

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta
dissertação será disponibilizado
somente a partir de 06/03/2027

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

AVALIAÇÃO DO EFEITO ANTI-INFLAMATÓRIO E PERFIL TOXICOLÓGICO *IN VITRO* DE UM GEL CONTENDO O EXTRATO DA *Oenocarpus bacaba* PARA O DESENVOLVIMENTO DE UMA BIOMEMBRANA UTILIZADA NO TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL.

LUAN VICTOR COELHO DE ALMEIDA

ORIENTADORA: Prof. Dra. Lucinéia dos Santos

ARAÇATUBA – SP

2024

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

LUAN VICTOR COELHO DE ALMEIDA

AVALIAÇÃO DO EFEITO ANTI-INFLAMATÓRIO E PERFIL TOXICOLÓGICO *IN VITRO* DE UM GEL CONTENDO O EXTRATO DA *Oenocarpus bacaba* PARA O DESENVOLVIMENTO DE UMA BIOMEMBRANA UTILIZADA NO TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL.

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 Ciências– Área de concentração em Biomateriais.

ORIENTADORA: Prof. Dra. Lucinéia dos Santos

ARAÇATUBA - SP

2024

Catálogo na Publicação (CIP)

AGRADECIMENTOS

A minha mãe, Alexsandra dos Santos Coelho, por estar sempre ao meu lado e ser responsável por tudo que eu consegui, sendo a pessoa que sempre me traz um sorriso, a minha melhor amiga que nunca me deixou perder as esperanças.

Ao meu irmão, Lucas Vínicius Coelho Santos, por me apoiar mesmo longe e me dar a alegria de ter meu sobrinho ao nosso lado.

Ao meu pai, mesmo não sendo do mesmo sangue, tomou essa responsabilidade e sempre me apoiou em todos os aspectos, mostrando que os vínculos afetivos são sempre mais fortes que os biológicos.

A minha avó Maria Edna Santos Coelho, que sempre cuidou e deu amor a todos da família, sendo nossa base, sempre destilando amor e carinho.

A minha madrinha e tia, Alessandra dos Santos Coelho, sempre sendo meu exemplo ao ser a primeira pessoa da família a ter um curso superior, na qual ela batalhou para conseguir se formar, sendo um exemplo de pessoa e profissional em sua área.

Aos meus tios, Alexssandro dos Santos Coelho e Rafael Lira, por sempre me apoiarem e estarem ao meu lado em diversos momentos, mostrando que não existe idade para buscarmos uma formação acadêmica e seguirmos nossos sonhos.

A todos do laboratório Fitotec, por ser um grande grupo de pesquisadores, buscando sempre se ajudarem em busca do desenvolvimento e aprimoramento acadêmico.

A professora Lucinéia dos Santos, um exemplo de mulher no mundo acadêmico e que me deu a chance de ingressar neste mundo, sendo uma grande orientadora, que busca o crescimento tanto pessoal quanto profissional de seus orientandos e sempre me ajudou nesta jornada.

A Júlia por ser uma grande amiga que com muito amor e paciência sempre esteve ao meu lado me ajudando nesta fase da minha vida. Uma irmã mais nova que a vida pode proporcionar.

Aos amigos feitos durante essa jornada, Isabela de Oliveira Mariano, Bruna Gois, Wellington Martins, Jean Pereira da Silva, André Luiz Stocco, Amanda Costa, Phillip Watzke Engelking, Thomas Costa, Gabriel Annunciato e Gustavo Wolfhart, a minha segunda família que a cidade Assis pode me proporcionar e que sempre estiveram ao meu lado em todos os momentos.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001 por auxiliar o desenvolvimento deste trabalho.

Que um dia, a felicidade seja para todos!

