

CRISTIANE MARIA J. AUGUSTO

**EFEITO DA UNHA-DE-GATO (*Uncaria
tomentosa*) NA PREVENÇÃO DE MUCOSITES
BUCAIS INDUZIDAS POR 5-FLUOROURACIL EM
*HAMSTERS Sírius douradus***

São Paulo

2007

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

CRISTIANE MARIA J. AUGUSTO

**EFEITO DA UNHA-DE-GATO (*Uncaria
tomentosa*) NA PREVENÇÃO DE MUCOSITES
BUCAIS INDUZIDAS POR 5-FLUOROURACIL EM
*HAMSTERS Sírius douradus***

Dissertação apresentada à Universidade Ibirapuera, para obter o Título de Mestre, pelo Programa de Pós-Graduação em Odontologia.

Área de concentração: Biodontologia.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Cristiane Miranda França.

São Paulo

2007

Catlogação na Publicação
Serviço de Documentação Odontológica
Universidade Ibirapuera

Augusto, Cristiane Maria J.

Efeito da Unha-de-Gato (*Uncaria Tomentosa*) na prevenção de mucosites bucais induzidas por 5-Fluorouracil em *hamsters Sírius douradus* / Cristiane Maria J. Augusto; orientadora Cristiane Miranda França. – São Paulo, 2007.
64 f.: il. + anexos.

Dissertação (Mestrado – Programa de Pós-Graduação em Odontologia. Área de concentração: Boodontologia) – Universidade Ibirapuera.

1. Mucosite bucal. 2. Quimioterapia/efeitos adversos.
3. Fitoterapia. 4. Unha-de-Gato. I. Título

CDD 617.6 D 61084

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

São Paulo ___/___/___

Assinatura:

e-mail:cristiane@dental.odo.br

Augusto, CMJ. Efeito da Unha-de-gato (*Uncaria tomentosa*) na prevenção de mucosites bucais induzidas por 5-Fluorouracil em *hamsters Sírius douradus* [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Universidade Ibirapuera; 2007.

São Paulo, 20/12/2007

Banca Examinadora

1) Prof(a). Dr(a)

Julgamento: _____ Assinatura: _____

2) Prof(a). Dr(a)

Julgamento: _____ Assinatura: _____

3) Prof(a). Dr(a)

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Dedicatória

Dedico afetosamente esta TESE aos meus pais, **Antonio Carlos** e **Maria Cristina**, no qual foram indispensáveis em todos os momentos dela e por tudo que me proporcionaram e me proporcionam, sendo o mais importante o amor que tenho de vocês, pois, com ele me sinto confiante e estimulada a cada dia para crescer feliz.

Aos meus irmãos, **Luís Antonio** e **Daniela**, por sempre estarem próximos e me auxiliarem de todas as maneiras, sobretudo o carinho sob o qual vocês me envolvem a cada dia.

Ao meu noivo, **Juliano**, pelo amor, carinho, auxílio diante do estudo, força e palavras de conforto, além da extrema compreensão durante o decorrer do mestrado.

A todos os meus **familiares** que participam até hoje do meu desenvolvimento como pessoa e profissional.

...obrigada por tudo, amo todos vocês...

Agradecimentos

Esta TESE foi fruto de muita dedicação, esforço, amor a Odontologia e paixão descoberta pela área da pesquisa científica, por isso venho a agradecer em primeiro lugar a **Deus** e a **Jesus Cristo** por sempre guiarem o meu caminho, meus pensamentos e o meu agir durante o decorrer do mestrado. "Foram muitos momentos difíceis, mas, não impossíveis diante da fé e coragem dada pelo *Pai*, que no final acabaram se tornando em uma linda e desejada missão".

Muitos foram importantes nesta obra:

- **Prof^a. Dr^a. Cristiane Miranda França**, pela paciência, compreensão, confiança, dedicação e orientação da tese.
- **Prof. Dr. Ricardo Carneiro Borra**, pelo desenvolvimento constante na fase experimental e dissertativa.
- **Prof^a. Dr^a. Sônia Maria Gagiotti**, pela constante presença e auxílio na fase experimental do estudo.
- **Prof. Dr. Celso Augusto Lemos Jr.**, pelo apoio que se repete por mais uma vez, ontem como meu orientador e hoje como meu avaliador.
- **Prof. Dr. Getúlio Chofard**, por acreditar que a Universidade se faz não apenas com os alunos da graduação, mas com a dedicação destes que continuam nela para a realização da Pós-graduação, participando não do presente e sim do futuro da Instituição.

- **Prof^a. Dr^a. Ana Gracinda Queluz**, por me ouvir com carinho ponderando críticas construtivas ao meu respeito nos momentos mais difíceis que enfrentei durante o mestrado, acreditando em meu potencial como pessoa e aluna e por ter participado em me ajudar a concluir de maneira digna o curso.
- Todos os **Professores do Mestrado**, que colaboraram na realização do curso e da minha formação.
- A todos os **funcionários da Universidade** que participaram da minha caminhada, especialmente a **bioterista Lúcia**, pela dedicação e empenho em me auxiliar no biotério de forma agradabilíssima.
- Aos amigos **Marco Aurélio** e **Patrícia Gialluisi**, por acreditarem no meu potencial como profissional e como “futura mestre”, por sempre me apoiarem e ajudarem de todas as maneiras a concluir este mestrado.
- A **“prima” Ana Carolina**, por confiar em fornecer o equipamento necessário para as imagens do estudo.
- Não poderia esquecer dos **animais** veículo do estudo, pois sem eles não haveria TESE.
- **A todos** que de forma direta ou indiretamente incentivaram e participaram da minha formação acadêmica e científica.

Augusto, CMJ. Efeito da Unha-de-gato (*Uncaria tomentosa*) na prevenção de mucosites bucais induzidas por 5-Fluorouracil em *hamsters Sírius douradus* [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Universidade Ibirapuera; 2007.

RESUMO

Mucosite é uma conseqüência do tratamento antineoplásico caracterizada pelo aparecimento de úlceras dolorosas na boca e trato gastrointestinal. Por ser multifatorial, várias estratégias terapêuticas vêm sendo utilizadas sem um consenso na literatura. A Unha-de-gato (UT) é um fitoterápico com ação antiinflamatória, imunomoduladora e antioxidante. Este trabalho visou comparar clinicamente o efeito preventivo de diferentes doses sistêmicas de UT em mucosites bucais induzidas em *Hamsters Sírius douradus*. Foram estudados 10 animais por grupo: GC (água destilada), G2mg (2mg de alcalóide/kg), G5mg (5mg/kg) e G10mg (10mg/kg), que receberam a solução de UT dos dias 1 ao 5 por gavagem. Para a indução da mucosite, nos dias 4 e 6 foi administrado 5-FU com injeção intraperitoneal de 100mg/Kg e 60mg/Kg respectivamente e no dia 6 ranhura com fio ortodôntico em ambas mucosas. Nos dias 1, 8, 10, 12, 15 os animais foram pesados, anestesiados e tiveram suas mucosas evertidas para fotografia. Dois avaliadores calibrados, sem conhecimento dos grupos, avaliaram as fotografias e deram escores para as mucosites. Os resultados

mostraram que a UT em três doses diferentes não preveniu a mucosite havendo uma relação entre o aumento da dose e a piora da mucosite. Concluímos que, nas condições deste estudo, a administração sistêmica da UT não teve efeito preventivo ou terapêutico na mucosite induzida por 5-FU.

Palavras chave: mucosite bucal; quimioterapia/efeitos adversos; fitoterapia; unha-de-gato; *Uncaria tomentosa*.

Augusto, CMJ. Efeito da Unha-de-gato (*Uncaria tomentosa*) na prevenção de mucosites bucais induzidas por 5-Fluorouracil em *hamsters* Sírios Dourados [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Universidade Ibirapuera; 2007.

ABSTRACT

Mucositis is a consequence of the antineoplastic treatment characterized by the onset of painful ulcers in oral and gastrointestinal mucosa. It is a multifactorial process and various therapeutic strategies have been used with no consensus at the literature. Cat's claw (*Uncaria tomentosa*) is a phytotherapeutic with antiinflammatory, immunomodulatory and antioxidant action. This study compared clinically the effect of different doses of UT on oral mucositis induced in *hamsters* *Sírius Douradus*. Ten animals per group were studied: GC (distilled water), G2mg (2mg of alcaloid/kg), G5mg (5mg/kg) and G10mg (10mg/kg); the animals received UT solution through gavage on days 1 to 5. To induce mucositis, at days 4 and 6, an intraperitoneal injection of 5-fluorouracil (100mg/Kg and 60mg/Kg respectively) was administrated and at day 6 a mechanical trauma with orthodontic wire on both mucosas was performed. On days 1, 8, 10, 12 and 15 the animals were weighted, anesthetized and their mucosas everted to be photographed. Two calibrated observers, with no previous knowledge of the groups, evaluated the images and

scored the mucositis. Results showed that UT in three different doses did not prevent oral mucositis, and otherwise, there was a statistical relation between the dose and the degree of mucositis. We concluded that, under the conditions of this experiment, the systemic administration of UT did not present a preventive or therapeutic effect on 5-Fu induced mucositis.

