



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

Núbia de Cássia Almeida Queiroz

Avaliação do potencial cicatrizante do gel de *Arrabidaea chica* (Humb & Bonpl) Verlot. (Sin. *Fridericia chica* L.) para tratar mucosite oral em pacientes portadores de doenças onco-hematológicas – Estudo clínico multicêntrico, controlado e randomizado

CAMPINAS

2024

NÚBIA DE CÁSSIA ALMEIDA QUEIROZ

Avaliação do potencial cicatrizante do gel de *Arrabidaea chica* (Humb & Bonpl) Verlot. (Sin. *Fridericia chica* L.) para tratar mucosite oral em pacientes portadores de doenças onco-hematológicas – Estudo clínico multicêntrico, controlado e randomizado

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Doutora em Ciências, área de concentração em Pesquisa Clínica.

ORIENTADOR: Profa. Dra. Mary Ann Foglio

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA TESE DEFENDIDA PELA ALUNA NÚBIA DE CÁSSIA ALMEIDA QUEIROZ, E ORIENTADA PELA PROF(A). DR(A) MARY ANN FOGLIO.

CAMPINAS

2024

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Patrícia de Paula Ravaschio - CRB 8/6426

- Q32a Queiroz, Núbia de Cássia Almeida, 1987-
Avaliação do potencial cicatrizante do gel de *Arrabidaea chica* (Humb & Bonpl) Verlot. (Sin. *Fridericia chica* L.) para tratar mucosite oral em pacientes portadores de doenças onco-hematológicas - estudo clínico multicêntrico, controlado e randomizado / Núbia de Cássia Almeida Queiroz. - Campinas, SP : [s.n.], 2024.
- Orientador: Mary Ann Foglio.
Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Faculdade de Ciências Médicas.
1. Cicatrização. 2. Mucosite oral. 3. *Arrabidaea chica*. I. Foglio, Mary Ann, 1960-. II. Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações complementares

Título em outro idioma: Evaluation of the healing potential of *Arrabidaea chica* (Humb. & Bonpl.) Verlot gel (Syn. *Fridericia chica* L.) for the treatment of oral mucositis in patients with onco-hematological diseases - a multicenter, controlled, and randomized clinical study.

Palavras-chave em inglês:

Wound healing

Stomatitis

Arrabidaea chica

Área de concentração: Pesquisa Clínica

Titulação: Doutora em Ciências

Banca examinadora:

Mary Ann Foglio [Orientador]

Catarina Raposo Dias Carneiro

Maria Helena de Melo Lima

Juliana Mozer Sciani

Aislân Cristina Rheder Fagundes Pascoal

Data de defesa: 12-12-2024

Programa de Pós-Graduação: Ciências Médicas

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0003-1510-5684>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/8597730587105771>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

NÚBIA DE CÁSSIA ALMEIDA QUEIROZ

ORIENTADORA: MARY ANN FOGLIO

MEMBROS TITULARES:

- 1. PROFa. DRA. Mary Ann Foglio**
 - 2. PROFa. DRA. Catarina Raposo Dias Carneiro**
 - 3. PROFa. DRA. Maria Helena Melo Lima**
 - 4. PROFa. DRA. Renata Trentin Perdomo**
 - 5. PROFa. DRA. Aislan Cristina Rheder Fagundes Pascoal**
-

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de Defesa: 12/12/2024

Dedico este trabalho aos meus amados pais Nilda (*in memoriam*) e Juracy (*in memoriam*) cuja presença e amor incondicional moldaram a pessoa que sou hoje. Cada sacrifício que vocês fizeram, cada ensinamento que transmitiram e cada momento de apoio que me ofereceram, foram fundamentais na minha jornada. Embora a vida tenha nos separado fisicamente, suas memórias e valores continuam a iluminar meu caminho. Esta conquista é, acima de tudo, um tributo ao legado que vocês deixaram em meu coração. Agradeço por serem meus maiores inspiradores e por sempre acreditarem em mim.

Agradecimentos

O presente trabalho realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001”.

Processo 2015/08338-6, 2018/20252-8, fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

As agências de fomento: CNPq, FAEPEX pelo auxílio financeiro à pesquisa.

Agradeço a UNICAMP: Faculdade de Ciências Médicas (FCM), Hospital das Clínicas (HC) Faculdade de Ciências Farmacêuticas (FCF), por disponibilizar toda a base para desenvolvimento deste trabalho.

Ao Programa De Pós-Graduação Em Ciência Médicas, por possibilitar a realização do meu doutorado.

Aos prezados membros da banca examinadora por aceitarem o meu convite, pelo interesse, disposição e contribuição com o meu trabalho!

Agradeço a Deus, pela força, sabedoria e graça concedidas ao longo desta jornada. Sua presença foi meu alicerce nos momentos de dúvida, minha luz nos dias mais desafiadores e minha inspiração para perseverar. Sou imensamente grata por me permitir sonhar, acreditar e alcançar a concretização deste projeto, que entrego a Ele com humildade e gratidão. A Ele, toda honra e glória.

À minha querida orientadora Mari (Mary Ann Foglio), gostaria de expressar minha profunda gratidão. Sua orientação, apoio incondicional e sabedoria foram fundamentais em minha jornada acadêmica. Agradeço sinceramente por cada ensinamento, pela paciência em me ouvir e pelos conselhos que sempre me incentivaram a seguir em frente, mesmo nos momentos mais desafiadores. Seu comprometimento e paixão pela ciência me inspiraram a buscar a excelência e a nunca desistir de meus objetivos. Você não foi apenas uma orientadora, mas uma verdadeira mentora e uma figura maternal que me ofereceu carinho e suporte em todas as etapas do meu trabalho. Espero um dia poder retribuir e inspirar outros da mesma forma que você me inspirou. Muito obrigada por tudo!

Aos meus amados pais Nilda e Juracy (*in memoriam*), que, embora já não estejam presentes fisicamente, continuam a me guiar em cada passo da minha jornada. Agradeço por todo o amor, educação e valores que me transmitiram ao longo da vida. Suas lições, exemplo de força e dedicação permanecem vivos em mim e são a base de tudo o que sou e do que conquistei. Mesmo à distância, sinto a presença e o carinho de vocês me amparando nos momentos mais desafiadores, e é com profunda saudade que dedico essa conquista a vocês, que sempre acreditaram em mim e me incentivaram a seguir meus sonhos. Meu sucesso é, sem dúvida, fruto de tudo o que me ensinaram e do amor incondicional que sempre me deram. Com eterna gratidão e amor, sigo honrando suas memórias em tudo o que faço!

Ao meu amado esposo Alexandre, as palavras parecem insuficientes para expressar toda a gratidão que sinto. Sua paciência, carinho e compreensão em cada passo dessa jornada foram muito mais do que apoio, foram meu alicerce. Em cada momento de dúvida, você esteve lá, acreditando em mim de uma forma que nem eu conseguia. Obrigada por me levantar quando eu pensei em desistir, e por transformar os dias mais difíceis em lembranças de superação e amor. Seu amor, sua confiança e seu apoio tornaram essa caminhada mais leve, mais bonita, e me deram a coragem de nunca desistir. Este momento é nosso, e sou eternamente grata por ter você comigo!

Aos meus queridos irmãos (todos os 10), agradeço por estarem sempre ao meu lado. Vocês foram meu apoio incondicional, celebrando minhas conquistas, agradeço pelas risadas compartilhadas, pelas conversas sinceras e pela força que sempre encontrei em cada um de vocês. Sou eternamente grata por ter irmãos tão especiais e por cada momento que vivemos juntos. Em especial, agradeço à Nilde (*in memoriam*), cuja crença inabalável em mim e incentivo constante aos meus estudos foram verdadeiros faróis em minha jornada. Sua memória e amor continuam a me inspirar e guiar! Obrigado, meus irmãos, por serem uma parte essencial da minha vida e por sempre acreditarem em mim!

Agradeço profundamente aos meus afilhados Erick, Igor, Artur, Dante e Sophia por serem verdadeiras luzes em minha vida. Cada um de vocês traz uma energia única e especial, que ilumina meus dias e me inspira a ser uma pessoa melhor. Sou imensamente grato por tê-los ao meu lado, compartilhando momentos de amor, alegria e aprendizado. Que nossa conexão continue a crescer e que possamos sempre caminhar juntos, com muito carinho e gratidão!

A Ilzinha (uma mãe, amiga e colega de trabalho), minha mais sincera gratidão pelo seu trabalho incansável e pela paixão que você dedicou a este estudo. Agradeço por cada hora investida, por sua disposição em compartilhar conhecimentos e por estar sempre presente, oferecendo apoio e incentivo. Seu comprometimento fez toda a diferença, transformando desafios em oportunidades de crescimento e aprendizado. Sou profundamente grata por ter você ao meu lado nesta jornada e por acreditar tanto em mim e no nosso trabalho. Sua dedicação não só enriqueceu este projeto, mas também aqueceu meu coração. Obrigada por tudo!

Ao meu querido amigo, Rogério (Rochelle), não tenho palavras suficientes para expressar a minha gratidão por sua generosidade e apoio incondicional. Em momentos difíceis, quando eu não consegui estar presente, você prontamente se dispôs a me ajudar e se tornou meu porto seguro, assumindo parte do meu trabalho com uma dedicação que tocou meu coração. Sua amizade foi um verdadeiro farol, iluminando os caminhos mais desafiadores e me dando forças quando eu mais precisava. Sou eternamente grata por ter alguém tão especial ao meu lado. Obrigada por cada risada compartilhada, por cada cerveja brindada e, principalmente, por ser o amigo incrível que você é. Seu apoio fez toda a diferença, e eu não poderia estar mais feliz em tê-lo na minha vida!

Ao meu querido amigo Luan, quero expressar minha mais sincera gratidão por sempre estar ao meu lado, oferecendo um apoio único e especial. Em meio aos desafios, você trouxe leveza, risadas e incontáveis momentos de café que tornaram os dias difíceis muito mais fáceis de enfrentar. Sou imensamente grata pela amizade que construímos, pelas conversas que aqueceram meu coração e pelos brindes que celebraram cada pequena vitória. Você chegou de mansinho, mas já ocupa um espaço eterno na minha vida, obrigada por ser esse apoio tão fundamental na minha jornada. Você é uma bênção, e sou muito feliz por ter você ao meu lado!

À Ana Clara, a mineira mais carioca que conheço, minha mais sincera gratidão por ter chegado há pouco tempo e já se tornado uma pessoa tão importante para mim. Nossos almoços, caronas de ônibus, conversas divertidas e até os cafés que você não toma, trouxeram leveza e alegria aos meus dias. Sua presença em momentos significativos tornou essa jornada muito mais agradável. Obrigada por fazer parte da minha vida e por me apoiar de tantas maneiras!

Agradeço aos queridos Carol, Lucas e meu afilhado Theo por estarem presentes nesta jornada e a deixar mais leve. Obrigada por pelos dias de churrasco, hamburger e drinks que foram regados de muitos desabafos e muitas risadas!

Aos queridos técnicos: Josélia, Robinho e Alex. Obrigada a todos pela amizade, sugestões e por tornar meus momentos mais leves e felizes. Desejo muito sucesso a todos vocês!

Aos funcionários do ambulatório de de transplante de medula óssea do HC UNICAMP, agradeço especialmente a Aline, Elida, Andressa e Edilson por toda ajuda e eficiência durante o desenvolvimento desse trabalho!

Agradeço aos médicos e residentes do ambulatório de transplante de medula óssea que estiveram sempre dispostos a contribuir com a pesquisa e sanar dúvidas durante o processo!

À pesquisadora Ana Ruíz, minha gratidão pelas valiosas dicas que contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho. Agradeço por sua generosidade em compartilhar conhecimento e por seu apoio, que fez diferença ao longo desta jornada!

Ao professor João Ernesto, expressei minha sincera gratidão por toda a sabedoria e conhecimento que você compartilhou. Agradeço por sua generosidade em compartilhar seu tempo e experiência, sempre pronto a oferecer sapiências valiosas e a inspirar aqueles ao seu redor. É um privilégio contar com seu apoio e aprender com sua trajetória. Obrigado por fazer parte dessa jornada!

Aos alunos Willian, Clara, Ana Bia, que chegaram recentemente ao laboratório Laftex, foi uma honra compartilhar parte dessa história com vocês. Obrigada por tornarem esses últimos meses tão especial!

Minha sincera gratidão à Marcinha, agradeço não apenas pela eficiência nas questões administrativas, mas também pela sua paciência em sempre estar pronta a esclarecer dúvidas. Você faz uma diferença significativa na vida dos alunos, e sou muito grata por isso!

A Leila, Patricia, Ilza, Michele, que iniciaram os trabalhos com a *chica* quero expressar minha profunda gratidão pela dedicação e pelo empenho que cada um de vocês trouxe a este projeto. A Aline Jamel, por estar presente e contribuir na continuação do estudo clínico. Agradeço a todas pelas contribuições, trocas de idéias e pela paixão que

demonstraram ao longo de toda jornada. Foi um privilégio compartilhar essa experiência com pessoas tão comprometidas e talentosas. Obrigado por tornarem essa trajetória memorável!

Aos participantes do estudo, quero expressar minha profunda gratidão por aceitarem fazer parte desta pesquisa. Agradeço pela confiança que depositaram em nós acreditando na importância do nosso trabalho. A contribuição de vocês, tornou nosso projeto não apenas viável, mas também profundamente significativo, ajudando a abrir caminhos para outros que enfrentam desafios semelhantes. Juntos, estamos semeando esperança e transformando dificuldades em oportunidades de avanço. Obrigada!

Minha sincera gratidão a todas as pessoas que, de forma direta ou indireta, contribuíram para a realização deste trabalho e para o meu desenvolvimento pessoal e acadêmico durante a jornada do doutorado!

“Todos os atos de iniciativa e criação têm uma verdade elementar, e ignorá-la mata incontáveis ideias e incontáveis planos.

No momento em que a pessoa realmente assume um compromisso, a providência também se põe em movimento.

Seja o que for que você faça ou sonha em fazer, comece.

A audácia tem força, poder e magia.”

Johann Goethe

RESUMO

O transplante de medula óssea (TMO) é um procedimento complexo e pode ter vários efeitos colaterais e complicações. Entre eles, destacamos a mucosite oral (MO), cuja incidência é de aproximadamente 80% naqueles que se submetem ao TMO. Esta condição causa lesões ulcerativas e dores severas, dificultando a fala e alimentação, podendo levar ao desenvolvimento de infecções secundárias, que resultam, em casos graves em óbito. Além disso, é uma das principais causas de redução da dose terapêutica, podendo resultar na interrupção precoce do tratamento oncológico. Esses fatores podem reduzir diretamente as taxas de cura e os resultados do tratamento, impactando negativamente tanto na sobrevivência quanto na qualidade de vida dos pacientes. Atualmente as opções de tratamentos disponíveis para os pacientes com MO ainda são limitadas, sendo predominantemente paliativos. O manejo dessa condição depende do controle dos sintomas e da prevenção de complicações levando à necessidade de busca de novos agentes farmacológicos capazes de prevenir ou reverter a lesão. Uma alternativa promissora é o estudo de plantas medicinais que podem levar ao desenvolvimento de medicamentos fitoterápicos. Nesse contexto, se destaca a espécie *Arrabidaea chica* Verlot., que, através de estudos *in vitro* utilizando o extrato, demonstrou ser capaz de induzir a proliferação de fibroblastos e a síntese de colágeno, além de apresentar moderada capacidade antioxidante. Nos estudos *in vivo* para avaliar a cicatrização, o extrato bruto demonstrou capacidade de reduzir a área da ferida de 70 a 80% em 10 dias de tratamento, bem como um aumento na produção de colágeno. Os extratos de *A. chica* não apresentaram quaisquer alterações clínicas, achados anatomopatológicos, modificações hematológicas ou alterações bioquímicas que indicassem toxicidade tanto em modelos *in vitro* quanto *in vivo*. O objetivo deste estudo é avaliar o potencial cicatrizante do gel mucoadesivo de *A. chica* contendo 2,5% do extrato padronizado para tratar MO em pacientes portadores de doenças onco-hematológicas submetidos ao TMO, autólogo e alogênico. Trata-se de um ensaio clínico randomizado, paralelo, prospectivo e aberto, realizado no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC/UNICAMP). Foram avaliados dois grupos, (1) Grupo Intervenção (GI) tratamento com gel mucoadesivo de *A. chica* 2,5% e (2) Grupo Controle (GC) tratamento com laser de baixa intensidade. Considerando o período de outubro de 2022 a outubro de 2024, 62 pacientes desenvolveram MO e atenderam aos critérios de inclusão. Desse montante, 44 aceitaram participar do estudo, no qual 22 foram alocados para GI e 12 para GC. Houve descontinuação de participantes nos dois grupos, portanto a finalização do protocolo ocorreu com 20 no GI e 18 no GC. Quando avaliamos o tempo de cicatrização da MO entre os grupos GI e GC a média foi de $5,2 \pm 1,5$ dias e $11,4 \pm 6,5$ dias respectivamente. O gel mucoadesivo de *A. chica* foi capaz de cicatrizar a mucosite oral em um tempo inferior ao do laser de baixa intensidade, sendo 2,2 vezes mais rápido. Os resultados deste estudo são promissores e abrem caminho para uma nova alternativa de intervenção nos tratamentos para cicatrização de mucosite oral sem relatos de eventos adversos.

Palavras-chave: cicatrização; mucosite oral; *Arrabidaea chica*; *Fridericia chica*

ABSTRACT

Bone marrow transplantation (BMT) is a complex procedure that may result in various side effects and complications. Among these, oral mucositis (OM) is highlighted, with an incidence of approximately 80% among those undergoing BMT. This condition causes ulcerative lesions and severe pain, hindering speech and nourishment, that can lead to secondary infections, which, in severe cases, may result in death. Furthermore, OM is one of the main reasons for decreasing therapeutic doses, potentially leading to the premature discontinuation of oncological treatment. These factors can directly reduce cure rates and treatment outcomes, negatively impacting both patient survival and quality of life. Currently, the treatment options available for patients with OM are still limited and are predominantly palliative. The management of this condition depends on symptom control and complication prevention, underscoring the need to explore new pharmacological agents capable of preventing or reversing the lesions. A promising alternative is the study of medicinal plants, which could lead to the development of herbal medications. In this context, *Arrabidaea chica* Verlot is highlighted. *In vitro* studies using demonstrated the extract's ability to induce fibroblast proliferation and collagen synthesis, as well as moderate antioxidant capacity. *In vivo* studies evaluating wound healing showed that the crude extract could reduce the wound area by 70 to 80% after 10 days of treatment, along with increased collagen production. Extracts of *A. chica* showed no clinical changes, histopathological findings, hematological modifications, or biochemical alterations indicating no toxicity in both *in vitro* and *in vivo* models. The aim of this study was to evaluate the wound-healing potential of *A. chica* mucoadhesive gel containing 2.5% standardized extract for the treatment of OM in patients with onco-hematological diseases undergoing autologous and allogeneic BMT. This is a randomized, parallel, prospective, open-label clinical trial conducted at the Clinics Hospital of the State University of Campinas (HC/UNICAMP). Two groups were evaluated: (1) Intervention Group (IG) treated with 2.5% *A. chica* mucoadhesive gel and (2) Control Group (CG) treated with low-intensity laser therapy. Between October 2022 and October 2024, 56 patients developed OM and met the inclusion criteria. Of these, 39 agreed to participate in the study, with 20 allocated to the IG and 19 to the CG. Discontinuation of participants occurred in both groups, with 18 completing the protocol in the IG and 16 in the CG. When comparing the healing time of OM between the IG and CG, the mean healing time was 5.2 ± 1.5 days and 11.2 ± 6.5 days, respectively. The *A. chica* mucoadhesive gel was able to heal OM in shorter time than low-intensity laser therapy. The results of this study are promising and pave the way for a new alternative for OM treatment, with no reported adverse events.

Keywords: Healing; oral mucositis; *Arrabidaea chica*; *Fridericia chica*

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CPMA= Coleção de Plantas Medicinais e Aromáticas

CPQBA= Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas

DP= Desvio Padrão

EQ-5D= *European Quality of Life 5-Dimensions*

EVA= Escala Visual Analógica

FCM= Faculdade de Ciências Médicas

GC=Grupo Controle

GI= Grupo Intervenção

HC/ UNICAMP= Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas

HEMOAM= Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas

IC= Intervalo de Confiança

INCA= Instituto Nacional do Câncer

LLA= Leucemia Linfocítica Aguda

LLC= Leucemia Linfocítica Crônica

LMA= Leucemia Mieloide Aguda

LMC= Leucemia Mieloide Crônica

MO= Mucosite Oral

NCI= National Cancer Institute

OMS= Organização Mundial de Saúde

RTOG= Radiation Therapy Oncology Group

TCLE= Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TMO= Transplante de Medula Óssea

TC= Tomografia Computadorizada

RM= Ressonância Magnética

LH= Linfoma de *Hodgkin*

HIV= Vírus da Imunodeficiência Humana

PET= Tomografia por Emissão de Pósitrons

TCTH= Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas

MM= Mieloma Múltiplo

DECH= Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro

DVO= Doença Venó-Oclusiva

DNA= *Deoxyribonucleic acid*

EROs= Espécies Reativas de Oxigênio

RT= Radioterapia

MASCC/ISOO= *Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology*

NCCN= *National Comprehensive Cancer Network*

ESMO= *European Society of Medical Oncology*

EONS= *European Oncology Nursing Society*

MF= Medicamento Fitoterápico

PTF= Produto Tradicional Fitoterápico

PICs= Práticas Integrativas e Complementares

BPFC= Boas Práticas de Fabricação e Controle

Renisus= Relação Nacional de Plantas Medicinais de interesse ao SUS

TG= Trato Gastrointestinal

TCLE= Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Sumário

1.Introdução.....	18
1.1. Leucemia.....	18
1.2. Linfoma	20
1.2.1. Linfomas de Hodgkin	20
1.2.2. Linfomas não Hodgkin	21
1.2.3. Mieloma Múltiplo.....	22
1.3. Transplante de Medula Óssea (TMO)	23
1.4. Mucosite Oral.....	25
1.4.1. Impacto Econômico da Mucosite Oral	29
1.4.2. Tratamento da Mucosite Oral	30
1.5. Laserterapia.....	31
1.6. Fitoterápicos.....	32
1.7. <i>Arrabidaea chica</i> (Humb. & Bonpl.) Verlot. (Sin. <i>Fridericia chica</i> L.).....	34
1.8. Cavidade oral.....	39
1.8.1. Mucosa oral.....	40
1.8.1.1. Permeabilidade da mucosa oral.....	41
1.9. Mucoadesão	41
1.10. Processo de cicatrização	42
2.Justificativa.....	45
3. Objetivo.....	46
3.1. Objetivos específicos.....	46
4. Material e Métodos	47
4.1. Extrato padronizado de <i>Arrabidaea chica</i> verlot	47
4.2. Produção do Gel mucoadesivo de <i>A.chica</i>	47
4.2. participantes	49
4.2.1. Critérios de Inclusão	49
4.2.2. Critérios de Exclusão	49
4.3. Equipamentos e recursos.....	49
4.3.1. Câmera fotográfica.....	49
4.3.2. Laser de baixa intensidade	49
4.3. Desenho do Estudo Clínico.....	50
4.3.1. Local do Estudo	51
4.3.2. Aspectos éticos.....	51
4.4. Intervenções.....	51
4.4.1. Administração do gel mucoadesivo	51

4.4.2. Laser de baixa intensidade na prevenção e tratamento da mucosite oral.....	52
4.5. Randomização	52
4.6. Tamanho da amostra	52
4.7. Recrutamento dos Participantes.....	53
4.8. Desfecho do Estudo.....	55
4.8.1 Métodos estatísticos	55
5. Resultados	56
5.1. População	56
5.2. Características demográficas, clínicas.....	58
5.2. Desfechos	61
5.2.1. Desfecho primário.....	61
5.2.2. Desfecho secundário.....	63
6. Discussão.....	65
7. Conclusão	70
8. Referencias.....	71
9. Anexos	80
9.1: Parecer Consubstanciado do CEP.....	80
9.2. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	86
9.3. Ficha de inclusão	92
9.4. Questionário European Quality of Life 5-Dimensions (EQ-5D)	93
9.5. Escala Visual Analógica.....	94

1.Introdução

O câncer é o maior desafio de saúde pública no mundo, destacando-se como uma das causas principais de mortalidade e dos principais fatores limitantes para o aumento de expectativa de vida mundial(1). Sai prevalência e letalidade tem aumentado de forma significativa (2). Tendo em vista esse cenário, o câncer foi responsável por cerca de 9,7 milhões de mortes, ou 1 em cada 6 mortes, em 2022, sendo considerado segunda principal causa de morte mundialmente (3).

