

# Desenvolvimento farmacotécnico e avaliação da estabilidade de gel com extrato aquoso de camomila para uso bucal

## Pharmaceutical development and gel stability evaluation containing chamomile aqueous extract for buccal use

Mônica Valero Singh<sup>1</sup>, Luana de Oliveira Dias<sup>2</sup>, Nayara Leal Ferreira Baldini<sup>2</sup> & Dâmaris Silveira<sup>3</sup>, Renata Zago<sup>4</sup>

**RESUMO** – O extrato de camomila (*Matricaria recutita* L.), comumente empregado na área farmacêutica devido as suas várias propriedades farmacológicas, sendo uma delas, a ação antiinflamatória, foi utilizado no desenvolvimento de uma forma farmacêutica semi-sólida para uso bucal. O objetivo do trabalho foi obter um gel estável para uso bucal com o extrato aquoso liofilizado da camomila para utilização no tratamento da mucosite em pacientes que se submetem a radioterapia na região do pescoço e cabeça. Foram testados 4 polímeros bastante empregados na área farmacêutica em duas concentrações diferentes, como carbopol 940 (1% e 1,5%), carboximetilcelulose (CMC) (4% e 6%), hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) (2,5% e 3,5%) e alginato de sódio (3% e 5%). Foi preparado um extrato por infusão em água a 70°C usando as inflorescências da camomila, submetendo em seguida ao processo de liofilização. Alguns testes de estabilidade acelerada foram empregados, como gelo/desgelo (-10°C e 50°C), armazenamento em diferentes temperaturas (4°C, 37°C, 50°C e temperatura ambiente), verificação do pH e observação das características organolépticas. Os géis de alginato de sódio, HPMC e CMC não foram considerados estáveis, porém, os de carbopol 940 foram os que melhor se apresentaram quanto à estabilidade físico-química.

**PALAVRAS-CHAVE** – Gel, carbopol, camomila, estabilidade, mucosite.

**SUMMARY** – The chamomile extract is used in the mucosite treatment in patients who were exposed to radiotherapy in neck and head region. A semisolid pharmaceutical formulation for buccal use containing chamomile extract was developed. The objective of this work was to prepare aqueous chamomile extract as lyophilized form and its evaluation after incorporating in different polymers, such as carbopol 940 (1% and 1.5%), carboxymethylcellulose (CMC) (4% and 6%), hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) (2.5% and 3.5%) and sodium alginate (3% and 5%). The referred polymers are extensively used in pharmaceuticals in the preparation of topical gel formulations. A chamomile inflorescence infusion extract was prepared by heating at 70°C and soon lyophilized. Accelerated stability study were conducted with gel preparations by repeated freeze-thaw cycles (-10°C and 50°C), submitted to different stress temperatures conditions (4°C, 37°C, 50°C and ambient temperature), pH verification and organoleptic properties characterization over time. The gel prepared with sodium alginate, HPMC and CMC presented unsatisfactory stability state. The gel formulations prepared with carbopol 940 presented excellent physical-chemical stability.

**KEYWORDS** – Gel, carbopol, chamomile, stability, mucosite.

## INTRODUÇÃO

A xerostomia é uma manifestação clínica da disfunção das glândulas salivares que pode acarretar numa diminuição ou perda completa de saliva. Se a deficiência de saliva for acentuada, podem ocorrer graves alterações na mucosa e, como consequência, surgir cáries dentárias, candidíase, infecções nas glândulas salivares, doenças gengivais e mucosite. A xerostomia pode ser causada pela síndrome de Sjogrens, por radiação na região da cabeça e pescoço, por medicamentos antidepressivos, diuréticos e no tratamento de câncer, entre outras (Oliveira e Zago, 2003; Castro *et al.*, 2004).