Key words: oral mucositis; chemotherapy/adversal effects; phytotherapy; cat's claw; *Uncaria tomentosa*.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - "Vassourinha para ranhura"31

Figura 2 - Escores de mucosite35

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Análise da perda de peso dos *hamsters* divididos por grupos: GC (controle), G2mg (2mg de alcalóide/kg), G5mg (5mg de alcalóide/kg) e G10 (10mg de alcalóide/kg).....37

Gráfico 2. Demonstrativo dos graus de mucosite em cada grupo de acordo com os dias analisados. CG (controle), G2mg (2mg de alcalóide/kg), G5mg (5mg de alcalóide/kg) e G10mg (10mg de alcalóide/kg).....41

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

UT	<i>Uncaria tomentosa</i> – Unha-de-gato
5-FU	5-Fluorouracil
Fator K β	Fator kappa beta
NF- K β	do inglês – <i>nuclear factor – kappa beta</i> - Fator nuclear kappa beta
TNF- α	do inglês – <i>tumor necrosis factor alfa</i> - Fator de necrose tumoral alfa
PGE-2	Prostaglandina E2
COX-2	Ciclooxigenase 2
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
ad libitum	(latim) À vontade
ROS	do inglês – <i>reactive oxygen species</i> - espécies de oxigênio reativo
DNA	Ácido desoxirribonucléico
RNA	Ácido ribonucléico
%	Porcentagem
Gy	Gray
mg	Miligrama
Kg	Kilograma
μ m	Micrometro
ml	Mililitros
mp	Megapixel
COBEA	Colégio Brasileiro de Experimentação Animal
ICLAS	do inglês - <i>Internacional Council of Laboratory Animal Science</i> – Conselho Internacional de Ciência em Animais de Laboratório
OMS	Organização Mundial de Saúde

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	15
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	16
2.1 Mucosite	16
2.2 Modelo animal para estudo da mucosite.....	21
2.3 Fluorouracil (5-FU).....	23
2.4 Unha-de-gato (<i>Uncaria tomentosa</i>).....	24
3 PROPOSIÇÃO.....	29
4 MATERIAL E MÉTODO	30
4.1 <i>Uncaria tomentosa</i>	30
4.2 Grupos experimentais.....	31
4.3 Análise estatística.....	32
5 RESULTADOS.....	34
5.1 Indução da mucosite, administração da unha-de-gato e mortalidade animal.....	34
5.2 Análise do peso.....	36

5.3 Análise dos escores da mucosite por dia e grupos.....	39
6 DISCUSSÃO.....	42
7 CONCLUSÃO.....	46
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	47
ANEXOS.....	59

1 INTRODUÇÃO

A mucosite é uma das complicações mais frequentes da terapia antineoplásica, sendo caracterizada por inflamação da mucosa oral e/ou gastrointestinal. Seu aparecimento ocorre de 7 a 14 dias após a administração do quimioterápico ou após 20 cGy acumulados de radioterapia, sendo que na maioria dos casos a resolução ocorre em até 3 semanas após o término da administração da terapia.

Apesar dos avanços no entendimento da complexa etiopatogenia da mucosite, por meio de estudos em modelos animais e pesquisas multicêntricas, ainda não há um protocolo eficaz de prevenção ou tratamento para a mesma.

Os fitoterápicos têm se apresentado como alternativa promissora no tratamento de doenças de origem inflamatória por possuírem ações antiinflamatórias e moduladoras do sistema imunológico. Dessa forma, neste trabalho foi realizado estudo cego para avaliação clínica dos efeitos da unha-de-gato (*Uncaria tomentosa*) na prevenção da mucosite oral induzida por 5-Fluorouracil em *Hamsters Sírios Dourados*.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Para facilitar a leitura do trabalho, a revisão da literatura foi dividida em mucosite, modelo animal para estudo da mucosite, fluorouracil e unha-de-gato.

2.1 Mucosite

O termo mucosite surgiu em 1980 para definir a inflamação da mucosa oral e gastrintestinal caracterizada pelo surgimento de múltiplas lesões ulceradas em consequência do tratamento antineoplásico, seja quimioterapia ou radioterapia (KÖSTLER *et al.*, 2001). Na presente revisão de literatura, somente a mucosite bucal foi abordada.

Essa injúria na barreira da mucosa bucal mostra-se clinicamente como eritema, ulceração e dor em um crescente contínuo. Embora alguns pacientes apresentem a mucosite limitada a placas eritematosas pouco sensíveis, outros desenvolvem áreas extensas de ulceração dolorida recoberta por pseudomembrana esbranquiçada (SCULLY *et al.*, 2003a).

Observou-se que a frequência e severidade das lesões é determinada por vários fatores, como idade do paciente, estado nutricional, grau de higiene bucal, microflora bucal, função salivar, tipo da neoplasia e modalidade de tratamento (BARASCH & PETERSON, 2003; TROTTI *et al.*, 2003).

Há algumas diferenças clínicas entre a mucosite por radio e a quimio induzidas. A mucosite induzida por radioterapia surge em função do acúmulo da dose a partir de 15 a 20 Gy. As ulcerações ocorrem após os 30 Gy, e afetam a mucosa no campo de irradiação (SCULLY *et al.*, 2003b).

A mucosite induzida por quimioterapia é observada de 7 a 14 dias após a administração da droga e afeta principalmente a mucosa não queratinizada, a saber: palato mole, ventre da língua, soalho bucal e mucosa jugal (WOO *et al.*, 1993). Pelo menos 40 a 70% dos pacientes tratados com quimioterapia desenvolvem algum grau de mucosite e as drogas mais envolvidas são: fluorouracil, cisplatina, etoposídeo, melphalan, doxorubicina, vinblastina e metotrexate (TROTTI *et al.*, 2003; SCULLY *et al.*, 2003). Já nos pacientes submetidos a regime de condicionamento para transplante de medula óssea a freqüência da mucosite varia de 75 a 99% (GABRIEL *et al.*, 2003).

A mucosite afeta de modo direto ou indireto a qualidade de vida do paciente no que se refere à dor, deglutição, alimentação e fala. Na estomatotoxicidade direta, os efeitos das drogas são específicos nas células em mitose, e observa-se diminuição da taxa de renovação das células da camada basal dos epitélios, o que leva à atrofia, ulceração, inflamação da mucosa, xerostomia e neurotoxicidade. Já na estomatotoxicidade indireta, acrescentam-se os efeitos em células específicas, como as da medula óssea, que propiciam o desenvolvimento de infecções e hemorragias por granulocitopenia e trombocitopenia, que

normalmente ocorrem de 10 a 16 dias após a aplicação do quimioterápico (BENSADOUN *et al.*, 2001; MARTINS *et al.*, 2002; BARASCH *et al.*, 2003).

Há várias formas de se graduar a mucosite, e as escalas são empregadas de acordo com a necessidade do estudo, se voltado para mensurar a toxicidade de determinado regime terapêutico, determinar o manejo do paciente ou avaliar a eficácia de novos tratamentos para esta condição. Os dois sistemas de graduação mais utilizados são os da Organização Mundial de Saúde (OMS) e o do Instituto Nacional do Câncer. A escala da OMS é a mais empregada por incluir critérios objetivos, como a presença de eritema e ulceração, bem como critérios subjetivos (dor) e funcionais, como a possibilidade de alimentar-se com sólidos e líquidos (SCULLY *et al.*, 2003b).

Sonis *et al.*, 2004, realizaram um estudo multicêntrico sobre o impacto econômico da mucosite em 92 pacientes transplantados de medula óssea e verificaram que houve diferenças estatisticamente significativas entre os dias adicionais de internação, terapia intensiva e uso de narcóticos nos pacientes com e sem presença de infecções por causa da mucosite. Aqueles que apresentaram infecção tiveram um aumento da despesa hospitalar em cerca de quarenta e cinco mil dólares por paciente.

A etiopatogenia da mucosite pode ser considerada como um processo biológico complexo que envolve uma série de eventos mediados por células inflamatórias e citocinas, e a teoria mais aceita foi proposta por

Sonis, em 2004, onde o autor divide o processo em fases interdependentes, abaixo descritas:

- iniciação: acontece logo após a administração do quimioterápico ou da radioterapia. A injúria começa no epitélio onde há um dano direto no DNA das células em mitose. Simultaneamente a esse processo ocorre a formação de espécies de oxigênio reativo (ROS) e liberação de mediadores químicos que irão contribuir para lesões nas demais células do epitélio e do tecido conjuntivo, dando início à cascata do processo inflamatório. Clinicamente a mucosa apresenta-se com aspecto normal.

