

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 27/02/2025.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JULIO DE MESQUISA FILHO”
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS, ÁREA DE BIOMATERIAIS
MESTRADO ACADÊMICO

**AVALIAÇÃO *IN VITRO* DO PERFIL ANTI-INFLAMATÓRIO E TOXICOLÓGICO
DE UM GEL MUCOADESIVO PARA USO ODONTOLÓGICO ELABORADO A
PARTIR DOS EXTRATOS VEGETAIS OBTIDOS DE RESÍDUOS DA AGAVE
SISALANA E *PUNICA GRANATUM***

JULIA AMANDA RODRIGUES FRACASSO

ORIENTADORA: Prof. Dra. Lucinéia dos Santos

ARAÇATUBA – SP

2023

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JULIO DE MESQUISA FILHO”
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS, ÁREA DE BIOMATERIAIS
MESTRADO ACADÊMICO

JULIA AMANDA RODRIGUES FRACASSO

AVALIAÇÃO *IN VITRO* DO PERFIL ANTI-INFLAMATÓRIO E TOXICOLÓGICO DE
UM GEL MUCOADESIVO PARA USO ODONTOLÓGICO ELABORADO A PARTIR
DOS EXTRATOS VEGETAIS OBTIDOS DE RESÍDUOS DA *AGAVE SISALANA* E
PUNICA GRANATUM

Dissertação à Faculdade de Odontologia de
Araçatuba da Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, como
parte dos requisitos para a obtenção do título
de Mestre em Ciência Odontológica – Área de
concentração em Biomateriais.

ORIENTADORA: Prof. Dra. Lucinéia dos Santos

ARAÇATUBA - SP

2023

Catálogo na Publicação (CIP)

Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação – FOA / UNESP

F797a Fracasso, Júlia Amanda Rodrigues.
Avaliação in vitro do perfil anti-inflamatório e toxicológico
de um gel mucoadesivo para uso odontológico elaborado a
partir dos extratos vegetais obtidos de resíduos da *Agave*
sisalana e *Punica granatum* / Júlia Amanda Rodrigues
Fracasso. - Araçatuba, 2023
27 f. :il. ; tab.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual
Paulista, Faculdade de Odontologia de Araçatuba
Orientadora: Profa. Lucinéia dos Santos

1. Biomassa 2. Saponinas 3. Usos terapêuticos I. T

Black D15
CDD 617.6

Claudio Hideo Matsumoto CRB-8/5550

AGRADECIMENTOS

Ao meu Pai, Rodovaldo Fracasso, por tudo o que tenho e por tudo aquilo que desfrutarei. Obrigada por tudo que o senhor fez em vida para eu ser quem eu sou. Hoje, eu sinto a sua falta, mas o meu trabalho agora é trazer o bem-estar para aqueles que sofrem com o que o senhor sofreu.

A minha mãe, Susete R. A. Fracasso, obrigada por todo amor, dedicação e por ser a minha melhor amiga.

Aos meus irmãos, Roger e Carol, agradeço por sempre cuidarem de mim.

Aos meus tios, Ernesto e Augusta, por sempre se fazerem presente na minha vida desde criança e me incentivarem nos meus sonhos.

À minha querida tia Dirce e ao meu tio Álvaro, as minhas maiores saudades.

À Ciência, que traz verdade aos ignorantes, e a pesquisa por retirar as vendas dos olhos daqueles que se fazem de cegos mesmo com as evidências em cheque.

À CAPES, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001, que por intermédio da concessão da bolsa, neste período de 24 meses, permitiu que conseguisse me aventurar na pesquisa e fazer aquilo que amo, muito obrigada.

Ao Projeto CAPES PrInt Unesp: Explorando Abordagens Multidisciplinares para o Desenvolvimento de Produtos Fitoterápicos, pela oportunidade de trabalhar com dois resíduos agroindustriais no Brasil, compreendendo em seu reaproveitamento para novas tecnologias e renda aos que mais precisam, principalmente, no sertão baiano. Honestamente, espero que daqui a dez anos eu leia isto e me lembre que estive nos primeiros passos de desenvolvimento.