O termo mucosite, uma consequência da xerostomia, surgiu em 1980 para descrever a inflamação da mucosa da boca induzida pela quimioterapia e radioterapia, representando uma entidade distinta das lesões orais chamadas genericamente de estomatite. A mucosite é o efeito agudo de maior frequência e o maior fator dose-limitante para a radioterapia na região da cabeça e pescoço. A sua intensidade, cronologia e duração estão relacionadas a fatores do tratamento como volume de tecido irradiado, doses diária e total, localização da lesão, tipo de radiação; interagindo sinergicamente com fatores ambientais do paciente, como uso de álcool e fumo, assim como, a xerostomia e focos de infecção local presente (Ingraci de Lucia *et al.*, 2004).

Recebido em 7/11/2007

<sup>1</sup> Professora de Tecnologia Farmacêutica; <sup>2</sup> Alunas de Iniciação Científica;

<sup>3</sup> Professora de Controle de Qualidade; <sup>4</sup> Farmacêutica.

Universidade de Brasília, Faculdade de Ciências da Saúde, Departamento de Farmácia.

Apesar dos inúmeros estudos para se estabelecer uma conduta profilática e terapêutica para a mucosite, o tratamento ainda é essencialmente paliativo, baseado no uso de anestésicos tópicos, drogas anti-inflamatórias, agentes antimicrobianos tópicos e sistêmicos quando necessário (Ingraci de Lucia *et al.*, 2004). O uso de saliva artificial tem sido uma alternativa aos pacientes com xerostomia (Levine *et al.*, 1987; Bonan *et al.*, 2005), o que auxilia a prevenção da mucosite; mas, alguns autores têm demonstrado que formas farmacêuticas contendo agonistas muscarínicos, tais como pilocarpina (Davies & Singer, 1994), betanecol (Jham *et al.*, 2007), bem como, outros agentes sialagogos (Porter *et al.*, 2004; Momm *et al.*, 2005), apresentam resultados semelhantes ou melhores que a saliva artificial.

A camomila (*Chamomilla recutita* L., *Matricaria chamomilla* L., *Matricaria recutita* L.) é considerada uma das ervas mais utilizadas no mundo. Suas inflorescências, pequenas, com pétalas brancas ao redor de um centro amarelo claro são uma visão familiar de como a erva cresce selvagem em muitas partes do mundo e é também cultivada para produção de chás, produtos farmacêuticos e óleos essenciais (Balazs & Tisserand, 1998).

Já foram identificadas várias classes de compostos biologicamente ativos, dentre os quais podem ser citados flavonóides, cumarinas e terpenos (Della Loggia *et al.*, 1986; Maier *et al.*, 1991; Maier *et al.*, 1993; Miller *et al.*, 1996; Balazs & Tisserand, 1998; Magiatis *et al.*, 2001; Cerantola *et al.*, 2004; Standen & Myers, 2004; Svehlikova *et al.*, 2004; Szoke *et al.*, 2004; Babenko & Shakhova, 2006; Basgel & Erdemoglu, 2006; Ganzera *et al.*, 2006; Mckay & Blumberg, 2006; Pauli, 2006; Ramadan *et al.*, 2006; Bajer *et al.*, 2007; Ma *et al.*, 2007; Mazokopakis *et al.*, 2005).

O extrato das inflorescências de camomila tem sido muito usado na medicina tradicional, devido às suas aclamadas propriedades terapêuticas. Suas propriedades antioxidante, antimicrobiana, anti-inflamatória, hipocolesterêmica, antígenotóxica, antiagregação plaquetária e outras foram comprovadas através de testes *in vitro*, *in vivo* e em avaliações clínicas (Mckay & Blumberg, 2006).

O infuso (chá) de camomila tem sido usado em afecções orais relacionadas a processos inflamatórios e/ou infecciosos (Paixão *et al.*, 2002), principalmente nas estomatites, gengivites, aftas e na halitose, quer sob a forma de bochechos, quer em formulações dentifricias (Torres *et al.*, 2000; Drumond *et al.*, 2004; Barreto *et al.*, 2005). A camomila também tem sido utilizada em estudos de prevenção e controle de seqüelas em pacientes sob tratamento radioterápico na região de cabeça e pescoço e tem demonstrado ser eficiente na diminuição do desconforto causado pela hipossalivação e mucosite (Cardoso *et al.*, 2005). Tem sido observado que a camomila usada preventivamente (antes da sessão de radioterapia) reduz os casos de mucosite clinicamente significativa. Quando utilizada terapêuticamente, produz alívio imediato dos sintomas (Mckay & Blumberg, 2006). O mesmo resultado havia sido obtido na mucosite induzida por altas doses de metotrexato: o uso diário do chá de camomila como enxagüatório oral reverteu a mucosite grau 3 (ulceração na cavidade oral, dieta líquida) para o grau 2 (eritema e ulceração, possibilidade de dieta sólida) após 13 dias e houve completa cura em 4 semanas (Mazokopakis *et al.*, 2005).