- resposta primária ao dano e amplificação de sinais: com o rompimento da fita de DNA, que pode resultar dano letal ou não à célula, nos fibroblastos, endotélio e epitélio ocorre à ativação de fatores de transcrição, por exemplo, o fator nuclear kappa beta (NF- κ B), que ativa genes moduladores da resposta celular ao dano e que levam à liberação de citocinas pró-inflamatórias. As células imunes, como macrófagos, também participam de um sistema de retroalimentação positiva que amplifica os efeitos originais da radiação e da quimioterapia, através, por exemplo, do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e da interleucina 6 (IL-6). Assim, o epitélio começa a atrofiar-se e os sinais e sintomas da mucosite já podem ser sentidos pelo paciente.

- ulceração e cicatrização: cerca de 10 dias após a administração da radio (com acúmulo de dose de 30Gy) ou da quimioterapia, o epitélio perde sua integridade e ulcera-se. Esta fase é extremamente dolorosa e neste momento as bactérias da microbiota bucal colonizam a úlcera,

liberando subprodutos da parede celular que penetram no tecido conjuntivo e estimulam a liberação de outras citocinas. O infiltrado inflamatório é intenso e consiste principalmente de macrófagos, plasmócitos e mastócitos. Dependendo do estado imunológico do paciente, neutrófilos também podem ser vistos. A úlcera pode ser coberta por um exsudato fibrinoso descrito como pseudomembrana. Na maioria dos casos a cicatrização acontece de modo espontâneo dentro de 2 a 3 semanas após o término da radioterapia ou por volta de 3 semanas no caso de quimioterapia.

Várias condutas são utilizadas clinicamente na tentativa de prevenir ou tratar paliativamente a mucosite, tais como: crioterapia, anestésicos tópicos, antiinflamatórios inibidores da cicloxigenase 2 (COX-2) e/ou da prostaglandina E2 (PGE-2), anti-sépticos, antivirais, antibióticos, antifúngicos, soluções de bicarbonato de sódio, agentes protetores de mucosa, analgésicos, hidrocloreto de benzidamina, crioterapia, antioxidantes como a vitamina E e A, aminofosfatina, L-Glutamina, bem como fitoterapia com camomila e o uso do laser em baixa intensidade. Alguns casos mais severos são controlados com analgesia à base de morfina (LOURY *et al.*, 1999; KNOX *et al.*, 2000; ROGERS *et al.*, 2001; RUBENSTEIN *et al.*, 2004; ELTING *et al.*, 2004).

Todavia, além de não haver um consenso sobre o tratamento ou prevenção ideais para mucosite, a maioria dos estudos provém de pesquisas unicêntricas, que não são do tipo duplo-cego, poucas usaram escalas detalhadas ou padronizadas de mucosite e as análises estatísticas

são limitadas, o que inviabiliza a comparação de resultados (SCULLY *et al.*, 2003a).

2.2 Modelo animal para estudo da mucosite

Desta forma, para viabilizar o entendimento da etiopatogenia da mucosite induzida por quimioterápicos e melhor comparação de resultados de protocolos de tratamentos, Sonis *et al.*, em 1990 desenvolveram um modelo de estudo animal para a mucosite. Este modelo consistiu na combinação de três injeções intraperitoneais de 5-Fluorouracil em um intervalo de 5 dias associadas à irritação mecânica da mucosa da bolsa retrofaringeana de *Hamsters Sírius dourados*.

As vantagens deste modelo experimental é que o *hamster* apresenta uma bolsa retrofaringeana bilateral que favorece a retenção da substância que se deseja testar e possui um sítio amplo para se trabalhar (SVENDESEN, 1994; NAUTA *et al.*, 1995; SALUM *et al.*, 2004).

Os animais são de fácil manipulação, são sensíveis aos inibidores de pirimidina e toleram as doses de 5-FU necessárias para a produção da mucosite sem uma taxa de mortalidade significativa. Adicionalmente, as alterações bucais acompanharam as variações no grau de mielossupressão dos animais, e tanto as avaliações clínicas como histológicas mostraram compatibilidade entre as lesões dos animais e aquelas vistas nos pacientes (SONIS *et al.*, 1990).

As desvantagens deste modelo são que: (1) o epitélio de revestimento apresenta espessura de 28 a 50 μm e uma camada córnea que varia de 4 a 40 μm . Esta camada não é observada na mucosa jugal do humano e nitidamente interfere na absorção de substâncias; (2) a mucosite em humanos surge nas mucosas não queratinizadas, e neste modelo, há a necessidade de um trauma externo, sem o qual não se obtém a úlcera; (3) não há drenagem linfática no local, o que poderia alterar a resposta inflamatória; (4) a bolsa é um sítio imunologicamente privilegiado, pois aceita enxertos de tecidos normais e neoplásicos; (5) não há nenhuma estrutura anatômica no homem semelhante à desta bolsa e por último (6) a bolsa não está sujeita às influências ambientais geralmente presentes na cavidade bucal (NAUTA *et al.*, 1995).

Todavia, modelos animais de mucosite que utilizaram outros roedores e metrotexate não conseguiram reproduzir as lesões com a mesma eficácia que o modelo proposto por Sonis *et al.* 1990, por isso, mesmo passados quase vinte anos do estabelecimento desta metodologia, ela ainda é a mais utilizada para o estudo das mucosites bucais (SONIS *et al.*, 1992; SONIS *et al.*, 1994; SONIS *et al.*, 1995; SONIS *et al.*, 1997; LOURY *et al.*, 1999; MORVAN *et al.*, 2004; SALUM *et al.*, 2004; LIMA *et al.*, 2005; CHO *et al.*, 2006; MITSUHASHI *et al.*, 2006; LEITÃO *et al.*, 2007a; LEITÃO *et al.*, 2007b).

2.3 Fluorouracil (5-FU)

O agente quimioterápico análogo das pirimidinas, 5-Fluorouracil, pertence ao grupo dos antimetabólitos e tem sido usado há cerca de 40 anos por suas propriedades inibidoras da enzima timidilato síntese, que catalisa a metilação do desoxiuracilmonofosfato em desoxitiminamonofostato. Esta inibição interrompe a síntese da timina no momento da replicação do DNA e induz a apoptose celular (RANG *et al*, 2001; BITTENCOURT & BRUNSTEIN, 2004).

O 5-FU pode ser aplicado de modo tópico (em creme) para o tratamento da queratose actínica e de alguns carcinomas de células basais ou pode ser administrado por via intravenosa tendo meia vida de 8 a 12 minutos, com metabolismo e eliminação hepáticas. Cerca de 10 a 20% do fármaco é eliminado de forma intacta na urina (RANG *et al*, 2001; BITTENCOURT & BRUNSTEIN, 2004).

Esta é uma droga específica da fase S da mitose, penetra pouco no sistema nervoso central e os efeitos colaterais são de mielossupressão, mucosite, dermatite, diarreia e cardiotoxicidade. Apresenta difusão rápida por todo o tecido e num período de cinco a vinte minutos após a infusão, seu volume distribuído chega a 38% do total de água do corpo (MAHOOD *et al.*, 1991; MORVAN *et al.*, 2004).

É a droga antineoplásica mais utilizada nas quimioterapia de cabeça e pescoço e está bastante relacionada ao aparecimento da mucosite, sendo a droga de eleição para o desenvolvimento de modelos animais

para o estudo desta entidade (SONIS *et al.*, 1990; SONIS *et al.*, 1992; SONIS *et al.*, 1994; SONIS *et al.*, 1995; SONIS *et al.*, 1997; LOURY *et al.*, 1999; MORVAN *et al.*, 2004; LIMA *et al.*, 2005; CHO *et al.*, 2006; MITSUHASHI *et al.*, 2006; LEITÃO *et al.*, 2007a; LEITÃO *et al.*, 2007b).

2.4 Unha-de-gato (*Uncaria tomentosa*)

A relação do homem com as plantas vem desde as antigas civilizações, e por meio de tentativa e erro, este teve que adquirir conhecimentos biológicos para distinguir quais plantas serviam para alimento e medicamento das que eram impróprias para seu uso racional. Dessa forma, surgem os termos planta medicinal e fitoterápico: “planta medicinal é toda planta que, administrada ao homem sob qualquer via e forma, exerce ação farmacológica”, enquanto que fitoterápicos “são medicamentos farmacêuticos obtidos por processos tecnologicamente adequados, empregando-se exclusivamente matérias-primas vegetais, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins diagnósticos. São caracterizados pelo conhecimento da eficácia e dos riscos de seu uso, assim como pela reprodutibilidade e constância na sua qualidade” (Resolução-RDC nº 17 de 24 de fevereiro de 2000, *apud* DAVID & DAVID, 2002). Atualmente a padronização de fitoterápicos é realizada ou baseada na concentração de um princípio ativo único ou através de uma substância marcadora presente em um extrato concentrado (DAVID & DAVID, 2002).