À toda equipe da Faculdade de Ciências e Letras de Assis, Unesp. Primeiramente, ao Departamento de Biotecnologia, por todo amparo e ajuda que sempre recebi. Ao técnico de laboratório, Alan, pela ajuda e ensinamentos, eu aprendi e aprenderei em todas as oportunidades que aparecerem. A técnica, Eliana, por sempre ajudar e participar das atividades propostas. Às tias da limpeza, tia Dani, muito obrigada por sempre me socorrer. Aos porteiros, Sivaldo e Alessandro, e ao segurança, Jorge, gratidão pela gentileza, carinho, respeito, tenho um apreço muito grande por vocês.

Ao cursinho pré-vestibular da Unesp-Assis pela oportunidade de egresso e pelas oportunidades que tenho hoje dentro da universidade.

À Prof^a. Dra. Lucinéia dos Santos por me convidar a participar como estagiária do seu grupo de pesquisa em 2019 e por hoje contribuir tanto com o desenvolvimento da Ciência no

Brasil. Agradeço pela orientação, incentivo, oportunidade, aprendizado e pela graciosa amizade.

À minha grande amiga e irmã de alma e de vida, Thayná Ruyz, pelas grandes histórias e por todo amor durante esses anos, sem você eu não chegaria no que sou hoje, os meus mais sinceros agradecimentos.

À minha outra irmã de alma, Francine Cardoso, pelas loucuras e por ser minha confidente.

À Luísa Taynara Silvério da Costa, por todo apoio, amparo e amor durante esses anos de convivência.

À Alessandra Dias, minha pequena grande mulher e amiga que tanto amo.

À Beatriz Mello, Karina Tissato, Eduardo O. Rocha e Giovanni Duarte pela amizade de sete anos, por me conhecerem desde o início e trilharem este lindo caminho de amizade.

Ao Luís Fernando Silva meu grande amigo de loucuras e da vida.

À minha querida amiga por todos os conselhos e ajuda Kimberly V. A. Bernardo.

À minha segunda família, Laboratório de Tecnologia Farmacêutica em Fitoprodutos (FITOTEC). Agradeço a Mariana Ibe por ser meu primeiro contato, pela paciência e ajuda. A Marianinha (Mariana Parron), pela amizade e pelo trabalho em equipe. A Luísa Taynara Silvério da Costa pela amizade, pelo crescimento profissional e pelo conhecimento, que este ninguém tirará de mim. Ao Estevam Nogueira pelas piadas, risadas e soluções. Agradeço aos estagiários - Laura Akiê, Júlia Vitória Miranda, Ingrid Yuri, Fernando Yutaka, Guilherme Jardim, Carlos Guilherme, Ryan Peixoto, Caio Maurício, Nathália Zoppe e Camila Pimentel – sou extremamente grata por tê-los conhecido e por saber que participei da formação de pessoas boas e capacitadas.

Ao Prof. Dr. João Tadeu Ribeiro-Paes pela infraestrutura do Laboratório de Genética e Terapia Celular (GenTe Cel), minha extrema estima e admiração – antes, a ideia abstrata de participar do laboratório com 16 anos, hoje com 24, tornou-se realidade. Aos meus amigos e parceiros do laboratório GenTe Cel - Maria Malagutti, Lucas Guarnier, Lincoln Moro, Kyara Oliveira Costa Conceição, Yasmim Soares Pereira Julia Gomes, Maurício Fogaça e Carol Azevedo - foi um imenso prazer conhecê-los e poder contar com pessoas sinceras e íntegras.

Às Profa. Dra. Débora de Barros Barbosa, Profa. Dra. Cassia Malacrida e Profa. Dra. Karina Alves de Toledo pela disponibilidade dos equipamentos e ensinamentos.

A todos aqueles que passaram pela minha vida e que me ensinaram o que eu nunca devo ser.

Julia Amanda Rodrigues Fracasso.

Que c4ncer um dia seja s3 um signo, Pai.