A partir da constatação que a camomila é potencialmente útil no tratamento da mucosite, foi proposto o desenvolvimento de uma forma farmacêutica semi-sólida a partir de extrato aquoso liofilizado de inflorescências de *C. recutita* e polímeros bioadesivos (Attia *et al.*, 2004).

Neste trabalho foram utilizados 4 tipos de polímeros hidrofílicos:

- o carbopol 940
- a carboximetilcelulose de sódio (CMC),
- o hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) e
- o alginato de sódio.

Esses polímeros agem como agentes suspensores que retardam a sedimentação e a aglomeração das partículas ao atuarem como uma barreira energética que minimiza a atração entre as partículas e sua agregação entre si, aumentando, assim, a viscosidade e melhorando a estabilidade das suspensões (Lachman *et al.*, 2001).

## MATERIAL E MÉTODOS

Os materiais utilizados foram adquiridos de vários fornecedores de matérias-primas, conforme Tabela I que lista as fórmulas dos géis preparados. As inflorescências de *Chamomilla recutita* foram gentilmente cedidas pela empresa Centroflora (Botucatu, São Paulo, Brasil).

### Preparo do extrato de camomila e das formulações

O extrato aquoso de camomila foi preparado por infusão das inflorescências de camomila numa proporção de 10g de inflorescências de camomila para 200mL de água destilada aquecida a 70°C. Deixou-se essa infusão arrefecer até 40°C e depois o material foi à filtração. A infusão obtida foi congelada a -10°C e submetida à liofilização (liofilizador Jouan), fornecendo 8,80g de extrato aquoso liofilizado de camomila (EALC).

Todos os géis foram preparados por dispersão, conforme características físicas de cada polímero com auxílio de um agitador mecânico (Fisaton) sob agitação a 400rpm até obtenção do gel. O EALC foi adicionado após a obtenção dos géis nas proporções mencionadas na Tabela I.

### Estudos de estabilidade

Foram realizados alguns testes de estabilidade acelerada, como ciclos de gelo/desgelo (-10 °C/50 °C),

TABELA I  
Componentes empregados na preparação das formulações gelificantes

Componentes	Fornecedores	G1	G2	G3	G4	G5	G6	G7	G8
Alginato de sódio	Viafarma	3 %	5 %	-	-	-	-	-	-
CMC de Na	Henrifarma	-	-	-	-	-	-	4 %	6 %
HPMC	Henrifarma	-	-	-	-	2,5%	3,5%	-	-
Carbopol 940	Henrifarma	-	-	1 %	1,5%	-	-	-	-
Camomila	Centro Flora	0,3%	0,3%	0,3%	0,3%	0,3%	0,3%	0,3%	0,3%
Sacarina	Natural Pharma	0,05%	0,05%	0,05%	0,05%	0,05%	0,05%	0,05%	0,05%
Conservante	Vital Especialidades	1 %	1 %	1 %	1 %	1 %	1 %	1 %	1 %
Glicerina	Vetec	8 %	8 %	8 %	8 %	8 %	8 %	8 %	8 %
Lauril sulfato sódio	Vetec	-	-	1 %	1 %	1 %	1 %	1 %	1 %
Trietanolamina	Quimex	-	-	1 %	1 %	-	-	-	-

acondicionamento a diferentes temperaturas (4°C, 37°C, 50°C e temperatura ambiente), verificação do pH e avaliação das características organolépticas (Anvisa, 2004; Febrapharma, 2005).