RESUMO

A espécie *Oenocarpus bacaba*, popularmente conhecida como bacaba, é uma espécie nativa da Amazônia brasileira. Como o seu fruto é utilizado como alimento e na medicina popular a bacaba apresenta grande importância para os povos do norte do país. O seu uso terapêutico se justifica pela grande concentração em fenóis e flavonoides, metabólitos secundários que apresentam relevantes atividades farmacológicas, dentre elas a anti-inflamatória. Entretanto, a bacaba está ameaçada de extinção em razão do desmatamento predatório, dando lugar ao plantio de outras espécies com valor econômico já estabelecido no mercado. Assim, buscando atender a demanda por anti-inflamatórios eficazes e seguros nos tratamentos odontológicos, em especial da mucosite, o presente estudo teve como objetivo desenvolver um gel de uso tópico contendo o extrato da Bacaba, e a impressão de uma biomembrana, para que no futuro, após a realização de novas análises esta possa ser utilizada na terapêutica. Para isso, foram realizados os seguintes estudos *in vitro* do gel associado ao extrato: I) fitoquímicos (quantificação de fenóis totais e flavonoides); II) citotoxicidade (MTT e vermelho neutro); III) farmacológico - atividade anti- inflamatória (fagocitose, estabilidade de membrana e espraçamento) e IV) qualidade e estabilidade (pH, condutividade, centrifugação, viscosidade e resistência mecânica). Os resultados fitoquímicos, expressos em equivalentes de fenóis e flavonoides por 100 gramas de extrato seco, foram os seguintes: fenóis - 15.14 ± 1.15 e flavonoides - 2.05 ± 0.15 ; No teste de MTT e vermelho neutro, os valores de viabilidade celular obtidos com o gel contendo a bacaba nas concentrações de 20, 50, 100 e 200 $\mu\text{g/mL}$ demonstraram ausência de citotoxicidade e diminuição da viabilidade celular em função do tempo de tratamento. Nos três teste anti- inflamatórios os resultados obtidos comprovaram esta atividade biológica, com exceção da concentração 20 $\mu\text{g/g}$ no teste de fagocitose e 20 e 50 $\mu\text{g/g}$ no teste de estabilidade de membrana. A concentração de 200 $\mu\text{g/g}$ apresentou efeito anti-inflamatório semelhante ao medicamento dexametasona, com maior atividade que este medicamento no teste de espraçamento. Os testes de qualidade e estabilidade demonstraram que a incorporação do extrato de bacaba não prejudica as propriedades do gel. Em adição, a partir deste gel foi desenvolvida uma biomembrana que se mostrou estável e que será analisada *in vivo* na próxima etapa deste estudo. A partir dos resultados obtidos com o gel, o extrato da bacaba incorporado a biomembrana se apresenta como um candidato em potencial para o desenvolvimento de um novo fitoterápico anti-inflamatório na terapêutica da mucosite. Além disso, este fitoterápico poderá agregar valor econômico, social e ambiental a bacaba, um exemplar da flora nativa que corre o risco de extinção.

Palavras-chave: Fitoterápico, Biomembrana, Terapêutica.