RESUMO

As espécies *Agave sisalana* (sisal) e *Punica granatum* (romã) são ricas em saponinas, metabólitos secundários com relevantes atividades terapêuticas, entre elas a anti-inflamatória. O Brasil é o maior produtor de sisal, porém, 95% do peso de sua folha é desprezado após a retirada das fibras. A casca da romã também é um resíduo produzido em abundância em território brasileiro. Assim, buscando suprir a demanda por anti-inflamatórios eficazes e seguros nos tratamentos odontológicos, em especial da mucosite, o presente estudo objetivou desenvolver um gel mucoadesivo, de uso tópico, contendo a associação dos extratos dos resíduos do sisal (RS) e da romã (RR). Para isso, foram realizados os seguintes estudos *in vitro* dos extratos isolados e associados, assim como, da formulação resultante: i) fitoquímicos (dosagem de saponinas totais); ii) citotoxicidade (MTT) e iii) farmacológicos - atividade anti-inflamatória (fagocitose, espraçamento de macrófagos e estabilidade de membrana). Os resultados fitoquímicos mostraram as seguintes concentrações de saponinas, expressas em grama de saponinas por 100 gramas de extrato seco: RS – 29.91 ± 0.33 ; RR – 15.83 ± 0.93 ; Associação (A) – 22.99 ± 0.01 ; Gel Base (G1) – 0.00 ± 0.00 e Gel Associação (G2) – 0.52 ± 0.05 . No teste do MTT para os extratos isolados os valores das concentrações letais medianas ($\mu\text{g/mL}$) foram de 3757.00 para o RS e de 2064.91 para o RR. Para a A e o G2 foi verificada ausência de citotoxicidade e aumento da viabilidade celular em função do tempo de tratamento. Nos três testes anti-inflamatórios os resultados obtidos com o RS, RR e A comprovaram esta atividade biológica. O G2 apresentou efeito anti-inflamatório semelhante ao do medicamento dexametasona. Desta forma, o gel contendo RS e RR (G2) se apresenta como um candidato em potencial para o desenvolvimento e introdução de um novo fitoterápico anti-inflamatório na terapêutica medicamentosa em odontologia e poderá agregar valor econômico, social e ambiental aos resíduos que são desprezados no Brasil.

Palavras-chave: Biomassa, Saponinas, Terapêutica.

ABSTRACT

The species *Agave sisalana* (sisal) and *Punica granatum* (pomegranate) are rich in saponins, secondary metabolites with relevant therapeutic activities, including anti-inflammatory activity. Brazil is the largest producer of sisal, however, 95% of its leaf weight is discarded after the fibers are removed. Pomegranate peel is also a waste produced in abundance in Brazil. Thus, considering the demand for effective and safe anti-inflammatories in dental treatments, especially mucositis, the present study aimed to develop a mucoadhesive gel, for topical use, containing the association of sisal (RS) and pomegranate residue extracts (RR). In addition, the *in vitro* studies were carried out with isolated and associated extracts, as well as a gel formulation containing both RS and RR, following: i) phytochemicals analysis (dosage of total saponins); ii) cytotoxicity (MTT) and iii) anti-inflammatory activity (phagocytosis, macrophage spreading and membrane stability). The phytochemical results showed the following saponin concentrations, expressed in grams of saponins per 100 grams of dry extract: RS - 29.91 ± 0.33 ; RR - 15.83 ± 0.93 ; Association (A) - 22.99 ± 0.01 ; Gel Base (G1) - 0.00 ± 0.00 and Association Gel (G2) - 0.52 ± 0.05 . In the MTT test for isolated extracts, median lethal concentration values ($\mu\text{g/mL}$) were 3757.00 for RS and 2064.91 for RR. Then, A and GA, there was not cytotoxicity and an increase in cell viability as a function of treatment time. In the three anti-inflammatory tests, the results obtained with RS, RR and A confirmed this biological activity. G2 showed an anti-inflammatory effect similar to dexamethasone. Furthermore, the gel containing RS and RR (G2) presents itself as a potential candidate for the development and introduction of a new anti-inflammatory herbal medicine in dentistry and may add economic, social and environmental value to waste that is discarded in Brazil.