O ciclo de gelo/desgelo foi realizado em duplicata de amostras de 25g de cada tipo de gel fabricado, alternando-os do freezer a -10°C para a estufa a 50°C, a cada 24 horas, durante 12 dias. Esse teste auxilia nas observações de alterações que podem ocorrer devido ao estresse de temperatura, como sinérese que é uma instabilidade bastante comum em preparações gelificantes (Florence & Attwood, 2005).

Amostras (25g) de cada tipo de gel, em duplicata, foram colocadas na geladeira a 4°C e em estufas a 37°C e 50°C. Com esses testes, verificou-se durante um, 7, 15, 30, 60 e 90 dias, o aparecimento de alterações na estrutura física, como alterações tixotrópicas, mudanças na cor e no odor dos géis durante exposição por um período de tempo prolongado a uma mesma temperatura.

Durante todo o estudo de estabilidade foram analisadas as características organolépticas de todas as amostras que estavam expostas ao estresse de temperatura e daquelas que permaneceram em condições ambientais (25°C), assim como, o pH das amostras a temperatura ambiente, utilizando um pHmetro (PG 1800 Gehaka).

## RESULTADOS

Os resultados referentes às verificações de pH encontram-se representados na Figura 1. Os testes de acondicionamento nas temperaturas a 37°C, 50°C e temperatura ambiente estão apresentados nas Figuras 2, 3 e 4.

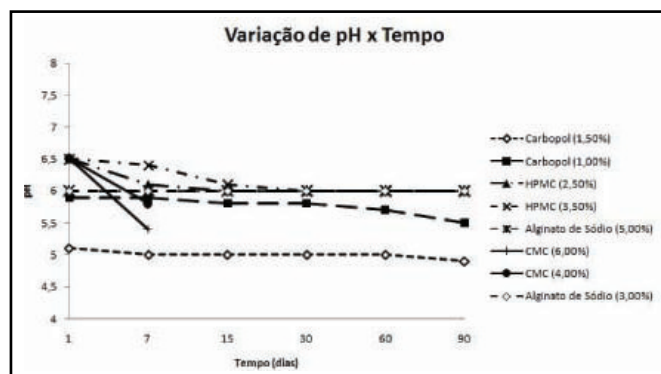


FIG. 1 - Verificação dos valores de pH a temperatura ambiente dos géis com extrato aquoso liofilizado de camomila durante 90 dias de observação.

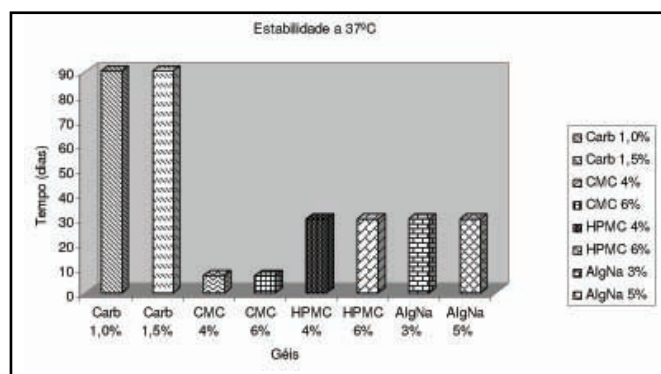


FIG. 2 - Avaliação da estabilidade dos géis com extrato aquoso liofilizado de camomila a temperatura de 37°C.

## DISCUSSÃO

A estabilidade química dos princípios ativos incorporados em unguentos ou cremes depende, freqüentemente, da natureza da base do unguento ou creme usado na formulação. A incorporação de drogas em estruturas de géis, freqüentemente, leva a uma variação em sua estabilidade (Florence & Attwood, 2003). Baseado nessa consideração, o estudo de estabilidade de formas farmacêuticas de maneira geral auxiliam na melhor escolha dos excipientes empregados para sua obtenção de uma nova formulação.