Para o triênio de 2023-2025 o Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima o diagnóstico de 704 mil novos casos de câncer no Brasil. De acordo com esta previsão, 60% do total de casos novos representarão os dez principais tipos de câncer mais frequentes previstos para o período. Entre eles estão as neoplasias hematológicas, doenças que surgem da transformação maligna de células precursoras localizadas na medula óssea ou no sistema linfático. A mais conhecida é a leucemia, seguida pelo linfoma e, por fim, o mieloma múltiplo (4).

1.1. Leucemia

A leucemia é uma doença maligna que se caracteriza pela proliferação anormal de células hematopoiéticas mieloides ou granulocíticas na medula óssea. Esta condição pode resultar de uma ou mais alterações genéticas que afetam as células-tronco ou progenitoras da medula óssea (5). De acordo com a última estimativa do INCA de 2022, a leucemia irá ocupar a décima posição do tipo de câncer mais frequente, espera-se o diagnóstico de 11.540 novos casos da doença no Brasil para o triênio 2023-2025, excluindo o câncer de pele do tipo não melanoma (4).

Sua etiologia está frequentemente associada a fatores ambientais, incluindo radiações, agentes químicos e infecções. Além de predisposição genética, hábitos como fumar, exposição frequente a substâncias tóxicas, convivência em situações de estresse, diminuição da resistência física e predisposição a infecções virais (6). Acredita-se que a interação entre os fatores ambientais e genéticos contribuem para a tendência ao desenvolvimento da doença (5).

As leucemias são classificadas conforme a velocidade de crescimento da doença, existem mais de doze tipos, podendo ser agudas, caracterizadas por um crescimento rápido, ou crônicas, que manifestam um crescimento mais lento. Além disso, a classificação pode ser feita de acordo com o tipo de célula envolvida, sendo essas, células linfóides ou mielóides. Os quatro tipos primários são: Leucemia Linfóide Aguda (LLA), Leucemia Linfóide Crônica (LLC), Leucemia Mielóide Aguda (LMA) e Leucemia Mielóide Crônica (LMC) (5).

Geralmente os sintomas incluem: grande frequência de infecções, anemia, palidez, fadiga, palpitações, febre ou sudorese noturna sem causa aparente, sangramentos nas gengivas e no nariz, manchas roxas e pontos vermelhos sob a pele, perda de peso, desconforto abdominal (devido ao aumento do baço ou fígado), e dores nos ossos e articulações (7).

O diagnóstico é realizado a partir de exames clínicos e físicos, e hemograma completo, mas a confirmação é feita a partir do exame de medula óssea através da análise citológica, citogenética, molecular e imunofenotípica. Para avaliar o envolvimento de órgãos como o baço e o fígado, são realizados exames de imagem como, tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) ou ultrassonografia (7).

Em geral o tratamento é dividido em três etapas: indução de remissão, consolidação e manutenção. A fase de indução tem objetivo de destruir as células leucêmicas na medula óssea, permitindo a retomada da produção normal de células sanguíneas. As etapas subseqüentes variam de acordo com o tipo específico de leucemia, as características das células leucêmicas e o estado geral do paciente. Essas etapas podem incluir o uso de quimioterapia associada a outras abordagens terapêuticas, como terapias-alvo, imunoterapias, corticosteroides e agentes de suporte. Nos casos em que há resistência ao tratamento inicial, o transplante de medula óssea pode ser considerado como uma opção terapêutica (7).

1.2. Linfoma

O linfoma é a segunda neoplasia hematológica mais prevalente (4), originando-se no sistema linfático a partir de linfócitos B, linfócitos T ou células *natural killer*. Seu desenvolvimento está relacionado a alterações genéticas no DNA, incluindo mutações que envolvem amplificações, deleções gênicas e translocações cromossômicas. Clinicamente, os linfomas são classificados em dois grupos principais: linfomas de *Hodgkin* e linfomas não *Hodgkin*.

1.2.1. Linfomas de Hodgkin

O linfoma de *Hodgkin* (LH) é um tipo de câncer que acomete o tecido linfoide, sendo mais comum em adultos jovens entre 15 e 39 anos, predominantemente do sexo masculino, sendo originado no sistema linfático (8). A doença se manifesta regularmente na região do pescoço e na região do tórax, denominada mediastino, quando um linfócito do tipo B, se transforma em uma célula maligna, capaz de multiplicar-se descontroladamente e disseminar-se para tecidos próximos, podendo atingir outras partes do corpo caso não realize o tratamento (7,8).

O INCA prevê o diagnóstico de 3.080 casos novos, para cada ano do triênio de 2023 a 2025 no Brasil, o que corresponde a 20ª posição entre os tipos de câncer mais frequentes (4).

A etiologia ainda não é totalmente conhecida, podendo estar envolvidos diferentes mecanismos como: alterações genéticas e infecções por vírus *Epstein-Barr*, doenças autoimunes e outras viroses, incluindo a causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (10). Os sintomas mais típicos são linfadenopatias, tipicamente localizadas na região acima do diafragma. A percepção do linfoma ocorre por vezes, pela presença de tosse persistente, dores nos ossos, entre outros sintomas ou por exames laboratoriais indiretos sendo que, nestes casos, a detecção é anterior aos testes de imagem ou ao exame físico (11) .

O diagnóstico é feito através de biópsia dos nódulos ou tecidos afetados, tanto em adultos quanto em crianças. Exames complementares, como tomografias

computadorizadas (TC) com contraste e tomografia por emissão de pósitrons (PET), podem ser necessários para confirmação do diagnóstico (12,13). Além disso, análises laboratoriais hematológicas e avaliação de diversos parâmetros analíticos e bioquímicos, como a contagem de leucócitos e eritrócitos, desempenham um papel crucial na definição do diagnóstico (11).

O tratamento do linfoma de Hodgkin é determinado a partir de fatores como o estágio da doença, tipo histológico e prognóstico. Geralmente, envolve quimioterapia combinada, seguida por radioterapia. Para casos refratários ou recidivantes, novos tratamentos, como anticorpos monoclonais conjugados (ex.: brentuximabe vedotina), e imunoterapias, como inibidores de *checkpoint* (ex.: nivolumabe e pembrolizumabe), têm mostrado bons índices de resposta. A monitorização contínua após o tratamento é crucial para garantir a remissão e controlar efeitos adversos (11).

1.2.2. Linfomas não Hodgkin

Linfoma não Hodgkin representa um grupo diverso de cânceres, sendo que a maioria surge de linfócitos B maduros, e a minoria é derivada de linfócitos T ou linfócitos NK, tanto as células maduras como as precursoras podem estar envolvidas em todos os casos (14) .

De acordo com o INCA, o Linfoma não Hodgkin tem uma estimativa de 12.040 casos novos para o período de 2023-2025 sendo o nono em incidência na população brasileira(4).

Não existe um fator etiológico bem claro, porém, 15-20% dos casos apresentam infecções virais e bacterianas (15). Outros fatores de risco são exposição a doses altas de radiação e exposição a alguns agentes químicos, que podem aumentar o risco da doença, um exemplo é a utilização de organofosforados na agricultura (16) . De maneira geral, não é classificado como doença inata, porém, em gêmeos homozigotos o risco de desenvolver aumenta aproximadamente 100 vezes e em irmãos diagnosticados com linfoma não *Hodgkin* acima de 45 anos o risco aumenta 7 vezes (10).

Para o diagnóstico da doença, são considerados sintomas como febre, sudorese e perda de massa corporal sem motivo aparente ao longo de 6 meses. Alguns pacientes apresentam linfonodos aumentados e casualmente podem não relatar sintomas durante o exame clínico ou radiológico (14).

Para auxiliar no diagnóstico, os profissionais contam com exames físico, biópsias de gânglios linfáticos e outras áreas do corpo; exames de sangue; aspiração da medula óssea e biópsia; e punção lombar. A PET e a TC são ferramentas fundamentais para avaliar tanto o estágio da doença, o estado de remissão, como orientar decisões sobre a alteração do tratamento e identificar recidivas (14,15).

O manejo terapêutico é determinado a partir do estágio da doença, esses pacientes frequentemente são tratados com quimioimunoterapia combinada com radiação nos campos envolvidos. Em pacientes que apresentam recaídas ou doenças refratárias, o transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) é constantemente considerado (19,20).

1.2.3. Mieloma Múltiplo

O mieloma múltiplo (MM) é um tipo raro de câncer, também denominado doença de *Kähler*, mielomatose, e mieloma plasmocitário, caracterizado pela proliferação anormal de plasmócitos na medula óssea. Os mielomas não possuem uma estimativa exata da incidência no país, de acordo com dados do INCA de 2022, por serem considerados menos frequentes, (20,4).

Os sinais clínicos do MM resultam da proliferação dos plasmócitos, da produtividade em excesso de imunoglobulina monoclonal e da redução da resposta imune normal, resultando em hipercalcemia, destruição óssea, insuficiência renal, supressão da hematopoiese e da imunidade humoral, ampliando o risco de desenvolver infecções (21).

Os protocolos de tratamento são planejados de acordo com o estadiamento da doença, prognóstico e condição de cada indivíduo, além de considerar parâmetros básicos para tomada de decisão, como a idade do paciente e a preferência pela terapêutica, geralmente a primeira opção de tratamento é o transplante de medula óssea (TMO) (21).

1.3. Transplante de Medula Óssea (TMO)

A medula óssea trata-se de um tecido líquido-gelatinoso que ocupa o interior dos ossos, com a função de hematopoiese, que consiste na formação de células sanguíneas, incluindo leucócitos (glóbulos brancos), hemácias (glóbulos vermelhos), além da produção de plaquetas. Nesse ambiente, as células tronco hematopoiéticas se autorrenovam ou se diferenciam, passando por diversos estágios de maturação antes de serem liberadas na circulação sanguínea (23).

O Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH), usualmente denominado Transplante de Medula Óssea (TMO), é um tratamento proposto para tratar doenças que comprometem a função da medula óssea, como doenças hematológicas, onco-hematológicas, imunodeficiências, doenças genéticas hereditárias, alguns tumores sólidos e doenças auto-imunes (24).

A técnica é baseada na infusão intravenosa de células progenitoras hematopoiéticas com a finalidade de restaurar a função medular nos pacientes com deficiência de medula óssea (25). As células progenitoras hematopoiéticas podem ser obtidas de diferentes fontes, incluindo medula óssea, sangue periférico ou cordão umbilical. Os TMOs são divididos em duas categorias principais: alogênicos e autólogos (26).

No transplante alogênico, as células são provenientes de um doador externo, que pode ser um membro da família ou doador voluntário de bancos de células-tronco hematopoiéticas, formados a partir de doadores voluntários sem relação de parentesco. No autólogo, são utilizadas células mãe do próprio paciente, previamente coletadas, e que podem ser administradas de forma imediata ou criopreservadas para uso futuro. Nos dois cenários, as células-tronco hematopoiéticas, são colhidas, processadas em laboratório e, subsequentemente, transfundidas no paciente(27) .

Para receber o transplante, o paciente é submetido a um procedimento de condicionamento quimioterápico que ataca as células patológicas e destrói a própria medula óssea. Em seguida, o paciente recebe medula saudável por meio de uma transfusão, posteriormente, as células da nova medula migram e se alojam na medula óssea, onde iniciam o seu desenvolvimento e proliferam (28). Considera-se um

procedimento eficaz, quando a medula transplantada se recupera e, as células do doador se multiplicam, produzindo, dessa forma, células sanguíneas funcionais e saudáveis (27) .

O condicionamento pré-transplante consiste em intensas doses de quimioterapia, radioterapia ou combinação de ambas, podendo resultar em diversas complicações e efeitos colaterais. Esses eventos podem variar, e dependem de vários fatores, incluindo o tipo de TMO (autólogo ou alogênico), a condição de saúde do paciente e o regime de tratamento de condicionamento quimioterápico utilizado (26). Alguns dos principais efeitos colaterais incluem:

- 1- Infecções: Devido à imunossupressão necessária para o transplante, os pacientes são altamente suscetíveis a infecções bacterianas, virais e fúngicas.
- 2- Doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH): Específica dos transplantes alogênicos, essa condição ocorre quando as células do enxerto atacam os tecidos do paciente. Pode ser aguda ou crônica e afetar a pele, fígado e trato gastrointestinal.
- 3- Problemas hepáticos: Podem ocorrer disfunções hepáticas, como a doença veno-oclusiva hepática (DVO), que causa dano aos pequenos vasos sanguíneos do fígado.
- 4- Anemia e outras citopenias: A diminuição dos glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas pode ocorrer, levando a fadiga, infecções e sangramentos.
- 5- Complicações pulmonares: Incluem pneumonia intersticial e outras doenças pulmonares que podem resultar da toxicidade do tratamento ou da DECH.
- 6- Complicações renais: A função renal pode ser comprometida devido à toxicidade dos medicamentos utilizados no condicionamento.
- 7- Rejeição do enxerto: Em alguns casos, o corpo do paciente pode rejeitar o enxerto, impedindo a recuperação hematopoiética adequada.

8- Efeitos gastrointestinais: Náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal são comuns devido aos tratamentos de condicionamento e à DECH.

9- Mucosites: Inflamação e ulceração das membranas mucosas, principalmente no trato gastrointestinal, causando dor, dificuldade para comer e risco aumentado de infecções.

O manuseio dos efeitos colaterais demanda uma conduta multidisciplinar e cuidados contínuos para melhorar os sintomas e a qualidade de vida dos pacientes (28).

1.4. Mucosite Oral

O dano na mucosa oral, denominada de Mucosite Oral (MO), é resultado dos efeitos colaterais mais significativos, severos e comuns decorrente das terapias antineoplásicas, com incidência de 20% a 40% dos pacientes tratados com quimioterapia convencional. Acometem aproximadamente 80% daqueles que recebem quimioterapia mieloablativa em altas doses antes do transplante de medula óssea (TMO), estando associada ao aumento da mortalidade desses pacientes e até 100% daqueles submetidos à radioterapia para câncer de cabeça e pescoço (29,30). A manifestação da MO pode ocorrer em até 10 dias após o início da quimioterapia podendo persistir por 3 semanas com lenta resolução (31,32).

Caracterizada como um processo inflamatório, a mucosite pode afetar a cavidade oral, orofaringe e hipofaringe. A resposta inflamatória envolve tecido epitelial, submucosa, fibroblasto, células imunológicas, sanguíneas e matriz extracelular. Se manifesta inicialmente como eritema da mucosa oral, progredindo para atrofia e ulceração, frequentemente acompanhada por formações pseudomembranosas (Figura 1) (33).



Figura 1: Mucosite oral grau IV, afetando mucosa oral após condicionamento quimioterápico e transplante de medula óssea.

Os sintomas mais comuns e significativos estão associados a dores severas, com ardência, edema, lesões ulcerativas odinofagia, disgeusia, desidratação, desnutrição e dificuldade na fala e alimentação (34,35). Essas complicações têm um impacto econômico significativo, pois aumentam o risco de infecções e contribuem para maiores taxas de morbidade e mortalidade. Além disso, a redução da dose terapêutica pode ser considerada dependendo da gravidade da lesão, limitando a implementação de protocolos ideais de tratamento do câncer e resulta na interrupção precoce tanto da quimioterapia quanto da radioterapia. Esses fatores podem implicar nas taxas de cura e nos resultados do tratamento, impactando negativamente tanto a sobrevivência quanto a qualidade de vida dos pacientes (36,37).

Em receptores de TMO, a MO foi associada ao número de dias com febre, de terapia narcótica injetável, de terapia parenteral total, de nutrição, risco de infecção significativa e mortalidade em 100 dias pós-TMO. De acordo com o ponto de vista do paciente, esta é a toxicidade mais debilitante relatada durante o TMO (29,32).

A patogênese da MO foi descrita por um resumo de cinco fases de uma cascata de eventos que ocorrem sequencialmente e estão interligados mecanicamente (38–41)). Os 5 estágios são (Figura 2): iniciação, regulação positiva e ativação (resposta primária ao dano), amplificação do sinal, ulceração e cicatrização (29).

1-Fase de iniciação: A lesão no DNA (ácido desoxirribonucleico) por quimioterapia e radioterapia pode ocorrer diretamente em células da camada basal do epitélio e da

submucosa ou de forma indireta através das espécies reativas de oxigênio (EROs) que são produzidas concomitantemente. Embora a mucosa aparente normalidade, a cascata de eventos iniciada na submucosa vai resultar em sua rápida destruição;

2-Dano Primário: O dano ao DNA é reconhecido pela proteína p53, com a consequente ativação do fator nuclear *kapa-beta* (NF- κ B) e citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α , IL-1 β e IL-6, que promovem a morte das células basais do epitélio e injúria tecidual;

3-Sinalização e amplificação: Nesta fase, essas substâncias provocadas pelo dano primário, provocam um *feedback* positivo, que alteram a resposta tecidual, indizindo um aumento na geração de Citocinas pró-inflamatórias, que impulsionam o processo destrutivo;

4-Ulceração: nessa fase ocorre desintegração e ulceração do epitélio depois de aproximadamente dez dias da administração de agentes quimioterápicos ou acúmulo de doses de radioterapia maiores que 30 Gy. Levando a infecção bacteriana das úlceras, e impulsionando a produção de outras citocinas pró-inflamatórias intensificando o cenário.

5-Cicatrização: A cicatrização natural das lesões se manifesta em torno de três semanas após finalizar a radioterapia ou quimioterapia. O epitélio migra para borda da lesão em consequência aos sinais das células mesenquimais e da matriz extracelular, que determinarão a proliferação, migração e diferenciação celular (38–40).

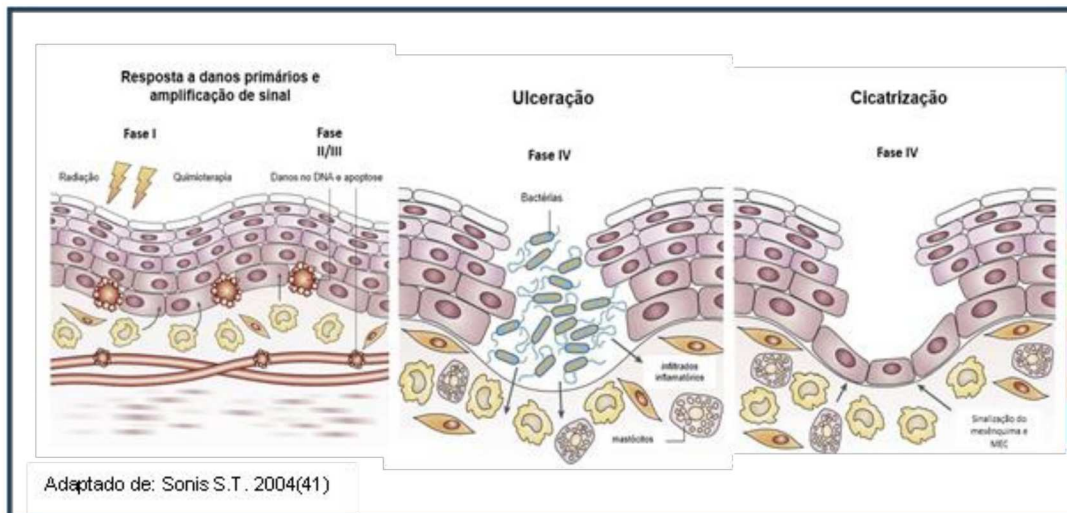


Figura 2: Fases de desenvolvimento da mucosite oral: Fase I: fase de iniciação; Fase II/III: mensagem/ Sinalização e amplificação; Fase IV: ulceração e Fase V: cicatrização.

A MO se apresenta em vários graus de severidade. As classificações mais utilizadas para definir o grau da mucosite são as escalas da Organização Mundial de Saúde (OMS), do *National Cancer Institute* (NCI) e do *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG).

Quadro 1: Classificação da mucosite oral

GRAU	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS		
	OMS	NCI	RTOG
0	Não há anormalidade detectada.	Ausência de Mucosite	Sem alteração
1	Presença de eritema; sem tratamento específico.	Úlceras indolores, eritema ou dor leve.	Irritação ou leve dor. não necessita de analgésico
2	Quadro doloroso; não necessita de analgésicos; dificuldade na alimentação.	Presença de eritema doloroso edema ou úlceras; sem dificuldades na alimentação.	Presença de mucosite; dor moderada; Necessidade de analgésico.
3	Presença de ulceração dolorosa; necessita o uso de analgésicos; impossibilidade de alimentação.	Presença de eritema doloroso, edema ou úlceras; sangramento; necessidade de alimentação parenteral.	Presença de ulceração; dor intensa; Necessidade de narcóticos.
4	Presença de necrose; alimentação parenteral.	Presença de ulceração grave; sangramento espontâneo; necessidade de Nutrição parenteral.	Presença de ulceração; Hemorragia; Necrose.
5		Óbito relacionado à toxicidade.	