Keywords: Biomass, Saponins, Therapeutics

Sumário

1. Introdução	10
2. Material e métodos	11
2.1 Material vegetal	11
2.2 Preparo do extrato	12
2.3 Associação dos extratos do resíduo da romã e do sisal	15
2.4 Preparo do gel mucoadesivo	15
2.5 Determinação de saponinas totais.....	16
2.7 Avaliação da atividade anti-inflamatória in vitro	18
2.7.1 Delineamento experimental	18
2.7.2 Cultura Celular.....	18
2.7.3 Seleção de macrófagos.....	19
2.7.4 Fagocitose	19
2.7.5 Espreadimento de macrófagos	20
2.8 Análise estatística	22
3. Resultados	23
3.1 Saponinas totais	23
3.2 Viabilidade celular	23
3.3 Fagocitose	25
3.4 Espreadimento	27
3.5 Estabilização de membrana.....	30
4. Discussão	32
5. Conclusão	37
6. Referências	37

1. Introdução

A inflamação é uma reação natural de proteção do organismo contra danos endógenos e exógenos, tais como: lesões teciduais, trauma, infecções, reações imunológicas e necrose tecidual, de modo que é sustentada por cinco pilares, sendo eles: edema, calor, rubor, dor e perda da função (Arulselvan et al., 2016). Diversas células do sistema imunológico participam de forma ativa nos processos inflamatórios, dentre elas os macrófagos. Estes são conhecidos como fagócitos, intimamente ligados à imunidade inata e responsáveis pela produção, em conjunto com outros leucócitos, de mediadores químicos que promovem a cascata inflamatória e o reparo do dano gerado (Cebenelli, 2019).

Porém, quando a resposta inflamatória ocorre de forma exacerbada e imprópria ao invés de sanar o dano que a deu origem ela promove no organismo novas lesões. Um exemplo claro é o que acontece na mucosite oral (Figueiredo et al., 2013). Esta doença é resultante de uma cascata complexa de eventos frequentemente provenientes da toxicidade ocasionada pelo uso por agentes antineoplásicos e da radioterapia na região de cabeça e pescoço (Al-Azri et al., 2015). Trata-se de uma resposta inflamatória gerada, mediada por espécies reativas de oxigênio (EROs), citocinas pró-inflamatórias, interleucina-1, interleucina-11 e interleucina-6, que causa lesão nas células da mucosa, reduzindo a espessura epitelial. Essa alteração resulta em úlceras que não ficam restritas somente ao epitélio, mas envolvem células da mucosa oral e componentes da matriz extracelular no tecido conjuntivo (Gomes et al., 2018)

Assim, quando exacerbada, quanto aos sinais e sintomas, a resposta inflamatória necessita ser tratada com o uso de anti-inflamatórios. Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), representam no mundo o principal tratamento da inflamação, dor e febre. Todavia, os AINEs, em sua maioria, por não apresentarem total especificidade em relação a enzima ciclooxigenase 2 (COX-2), também inibem a enzima ciclooxigenase 1 (COX-1) e com isso, promovem vários efeitos adversos (Walker, 2019). Ademais, o emprego indiscriminado desta classe farmacológica, que pode ser facilmente adquirida sem apresentação de prescrição médica, gera um importante fator de risco a saúde de indivíduos que se automedicam (Radi; Khan, 2019).

Na busca por tratamentos medicamentosos alternativos que apresentem efetiva atividade anti-inflamatória e ausência dos efeitos adversos gerados pelos AINEs, destacam-se as pesquisas farmacológicas com plantas medicinais. Os efeitos terapêuticos das plantas podem ser atribuídos à presença de diferentes metabólitos secundários presentes nas espécies vegetais (Im, 2020). Assim, as saponinas representam uma importante classe de metabólitos

5. Conclusão

Visando o desenvolvimento futuro de um novo fitoterápico anti-inflamatório, de uso tópico, a ser utilizado em tratamentos odontológicos, este estudo mostrou que a concentração de saponinas presente nos extratos dos resíduos do sisal e da romã se mantem na formulação. No teste do MTT o gel contendo a associação dos extratos não apresentou citotoxicidade em todos os intervalos de tempos de tratamento avaliados, ao contrário, a viabilidade celular foi aumentada em função do tempo de tratamento. Nos três testes *in vitro*, utilizados para avaliar a atividade anti-inflamatória, o gel contendo a associação dos extratos apresenta resultados semelhantes ao do gel com a dexametasona, um medicamento largamente utilizado na clínica médica. Em suma, este estudo demonstrou que o gel contendo a associação dos extratos dos resíduos do sisal e da romã se apresenta como um candidato em potencial para o desenvolvimento de um novo fitoterápico, pois, além de permitir a introdução de uma nova opção terapêutica, irá agregar valor econômico, social e ambiental aos resíduos que são desprezados no Brasil.