Muitos fármacos da atualidade são derivados direta ou indiretamente de substâncias produzidas por plantas medicinais, com destino à obtenção de fitoterápicos para utilização na medicina popular. A OMS estima que 80% da população nos países em desenvolvimento no mundo utilizam plantas medicinais como medicamentos, isso significa que entre 3,5 a 4 bilhões de pessoas confiam nas plantas como fontes de drogas (DAVID & DAVID, 2002).

A Unha-de-gato (*Uncaria tomentosa*), da família botânica *Rubiaceae*, é uma planta medicinal originária da Amazônia brasileira e peruana, podendo ser encontrada também no Equador. Seu nome popular deriva-se da semelhança dos espinhos com ganchos que crescem ao longo da trepadeira parecendo às unhas de um gato. Na medicina indígena, os extratos da raiz e da casca são utilizados há séculos para o tratamento de doenças inflamatórias crônicas como asma, cirrose, febres, gastrites, úlceras, diabetes, reumatismo, artrites, disenteria, inflamação urinária e câncer (PISCOYA *et al.*, 2001; RIVA *et al.*, 2001; AGUILAR *et al.*, 2002; AKESSON *et al.*, 2003).

Esta planta pertence à classe de fitoterápicos conhecidos como imunomoduladores, por alterarem a função imune e a regulação dinâmica das citocinas, tais mecanismos moleculares de sua ação vêm sendo estudados, e vários metabólitos farmacologicamente ativos foram isolados, tais como: alcalóides oxindólicos e indólicos, ácido quinóico, esteróides, flavonóides, triterpenos e catequinas (GANZERA *et al.*, 2000;

AGUILAR *et al.*, 2002; KITAJIMA *et al.*, 2003; KITAJIMA *et al.*, 2004; SPELMAN *et al.*, 2006).

Dentre as propriedades farmacológicas descritas da unha-de-gato, estão: atividade antiinflamatória, antiviral, antimutagênica e antioxidante (RIVA *et al.*, 2001; PISCOYA *et al.*, 2001; AGUILAR *et al.*, 2002; SANDOVAL *et al.*, 2003; KITAJIMA *et al.*, 2003; AKESSON *et al.*, 2003; KITAJIMA *et al.*, 2004; SPELMAN *et al.*, 2006; PILARSKI *et al.*, 2006; ALLEN-HALL *et al.*, 2007).

O extrato da unha-de-gato pode atuar como antioxidante, antimutagênico e aumentar o reparo do DNA (SANDOVAL *et al.*, 2003; AKESSON *et al.*, 2003; GONÇALVES *et al.*, 2005; PILARSKI *et al.*, 2006; ALLEN-HALL *et al.*, 2007).

Estudos *in vitro* mostraram que em linfócitos normais, a UT promove uma atividade anti-apoptótica, mesmo com a aplicação de indutores de apoptose como o peróxido de hidrogênio, peroxinitrito e o difenil-2-picrilidrazil, e esta ação pode ser pelo aumento no reparo do DNA (ALLEN-HALL *et al.*, 2007).

Por outro lado, em outro estudo, a UT inibiu a proliferação celular de linfócitos normais e neoplásicos de camundongos, provavelmente pela inibição do fator NF- κ B (AKESSON *et al.*, 2003).

Nas linhagens celulares de carcinoma mamário, tanto o extrato completo, como frações da UT mostraram efeito antiproliferativo (RIVA *et al.*, 2001).

A ação moduladora do sistema imune e antiinflamatória da UT foi comprovada em análises *in vitro* e *in vivo* e mostraram que a unha-de-gato é um inibidor potente do NF- κ B, bem como da expressão do gene do TNF- α , ambos com atividade pró-inflamatória (SANDOVAL-CHACÓN *et al.*, 1998; SANDOVAL *et al.*, 2003; AKESSON *et al.*, 2003).

Além disso, estudos *in vitro* evidenciaram que macrófagos alveolares em contato com o extrato da UT diminuem a produção de IL-1 e aumentam a de IL-6 (LEMARE *et al.*, 1999).

As aplicações clínicas do seu potencial antiinflamatório foram atestadas em estudo clínico de 45 pacientes com artrite, tendo a UT melhor resultado no controle da dor e da inflamação do que a indometacina e o placebo (PISCOYA *et al.*, 2001).

Tanto avaliações em animais portadores de inflamação pulmonar induzida por ozônio (CISNEROS, JAYOB & NIEDZIELA, 2005) quanto análise da dor e edema em feridas provocadas por carragena em patas de roedores (AGUILAR *et al.*, 2002) também afirmaram a potente atividade antiinflamatória e antiálgica da UT.

JÜRGENSEN *et al.*, 2005, realizaram uma avaliação da atividade antiálgica da UT em camundongos submetidos à injúria abdominal por ácido acético, formalina, e capsaicina, bem como injúria térmica na cauda pelo método da placa quente e verificaram que frações da UT possuem atividade antiálgica relacionada aos receptores 5-HT₂.

Em uma revisão crítica da literatura acerca dos aspectos toxicológicos da unha-de-gato, VALERIO & GONZALES, 2005, afirmaram que apesar do

uso tradicional desta planta na América do Sul, não há evidências científicas suficientes que possam elucidar os mecanismos de ação da UT por meio da inibição da ativação do NF- κ B. Os autores afirmam que embora estudos clínicos com controle tenham demonstrado a redução da dor com o uso da UT, ainda faltam bases para a comprovação da sua atividade antiinflamatória, já que a forma de preparo parece ser importante para a obtenção dos efeitos, e há uma série de substâncias desconhecidas que teriam um papel importante na sua ação e que deveriam ser consideradas. Adicionalmente, os estudos disponíveis sobre esta planta não indicam uma toxicidade severa quando da ingestão oral, e sim toxicidade discreta das infusões, bem como não há evidências de genotoxicidade ou atividade mutagênica (VALERIO & GONZALES, 2005).

3 PROPOSIÇÃO

Comparar clinicamente o efeito preventivo de três doses sistêmicas de unha-de-gato nas mucosites bucais induzidas por 5-fluorouracil em *Hamsters Sírius douradus*.

4 MATERIAL E MÉTODO

Foram utilizados 40 *Hamsters Sírius douradus* (*Golden Syrian Hamsters*) machos, com aproximadamente oito semanas de vida e massa corpórea de 100g. Os animais foram separados aleatoriamente e colocados individualmente em gaiolas identificadas e receberam água e comida *ad libitum*.

A pesquisa seguiu os princípios éticos de experimentação animal, elaborados pelo COBEA, entidade filiada ao ICLAS com base em normas internacionais, que visam o aprimoramento de condutas na experimentação animal baseando-se em três princípios básicos: sensibilidade, bom senso e boa ciência. O projeto de pesquisa foi encaminhado e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Animais da UNIB (protocolo COEP-nº06/07) (Anexo A).

4.1 *Uncaria tomentosa*

O extrato liofilizado da UT, obtido a partir da casca da planta, foi fornecido pela CentroFlora (Campinas, São Paulo, Brasil), possuindo uma concentração de alcalóide de 1%. O pó foi diluído em água destilada de acordo com a concentração de alcalóide desejada para cada grupo e administrado por gavagem nos animais.

4.2 Grupos Experimentais

Os 40 *hamsters* foram separados aleatoriamente em quatro grupos, com um total de 10 animais por grupo: GC (1ml de água destilada), G2mg (2mg de alcalóide/kg), G5mg (5mg de alcalóide/kg) e G10mg (10mg de alcalóide/kg).

Os animais de cada grupo foram sedados com Xilazina (10mg/kg) e receberam a UT, diluída em água destilada de acordo com a concentração de alcalóides prevista em cada grupo, administrada por gavagem nos animais nos dias 1 ao dia 5.

Para a indução da mucosite, nos dias 4 e 6 do experimento, os animais foram anestesiados com uma solução de Xilazina (10mg/kg) e Quetamina (100mg/kg) e receberam injeção intraperitoneal de 5-fluorouracil (5-FU) (Eurofarma, São Paulo, Brasil) nas doses de 100mg/kg (dia 4) e 60mg/kg (dia 6). No dia 6 foi realizada ranhura com fio ortodôntico 0.20 de aço em ambas mucosas segundo protocolo proposto por Sonis, *et al.*, 1990.



Figura 1 - "Vassourinha para ranhura" - Preparação soldada com fio ortodôntico 0.20 de aço para realização da ranhura nas mucosas.

Nos dias 1, 8, 10, 12, 15 os animais foram pesados, anestesiados e todas as mucosas evertidas para fotografia. A fotografia foi obtida com uma máquina digital Digitron-S6 de 5 Megapixel, com a objetiva a 40 cm de distância, paralela à mucosa do animal e com a fonte de luz posicionada sempre no mesmo lugar. Posteriormente, as fotografias tiveram sua identificação removida e enviadas a dois avaliadores calibrados, sem conhecimento dos grupos, que avaliaram as fotografias, no mesmo computador e deram escores para as mucosites. O critério utilizado para avaliação do grau de mucosite foi o da OMS modificado, devido às limitações para o trabalho animal:

- 0- Inexistência de alteração da mucosa
- 1- Edema
- 2- Eritema
- 3- Úlceras
- 4- Úlceras severas com formação de pseudomembrana.