1.4.1. Impacto Econômico da Mucosite Oral

O impacto econômico por paciente com mucosite oral (MO) por consequência do transplante de medula óssea pode variar substancialmente conforme o país, o sistema de saúde e as necessidades específicas requeridos para o tratamento. Esses custos englobam despesas com hospitalização, medicamentos, cuidados de suporte, consultas clínicas e outros serviços necessários para o manejo da condição. A análise econômica desses custos deve considerar alguns fatores como o tempo de hospitalização, a complexidade do tratamento farmacológico, a necessidade de intervenções de suporte nutricional e a frequência das visitas ambulatoriais (42,43).

Embora o custo exato possa variar, o custo incremental da hospitalização relacionada à mucosite oral em receptores de transplante de células-tronco pode exceder US\$ 70.000. Este valor inclui apenas os custos hospitalares e pode ser ainda maior se forem considerados outros custos indiretos e de longo prazo associados ao

tratamento e à recuperação. Inflacionando os custos para a moeda equivalente atual, o custo da MO em pacientes que recebem radioterapia (RT) para a região de cabeça e pescoço é superior a US\$ 8.000, e em receptores de transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) é superior a US\$ 73.000, sendo significativamente superior em pacientes com mucosite oral severa. Como alguns pacientes submetidos à RT na região de cabeça e pescoço podem desenvolver MO crônica, os custos do tratamento a longo prazo para MO podem continuar após o término da terapia do câncer (29,44).

Para pacientes que não são submetidos a TCTH, em comparação, o custo incremental da mucosite de grau 1-2 é de \$2725 e pode exceder \$5000 para mucosite de grau 3-4 (42).

Nos Estados Unidos, MO induzida por radiação pode adicionar entre 1.700,00 e 6.000,00 USD por paciente, dependendo do grau inflamatório da lesão. O tratamento da MO acrescenta um custo econômico estimado de até 17.000,00 USD por paciente tratado para cânceres de cabeça e pescoço (43).

Para uma análise econômica abrangente, é essencial considerar também os custos indiretos, como a perda de produtividade do paciente e custos dos cuidadores, bem como os custos de reabilitação e acompanhamento pós-tratamento. Esses números destacam a carga econômica substancial que a mucosite oral pode representar para os pacientes e os sistemas de saúde, especialmente em contextos de transplante de medula óssea (29) .

1.4.2. Tratamento da Mucosite Oral

Ao longo dos anos, houve diversos investimentos em técnicas de tratamento para a mucosite oral (MO) induzida por radioquimioterapia em pacientes com câncer. Com dados de publicações de ensaios clínicos que abordaram diversas modalidades de tratamento da mucosite oral, várias organizações internacionais como *Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology* (MASCC/ISOO), *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), *European Society of Medical Oncology* (ESMO), *European Oncology Nursing Society* (EONS), publicaram recomendações para seu manejo (37,38,45).

No estudo de revisão publicado 2023 (45), foi destacada uma significativa heterogeneidade nos trabalhos publicados, dificultando a comparação e avaliação da qualidade das evidências. Diferentes protocolos de avaliação foram utilizados, baseados em parâmetros variados, tornando a eficácia das intervenções questionável, necessitando de investigações adicionais. Além disso, a gravidade da mucosite oral e do câncer, resultou na perda de até 50% dos indivíduos durante o acompanhamento, comprometendo a validade dos estudos. Essa heterogeneidade limita a generalização das evidências apresentadas. (45).

Mesmo com tantos investimentos significativos, as opções disponíveis para os pacientes com MO ainda são limitadas, com os tratamentos disponíveis sendo predominantemente paliativos. O manejo dessa condição depende do controle dos sintomas e da prevenção de complicações, incluindo medicamentos antiinflamatórios e antimicrobianos, agentes muco protetores, suporte nutricional, fatores de crescimento e citocinas, crioterapia, medicamentos fitoterápicos e laserterapia de baixa intensidade (46–57).

A diretrizes da MASCC/ISOO sugerem que o uso de laser de baixa intensidade tanto na profilaxia quanto no tratamento é descrito como seguro e capaz de reduzir a dor, a gravidade da lesão e a duração de sintomas (29),(42).

1.5. Laserterapia

A laserterapia é um termo utilizado para definir a terapêutica de laser de diodos superluminosos monocromáticos, com uma potência baixa, essa técnica ajuda no tratamento de lesões de tecidos moles, feridas abertas, dores relacionadas a diversas etiologias e processos inflamatórios, com dosagens baixas. O tratamento com laser de baixa potência leva ao aumento da atividade celular, promove a secreção de fatores de crescimento por macrófagos, agindo na proliferação de queratinócitos e aumentando a população e desgranulação de mastócitos e angiogênese. Esses efeitos contribuem para aceleração do processo de cicatrização de feridas e resulta numa rápida reparação tecidual (58,59).

Utilizar o laser de baixa potência viabiliza a concentração de β -endorfina no líquido cefalorraquidiano, o que aciona a reparação tecidual, propicia a proliferação de

fibroblastos e a produção de fibras colágenas e elásticas, beneficiando a celularidade dos tecidos irradiados (60). Têm a capacidade de modular o metabolismo celular, estimulando a atividade mitocondrial, o que resulta em efeitos, anti-inflamatórios e reparadores da lesão da mucosa. Esses dispositivos induzem uma série de eventos biológicos, abrangendo a multiplicação de células epiteliais e fibroblastos, além de promover a maturação, locomoção e transformação dessas células em miofibroblastos. Tais processos podem exercer um papel crucial na proteção dos tecidos íntimos pela mucosite oral, oferecendo potenciais benefícios terapêuticos nessa condição clínica (61).

O emprego da técnica desencadeia alterações celulares e vasculares que são influenciadas, entre outros fatores, pelo comprimento de onda da luz utilizada. Essas modificações incluem a dinâmica aumentada de colágeno, elastina e proteoglicanos, o estabelecimento de novos vasos sanguíneos (revascularização), contração da ferida, aumento da atividade fagocítica dos macrófagos, projeção da intensidade e ativação dos linfócitos e aumento da força de tensão nos tecidos. Esses efeitos influenciaram significativamente para o processo cicatricial, promovendo a proteção e recuperação dos tecidos protegidos pela mucosite oral (61).

Embora exista publicações referentes aos estudos sobre a prevenção de MO em pacientes oncológicos, ainda há poucas publicações com evidências científicas capazes de afirmar o uso laserterapia em larga escala na atuação clínica. Como não há um protocolo bem estabelecido para cicatrização da Mucosite oral, é necessária a busca de novos agentes farmacológicos capazes de prevenir ou reverter a lesão (47)(62)(63). Uma possibilidade factível é investir no desenvolvimento de medicamentos fitoterápicos.

1.6. Fitoterápicos

O uso de plantas medicinais para a tratamento de doenças e sintomas decorre desde o início da civilização. Através de observações empíricas, identificou-se que alguns grupos de plantas proporcionavam alívio dos sintomas, em contraste com outras que os agravavam, devido à sua alta toxicidade (64,65) Esta prática perdurou através de diferentes períodos históricos e superou diversas barreiras ao longo do

processo evolutivo. Atualmente, a fitoterapia continua sendo utilizada de forma abrangente por grande parte da população mundial como uma fonte eficaz de recursos terapêuticos(65).

O termo fitoterapia significa etimologicamente “terapêutica com plantas”, e se refere à ciência que estuda o uso dos produtos derivados de plantas com o objetivo de prevenir, atenuar ou curar condições patológicas, considerando uma abordagem abrangente. A fitoterapia abrange o uso de plantas medicinais, extratos e o desenvolvimento de medicamentos fitoterápicos (65).

Fitoterápicos industrializados são classificados em duas categorias: Medicamento Fitoterápico (MF) e Produto Tradicional Fitoterápico (PTF), a diferença está na forma da comprovação de sua segurança e eficácia à Anvisa, tendo todos atendendo as mesmas condições de qualidade. Enquanto os MF são autorizados através da comprovação por meio de estudos clínicos que demonstrem sua segurança e eficácia e estudos não clínicos, os PTF são autorizados após a contatação de dados que demonstram sua utilização por um longo tempo pela população por no mínimo 30 anos, e que, durante esse período se mostraram seguros e efetivos para uso proposto (66).

Podem ser encontrados e comercializados em diferentes formas farmacêuticas, como, cápsulas, comprimidos, pomadas ou xaropes, podendo conter a planta seca que é conhecida como droga vegetal ou por produtos extraídos da planta (66).Produtos que contém em sua composição substâncias ativas isoladas, sintéticas ou naturais, não são considerados fitoterápicos, assim como as associações dessas com extratos vegetais (67). É muito comum confundir fitoterapia com outras formas de tratamento como a homeopatia e a aromaterapia que são práticas integrativas e complementares (PICs) (65,66).

No Brasil são disponíveis dois tipos de fitoterápicos: os manipulados, que são aqueles produzidos em farmácias de manipulação autorizadas pelo pela vigilância sanitária às empresas que cumprem as Boas Práticas de Fabricação e Controle (BPFC) para medicamentos ou para drogas vegetais sob notificação, conforme regulamento específico e os industrializados que são aqueles processados por indústrias farmacêuticas, liberados para empreses regularizadas na Anvisa antes de

serem distribuídos. Após a autorização, podem ser comercializados ou fornecidos em farmácias e drogarias (66).

1.7. *Arrabidaea chica* (Humb. & Bonpl.) Verlot. (Sin. *Fridericia chica* L.)

A Relação Nacional de Plantas Medicinais de interesse ao SUS (Rennisus), inclui espécies nativas ou exóticas adaptadas, que são amplamente utilizadas na medicina popular no Brasil e que já apresentam algumas evidências que respaldam sua recomendação para atenção básica à saúde. No entanto, essas plantas ainda necessitam de estudos complementares para confirmar a eficácia e segurança. Entre as espécies listadas, encontra-se a *Arrabidaea chica* (Humb. & Bonpl.) Verlot (68).

A espécie *A. chica* (figura 2) é uma liana ou trepadeira que pertence à família das Bignoniaceae, e contém cerca de 120 gêneros e 8000 espécies, podendo ser encontrada em regiões tropicais e subtropicais tanto no continente americano quanto africano. No Brasil, as espécies da família Bignoniaceae são amplamente distribuídas na região da Amazônia Legal, estendendo-se até a região sul do país. Além disso, podem ser localizadas nos biomas Cerrado e Mata Atlântica (69–71).

É popularmente conhecida como Crajirru, Pariri, Carajuru, Carajiru, cajuru, carajunu, chica, china, cipó-cruz, cipó-pau, coá-piranga, crajiru, pariri, entre outros. Suas folhas são utilizadas entre povos tradicionais como corante para pintura corporal, protetor solar e repelente. Seu uso popular, é para tratar inflamação uterina, hemorroida, hepatite, úlceras e doenças de pele, sendo também indicadas para doenças do sangue como anemia e leucemia (69,72).



Fonte: Grupo de pesquisa

Figura 2: Foto da liana *Arrabidaea chica* Verlot., do acesso 06 cultivada no campo experimental do CPQBA - UNICAMP

Em relação a composição química, a atividade farmacológica da *A. chica* está relacionada com a presença de polifenóis, especialmente flavonoides entre eles destacam-se os derivados da classe das antocianinas que estão presentes de forma abundante, como 3-deoxianthocianinas, que são as substâncias que conferem ao extrato sua cor vermelha. Destaca-se especialmente os compostos principais (figura 3) carajurina (1) e carajurona (2) que foram os primeiros a serem descritos nesta espécie, e em menor extensão, quatro outras substâncias: 3'-hidroxicarajurona (3), 3'-hidroxicarajurina (4), 6,7,3',4'-tetrahidroxi-5-metoxiflavílio (5), e 6,7,4'-trihidroxi-5-metoxiflavílio (6) (73–75).

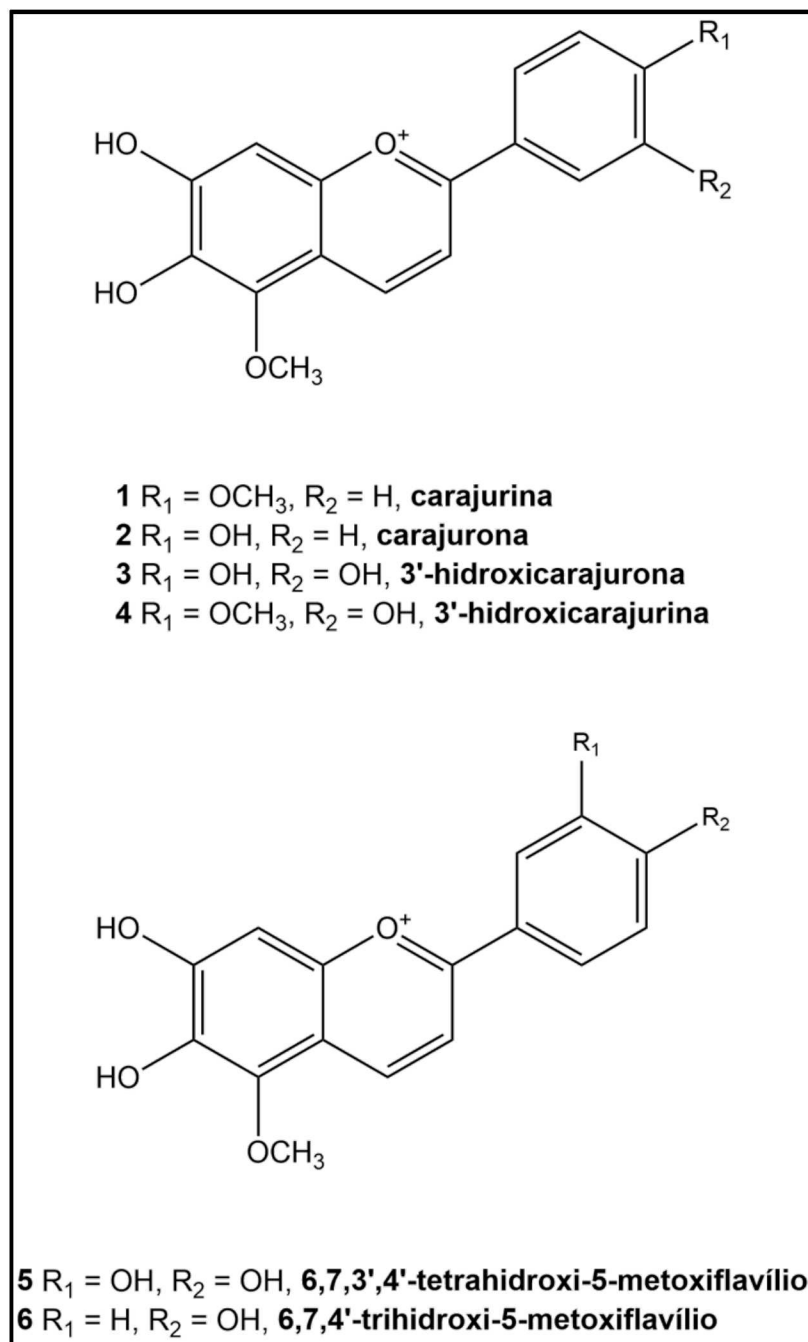


Figura 3: Estrutura molecular dos polifenóis presentes na espécie vegetal *A. chica*

Quanto aos efeitos biológicos e farmacológicos associados aos extratos e frações encontradas das folhas de *A. chica*, foram demonstrados relatos de ação hepatoprotetora, propriedades antimicrobianas, promoção da cicatrização de feridas e tendíneas, atividade anti-inflamatória e ação antioxidante (76–79).

Os estudos de pesquisa e desenvolvimento com a *A. chica* realizados por nosso grupo de pesquisa iniciaram com domesticação da espécie, cultivando nove acessos de diferentes regiões do Brasil aclimatados no campus experimental do CPQBA-UNICAMP ao longo de 3 anos, com o objetivo de selecionar uma variedade que apresentasse um maior teor de carajuína em relação à biomassa (80). Para a padronização dos extratos, as folhas foram submetidas a diferentes processos de secagem. Verificou-se que a exposição prolongada ao sereno e ao sol resultava em folhas mais avermelhadas, enquanto a secagem associada a pulverização de água favorecia a hidrólise dos compostos glicosilados (81). Com a transposição de escala laboratorial para escala semi-piloto ficou determinado que a melhor condição de extração foi através de maceração mecânica, protegido da luz e foi mantendo pH(6,0-6,5) para preservar as características do produto final e obter um extrato padronizados e partir daí foi desenvolvimento das formulas farmaceuticas e os estudos de estabilidade das mesmas demonstrando que tanto as formulações quanto o extrato de *A. chica* não devem ser armazenados em temperaturas elevadas sendo a temperatura de 10°C a temperatura mais adequada para preservar o perfil químico dos mesmos(81).

Estudos *in vitro* utilizando o extrato bruto metanólico de folhas de *A. chica* demonstraram o estímulo do crescimento de fibroblastos, estimulou a síntese de colágeno, além de evidenciar sua capacidade antioxidante (77,82) . Nos estudos *in vivo* conduzidos para avaliar o potencial cicatrizante em diferentes tipos de tecidos, foi demonstrado que o extrato possui atividade antiulcerogênica, através de ensaios de ulcera gástrica induzida por etanol utilizando ratos *Wistar* (77,82,83). Estudos de mecanismo de ação protetora gástrica, conduzidos em modelos experimentais de dosagem de muco e ligadura de piloro em ratos, evidenciaram que o extrato promove a modulação da produção de muco e secreção ácida. A análise dos potenciais mecanismos de ação antissecretora sugerem que o extrato age como antagonista nos receptores de gastrina e de acetilcolina, possivelmente interferindo na via dos segundos mensageiros (82,83).

Nos ensaios de cicatrização de feridas em tegumento dorsal dos ratos, o extrato demonstrou potencial cicatrizante significativo, evidenciado pelo fechamento acelerado e eficiente das lesões, com redução superior a 80% de área reduzida da ferida (82). Micro e nanopartículas de ácido hialurônico contendo o extrato bruto da *A. chica*, beneficiaram a angiogênese e cicatrização, sugerindo que a atividade se deve

à capacidade de estimulação do crescimento celular em fibroblastos e da indução do processo de angiogênese, ambos os eventos ocorrendo na segunda fase de cicatrização ou fase de proliferação (82). O extrato encapsulado de *A. chica* foi testado em modelos *in vivo* e demonstrou ação antiucero gênica e gastroprotetora em lesões induzidas por etanol e indometacina (84).

A diminuição da área ulcerada nos animais diabéticos tratados por via tópica com extrato bruto e extrato microencapsulado, foi comparável àquela observada nos animais do grupo controle positivo do experimento, tratados com alantoína. A compreensão do mecanismo de ação da atividade cicatrizante do extrato bruto de *A. chica*, foi demonstrado pela atividade angiogênica do extrato em teste de indução de angiogênese em membrana corioalantóide e em tegumento do dorso de camundongos através das administrações subcutâneas (85).

Através do teste de toxicidade oral em roedores, com administração de doses repetidas ao longo de 28 dias, foi avaliada a segurança do extrato bruto de *A. chica*, ao longo deste período, não foram apresentadas quaisquer alterações clínicas, achados anatomopatológicos, modificações hematológicas ou alterações bioquímicas que indicassem toxicidade (85). O potencial mutagênico e genotóxico ou a capacidade antígenotóxica do extrato das folhas de *A. chica*, foram avaliados *in vitro* utilizando o teste de *Salmonella* e *in vivo* por meio da análise de micronúcleos na medula óssea de ratos. Esses estudos não demonstraram qualquer potencial mutagênico ou genotóxico. Além disso, observou-se a capacidade do extrato proteger o DNA contra danos oxidativos *in vivo*, sugerindo que essa fração não apresenta riscos genéticos (86).

Quando o extrato foi incorporado em formulações semissólidas e foi avaliado quanto a cicatrização em ensaios experimentais *in vivo*, observou-se uma redução de 70 a 80% da área cutânea ulcerada e o aumento da produção de colágeno após 10 dias de tratamento, o grupo controle, apresentou uma redução de apenas 37% na mesma área durante o mesmo período de tratamento (81,87).

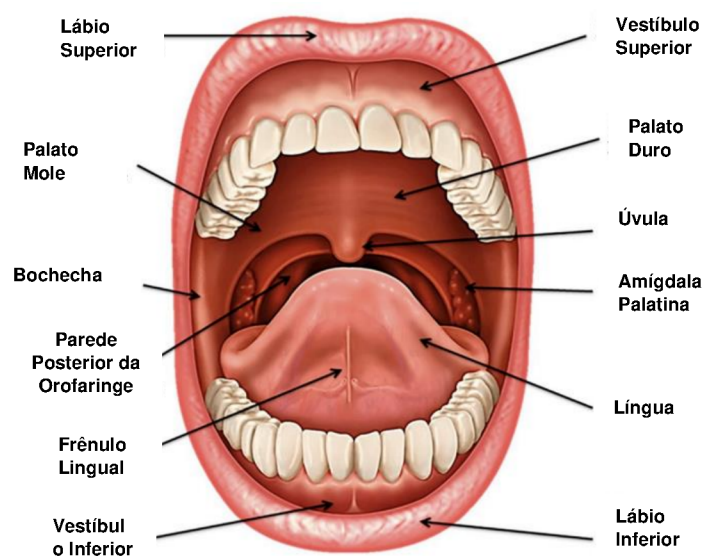
Estudos para avaliar a eficácia de cicatrização de mucosite do trato gastrointestinal e MO provocados pelo 5-fluoracil, demonstraram um aumento da sobrevivência dos animais tratados com o extrato bruto de *A. chica* comparado ao controle negativo, além de diminuir a diarreia e aumentar o consumo de ração (87).

Finalmente o estudo clínico, fase 1, para avaliar a segurança do gel muco adesivo contendo 2,5% do extrato ativo de *A. chica*, observou através de avaliações clínicas semanais, somados a relatos descritos em um diário, que não foi relatado eventos adversos durante seu uso ou após sua aplicação. Esses resultados, em conjunto com vidências da sua capacidade cicatrizante corroboram para definição dos parâmetros de eficácia, segurança e reprodutibilidade (88).

1.8. Cavidade oral

A cavidade oral é uma região complexa que abrange várias estruturas da boca, como por exemplo: lábios, bochechas, assoalho da boca, palatos, língua, gengivas, dentes e glândulas salivares (figura 4)(89). É um dos locais mais utilizados para a administração de medicamentos, uma vez que é a primeira parte do sistema digestivo, e também é um órgão quimiossensível utilizado como um canal respiratório secundário (90).

Sua função não se limita a ser a entrada para o trato gastrointestinal (TG) para a administração oral de medicamentos, mas também constitui uma via de administração significativa por si só. A cavidade oral apresenta uma variedade de superfícies mucosas, cada uma com características distintas que tem importantes implicações para a administração de medicamentos (91).