No estudo realizado verificou-se que o pH dos géis não demonstraram variações significativas para o carbopol 940, HPMC e alginato de sódio, conforme Figura 1; entretanto, no gel de CMC de sódio houve uma diminuição significativa no pH, principalmente, para 6% de CMC de sódio. Esses índices decrescentes no pH de uma formulação podem evidenciar possíveis reações químicas, como por exemplo, a hidrólise, que é uma reação comum que pode decorrer no tempo de prateleira, pois, de um modo geral, os fármacos sofrem decomposições como resultado de vários fatores, como exposição ao calor, oxigênio, luz e umidade (Aulton, 2005; Florence & Attwood, 2003).

Além do pH das formulações também foi realizado o ciclo gelo/desgelo por 12 dias, com exposições dos géis durante 24 horas em -10°C e em seguida 50°C, não se observando nenhuma alteração física nos géis com carbopol 940, HPMC e alginato de sódio. Entretanto, os géis de CMC de sódio mostraram mudanças no aspecto físico a partir do 8º dia do ciclo gelo/desgelo, apresentando-se fluidos, perdendo assim, a consistência semi-sólida inicial. Além disso, durante as observações periódicas das formulações que se encontravam em temperatura ambiente, observaram-se

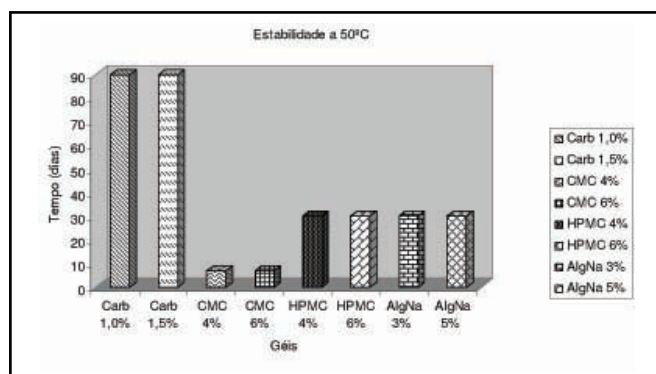


FIG. 3 - Avaliação da estabilidade dos géis com extrato aquoso liofilizado de camomila a temperatura de 50°C.

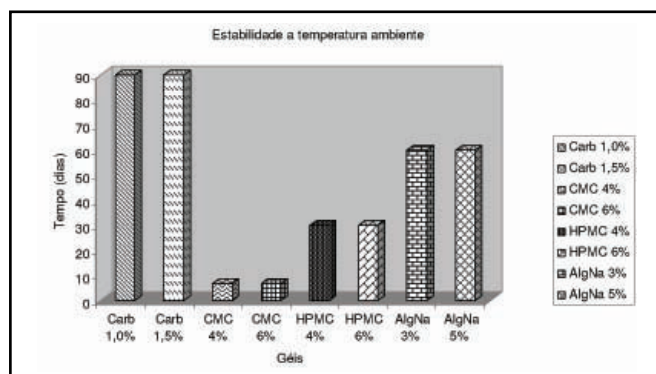


FIG. 4 - Avaliação da estabilidade dos géis com extrato aquoso liofilizado de camomila a temperatura ambiente, em torno de 25°C.

mudanças na estrutura física dos géis de CMC de sódio, HPMC e alginato de sódio, com 7, 30 e 60 dias, conforme se observa na **Figura 4**.

Após 30 dias de monitoramento, os géis de alginato de sódio mantidos sob as temperaturas a 37°C e 50°C apresentaram um precipitado do extrato de camomila no fundo do recipiente (**Figuras 2 e 3**), caracterizando uma alteração significativa, visto que as preparações perderam a homogeneidade de distribuição do extrato. No 60º dia foi observada mudança no aspecto físico, nas amostras acondicionadas em ambas as temperaturas anteriormente mencionadas. Nos géis de CMC de sódio também foi verificadas alterações no aspecto físico das amostras submetidas, tanto à temperatura a 37°C quanto a 50°C após 7 dias de acondicionamento, conforme **Figuras 2 e 3**.

