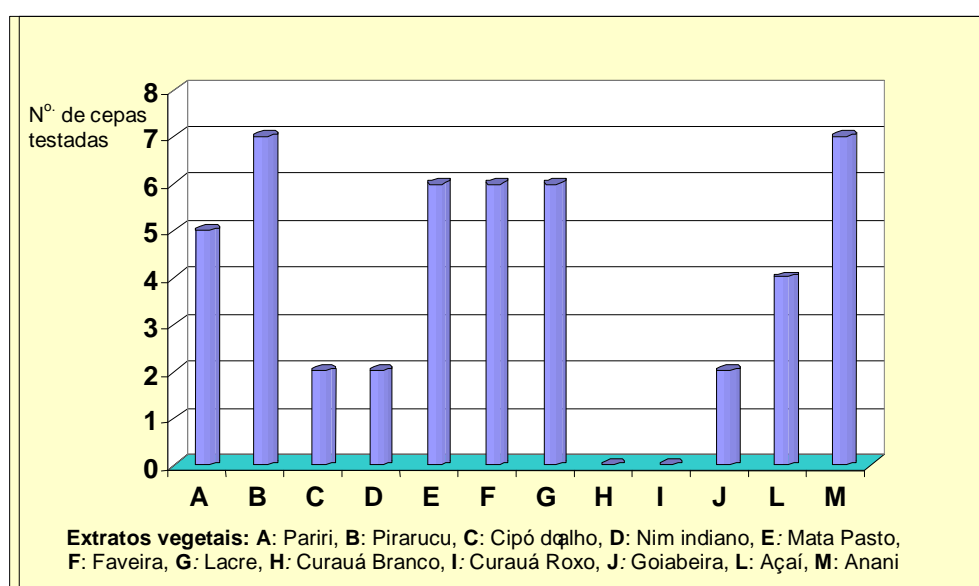


Figura 30 . Quantidade de microrganismos que foram suscetíveis aos extratos vegetais.

5.3.2. Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) dos extratos

Após a determinação da atividade antimicrobiana preliminar, realizada com todos os extratos sobre todos os microrganismos do estudo, foi efetuada uma nova etapa, que consistiu em testar os extratos, que apresentaram resultado positivo (halo \geq 8 mm) contra um determinado microrganismo em diferentes concentrações do extrato (500; 250; 125; 62,50; 31,25 e 15,62 mg/ml) obtendo-se a CIM. Esta CIM representa a menor concentração do extrato que provocou a formação de halo (\geq 8 mm) de inibição do crescimento microbiano.

A avaliação da eficiência dos extratos vegetais, quanto à atividade antimicrobiana, foi realizada com base na concentração inibitória mínima detectada para cada cepa testada. Somente foram considerados os extratos que apresentaram halo de inibição \geq 8 mm.

A tabela 5 exibe os resultados das CIM detectadas. Na linha referente a cada um dos microrganismos, a célula de cor amarela indica onde ocorreu o maior halo de inibição para a respectiva espécie. Nesta tabela está demonstrado que a levedura *Candida parapsilosis* e a bactéria Gram-positiva *Streptococcus mutans* foram os microrganismos que apresentaram suscetibilidade ao maior número de extratos testados, ou seja, oito extratos dentre os doze testados. A menor CIM demonstrada pelos extratos em estudo foi de 15,62 mg/ml para o extrato de lacre frente à *Candida albicans* e o de anani contra *Streptococcus sanguis*.

Tabela 5 . Determinação da concentração inibitória mínima dos microrganismos em diferentes concentrações (500; 250; 125; 62,5; 31,25 e 15,62 mg/mL) dos extratos vegetais.

Microrganismo	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	L	M
<i>S. aureus</i>	-	-	-	-	62,50	125	31,25	-	-	500	-	31,25
<i>P. aeruginosa</i>	250	500	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>C. krusei</i>	-	500	-	-	250	250	500	-	-	-	500	31,25
<i>C. albicans</i>	-	250	-	-	62,50	250	15,65	-	-	-	500	31,25
<i>C. parapsilosis</i>	500	250	-	500	500	250	31,25	-	-	-	250	62,50
<i>S. mitis</i>	500	500	-	-	62,50	-	31,25	-	-	-	-	31,25
<i>S. sanguis</i>	500	250	500	-	-	250	15,62	-	-	-	62,50	15,62
<i>S. mutans</i>	500	500	250	250	250	250	-	-	-	250	-	31,25

A: Pariri, B: Pirarucu, C: Cipó d'álho, D: Nim, E: Mata Pasto, F: Faveira, G: Lacre, H: Curauá Branco, I: Curauá Roxo, J: Goiabeira, L: Açaí, M: Anani.

De acordo com a tabela 6, os extratos mais eficientes frente à *S. aureus* foram *Vismia guianensis* (lacre) e *Symphonia globulifera* (anani), ambos com CIM de 31,25 mg/ml e halo de inibição de 8 mm nestas concentrações. As demais CIM e halos de inibição para *S. aureus* foram: extrato de mata pasto (62,5 mg/ml com 8 mm), faveira (125 mg/ml com 9 mm), goiabeira (500 mg/ml com 10 mm).

Tabela 6 . CIM frente a *S. aureus* em diferentes concentrações dos extratos

Concentração do Extrato (mg/mL)	E	F	G	J	M
500	13*	11	12	10	11
250	11	11	11	-	10
125	9	9	9	-	9
62,5	8	-	9	-	9
31,25	-	-	8	-	8
15,62	-	-	-	-	-
Controle +	28	27	25	25	27
Controle .	-	-	-	-	-

E: Mata Pasto, F: Faveira, G: Lacre, J: Goiabeira, M: Anani; * - Diâmetro em mm do halo de inibição

A cepa *P. aeruginosa* revelou suscetibilidade apenas para os extratos de pariri e pirarucu. O pariri foi o extrato mais eficiente apresentando a menor CIM (250 mg/ml) com halo de inibição de 9 mm; enquanto que o extrato de pirarucu teve CIM de 500 mg/ml com halo de 11 mm (Tabela 7).

Tabela 7 . CIM frente a *P. aeruginosa* em diferentes concentrações dos extratos

Concentração do Extrato (mg/mL)	A	B
500	12*	11
250	9	-
125	-	-
62,5	-	-
31,25	-	-
15,62	-	-
Controle +	20	20
Controle .	-	-

A: Pariri, B: Pirarucu; *- Diâmetro em mm do halo de inibição

O extrato mais eficiente contra *C. Krusei* foi o extrato de anani que apresentou a menor CIM (31,25 mg/ml) com halo de inibição de 8 mm; Os demais extratos para os quais a levedura foi suscetível foram: faveira (CIM = 250 mg/ml com halo de 10 mm), mata pasto (CIM = 250 mg/ml com halo de 8 mm), lacre (CIM = 500 mg/ml com halo de 9 mm), pirarucu (CIM = 500 mg/ml com halo de 10 mm) e açaí (CIM = 500 mg/ml com halo de 8 mm) (Tabela 8).

Tabela 8 . CIM frente a *C. krusei* em diferentes concentrações dos extratos

Concentração do Extrato (mg/mL)	B	E	F	G	L	M
500	10*	11	11	9	8	13
250	-	8	10	-	-	10
125	-	-	-	-	-	8
62,5	-	-	-	-	-	8
31,25	-	-	-	-	-	8
15,62	-	-	-	-	-	-
Controle +	22	22	20	22	22	22
Controle .	-	-	-	-	-	-

B: Pirarucu, E: Mata Pasto, F: Faveira, G: Lacre, L: Açaí, M: Anani; *- Diâmetro em mm do halo de inibição

O extrato mais eficiente contra o fungo leveduriforme *C. albicans* foi o lacre que apresentou a menor CIM (15,62 mg/ml) com halo de inibição de 9 mm. Os outros extratos que tiveram atividade contra a levedura foram: anani (CIM = 31,25 mg/ml com halo de 8 mm), mata pasto (CIM = 62,5 mg/ml com halo de 8 mm),

pirarucu (CIM = 250 mg/ml com halo de 8 mm), faveira (CIM = 250 mg/ml com halo de 9 mm) e açai (CIM = 500 mg/ml com halo de 10 mm) (Tabela 9).

Tabela 9 . CIM frente a *C. albicans* em diferentes concentrações dos extratos

Concentração do Extrato (mg/mL)	B	E	F	G	L	M
500	10*	16	13	14	10	13
250	8	13	9	13	-	13
125	-	10	-	11	-	12
62,5	-	8	-	10	-	10
31,25	-	-	-	9	-	8
15,62	-	-	-	9	-	-
Controle +	20	20	20	20	20	20
Controle .	-	-	-	-	-	-

B: Pirarucu, C: Cipó do lho, E: Mata Pasto, F: Faveira, G: Lacre, L: Açai, M: Anani; * - Diâmetro em mm do halo de inibição

Para *C. parapsilosis*, o extrato que demonstrou melhor atividade antifúngica foi o lacre com CIM= 31,25 mg/ml e halo de inibição de 8 mm. Os demais extratos ativos foram: anani (CIM= 62,5 mg/ml com 8 mm de halo), pariri (CIM= 500 mg/ml com 12 mm de halo), açai (CIM= 250 mg/ml com 9 mm de halo), pirarucu e faveira (CIM= 250 mg/ml com 8 mm de halo), nim indiano (CIM= 500 mg/ml com 9 mm de halo) e mata pasto (CIM= 500 mg/ml com 8 mm de halo) (Tabela 10).