4.3 Análise estatística

A análise dos pesos dos animais foi realizada com o teste estatístico ANOVA de dois fatores e a análise dos escores da mucosite foi feita com o teste Kruskal-Wallis (Software SPPSS versão 11.0 – Chicago, IL, EUA e Minitab 13.0 – State College, PA, EUA).

A calibração dos examinadores foi verificada através do teste de concordância Kappa, sendo considerados estatisticamente quando $p < 0,05$.

5 RESULTADOS

5.1 Indução da mucosite, administração da unha-de-gato e mortalidade animal

A mucosite bucal foi induzida de maneira satisfatória, semelhante aos relatos de Sonis *et al.*, 1990. A figura 1 documenta os parâmetros de escores de mucosite obtidos e utilizados para a calibração dos avaliadores.

Com relação aos efeitos colaterais da quimioterapia, a partir do dia 8 do experimento eles foram observados, tais como: pus na urina, queda de pêlos, abscessos periodontais, diminuição de atividade animal e cegueira.

Exceto o G2mg, todos os demais apresentaram mortalidade entre os animais. O GC teve uma morte durante o período de infusão do 5-FU. O G5mg teve morte de um animal no dia 8 e outra no dia 12 (n=2). O G10mg teve o maior índice de mortalidade com duas mortes no dia 8, uma no dia 12 e outra no dia 15, totalizando 4 animais.

Figura 1 - Escores das mucosites

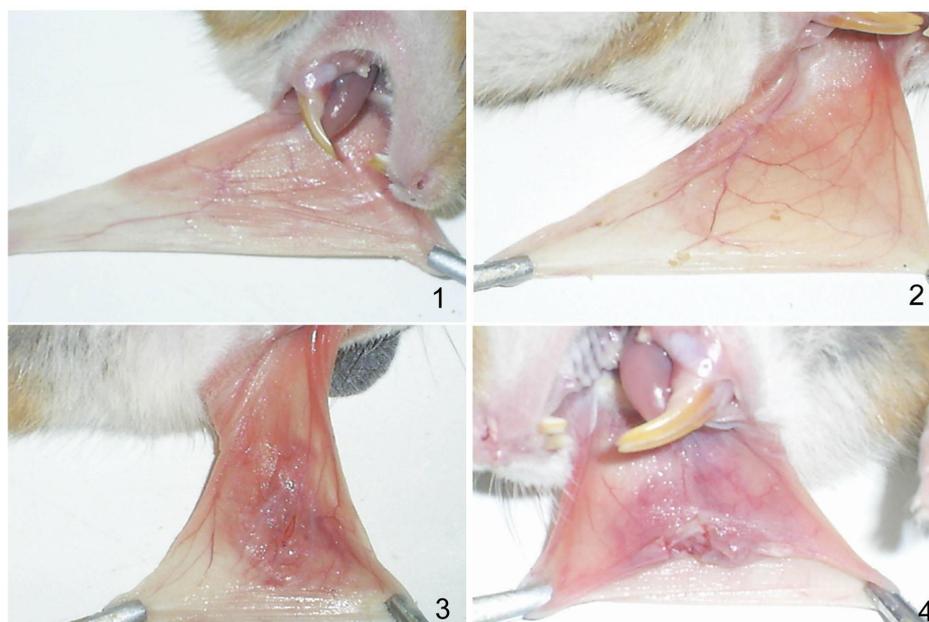


Figura 2 – Escores da mucosite: 1 edema; 2 eritema; 3 úlceras e 4 úlceras severas com formação de pseudomembrana.

5.2 Análise do peso

Todos os grupos perderam peso. Esta perda foi mais acentuada no G10 mg e menor no GC, sendo que ao final do tempo de 15 dias de observação, as diferenças de perda se igualaram entre os grupos (Gráfico 1)

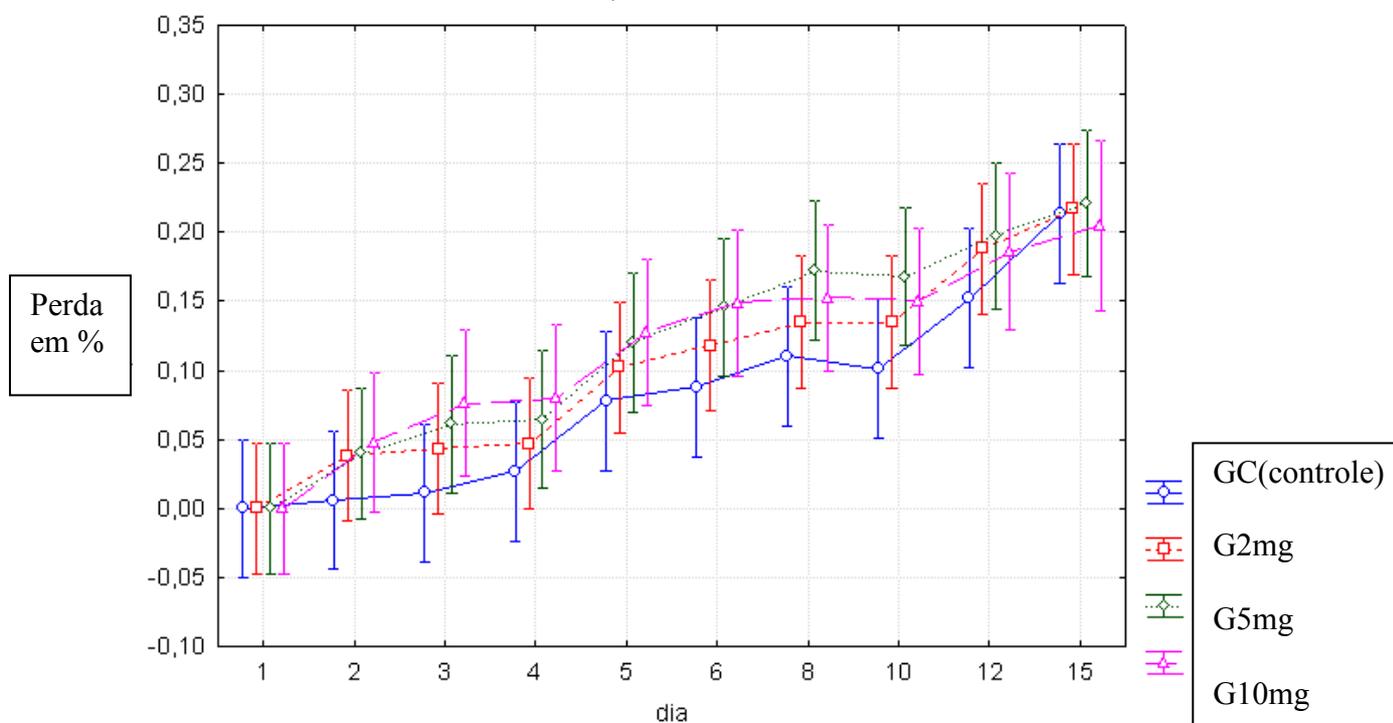


Gráfico 1 - Análise da perda de peso dos Hamsters divididos por grupos: GC (controle), G2mg (2mg de alcalóide/kg), G5mg (5mg de alcalóide/kg) e G10mg (10mg de alcalóide/kg). Cada ponto do gráfico representa à média do grupo + ou - erro padrão da média.

A partir do dia 2, quando houve a segunda dose de UT, os animais dos grupos experimentais começaram a perder peso. O GC só perdeu peso a partir do dia 4, que coincide com o primeiro dia de quimioterapia. Após a segunda infusão do 5-FU, no dia 6, a perda de peso foi acentuada e estatisticamente significativa em todos os grupos.

5.3 Análise dos escores da mucosite por dia e grupos

Para a obtenção e classificação dos escores foi utilizado o critério da OMS modificado. As fotografias das mucosas direita e esquerda foram realizadas nos dias 1, 8, 10, 12, e 15 e foi considerada apenas o pior escore. A calibração entre os avaliadores foi boa (entre 70 e 80%) e o maior índice de discrepância ocorreu ao se diferenciar a normalidade (grau 0) dos estágios 1 e 2 da mucosite.

No gráfico da página 37 podem ser observados os graus de mucosite em cada grupo, por dia, após a análise estatística (Gráfico 2 e anexo B).

No primeiro dia, dois animais do grupo controle e um animal do grupo 1 apresentaram úlcera, por razões alheias ao experimento. Os demais animais foram avaliados como portadores de pelo menos um lado da mucosa edemaciada ou eritematosa, e isso foi considerado como escores 1 ou 2.