Variações de cor e odor foram observadas nas amostras de carbopol 940, HPMC e alginato de sódio quando acondicionadas a 50°C, sendo observado que após 30 dias de acondicionamento, o odor mostrou-se mais forte e após 60 dias os géis apresentaram-se com aspecto mais escuros que as amostras mantidas à temperatura ambiente. Entretanto, tais alterações não foram consideradas significativas, uma vez que temperaturas elevadas podem interferir nas características organolépticas das formulações semi-sólidas, acarretando muitas vezes na necessidade de orientação ao paciente quanto à temperatura e o local de acondicionamento adequado conforme o tipo de formulação. Isso pôde ser comprovado quando as formulações foram acondicionadas a 4°C, pois não sofreram alterações, exceto os géis de CMC de sódio que se alteraram em todas as temperaturas de acondicionamento, inclusive a 4°C.

Com os resultados obtidos foi possível direcionarmos a escolha dos géis de carbopol 940, como base gelificante, para a continuidade aos demais estudos com o extrato aquoso liofilizado de camomila como aplicação bucal em pacientes com mucosite.

## CONCLUSÃO

O uso popular da camomila (*Matricaria recutita*) como antiinflamatório vem sendo continuamente estudado, sendo uma de suas utilizações como um chá para bochechos em paciente com mucosite devido à exposição à radioterapia, tornando-se uma abordagem para esse estudo no desenvolvimento de um gel de uso tópico para afecções na boca oriundas dessa exposição.

Como polímero considerado adequado para essa base gelificante, entre todos os que foram testados, o carbopol 940 (1% ou 1,5%) apresentou-se com maior estabilidade durante os 90 dias de exposição aos testes aplicados nesse estudo, entretanto, é importante ressaltar que outros estudos serão necessários para avaliar a eficácia terapêutica dessa formulação em pacientes com quadro de mucosite.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Dra. Elizabeth Téran, da CentroFlora pela doação da camomila (*in memoriam*) e à Fundação de Empreendimentos Científicos e Tec-

nológicos (FINATEC) pelo auxílio financeiro, pois, sem os quais não teria sido possível a realização desse trabalho.