ABSTRACT

The species *Oenocarpus bacaba*, popularly known as bacaba, is a native species of the Brazilian Amazon. Since its fruit is used as food and in traditional medicine, bacaba holds great importance for the people of the northern region of the country. Its therapeutic use is justified by its high concentration of phenols and flavonoids, secondary metabolites with significant pharmacological activities, including anti-inflammatory properties. However, bacaba is at risk of extinction due to predatory deforestation, giving way to the cultivation of other species with already established economic value in the market. Thus, in order to meet the demand for effective and safe anti-inflammatory agents in dental treatments, especially for mucositis, this study aimed to develop a topical gel containing Bacaba extract and to fabricate a biomembrane so that, in the future, after further analyses, it may be used therapeutically. For this purpose, the following in vitro studies were conducted on the gel associated with the extract: phytochemical analysis (quantification of total phenols and flavonoids), cytotoxicity (MTT and neutral red assays), pharmacological analysis - anti-inflammatory activity (phagocytosis, membrane stability, and spreading), and quality and stability (pH, conductivity, centrifugation, viscosity, and mechanical resistance). The phytochemical results, expressed in equivalents of phenols and flavonoids per 100 grams of dry extract, were as follows: phenols - 15.14 ± 1.15 and flavonoids - 2.05 ± 0.15 . In the MTT and neutral red assays, the cell viability values obtained with the gel containing bacaba at concentrations of 20, 50, 100, and 200 $\mu\text{g/mL}$ showed no cytotoxicity and a decrease in cell viability over treatment time. In the three anti-inflammatory tests, the results confirmed this biological activity, except for the 20 $\mu\text{g/g}$ concentration in the phagocytosis test and 20 and 50 $\mu\text{g/g}$ concentrations in the membrane stability test. The 200 $\mu\text{g/g}$ concentration exhibited an anti-inflammatory effect similar to dexamethasone, with even greater activity than this drug in the spreading test. The quality and stability tests demonstrated that incorporating bacaba extract does not compromise the gel's properties. Additionally, from this gel, a biomembrane was developed, which proved to be stable and will be analyzed in in vivo studies in the next phase of this research. Based on the results obtained with the gel, the bacaba extract incorporated into the biomembrane presents itself as a potential candidate for the development of a new anti-inflammatory phytotherapeutic agent for mucositis treatment. Furthermore, this phytotherapeutic product could add economic, social, and environmental value to bacaba, a native flora species at risk of extinction.

Keywords: Herbal medicine, Biomembrane, Therapeutics.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	13
1. OBJETIVOS	16
1.1 Objetivo Geral	16
1.2 Objetivos Específicos	16
2. MATERIAL E MÉTODOS	18
2.1 Material vegetal	18
2.2 Preparo do extrato hidrolisado da Bacaba (EHB)	18
2.3 Preparação do gel bioativo	18
3.3 Análise fitoquímica do gel contendo EHB	19
3.4 Avaliação <i>in vitro</i> da citotoxicidade do gel contendo EHB	21
3.5 Avaliação da atividade anti-inflamatória <i>in vitro</i> do gel contendo EHB	23
3.6 Avaliação da estabilidade e qualidade do gel contendo EHB	26
3.7 Impressão da biomembrana	28
3.8 Análise Estatística	29
3. RESULTADOS	30
3.1 Análise fitoquímica do gel contendo EHB	30
3.2 Avaliação <i>in vitro</i> da citotoxicidade do gel contendo EHB	30
3.3 Avaliação da atividade anti-inflamatória <i>in vitro</i> do gel contendo EHB	34
3.4 Controle de qualidade e estabilidade do gel contendo EHB	38
3.5 Biomembrana	38
5. DISCUSSÃO	40
5.1 Novas formulações na terapêutica	40

5.2	Análise fitoquímica do gel contendo EHB	41
5.3	Avaliação <i>in vitro</i> da citotoxicidade do gel contendo EHB	41
5.4	Avaliação da atividade anti-inflamatória <i>in vitro</i> do gel contendo EHB	42
5.5	Controle de qualidade e estabilidade do gel contendo EHB	44
5.6	Biomembrana	47
6.	CONCLUSÃO	49
	REFERÊNCIAS	50