6. Referências

- Al-Azri AR, Gibson RJ, Bowen JM, Stringer AM, Keefe DM, Logan RM Envolvimento de metaloproteinases de matriz (MMP-3 e MMP-9) na patogênese da mucosite oral induzida por irinotecano. *Jornal de Patologia Oral e Medicina* . 2015; 44 (6):459–467. doi: 10.1111/jop.12255.
- Alves FS. *Estudo fitoquímico e avaliação de toxicidade dos extratos de Furcraea cubensis frente a Artemia salina Leach*. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Federal da Paraíba; 2017.
- Ananthi T, Chitra M. Screening of in vitro anti-inflammatory activity of *Michelia champaca* linn. flowers. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2013;6(5):71-72.
- Anosike CA, Obidoa O, Ezeanyika LU. Membrane stabilization as a mechanism of the anti-inflammatory activity of methanol extract of garden egg (*Solanum aethiopicum*). *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2012;20(1). doi:10.1186/2008-2231-20-76
- Araldi RP, dos Santos MO, Barbon FF et al. Analysis of antioxidant, cytotoxic and mutagenic potential of *Agave sisalana* Perrine extracts using Vero cells, human lymphocytes and mice polychromatic erythrocytes. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018;98:873-885. doi:10.1016/j.biopha.2018.01.022
- Arulselvan P, Fard MT, Tan WS et al. Role of Antioxidants and Natural Products in Inflammation. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016;2016:1-15. doi:10.1155/2016/5276130

Azedo MR, Blagitz MG, Souza FN, Benesi FJ, Della Libera AM. Avaliação funcional de monócitos de bovinos naturalmente infectados pelo vírus da leucose bovina. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. 2011;63(5):1131-1140. doi:10.1590/s0102-09352011000500013

Bastos CR, Blagitz MG, Souza FN et al. Viabilidade celular, fagocitose e espraçamento de fagócitos mononucleares, e liberação de peróxido de hidrogênio por leucócitos de glândulas mamárias bovinas saudáveis e infectadas. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 2012;32(9):850-854. doi:10.1590/s0100-736x2012000900006

Botan AG. *Citotoxicidade e ação anti-inflamatória in vitro dos extratos glicólicos de Morus nigra (amora), Ziziphus joazeiro (juá) e Vitis vinifera (uva)*. Dissertação de mestrado. Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciência e Tecnologia (ICT); 2018.

Camilli J, Júnior RJM, Souza IMO, Ruiz ALT, Basting RT, Zago PMW. Efeito citoprotetor do extrato de *Arrabidaea chica* associado a fração do extrato de *Bixa orellana* rica em geraniol em queratinócitos tratados com bisfosfonato. In: *Livro de Resumos do XXVIII Congresso de Iniciação científica da Unicamp*. Universidade Estadual de Campinas; 2020.

Cebinelli GCM. *Papel dos monócitos inflamatórios na sepse*. Dissertação de mestrado. Universidade de São Paulo (USP), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto; 2019.

Chassot JM. *Desenvolvimento de nanocápsulas poliméricas para liberação pulmonar do dipropionato de beclometasona*. Dissertação de mestrado. Universidade Federal de Santa Maria; 2013.

Curti WA. AVALIAÇÃO DO EFEITO ANTI-BIOFILME EM UM ENXAGUATÓRIO CONTENDO EXTRATO DA CASCA DE ROMÃ (*PUNICA GRANATUM*), TRIMETAFOSFATO DE SÓDIO E FLÚOR.. In: Anais do XXXII Congresso de Iniciação Científica da Unesp. Anais...Sao Paulo(SP) Online, 2020.

Chavesco LS. *Regulação da atividade Nox2 de neutrófilos por nitróxidos*. Dissertação de mestrado. Universidade Federal de Alfenas; 2009.

Cordeiro CHG. *Atividade biológica de gel dentifrício e enxaguatório bucal contendo extratos vegetais*. Dissertação de mestrado. Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Ciências Farmacêuticas; 2005.