## REFERÊNCIAS

1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia de estabilidade de produtos cosméticos. Brasília. ANVISA 2004. 52p. (Série Temática)
2. Attia, M.A.; El-Gibaly, I.; Shaltout, S.E.; Fetih, G.N. Transbuccal permeation, anti-inflammatory activity and clinical efficacy of piroxicam formulated in different gels. *International Journal of Pharmaceutical*, 2004 (276), n.1-2, 11-28.
3. Aulton, M.E. Delineamento de formas farmacêuticas. Porto Alegre: Artmed, 2005. 2a. ed., p.139-142.
4. Babenko, N.A. & Shakhova, E.G. Effects of Chamomilla recutita flavonoids on age-related liver sphingolipid turnover in rats. *Experimental Gerontology*, 2006 (41), n.1, 32-39.
5. Bajer, T.; Adam, M.; Galla, L.; Ventura, K. Comparison of various extraction techniques for isolation and determination of isoflavonoids in plants. *Journal of Separation Science*, 2007 (30), n.1, 122-127.
6. Balazs, T. & Tisserand, R. German chamomile. *International Journal of Aromatherapy*, 1998 (9), n.1, 15-21.
7. Barreto, L.; Feitosa, M.S.C.; Araújo, J.; Chagas, K.; Costa, K. Acción antimicrobiana in vitro de dentífricos conteniendo fitoterápicos. *Avances en Odontostomatología*, 2005 (21), n.4, 195-201.
8. Basgel, S. & Erdemoglu, S.B. Determination of mineral and trace elements in some medicinal herbs and their infusions consumed in Turkey. *Science of the Total Environment*, 2006 (359), n.1-3, 82-89.
9. Bonan, P.R.F.; Lopes, M.A.; Alves, F.A.; Almeida, O.P. Aspectos clínicos, biológicos, histopatológicos e tratamentos propostos para a mucosite oral induzida por radioterapia: revisão da literatura. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 2006 (51), n.3, 235-242.
10. Cardoso, M.F.A.; Novikoff, S.; Tresso, A.; Segreto, R.A.; Cervantes, O. Prevenção e controle das seqüelas bucais em pacientes irradiados por tumores de cabeça e pescoço. *Radiologia Brasileira*, 2005 (38), n.2, 107-115.
11. Castro, S.A.F.N.; Hartmann, A.C.V.C.; Santos, A.C. Drugs associated to xerostomia and to the disturbance of the orofacial functions in the elderly. *Revista Fonoaudiologia Brasil*, 2004 (5), n.1, 1-3.
12. Cerantola, S.; Kervarec, N.; Pichon, R.; Magne, C.; Bessieres, M.A. et al. NMR characterization of inulin-type fructooligosaccharides as the major water-soluble carbohydrates from *Matricaria maritima* (L.). *Carbohydrate Research*, 2004 (339), n.14, 2445-2449.
13. Davies, A. N. & Singer, J. A comparison of artificial saliva and pilocarpine in radiation-induced xerostomia. *Journal of Laryngology Otology*, 1994 (108), n.8, 663-665.
14. Della Loggia, R.; Tubaro, A.; Dri, P.; Zilli, C.; Del Negro, P. The role of flavonoids in the anti-inflammatory activity of *Chamomilla recutita*. *Program Clinical Biology Research*, 1986 (213), 481-484.
15. Drumond, M.R.S.; Castro, R.D.; Almeida, R.V.D.; Pereira, M.S.V.; Padilha, W.W.N. Estudo comparativo in vitro da atividade antibacteriana de produtos fitoterápicos sobre bactérias cariogênicas. *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada*, 2004 (4), n.1, 33-38.
16. Federação Brasileira da Indústria Farmacêutica. Resolução - RE nº 1, de 29 de julho de 2005. Guia para a realização de estudos de estabilidade. São Paulo: FEBRAFARMA.
17. Florence, A. T. & Attwood, D. Princípios Físico-químicos em Farmácia. São Paulo: Edusp, 2003. 3a. ed. p.155-165; 197; 430; 444.
18. Ganzera, M.; Schneider, P.; Stuppner, H. Inhibitory effects of the essential oil of chamomile (*Matricaria recutita* L.) and its major constituents on human cytochrome P450 enzymes. *Life Science*, 2006 (78), n.8, 856-861.
19. Ingraci-De-Lucia, M.B.; Lopes-Neto, F.C.; Padovani-Junior, J.A.; Branchini, P.S.; Nonato, E.R. Protocolo de abordagem terapêutica para a mucosite radioinduzida. *Revista Brasileira de Patologia Oral*, 2004 (4), n.3, 208-210.
20. Jham, B.C.; Teixeira, I. V.; Aboud, C.G.; Carvalho, A.L.; Coelho, M.M. et al. A randomized phase III prospective trial of bethanechol to prevent radiotherapy-induced salivary gland damage in patients with head and neck cancer. *Oral Oncology*, 2007 (43), n.2, 137-142.
21. Lachman, L.; Lieberman, H.A.; Kaning, J.L. Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica. Lisboa: Fundação Calouste Gulberkian, 2001 2 vol., p.837.
22. Levine, M.J.; Aquirre, A.; Hatton, M.N.; Tabak, L.A. Artificial salivas: present and future. *Journal of Dental Research*, 1987 (66), 693-698.
23. Ma, C.M.; Winsor, L.; Daneshmand, M. Quantification of spiroether isomers and herniarin of different parts of *Matricaria matricarioides* and flowers of *Chamaemelum nobile*. *Phytochemical Analysis*, 2007 (18), n.1, 42-49.