Adaptado de Macedo A.S. 2020

Figura 4: Anatomia da cavidade Oral

1.8.1. Mucosa oral

A mucosa oral possui uma área total de 170 cm² e, três tipos de mucosa. (I) a mucosa mastigatória queratinizada, que cobre a gengiva e o palato duro; (II) a mucosa especializada, que pode ser encontrada no dorso da língua, caracterizada por epitélio tanto queratinizado quanto não queratinizado; (III) a mucosa de revestimento, que cobre 60% da área da cavidade oral, não queratinizada, altamente vascularizada e pode ser distinguida em sublingual e bucal (89,92).

É dividida anatomicamente em três camadas: células epiteliais, membrana basal e tecido conjuntivo. A camada epitelial é composta por células estratificadas e escamosas, com complexos carboidrato-proteína, que facilitam a adesão celular e grandes junções intracelulares (89,90). Sua camada superficial contém grânulos de revestimento de membrana, organelas de 100 a 300 nm que produzem lipídios e executam um papel primordial na permeabilidade de substâncias e criam uma barreira contra a dispersão de medicamentos. A membrana basal, situada entre o epitélio e o tecido conjuntivo, possui dobras que aumenta sua área de superfície e oferece resistência à permeação e transporte de medicamentos (93)

O tecido conjuntivo sustenta o epitélio sendo constituído pela lâmina própria e pela submucosa. A lâmina própria, composta por uma rede de capilares, não possui densidade suficientes para bloquear permeantes. Após a passagem do medicamento através do epitélio e da membrana basal, ele pode facilmente penetrar nos capilares e ser absorvido na circulação (94).

1.8.1.1. Permeabilidade da mucosa oral

O interesse no uso da cavidade oral como uma via potencial para a administração de medicamentos tem aumentado, apresentando-se como uma alternativa viável às vias parenteral e gastrointestinal mais comuns. Especificamente, a mucosa oral se destaca por oferecer excelente acessibilidade ao medicamento, rápida absorção devido ao fluxo sanguíneo relativamente alto, epitélio robusto, desvio do metabolismo de primeira passagem hepática e menor exposição dos medicamentos ao ambiente gastrointestinal. Além disso, a mucosa oral é de fácil acesso, facilitando a administração(95–97)

A permeabilidade da mucosa oral varia nas diferentes regiões da cavidade oral, sendo influenciada por fatores intrínsecos e ambientais. Fatores intrínsecos incluem propriedades das moléculas, como o tamanho, lipofilicidade e grau de ionização, enquanto fatores ambientais envolvem a saliva, cujo pH varia de (6,2 a 7,2), o fluxo salivar, e os movimentos orais podem afetar a retenção e a absorção de medicamentos. Em geral, a permeabilidade diminui na ordem sublingual, bucal e palatal devido à espessura dos tecidos e ao grau de queratinização (98).

O epitélio escamoso estratificado atua como a principal barreira para a difusão de medicamentos, enquanto as camadas subjacentes, como a membrana basal e o tecido conjuntivo, são relativamente permeáveis. A permeabilidade da mucosa é influenciada pelos grânulos de revestimento de membrana ricos em querato-hialina, presentes em diferentes formas no epitélio queratinizado e não queratinizado. Esses grânulos, organizados em lamelas no epitélio queratinizado e arredondados e no não queratinizado, resultam em maior permeabilidade deste último (96,99).

1.9. Mucoadesão

O grupo predominante de mucoadesivos em sistemas de liberação bucal de medicamentos abrange macromoléculas hidrofílicas com grupos formadores de ligações de hidrogênio, como hidroxila, carboxila e amina. Esses adesivos, chamados de 'úmidos', são ativados pela umidade e aderem a diversas superfícies. Quando a

absorção de água não é restrita, podem formar mucilagem escorregadia. Para formas farmacêuticas secas ou parcialmente hidratadas, dois passos principais são identificados na mucoadesão: a 'fase de contato', que estabelece o contato inicial entre o mucoadesivo e a membrana mucosa, e a 'fase de consolidação', onde interações físico-químicas adicionais fortalecem a adesão, resultando em uma adesão prolongada (99).

A mucoadesão é um processo complexo e diversas teorias foram apresentadas para descrever os mecanismos envolvidos, incluindo a teoria da adsorção, a teoria da molhabilidade, difusão, eletrônica e a teoria da fratura(100).

Teoria da adsorção: ligações químicas primárias e secundárias, covalentes e não covalentes, são formadas no contato inicial entre a mucosa e o polímero mucoadesivo. A teoria da molhabilidade é aplicável principalmente a sistemas mucoadesivos líquidos ou de baixa viscosidade e mede a espalhabilidade do sistema de liberação de medicamentos sobre o substrato biológico (97).

Teoria da difusão: baseia-se no entrelaçamento das cadeias entre glicoproteínas da mucosa e o polímero mucoadesivo, criando uma ligação adesiva semi-permanente(97). A teoria eletrônica descreve que a adesão ocorre por meio da transferência de elétrons entre o muco e o sistema mucoadesivo, originada pelas diferenças em suas estruturas eletrônicas. A transferência de elétrons entre o muco e o mucoadesivo resulta na formação de uma camada dupla de cargas elétricas na interface entre o muco e o mucoadesivo, gerando forças atrativas dentro dessa camada dupla (100).

Teoria da fratura: é uma das teorias mais amplamente utilizada em estudos sobre a medição mecânica da mucoadesão. Ela analisa a força necessária para separar duas superfícies após o estabelecimento da adesão (99,100).

1.10. Processo de cicatrização

A cicatrização de feridas é um processo importante, mas complicado, em humanos e animais, envolvendo uma série de fases sequenciais e sobrepostas, incluindo a fase inflamatória, a fase proliferativa e a fase de remodelamento (Figura 5) (101).

A fase inflamatória é iniciada logo após a lesão, através da liberação de substâncias vasoconstritoras, principalmente tromboxana A2 e prostaglandinas, pelas membranas celulares. O endotélio afetado e as plaquetas ativam a cascata da coagulação. Aqui ocorre um aumento da permeabilidade vascular, que promove a quimiotaxia e a intensa migração de leucócitos, principalmente neutrófilos e macrófagos, para o local do dano tecidual em resposta à liberação de mediadores químicos pró-inflamatórios(102,103).

A fase proliferativa se divide em por quatro etapas principais: epitelização, angiogênese, formação de tecido de granulação e deposição de colágeno. Esta fase se inicia por volta do 4º dia depois da a lesão e prolonga m torno do final da segunda semana. A epitelização surge precocemente, caso a membrana basal esteja integra, as células epiteliais migram em direção superior, e as camadas normais da epiderme são reparadas em três dias. Se a membrana basal for afetada, as células epiteliais das bordas da lesão começam a multiplicar tentando reconstruir a barreira protetora. A fase proliferativa é descrita pela reparação do tecido epitelial, angiogênese e migração de células endoteliais, formação de tecido de granulação e deposição de matriz extracelular, principalmente colágeno produzido por fibroblastos ativados (103).

Na fase de remodelamento, o colágeno inicial depositado (tipo III) é corrompido por collagenases e reabsorvido, ocorrendo a substituição gradual do colágeno tipo III pelo colágeno tipo I até que a proporção encontrada no tecido saudável seja alcançada, possibilitando a reestruturação da matriz extracelular e marcando o sucesso da reparação tecidual (102,103).

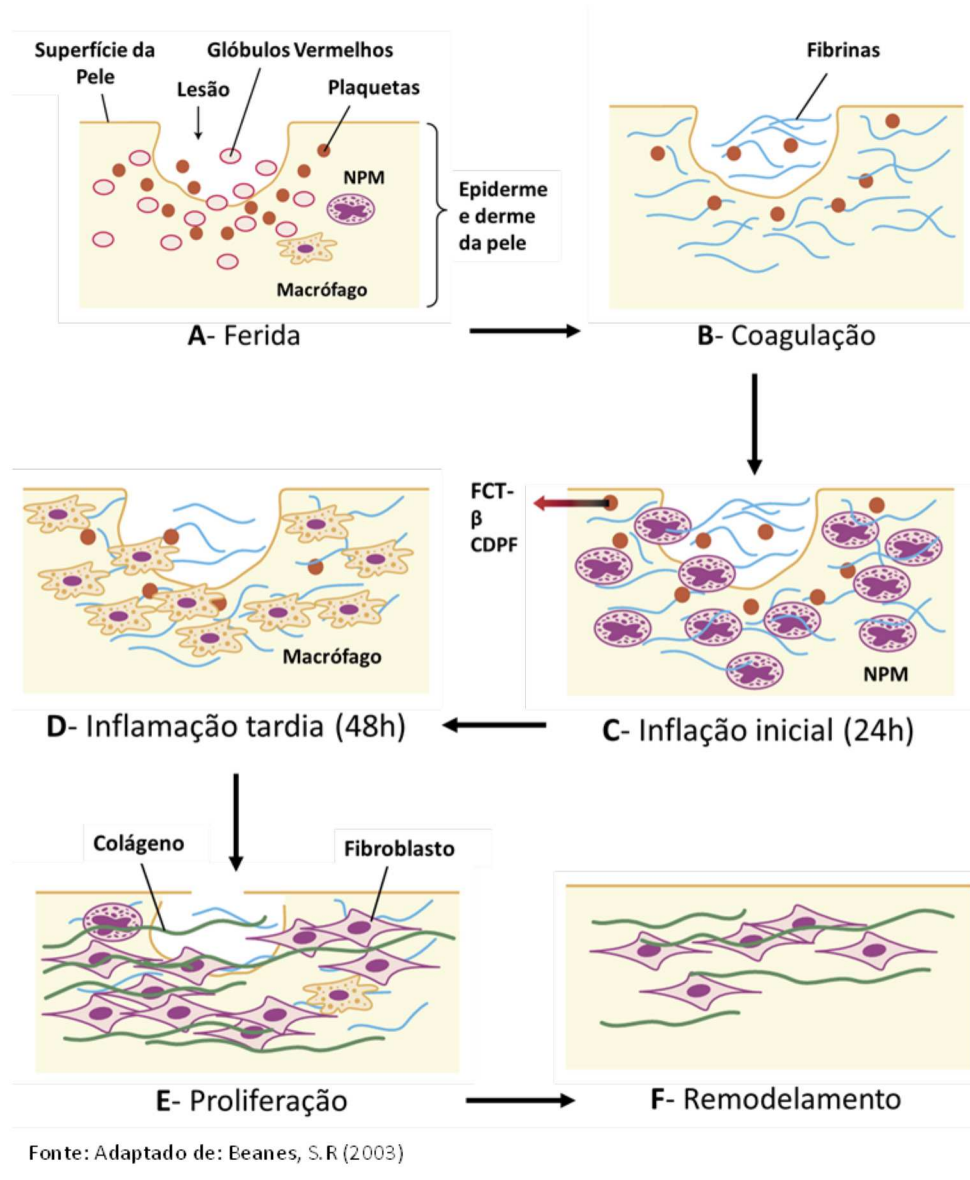


Figura 5: Fases sequenciais da cicatrização de feridas cutâneas.

2. Justificativa

Dada a urgência por alternativas eficazes para tratar a mucosite oral, o gel mucoadesivo de *A. chica* surge como uma proposta promissora devido às suas propriedades cicatrizantes, anti-inflamatórias e antioxidantes. Este estudo fornece dados sobre a eficácia e segurança do gel, podendo assim oferecer uma nova opção terapêutica e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Os resultados poderão levar à sua inclusão nas diretrizes de tratamento para pacientes oncológicos.

3. Objetivo

Avaliar o potencial terapêutico do gel mucoadesivo de *Arrabidaea chica* Verlot contendo 2,5% do extrato padronizado para tratar mucosite oral em pacientes portadores de doenças onco-hematológicas submetidos ao transplante de medula óssea, autólogo e alogênico.

3.1. Objetivos específicos

- Comparar a ação do gel mucoadesivo do extrato de *A. chica* 2,5% com o tratamento padrão de laser de baixa intensidade na cicatrização de mucosite oral.
- Descrever o perfil de reações adversas relacionadas ao uso do gel fitoterápico de *A. chica*.
- Verificar a influência do tratamento com gel fitoterápico na qualidade de vida dos pacientes.

4. Material e Métodos

4.1. Extrato padronizado de *Arrabidaea chica* verlot

As folhas de *Arrabidaea chica* Verlot foram fornecidas pela Divisão de agrotecnologia do CPQBA (Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas) – UNICAMP – Paulínia (SP). A espécie *Arrabidaea chica* Verlot. faz parte da Coleção de Plantas Medicinais e Aromáticas (CPMA) do CPQBA/UNICAMP. Todo material vegetal utilizado possui autorização de acesso ao patrimônio genético pelo Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado (SisGen) para as espécies aqui descritas foi solicitada com cadastro de número A2DDBA.

Os extratos padronizados foram produzidos por processos de extração a frio por maceração dinâmica de acordo com os projetos de pesquisas (81) O controle de qualidade do teor de componentes fenólicos nos extratos padronizados e no produto formulado foi realizado por cromatografia líquida de alta eficiência utilizando um detector UV-vis com arranjo de diodos (CLAE-DAD), sob condições previamente determinadas (81). O extrato final contém 1,4% de carajurina e 1,2% de luteolina p/p.

4.2. Produção do Gel mucoadesivo de *A.chica*

O gel mucoadesivo foi produzido com base nos resultados obtidos no Programa Pesquisa Inovativa em Pequenas Empresas (PIPE- FAPESP) 2021/12768-4 de acordo com a composição e as proporções descritas na tabela 1. Iniciou-se incorporando hidroxietilcelulose (8,5%) em quantidade de água suficiente para completa dissolução à temperatura de 65°C, em seguida foi adicionado uma solução de benzoato de sódio (0,5%) e sorbato de potássio (0,5%), previamente preparada, sob agitação com temperatura controlada até a formação do gel base. Após essa etapa a temperatura foi reduzida à 50°C, onde foi acrescentada solução de xilitol (1,0%) e L-glutamina (2,0%), previamente preparada, com agitação e ajuste de temperatura para aproximadamente 40-45°C. Ao atingir essa temperatura foi acrescentada solução de ácido hialurônico (0,01%) gradualmente até completa homogeneização. Posteriormente ajustou-se a temperatura para cerca de 30-35°C e

finalmente incorporou-se à mistura o extrato de *Arrabidaea chica* (2,5%) e glicerina (15%). A quantidade de água utilizada foi o suficiente para atingir 100%.

Tabela 1: Composição do gel mucodesivo de *A. chica* 2,5%

Ingredientes	Concncetração %
Água	q.s.p 100
Glicerina	15,0
Hidroxietilcelulose	8,5
Benzoato de sódio	0,5
Sorbato de potássio	0,5
Ácido hialurônico	0,01
L-glutamina	2,0
Xilitol	1,0
Extrato de <i>Arrabidaea chica</i>	2,5

A formulação (Figura 2) foi envazada em sachês de alumínio revestidos, contendo 2 g em dose única, e mantida à temperatura entre 0 e 5°C.

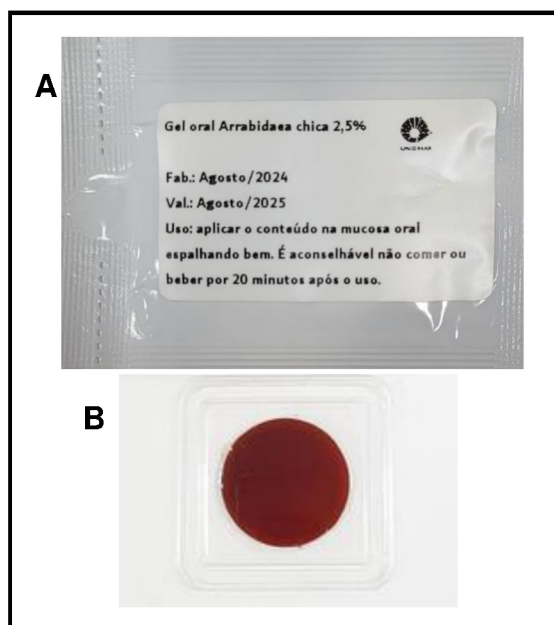


Figura 4: A) Sachê de alumínio revestidos contendo 2 g de gel mucoadesivo de *A.chica* 2,5%; B) gel mucoadesivo do extrato de *A.chica*.

4.2. participantes

4.2.1. Critérios de Inclusão

- Pacientes de ambos os sexos
- Idade acima de 18 anos
- Participantes com diagnóstico prévio de doença onco-hematológica que realizaram transplante de medula óssea.
- Participantes em tratamento na unidade que desenvolveram mucosite oral decorrente do tratamento oncológico.

4.2.2. Critérios de Exclusão

- Participantes com lesões ulcerativas ou infecções na cavidade oral, antes do tratamento quimioterápico.
- Participantes que fazem uso de outra terapia que não seja proposta pelo estudo.

4.3. Equipamentos e recursos

4.3.1. Câmera fotográfica

Foi utilizada a câmera fotográfica do celular para a documentação e monitoramento das lesões de mucosite oral. A câmera permitiu a captura de imagens detalhadas das áreas afetadas, o que facilitou a avaliação visual e o acompanhamento da progressão ou regressão das lesões ao longo do tratamento. As imagens foram fundamentais para classificar e registrar o grau de severidade da mucosite em diferentes momentos do estudo, comparando o tamanho da lesão.

4.3.2. Laser de baixa intensidade

Utilizado no grupo controle para auxiliar na cicatrização das lesões de mucosite oral. O laser de baixa intensidade foi aplicado de acordo com protocolos estabelecidos para promover a cicatrização e avaliar sua eficácia comparativa em relação ao gel de *A. chica*. O laser de baixa intensidade foi empregado tanto para profilaxia quanto para tratamento das lesões de mucosite oral. No contexto da profilaxia, o laser foi aplicado para prevenir o desenvolvimento de mucosite oral, visando reduzir a incidência e a severidade das lesões. Em paralelo, o laser foi utilizado no tratamento de pacientes

quando afetados pela lesão, com o objetivo de acelerar a cicatrização e aliviar os sintomas associados.

O modelo do aparelho utilizado é o *Therapy EC* da maraca DMC ABC equipamentos (figura 5). A laserterapia se inicia no primeiro dia do regime de condicionamento (condicionamento não-mieloablativo (NMA), condicionamento de intensidade reduzida (RIC) ou, condicionamento mieloablativo (MAC)), até a enxertia da medula. O procedimento foi realizado por um enfermeiro da unidade da TMO previamente capacitado.



Figura 5: Aparelho modelo *Therapy EC* da marca DMC ABC Equipamentos utilizado na terapia da mucosite oral

4.3. Desenho do Estudo Clínico

Trata-se de um ensaio clínico multicêntrico, controlado e randomizado, com início em outubro de 2022, de acordo com diagrama 1. O protocolo deste estudo foi registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (www.ensaiosclinicos.gov.br) sob número de registro RBR-5×4397.

Os participantes foram alocados aleatoriamente em dois grupos: (1) Grupo Intervenção (GI), que recebeu o gel de *A. chica*, (2) Grupo Controle (GC), que recebeu

o tratamento padrão laser de baixa intensidade. A randomização garantiu a distribuição imparcial dos participantes entre os grupos, reduzindo vieses e possibilitando uma avaliação objetiva comparativa dos efeitos do gel em relação ao tratamento padrão.

4.3.1. Local do Estudo

O estudo é realizado no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC/ UNICAMP) e na Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM). Os dados apresentados neste estudo foram adquiridos no HC/ UNICAMP, um hospital terciário, universitário e de grande porte, localizado na cidade de Campinas, no interior do estado de São Paulo. O contato com os pacientes foi realizado na enfermaria de transplante de medula óssea do Hospital de Clínicas de Campinas.

4.3.2. Aspectos éticos

Este estudo e seu respectivo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo 9.1) foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisas da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) (CAAE: 55933516.3.0000.5404) (Anexo 9.2). Todos os participantes assinaram o TCLE antes de iniciar no estudo.

4.4. Intervenções

4.4.1. Administração do gel mucoadesivo

O grupo intervenção (GI) recebeu sachês individuais de gel *A. chica* 2,5% contendo 2g do produto. Os participantes foram orientados a aplica-lo em cada ponto da lesão 3 vezes ao dia após as principais refeições (café da manhã, almoço e jantar) e após a higiene oral. Além disso, os participantes também foram orientados a não ingerir água e alimentos por um período de 20 minutos após a aplicação do gel,

para garantir a aderência do produto. A primeira manipulação foi realizada com supervisão do pesquisador para esclarecer os pontos de aplicação e forma de uso.

4.4.2. Laser de baixa intensidade na prevenção e tratamento da mucosite oral

O protocolo de uso do laser de baixa intensidade foi desenvolvido especificamente para prevenir e tratar MO dos pacientes da enfermaria de Transplante de Medula Óssea (TMO) e enfermaria de hematologia do hospital de clínicas da Unicamp conforme segue:

Na fase profilática os parâmetros utilizados foram nos seguintes intervalos: comprimento de onda vermelho 660 nm; fluência de 2 J/cm²; potência de 10–60 mW e energia total de 2 J por ponto durante 20 segundos.

Na fase terapêutica os parâmetros utilizados foram nos intervalos de: comprimento de onda vermelho 660 nm; fluência de 2 J/cm²; potência de 10–60 mW e energia total de 2 J por ponto durante 20 segundos concomitante ao comprimento de onda infravermelho 808 nm.

4.5. Randomização

A sequência de randomização foi gerada pelo site www.randomization.com e, o mecanismo de ocultação da alocação foi realizado por meio de envelopes opacos. A lista foi mantida em posse de um pesquisador independente, sem qualquer relação com o processo de recrutamento de participantes.

Pela natureza das intervenções, não foi possível o cegamento dos participantes e pesquisadores envolvidos na assistência, somente dos analistas de dados.

4.6. Tamanho da amostra

O tamanho da amostra foi determinado considerando um intervalo de confiança (IC) de 5% (α 0,05), poder de estudo de 80% (β 0,20) com duração média da mucosite oral de 5.5 dias. Os valores de referência para os cálculos foram retirados de um teste piloto realizado em apenas um dos centros. Isso resultou em 63 indivíduos em cada

grupo, onde adicionou-se 20% para compensar eventuais perdas que levaram ao número de 76 participantes a serem incluídos por grupo, distribuídos proporcionalmente em cada centro. No estudo realizado no HC/ UNICAMP ficou definido um total de 27 indivíduos por grupo e o estudo realizado no HEMOAN, 49 participantes por grupo.

4.7. Recrutamento dos Participantes

Foram recrutados pacientes com doença onco-hematológica submetidos ao transplante de medula óssea, autólogo e alogênico, que desenvolveram mucosite oral (MO) mesmo após o segmento terapêutico de rotina da instituição, utilizando laser de baixa intensidade como protocolo de tratamento profilático. A randomização aconteceu quando os pacientes apresentaram a lesão a partir do grau I e, o diagnóstico da MO foi realizado pelas equipes médica e enfermagem responsáveis pelo ambulatório.