Costa MF. *Aproveitamento do resíduo líquido industrial do sisal (Agave sisalana Perr.) para obtenção de um inseticida biológico*. Universidade Estadual de Feira de Santana; 2012.

Silva RR. *Investigação do Potencial anti-inflamatório in vitro da Solanum paniculatum L. (Jurubeba)*. Dissertação de mestrado. Universidade Federal da Bahia; 2015.

Silva SF, Dias Ferreira-Romanichen FM, Antonelli-Ushirobira TM. Atividade antimicrobiana in vitro da *Punica granatum* sobre bactérias gram negativas e gram positivas. *Brazilian Journal of Development*. 2021;7(11):104581-104591. doi:10.34117/bjdv7n11-196

Andrade CRB. *Avaliação da atividade antimicrobiana e perfil químico do extrato de sisal (Agave Sisalana Perrine)*. Trabalho de Conclusão de Curso. Faculdade Maria Milza; 2017.

Lima NTR. *Estudo fitoquímico e avaliação citotóxica do caule de Varronia globosa Jacq. (Boraginaceae sensu lato)*. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Estadual da Paraíba; 2017.

Diniz AC. *Avaliação do efeito sinérgico no Fator de Proteção Solar de emulsões contendo filtros químicos e matérias primas vegetais*. Dissertação de mestrado. Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Ciências Farmacêuticas (FCFAR); 2020.

Duarte T. *Influência do polimorfismo genético Val16Ala-SOD2 e da matriz química do guaraná no estado oxidativo-inflamatório in vitro do cloridrato de ziprasidona*. Tese de doutorado. Universidade Federal de Santa Maria; 2019.

Dunder RJ, Luiz-Ferreira A, Almeida AC et al. Applications of the hexanic fraction of *Agave sisalana* Perrine ex Engelm (Asparagaceae): control of inflammation and pain screening. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2013;108(3):263-271. doi:10.1590/s0074-02762013000300002

Dunder RJ, Quaglio AE, Maciel RP et al. Anti-inflammatory and analgesic potential of hydrolyzed extract of *Agave sisalana* Perrine ex Engelm., Asparagaceae. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2010;20(3):376-381. doi:10.1590/s0102-695x2010000300014

Eto C. *Identificação de uma subpopulação de macrófagos derivados de medula óssea com alta capacidade de adesão à Mycobacterium tuberculosis*. Universidade Federal de Santa Catarina; 2016.

Favato RA. *Análise dos Efeitos Tóxicos do Extrato da Hidrólise Ácida da Agave Sisalana Perrine (Ehaas), em Linhagens Celulares de Melanoma Metastático*. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Federal de Integração Latino-Americana, Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza; 2020.

Fernandes GL, Vieira APM, Danelon M, Emerenciano NG, Berretta AA, Buszinski AFM, Hori JI, Lima MHFd, Reis TFd, Lima JAd, Delbem ACB, Silva SCMd, Barbosa DB. O Extrato de romã potencializa as ações antidesmineralizante, antibiofilme e antiinflamatória do colutório não alcoólico quando associado ao trimetafosfato de fluoreto de sódio. *Antibióticos* . 2022; 11(11):1477. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11111477>

Figueiredo ALP, Lins L., Cattony AC, Falcão AFP Laserterapia no controle da mucosite oral: uma meta-análise. *Revista Da Associação Médica Brasileira* . 2013; 59 (5):467–474.

Garcia CSC. *Caracterização e determinação in vitro da viabilidade de células estromais associadas a gel de plasma e filmes de Hevea brasiliensis com própolis vermelha*. Dissertação de mestrado. Universidade de Caxias do Sul; 2020.

Gomes VTS, Nonato Silva Gomes R, Gomes MS, Joaquim WM, Lago EC, Nicolau RA. Effects of *Matricaria Recutita* (L.) in the Treatment of Oral Mucositis. *Scientific World Journal*. 2018 ;2018:4392184. doi: 10.1155/2018/4392184.

Hashim S, Bakht T, Bahadar Marwat K, Jan A. Medicinal properties, phytochemistry and pharmacology of *Tribulus terrestris* L. (Zygophyllaceae). *Pakistan Journal of Botany*. Fevereiro de 2014;399-404.