Tabela 10 . CIM frente a *C. parapsilosis* em diferentes concentrações dos extratos

Concentração do Extrato (mg/mL)	A	B	D	E	F	G	L	M
500	12*	9	9	8	9	10	9	15
250	-	8	-	-	8	8	9	11
125	-	-	-	-	-	8	-	9
62,5	-	-	-	-	-	8	-	8
31,25	-	-	-	-	-	8	-	-
15,62	-	-	-	-	-	-	-	-
Controle +	21	20	21	19	20	21	20	20
Controle .	-	-	-	-	-	-	-	-

A: Pariri, B: Pirarucu, D: Nim, E: Mata Pasto, F: Faveira, G: Lacre, L: Açai, M: Anani; * - Diâmetro em mm do halo de inibição

Os extratos mais eficientes para *S. mitis* foram lacre e anani, ambos apresentando CIM de 31,25 mg/ml com 8 mm de halo de inibição. Houve também atividade dos extratos de mata pasto (CIM= 62,25 mg/ml com 10 mm de halo), pariri (CIM= 500 mg/ml com 11 mm de halo) e pirarucu (CIM = 500 mg/ml com 9 mm de halo) (Tabela 11).

Tabela 11 . CIM frente a *C. mitis* em diferentes concentrações dos extratos

Concentração do Extrato (mg/mL)	A	B	E	G	M
500	11*	9	15	12	12
250	-	-	14	10	11
125	-	-	12	8	8
62,5	-	-	10	8	8
31,25	-	-	-	8	8
15,62	-	-	-	-	-
Controle +	27	25	24	25	26
Controle .	-	-	-	-	-

A: *Arrabidaea chica* . Pariri, B: *Bryophyllum calycinum* . Pirarucu, E: *Senna alata* - Mata Pasto, G: *Vismia guianensis* . Lacre, M: *Symphonia globulifera* . Anani; * - Diâmetro em mm do halo de inibição

Com relação à atividade contra *S. sanguis* foi demonstrado que os extratos mais eficientes foram lacre e anani, que apresentaram CIM de 15,62 mg/ml e halo de inibição de 9 mm. Houve também atividade dos extratos açaí, com CIM de 62,5 mg/ml e halo de 8mm, pirarucu e faveira com CIM de 250 mg/ml e halo de 8 mm, pariri com CIM de 500 mg/ml e halo de 10 mm e extrato de cipó de galho com CIM de 500 mg/ml e halo de 9 mm (Tabela 12).

Tabela 12 . CIM frente a *S. sanguis* em diferentes concentrações dos extratos

Concentração do Extrato (mg/mL)	A	B	C	F	G	L	M
500	10*	12	9	11	13	12	16
250	-	8	-	8	11	10	15
125	-	-	-	-	12	8	14
62,5	-	-	-	-	12	8	13
31,25	-	-	-	-	9	-	10

15,62	-	-	-	-	9	-	9
Controle +	25	25	24	25	24	25	25
Controle .	-	-	-	-	-	-	-

A: Pariri, B: Pirarucu, C: Cipó de alho, F: Faveira, G: Lacre, L: Açaf, M: Anani; * - Diâmetro em mm do halo de inibição

A Tabela 13 demonstra que para a espécie *S. mutans* o extrato com melhor atividade antimicrobiana foi anani que apresentou a menor CIM (31,25 mg/ml) com halo de inibição de 8 mm. A bactéria também foi suscetível para os extratos de goiabeira, com de CIM de 250 mg/ml e halo de 12 mm; mata pasto e faveira, com CIM de 250 mg/ml e halo de 10 mm; cipó de alho com CIM de 250 mg/ml e halo de 8 mm; pariri com CIM de 500 mg/ml e halo de 11 mm e extrato de pirarucu com CIM de 500 mg/ml e halo de 10 mm.

Tabela 13 . CIM frente a *S. mutans* em diferentes concentrações dos extratos

Concentração do Extrato (mg/mL)	A	B	C	D	E	F	J	M
500	11*	10	9	11	11	9	13	12
250	-	-	8	10	10	8	12	10
125	-	-	-	-	-	-	-	9
62,5	-	-	-	-	-	-	-	8
31,25	-	-	-	-	-	-	-	8
15,62	-	-	-	-	-	-	-	-
Controle +	27	26	28	29	22	22	22	24
Controle .	-	-	-	-	-	-	-	-

A: Pariri, B: Pirarucu, C: Cipó de alho, D: Nim, E: Mata Pasto, F: Faveira, J: Goiabeira, M: Anani; * - Diâmetro em mm do halo de inibição

5.3.3 Classificação da aceitação da atividade antimicrobiana dos extratos

De acordo com a classificação quanto a aceitação de sua atividade antimicrobiana, através de critérios estabelecidos na presente pesquisa (Quadro 1), o extrato de anani foi o mais ativo tendo demonstrado boa atividade antimicrobiana (abaixo de 100 mg/ml) contra sete microrganismos: *S. aureus*, *C. albicans*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *S. mitis*, *S. sanguis* e *S. mutans*, sendo inativo apenas para *P.*

aeruginosa. Em seguida, o extrato de lacre demonstrou boa atividade frente a cinco microrganismos: *S. aureus*, *C. krusei*, *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *S. mitis* e *S. sanguis* sendo inativo contra *P. aeruginosa* e *S. mutans*. O extrato de mata pasto revelou boa atividade contra 3 microrganismos (*S. aureus*, *C. albicans* e *S. mitis*) e inativo para *P. aeruginosa* e *S. sanguis*. O extrato de pirarucu apesar de ter ação sobre sete microrganismos, não apresentou boa atividade sobre nenhum dos microrganismos testados (Tabela 14).

Tabela 14 . Atividade antimicrobiana dos extratos vegetais considerando a CIM e os critérios de aceitação elaborados pela presente pesquisa

Microrganismo	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	L	M
<i>S. aureus</i>	-	-	-	-	BA	MA	BA	-	-	FA	-	BA
<i>P. aeruginosa</i>	MA	FA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>C. krusei</i>	-	FA	-	-	MA	MA	FA	-	-	-	FA	BA
<i>C. albicans</i>	-	MA	-	-	BA	MA	BA	-	-	-	FA	BA
<i>C. parapsilopsis</i>	FA	MA	-	FA	FA	MA	BA	-	-	-	MA	BA
<i>S. mitis</i>	FA	FA	-	-	BA	-	BA	-	-	-	-	BA
<i>S. sanguis</i>	FA	MA	MA	-	-	FA	BA	-	-	-	BA	BA
<i>S. mutans</i>	FA	FA	MA	MA	MA	MA	-	-	-	MA	-	BA

A: Pariri, B: Pirarucu, C: Cipó d'álho, D: Nim, E: Mata Pasto, F: Faveira, G: Lacre, H: Curauá Branco, I: Curauá Roxo, J: Goiabeira, L: Açaí, M: Anani; BA: Boa Atividade; MA: Moderada Atividade; FA: Fraca Atividade;

6. DISCUSSÃO

As lesões de mucosite oral observadas nos pacientes atendidos no Serviço de Patologia Bucal do HUIBB se apresentavam na fase três ou na fase quatro. Segundo Sonis et al.(2004), na fase 3, ocorre a fase de amplificação, caracterizada por uma série de ciclos retroalimentados, aumentando ainda mais a injúria celular, em virtude da produção exacerbada de citocinas inflamatórias. Já as lesões em fase 4, chamada por esses autores de fase ulcerativa, representa a fase em que os pacientes apresentavam perda da integridade da mucosa, promovendo porta de entrada para bactérias, fungos e vírus, acompanhada de sintomatologia dolorosa.

De acordo com Santos et al. (2009), além da importante sintomatologia, essas ulcerações aumentam o risco de infecção local e sistêmica, comprometem a função oral e interferem no tratamento antineoplásico, podendo levar à sua interrupção.

Quanto ao local de ocorrência, as lesões ocorreram na mucosa jugal, em ventre lingual, no lábio inferior, na borda lateral da língua, em rebordo alveolar e em assoalho bucal. Estes dados concordam com as afirmações de Neville (2004), que diz que a mucosite oral envolve comumente as superfícies não ceratinizadas, isto é, a mucosa jugal, a superfície ventro-lateral da língua, o palato mole, o lábio inferior e o assoalho da boca.

Quanto aos dados fornecidos sobre a contaminação microbiana da mucosite, observa-se que as culturas das lesões apresentaram crescimento para vários tipos de microrganismos, constituídos de bactérias Gram-negativas aeróbias (*K. pneumoniae* e *P. aeruginosa*), bactérias Gram-negativas anaeróbias (*P. gingivalis* e *F. nucleatum*), bactérias Gram-positivas aeróbias: (*S. aureus*, *S. spp.* e *S. viridans*), e fungos leveduriformes: (*Candida spp.* e *C. albicans*). Esta informação, em conjunto com o citado na literatura sobre mucosite oral, serviu de base para a escolha dos microrganismos testados no presente trabalho. Bactérias anaeróbias não foram testadas em virtude da falta de estrutura para cultivo destes microrganismos nos laboratórios onde se desenvolveu a pesquisa.

A variedade de tipos de microrganismos é comum em pacientes com neoplasias, pois quando estão sobre tratamento antineoplásico apresentam mudança na microbiota bucal e são suscetíveis a infecções sistêmicas, principalmente na presença de mucosite, fato esse explicado por Boraks (2001), quando afirma que a saliva contém enzimas e anticorpos essenciais na manutenção

da microflora bucal, de forma que a xerostomia contribui para o desequilíbrio microbiano do ecossistema bucal. O autor concluiu em suas pesquisas que há aumento da microbiota bucal e desenvolvimento excessivo de fungos e bactérias.