24. Magiatis, P.; Michaelakis, A.; Skaltsounis, A.L.; Haroutounian, S.A. Volatile secondary metabolite pattern of callus cultures of *Chamomilla recutita*. *Natural Product Letters*, 2001 (15), n.2, 125-130.
25. Maier, R.; Carle, R.; Kreis, W.; Reinhard, E. Purification and Characterization of a Flavone 7-O-Glucoside-Specific Glucosidase from Ligulate Florets of *Chamomilla recutita*. *Planta Medica*, 1993 (59), n.5, 436-441.
26. Maier, R.; Kreis, W.; Carle, R.; Reinhard, E. A Flavone-Glucoside-Cleaving beta-Glucosidase from *Chamomilla recutita*. *Planta Medica*, 1991 (57), n.3, 297-298.
27. Mazokopakis, E.E.; Vrentzos, G.E.; Papadakis, J.A.; Babalis, D.E.; Ganotakis, E.S. Wild chamomile (*Matricaria recutita* L.) mouthwashes in methotrexate-induced oral mucositis. *Phytomedicine*, 2005 (12), n.1-2, 25-27.
28. Mckay, D.L. & Blumberg, J.B. A review of the bioactivity and potential health benefits of chamomile tea (*Matricaria recutita* L.). *Phytotherapy Research*, 2006 (20), n.7, 519-530.
29. Miller, T.; Wittstock, U.; Lindequist, U.; Teusches, E. Effects of some components of the essential oil of chamomile, *Chamomilla recutita*, on histamine release from rat mast cells. *Planta Medica*, 1996 (62), n.1, 60-61.
30. Momm, F.; Volegova-Neher, N.J.; Schulte-Mönting, J.; Guttenberger, R. Different saliva substitutes for treatment of xerostomia following radiotherapy. A prospective crossover study. *Strahlentherapie und Onkologie*, 2005 (181), n.4, 231-236.
31. Oliveira, F.S. & Zago, M.M.F. The experience of laryngectomized patients and relatives in reacting to the consequences of radioterapy. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 2003 (49), n.1, 17-25.
32. Paixão, C.C.B.; Santos, A.A.; Oliveira, C.C.C.; Silva, L.G.; Nunes, M.A.R. Uso de plantas medicinais em pacientes portadores de afecções bucais. *Odontologia Clinica Científica*, 2002 (1), n.1, 23-27.
33. Pauli, A. [alpha]-Bisabolol from Chamomile - A specific ergosterol biosynthesis inhibitor? *Internacional Journal of Aromatherapy*, 2006 (16), n.1, 21-25.
34. Porter, S.R.; Scully, C.; Hegarty, A.M. An update of the etiology and management of xerostomia. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology & Endodontics*, 2004 (97), n.1, 28-46.
35. Ramadan, M.; Goeters, S.; Watzer, B.; Krause, E.; Lahmann, K. et al. Chamazulene carboxylic acid and matricin: a natural profen and its natural prodrug, identified through similarity to synthetic drug substances. *Journal of Natural Products*, 2006 (69), n.7, 1041-1045.
36. Standen, M.D. & Myers, S.P. The roles of essential oils in the modulation of immune function and inflammation: survey of aromatherapy educators. *International Journal of Aromatherapy*, 2004 (14), n.4, 150-161.
37. Svehlikova, V.; Bennett, R.N.; Mellon, F.A.; Needs, P.W.; Piacente, S. et al. Isolation, identification and stability of acylated derivatives of apigenin 7-O-glucoside from chamomile (*Chamomilla recutita* [L.] Rauschert). *Phytochemistry*, 2004 (65), n.16, 2323-2332.
38. Szoke, E.; Maday, E.; Gershenson, J.; Allen, J.L.; Lemberkovics, E. Beta-eudesmol, a new sesquiterpene component in intact and organized root of chamomile (*Chamomilla recutita*). *Journal of Chromatographic Science*, 2004 (42), n.5, 229-233.
39. Szoke, E.; Maday, E.; Tyihak, E.; Kuzovkina, I.N.; Lemberkovics, E. New terpenoids in cultivated and wild chamomile (in vivo and in vitro). *Journal Chromatography B Analytical Technology Biomedical Life Science*, 2004 (800), n.1-2, 231-238.
40. Torres, C.R.G.; Kubo, C.H.; Anido, A.A.; Rodrigues, J.R. Agentes antimicrobianos e seu potencial de uso na Odontologia. *PGR: Pós-Graduação Revista da Faculdade de Odontologia de São José dos Campos*, 2000 (3), n.2, 43-52.

---

*Endereço para correspondência*

M. V. Singh  
 E-mail: mvalero2@unb.br  
 Campus Universitário Darcy Ribeiro/ UnB - Asa Norte  
 Telefone (0xx61)3307-2589/3307-2514  
 Fax (0xx61)3273-0105  
 70910-900 - Brasília, DF