Kummer CL, Coelho TC. Anti-inflamatórios não esteróides inibidores da ciclooxygenase-2 (COX-2): aspectos atuais. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 2002;52(4). doi:10.1590/s0034-70942002000400014

Libera AM, Birgel EH, Kitamura SS et al. Macrófagos lácteos de búfalas híginas: avaliações da fagocitose, espraçamento e liberação de H₂O₂ / Milk macrophages from healthy female buffaloes: evaluation of phagocytosis test, spreading and hydrogen peroxide release assays. *Braz. J. vet. Res. anim. Sci.* 2006;43(3):412-419.

Lorenzoni AS. *Desenvolvimento de nanocápsulas para a liberação controlada de crisina: avaliação da atividade antioxidante e da citotoxicidade in vitro*. Dissertação de mestrado. Universidade Federal de Santa Maria; 2015.

Luciano MR. *Enxaguatório bucal contendo extrato da casca de romã (Punica granatum), trimetafosfato de sódio e flúor: avaliação de seu potencial anticariogênico*. Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia; 2020.

Magnelli RF. *Avaliação dos efeitos genotóxicos e citogenéticos da proteína L1 do papilomavírus associada a saponinas obtidas do resíduo de Agave sisalana Perrine (sisal)*. Dissertação de mestrado. Universidade de São Paulo; 2019.

Morzelle MC. *Efeito neuroprotetor da casca de romã (Punica granatum)*. Tese de doutorado. Universidade de São Paulo (USP), Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz; 2016.

Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays. *Journal of Immunological Methods*. 1983;65(1-2):55-63. doi:10.1016/0022-1759(83)90303-4

Ogbole, O. O.; Segun, P. A.; Adeniji, a. J. *In vitro* cytotoxic activity of medicinal plants from Nigeria ethnomedicine on Rhabdomyosarcoma cancer cell line and HPLC analysis of active extracts. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, v. 17, n. 1, p. 494, 22 nov. 2017.

Pannunzio A, Coluccia M. Cyclooxygenase-1 (COX-1) and COX-1 Inhibitors in Cancer: A Review of Oncology and Medicinal Chemistry Literature. *Pharmaceutics*. 2018;11(4):101. doi:10.3390/ph11040101

Parvin MS, Das N, Jahan N, Akhter MA, Nahar L, Islam ME. Evaluation of in vitro anti-inflammatory and antibacterial potential of *Crescentia cujete* leaves and stem bark. *BMC Research Notes*. 2015;8(1). doi:10.1186/s13104-015-1384-5

Piza ART. *Avaliação e caracterização proteica do muco de Phyllocaulis boraceiensis sobre a capacidade proliferativa de fibroblastos, células endoteliais e em modelos de cicatrização*. Tese de doutorado. Universidade de São Paulo (USP); 2012.

Radi ZA, Khan KN. Cardio-renal safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *The Journal of Toxicological Sciences*. 2019;44(6):373-391. doi:10.2131/jts.44.373

Ribeiro BD, Barreto DW, Coelho MA. Use of micellar extraction and cloud point preconcentration for valorization of saponins from sisal (*Agave sisalana*) waste. *Food and Bioproducts Processing*. 2015;94:601-609. doi:10.1016/j.fbp.2014.07.004

Salles THC, Foglio MA, Zanutto FV, Souza IMO, D'ávila MA, inventores; Universidade Estadual de Campinas, titular. Processo para obtenção de membranas poliméricas por electrospinning, membranas poliméricas contendo extratos de *Pterodon pubescens benth* e *Arrabidaea chica verlot* e seus usos. Patente brasileira WO2018102895A1. 14 de junho de 2018.

Sansone M. *Avaliação do perfil imunomodulador de frações polissacarídicas não-amido isoladas de banana*. Tese de doutorado. Universidade de São Paulo (USP), Faculdade de Ciências Farmacêuticas; 2017.