No dia 8, após a administração da UT e do 5-FU, todos os animais apresentaram mucosite a partir do grau 2. Os animais do GC, G2mg e G5mg mostraram mucosites de grau 2 e 3 e um resultado pior foi encontrado no G10mg, onde havia escores 2, 3 e 4.

No dia 10 todos os grupos apresentaram piora nos quadros clínicos, com pelo menos um animal em cada grupo tendo desenvolvido ulceração da mucosa com pseudomembrana (grau 4).

No dia 12 um número crescente de animais foi detectado com mucosite grau 4, e nos G5mg e G10mg houve mortalidade, mostrando piora no quadro.

No dia 15 todos os grupos apresentaram animais com úlceras e em nenhum deles foi obtido o retorno à normalidade.

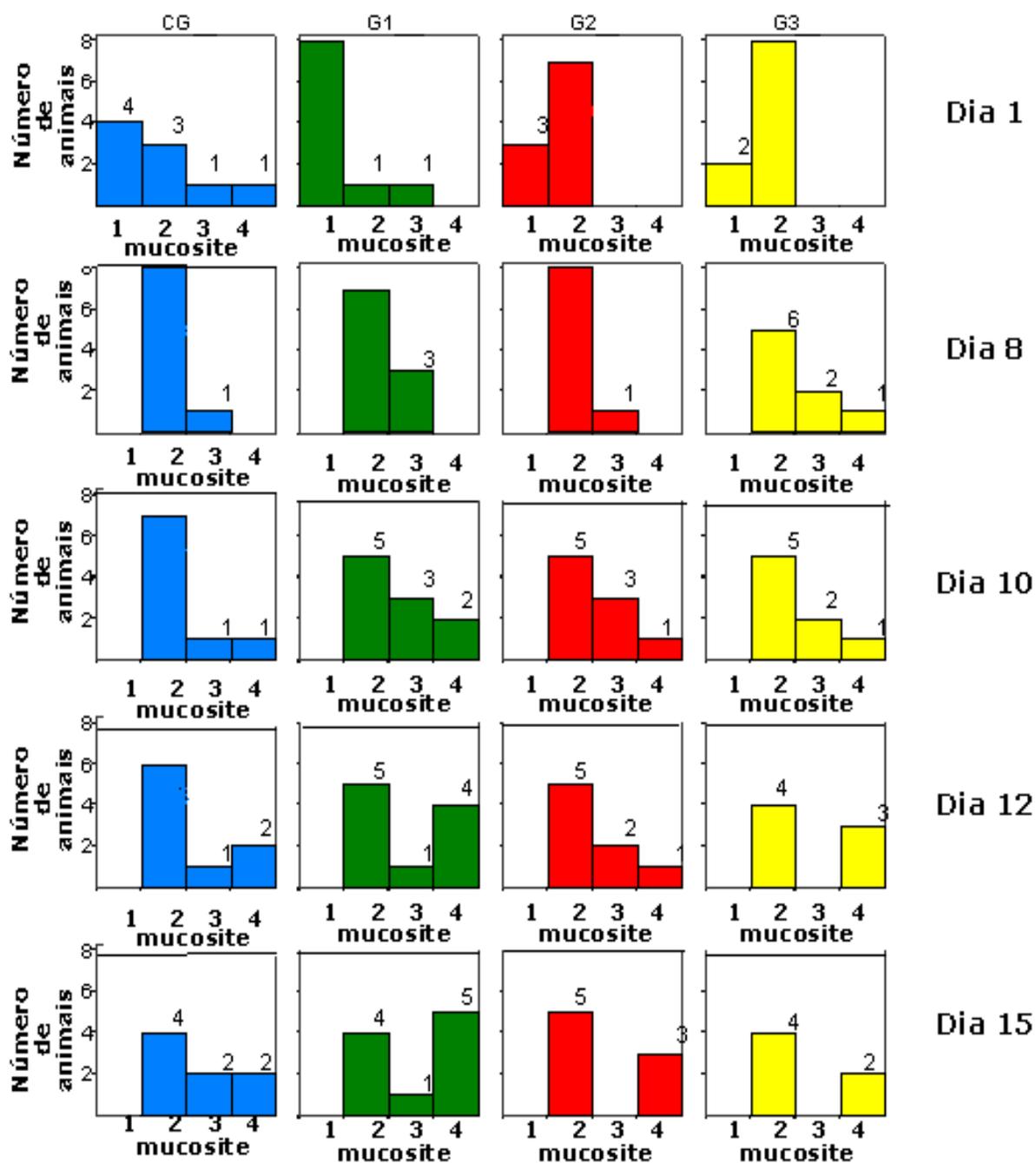


Gráfico 2 - Demonstrativo dos graus de mucosite em cada grupo de acordo com os dias analisados. CG (controle), G1 (2mg de alcalóide/kg), G2 (5mg de alcalóide/kg) e G3 (10mg de alcalóide/kg).

6 DISCUSSÃO

Como a unha-de-gato possui ação imunomoduladora e antiinflamatória, a proposta deste estudo foi avaliar seu efeito na mucosite bucal, um processo de etiopatogenia complexa. Nossos resultados mostraram que a administração deste fitoterápico, nas doses e condições avaliadas, não previne o surgimento da mucosite bucal e, além disso, em altas doses, pode piorar o quadro clínico e aumentar a mortalidade dos animais.

O modelo experimental de indução de mucosite aplicado mostrou-se reprodutível e capaz de ser comparado com outros estudos na literatura, pois de certa forma, as mesmas manifestações clínicas de perda de peso, queda de pelos, diminuição da atividade animal e até cegueira são observadas por diversos autores (SONIS *et al.*, 1990; SONIS *et al.*, 1992; SONIS *et al.*, 1994; SONIS *et al.*, 1995; SONIS *et al.*, 1997; LOURY *et al.*, 1999; MORVAN *et al.*, 2004; LIMA *et al.*, 2005; CHO *et al.*, 2006; MITSUHASHI *et al.*, 2006; LEITÃO *et al.*, 2007a; LEITÃO *et al.*, 2007b).

O GC consistiu na administração de água destilada aos animais e não de alguma droga antiinflamatória porque não há um padrão ouro na literatura que possa servir de controle positivo no tratamento e prevenção da mucosite, e isso inviabilizaria a comparação dos resultados (LOURY *et al.*, 1999; KNOX *et al.*, 2000; ROGERS *et al.*, 2001; RUBENSTEIN *et al.*, 2004; ELTING *et al.*, 2004).

A opção por realizar um estudo preventivo, onde a UT fosse administrada antes da quimioterapia, parte do princípio que uma vez desencadeada a cascata de eventos da mucosite, haveria mais variáveis a serem analisadas em relação ao efeito, agora terapêutico do fitoterápico.

Como a UT tem ação antioxidante e antiinflamatória, a hipótese era que a sua presença sistêmica antes da quimioterapia inibisse em parte as injúrias celulares e teciduais e prevenisse o surgimento da mucosite.

A escolha da unha-de-gato para este estudo baseou-se no fato que além deste potencial antiinflamatório, ela possui ação antiálgica e antioxidante, e a associação destas três funções é extremamente desejável em um medicamento contra a mucosite. Mesmo com o fato da ação antiinflamatória e imunomoduladora da UT ser creditada à inibição do NF- κ B, sinalizador envolvido na etiopatogenia da mucosite, e que haja uma ação antioxidante da UT, que atuaria na fase de iniciação da mucosite e dano ao DNA, os resultados obtidos indicam que isso não é suficiente para prevenir o aparecimento das lesões em boca. Outros mecanismos de lesão celular devem estar envolvidos na injúria do tecido pelo quimioterápico, e esses resultados de certa forma colaboram o fato de que uso de antiinflamatórios sistêmicos não previnem, e às vezes pioram a mucosite (SCULLY *et al.*, 2003a; SCULLY *et al.*, 2003b; TROTTI *et al.*, 2003).

Um outro fator a ser considerado é a forma de preparação da UT, uma vez que esta variável é questionada na revisão crítica da literatura realizada por VALERIO & GONZALES, 2005. Além disso, AGUILAR *et al.*,

2002, encontraram diferenças nas propriedades antiinflamatórias da UT em camundongos de acordo com o veículo de administração da droga, se extrato alcoólico ou aquoso. Embora, ambos os veículos funcionem, para a realização do presente estudo foi escolhido trabalhar com extrato aquoso, pois o álcool poderia ser um fator injuriante a mais na mucosa gástrica e hepatócitos destes animais.

Durante o experimento, os animais foram mantidos no biotério em adaptação por três semanas, e todos ganharam peso, todavia, já no segundo dia de gavagem, eles apresentaram perda de peso estatisticamente relacionada com a dose da unha-de-gato. Como era de se esperar, e de acordo com a literatura (SONIS *et al.*, 1990; SONIS *et al.*, 1992; SONIS *et al.*, 1994; SONIS *et al.*, 1995; SONIS *et al.*, 1997; LOURY *et al.*, 1999), após a quimioterapia esta perda de peso se acentuou e associou-se aos outros efeitos colaterais do fluorouracil.