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Método de preparo do extrato	19
Figura 2 - Quantificação de fenóis totais	20
Figura 3 - Quantificação de flavonoides	20
Figura 4 - Teste do MTT	21
Figura 5 - Teste do vermelho neutro	23
Figura 6 - Teste da fagocitose	24
Figura 7 - Teste de estabilidade de membrana das hemácias	25
Figura 8 - Teste do espraimento	26
Figura 9 - Gel base de CMC e alginato	28
Figura 10 - Desenvolvimento da Biomembrana	28
Figura 11 - Aspecto visual dos fibroblastos da linhagem NIH3T3 no teste do MTT após tratamento com o gel base, gel contendo EHB nas concentrações de 20, 50, 100, 200 µg/mL- CN (meio DMEM) e CP (Tween 2%) nos tempos de 24, 48 e 72 horas	29
Figura 12 - Média ± DP dos valores em % referente a taxa de viabilidade celular em fibroblastos NIH 3T3 nos diferentes tempos de avaliação (24, 48 e 72 h) após a realização dos seguintes tratamentos: salina - controle negativo (CN); Tween 80 a 2% - controle positivo (CP); e formulações G (gel base) e géis contendo EHB 20, 50, 100 e 200 µg/mL. O asterisco (*) indica diferença significativa em relação ao grupo CN ($p < 0.05$)	30
Figura 13 - Aspecto visual da placa de 96 poços após a dissolução dos lisossomos que incorporaram o vermelho neutro após tratamento com o gel base, gel contendo EHB nas concentrações: 20, 50, 100, 200 µg/mL- CN (meio DMEM) e CP (Tween 2%) nos tempos de 24, 48 e 72 hora	31
Figura 14 - Média ± DP dos valores em % referente a taxa de viabilidade celular em macrófagos RAW 264 nos diferentes tempos de avaliação (24, 48 e 72 h) após a realização dos seguintes tratamentos: salina - controle negativo (CN); Tween 80 a 2% - controle positivo (CP); e formulações: gel base e géis contendo EHB 20, 50, 100 e 200 µg/mL. O asterisco (*) indica diferença significativa em relação ao grupo CN ($p < 0.05$)	32
Figura 15 - Em (A) fotos que ilustram as células de macrófagos da linhagem RAW 264 fagocitadas (F) e as não fagocitadas (NF), e em (B) Porcentagem de inibição da fagocitose promovida pelo gel contendo o EHB nas concentrações de 20, 50, 100 e 200 µg/g; Gel Base;	

Controle negativo (CN) meio DMEM high glucose e Controle positivo (CP) Dexametasona 40 µg/g. O asterisco (*) representa a diferença significativa ($p < 0.05$) dos grupos tratados em relação ao grupo CN 34

Figura 16 - Em (A) fotos que ilustram as células de macrófagos da linhagem RAW 264 espreiadas (E) e as não espreiadas (NE), e em (B) Porcentagem de inibição do espreiamento promovida pelo gel contendo o EHB nas concentrações de 20, 50, 100 e 200 µg/g; Gel Base; Controle negativo (CN) meio DMEM high glucose e Controle positivo (CP) Dexametasona 40 µg/g. O asterisco (*) representa a diferença significativa ($p < 0.05$) dos grupos tratados em relação ao grupo CN 36

Figura 17 - Bioimpressão da Biomembrana (A), Reticulação (B) e Aspecto Visual (C) 38

INTRODUÇÃO

A mucosite oral representa a resposta inflamatória da mucosa epitelial aos efeitos citotóxicos da quimiorradioterapia, um doloroso efeito colateral dos tratamentos antineoplásicos (Daugėlaitė et al., 2019). O desenvolvimento da mucosite pode ser dividido em cinco estágios consecutivos e mecanicamente ligados (Sonis, 2011): 1) iniciação ao dano da mucosa, lesão decorrente da exposição à radioterapia, quimioterapia ou ambos. Neste estágio, a quimioterapia e a radioterapia produzem oxigênio reativo, um radical livre, que causa danos ao tecido e inicia a cascata de eventos biológicos, causando danos ao DNA das células basais do epitélio, gerando morte celular); 2) regulação e geração de mensagem (há a transcrição de fatores como NF-KB, o qual é ativado, e transcreve fatores que regulam genes que controlam a síntese de proteínas biologicamente ativas, as citocinas, as quais são encontradas aumentadas no sistema circulatório dos pacientes. Sua ativação ocorre no epitélio, paredes dos vasos e tecido conjuntivo mucoso. Estas citocinas, especificamente, têm como alvo o epitélio, endotélio e tecido conjuntivo, produzindo injúrias. Nesta fase, outros tipos de moléculas podem ser produzidas como enzimas que causam a apoptose, tendo como consequência uma mucosa delgada, eritematosa e dolorosa (Kim et al., 2017); 3) amplificação e sinalização (não somente os mediadores do segundo estágio afetam a mucosa, mas muitos deles simultaneamente) amplificação do processo, por exemplo o TNF- α , o qual é um excelente ativador de NF-KB, gera mais mudanças pró-inflamatórias); 4) ulceração, as fases anteriores culminam na ulceração, ponto clínico crítico da mucosite, com exposição de terminações nervosas, colonização da superfície por microrganismos; e 5) cicatrização, eventualmente pode ocorrer a cura, nesta etapa moléculas se soltam da matriz extracelular do epitélio contínuo da úlcera, gerando divisão, migração e diferenciação celular em uma mucosa saudável (Le et al., 2011).