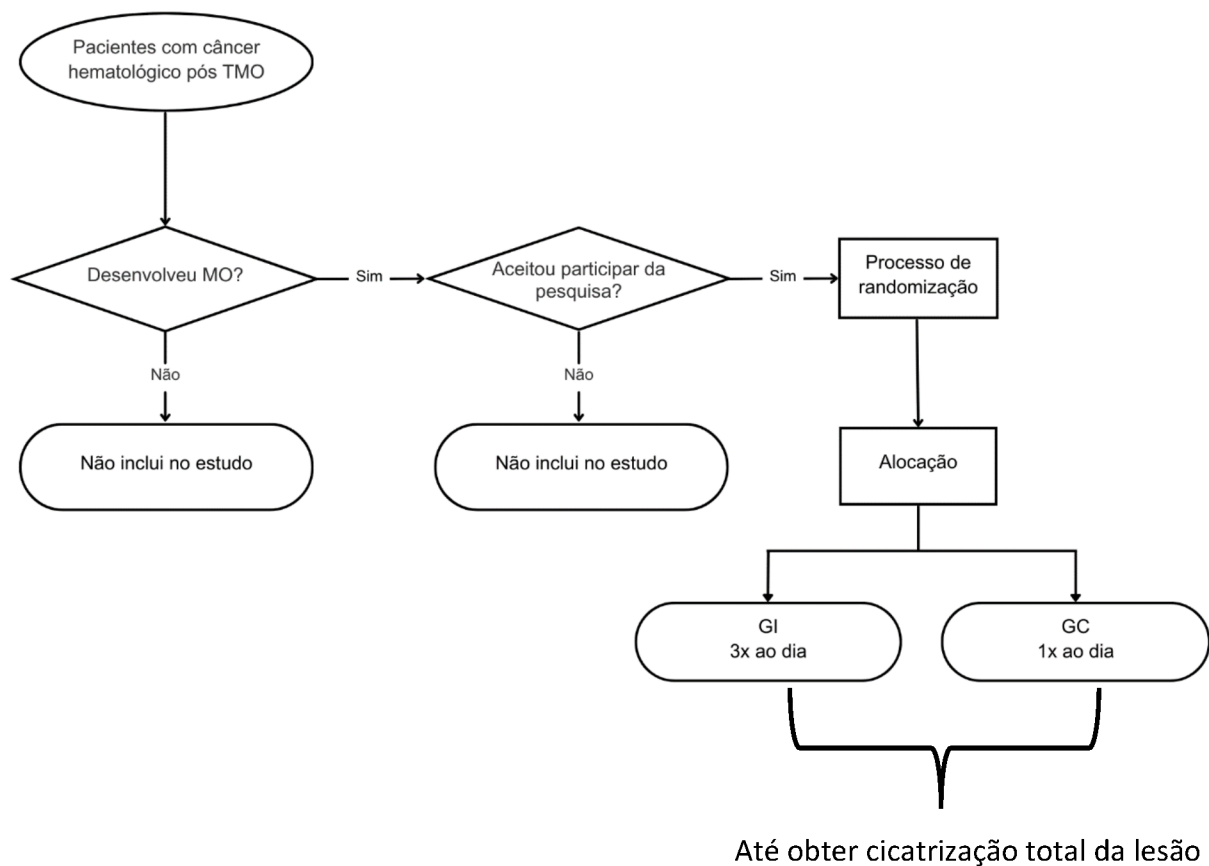
Os pacientes elegíveis de acordo com os critérios de inclusão foram convidados a participar do estudo. O pesquisador responsável pelo recrutamento, seguimento e monitoramento do estudo apresentou os objetivos da pesquisa através da leitura do TCLE e todos os procedimentos foram realizados após a assinatura do mesmo.

Em seguida foi realizada a randomização dos participantes para determinar o grupo de estudo em que participariam (GI ou GT) e, foi preenchida a ficha de inclusão do participante (anexo 9.3) junto com o questionário de qualidade de vida relacionada a saúde, avaliado pelo questionário *European Quality of Life 5-Dimensions* (EQ-5D), que mede a auto percepção de saúde dos indivíduos e é formado por duas partes: na primeira encontra-se um sistema descritivo que é composto por 5 dimensões: mobilidade, cuidados pessoais, atividades habituais, dor/mal estar, ansiedade/depressão, cada uma com 3 níveis de gravidade, gerando 243 estados de saúde, enquanto na segunda parte, está a escala visual analógica (EVA), que fornece um valor do estado de saúde geral do avaliado e varia de 0 a 100, onde o 0 representa o pior estado de saúde imaginável e 100 o melhor estado de saúde que se possa imaginar (104) (anexo 9.4). Esse questionário foi aplicado no início e na conclusão do tratamento.

Aplicou-se também uma avaliação da intensidade de dor, utilizando a escala visual analógica (EVA), que consiste de uma linha de 10 cm, sem demarcações, contendo os números 0 (zero) a 10 (dez), respectivamente nas extremidades esquerda e direita, onde os pacientes são instruídos a marcar com um traço vertical, sua sensibilidade dolorosa, sabendo que 0 significa nenhuma dor e 10 uma dor extrema. A distância medida entre o ponto 0 e a demarcação feita pelo voluntário será a intensidade da dor expressa em valor numérico (anexo 9.5). A EVA pode ser considerada como método fidedigno e sensível na avaliação de dor crônica e também é aplicada no início e na conclusão do tratamento (105,106).

Diagrama 1: Fluxo do recrutamento e inserção dos participantes no estudo.

(TMO= transplante de medula óssea; MO= mucosite oral; GI= grupo intervenção; GC= grupo controle; TCLE= termo de consentimento livre e esclarecido; EQ-5D= *European Quality of Life 5-Dimensions*; EVA= Escala Visual Analógica)



4.8. Desfecho do Estudo

Desfecho primário:

- Avaliado pela duração média de mucosite em dias, considerado desde o início do tratamento da lesão até a cicatrização total, medido pela média e desvio padrão (DP) de cada grupo.

Desfecho secundário:

- Avaliação da intensidade de dor, utilizando a escala visual analógica (EVA).
- Avaliação da qualidade de vida relacionada a saúde pelo questionário *European Quality of Life 5-Dimensions* (EQ-5D).

4.8.1 Métodos estatísticos

Para descrever o perfil da amostra segundo as variáveis em estudo foram feitas tabelas de frequência das variáveis categóricas com valores de frequência absoluta (n) e percentual (%) e medidas descritivas (média, desvio padrão, mínimo, mediana e máximo) das variáveis numéricas. A comparação entre grupos foi feita com teste de Mann-Whitney para variáveis quantitativas e teste qui-quadrado ou exato de Fisher para variáveis categóricas. A análise temporal foi realizada com análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas. A identificação de fatores associados ao número de dias de cicatrização foi realizada com regressão de Poisson simples e múltipla com uso de critério de seleção stepwise. O nível de significância adotado para o estudo foi de 5%. A análise dos dados foi cega para os grupos aos quais os pacientes pertencem, para garantir a isonomia das análises.

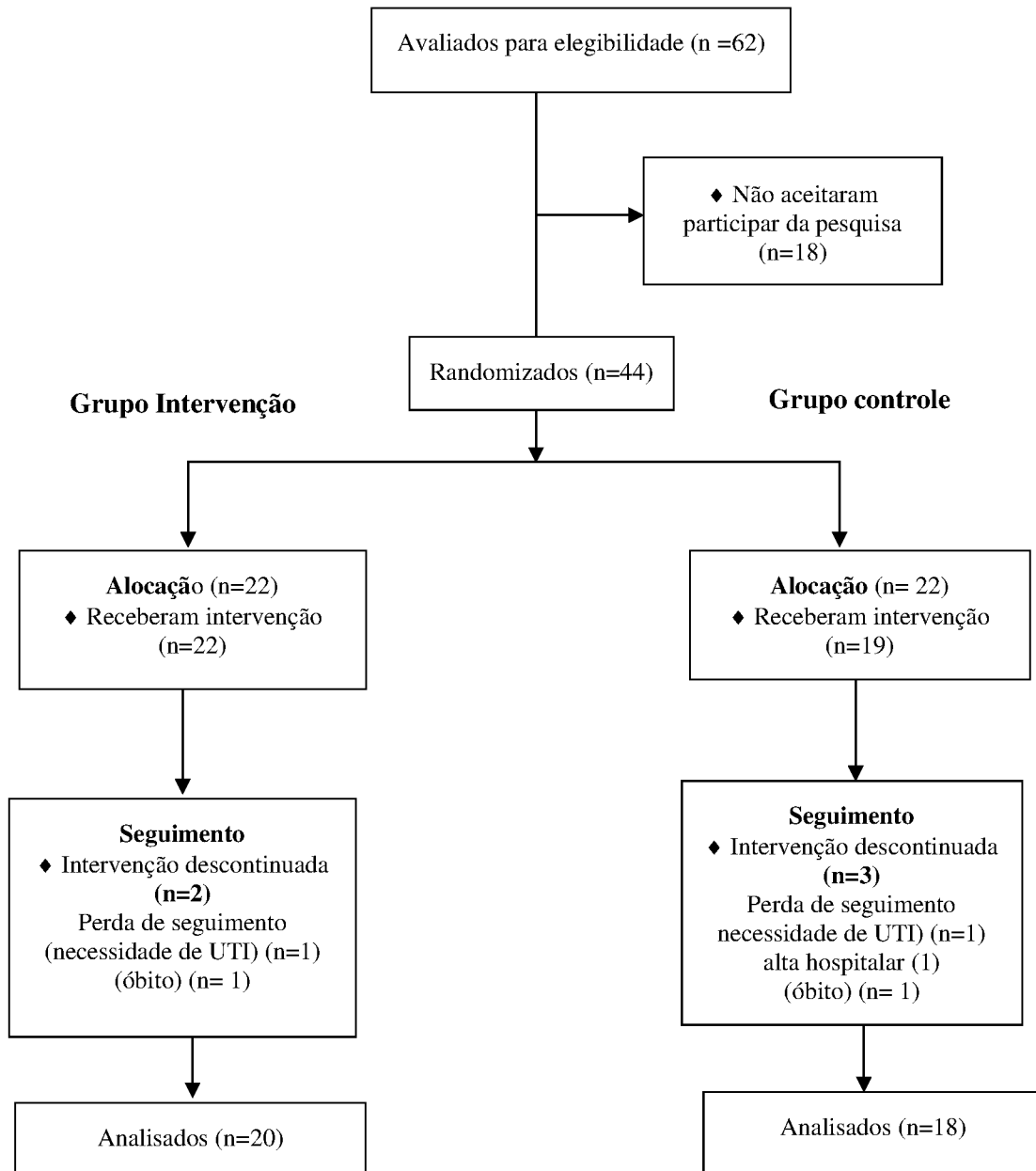
5. Resultados

5.1. População

No período compreendido entre outubro de 2022 e novembro de 2024, um total de 140 pacientes foram admitidos na unidade de transplante de medula óssea (TMO) do hospital de clínicas da UNICAMP para serem submetidos ao TMO, desses, 23 não foram submetidos ao procedimento por apresentarem intercorrências, resultando em 117 enxertos. Todos esses pacientes fizeram uso da terapia com laser de baixa intensidade como protocolo de profilaxia da mucosite oral (MO) após a realização do transplante. Porém, 62 (52%) desenvolveram MO e atenderam aos critérios de elegibilidade propostos para esse estudo. Todos foram convidados a participar, e 44 (70%) consentiram, a partir do consentimento foi realizado a randomização dos participantes, onde, 22 foram alocados no grupo intervenção (GI), que utilizou o gel mucoadesivo de *A. chica* como tratamento da MO e 22 foram alocados no grupo controle (GC), que fez uso da terapia com laser de baixa intensidade tratamento da lesão (fluxograma 1).

Durante o desenvolvimento do estudo, um participante alocado no GI foi descontinuado porque apresentou infecção secundária decorrente do tratamento oncológico, necessitando de intervenções na unidade de terapia intensiva (UTI) antes de concluir o protocolo de tratamento da MO e perdemos o segmento de um devido ao óbito no mesmo dia da randomização, permanecendo um total de 20 participantes neste grupo. No GC, três participantes não finalizaram a intervenção, um desenvolveu infecção secundária havendo necessidade de transferência para UTI, um foi a óbito e o outro recebeu alta hospitalar antes de finalizar o tratamento da MO, finalizando o protocolo com 18 participantes (fluxograma 1).

Fluxograma 1: Diagrama de fluxo dos recrutamentos, randomização e inclusão dos participantes



5.2. Características demográficas, clínicas

Ao avaliarmos as características demográficas e clínicas dos dois grupos, observamos que, no GI, a média de idade foi de 49.2 ± 15.1 anos, com predominância de 11(61.1%) do sexo masculino e 7(38,9%) do sexo feminino. No GC, a média de idade foi de $45,5 \pm 14,9$ anos, com 10(62,5%) participantes do sexo masculino e 6(37,5%) do sexo feminino (gráfico 1).

Quanto as doenças onco-hematológicas, observamos que no GI estiveram presentes os diagnósticos de Leucemia linfóide aguda (LLA) 3 (15%); Leucemia mieloide crônica (LMC) 1 (5%); Linfoma não Hodgkin (LNH) 4(20 %); Mieloma displásico (MD) 1(5%); Mieloma múltiplo (MM) 11 (55%) (gráfico 2). Desse total, 13(65%) realizaram transplante autólogo e 7(35%) foram submetidos ao enxerto alogênico (Gráfico 3). No GC os tipos de doença onco-hematológicas presentes foram, LLA 2(11,1%); Leucemia mieloide aguda (LMA) 5(27,7%); Linfoma de Hodgkin (LH) 2(11,1); MM 9(50) (Gráfico 2). Desses, 11(56.3%) foram transplantes autólogo e 7(43.8%) foram alogênico (Gráfico 3).

Gráfico 1: Características Demográficas e Clínicas dos Grupos de Intervenção (GI) e Controle (GC).

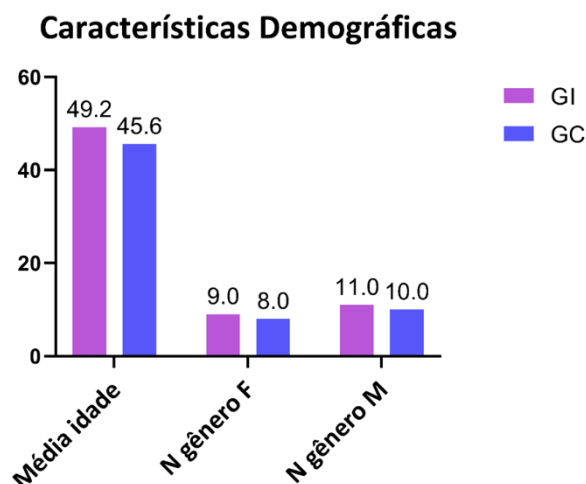


Gráfico 2: Doenças onco-hematológicas presentes nos Grupos de Intervenção (GI) e Controle (GC). Leucemia linfóide aguda (LLA); Leucemia mieloide aguda (LMA); Leucemia mieloide crônica (LMC); Linfoma não Hodgkin (LNH); Linfoma de Hodgkin (LH); Mieloma displásico (MD); Mieloma múltiplo (MM).

Diagnóstico de Câncer Hematológico x Grupo

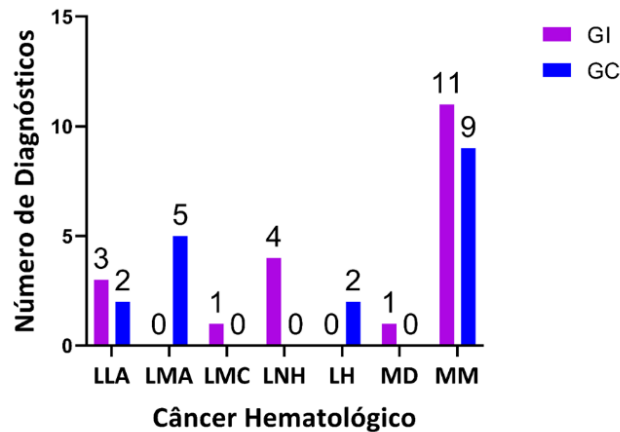
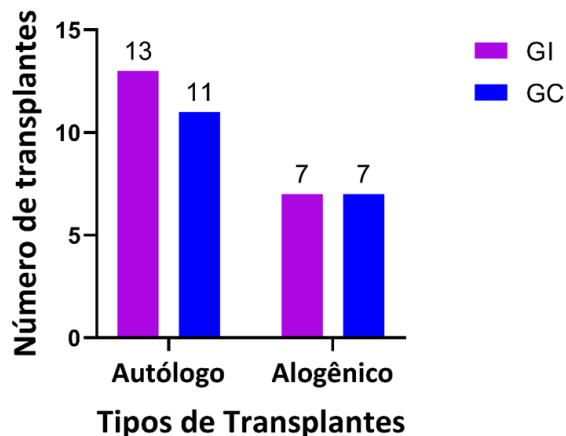


Gráfico 3: Tipos de transplantes presentes nos Grupos de Intervenção (GI) e Controle (GC).

Relação de Transplantes x Grupo



A média em dias para o surgimento da mucosite oral após o transplante foi semelhante entre os grupos GI apresentou $7,8 \pm 4,2$ dias e GC $7,9 \pm 4,3$ dias (Gráfico 4). O grau de mucosite apresentado variou de 1 a 4 em ambos os grupos. No GI, 2(10%) participantes apresentaram grau 1, 4(20%) apresentaram grau 2, 8(40%) apresentaram grau 3 e 6(30%) apresentaram grau 4. No GC, 8(44,4%) participantes apresentaram grau 1, 4(22,2%) apresentaram grau 2, 5(27,7%) apresentaram grau 3 e 1(5,5%) apresentaram grau 4 (gráfico 5). A duração do tempo de hospitalização não

apresentou diferença estatística entre os grupos: GI 34.2 ± 12.3 e GC 31.9 ± 10.9 dias; $p = 0.5047$.

Gráfico 4: Média em dias para o surgimento da mucosite oral após o transplante nos Grupos de Intervenção (GI) e Controle (GC).

Diagnóstico MO após o Transplante

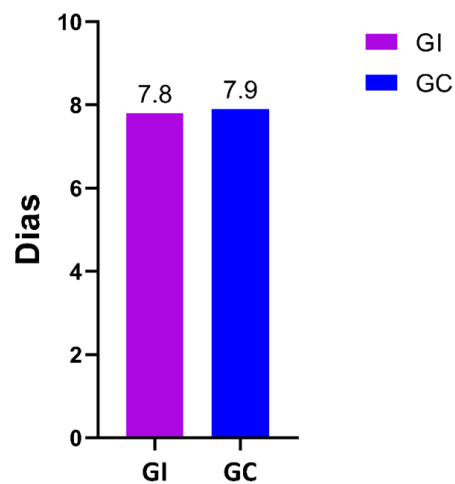
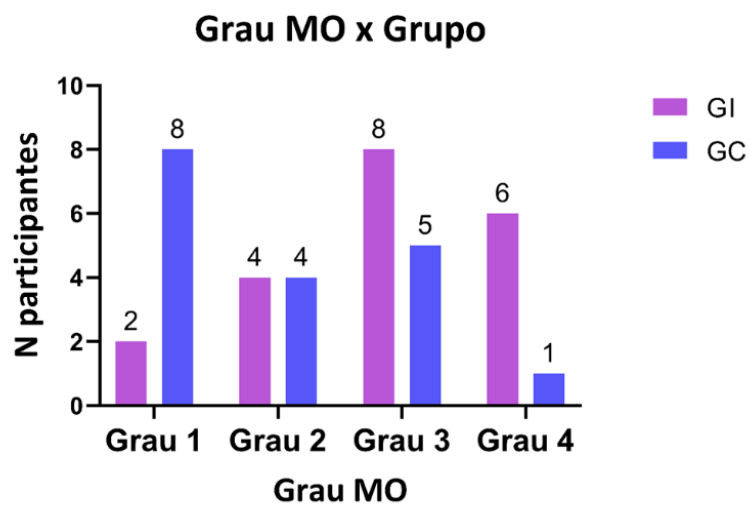


Gráfico 5: Grau de Mucosite Oral apresentado nos Grupos de Intervenção (GI) e Controle (GC)



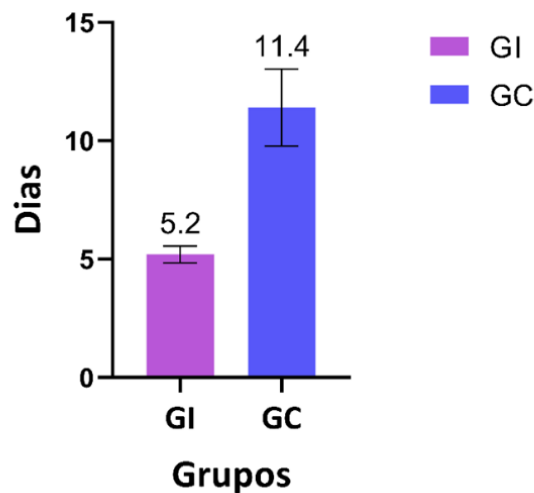
5.2. Desfechos

5.2.1. Desfecho primário

Na avaliação da duração média $\pm$ DP para a cicatrização completa da MO, observamos que no GI o tempo de cicatrização foi de $5,2 \pm 1,5$ dias, variando com mediana (mínimo e máximo) 5.0 (2 – 7) dias. Já no GC, a cicatrização ocorreu em $11,4 \pm 6,5$ dias, variando com mediana (mínimo e máximo) de 11.0 (5 – 33) dias e valor de $p < .0001$ (Gráficos 6 e 7) (figuras 6 e 7).

Gáfico 6: Média de dias para obter cicatrização total nos Grupos de Intervenção (GI) e Controle (GC).

Média Dias de Cicatrização x Grupo



Gáfico 7: Tempo mínimo e máximo para obter cicatrização total nos Grupos de Intervenção (GI) e Controle (GC).