Essas informações já haviam sido relatadas por Wahlin e Holm (1988), quando explicaram que a ocorrência de infecções, como complicação da mucosite, se deve principalmente à neutropenia e rompimento das barreiras fisiológicas, o que facilita a penetração de microrganismos que podem vir a estabelecer episódios de infecção sistêmica. Complicações podem surgir, como a disseminação de infecção sistêmica, dor, desconforto e levar o paciente a óbito (ANDREWS e GRIFFITHS, 2001; RUESCHER et al. 1998).

O fungo leveduriforme *C. albicans* foi o microrganismo mais freqüente nas lesões, sendo isolado em 66,6% dos pacientes, seguido de *Candida spp.*, em 44,4%. A exposição do tecido conjuntivo na mucosite oral predispõe a colonização por fungos do tipo *Candida* que pode causar aumento da sintomatologia, sendo necessário um diagnóstico apropriado e a intervenção antifúngica (CHIAPPELLI, 2005).

Dentre as bactérias isoladas, o *S. viridans* foi a mais freqüente. Em adultos saudáveis, este microrganismo predomina na cavidade oral, mas a microbiota oral nos pacientes em estado de saúde crítico muda e passa a ser predominantemente de microrganismos gram-negativos, constituindo-se em uma microbiota mais agressiva. Essa microbiota pode ser composta por *S. aureus* e *P. aeruginosa* (MUNRO e GRAP, 2004).

O extrato de pariri (*Arrabidaea chica*) apresentou atividade sobre os seguintes microrganismos: *P. aeruginosa* (halo de 10 mm), *C. parapsilosis* (halo de 15 mm), *S. mitis* (halo de 11 mm), *S. sanguis* (halo de 10 mm), *S. mutans* (halo de 11 mm). Portanto, este extrato foi testado em uma segunda etapa sobre os cinco microrganismos citados, obtendo-se os seguintes valores de CIM: *P. aeruginosa* (250 mg/ml com 9 mm), *C. parapsilosis* (500 mg/ml com 12 mm), *S. mitis* (500 mg/ml com 11 mm), *S. sanguis* (500 mg/ml com 10 mm) e *S. mutans* (500 mg/ml com 11 mm).

Ribeiro et al. (2009) testaram o extrato etanólico bruto de pariri e este apresentou atividade antibacteriana contra *S. aureus* e antifúngica frente à levedura *C. albicans*. Porém, não apresentou ação sobre *P. aeruginosa*; enquanto no nosso estudo houve ação sobre esta cepa, não havendo, entretanto, ação sobre *S. aureus*.

O extrato de pirarucu (*Bryophyllum calycinum*) apresentou atividade positiva sobre os seguintes microrganismos: *P. aeruginosa* (halo de 11 mm), *C. Krusei* (halo de 10 mm), *C. albicans* (halo de 10 mm), *C. parapsilosis* (halo de 9 mm), *S. mitis* (halo de 10 mm), *S. sanguis* (halo de 14 mm), *S. mutans* (halo de 10 mm). Nos testes para determinação da CIM foram obtidos os seguintes valores: *P. aeruginosa* (500 mg/ml com 11 mm), *C. Krusei* (500 mg/ml com 10 mm), *C. albicans* (250 mg/ml com 8 mm), *C. parapsilosis* (250 mg/ml com 8mm), *S. mitis* (500 mg/ml com 9mm), *S. sanguis* (250 mg/ml com 8 mm) e *S. mutans* (500 mg/ml com 10mm).

Estudos anteriores demonstraram a atividade antimicrobiana do extrato de pirarucu contra *S. aureus*, o que não aconteceu com o extrato do presente trabalho havendo, entretanto, concordância na inibição de *P. aeruginosa* (RIBEIRO et al. 2009). Foi também demonstrado a atividade antibacteriana da folha de pirarucu frente a *S. aureus* resistente a meticilina (DA SILVA, 2007). Estes resultados justificam a continuação de estudos fitoquímicos e microbiológicos com a planta na tentativa de obter frações ativas que possam ser utilizados em fitoterápicos antimicrobianos; considerando que esta bactéria adquire, com bastante frequência, resistência aos antimicrobianos conhecidos.

A presença de halo de inibição para as três espécies de fungos testadas incentiva a pesquisa de antifúngicos com esse extrato reforçado pelo fato da citação de várias propriedades medicinais da planta como: analgésica, antibacteriana, antifúngica e antisséptica (NASSIS et al. 1992; DA SILVA et al. 1999; SOUSA et al. 2005). Esta espécie foi citada como a planta medicinal mais cultivada em jardins e hortos de Belém (MADALENO, 2007).

Menezes et al. (2009) não observaram atividade antifúngica do extrato de pirarucu sobre a cepa *C. albicans*, contrariando os resultados do nosso estudo, que apresentou halo de inibição para as três espécies de fungos testadas.

O extrato de cipó de alho (*Mansoa alliacea*) apresentou atividade positiva sobre *S. sanguis* e *S. mutans* (halo de 9 mm). Dessa forma, este extrato foi testado em segunda etapa sobre os dois microorganismos citados, com valores de CIM: *S. sanguis* (500 mg/ml com 9 mm) e *S. mutans* (250 mg/ml com 8 mm). Não foi encontrado na literatura consultada dados referentes à ação de *Mansoa alliacea* sobre cepas de *S. sanguis* e *S. mutans*, sendo portanto de interesse os resultados encontrados nesse estudo, já que se referem a ação inibidora de bactérias cariogênicas, do grupo do *S. viridans*, que estão associadas a quadros de infecção

bucal em pacientes imunodeprimidos e comumente ao quadro sistêmico de endocardite bacteriana.

Assim como no nosso estudo, Ribeiro et al. (2009) também não observaram ação do extrato de *Mansoa alliacea* (cipó de alho) contra os microrganismos *S. aureus*, *P. aeruginosa* e *C. albicans*.

O extrato de nim indiano (*Azadirachta indica*) teve atividade frente a *C. parapsilosis* (halo de 9 mm) e *S. mutans* (halo de 11 mm). Testado em segunda etapa sobre os dois microrganismos citados, o extrato apresentou os seguintes valores de CIM: *C. parapsilosis* (500 mg/ml com 9 mm) e *S. mutans* (250 mg/ml com 10 mm). A atividade positiva sobre *C. parapsilosis* foi a única ação antifúngica observada, não havendo formação de halo de inibição para *C. albicans* e *C. Krusei*. Alguns autores relataram ação efetiva desta planta sobre vários microrganismos: *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *C. Krusei*, *C. albicans* e *Candida* spp. Segundo esses autores, devido ao princípio ativo chamado azadiractin, o extrato teria ação antibacteriana e anti-viral (BISWAS et al. 2002; GUALTIERI et al. 2004). Além disso, há relatos de outros autores indicando que o nim indiano seria um bom fungicida (SAIRAM, 2000; FECURY et al. 2006; MENEZES et al. 2008). Os resultados do presente trabalho não evidenciaram ação do extrato sobre *C. albicans*. Há necessidade de novos estudos com as diversas partes da planta, já que há relatos de várias utilizações com essa planta, informando o interesse farmacológico devido aos mais de 140 componentes isolados e que a planta vêm sendo tradicionalmente utilizada para o tratamento de inflamações, febre, infecções, doenças da pele e infecções odontológicas (SUBAPRYA e NAGINI, 2005).

O extrato de mata pasto (*Senna alata*) quando testado na concentração de 500 mg/ml foi ativo sobre os seguintes microrganismos: *S. aureus* (halo de 9 mm), *C. Krusei* (halo de 10 mm), *C. albicans* (halo de 12 mm), *C. parapsilosis* (halo de 8 mm), *S. mitis* (halo de 12 mm) e *S. mutans* (halo de 12 mm). Logo, este extrato foi testado em segunda etapa sobre os seis microrganismos citados para a determinação da CIM, obtendo-se os valores: *S. aureus* (62,5 mg/ml com 8 mm), *C. Krusei* (250 mg/ml com 8mm), *C. albicans* (62,5 mg/ml com 8mm), *C. parapsilosis* (500 mg/ml com 8mm), *S. mitis* (62,25 mg/ml com 10mm) e *S. mutans* (250 mg/ml com 10mm).

Existe comprovação da atividade do extrato de mata pasto sobre *S. aureus* (ORDOÑEZ et al. 2004), entretanto, testes de toxicidade são necessários para esta

planta, pois apesar de possuir propriedades terapêuticas, há suspeitas de toxicidade aos rins e de ser abortiva (LORENZI, 2000; PLANTAMED, 2010).

O extrato de faveira (*Vatairea guianensis*) teve ação sobre *S. aureus* (halo de 12 mm), *C. krusei* (halo de 10 mm), *C. albicans* (halo de 14 mm), *C. parapsilosis* (halo de 10 mm), *S. sanguis* (halo de 12 mm) e *S. mutans* (halo de 9 mm). Quando testado para determinação da CIM sobre os seis microrganismos citados, foram observados os seguintes valores: *S. aureus* (125 mg/ml com 9 mm), *C. Krusei* (250 mg/ml com 10mm), *C. albicans* (250 mg/ml com 9mm), *C. parapsilosis* (250 mg/ml com 8 mm), *S. sanguis* (250 mg/ml com 8 mm) e *S. mutans* (250 mg/ml com 8 mm).