Quanto às manifestações clínicas da mucosite, estas são mais expressivas no quarto estágio do processo inflamatório, a fase de ulceração. A presença de rupturas na submucosa, permite que vários microrganismos, simbióticos que habitam a mucosa saudável, invadam este tecido levando a uma resposta inflamatória mediada por células infiltrantes de mononucleotídeos (Pulito et al., 2020). Em resposta ocorre a liberação de novas citocinas pró-inflamatórias que amplificam a expressão de células pró-apoptóticas mediadoras, que aumentam o dano tecidual (Panda; Colonna, 2019; Mettelman; Allen; Thomas., 2022). Assim, de modo geral as lesões da mucosa oral são dolorosas, desconfortáveis e por dificultar a alimentação podem levar a deficiências nutricionais nos casos mais graves (Abdalla-Aslan et al., 2016).

Desta forma, diante da complexidade dos sinais e sintomas apresentados na mucosite, a terapêutica para lesões ulcerativas orais envolve o uso de vários medicamentos na forma de enxaguatórios bucais, cremes ou pomadas. Porém, a fixação e adesão da maioria dos cremes e pomadas as superfícies da mucosa oral é difícil, e muitas vezes não permite que o paciente consuma alimentos e bebidas simultaneamente. Além disso, em alguns casos, os pacientes se queixam que a aplicação do medicamento na cavidade oral dificulta até mesmo a fala (Politis et al., 2016; Morales et al., 2011).

Além do desconforto gerado pela forma farmacêutica, o próprio fármaco presente na formulação também gera muitos efeitos colaterais. Por exemplo, os corticosteroides de uso tópico além de terem uma menor eficácia promovem a ocorrência de candidíase secundária, náuseas, atrofia da mucosa, secura oral, dor de garganta, sabor desagradável e cicatrização retardada (Yang et al., 2016; Rudralingam et al., 2011). Assim, na busca por medicamentos eficazes e que promovam um menor número de efeitos colaterais, o desenvolvimento de biocurativos mucoadesivos tem se mostrado como uma importante ferramenta para o tratamento da mucosite. Estes aumentam o tempo de permanência dos fármacos nos locais de aplicação, além de promoverem sua maior absorção e biodisponibilidade (Parhi, 2020; Asati; Sonis, 2019). Muitos podem ser os sistemas empregados para liberação de fármacos na camada mucosa. Mas, os filmes bucais se mostram mais adequados para proteger as superfícies das feridas, reduzir a dor e aumentar a eficácia do tratamento (Zierden et al., 2021). Dessa forma, nos últimos anos, o conhecimento da engenharia de tecidos e da medicina regenerativa tem se expandido muito devido em função dos avanços tecnológicos ocorridos na área da bioimpressão 3D e da disponibilidade de biomateriais compatíveis com esta técnica (Murphy; Atala, 2014).