Tempo min e máx de cicatrização x grupo

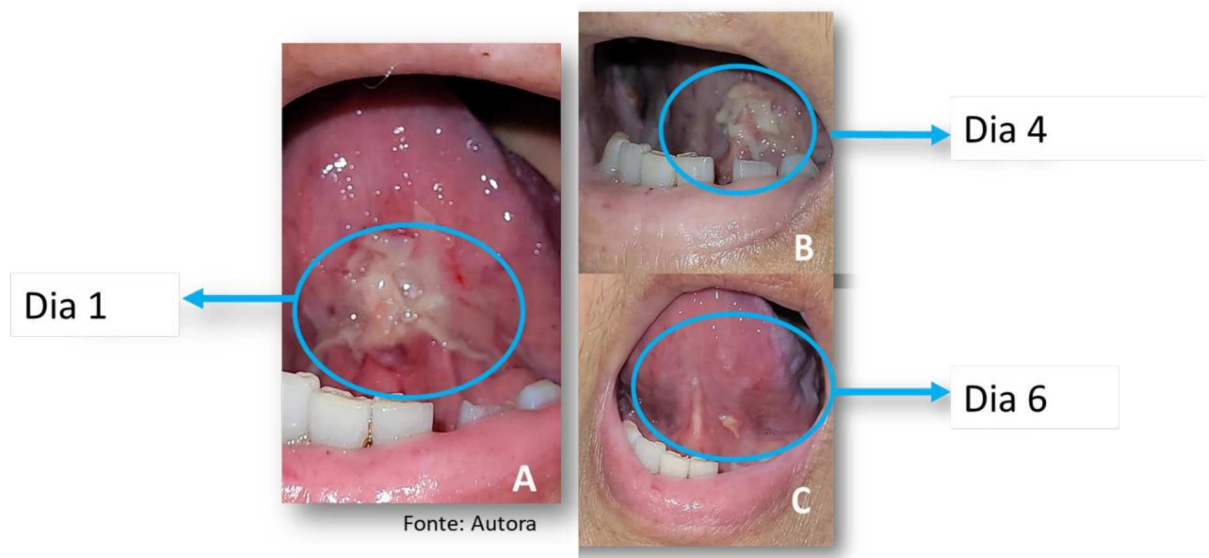
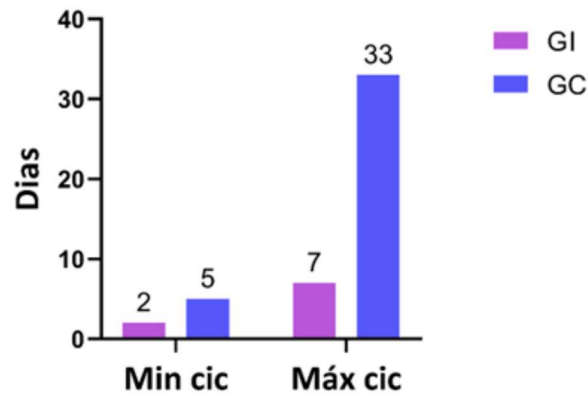


Figura 6: Fotografia das lesões de mucosite oral pós transplante de medula óssea em participantes da pesquisa randomizado pra o Grupo Intervenção A: dia 1 da randomização; B: quatro dias após iniciar o tratamento da MO utilizando o gel mucoadesivo de *A. chica*; C: seis dias após iniciar o tratamento da MO utilizando o gel mucoadesivo de *A. chica*, obtendo a cicatrização total da lesão.

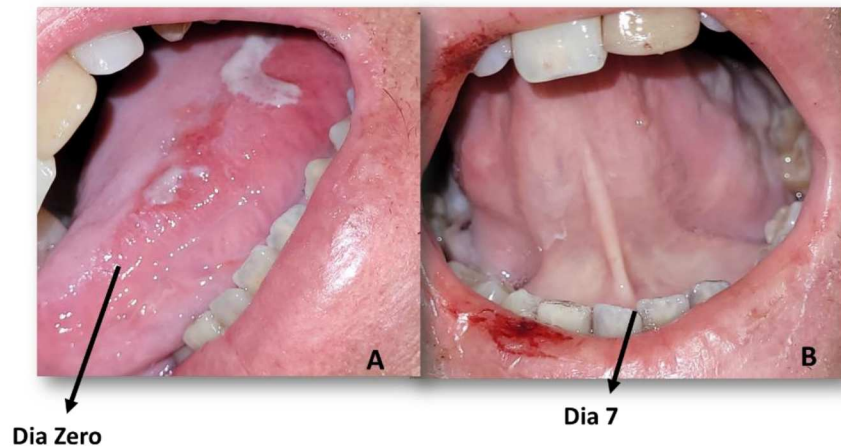


Figura 7: Fotografia das lesões de mucosite oral pós transplante de medula óssea em participantes da pesquisa randomizado pra o Grupo Intervenção A: dia 1 da randomização; B: sete dias após iniciar o tratamento da MO utilizando o gel mucoadesivo de *A. chica*, obtendo a cicatrização total da lesão.

5.2.2. Desfecho secundário

Na avaliação da intensidade de dor associada á MO, utilizando a EVA, a média inicial de score dor relatada no GI foi de 6.1 ± 2.8 , e no final do estudo, esse valor reduziu para $0,1 \pm 0,32$. No GC, o relato de dor inicial foi de $4,3 \pm 2,7$, reduzindo para $0,0 \pm 0,0$ no final do estudo (Gráfico 8).

Quanto a qualidade de vida relacionada a saúde avaliada pelo questionário *European Quality of Life 5-Dimensions* (EQ-5D). no início do estudo o GI apresentou um score de 0.8 ± 0.2 e o GC apresentou score de 0.7 ± 0.3 . Na conclusão do estudo o score final do GI foi de 0.9 ± 0.1 e GC foi de 1.0 ± 0.1 . Ao avaliarmos a percepção do estado geral de saúde dos participantes do GI no início do estudo observamos uma média de 68.5 ± 17.2 e GC 68.8 ± 20.0 . No final do estudo GI apresentou um escore de 86.3 ± 16.5 e GC 88.8 ± 12.0 (tabela 4).

Gáfigo8: Score de dor associado a Mucosite Oral avaliado pela escala visual analógica (EVA) no inicio e fim do estudo.

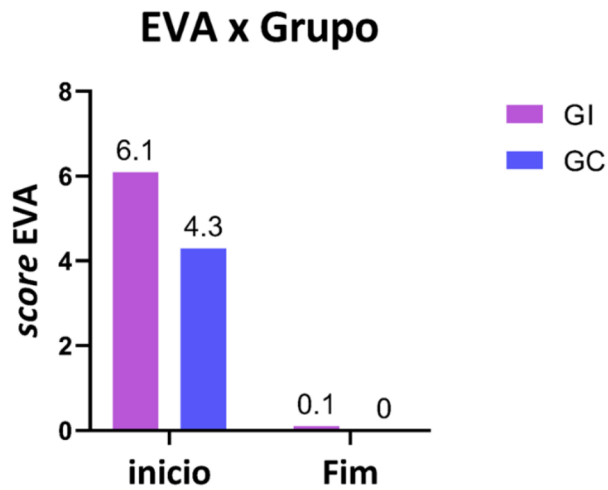
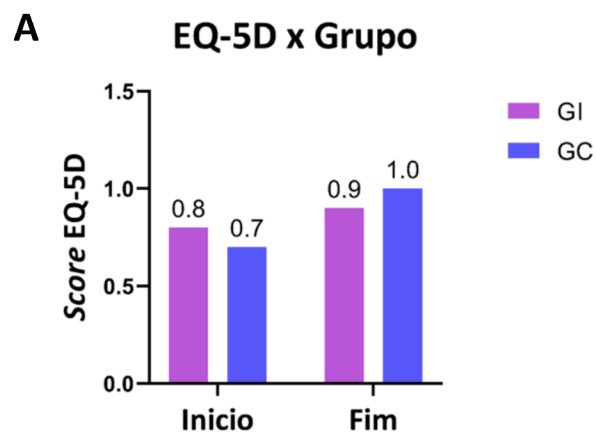
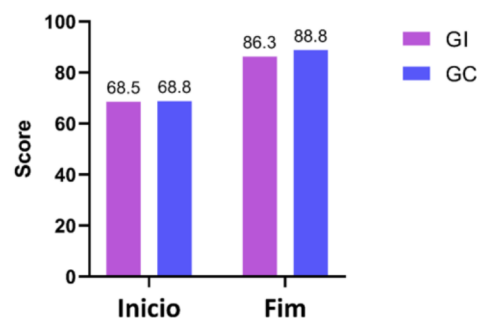


Gráfico 9: A:Score da qualidade de vida relacionada a saúde; B: percepção do estado de saúde geral avaliada pelo questionário *European Quality of Life 5-Dimensions* (EQ-5D) no inicio e fim do estudo.



B Percepção do Estado de Saúde Geral x Grupo



6. Discussão

Ao avaliarmos as características demográficas e clínicas dos dois grupos, observamos um equilíbrio entre eles, essa similaridade sugere que a comparação dos resultados é válida, minimizando a possibilidade de viés relacionado a idade sexo. Esse parâmetro está de acordo com dados encontrados literatura científica, que indicam que uma distribuição equilibrada de sexo é essencial para a validade dos resultados em estudos clínicos (107,108).

De acordo com a última publicação do INCA (4), não há uma estimativa precisa da incidência de mielomas no Brasil para o triênio de 2023 a 2025, uma vez que esses tipos de câncer são considerados menos frequentes. No entanto, o GI apresenta o mieloma múltiplo como o diagnóstico mais prevalente, representando 50% dos casos. A alta prevalência observada pelo GI levanta questões importantes sobre a subnotificação e a ausência de estimativas precisas, podendo impactar negativamente as políticas de saúde pública e a alocação de recursos para pesquisa e tratamento. Já o GC apresenta uma prevalência de leucemia mieloide aguda (31.3%), o que está em consonância com as estimativas do INCA, que prevê esse tipo de câncer como a décima posição do tipo mais frequente no Brasil (4).

Neste estudo observamos que, apesar dos participantes terem sido submetidos a profilaxia com laser de baixa intensidade, 50% deles desenvolveram MO entre grau 1 e grau 4 conforme a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS). Esses dados corroboram a literatura, indicando que a incidência de MO pode variar entre 30% a 75% dos casos, dependendo das circunstâncias específicas do transplante e da característica dos pacientes estudados (30,109,110). A elevada taxa de incidência observada no estudo ressalta a necessidade de pesquisas contínuas para identificar métodos eficazes de profilaxia e tratamento da mucosite oral, uma vez que os resultados sugerem que o uso do laser pode não ser tão eficaz na prevenção e na redução da gravidade da condição.

Quanto ao tipo de enxerto, o que mais predominou em ambos grupos GI e GC foi autólogo com 61.1% e 56.3% dos casos respectivamente. Entretanto, esses dados contrastam com as observações de Wysocka-Slowik (111), que identificou uma maior incidência MO em pacientes submetidos a TMO alogênico.

Em relação ao período de desenvolvimento da MO após o transplante, não houve diferença estatística entre os grupos, ocorrendo no GI em média de $7,8 \pm 4,2$ dias no GC e $7,9 \pm 4,3$ após infusão da medula. Embora o tratamento profilático tenha sido administrado a todos os participantes deste estudo, o tempo de aparecimento das lesões corroboram a literatura, que indica os primeiros sinais de mucosite oral em pacientes sem tratamento prévio entre a primeira e a segunda semana após infusão da medula (111,112). Esses achados reforçam a ideia de que o uso do laser pode não ser tão eficaz na prevenção da mucosite oral.

O grau de mucosite oral mais prevalente no grupo GI foi o grau 3, com 44,4% da população, seguido pelos graus 2 e 4, ambos com 22,2%. Esses dados corroboram com estudo de 2021 que avaliou a gravidade da mucosite oral de acordo com a classificação da OMS em pacientes em tratamento onco-hematológico, constatando uma frequência significativa de casos graves (graus 2 a 4) entre a primeira e a segunda semana pós-transplante de medula óssea (TMO) na população analisada (111)). No GC, 50% participantes apresentaram grau 1 de MO, seguidos por 31% que apresentaram grau 2. Esses achados ressaltam a necessidade de uma abordagem individualizada para o manejo da mucosite oral, levando em conta não apenas os métodos de profilaxia, mas também a avaliação contínua da eficácia das intervenções e do suporte clínico prestado. A compreensão das razões por trás das diferenças nos graus de mucosite entre os grupos pode resultar em estratégias de tratamento mais eficazes e melhorar a qualidade de vida dos pacientes em tratamento oncológico.

Quanto à dor associada à MO, a média inicial de dor relatada no GI foi de 6.1 ± 2.8 , e no final do estudo, esse valor reduziu para $0,1 \pm 0,2$. No GC, a dor inicial foi de $4,3 \pm 2,7$, reduzindo para $0,0 \pm 0,0$ ao final do estudo. De acordo com os relatos o GI teve uma percepção de dor maior que o GC no início do estudo, porém os dois grupos finalizaram o protocolo sem relatar dor. Os resultados deste estudo indicam que o tratamento profilático não minimizou a gravidade da lesão, porém parece ter minimizado a intensidade de dor de acordo com relatos de autopercepção dos participantes. Corroborando as diretrizes da MASCC/ISOO o uso de laser de baixa intensidade tanto na profilaxia quanto no tratamento foi capaz de reduzir a dor. Porém não observamos a diminuição da gravidade das lesões conforme relatado por Lalla et.al (42).

Os resultados indicam que o tempo de cicatrização no grupo GI mesmo com lesões mais graves é significativamente maior que o GC, sendo 2.2 vezes mais rápido, sugerindo que a utilização do gel exerce uma influência considerável na aceleração do processo de cicatrização da mucosite oral. Essa melhoria não apenas impacta positivamente a qualidade de vida dos pacientes, mas também possui implicações econômicas relevantes e potencialmente evita a interrupção do tratamento oncológico devido a complicações relacionadas à mucosite oral.

Além disso, autores sugerem que, devido às características da cavidade oral, é fundamental desenvolver novas estratégias para superar a administração tópica, recomendando o investir em formas farmacêuticas mucoadesivas (113,114). Isso se deve ao fato de a cavidade oral ser um sistema complexo, dividido em duas camadas funcionais - o epitélio e o tecido subjacente - que possuem características anatomicamente distintas, afetando tanto a permeabilidade aos medicamentos quanto a capacidade de manter a formulação por um período prolongado (115). Nesse contexto, a formulação do gel mucoadesivo de *A. chica*, além de evidenciar suas propriedades cicatrizantes em um curto período de tempo, oferece a vantagem de adesão eficaz à mucosa oral, proporcionando um meio de administração conveniente e eficiente. Além disso, a via oral oferece a vantagem de não sofrer metabolismo de primeira passagem, aumentando a disponibilidade do medicamento, apresentando ação rápida, redução dos efeitos colaterais, facilidade de uso e alta adesão por parte dos pacientes (116).

Em relação à segurança, não foram notificadas quaisquer reações adversas associadas ao uso do gel mucoadesivo pelos participantes da pesquisa. Essa ausência de efeitos colaterais observada no presente estudo corrobora as investigações anteriores que demonstraram que os extratos de *A. chica* não ocasionaram alterações clínicas significativas (82,83). Esses resultados reforçam a viabilidade do gel mucoadesivo como uma opção segura para o manejo da mucosite oral.

A mucosite oral apresenta grande complexidade tanto no desconforto causado pela dor, piorando a qualidade de vida, como no processo de tratamento oncológico, enfatizando-se a necessidade de abordagens personalizadas e baseadas em evidências. Apesar dos avanços, desafios como a falta de tratamentos universalmente

eficazes e questões econômicas persistem, ressaltando a necessidade contínua de pesquisa e colaboração interdisciplinar (117).

A utilização do laser de baixa intensidade requer investimentos em equipamentos especializados, capacitação adequada dos profissionais e um ambiente apropriado para a realização do procedimento. Além disso, surgem desafios relacionados à precisão no posicionamento do dispositivo, uma vez que a energia deve ser direcionada de forma exata à área afetada da mucosa oral. Esse processo torna-se especialmente complicado em pacientes que enfrentam dificuldades para manter a boca imóvel devido à gravidade das lesões, o que pode comprometer a eficácia do tratamento.

Em contrapartida, o gel mucoadesivo representa uma inovação significativa, pois sua formulação permite a cobertura precisa e uniforme de toda a área afetada na cavidade oral e esofágica, assegurando uma maior aderência ao tecido e uma eficácia aprimorada no tratamento. Além disso, a possibilidade de realizar o tratamento em domicílio proporciona conveniência e conforto aos usuários, potencializando a adesão ao regime terapêutico. O gel mucoadesivo não apenas promove a melhoria do quadro clínico desses indivíduos, mas também oferece uma alternativa economicamente acessível, beneficiando tanto a comunidade quanto o sistema único de saúde.

Além dos resultados demonstrados neste estudo, dois participantes relataram uma melhora na mucosite anal durante o uso do gel mucoadesivo, evidenciando não apenas a eficácia do tratamento na MO, mas também um impacto positivo na qualidade de vida geral desses indivíduos. Essa observação destaca a versatilidade e os benefícios adicionais do gel mucoadesivo no manejo de condições relacionadas à cicatrização.

A análise dos scores baseline do questionário European Quality of Life 5-Dimensions (EQ-5D) revela que, embora o grupo controle (GC) apresente uma média de $0,7 \pm 0,3$, ligeiramente inferior à média do grupo experimental (GI) de $0,8 \pm 0,2$, o p-valor de 0,9165 indica que essa diferença não é estatisticamente significativa. Isso sugere que as diferenças iniciais na qualidade de vida percebida entre os grupos são mínimas e podem não ter relevância clínica. Ao avaliarmos os scores finais, observamos que o GC alcançou uma média de 1,0, enquanto o GI apresentou uma média de 0,9. Essa mudança nos scores finais, com o GC alcançando um valor

máximo, pode indicar uma melhora significativa na qualidade de vida dos participantes deste grupo ao longo do estudo. Contudo, essa observação deve ser interpretada com cautela, considerando que a comparação com o GI não demonstra uma diferença estatisticamente significativa. Além disso, esses dados refletem a percepção de saúde dos pacientes no momento da avaliação, destacando a subjetividade das respostas e a importância de considerar o contexto individual de cada participante ao interpretar os resultados.

Nenhum dos participantes relatou efeitos colaterais clinicamente evidentes, houve apenas menções a gosto que lembra ervas, mas, todos garantiram não sentir desconforto com essa característica.

Este estudo apresenta algumas limitações quanto ao tamanho da amostra que é limitado e pode restringir a generalização dos achados, assim, é necessário a continuidade para contemplar um número maior de participantes para corroborar e validar os resultados obtidos.

7. Conclusão

Concluimos que o estudo evidenciou que o grupo tratado gel mucoadesivo de *A. chica* apresentou a cicatrização da mucosite oral em um tempo significativamente menor do que o laser de baixa intensidade mesmo apresentando lesões mais graves, alcançando a cicatrização completa 2.2 vezes mais rápido. Essa descoberta ressalta o potencial do gel como uma alternativa eficaz e rápida no tratamento da mucosite oral.

O uso do laser de baixa intensidade requer um investimento em infraestrutura e recursos, enquanto o gel mucoadesivo se apresenta como uma solução mais acessível e prática, facilitando a adesão ao tratamento. Essa comparação ressalta o potencial do gel mucoadesivo como uma alternativa viável e eficiente no manejo da mucosite oral.

Identificamos que o laser enfrenta desafios relacionados à sua aplicação precisa, enquanto o gel mucoadesivo se destaca como uma alternativa viável, por capacidade de cobrir uniformemente as áreas lesionadas e proporcionar uma aderência superior ao tecido, facilitando o tratamento e potencializando os resultados terapêuticos. Essa característica posiciona o gel mucoadesivo como uma opção promissora e eficaz no manejo da mucosite oral.

A ausência de relatos de eventos adversos neste estudo fortalece a hipótese de que o gel mucoadesivo de *A. chica* é uma alternativa segura para o tratamento da mucosite oral. No entanto, são necessários mais estudos com um número maior de participantes e em diferentes condições clínicas para validar a segurança a longo prazo. Essa necessidade de investigação adicional destaca o potencial do gel, mas também a importância de confirmar sua eficácia em uma gama mais ampla de contextos.

Os resultados deste estudo são promissores e abrem novas perspectivas para intervenções inovadoras na cicatrização da mucosite oral. Essa descoberta representa um avanço significativo na busca por tratamentos eficazes, oferecendo uma alternativa valiosa para pacientes que enfrentam essa condição debilitante.

8. Referencias

1. World Health Organization. Cancer [Internet]. [cited 2024 Jun 12]. Available from: https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May 4;71(3):209–49.
3. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021 Aug 15;149(4):778–89.
4. INCA. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil/ Instituto Nacional de Câncer. [Internet]. 2022. Rio de Janeiro: INCA; 2022. 162 p. Available from: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2023.pdf>
5. INCA. Leucemia [Internet]. [cited 2024 Jun 10]. Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/leucemia>
6. dos Santos M.M.F, de Jesus G.P, Ferreira L.P FRF. LEUCEMIA MIELOIDE, AGUDA E CRÔNICA: DIAGNÓSTICOS E POSSÍVEIS TRATAMENTOS. *Revista Saúde em Foco*. 2019;279–94.
7. Leucemias - Abrale [Internet]. [cited 2024 Jun 13]. Available from: <https://abrale.org.br/doencas/leucemia/>
8. INCA. Linfoma de Hodgkin | INCA - Instituto Nacional de Câncer [Internet]. 2022 [cited 2023 Jul 17]. Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/linfoma-de-hodgkin>
9. Monteiro TAF, Arnaud MVC, Monteiro JLF, Costa MRM da, Vasconcelos PF da C. Linfoma de Hodgkin: aspectos epidemiológicos e subtipos diagnosticados em um hospital de referência no Estado do Pará, Brasil. *Rev Panamazonica Saude*. 2016 Mar;7(1):27–31.
10. Mani H, Jaffe E. Hodgkin lymphoma: an update on its biology with new insights into classification. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009;9(3):206–16.
11. NMC da S. Linfoma de Hodgkin. Diagnóstico e terapêuticas atuais. 2020.
12. Punnett A, Tsang RW, Hodgson DC. Hodgkin lymphoma across the age spectrum: epidemiology, therapy, and late effects. *Semin Radiat Oncol*. 2010 Jan;20(1):30–44.
13. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müller SP, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol*. 2014 Sep 20;32(27):3048–58.
14. Bowzyk Al-Naeeb A, Ajithkumar T, Behan S, Hodson DJ. Non-Hodgkin lymphoma. *BMJ*. 2018 Aug 22;k3204.
15. Epeldegui M, Magpantay L, Guo Y, Halec G, Cumberland WG, Yen PK, et al. A prospective study of serum microbial translocation biomarkers and risk of AIDS-related non-Hodgkin lymphoma. *AIDS*. 2018 Apr 4;32(7):945.