Em relação à espécie *Vatairea guianensis*, não foi encontrado estudos quanto à atividade antimicrobiana na literatura consultada, apesar de relatos do uso popular do suco desta planta, sendo utilizado na cura de impigens e no tratamento de certas dermatoses (OTTOBELLI et al. 2009). Muitas dessas afecções de pele estão relacionadas a infecções por fungos; portanto este uso pode ser fundamentado com base nos nossos resultados, já que houve ação sobre as três espécies de *Candida* testadas. Um estudo *in vitro* para avaliação da atividade antiparasitária de duas substâncias isoladas do extrato hexânico das cascas do fruto de *Vatairea guianensis* sobre a *Leishmania amazonensis*, parasita causador da leishmaniose tegumentar obteve resultados positivos quanto à atividade desses constituintes, inibindo a proliferação de formas promastigotas de *L. amazonensis*, sugerindo o uso da planta no desenvolvimento de novas drogas com atividade leishmanicida (LIMA, 1982). Esses resultados demonstram que o extrato tem potencialidade antimicrobiana.

O extrato de lacre (*Vismia guianensis*) teve ação antimicrobiana *in vitro* sobre *S. aureus* (halo de 12 mm), *C. Krusei* (halo de 9 mm), *C. albicans* (halo de 14 mm), *C. parapsilosis* (halo de 11 mm), *S. mitis* (halo de 10 mm) e *S. sanguis* (halo de 11 mm). Quando testado em segunda etapa sobre os seis microrganismos citados, obtiveram-se os seguintes resultados da CIM: *S. aureus* (31,25 mg/ml com 8 mm), *C. Krusei* (500 mg/ml com 9 mm), *C. albicans* (15,625 mg/ml com 9 mm), *C. parapsilosis* (31,25 mg/ml com 8 mm), *S. mitis* (31,25 mg/ml com 8 mm) e *S. sanguis* (15,625 mg/ml com 9 mm).

A seiva (resina) da casca da árvore é usada na medicina popular contra pano branco (pitiríase versicolor) e impigens (*Tinea corporea*) (SANTOS et al. 2006). Estas afecções de pele estão relacionadas a infecções por fungos. Considerando que o extrato das folhas teve atividade no presente estudo sobre as três espécies de

Candida testadas, seu uso deve ser estudado. Além disso, foi observado que essa planta foi eficiente contra *S. aureus*, entre outros microrganismos; resultado que concorda com nosso estudo (SANTOS et al. 2006; CAMELO et al. 2010). A atividade sobre *S. mitis* e *S. sanguis* não tem comparações com estudos prévios, mas foi confirmada a ação do lacre sobre fungos dermatófitos: *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum* e *Microsporum canis* (OLIVEIRA, 2009) sendo também relatado que o látex, as folhas e as cascas da planta são usados em infecções por fungos na pele (LORENZI e MATOS, 2002).

Os extratos de curauá branco e roxo (*Ananas erectifolius*) foram os únicos extratos testados que não demonstraram atividade contra nenhum dos microrganismos. Foi demonstrada a atividade antimicrobiana da fração hexânica do curauá frente à bactéria Gram-positiva *S. aureus*, informação discordante do nosso estudo (SOUZA et al. 2004).

O extrato de goiabeira (*Psidium guajava*) foi ativo apenas sobre *S. aureus* (halo de 10 mm) e *S. mutans* (halo de 12 mm). Na determinação da CIM o extrato apresentou os seguintes valores de CIM: *S. aureus* (500 mg/ml com 10 mm) e *S. mutans* (250 500 mg/ml com 12 mm).

Na verificação de Ribeiro et al. (2009) foi observada ação de *Psidium guajava* L. (goiabeira) contra *S. aureus*, *P. aeruginosa* e *C. albicans*. Na determinação da concentração inibitória mínima, o extrato bruto de goiabeira foi ativo até a concentração de 125 mg/ml frente aos microrganismos testados.

O extrato de *P. guajava* foi relatado com atividade antimicrobiana para *S. aureus*, *Bacillus subtilis*, *E. coli*, *P. aeruginosa* e *C. albicans* por Gnan e Demello (1999) e por Holetz et al. (2002). Já os resultados de Gonçalves et al. (2005) constataram ação contra *S. pyogenes*, *Proteus mirabilis* e *S. aureus*, não constando ação frente à *P. aeruginosa*. Resultados semelhantes encontraram Sanches et al. (2005) com atividade do extrato etanólico e aquoso de várias partes da planta contra *S. aureus* e *B. subtilis* e sem atividade contra *E. coli* e *P. aeruginosa*. Os trabalhos de Vieira et al. (2001) revelaram ação do extrato etanólico de brotos da goiabeira contra cepas de *S. aureus* e *E. coli* isoladas de amostras de camarões e peixes oceânicos.

O extrato de açai (*Euterpe oleracea*) teve atividade sobre *C. Krusei* (halo de 8 mm), *C. albicans* (halo de 10 mm), *C. parapsilosis* (halo de 9 mm) e *S. sanguis* (halo de 11 mm). Nos testes para determinação da CIM foram obtidos os seguintes

valores: *C. Krusei* (500 mg/ml com 8 mm), *C. albicans* (500 mg/ml com 10 mm), *C. parapsilosis* (250 mg/ml com 9 mm) e *S. sanguis* (62,5 mg/ml com 8 mm). Não foi encontrado na literatura consultada qualquer relato sobre atividade de raízes do açai sobre os microrganismos testados. Entretanto, há relatos que estas raízes são utilizadas na medicina popular da região Amazônica contra verminoses (JARDIM e MEDEIROS, 2006) e no tratamento da amebíase (COSTA, 1992).

O extrato de anani (*Symphonia globulifera*) inibiu o crescimento de sete microrganismos dentre os oito testados. Foi demonstrada atividade antimicrobiana do referido extrato sobre *S. aureus* (halo de 13 mm), *C. krusei* (halo de 12 mm), *C. albicans* (halo de 12 mm), *C. parapsilosis* (halo de 12 mm), *S. mitis* (halo de 12 mm), *S. sanguis* (halo de 13 mm) e *S. mutans* (halo de 12 mm). Os valores da CIM encontrados foram: *S. aureus* (31,25 mg/ml com 8 mm), *C. albicans* (31,25 mg/ml com 8 mm), *C. parapsilosis* (62,5 mg/ml com 8 mm), *S. mitis* (31,25 mg/ml com 8 mm), *S. sanguis* (15,625 mg/ml com 9 mm) e *S. mutans* (31,25 mg/ml com 8 mm). O anani se destacou no estudo por ter apresentado elevada eficiência e eficácia na inibição dos microrganismos testados. Outros estudos comprovaram a ação sobre *S. aureus*, *B. subtilis* e *Vibrio anguillarum* (PERES e NAGEM, 1997).

Quando comparado com outros trabalhos, os resultados da presente pesquisa são aceitáveis como triagem para escolha de plantas destinadas a estudos de produtos com potencial antimicrobiano. A falta de padronização de testes de suscetibilidade antimicrobiana tem sido um dos entraves encontrados para a realização desse tipo de estudo (HOOD et al. 2003).

Não existe um consenso sobre o nível aceitável para extratos de plantas quando comparados com antibióticos padrões. Alguns autores consideram somente resultados similares aos de antibióticos conhecidos, desde que se trabalhe com uma fração já determinada (ALIGIANIS et al. 2001). Entretanto, como trabalhamos com extrato bruto das plantas, elaboramos critérios que servem como triagem para aceitação dos extratos com perspectivas de utilização quanto à sua atividade antimicrobiana.

A maior concentração de extrato empregada no presente trabalho foi de 500 mg/ml, uma vez que em concentrações mais altas as soluções dos extratos não permitiram uma absorção total nos discos, além da intensa coloração que prejudicava a leitura dos resultados. Foi considerado que extratos vegetais com atividade antimicrobiana em concentrações acima de 500 mg/ml provavelmente

possuem fraca atividade, sendo de difícil aproveitamento farmacêutico no tratamento de infecções bacterianas ou fúngicas.

Considerando os critérios de aceitação elaborados no presente trabalho, os resultados demonstraram que o extrato de anani foi o mais ativo, pois apresentou boa atividade antimicrobiana (CIM abaixo de 100 mg/ml) frente a sete espécies microbianas testadas. Como também apresentou o mais amplo espectro de ação, podemos considerar como o mais promissor dentre os extratos testados para possível aproveitamento no tratamento de mucosite oral. Ressalte-se a boa atividade para todas as espécies de *Candida* e de *Streptococcus* testadas, os mais comuns microrganismos de doenças associados a quadros sistêmicos de origem oral indicando uma possível alternativa como antifúngico e antibacteriano. O extrato de lacre teve boa atividade antimicrobiana contra cinco espécies (*S. aureus*, *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *S. mitis* e *S. sanguis*); enquanto que o extrato de mata pasto teve boa atividade contra três microrganismos (*S. aureus*, *C. albicans* e *S. mitis*) revelando também serem potenciais fontes de pesquisa de antimicrobianos. O extrato de pirarucu apesar de ter ação sobre sete espécies testadas, demonstrou apenas moderada à fraca atividade antimicrobiana.

7. CONCLUSÕES

- *Candida albicans* foi o microrganismo mais isolado nas lesões de mucosite oral dos pacientes atendidos pelo Serviço de Patologia Bucal do HUIBB.

- Os extratos das folhas de anani e de pirarucu apresentaram o maior espectro de ação contra microrganismos frequentemente relacionados a lesões de mucosite oral testados.

- De acordo com CIM, o extrato de anani foi o mais ativo exibindo boa atividade antimicrobiana (CIM abaixo de 100 mg/mL) frente a sete microrganismos (*S. aureus*, *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *S. mitis*, *S. sanguis* e *S. mutans*, sendo inativo apenas para *P. aeruginosa*).

- O extrato de pirarucu demonstrou amplo espectro de ação, entretanto, apresentou fraca à moderada atividade antimicrobiana frente aos sete microrganismos suscetíveis.