A dose preconizada no estudo foi de 2 a 10 mg de alcalóide por kg de peso, e foi a utilizada nos G2mg, G5mg e G10mg respectivamente, por ser a dose utilizada em outros estudos clínicos e com animais (PISCOYA *et al.*, 2001; AGUILAR *et al.*, 2002; AKESSON *et al.*, 2003; SPELMAN *et al.*, 2006; PILARSKI *et al.*, 2006; ALLEN-HALL *et al.*, 2007). Apesar disso, observou-se mortalidade entre os animais, que acompanhou a dosagem de unha-de-gato. Apesar de não ter sido descrito na literatura toxicidade severa de UT em animais (VALERIO & GONZALES, 2005), o extrato utilizado contém outras substâncias farmacologicamente ativas que poderiam tornar-se tóxicas de acordo com a dosagem. Ainda assim, deve

ser considerado que tanto a UT quanto o quimioterápico e o anestésico são metabolizados no fígado e nos rins, o que poderia ter gerado uma sobrecarga nestes órgãos, aumentando a morbidade e mortalidade dos animais (RANG *et al.*, 2001; DAVID & DAVID, 2002; BARASCH & PETERSON, 2003; TROTTI *et al.*, 2003; FUCHS *et al.*, 2004)

Também deve ser considerada no estudo a dificuldade de calibração dos avaliadores em decorrência de problemas na captura das imagens. Isso fez com que os escores menores fossem confundidos com a normalidade, e mesmo no primeiro dia de experimento, quando todas as mucosas dos animais deveriam ser classificadas como tendo grau 0, houve dúvidas e as mucosas foram em sua maioria classificadas como tendo grau 2 de mucosite. Nos demais dias este problema foi minimizado mas não chegou a desaparecer, e nota-se que os gráficos de escores ficaram um pouco mais condizentes com o que foi visto pela pesquisadora que manipulou os animais e que o nível de concordância entre os avaliadores aumentou.

Apesar da UT não ter desempenhado o papel esperado de prevenir ou melhorar a mucosite bucal, a hipótese de que este fitoterápico ainda venha a ter um papel importante no tratamento de lesões ulcerativas com outras etiopatogenias não deve ser descartada, pois na medicina popular, ela é empregada para tratamento de úlceras gástricas com ótimos resultados.

7 CONCLUSÃO

Frente aos resultados obtidos podemos concluir que:

1. a administração sistêmica da unha-de-gato em três doses diferentes não teve efeito preventivo ou terapêutico na mucosite induzida por 5-FU.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aguilar JL, Rojas P, Marcelo A, Plaza A, Bauer R, Reininger E, Klaas CA, Merfort I. Anti-inflammatory activity of two different extracts of *Uncaria Tomentosa* (Rubiaceae). *Journal of Ethnopharmacology* 2002;81:271-276.

Akesson C, Lindgren H, Pero RW, Leanderson T, Ivars F. An extract of *Uncaria tomentosa* inhibiting cell death. *International Immunopharmacology* 2003;3:1889-1900.

Allen-Hall L, Cano P, Arnason JT, Rojas R, Lock O, Lafrenie RM. Treatment of THP-1 cells with *Uncaria tomentosa* extracts differentially regulates the expression of IL-1 β and TNF- α . *Journal of Ethnopharmacology* 2007;109:312-17.

Barasch A, Peterson DE. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. *Oral Oncology* 2003;39:91-100.

Bensadoun RJ, Magné PYM, Demard F. Chemotherapy and radiotherapy induced mucositis in head and neck cancer patients: new trends in pathophysiology, prevention and treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001;258:481-87.

Bittencourt HNS, Brunstein CG. Fármacos antineoplásicos.

In:Fuchs. Farmacologia clínica e fundamentos da terapêutica racional 3ª Edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p.502-531.

Cisneros FJ, Jayo M, Niedziela L. An *Uncaria tomentosa* (cat's claw) extract protects mice against ozone-induced lung inflammation. *Journal of Ethnopharmacology* 2005;96:355-64.

Cho SA, Parck JH, Seok SH, Juhn JH, Kim SJ, Ji HJ, Choo YS, Park JH. Effect of granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) on 5-FU-induced ulcerative mucositis in hamster buccal pouches. *Experimental and Toxicologic Pathology* 2006;57:321-328.

David JPL, David JM. Plantas Mediciniais. Fármacos derivados de plantas. In:Silva P. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002; p.134-145.

Elting LS, Peterson DE, Sonis ST. Late-Breaking information from the 2004 ASCO Annual Meeting: AES-14(Saforis)is effective in treatment of oral mucositis. Oral mucositis: Newsletter – A CME monograph 2004;1(1):1-12.

Gabriel DA, Shea T, Olajida O, Serody JS, Comeau T. The effect of oral mucositis on morbidity and mortality in bone marrow transplant. Semin Oncol 2003;30(6 Suppl 18):76-83. Review.

Ganzera M, Muhammad I, Khan RA, Khan IA. Improved method for the determination of oxindole alkaloids in *uncaria tomentosa* by performance liquid chromatography. Planta Med 2001;67:447-450.

Gonçalves C, Dinis T, Batista MT. Antioxidant properties of proanthocyanidins of *Uncaria Tomentosa* bark decoction: a mechanism for anti-inflammatory activity. *Phytochemistry* 2005;66:89-98.

Jürgensen S, DalBó S, Angers P, Santos ARS, Ribeiro-do-Valle RM. Involvement of 5-HT₂ receptors in the antinociceptive effect of *Uncaria Tomentosa*. *Pharmacology, biochemistry and Behavior* 2005;81:466-477.

Kitajima M, Hashimoto K, Yokoya M, Takayama H, Sandoval M, Aimi N. Two new nor-triterpene glycosides from peruvian "Uña de Gato" (*Uncaria Tomentosa*). *J. Nat. Prod.* 2003;66:320-323.

Kitajima M, Hashimoto K, Sandoval M, Aimi N, Takayama H. New oleanan-type triterpene and cincholic acid glycosides from peruvian "Uña de Gato" (*Uncaria Tomentosa*). *Chem. Pharm. Bull.* 2004;52(10):1258-1261.

Knox JJ, Puodziunas ALV, Feld R. Chemotherapy-induced oral mucositis prevention and management. *Drugs & Aging* 2000;17(4):257-267.

Köstler JW, Hejna M, Wenzel C, Zielinski CC. Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. *CA Cancer j Clin* 2001;51:290-315.

Leitão RFC, Ribeiro RA, Bellaguarda EAL, Macedo FDB, Silva LR, Oriá RB, Vale ML, Cunha FQ, Brito GAC. Role of nitric oxide on pathogenesis of 5-fluorouracil-induced experimental oral mucositis in hamster. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007;59:603-612.

Leitão RFC, Ribeiro RA, Lira AMS, Silva LR, Bellaguarda EAL, Macedo FDB, Sousa RB, Brito GAC. Glutamine and alanyl-glutamine accelerate the recovery from 5-fluorouracil-induced experimental oral mucositis in hamster. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007:1-8.

Lima V, Brito GAC, Cunha FQ, Rebouças CG, Falcão BAA, Augusto RF, Souza MLP, Leitão BT, Ribeiro RA. Effects of the tumour necrosis factor- α inhibitors pentoxifylline and thalidomine in short-term experimental oral mucositis in hamsters. *Eur J Oral Sci* 2005; 113:210-217.

Lemaire I, Assinewe V, Cano P, Awang DV, Arnason JT. Stimulation of interleukin-1 and -6 production in alveolar macrophages by the neotropical liana, *Uncaria tomentosa* (uña de gato) *J Ethnopharmacol* 1999;64(2):109-15.

Loury DJ, Embree JR, Steinberg DA, Sonis ST, Fiddes J. Effect of local application of the antimicrobial peptide IB-367 on the incidence and severity of oral mucositis in hamsters. *Orla Surg Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;87:544-51.

Mahood DJ, Dose AM, Loprinzi CL, Veeder MH, Athmann LM, Therneau TM, Sorensen JM, Gainey DK, Mailliard JA, Gusa NL, Finck GK, Johnson C, Goldberg RM. Inhibition of fluorouracil-induced stomatitis by oral cryotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 1991;3(9):449-452.

Martins ACM, Caçador NP, Gaeti WP. Complicações bucais da quimioterapia antineoplásica. *Acta Scientiarum* 2002;3(24):663-670.

Mitsuhashi H, Suemaru K, Li B, Cui R, Araki H. Evaluation of topical external medicine for 5- fluorouracil-induced oral mucositis in hamsters. *European Journal of Pharmacology* 2006;521:152-155.

Morvan FO, Baroukh B, Ledoux D, Caruelle JP, Barritault D, Gordeau G, Saffar JL. An engineered biopolymer prevents mucositis induced by 5-fluorouracil in hamsters. *American Journal of Pathology* 2004;2(164):739-746.