16. Hu L, Luo D, Zhou T, Tao Y, Feng J, Mei S. The association between non-Hodgkin lymphoma and organophosphate pesticides exposure: A meta-analysis. *Environmental Pollution*. 2017 Dec 1;231:319–28.
17. Thompson CA, Ghesquieres H, Maurer MJ, Cerhan JR, Biron P, Ansell SM, et al. Utility of routine post-therapy surveillance imaging in diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2014 Nov 1;32(31):3506–12.
18. Huntington SF, Svoboda J, Doshi JA. Cost-effectiveness analysis of routine surveillance imaging of patients with diffuse large B-cell lymphoma in first remission. *J Clin Oncol*. 2015 May 1;33(13):1467–74.
19. Ansell SM. Non-Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2015 Aug;90(8):1152–63.
20. Thompson CA, Ghesquieres H, Maurer MJ, Cerhan JR, Biron P, Ansell SM, et al. Utility of routine post-therapy surveillance imaging in diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2024 Jun 11];32(31):3506–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25267745/>
21. Guedes A, Becker RG, Teixeira LEM. Mieloma Múltiplo (Parte 1) – Atualização Sobre Epidemiologia, Critérios Diagnósticos, Tratamento Sistêmico e Prognóstico. *Rev Bras Ortop* (Sao Paulo). 2023 Jun 29;58(03):361–7.
22. INCA. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil/ Instituto Nacional de Câncer. 2022. Rio de Janeiro: INCA; 2022. 162 p.
23. Transplante de medula óssea.
24. INCA. Tópicos em transplante de células-tronco hematopoéticas. INCA; 2012. 191 p.
25. INCA. Transplante de medula ossea [Internet]. 2023 [cited 2023 Jul 18]. Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tratamento/transplante-de-medula-ossea>
26. INCA. Transplante de medula ossea [Internet]. 2023 [cited 2023 Jul 17]. Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tratamento/transplante-de-medula-ossea>
27. Magedanz L, Leal JV de O, Santos BL dos, Brito ES de, Saavedra PAE, Soares LS da S, et al. Transplante de células-tronco hematopoiéticas: iniquidades na distribuição em território brasileiro, 2001 a 2020. *Cien Saude Colet*. 2022 Aug;27(8):3239–47.
28. INCA. Transplante de medula óssea.
29. Elad S, Yarom N, Zadik Y, Kuten-Shorrer M, Sonis ST. The broadening scope of oral mucositis and oral ulcerative mucosal toxicities of anticancer therapies. *CA Cancer J Clin*. 2022 Jan;72(1):57–77.
30. Cidon EU. Chemotherapy induced oral mucositis: prevention is possible. *Chin Clin Oncol* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2023 Jul 17];7(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29156889/>
31. Chaveli-López B, Bagán-Sebastián J V. Chemotherapy-Induced Oral Mucositis Treatment Treatment of oral mucositis due to chemotherapy. *J Clin Exp Dent*. 2016;8(2):201–10.

32. Bellm LA, Epstein JB, Rose-Ped A, Martin P, Fuchs HJ. Patient reports of complications of bone marrow transplantation. *Supportive Care in Cancer*. 2000 Jan;8(1):33–9.
33. Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity.
34. de Lima VHS, de Oliveira-Neto OB, da Hora Sales PH, da Silva Torres T, de Lima FJC. Effectiveness of low-level laser therapy for oral mucositis prevention in patients undergoing chemoradiotherapy for the treatment of head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2023 Jul 17];102. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32062592/>
35. Gondim FML, Souza BES de. The use of laser therapy in the prevention and treatment of oral mucositis: a literature review. 2021;
36. Nonzee NJ, Dandade NA, Markossian T, Agulnik M, Argiris A, Patel JD, et al. Evaluating the supportive care costs of severe radiochemotherapy-induced mucositis and pharyngitis. *Cancer*. 2008 Sep 15;113(6):1446–52.
37. Peterson DE, Bensadoun RJ, Roila F. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 2010 May;21:v261–5.
38. Lalla R V., Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer* [Internet]. 2014 May 15 [cited 2022 Jan 23];120(10):1453–61. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.28592>
39. Kwon Y. Mechanism-based management for mucositis: option for treating side effects without compromising the efficacy of cancer therapy. *Onco Targets Ther* [Internet]. 2016 Apr 5 [cited 2023 Jul 17];9:2007–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27103826/>
40. Chen JW, Chen C, Su YJ, Yan L, Wang SP, Guo SZ. An alternative model of vascularized bone marrow transplant: partial femur transplantation. *Ann Plast Surg* [Internet]. 2014 [cited 2023 Jul 16];73(6):710–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24830660/>
41. Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer*. 2004 Apr;4(4):277–84.
42. Elad S, Cheng KKF, Lalla R V., Yarom N, Hong C, Logan RM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2020 Oct 28;126(19):4423–31.
43. Maria OM, Eliopoulos N, Muanza T. Radiation-Induced Oral Mucositis. Vol. 7, *Frontiers in Oncology*. Frontiers Media S.A.; 2017.
44. Elting LS, Chang YC. Costs of Oral Complications of Cancer Therapies: Estimates and a Blueprint for Future Study. Vol. 2019, *Journal of the National Cancer Institute - Monographs*. Oxford University Press; 2019.
45. Colella G, Boschetti CE, Vitagliano R, Colella C, Jiao L, King-Smith N, et al. Interventions for the Prevention of Oral Mucositis in Patients Receiving Cancer Treatment: Evidence from Randomised Controlled Trials. *Current Oncology*. 2023 Jan 10;30(1):967–80.
46. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in

- 185 Countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2021 May 4;71(3):209–49. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21660>
47. Bjordal JM, Bensadoun RJ, Tuner J, Frigo L, Gjerde K, Lopes-Martins RA. A systematic review with meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) in cancer therapy-induced oral mucositis. *Supportive Care in Cancer*. 2011 Aug;19(8):1069–77.
 48. Daugėlaitė G, Užkuraitytė K, Jagelavičienė E, Filipauskas A. Prevention and Treatment of Chemotherapy and Radiotherapy Induced Oral Mucositis. *Medicina (Kaunas)* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2023 Jul 17];55(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30678228/>
 49. Chitapanarux I, Tungkasamit T, Petsuksiri J, Kannarunimit D, Katanyoo K, Chakkabat C, et al. Randomized control trial of benzydamine HCl versus sodium bicarbonate for prophylaxis of concurrent chemoradiation-induced oral mucositis. *Supportive Care in Cancer*. 2018 Mar 23;26(3):879–86.
 50. Sorensen JB, Skovsgaard T, Bork E, Damstrup L, Ingeberg S. Double-blind, placebo-controlled, randomized study of chlorhexidine prophylaxis for 5-fluorouracil-based chemotherapy-induced oral mucositis with nonblinded randomized comparison to oral cooling (cryotherapy) in gastrointestinal malignancies. *Cancer*. 2008 Apr 19;112(7):1600–6.
 51. Kia SJ, Basirat M, Saedi HS, Arab SA. Effects of nanomicelle curcumin capsules on prevention and treatment of oral mucositis in patients under chemotherapy with or without head and neck radiotherapy: a randomized clinical trial. *BMC Complement Med Ther*. 2021 Dec 14;21(1):232.
 52. Babaee N, Moslemi D, Khalilpour M, Vejdani F, Moghadamnia Y, Bijani A, et al. Antioxidant capacity of calendula officinalis flowers extract and prevention of radiation induced oropharyngeal mucositis in patients with head and neck cancers: a randomized controlled clinical study. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2013 Dec 7;21(1):18.
 53. Alkhoul M, Laflouf M, Alhaddad M. Efficacy of Aloe-Vera Use for Prevention of Chemotherapy-Induced Oral Mucositis in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Compr Child Adolesc Nurs*. 2021 Jan 2;44(1):49–62.
 54. Karagözoğlu Ş, Filiz Ulusoy M. Chemotherapy: the effect of oral cryotherapy on the development of mucositis. *J Clin Nurs*. 2005 Jul 31;14(6):754–65.
 55. Hosseinjani H, Hadjibabae M, Gholami K, Javadi M, Radfar M, Jahangard-Rafsanjani Z, et al. The efficacy of erythropoietin mouthwash in prevention of oral mucositis in patients undergoing autologous hematopoietic SCT: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hematol Oncol*. 2017 Mar 27;35(1):106–12.
 56. Chaitanya B, Pai KM, Yathiraj PH, Fernandes D, Chhaparwal Y. Rebamipide gargle in preventive management of chemo-radiotherapy induced oral mucositis. *Oral Oncol*. 2017 Sep;72:179–82.
 57. Vadhan-Raj S. Single-Dose Palifermin Prevents Severe Oral Mucositis During Multicycle Chemotherapy in Patients With Cancer. *Ann Intern Med*. 2010 Sep 21;153(6):358.
 58. Antunes HS, Herchenhorn D, Small IA, Araújo CMM, Viégas CMP, Cabral E, et al. Phase III trial of low-level laser therapy to prevent oral mucositis in head and neck cancer patients treated with concurrent chemoradiation. *Radiotherapy and Oncology*. 2013 Nov;109(2):297–302.

59. Araújo B, Barros J, Junior H, ... VGR, 2018 U. O impacto da laserterapia na mucosite oral. revista.uninga.br BA Araújo, JN Barros, HCF Junior, VD Gottardo, S Salmeron, JR Mariano Revista Uningá, 2018 • revista.uninga.br [Internet]. 2018 [cited 2023 Jul 17]; Available from: <https://revista.uninga.br/uninga/article/view/2611>
60. Araújo B, Barros J, Junior H, ... VGR, 2018 U. O impacto da laserterapia na mucosite oral. revista.uninga.br BA Araújo, JN Barros, HCF Junior, VD Gottardo, S Salmeron, JR Mariano Revista Uningá, 2018 • revista.uninga.br. 2018;
61. REOLON LZ, RIGO L, CONTO F de, CÉ LC. Impacto da laserterapia na qualidade de vida de pacientes oncológicos portadores de mucosite oral. Rev Odontol UNESP. 2017 Jan 9;46(1):19–27.
62. Bjordal JM, Bensadoun RJ, Tunè J, Frigo L, Gjerde K, Lopes-Martins RA. A systematic review with meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) in cancer therapy-induced oral mucositis. Supportive Care in Cancer. 2011 Aug 10;19(8):1069–77.
63. Bensadoun RJ. Photobiomodulation or low-level laser therapy in the management of cancer therapy-induced mucositis, dermatitis and lymphedema. Curr Opin Oncol. 2018 Jul 1;30(4):226–32.
64. Adami MJ, José B, Bueno C, Bertolaccini Martínez B. MANUAL DE PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICOS UTILIZADOS NA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS. 2016.
65. Taxonômicos A. Fitoterapia Racional.
66. Cardoso F. ORIENTAÇÕES SOBRE O USO DE FITOTERÁPICOS E PLANTAS MEDICINAIS Agência Nacional de Vigilância Sanitária-Anvisa.
67. Ministério da Saúde Agência Nacional de Vigilância Sanitária.
68. Brasil. Brasil, 2009 Relação Nacional de Plantas Medicinais... - Google Acadêmico [Internet]. 2009 [cited 2022 Jan 23]. Available from: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/RENISUS.pdf>
69. Lorenzi H, Matos FJ de A, Cavalleiro A de S, Brochini VFG, Souza VC. Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas. Jardim Botânico Plantarum; 2021.
70. Mendonça Pauletti Vanderlan da Silva Bolzani P, Claudia Marx Young M. CONSTITUINTES QUÍMICOS DE Arrabidaea samydoidea (BIGNONIACEAE) [Internet]. Vol. 26, Quim. Nova. 2003. Available from: <http://www.inform.umd.edu/PBIO>,
71. Takemura OS, Tosa H!, M1guel OG, Moreirat EA, Nozawa~ Y. A FLAVONE FROM LEAVES OF ARRABIDAEA CHICA f. CUPREA. Vol. 38, Phytochemistry. 1995.
72. Scogin R. Anthocyanins of the Bignoniaceae. Vol. 8, Biochemical Systematics and Ecology.
73. Zorn B, Garcí AJ, Pin~eres -Pin~eres, Castro V, Murillo R, Mora G, et al. 3-Desoxyanthocyanidins from Arrabidaea chica [Internet]. Available from: www.elsevier.com/locate/phytochem
74. Devia B, Llabres G, Wouters J, Dupont L, Escribano-Bailon MT, De Pascual-Teresa S, et al. New 3-deoxyanthocyanidins from leaves of Arrabidaea chica. Phytochemical Analysis. 2002;13(2):114–20.

75. Batalha AD de SJ, Souza DC de M, Ubiera RD, Chaves FCM, Monteiro WM, da Silva FMA, et al. Therapeutic Potential of Leaves from *Fridericia chica* (Bonpl.) L. G. Lohmann: Botanical Aspects, Phytochemical and Biological, Anti-Inflammatory, Antioxidant and Healing Action. Vol. 12, Biomolecules. MDPI; 2022.
76. Höfling JF, Anibal PC, Obando-Pereda GA, Peixoto IAT, Furletti VF, Foglio MA, et al. Antimicrobial potential of some plant extracts against *Candida* species. *Brazilian Journal of Biology* [Internet]. 2010 Nov;70(4):1065–8. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-69842010000500022&lng=en&tIng=en
77. Jorge MP. Atividade cicatrizante do extrato bruto de *Arrabidaea*... - Google Acadêmico [Internet]. 2008 [cited 2022 Jan 23]. Available from: https://scholar.google.com.br/scholar?hl=pt-BR&as_sdt=0%2C5&q=Atividade+cicatrizante+do+extrato+bruto+de+Arrabidaea+chica+Verlot+%&btnG=
78. Aro AA, Simões GF, Esquisatto MAM, Foglio MA, Carvalho JE, Oliveira ALR, et al. *Arrabidaea chica* extract improves gait recovery and changes collagen content during healing of the Achilles tendon. *Injury*. 2013 Jul 1;44(7):884–92.
79. Santos V dos, Longo T, ... AGJ of T, 2013 undefined. Evaluation of the Mutagenicity and Genotoxicity of *Arrabidaea chica* Verlot (Bignoneaceae), an Amazon Plant with Medicinal Properties. *Taylor & Francis* [Internet]. 2013 Mar 1 [cited 2022 Jan 23];76(6):381–90. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15287394.2012.761947?casa_token=dd4ohq9yT1sAAAAA:78F1K14F3NbF65wtRdbdY3OA2OIH7bfDz8nJY8tggueU4HYN3HpECkpr5v-6lavVOU6ea1O_IQkt5qc
80. DENISE TAFFARELLO EXTRATOS DE *ARRABIDAEA CHICA* (HUMB. & BONPL.) VERLOT OBTIDOS POR PROCESSOS BIOTECNOLÓGICOS: OTIMIZAÇÃO DA EXTRAÇÃO E AVALIAÇÃO FARMACOLÓGICA.
81. Ilza Maria de Oliveira Sousa. Avaliação da estabilidade do Extrato seco e formulações de bases semi sólidas contend *Arrabidaea chica* Verlot, para uso em cicatrização. 2013.
82. Viviane Ferre de Souza. Preparação e Caracterização de Micro e Nanopartículas de Ácido Hialurônico com Encapsulação do Extrato Bruto Vegetal da *Arrabidaea chica* (Humb. & Bonpl.) Verlot para Aplicações Farmacêuticas e Cosméticas. 2012;
83. Jorge MP. Atividade cicatrizante de microencapsulados de extrato bruto etanólico obtido de *Arrabidaea chica* (Humb. & Bonpl.) Verlot. [Internet]. universidade estadual de Campinas; 2013. Available from: https://sucupira.capes.gov.br/sucupira/public/consultas/coleta/trabalhoConclusao/viewTrabalhoConclusao.jsf?popup=true&id_trabalho=1025272
84. Servat-Medina L. Formulações de liberação sustentada para aplicação em úlceras de mucosa e pele. Tese de Doutorado, Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas.itle. 2014;
85. Jorge MP. Atividade cicatrizante de microencapsulados de extrato bruto etanólico obtido de *Arrabidaea chica* (Humb. & Bonpl.) Verlot. universidade estadual de Campinas; 2013.

86. Santos V dos, Longo T, ... AGJ of T, 2013 undefined. Evaluation of the Mutagenicity and Genotoxicity of *Arrabidaea chica* Verlot (Bignoneaceae), an Amazon Plant with Medicinal Properties. Taylor & Francis. 2013 Mar 1;76(6):381–90.
87. Servat-Medina L. Formulações de liberação sustentada para aplicação em úlceras de mucosa e pele. Tese de Doutorado, Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas. itle. 2014.
88. Jorge M, Queiroz N, ... ISC case reports, 2020 undefined. Clinical safety evaluation of an herbal gel containing 2.5% *arrabidaea chica verlot* standardized extract. 143106227105. 2020;
89. Harris D, Robin Son'^ JR. Drug Delivery via the Mucous Membranes of the Oral Cavity. Vol. 81. 1992.
90. Macedo AS, Castro PM, Roque L, Thomé NG, Reis CP, Pintado ME, et al. Novel and revisited approaches in nanoparticle systems for buccal drug delivery. Vol. 320, Journal of Controlled Release. Elsevier B.V.; 2020. p. 125–41.
91. Morales JO, McConville JT. Novel strategies for the buccal delivery of macromolecules. Vol. 40, Drug Development and Industrial Pharmacy. Informa Healthcare; 2014. p. 579–90.
92. Atilla Hincal A. Drug permeation enhancement via buccal route: possibilities and limitations [Internet]. Vol. 72, Journal of Controlled Release. 2001. Available from: www.elsevier.com/locate/jconrel
93. Asikainen P, Ruotsalainen TJ, Mikkonen JJW, Koistinen A, ten Bruggenkate C, Kullaa AM. The defence architecture of the superficial cells of the oral mucosa. Med Hypotheses. 2012 Jun;78(6):790–2.
94. Hao J, Heng PWS. Buccal delivery systems. Vol. 29, Drug Development and Industrial Pharmacy. 2003. p. 821–32.
95. Selvaratnam L, Cruchley A, Navsaria H, Wertz P, Hagi-Pavli E, Leigh I, et al. Permeability barrier properties of oral keratinocyte cultures: a model of intact human oral mucosa. Oral Dis. 2001 Jul;7(4):252–8.
96. Mazzinelli E, Favuzzi I, Arcovito A, Castagnola R, Fratocchi G, Mordente A, et al. Oral Mucosa Models to Evaluate Drug Permeability. Vol. 15, Pharmaceutics. MDPI; 2023.
97. Shaikh R, Raj Singh T, Garland M, Woolfson A, Donnelly R. Mucoadhesive drug delivery systems. Vol. 3, Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences. 2011. p. 89–100.
98. Atilla Hincal A. Drug permeation enhancement via buccal route: possibilities and limitations [Internet]. Vol. 72, Journal of Controlled Release. 2001. Available from: www.elsevier.com/locate/jconrel
99. Patel VF, Liu F, Brown MB. Advances in oral transmucosal drug delivery. Vol. 153, Journal of Controlled Release. 2011. p. 106–16.
100. Gilhotra RM, Ikram M, Srivastava S, Gilhotra N. A clinical perspective on mucoadhesive buccal drug delivery systems. J Biomed Res. 2014;28(2):81–97.
101. Wang PH, Huang BS, Horng HC, Yeh CC, Chen YJ. Wound healing. Journal of the Chinese Medical Association. 2018 Feb;81(2):94–101.

102. Gonzalez AC de O, Costa TF, Andrade Z de A, Medrado ARAP. Wound healing - A literature review. *An Bras Dermatol*. 2016 Oct;91(5):614–20.
103. Carlos A, Campos L, Borges-Branco A, Groth AK. ABCD Arq Bras Cir Dig CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS Wound healing [Internet]. Available from: www.bireme.br
104. Oppe M, Devlin N, Szende A. EQ-5D value sets: inventory, comparative review and user guide. 2007;
105. Alghadir A, Anwer S, Iqbal A, Iqbal Z. Test–retest reliability, validity, and minimum detectable change of visual analog, numerical rating, and verbal rating scales for measurement of osteoarthritic knee pain. *J Pain Res*. 2018 Apr;Volume 11:851–6.
106. Jensen MP, Karoly P, Braver S. The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. *Pain* [Internet]. 1986 Oct;27(1):117–26. Available from: <http://journals.lww.com/00006396-198610000-00010>
107. Amini M, Sharma R, Jani C. Gender differences in leukemia outcomes based on health care expenditures using estimates from the GLOBOCAN 2020. *Archives of Public Health*. 2023 Dec 1;81(1).
108. Beltz AM, Beery AK, Becker JB. Analysis of sex differences in pre-clinical and clinical data sets. Vol. 44, *Neuropsychopharmacology*. Nature Publishing Group; 2019. p. 2155–8.
109. Ribeiro ILA, Limeira RRT, de Castro RD, Bonan PRF, Valença AMG. Oral Mucositis in Pediatric Patients in Treatment for Acute Lymphoblastic Leukemia. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2023 Jul 17];14(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29182564/>
110. Gomes AOF, Silva Junior A, Noce CW, Ferreira M, Maiolino A, Torres SR. The frequency of oral conditions detected in hematology inpatients. *Hematol Transfus Cell Ther* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2023 Jul 17];40(3):240–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30128432/>
111. Wysocka-Słowik A, Gil L, Ślebioda Z, Kręgielczak A, Dorocka-Bobkowska B. Oral mucositis in patients with acute myeloid leukemia treated with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in relation to the conditioning used prior to transplantation. *Ann Hematol*. 2021 Aug 12;100(8):2079–86.
112. Santos PS da S. PAULO SÉRGIO DA SILVA SANTOS AVALIAÇÃO DA MUCOSITE ORAL EM PACIENTES QUE RECEBERAM ADEQUAÇÃO BUCAL PRÉVIA AO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA. 2005.
113. Ferreira AS, Macedo C, Silva AM, Delerue-Matos C, Costa P, Rodrigues F. Natural Products for the Prevention and Treatment of Oral Mucositis—A Review. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 Apr 15;23(8):4385. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/8/4385>
114. Campos JC, Cunha D, Ferreira DC, Reis S, Costa PJ. Oromucosal precursors of in loco hydrogels for wound-dressing and drug delivery in oral mucositis: Retain, resist, and release. *Materials Science and Engineering: C* [Internet]. 2021 Jan;118:111413. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0928493120333312>
115. Andretto V, Rosso A, Briançon S, Lollo G. Nanocomposite systems for precise oral delivery of drugs and biologics. *Drug Deliv Transl Res*. 2021 Apr 3;11(2):445–70.

116. Sandri G, Ruggeri M, Rossi S, Bonferoni MC, Vigani B, Ferrari F. (Trans)buccal drug delivery. In: Nanotechnology for Oral Drug Delivery. Elsevier; 2020. p. 225–50.
117. Pinheiro MA, Silva BO da, Souza HA de, Rêgo JTM, Oliveira NC da S de, Fonseca TS da. Prevenção e tratamento da mucosite oral em pacientes oncológicos: revisão literária. Brazilian Journal of Health Review. 2024 Jun 11;7(3):e70378.

9. Anexos

9.1: Parecer Consubstanciado do CEP

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS - UNICAMP/CAMPUS CAMPINAS	
---	---

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Avaliação do potencial terapêutico do extrato de *Arrabidaea chica* (Humb & Bonpl) Verlot: para tratar mucosite oral em pacientes portadores de doenças onco-hematológicas

Pesquisador: Mary Ann Foglio

Área Temática:

Versão: 9

CAAE: 55933516.3.1001.5404

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da UNICAMP

Patrocinador Principal: Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.905.531

Apresentação do Projeto:

As informações contidas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram obtidas dos documentos apresentados para apreciação ética e das informações inseridas pelo Pesquisador Responsável do estudo na Plataforma Brasil.