- De acordo com CIM exibida os extratos de anani, lacre e mata pasto foram os extratos mais ativos contra os fungos leveduriformes testados. Frente às bactérias, os extratos de anani e de lacre foram os mais ativos.

- Os extratos de cipó d'álho, nim indiano e goiabeira tiveram ação apenas sobre dois microrganismos testados com fraca a moderada atividade antimicrobiana.

- Os extratos de curauá roxo e de curauá branco foram inativos sobre os microrganismos testados.

- A bactéria Gram-positiva *S. mutans* e o fungo leveduriforme *C. parapsilopsis* foram espécies suscetíveis ao maior número de extratos testados.

- *P. aeruginosa* foi o microrganismo mais resistente aos extratos, sendo suscetível apenas para os extratos de pariri e pirarucu, com o pariri apresentando moderada atividade e pirarucu fraca atividade.

- O extrato de anani demonstrou ser o mais promissor para possível aproveitamento no tratamento de infecções bacterianas ou fúngicas, em especial da mucosite oral.

- Todos os extratos, com exceção do curauá, apresentaram ação antimicrobiana, variando a sua potencialidade conforme a espécie. Desta forma, fica evidente o potencial do uso destas plantas na pesquisa de novos agentes antimicrobianos.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADERINOKUN, G. A.; LAWOYIN, J. O. ONYEASO, C. O. Effect of two common Nigerian chewing sticks on gingival health and oral hygiene. **Odontostomatol Trop**, v. 22, p.13-18, set. 1999.

AL KARAAWI, Z. M.; MANFREDI, M.; WAUGH, A.C. Molecular characterization of *Candida* spp isolated from the oral cavities of patients for diverse clinical settings. **Oral Microbiol Immunol**, v.17, p. 44-49, mar. 2002.

ALBUQUERQUE, J.M. **Plantas Medicinais de Uso Popular**. Brasília: ABEAS/MEC, 1989, 100 p.

ALIGIANIS, N.; KALPOUTZAKIS, E.; MITAKU, S.; CHINOU, I.B. Composition and antimicrobial activity of the essential oil of two *Origanum* species. *J. Agric. Food Chem.* 49: 4168-4170. 2001.

ALMEIDA A.P. et al. Isolation and chemical analysis of a fatty acid fraction of *Kalanchoe pinnata* with a potent lymphocyte suppressive activity. **Planta Med**, v. 66, p. 134-137, jun. 2000.

ALMEIDA, F.C.S. et al. Radioterapia em cabeça e pescoço: efeitos colaterais agudos e crônicos bucais. **R. Bras. Patol. Oral**, Natal, v. 3, p. 62-69, abr./jun. 2004.

ALVES, P.M. et al. Atividade antifúngica do extrato de *Psidium guajava* linn (goiabeira) sobre leveduras do gênero *Candida* da cavidade oral: uma avaliação in vitro. **Rev Bras Farmacognon**, João Pessoa, v. 16, p. 192-196, jun. 2006.

ALVES, T.M.A.; KLOOS, H.; ZANI, C.L. Eleutherinone, a novel fungitoxic Naphthoquinone from *Eleutherine bulbosa*. (Iridaceae). **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, Vol. 98(5): 709-712, July 2003

ANDREWS, N.; GRIFFITHS, C. Dental complications of head and neck radiotherapy: Part 2. **Aust Dent J**, v. 46, p. 174-182, set. 2001.

ANJANEYULU, M.; CHOPRA, K. Quercetin, an anti-oxidant bioflavonoid, attenuates diabetic nephropathy in rats. **Clin.Exp.Pharmacol.Physiol.**, Carlton, v. 31, p. 24-48, dez. 2004.

ANTUNES, R.C.P. et al. Abordagem multidisciplinar preventiva das complicações orais da radioterapia e quimioterapia. **Prat. Hosp.** São Paulo, v. 6, p. 33-41, mai/jun. 2004.

APPARARO, M. et al. Garlicky Taxon *Adenocalymma alliaceum* l(Bignoniaceae). **Phytochemistry**, v. 28, p. 822-823, dez. 1981.

AUBREVILLE, A. **Flore Forestiere Soudano Guineenne Cameroun**. A.E.F. Societe d'Édition Geographique Maritime et Coloniales, Paris, p. 148. 150. 1950

BALBACH, A. **A Flora Nacional na Medicina Doméstica**. São Paulo: Medsi. Volume II, 12 ed. 1995. 120p.

BARASCH, A. et al. Antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, analgesics, and nutritional supplements for alimentary tract mucositis. **Support Care Cancer**, v.14, p. 528-532, dez. 2006.

BARBOSA, W.L.R. et al. **Manual para Análise Fitoquímica e Cromatográfica de Extratos Vegetais**. 2a. Edição revisada. Revista Científica da UFPA <http://www.ufpa.br/rcientifica> Vol. 4, 2004.

BARBOSA, W.L.R.; QUIGNARD, E. **Projeto Integrado Ë Departamento de Farmácia / UFPA Ë Relatório Final de Atividades**. Belém-Pa. 1997-1998.

BARRESE PÉREZ, Y.; HERNÁNDEZ JIMÉNEZ, M. E.; PULPEIRO, O. G. Caracterización y estudio fitoquímico de *Cassia alata* L. R. **Cub. Plant. Med.**, v. 10, p. 1-5, jun. 2005.

BAUER, A.W. et al. Antibiotic susceptibilities testing by standard single disc diffusion method. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 45, p.493-496, set. 1966.

BAYMA, J.C.; ARRUDA, M.S.; NETO, M.S. A prenylated xanthone from the bark of *symphonia globulifera*. **Phytochemistry**, v. 38, p. 1159-1160, set. 1998.

BERTINI, L.M.; PERERIRA, F.A.; OLIVEIRA, C.L.L.; MENEZES, E.A.; MORAIS, S.M.; CUHA, F.A.; CAVALCANTI, E. Perfil de sensibilidade de bacterias frente a óleos essenciais de algumas plantas do nordeste do Brasil. **Infarma**, 17(3/4):80-83, 2005.

BILIA, A.R.; YUSUF, A.W.; BRACA, A.; KEITA, A.; MORELLI, I., 2000 In: HUSSEIN, A. A. et al. Bioactive constituents from three *Vismia* species. **J. Nat. Prod.**, v. 66, p. 858-860, mar. 2007.

BISWAS, K.; ISHITA,C., RANAJIT, K; UDAY, B. Biological activities and medicinal properties of neen *Azadirachta indica*. **Current Science**, v. 82, p. 1336-1344, mar. 2002

BONAN, P.R.F. et al. Aspectos clínicos, biológicos, histopatológicos e tratamentos propostos para a mucosite oral induzida por radioterapia: revisão da literatura. **R. Bras. Cancerol.**, Rio de Janeiro, v. 5, p. 235-242, set. 2005.

BORAKS, S. **Diagnóstico Bucal**. 3 ed. São Paulo: Editora Artes Médicas, 2001. 536 p.

BOTTA, B.; MONACHE, D.G.; MONACHE, D.F.; BETTOLO, M.G.B.; MENICHINI, F. Vismione H and prenylated xanthones from *Vismia guianeensis*. **Phytochemistry**, v. 25. p.1217-1219, out. 1986.

BRASIL, PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA. **Decreto nº 5.813 de 22 de junho de 2006**. Aprova a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e dá outras providências. D.O.U. Poder Executivo, Brasília, 23 jun. 2006.

BUFFON, M.C.M. Avaliação da eficácia dos extratos de *Malva sylvestris*, *Calendula officinalis*, *Plantago major*. **Rev Visão Acadêmica**, São Paulo, v. 2, p. 31-38, abr. 2001.

BUWA, L.V.; VAN STADEN, J. Antibacterial and antifungal activity of traditional medicinal plants used against venereal diseases in South Africa. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 103, p. 139. 142, jan. 2006

CAIELLI, C.; MARTHA, P.M.; DIB, L.L. Seqüelas orais da radioterapia: atuação da odontologia na prevenção e tratamento. **Rev Bras Cancerol**, v. 41, p. 231 - 241, dez. 1995.

CAMELO, S.R.P. **Estudos de pré-formulação e formulação de *Vismia guianensis* (Aubl.) Choisy**. Dissertação (Mestrado) . Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Pará, Belém, 64 f, 2010.

CAMPAGNOLI, E.B.; SANDRIN, R.; DURSCKI, J.; GRÉGIO, A.M.T. Candidose, qual o melhor tratamento? **J Bras Clin Odontol Integ**, v. 8, p. 72-76, jul. 2004.

CARASCHI, J. C. **Química dos Materiais Lignocelulósicos**. Pós-graduação em Engenharia Mecânica. Campus Experimental de Itapeva/UNESP. São Paulo: Universidade Estadual de São Paulo. 2008

CARRICONDE, C. **Introdução ao uso de fitoterápicos nas patologias de APS**. Olinda: CNMP, 2000.

CARVALHO, A.C.B.; NUNES, D.S.G.; BARATELLI, T.G.; SHUQAIR, NS. M.S.A.Q.; NETTO, E.M. Aspectos da legislação no controle dos medicamentos fitoterápicos. **T&C Amazônia**, Ano. V, n. 11, Jun. 2007.

CASSINELLI, G. et al. Cytotoxic and antitumor activity of vismiones isolated from *Vismia* sp. In: MONACELLI, B.; et al. The cellular distribution of antifeedant prenylated anthranoids in the tissues of *Vismia guianensis* during development. **Protoplasma**, v. 198, p. 170-176, mar. 1997.