Nauta JM. Comparison of epithelial dysplasia the 4NQO rat palat model and humam oral mucosa. *INT J Oral Maxillofac Surg* 1995;24(1):53-58.

Pilarski, Zielinski H, Ciesiolka D, Gulewicz K. Antioxidant activity of ethanolic and aqueous extracts of *Uncaria Tomentosa*. *Journal of Ethnopharmacology* 2006;104:18-23.

Pisicoya J, Rodriguez Z, Bustamante SA, Okuhama NN, miller MJS, Sandoval M. Efficacy and safety of freeze-dried cat's claw in osteoarthritis of the knee: mechanisms of action of the species *Uncaria guianensis*. *Inflamm. Res.* 2001;50:442-448.

Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Princípios básicos de quimioterapia e quimioterapia do câncer. In:Rang. *Farmacologia* 4ª Edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan;2001. p.544-556/557-575.

Riva L, Coradine D, Di Fronzo G, De Feo V, De Tommasi N, De Simone F, Pizza C. The antiproliferative effects of *Uncaria tomentosa* extracts and fractions on the growth of breast cancer cell line. *Anticancer Research* 2001;21:2457-62.

Rogers BB, CRNP, MN, AOCN. Mucositis in the oncology patient. *Nursing Clinics of north America* 2001;4(36):744-757.

Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J, Elting LS, Fox PC, Cooksley C, Sonis ST. Clinical practice Guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. Mucositis: Perspectives and clinical practice Guidelines. Supplement to Cancer 2004;9:2026-46.

Salum FG, Cherubini K, Amenábar JM. Modelos animais empregados em pesquisas que testam o efeito da aplicação de agentes químicos na mucosa bucal. RFO 2004;9:7-12.

Sandoval-Chacón M, Thompson JH, Zhang XJ, Liu X, Mannick EE, Sadowska-Krowicka H, Charbonnet RM, Clark DA, Miller MJ. Antiinflammatory actions of cat's claw: the role of NF-kappaB. Aliment Pharmacol Ther 1998;12(12):1279-89.

Sandoval RL, Koga DH, Buloto LS, Suzuki R, Dib LL. Management of chemo-and radiotherapy induced oral mucositis with low-energy laser: initial results of A.C. Camargo Hospital. J Appl Oral Sci 2003;11(4):337-41.

Scully C, Epstein J, Sonis S. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy: part 1, pathogenesis and prophylaxis of mucositis. *Head Neck* 2003;25(12):1057-70.

Scully C, Epstein J, Sonis S. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy: part 2, diagnosis and treatment. *Head Neck* 2003;25(12):1071-83.

Sonis ST, Tracey C, Shklar G, Jenson J, Florine D. An animal model for mucositis induced by cancer chemotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990;69(4):437-43.

Sonis ST, Costa Jr, JW, Susan M. Evitts, Lindquist, LE, Nicolson M, Mass B, Calif TO. Effect of epidermal growth factor on ulcerative mucositis in hamster that receive cancer chemotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;74(6):149-755.

Sonis ST, Lindquist L, Van Vugt A, Stewart AA, Stan K, Qu GY, Iwata KK, Haley JD. Prevention of chemotherapy induced ulcerative mucositis by transforming growth factor $\beta 3$ ¹. *Cancer Research* 1994;54:1135-1138.

Sonis S, Muska A, O'Brian J, Van Vugt A, Langer-Safer P, Keith J. Alteration in the frequency, severity and duration of chemotherapy-induced mucositis in hamsters by interleukin-11. *Oral Oncol, Eur F. Cancer* 1995;4(31):261-266.

Sonis ST, Van-Vugt AG, Brien JPO, Muska AD, Brunskin AM, Rose A, Haley JD. Transforming growth factor- $\beta 3$ mediated modulation of cell cycling and attenuation of 5-fluorouracil induced oral mucositis. *Oral Oncology* 1997;1(33):47-54.

Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy induced stomatotoxicity. *Oral Oncology* 1998;34:39-43.

Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nature Reviews Cancer* 2004;4:277-84.

Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, Bekele BN, Raber-Durlacher J, Donnelly JP, Rubenstein EB. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury. *Cancer supplement* 2004;9(100):1995-2025.

Spelman KMS, Burns JJND, Nichols DND, Winters NND, Ottersberg SMS, Tenborg MND. Modulation of cytokine expression by traditional medicines: a review of herbal immunomodulators. *Alternative Medicine Review* 2006;2(11):128-150

Svendsen P, Hau J. Selecting and handling of animals in biomedical research. *Handbook of laboratory animal science* 1994;1:1-191.

Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, Gwede CK, Komaroff E, Nalysnyk L, Zilberberg MD. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother Oncol* 2003;66(3):253-62.

Valério LG, Gonzáles GF. Toxicological aspects of the South American herbs cat's claw (*Uncaria tomentosa*) and Maca (*Lepidium meyenii*): a critical synopsis. *Toxicol Ver* 2005; 24(1):11-35.

Woo SB, Sonis ST, Monopoli MM, Sonis AL. A longitudinal study of oral ulcerative mucositis in bone marrow transplant recipients. *Cancer* 1993;1;72(5):1612-7.

ANEXO A

PARECER COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA UNIB



UNIVERSIDADE
IBIRAPUERA

UNIVERSIDADE IBIRAPUERA

Campus Chácara Flora - Av Interlagos, 1329 - Jd Marajoara
CEP 046661 - São Paulo - SP

CERTIFICADO

Certificamos que o projeto intitulado “*Comparação da laserterapia em baixa intensidade e do creme de Unha de gato (Uncaria tomentosa) a 1% em mucosites bucais*”, com protocolo nº 06/07, sob a responsabilidade de Cristiane Miranda França está de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal adotado pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) e foi aprovado em reunião do dia 09/02/07 pelo Sub-Comitê de Ética em Pesquisa com Animais vinculado ao COEPE/UNIB.

São Paulo, 09 de fevereiro de 2007.

Membro do Sub-Comitê de Ética em Pesquisa

Sonia Maria Gaglioti

ANEXO B

ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS ESCORES DE MUCOSITE EM CADA DIA (Kruskal-Wallis)

DIA = 1,00

Ranks^a

	GRUPO	N	Mean Rank
SC	CG	9	20,61
	G1	10	12,90
	G2	10	22,70
	G3	10	23,85
	Total	39	
SB	CG	9	19,28
	G1	10	19,50
	G2	10	19,65
	G3	10	21,50
	Total	39	

a. DIA = 1,00

Test Statistics^{a,b,c}

	SC	SB
Chi-Square	6,620	1,114
df	3	3
Asymp. Sig.	,085	,774

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: GRUPO

c. DIA = 1,00

DIA = 8,00

Ranks^a

	GRUPO	N	Mean Rank
SC	CG	9	16,44
	G1	10	19,75
	G2	9	16,44
	G3	8	21,56
	Total	36	
SB	CG	9	13,00
	G1	10	20,20
	G2	9	19,00
	G3	8	22,00
	Total	36	

a. DIA = 8,00

Test Statistics^{a,b,c}

	SC	SB
Chi-Square	2,874	5,676
df	3	3
Asymp. Sig.	,411	,128

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: GRUPO

c. DIA = 8,00

DIA = 10,00

Ranks^a

	GRUPO	N	Mean Rank
SC	CG	9	15,72
	G1	10	20,65
	G2	9	19,17
	G3	8	18,19
	Total	36	
SB	CG	9	15,78
	G1	10	20,50
	G2	9	15,78
	G3	8	22,13
	Total	36	

a. DIA = 10,00

Test Statistics^{a,b,c}

	SC	SB
Chi-Square	1,439	3,529
df	3	3
Asymp. Sig.	,696	,317

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: GRUPO

c. DIA = 10,00

DIA = 12,00

Ranks^a

	GRUPO	N	Mean Rank
SC	CG	9	16,06
	G1	10	19,30
	G2	8	15,88
	G3	7	18,64
	Total	34	
SB	CG	9	16,11
	G1	10	18,45
	G2	8	15,00
	G3	7	20,79
	Total	34	

a. DIA = 12,00

Test Statistics^{a,b,c}

	SC	SB
Chi-Square	1,067	1,976
df	3	3
Asymp. Sig.	,785	,577

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: GRUPO

c. DIA = 12,00

DIA = 15,00

Ranks^a

	GRUPO	N	Mean Rank
SC	CG	8	15,88
	G1	10	18,75
	G2	8	15,56
	G3	6	14,83
	Total	32	
SB	CG	8	16,25
	G1	10	16,85
	G2	8	15,06
	G3	6	18,17
	Total	32	

a. DIA = 15,00

Test Statistics^{a,b,c}

	SC	SB
Chi-Square	1,104	,497
df	3	3
Asymp. Sig.	,776	,920

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: GRUPO

c. DIA = 15,00

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)