Resumo: A mucosite oral (MO) é um efeito colateral de alguns tratamentos de câncer caracterizado por lesões ulcerativas dolorosas na cavidade bucal. A aplicação local de laser de baixa intensidade é eficaz na prevenção e na terapêutica da MO, com baixos custos para obtenção e manutenção dos aparelhos de laser. Porém a falta de cirurgiões-dentistas capacitados dificulta a utilização desta técnica em hospitais do Sistema Único de Saúde no Brasil, sendo necessária a busca de alternativas para o tratamento da MO. Estudos preliminares em ratos, conduzidos por nosso grupo de pesquisadores, indicam uma importante atividade cicatrizante do extrato etanólico das folhas de *Arrabidaea chica* (EB) aliada a uma potencial ação protetora em modelo de mucosite do trato gastrointestinal induzida por 5-fluoracil. Dados da literatura de genotoxicidade e mutagenicidade mostraram que o extrato de *A. chica* pode ser utilizado com segurança em humanos. Esta segurança foi demonstrada recentemente, em estudos clínico de fase 1, de um fitoterápico, gel muco-adensivo, contendo

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas			
Bairro: Barão Geraldo		CEP: 13.083-887	
UF: SP	Município: CAMPINAS		
Telefone: (19)3521-8938	Fax: (19)3521-7187	E-mail: cep@unicamp.br	

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
CAMPINAS -
UNICAMP/CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 6.905.531

2,5% de EB, desenvolvido por nosso grupo de pesquisadores, realizado com indivíduos saudáveis e com a mucosa oral íntegra. O objetivo deste projeto é verificar a eficácia e os possíveis efeitos colaterais de um fitoterápico a base do EB no tratamento da MO. Serão avaliados, de forma prospectiva, pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço atendidos nos ambulatórios de Oncologia Clínica do Hospital de Clínicas da UNICAMP e tratados com quimioterapia com cisplatina ou carboplatina (QT) associada a radioterapia (RT). Os pacientes com os primeiros sinais/sintomas da MO serão divididos por sorteio em dois braços terapêuticos, a saber, aqueles tratados com uma única aplicação de laser de baixa intensidade em cavidade oral (braço A) e aqueles que serão tratados diariamente com gel muco-adesivo de EB na cavidade oral até o desaparecimento dos sinais/sintomas (braço B). Os pacientes serão avaliados diariamente pelo pesquisador responsável quanto a dor local e medição das lesões na cavidade oral. Desta forma, espera-se ao término do estudo identificar uma alternativa eficaz e de baixo custo para o tratamento de MO.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Avaliar o potencial terapêutico do gel fitoterápico de *Arrabidaea chica* Verlot contendo 2,5% do extrato padronizado para tratar mucosite oral em pacientes portadores de doenças oncohematológicas e comparar com pacientes tratados com laser de baixa intensidade.

Objetivo Secundário:

1. Comparar o efeito farmacológico do extrato de *A. chica* com o tratamento padrão (laser de baixa intensidade) para mucosite oral.
2. Descrever o perfil de reações adversas relacionadas ao uso do gel fitoterápico de *A. chica*.
3. Verificar a influência do tratamento com gel fitoterápico na qualidade de vida dos pacientes.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Desconforto no momento da aplicação do gel mucoadesivo, como a sensação de ardência. Poderão ocorrer alterações no paladar e leve pigmentação da região onde se aplicou o gel, e também em dentes e tecidos moles. Esses desconfortos são momentâneos e devem cessar completamente com o término da utilização do medicamento fitoterápico. Existe a possibilidade de ocorrer reação alérgica como coceira, irritação mucosa, edema.

Benefícios: Possibilidade de atividade auxiliar da cicatrização e diminuição da sensação dolorosa das feridas de mucosite.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto original foi apresentado pela Dra Michelle Pedroza Jorge (pós-doutoranda)

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
CAMPINAS -
UNICAMP/CAMPUS CAMPINAS**



Continuação do Parecer: 8.905-531

apresentada como pesquisadora responsável) com supervisão do Dr. João Ernesto de Carvalho.

Nesta pesquisa pretendia-se avaliar a eficácia do gel mucoadesivo contendo o extrato bruto de *Arrabidaea* chica para o tratamento de mucosite oral, efeito colateral associado à quimioterapia e a radioterapia para o tratamento do câncer.

A última solicitação de emenda ao projeto aprovado pelo Parecer Consubstanciado CEP n.o 5.793.357 de 05 de dezembro de 2022.

A equipe de pesquisa é composta por:

Pesquisadora responsável:

Mary Ann Foglio

Assistente:

Núbia de Cássia Almeida Queiroz

Equipe:

Afonso Celso Vigorito

Aline Jamel

Bruno Kosa Lino Duarte

Carmen Silvia Passos Lima

Cleber Nunes Alexandre

Erich Vinicius de Paula

Ilza Maria de Oliveira Sousa

João Ernesto de Carvalho

José Pereira de Moura Neto

Michelle Pedroza Jorge

Tais Freire Galvao

Esta é a 5.a solicitação de emenda ao projeto aprovado pelo Parecer Consubstanciado CEP n.o 1613563 de 29 de junho de 2016.

Esta versão é a resposta às pendências levantadas no Parecer Consubstanciado CEP n.o 6.822.783 de 14 de maio de 2024.

Foi solicitada a seguinte adequação:

Anexar o documento autorização do responsável pelo ambulatório de Hemoterapia do Hospital de Clínicas da UNICAMP.

RESPOSTA: No pedido de emenda foi mencionado que o novo local de coleta de dados seria ambulatório de hemoterapia, porém se trata da enfermaria de hematologia. A carta foi assinada pelo Dr Marcos Paulo Colella, médico assistente da enfermaria de hematologia. A

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
CAMPINAS -
UNICAMP/CAMPUS CAMPINAS**



Continuação do Parecer: 6.905.531

carta segue em arquivo anexo.

PENDÊNCIA RESOLVIDA.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram anexados os seguintes documentos:

- 1- PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_2337914_E5.pdf
- 2- CEP_resposta_parecer_pendencia.pdf
- 3- Carta_anuencia.pdf

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto considerado aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).

- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 128, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
CAMPINAS -
UNICAMP/CAMPUS CAMPINAS**



Continuação do Parecer: 6.905.531

aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".

- O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_2337914_E5.pdf	14/06/2024 14:45:01		Aceito
Outros	CEP_resposta_parecer_pendencia.pdf	14/06/2024 14:44:19	Núbia de Cássia Almeida Queiroz	Aceito
Declaração de concordância	Carta_anuencia.pdf	14/06/2024 14:41:39	Núbia de Cássia Almeida Queiroz	Aceito
Outros	CARTA_EMENDA_AOASSESSOR.pdf	06/05/2024 12:15:44	Núbia de Cássia Almeida Queiroz	Aceito
Brochura Pesquisa	PROJETO_EMENDAMAI0.pdf	06/05/2024 12:14:48	Núbia de Cássia Almeida Queiroz	Aceito
Outros	CEP_CartaEmenda.pdf	28/11/2022 11:40:37	Mary Ann Foglio	Aceito
Outros	CARTA_ASSESSOR.pdf	10/06/2022 11:45:49	Mary Ann Foglio	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_CLINICO_EMENDA.pdf	10/06/2022 11:44:17	Mary Ann Foglio	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	TCLE_10062022.pdf	10/06/2022 10:07:54	Mary Ann Foglio	Aceito

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
CAMPINAS -
UNICAMP/CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 6.905.531

Ausência	TCLE_10062022.pdf	10/06/2022 10:07:54	Mary Ann Foglio	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	09/05/2022 15:57:10	Mary Ann Foglio	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 24 de Junho de 2024

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br

9.2. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I. Título

Termo de consentimento livre e esclarecido a ser obtido de pacientes no estudo intitulado "Avaliação do potencial terapêutico do extrato de *arrabidaea chica* (humb & bonpl) verlot para tratar mucosite oral em pacientes portadores de doenças onco-hematológicas".

Pesquisador Responsável: Mary Ann Foglio, doutoranda Núbia de Cássia de Almeida Queiroz e doutoranda Aline Sampaio Jamel

Número do CAAE: 55933516.3.0000.5404 Número do Parecer: 6.905.531

II. Introdução

Você está sendo convidado a participar do estudo acima citado, a ser desenvolvido pelo ambulatório no Hemocentro do Hospital de Clínicas de Campinas (Campinas, São Paulo), enfermaria de hemoterapia do hospital de clínicas de campinas e na Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (Manaus, Amazonas), sob a coordenação do Dr Afonso Celso Vigorito e Dr Cleber Nunes Alexandre, juntamente com a Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Unicamp. As informações contidas neste termo foram fornecidas pelos responsáveis pela pesquisa, Professora Dra Mary An Foglio, Doutoranda Núbia de Cássia Almeida de Queiroz e/ou Doutoranda Aline Sampaio Jamel, com o objetivo de firmar o consentimento livre e esclarecido, através do qual você, voluntário da pesquisa, após ler e compreender o conteúdo aqui explicado autoriza sua participação, com pleno conhecimento da natureza dos procedimentos e riscos a que se submeterá, com a capacidade de livre-arbítrio e livre de qualquer coação.

III. Justificativa para realização da pesquisa

A mucosite é uma lesão ulcerada que pode acometer a mucosa oral e gastrointestinal em decorrência do tratamento do tratamento oncológico. As lesões surgem principalmente nos primeiros dias do tratamento, o que aumenta morbidade do paciente nesse período, além de provocarem dor. Estudos têm comprovado a eficácia dos extratos brutos secos, oriundos da extração hidroalcoólica de *Arrabidaea chica* Verlot (*A. chica*), uma planta presente em todo o território brasileiro, para estimulação da cicatrização epitelial, e agora, neste estudo, para a cicatrização de feridas de mucosite.

IV. Objetivos

O objetivo deste estudo é verificar os efeitos da aplicação tópica do gel mucoadesivo contendo o extrato de *A. chica* para o tratamento de mucosite oral decorrente do processo

1

Rubrica Pesquisador: _____ Rubrica Participante: _____

terapêutico de doença onco-hematológica.

V. Procedimentos

O estudo será realizado no ambulatório do Hemocentro do Hospital de Clínicas de Campinas (Campinas, São Paulo) e na Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (Manaus, Amazonas). Serão avaliados prospectivamente 152 pacientes consecutivos em tratamento de doenças onco-hematológica e que apresentarem mucosite oral (MO). Serão incluídos os referidos pacientes em primeiro atendimento nos ambulatórios do Hemocentro do Hospital de Clínicas de Campinas (Campinas, São Paulo) e na Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (Manaus, Amazonas), sob a coordenação Dr Afonso Celso Vigorito e Dr Cleber Nunes Alexandre. Os pacientes serão acompanhados e avaliados de acordo com a necessidade, nos respectivos ambulatórios doutoranda Núbia de Cássia Almeida Queiroz e doutoranda Aline Sampaio Jamel, juntamente com a equipe de enfermagem e médicos responsáveis para avaliação do grau de MO, da dor e medidas das lesões orais. Cada paciente terá sua boca fotografada para documentação do grau e extensão da MO.

Participando do estudo, você estará sendo convidado ou a receber o tratamento tópico para mucosite oral com um novo medicamento fitoterápico, o gel mucoadesivo contendo o extrato padronizado da planta *A. chica*, de coloração vermelha, e a fornecer informações sobre a lesão de mucosite. Há a possibilidade de você ser incluído em grupo tratado com a laser de baixa intensidade, tratamento já utilizado para esta finalidade, o que será definido através de um sorteio com o auxílio de um software de computador. Você receberá todas as instruções relacionadas aos cuidados com a higiene bucal que devem ser mantidos principalmente para o período do tratamento da mucosite oral. Ao primeiro sinal/sintoma de MO, o paciente será avaliado para a identificação do grau da MO, segundo critérios da Organização Mundial de Saúde, para a quantificação da dor por escala analógica visual (EAV) e para a medida do diâmetro (s), em milímetros, da (s) lesão (ões) oral (is). Cada paciente terá a boca fotografada para documentação do grau e extensão da MO. A seguir, o paciente será sorteado para participar de um de dois tratamentos, Tratamento A: laser de baixa intensidade em cavidade oral e tratamento B: administração de gel muco-adesivo de *A. chica*.

Aplicação do tratamento com o gel de *A. chica*: Identificadas as lesões de mucosite, você deverá aplicar o gel de *A. chica* recobrindo toda a extensão da lesão de mucosite, seguindo as orientações de um membro da equipe, três vezes ao dia (07h00min/14h00min/22h00min), até a cicatrização completa das lesões. O Gel será entregue gratuitamente, em embalagens individuais por aplicação, diariamente e as sextas para o final de semana.

2

Rubrica Pesquisador: _____ Rubrica Participante: _____

Cuidados orais padrão: diariamente você deverá realizar a escovação dental com escova macia e a utilização do fio dental, antes das aplicações.

Aplicação do tratamento com o laser de baixa intensidade: O laser de baixa intensidade 850 nm será aplicado uma vez por semana área afetada, por 10 segundos. A aplicação será realizada no ambulatório do Hemocentro do Hospital de Clínicas de Campinas (Campinas, São Paulo) e na Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (Manaus, Amazonas) a partir dia em que a MO for identificada até a cicatrização da lesão.

VI. Métodos alternativos para obtenção da informação

Embora existam métodos alternativos para obtenção da informação pretendida pelo presente estudo, estes utilizam modelos de estudo em animais e não refletem de maneira minimamente adequada possíveis diferenças clínicas que sirvam para orientar médicos, farmacêuticos e cirurgiões-dentistas com relação aos efeitos desencadeados por essa nova modalidade de tratamento. Assim, o experimento clínico em humanos é necessário para este fim.

VII. Descrição crítica dos desconfortos e riscos previsíveis

Você poderá apresentar desconforto no momento da aplicação do gel mucoadesivo, como a sensação de ardência. Poderão ocorrer alterações no paladar e leve pigmentação da região onde se aplicou o gel, e também em dentes e tecidos moles. Esses desconfortos são momentâneos e devem cessar completamente com o término da utilização do medicamento fitoterápico. Não há riscos previsíveis com a aplicação desse novo tratamento, no entanto, há a possibilidade de ocorrência de processos alérgicos como coceira, irritação mucosa, edema, entre outros. Caso você apresente qualquer sintomatologia adversa, deverá informar imediatamente os responsáveis por esta pesquisa e interromper a utilização do gel. Como não há um tratamento para mucosite, pois são realizadas medidas paliativas de controle com antimicrobianos e alívio da dor, não tem como fazer a substituição do gel por outro medicamento que seja mais eficiente.

Caso a cicatrização da MO não tenha início entre os dias 5 e 10 após o início da utilização do gel de A. chica, realizaremos o "cross over" para o outro braço do estudo (aplicação do laser de baixa intensidade na cavidade oral), isto é, os pacientes que não apresentaram cicatrização das lesões orais com o gel de A. chica serão tratados com aplicações orais de laser de baixa intensidade.

VIII. Descrição dos benefícios e vantagens diretas ao voluntário

O principal benefício da pesquisa será a obtenção de dados clínicos comparativos a respeito da eficácia do gel mucoadesivo contendo o extrato hidroalcoólico de *A. chica* para o tratamento de mucosite oral. A partir de uma atividade auxiliar da cicatrização, além de qualquer efeito que possa diminuir a sensação dolorosa das feridas de mucosite, o tratamento com gel de *A. chica* apresentará benefício direto ao paciente e à população em geral que sofre com a enfermidade de difícil manejo clínico.

IX. Forma de acompanhamento, assistência

Os pesquisadores citados assumem o compromisso de proporcionar informação atualizada obtida durante o estudo, mesmo que esta possa afetar a vontade do indivíduo de continuar participando dele, e se prontificam a acompanhar e assistir os voluntários a todo o momento, durante a pesquisa ou quando assim solicitados.

A garantia de assistência, a você, participante de pesquisa é integral, imediata e gratuita, sem ônus de qualquer espécie, pelo tempo que for necessário em caso de danos decorrentes direta ou indiretamente da sua participação no estudo, de acordo com a Resolução CNS nº 466 de 2012 sendo de responsabilidade do pesquisador, do patrocinador do estudo e das instituições participantes, a prestação de assistência e acompanhamento do participante da pesquisa que vier a sofrer tais danos, conforme assegura os itens II.3.1 e II.3.2.

X. Garantia de esclarecimentos

Os voluntários têm a garantia dos responsáveis pelo estudo de que receberão respostas a qualquer pergunta, ou esclarecimento a qualquer dúvida, acerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados com a pesquisa.

XI. Garantia de recusa à participação ou de saída do estudo

O voluntário tem a liberdade de se recusar a participar da pesquisa ou de retirar seu consentimento e deixar de participar do estudo a qualquer momento, conforme determinação da Resolução 466/2012 do CNE/MS. Caso deixe de participar do estudo por qualquer razão o sujeito não sofrerá qualquer tipo de prejuízo.

XII. Garantia de sigilo

4

Rubrica Pesquisador: _____ Rubrica Participante: _____

Os pesquisadores se comprometem a resguardar todas as informações individuais acerca da pesquisa, tratando-as com impessoalidade e não revelando a identidade do sujeito que as originou.

XIII. Garantia de ressarcimento

Não estão previstas despesas para os indivíduos, pois todo o estudo será conduzido enquanto os voluntários estiverem em tratamento nas dependências do Hospital das Clínicas da Unicamp. Não haverá necessidade de deslocamento durante o final de semana. Os pacientes tratados com o gel muco-adesivo receberão gratuitamente o gel oral. O Tratamento com o laser será realizado na enfermaria enquanto estiver internado.

Porém caso você, como participante de pesquisa tenha gastos fora da sua rotina será ressarcido integralmente de suas despesas, conforme descrito no item II.21 da Resolução 466/12 *“ressarcimento - compensação material, exclusivamente de despesas do participante e seus acompanhantes, quando necessário, tais como transporte e alimentação”*.

XIV. Garantia de indenização e reparação de danos

Não há previsão de dano temporário ou permanente aos pacientes, mas sim, apenas desconforto enquanto os pacientes estiverem sendo submetidos ao tratamento com gel mucoadesivo, conforme descrito no item VII.

Porém caso você, participante de pesquisa, tenha danos decorrentes da pesquisa, conforme descrito no item IV. 3 da Resolução 466/12 *“os participantes da pesquisa que vierem a sofrer qualquer tipo de dano resultante de sua participação na pesquisa, previsto ou não no TCLE, têm direito à indenização, por parte do pesquisador, patrocinador e das instituições envolvidas”*, terá o direito à indenização.

XV. Consentimento pós-informação

Eu, _____, certifico que, tendo lido e compreendido as informações acima e tendo sido esclarecido de todos os itens pelos pesquisadores abaixo citados, estou plenamente de acordo com a realização do experimento. Assim, concordo em participar como voluntário do projeto de pesquisa exposto acima, e atesto que estou recebendo uma cópia deste termo.

Campinas, _____ de _____ de 20 ____.

Nome: _____

5

Rubrica Pesquisador: _____ Rubrica Participante: _____

RG: _____ CPF: _____ Tel.: _____

Assinatura: _____

1ª via da instituição, 2ª via do sujeito da pesquisa.

PESQUISADOR : _____

ATENÇÃO: A sua participação em qualquer tipo de pesquisa é voluntária. Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação e sobre questões éticas do estudo, você poderá entrar em contato com a secretaria do **Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Unicamp**: **Endereço:** Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126, Barão Geraldo - CEP:13083-887 – Campinas – SP. Fone: (19) 3521-8936 e (19) 3521-7187 – **Home page:** <http://www.prp.unicamp.br/> **e-mail:** cep@fcm.unicamp.br

Rubrica Pesquisador: _____ Rubrica Participante: _____

9.3. Ficha de inclusão

PESQUISA CLÍNICA *A. Chica* FASE II

CAAE:55933516.3.0000.5404

FICHA DE INCLUSÃO

1. IDENTIFICAÇÃO

Data: __/__/__

Paciente: _____ HC: _____

Sexo: M() F() Cor: _____ Peso: _____ Altura: _____ IMC: _____

Data de Nascimento: __/__/__ Idade: _____

Profissão: _____

Contato: _____

2. HÁBITOS:

Medicamento: sim () Não () Qual? _____ Dose: _____

3. DOENÇA

Diagnóstico: _____

Data Do Transplante: __/__/__

Dados do transplante: ()Auto ()Alo ()Haplo

Creatinina: _____ ml/min ureia: _____ AST: _____ ALT: _____ Bilirrubina: _____

4. MUCOSITE

Grau: _____ Escala de Dor: _____

Número do Participante no estudo:

Braço: () A. chica () Laser

Data randomização: __/__/__

9.4. Questionário European Quality of Life 5-Dimensions (EQ-5D)

Estudo Clínico Código: ACF2

CAAE: 55933516.3.0000.5404



Nome:

Nº:

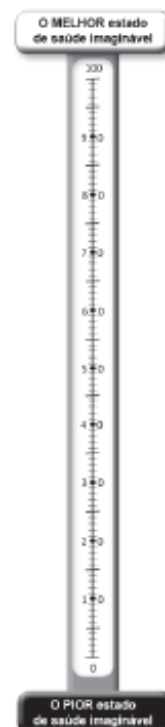
Etapa: () Inicial (*baseline*) () Final (conclusão)

Data:

1. Mobilidade	1
☐ 1. Não tenho problemas em andar	
☐ 2. Tenho alguns problemas em andar	
☐ 3. Estou limitado a ficar na cama	
2. Cuidados pessoais	2
☐ 1. Não tenho problemas com os meus cuidados pessoais	
☐ 2. Tenho alguns problemas para me lavar ou me vestir	
☐ 3. Sou incapaz de me lavar ou vestir sozinho	
3. Atividades habituais (ex. trabalho, estudos, atividades domésticas, atividades em família ou de lazer)	3
☐ 1. Não tenho problemas em desempenhar as minhas atividades habituais	
☐ 2. Tenho alguns problemas em desempenhar as minhas atividades habituais	
☐ 3. Sou incapaz de desempenhar as minhas atividades habituais	
4. Dor/Mal-estar	4
☐ 1. Não tenho dores ou mal-estar	
☐ 2. Tenho dores ou mal-estar moderados	
☐ 3. Tenho dores ou mal-estar extremos	
5. Ansiedade/Depressão	5
☐ 1. Não estou ansioso(a) ou deprimido(a)	
☐ 2. Estou moderadamente ansioso(a) ou deprimido(a)	
☐ 3. Estou extremamente ansioso(a) ou deprimido(a)	

Para ajudar as pessoas a dizer quão bom ou mau o seu estado de saúde é, nós desenhamos uma escala (semelhante a um termômetro) na qual o melhor estado de saúde que possa imaginar é marcado por 100 e o pior estado de saúde que possa imaginar é marcado por 0.

- Gostaríamos que indicasse nesta escala quão bom ou mau é, na sua opinião, o seu estado de saúde hoje.
- Por favor, desenhe uma linha na escala e escreva "EU" ao lado da linha que indica seu estado de saúde.



9.5. Escala Visual Analógica