Dentro da classe dos biomateriais, um polímero muito utilizado na indústria farmacêutica é a carboximetilcelulose (CMC). Este, se mostra capaz de adsorver um alto teor de água, capacidade que se aproxima de uma matriz extracelular, possui uma estrutura flexível, biocompatibilidade desejável, biodegradabilidade e é considerado um polímero verde, não causando danos ao meio ambiente (Pescosolido et al., 2011; Unagolla; Alahmadi; Jayasuriya, 2018). Outro polímero de grande importância e ampla utilização pela indústria alimentícia e farmacêutica é o alginato, geralmente produzido por meio da sua extração das algas marrons. O alginato é uma ótima opção de polímero aniônico devido a sua alta biocompatibilidade, baixa toxicidade e baixo custo de produção, apresentando uma estrutura muito similar as matrizes extracelulares dos tecidos (Lee; Mooney, 2012; Ahmad Raus; Wan Nawawi; Nasaruddin, 2021). Na busca por novos tratamentos para a mucosite, destacam-se também as pesquisas farmacológicas realizadas com plantas medicinais. Sabe-se que os efeitos terapêuticos das

plantas podem ser atribuídos à presença de diferentes metabólitos secundários presentes nas espécies vegetais (Twaij; Hasan 2022). Dentro deste contexto, uma importante espécie a ser estudada é a *Oenocarpus bacaba*, popularmente conhecida como bacaba. Trata-se de uma palmeira, nativa da Amazônia, encontrada com maior frequência no Amazonas e Pará, tendo como habitat a mata virgem alta de terra firme.

Na medicina popular o seu óleo, extraído de seus frutos, é utilizado nas infecções pulmonares como a bronquite e a tuberculose. Em complemento, estudos etnofarmacológicos mostram que o fruto da bacaba apresenta expressiva atividade antioxidante e metabólitos secundários que podem apresentar importantes atividades terapêuticas (Abadio-Finco et al., 2012; Leba et al., 2016; Dos Santos et al., 2015).

Diante das considerações apresentadas, que destacam as dificuldades existentes atualmente no tratamento da mucosite, o desenvolvimento de novos fármacos e novas formas de administração se mostra necessário para o melhorar o tratamento desta afecção e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

6. CONCLUSÃO

Os resultados obtidos até o momento permitem concluir que:

- As análises fitoquímicas comprovaram altas concentrações de fenois e flavonoides.
- Nos dois testes *in vitro* empregados para analisar a atividade anti-inflamatória o gel contendo bacaba na concentração de 200 µg/g apresentou resultados significativamente semelhantes ao do gel contendo dexametasona, um fármaco amplamente utilizado na clínica médica.
- No teste de MTT e vermelho neutro, o gel contendo bacaba em diferentes concentrações não promoveu citotoxicidade nos intervalos de tempo analisados, sugerindo segurança na aplicação clínica.
- Os testes de qualidade e estabilidade demonstraram que a incorporação do extrato de bacaba não prejudica as propriedades do gel. Em adição, a partir deste gel foi desenvolvida uma biomembrana que se mostrou estável e que será analisada *in vivo* na próxima etapa deste estudo.
- Em resumo, este estudo demonstrou que a formulação de alginato de sódio e CMC associada ao extrato da Bacaba se apresenta como uma candidata em potencial para o desenvolvimento de um novo fitoterápico em forma de biomembrana, pois além de se apresentar como uma nova alternativa aos tratamentos convencionais, também poderá atribuir valor econômico ao fruto da bacaba, e por meio do uso sustentável permitir a sua preservação.