CHENG, K.K.F.; CHANG, A.M., YUEN, M.P. Prevention of oral mucositis in paediatric patients treated with chemotherapy: a randomized crossover trial comparing two protocols of oral care. **Eur J Cancer**, v. 40, p. 1208-1216, jul. 2004.

CHIAPPELLI, F. The molecular immunology of mucositis: implications for evidence-based research in alternative and complementary palliative treatments. **Evid. Based Complement Alternat. Med**. Oxford, v. 2, p.489. 494, Dec. 2005.

CLSI. **Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard**. Eighth Edition. CLSI document M2-A8 [ISBN 1-56238-485-6]. CLSI. 2003.

CORRÊA, M.P. Dicionário das Plantas Úteis do Brasil e das Exóticas Cultivadas. **Imprensa Nacional-Ministério da Agricultura-IBDF**. Rio de Janeiro, vol. 1, 1984. 170 p.

COSTA, L. **Goeldi pesquisa o açaí na várzea**, Beira de Rio, Órgão informativo da Universidade Federal do Pará, Belém-PA, Brasil, v. 5, p.103, 1992.

DA SILVA, J.G. **Avaliação do potencial farmacológico de *Kalanchoe brasiliensis* Cambess**. 2007. 72 f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) - Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2007.

DA SILVA, S.A. et al. The anti-leishmanial effect of *Kalanchoe* is mediated by nitric oxide intermediates. **Parasitology**, São Paulo, v. 6, p. 575-582, mar. 1999.

DANTAS, J.P.; BENVINDO, S.F.; DE SOUZA, J.H.; DE ALMEIDA, J.M.; FIGUEIREDO, M.C.; PEQUENO, A.S.; ARRUDA, T.A.; ANTUNES, P.M.; CATÃO, R.M. Avaliação da atividade antimicrobiana *in vitro* e determinação da concentração inibitória mínima (CIM) de extratos hidroalcoólico de angico sobre cepas de *Staphylococcus aureus*. **RBAC**, vol. 42(1): 33-37, 2010

DARÃES, G.V et al. Suscetibilidade de *Candida albicans* a extratos de *Azadirachta indica* (nim). **Braz Oral Res**. São Paulo, v. 4, p.12-17, nov. 2005.

DI STASI, L.C.; HIRUMA-LIMA, C.A. **Plantas medicinais da Amazônia e na Mata Atlântica**. 2ª Edição. São Paulo: Atlas, 2002. 220 p.

DIAS, A.C.C. Diferentes Manifestações que Acometem a Cavidade Bucal de Crianças Durante o Tratamento Oncológico Pediátrico. Disponível em: <<http://www.odontologia.com.br/artigos.2007.htm>>. Acesso em: 20 mar. 2009.

DONNELLY, J.P. et al. Antimicrobial therapy to prevent or treat oral mucositis. **Lancet Infect Dis**, v. 3, p. 405-412, jul. 2003.

DONOWITZ, G. R. et al. Infections in the neutropenic patient-New views of an old problem. **Hemathology**, v.1, p.113-139, jan. 2001

DRIEZEN, S. et al. Quantitative analysis of the oral complications of antileukemia chemotherapy. **Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, v. 62, p. 650-653, jun. 1986.

DUARTE M. C. T., LEME, E.E.; DELARMELENA, C.; SOARES, A.A., FIGUEIRA, G.M., SARTORATTO, A. Activity of Essential Oil from Brazilian Medicinal Plants on *Escherichia coli*. **J. of Ethnopharmacol.**, In Press. 2006

DUARTE, M.C.T. Atividade Antimicrobiana de Plantas Medicinais e Aromáticas Utilizadas no Brasil. Construindo a História dos Produtos Naturais no Brasil. **Multiciência**, 7:1-16, 2006.

DUARTE, M.C.T. et al. Anti-Candida activity of Brazilian medicinal plants. **J Ethnopharmacol.** v. 97, p. 305-311, mar. 2005.

EMBRAPA. Disponível em: <<http://www.cpatu.embrapa.br/Fruteiras/paginas/Acaizeiro.htm>>.

EPSTEIN, J.B. et al. The correlation between epidermal growth factor levels in saliva and the severity of oral mucositis during oropharyngeal radiation therapy. **Cancer.**, v. 89, p. 2258-2265, jan. 2000.

EPSTEIN, J.B. et al. The role of salivary function in modulation chemotherapy-induced oropharyngeal mucositis: a review of the literature. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.**, v.94, p. 39-44, mar. 2002.

EPSTEIN, J.B.; SCHUBERT, M.M. Oral mucositis in myelosuppressive cancer therapy. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod.**, v. 88, p. 273-276, set.1999.

FECURY, M.M.; POLTRONIERI, L.S.; COSTA, R.C.; SOUZA, A.C.A.C. **Efeito in vitro do óleo essencial de neen no crescimento micelial de fitopatógenos.** In: Anais do III Congresso Brasileiro de Defensivos Agrícolas Naturais; 2006. Belém: EMBRAPA Amazônia Oriental; 2006. p. 15.

FONSECA, M.A. Pediatric bone marrow transplantation: Oral complications and recommendations for care. **Pediatric Dentistry.** CIDADE, v. 20, p. 386-394, set.1998.

FUJIHASHI, G.A.; BARBOSA, W.L.R. Ananás erectifolius (curauá): padronização dos extratos, frações e do material vegetal. **Revista Científica da UFPA.** Belém, v. 3, p.1-6, mar. 2002.

FULLER, R.W. The first prenylated benzophenone from *Allanblackia stuhlmannii*. **J. Nat. Prod.** v. 62, p.130-132, mar. 1999.

FURTADO, E.C.C. **Investigação fitoquímica com monitoração de extrato e frações de *Ananas erectifolius*.**1998. 75 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Pará, Belém, 1998.

GAIND, K.N.; GUPTA, R.L.P. Flavonoid glycosides from *Kalanchoe pinnata*. **Planta medica**, v. 20, p. 368-373, 1971.

GALVÃO, V. C.; CONSOLARO, C.H.B.C. Mucosite severa em paciente com leucemia: uma abordagem terapêutica. **Rev. Cir. Traumatol. Buco-Maxilo-Fac.**, v. 6, p. 35-40, abr/jun 2006.

GARG, A.K.; MALO, M. Manifestations and treatment of xerostomia and associated oral effects secondary to head and neck radiation therapy. **J Am Dent Assoc.** v. 128, p. 1128-1133, ago. 1997.

GNAN, S.O.; DEMELLO, M.T. Inhibition of *Staphylococcus aureus* by aqueous goiaba extracts. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 68, p.103-108, mar. 1999.

GONCALVES. A.L.; ALVES FILHO, A.; MENEZES, H. Estudo Comparativo da Atividade Antimicrobiana de Extratos de Algumas Arvores Nativas. *Arq. Inst. Biol.* 72(3): 353-358, 2005.

GONZALES, J.G.; MONACHE, D.F.; MONACHE, D.G., BETTOLO, M.G.B. Chemistry of the genus *Vismia*. Part VII. Vismione A from the leaves of *Vismia guianensis*, 1980. In: SEO, E.K. et al. New bioactive aromatic compounds from *Vismia guianensis*. **Phytochemistry**, v. 55, p. 35-42, mar. 2000.

GORDÓN-NÚÑEZ, M.A.; PINTO, L.P. Candidíase e sua relação com a mucosite oral em pacientes oncológicos pediátricos. **Rev Bras Pat Oral**. Natal, v. 2, p. 4-9, abr/jun 2003.

GROSSE, B.K.; BALASUBRAMANIAN, V.; KAPADIA, G.J. Isolation and characterization of prenylated anthranoids from *Vismia guineensis*. 1997. In: SEO, E.K. et al. New bioactive aromatic compounds from *Vismia guianensis*. **Phytochemistry**, v. 55, p. 35-42, jan. 2000.

GUALTIERI, M.; VILLATA, C.; GUILLÉN, A.M.; LAPENNA, E. Determinación de la actividad antimicrobiana de los extractos de la *Azadirachta Indica* A. Juss (Neem). **INHRR**. v. 35, p. 1-7, mar. 2004.

GUPTA, D.; SINGH, J. Flavonoid glycosides from *Cassia alata*. **Phytochemistry** v. 30, p. 2761- 2763, ago. 1991

HOLETZ, F.B. et al. Screening of some plants used in the Brazilian folk medicine for the treatment of infectious diseases. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 97, p.1027-1031, jul. 2002.

HOOD J.R, WILKINSON J.M, CAVANAGH H.M.A. Evaluation of common antibacterial screening methods utilized in essential oil research. *J Essent Oil Res* 15: 428-433. 2003.

INGRACI DE LUCIA, M.B. et al. Protocolo de abordagem terapêutica para mucosite radioinduzida. **R. Bras. Patol. Oral**, Natal, v. 3, p. 208-210, out./dez. 2004.

IRVINE, F.R. Woody Plants of Ghana. **Oxford University Press**, London, p. 150. 15,1961.

JAIARJ, P.; et al. Anticough and Antimicrobial activities of *Psidium guajava* Linn. Leaf Extract. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 67, p. 203-212, jun. 1999.

JANSEN, A.M. et al. Antimicrobial activity of essential oils: a 1976-1986 literature review. Aspects of test methods. **Planta Medica**. Stuttgart, v. 40, p.395-398, dez. 1987.

JARDIM, M.A.G.; MEDEIROS, T.D.S. Plantas oleaginosas do Estado do Pará: composição florística e usos medicinais. **Rev. Bras. Farm.**, v. 87, p. 124-127, dez. 2006.

KÖSTLER, W.J. et al. Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. **CA Cancer J Clin.**, v. 51, p. 290-315, mai. 2001.