Santos EP, Rodrigues FS, Santos IC et al. *Punica Granatum L.* (Romã) e Atividade Antimicrobiana Contra o Biofilme Dental: uma Revisão Bibliográfica. *Ensaio e Ciência: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde*. 2019;23(2):88. doi:10.17921/1415-6938.2019v23n2p88-93

Silva DN. *Avaliação do mecanismo de ação anti-inflamatória do extrato metanólico e fração hexânica de Cariniana rubra Gardner ex Miers*. Dissertação de mestrado. Universidade Federal de Mato Grosso, Faculdade de Medicina; 2014.

Silva-Silva JV. *Estudos Farmacognósticos, Fitoquímicos e Atividade Antileishmania de Espécies Geissospermum (Apocynaceae)*. 141 f. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Pará, Programa de PósGraduação em Ciências Farmacêuticas, Belém, 2016.

Silveira JC. *Avaliação dos efeitos imunomoduladores e citotóxicos de polissacarídeos de Chorisia Speciosa e Hymenaea Courbaril*. Dissertação de mestrado. Universidade Federal do Paraná; 2010.

Sousa Gomes M, Diógenes Alves Uchoa Lins R, Zucolotto Langassner SM, Dantas da Silveira ÉJ, Gomes de Carvalho T, Diniz de Sousa Lopes ML, de Souza Araújo L, Addison Carvalho Xavier de Medeiros C, Ferreira de Carvalho Leitão R, Coelho Bernardo Guerra G, Fernandes de Araújo Junior R, Antunes de Araújo A. Anti-inflammatory and antioxidant activity of hydroethanolic extract of *Spondias mombin* leaf in an oral mucositis experimental model. *Arch Oral Biol*. 2020 Mar;111:104664. doi: 10.1016/j.archoralbio.2020.104664.

Takahashi ME. *Análise das atividades anti-inflamatória e toxicológica do extrato alcoólico da Agave sisalana: um estudo in vitro*. Dissertação de mestrado. Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Ciências e Letras; 2020.

Teixeira MR. *Efeitos Tóxicos do Extrato de Hidrólise Ácida da Agave Sisalana Perrine (EHAAS) em Linhagens de Células Não Pequenas de Câncer de Pulmão*. Dissertação de mestrado. Instituto Latino Americano de Ciências da Vida e da Natureza da Universidade Federal da Integração Latino-Americana; 2020.

Tsuboy MS, Marcarini JC, Luiz RC et al. In vitro evaluation of the genotoxic activity and apoptosis induction of the extracts of roots and leaves from the Medicinal Plant *Coccoloba mollis*(*Polygonaceae*). *Journal of Medicinal Food*. 2010;13(3):503-508. doi:10.1089/jmf.2009.0119

Vieira ACS. *Avaliação da atividade antinociceptiva e anti-inflamatória do extrato etanólico de Punica granatum L. (romã)*. Dissertação de mestrado. Universidade Federal de Alagoas; 2014.

Viel AM, Pereira AR, Neres WE et al. Effect of *Agave sisalana* Perrine extract on the ovarian and uterine tissues and fetal parameters: comparative interventional study. *Int. J. Multispeciality Health*. 2016;3(5):129-138.

Walker C. Are All Oral COX-2 Selective Inhibitors the Same? A Consideration of Celecoxib, Etoricoxib, and Diclofenac. *International Journal of Rheumatology*. 2018;2018:1-12. doi:10.1155/2018/1302835

Wang R, Wang M, Zhou J et al. Saponins in Chinese Herbal Medicine Exerts Protection in Myocardial Ischemia–Reperfusion Injury: Possible Mechanism and Target Analysis. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;11. doi:10.3389/fphar.2020.570867

Yu JS, Sahar NE, Bi YR et al. The Effects of Triterpenoid Saponins from the Seeds of *Momordica cochinchinensis* on Adipocyte Differentiation and Mature Adipocyte Inflammation. *Plants*. 2020;9(8):984. doi:10.3390/plants9080984

Zhang LH, Li LL, Li YX, Zhang YH. In vitro antioxidant activities of fruits and leaves of pomegranate. *Acta Horticulturae*. 2008;(765):31-34. doi:10.17660/actahortic.2008.765.3

Zhu W, Du Y, Meng H, Dong Y, Li L. A review of traditional pharmacological uses, phytochemistry, and pharmacological activities of *Tribulus terrestris*. *Chemistry Central Journal*. 2017;11(1). doi:10.1186/s13065-017-0289-x