REFERÊNCIAS

- ABADIA-FINCO, F. D. B. et al. Antioxidant Activity and Characterization of Phenolic Compounds from Bacaba (*Oenocarpus bacaba* Mart.) Fruit by HPLC-DAD-MSn. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 60, n. 31, p. 7665–7673, 26 jul. 2012. <https://doi.org/10.1021/jf3007689>.
- ABADIA-FINCO, F. D. B.; BÖSER, S.; GRAEVE, L. Antiproliferative activity of Bacaba (*Oenocarpus bacaba*) and Jenipapo (*Genipa americana* L.) phenolic extracts. *Nutrition & Food Science*, v. 43, n. 2, p. 98–106, 22 mar. 2013. <https://doi.org/10.1108/00346651311313247>.
- ABDALLA-ASLAN, R. et al. Characterization of pain originating from oral mucosal lesions. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, v. 121, n. 3, p. 255–261, mar. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2015.11.006>.
- ADENAIKE, O. et al. Incidence of Broad Spectrum Resistance in *E. coli* Isolated from Zoborodo sold in Samaru, Zaria, Nigeria. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, v. 5, n. 1, p. 796–801, 10 jan. 2016. <http://dx.doi.org/10.20546/ijcmas.2016.501.081>.
- AHMAD RAUS, R.; WAN NAWAWI, W. M. F.; NASARUDDIN, R. R. Alginate and Alginate Composites for Biomedical Applications. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 16, n. 3, nov. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2020.10.001>.
- 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.
- ASATI, S.; SONI, V. Development and characterization of RGD embellished drug-conjugate loaded NPs for dual targeting of tumor cells. *Asian Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v. 5, n. 5, p. 948–958, jul. 2019. <https://doi.org/10.31024/ajpp.2019.5.5.14>.
- ATTA, M. R. et al. Enhanced optical, morphological, dielectric, and conductivity properties of gold nanoparticles doped with PVA/CMC blend as an application in organoelectronic devices. *Journal of Materials Science Materials in Electronics*, v. 32, n. 8, p. 10443–10457, 26 mar. 2021. <https://doi.org/10.1007/s10854-021-05701-3>.
- 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.
- BARMAN, P. K.; KOH, T. J. Macrophage Dysregulation and Impaired Skin Wound Healing in Diabetes. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, v. 8, 26 jun. 2020. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00528>.
- BARROS, R. G. C. et al. Evaluation of bioactive compounds potential and antioxidant activity in some Brazilian exotic fruit residues. v. 102, p. 84–92, 1 dez. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2017.09.082>. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2017.09.082>.

BELLINI, M. Z. et al. Comparison of the properties of compacted and porous lamellar chitosan- xanthan membranes as dressings and scaffolds for the treatment of skin lesions. *Journal of Applied Polymer Science*, v. 125, n. S2, 16 abr. 2012. <https://doi.org/10.1002/app.36693>.

BERGHE, T. V. et al. Determination of apoptotic and necrotic cell death in vitro and in vivo. *Methods*, v. 61, n. 2, p. 117–129, 1 jun. 2013. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2013.02.011>.

BINI ACD. Gel contendo extrato de *ilex paraguariensis* a. st. hil. para uso concomitante ao led na recuperação de lesões de segunda intenção. Tese de mestrado. Universidade Estadual do Centro-Oeste; 2021.

BOLOURI, P. et al. Applications of Essential Oils and Plant Extracts in Different Industries. *Molecules*, v. 27, n. 24, p. 8999, 1 jan. 2022. <https://doi.org/10.3390/molecules27248999>.

BOLZANI, V. S. Biodiversidade, bioprospecção e inovação no Brasil. *Cienc. Cult.*, v. 68, n. 1, p. 04-05, 2016. <http://dx.doi.org/10.21800/2317-66602016000100002>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia de estabilidade de produtos cosméticos. Brasília, 2004. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/cosmeticos/manuais-e-guias/guia-de-estabilidade-de-cosmeticos.pdf/view>.

CORRÊA, N. M. et al. Avaliação do comportamento reológico de diferentes géis hidrofílicos. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 41, n. 1, mar. 2005. <https://doi.org/10.1590/S1516-93322005000100008>.

DAUGÈLAITÈ, G. et al. Prevention and Treatment of Chemotherapy and Radiotherapy Induced Oral Mucositis. *Medicina*, v. 55, n. 2, p. 25, 22 jan. 2019. doi: 10.3390/medicina55020025.

DIDASKALOU, C. et al. Valorisation of agricultural waste with an adsorption/nanofiltration hybrid process: from materials to sustainable process design. *Green Chemistry*, v.19 n.13, p.3116-3125, 2017. doi: 10.1039/C7GC00912G.