LAMEIRA, O.A.; COSTA, M.R.; YOSHINO, V.C. BIOTECNOLOGIA. **Ciência & Desenvolvimento**. v. 5, n. 26, p. 28, maio/junho 2002.

LAVABRE, M. **Aromaterapia: a cura pelos óleos essenciais**. 2ª Ed. Rio de Janeiro: Record; 1993.

LENTA, B.N. et al. *Symphonin* a prenylated xanthone with antimicrobial activity from *Symphonia globulifera*. **Bull. Chem. Soc. Ethiop.** v.18, p. 175-180. 2004.

LIMA, H.C. Revisão taxonômica do gênero *Vatairea* Aublet (Fab.). **Arq. Jard. Bot.** Rio de Janeiro, v. 26, p. 173-213. 1982.

LIMA, M.R.F. et al. Anti-bacterial activity of some Brazilian medicinal plants. **Journal of Ethnopharmacology**, v.105, p. 137-147, 2006.

LOESCHE, W.J. **Cárie Dental: Uma infecção tratável**. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 1993. 192 p.

LOPRINZI, C.L.; GASTINEAU, D.A., FOOTE, R.L.; Oral Complications. In: ABELOFF, M.D. et al. **Clinical Oncology**. New York : Churchill Livingstone, p. 741-749, 1995.

LORENZI, H. **Plantas daninhas do Brasil: terrestres, aquáticas, parasitas, tóxicas e medicinais**. 3.ed. Nova Odessa: Ed. Plantarum, 2000. 608 p

LORENZI, H.; MATOS, F.J.A. **Plantas medicinais do Brasil: Nativas e exóticas cultivadas**. Nova Odessa: Plantarum, 2002. 512 p.

LOZOYA, X. et al. Intestinal anti-spasmodic effect of a phytodrug of *Psidium guajava folia* in the treatment of acute diarrheic disease. **J.Ethnopharmacol.**, Limerick, v. 83, p. 19-24, 2002.

LUTTERODT, D.G., MALEQUE, A. Effects on mice locomotor activity of a narcotic-like principle from *Psidium guajava* leaves. **J. Ethnopharmacol.**, v. 24, p. 219-231, 1988.

MACIEL, K.M. **Abordagem fitoquímica e avaliação da atividade antimicrobiana de extratos de *Senna alata* (mata-pasto)**. Relatório Final de Iniciação Científica. PIBIC-UFPA, Universidade Federal do Pará, 2009.

MADALENO, I.M. Etno-farmacología en Iberoamérica, una alternativa a La globalización de Las prácticas de cura. **Cuadernos Geográficos**, 41 (2), 61-95, 2007.

MAHASNEH A.M.A.; ADEL, M.A.; EL-OQLAH, A.A.B. Antimicrobial activity of extracts of herbal plants used in the traditional medicine of Jordan, **J. Ethnopharmacol.**, v. 64, p. 271-276, set. 1999.

MARTINEZ, M.J.; BETANCOURT, J.; ALONSO-GONZÁLEZ, N.; JAUREGUI, A. Screening of some Cuban medicinal plants for antimicrobial activity. **J. Ethnopharmacol.**, v.52, p. 171-174., set. 1996.

MARTINS, A.C.M. Complicações bucais da quimioterapia antineoplásica. **Acta Scientiarum**, Maringá, v. 24, p.663-670, set. 2002.

MATHEUS, M.E. et al. Inhibitory effects of *Euterpe oleracea* Mart. (Açaí) On nitric oxide production and iNOS expression. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 107, p. 291-296, set. 2006

MCINTYRE, G.T. Oral Candidosis. **Dent Updat**, Guildford, v. 28, p.132-139. set. 2001.

MEDEIROS, E.B. et al. Manifestações Bucais em crianças Submetidas a Tratamento Antineoplásico no Centro Oncológico do Hospital Universitário Oswaldo Cruz. **Jornal Brasileiro de Odontopediatria e Odontologia do Bebê**, v. 5, p. 51-59, nov/dez 2002.

MENEZES, R.O.A. et al. Avaliação *in vitro* da atividade antifúngica de óleos essenciais e extratos de plantas da região amazônica sobre cepa de *Candida albicans*. **Revista de Odontologia da UNESP**, São Paulo, v. 38, p.184-191, set. 2009.

MERAW, S.J.; REEVE, C.M. Dental considerations and treatment of the oncology patient receiving radiation therapy. **Journal of the American Dental Association**, v. 129, p. 201-205, mar. 1998

MOREIRA, M. **Variabilidade genética de *Streptococcus mutans* em isolados intrafamiliares por meio de marcadores RAPD**. 2006. 80 f. Dissertação (Mestrado em Odontologia) . Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2006.

MORS, W.B.; RIZZINI, C.T.; PEREIRA, N.A. **Medicinal Plants of Brazil**: Reference Publications. Michigan: Inc. Algonac, 2000, 230 p.

MUNRO, C.L.; GRAP, M.J. Oral health and care in the intensive care unit: State of the science. **American Journal of Critical Care**, v. 13, p. 25. 34, mar. 2004.

NASCIMENTO, G.G.F; LOCATELLI, J.; FREITAS, P.C.; SILVA, G.L. Antibacterial activity of plant extracts and phytochemicals on antibiotic-resistant bacteria. **Braz J Microbiol.**, v. 31, p. 247-256, jun. 2000.

NASSIS, C.Z.; HAEBISCH, E.M.A.B.; GIESBRECHT, A.M. **Antihistamine activity of *Bryophillum calycinum***. Braz J Med Biol Res. 25:929-36. 1992.

NAVARRO,V.; VILLARREAL, M.L.; ROJAS, G.; XAVIERB, L. Antimicrobial evaluation of some plants used in Mexican traditional medicine for the treatment of infectious diseases, **J. of Ethnopharmacol**, v. 53, p. 143-147, set. 1996

NEVILLE, B.W et al. **Patologia oral e maxilofacial**. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. 760 p.

NGOUELA, S. Anti-plasmodial and antioxidant activities of constituents of the seed shells of *Symphonia globulifera* Linn f. **Phytochemistry**, v. 67, p. 302. 306, jun. 2006.

NICOLATOU-GALITIS, O. et al. Effect of fluconazole antifungal prophylaxis on oral mucositis in head and neck cancer patients receiving radiotherapy. **Support Care Cancer**, v. 14, p. 44-51, jun. 2006.

NIH. National Institute of Health Consensus Development Conference Statement: Oral complications of cancer therapies: diagnosis, preventions and treatment. **JADA**, v. 119, p. 231-241, Jul. 1989.

NKENGFAK, A.E. et al. Globulixanthonones A and B, two cytotoxic xanthonones with isoprenoid groups from the root bark of *Symphonia globulifera*. **J. Nat. Prod.**, v. 65, p. 734. 736, dez. 2002.

OLIVEIRA, A. H. **Atividade antimicrobiana e imunológica *in vitro* dos extratos de *Senna reticulata* (Willd). Irwin & Barneby (mata-pasto) e *Vismia guianensis* (Aubl.) (Iacre)**. 2009. 126 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) . Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2009.

ORDOÑEZ, M.G.; GOVÍN, E.S.; BLANCO, M.A.G. Actividad antimicrobiana de *Senna alata* L. **R. Cub. Plant. Med.**, v. 9, p. 63-72, mar. 2004.

O'SULLIVAN E. A. Changes in the oral microflora during cytotoxic chemotherapy in children being treated for acute leukemia. **Oral surgery, oral medicine, and oral pathology**, v. 76, p. 161-168, jun. 1993.

OTOBELLI, I. et al. **Estudo Fitoquímico e atividade leishmanicida de *Vatairea guianensis* Aubl (FABACEAE)**. XXI Congresso Brasileiro de Parasitologia e II Encontro do Mercosul de Parasitologia. Foz do Iguaçu . PR. Brasil. 2009

PAREKH, J.; CHANDA, S.V. In vitro antimicrobial activity and phytochemical analysis of some Indian medicinal plants. **Turk J. Biol.**, v. 31, p. 53-58, set. 2007

PARULEKAR,W et al. Scoring oral mucositis. **Oral Oncol.**, v. 34, p. 63-71, jul.1998.

PASQUA, G. et al. **Protoplasma**, v.189, p. 9-16, fev. 1995.

PERES, V.; NAGEM, T.J. Trioxxygenated naturally occurring xanthones. **Phytochemistry**, v. 44, p. 199-214, mar. 1997.

PESCE, C. **Oleaginosas da Amazônia**. 2 ed. Belém: MPEG/NEAD. 2009

PETERSON, D.E. Oral problems in supportive care: no longer an orphan topic? **Support Care Cancer**, v. 8, p. 347-348, mar. 2000.

PETERSON, D.E.; D'AMBROSIO, J.A. Diagnosis and management of acute and chronic oral complications of nonsurgical cancer therapies. **Dental Clinics of North America**, v. 36, p.945-966, dez. 1992.

PICO, J.L.; AVILA-GARAVITO, A.; NACCACHE, P. Mucositis: its occurrence, consequences, and treatment in the oncology setting. **Oncologist.**, v. 3, p. 446-51, dez. 1998.

PIEIDADE, L.R. FILHO, W.W. Antraquinonas de *Valtairea guianensis* Aubl. (Fabaceae). **Acta Amazonica**, v. 18, p. 185-187, abr. 1988.

PLANTAMED - PLANTAS E ERVAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICOS. Disponível em: <http://www.plantamed.com.br/plantaservas/especies/Senna_alata.htm> Acesso em: 05 jul. 2010.

RABE, T.; VAN STADEN, J. Antimicrobial activity os South African Plants Used for Medicinal Purposes. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 56, p. 81-87, mar. 1997.

REVILLA, J. **Plantas da Amazônia**: Oportunidades Econômicas e Sustentáveis. 2ed. Manaus: SEBRAE/INPA. 2001. 405p

RIBEIRO, C.M. **Avaliação da atividade antimicrobiana de plantas medicinais da Amazônia**. 2008. 66 f. Dissertação (Mestrado) . Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Pará, Belém, 2008.

RIBEIRO, C.M.; SOUZA, K.G; RIBEIRO, T.T.; VIEIRA, A.R.; MENDONÇA, L.C.; BARBOSA, W.L.; VIEIRA, J.M.S. Avaliação da atividade antimicrobiana de plantas utilizadas na medicina popular da Amazônia. **Infarma**, 21(1/2): 45-49, 2009.

ROCHA, A.P.M. et al. Endothelium - dependent vasodilatador effect of açai (*Euterpe oleracea* Mart.) extracts in mesenteric vascular bed of the rat. **Vascular Pharmacology**, v. 46, 97-104, jun. 2007.

RODRIGUES R.B. et al. Total oxidant scavenging capacity of açai (*Euterpe oleracea* Mart.) seeds and identification of their polyphenolic compounds. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 54, p. 4162-4167, dez. 2006.

ROGEZ, H. **Açai**: Preparo composição e melhoramento da conservação. Belém: EDUFPA, 2000. 125 p.

RUBENSTEIN, E.B. et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. **Cancer**. New York, v.100, p. 2026-2046, May 2004.

RUESCHER, J.T.; SODEIFI, A.; SCRIVANI, S.J. et al. The impact of mucositis on - hemolytic streptococcal infection in patients undergoing autologous bone marrow transplantation for hematologic malignancies. **Cancer**, v. 82, p. 2275-2281, set. 1998.

SAIRAM, M. Antimicrobial of a new vaginal contraceptive NIM-76 from NET oil (*Azadirachta indica*). **J Ethnopharmacol.**, v. 71, p. 377-382, mar. 2000.

SAKAGAMI, Y.; KAJAMURA, K. Bactericidal activities of disinfectants against vancomycin-resistant Enterococci. **Journal of Hospital Infection**, v. 50, p.140-144, jun. 2002.

SANCHES, N.R. et al. An Evaluation of Antibacterial activities of *Psidium guajava* (L). **Braz. Arch. Biol. Technol**, v.8, p.429-436, set. 2005.

SANTOS, A.L. et al. Atividade antimicrobiana *in vitro* do extrato de *Abarema cochiliocarpos* (Gomes) Barnaby & Grimes. **Revista Brasileira de Farmacognosia**. João Pessoa, v. 17, p. 215-219, jun. 2007.

SANTOS, A.L. et al. **Ensaio microbiológico dos extratos e frações da *Vismia guianensis* Clusiaceae. (Aubl.) Pers.** In: 30º Reunião anual da Sociedade Brasileira de Química, 2007, Águas de Lindóia - SP. Anais Livro de resumos do 30º RASBQ, v. único. Águas de Lindóia - SP : SBQ, 2006.

SANTOS, G. **Açaí (*Euterpe oleracea*): Aspectos químicos e farmacológicos.** Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) . Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2001.

SANTOS, P.S. et al. Mucosite oral: perspectivas atuais na prevenção e tratamento. **RGO**, Porto Alegre, v. 57, p. 339-344, jul./set. 2009.

SANTOS, P.S.S. **Avaliação da mucosite oral em pacientes que receberam adequação bucal prévia ao transplante de medula óssea.** Dissertação (Mestrado em Odontologia) - Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.

SEMENOFF, T.A.D.V.; SEMENOFF-SEGUNDO, A.; BIASOLI, E.R. Efetividade antimicrobiana *in vitro* de estabilidade da clorexidina manipulada enxaguatórios bucais frente aos microrganismos *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*. **Revista Odonto Ciencia**, v.23, p. 351-354, dez. 2008.

SEO, E. K. et al. New bioactive aromatic compounds from *Vismia guianensis*. **Phytochemistry**, v. 55, p. 35-42, mar. 2000.

SILVA, C.L.T. **Estudo da atividade antimicrobiana in vivo e in vitro de Waltheria SP.** 2010. 84 f. Qualificação de Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) . Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Pará, Belém, 2010a.

SILVA, E.M. **Caracterização farmacognóstica, química, físico-química e antimicrobiana de *Symphonia globuliphera* L..** 2010. 83 f. 2009. Qualificação de Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Pará, Belém, 2010b.

SIXOU, J. L.; MEDEIROS-BATISTA, O.; BONAURE-MALLET, M. Modifications of the microflora of the cavity arising during immunosuppressive chemotherapy. **Oral Oncology, Eur J Cancer**, v. 32B, n.5, p.306-310, 1996.

SONIS, S.T. et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. **Cancer.**, v. 5, p. 1995-2025, 2004.

SOUSA, P.J.C.; PESSOA, A.M.; ALVES, L.A.D.; [ROCHA, J.C.S.](#); CARVALHO, J. C. Estudo preliminar da atividade antiinflamatória de *Bryophillum Calicinum* salisb. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 15, n. 01, p. 60-64, 2005.

SOUZA, H.C.A.; BARBOSA, W.L.R.; VIEIRA, J.M. Investigação Fitoquímica e Isolamento da Substância Antibacteriana Presente na Espécie *Ananas erectifolius* (curauá). **Revista Científica da UFPA.** <<http://www.ufpa.br/revistaic.htm/vol.4.abril.2004.htm>> Acesso em: 02 mai. 2010.

SOUZA, S.R.S. **Investigação fitoquímica e capacidade antioxidante da raiz de *Euterpe oleracea* Mart. (açai).** 2009. 72 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Pará, 2009.

SPIELBERGER, R.; STIFF, P.; BENSINGER, W.; GENTILE, T.; WEISDORF, D.; KEWALRAMANI, T. et al. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. **N Engl J Med.**, v. 16, p. 2590-2598. 2004.

SUBAPRIYA, R.; NAGINI, S. Medicinal properties of neem leaves: a review. **Bentham Science Publishers**, v. 8, p. 149-158, jun. 2005.

SYMONDS, R.P. Treatment-induced mucositis: an old problem with new remedies. **Brit J Canc**, v.77, n.10, p.1689-1695, 1998

TADA, M. Phloroglucinol derivatives as competitive inhibitors against thromboxane A₂ and leukotriene D₄ from *Hypericum erectum*, 1991. In: NÖR, C. **Análise química e taxonômica de espécies de *Hypericum* e avaliação da atividade antiangiogênica.** 165 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) . Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2006.

TAKEMURA, O.S. et al. A flavone from leaves of *arrabidaea chica* f. cuprea. **Phytochemistry**, v. 38, p. 1299-1300, jul. 1995.

TAYLOR, L. **Herbal Secrets of the Rainforest**. Rocklin: Prima Publishing. 1998. 315 p.

TRAVAGLINI, F. Complicações Bucais no Tratamento Quimioterápico. **J Assoc Paul Cir Dent.** jan. 2003. Disponível em: <<http://www.apcd.org.br/Biblioteca/Jornal/2003/01/complicacoes.asp>>. Acesso em: 09 jun 2004.

UZEDA, M. **Microbiologia oral. Etiologia da cárie, doença periodontal e infecções endodônticas**. Ed. Medsi. 2002. 64 p.

VEIGA JUNIOR, V.F.; PINTO, A.C.; MACIEL, M.A.M. Medicinal plants; safe cure? **Química Nova**, v. 28, p. 519-528, set. 2005.

VIEIRA, R. H. S. F.; RODRIGUES, D. P.; GONÇALVES, F. A. Microbicidal effect of medicinal plants extracts (*Psidium guajava* LINN. AND *Carica papaya* LINN.) upon bacteria isolated from fish muscle and known to induce diarrhea in children. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**. vol. 43, n. 3, p. 145-148. 2001.

VISSIINK, A.; BURLAGE, F.R.; SPIJKERVET, F.K.L.; Prevention and treatment of the consequences of head and neck radiotherapy. **Crit Rev Oral Bio Med**, v. 14, p. 213-225, 2003a.

VLIETINCK, A.J.; VAN HOOFF, L.; TOTTE, J.; LASURE, A.; VANDEN BERGHE D.; RWANGABO, P.C.; MVUKIYUMWAMI, J. Screening of a hundred Rwandese medicinal plants for anti-microbial and antiviral properties. **J Ethnopharmacol** 46: 31. 47, 1995.

WAHLIN, Y.B.; HOLM, A. Changes in the oral microflora in patients with acute leukemia and related disorders during the period of induction therapy. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol**, v. 65, p. 411-417, jun. 1988.

WALL, M.E. WANI, M.C. Camptothecin and taxol. From discovery to clinic. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 51, p. 239-354, mar. 1996.

WOODMAN, O.L.; CHAN, E.C. Vascular and anti-oxidant actions of flavonols and flavones. **Clin.Exp.Pharmacol.Physiol.**, Carlton, v. 31, p. 786-90, nov. 2004.

ZAGO, M.M.F.; SAWADA, N.O.; GALVAO, C.M. Quality of life of patients with head and neck cancer. In: 13th International Conference on Cancer Nursing 2004, Sydney. **Conference Programme & Abstract Book**. Sydney, v. 1. p. 52-52. 2004.

ZOGHBI, M.G.B. et al. Volatile sulfides of the Amazonian Garlic Bush. **J. Agric. Food. Chem.**, v. 32, p. 1009-1010, jun. 1984.