DINIZ, F. P. S. et al. Espaço e paisagem como fundamentos do patrimônio natural subalterno na Amazônia. *Brazilian Journal of Development*, v. 7, ed. 1, p. 5141-5161, 1 jan. 2021. <https://doi.org/10.34117/bjdv7n1-348>.

DO NASCIMENTO, M. F. et al. Development and Characterization of Biointeractive Gelatin Wound Dressing Based on Extract of *Punica granatum* Linn. *Pharmaceutics*, v. 12, n. 12, p. 1204, 11 dez. 2020. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12121204>.

DOS SANTOS, M. F. G. et al. Amazonian native palm fruits as sources of antioxidant bioactive compounds. *Antioxidants*, v. 4, n. 3, p. 591–602, 2015. <https://doi.org/10.3390/antiox4030591>.

EPELMAN, S.; LAVINE, KORY J.; RANDOLPH, GWENDALYN J. Origin and Functions of Tissue Macrophages. *Immunity*, v. 41, n. 1, p. 21–35, jul. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.06.013>.

FOTI, M.; RICCARDO AMORATI. ROS and Phenolic Compounds. CRC Press eBooks, p. 49–65, 1 jun. 2016. <https://dx.doi.org/10.1201/b20228-7>.

FRACASSO, J. A. R. et al. Anti-Inflammatory Effect and Toxicological Profile of Pulp Residue from the Caryocar Brasiliense, a Sustainable Raw Material. Gels, v. 9, n. 3, p. 234, 1 mar. 2023. <https://doi.org/10.3390/gels9030234>.

FRIEDRICH, M. et al. Avaliação da estabilidade físico-química de creme não iônico inscrito no formulário nacional. Latin American Journal of Pharmacy, v. vol. 26, no. 4, 2007.

FUJIWARA, N.; KOBAYASHI, K. Macrophages in Inflammation. Current Drug Target - Inflammation & Allergy, v. 4, n. 3, p. 281–286, 1 jun. 2005. doi: 10.2174/1568010054022024.

GORDON, S. Phagocytosis: An Immunobiologic Process. Immunity, v. 44, n. 3, p. 463–475, mar. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.02.026>

HAAS, Vicente Simon. Estudo Químico De Extratos De Farelo Desengordurado De Linhaça Marrom (*Linum usitatissimum* L.) E Screening Antifúngico. 2015. 104 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2015.

HABIB, A. et al. 3D Printability of Alginate-Carboxymethyl Cellulose Hydrogel. Materials, v. 11, n. 3, p. 454, 20 mar. 2018.

HE, X. et al. Shape memory composite hydrogel based on sodium alginate dual crosslinked network with carboxymethyl cellulose. European Polymer Journal, p. 110592, jun. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2021.110592>.

HERNÁNDEZ-CRUZ, E. Y. et al. Effects of Vegetal Extracts and Metabolites against Oxidative Stress and Associated Diseases: Studies in *Caenorhabditis elegans*. ACS omega, v. 8, n. 10, p. 8936–8959, 27 fev. 2023. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c07025>.

INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION ISO 37:2024: Standard Test Methods for Rubber, vulcanized or thermoplastic — Determination of tensile stress-strain properties, 2024.

KIM, J.-W. et al. Topical Recombinant Human Epidermal Growth Factor for Oral Mucositis Induced by Intensive Chemotherapy with Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Final Analysis of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Trial. PLoS ONE, v. 12, n. 1, p. e0168854–e0168854, 3 jan. 2017. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168854>.

KRISHNAN, K. A. A.; KEERTHI, T. R. Analyses of Methanol Extracts of Two Marine Sponges, *Spongia officinalis* var. *ceylonensis* and *Sigmadocia carnosa* from Southwest Coast of India for their Bioactivities. International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences, v. 5, n. 2, p. 722–734, 10 fev. 2016. <http://dx.doi.org/10.20546/ijcmas.2016.502.081>.

KOETTING, M. C. et al. Stimulus-responsive hydrogels: Theory, modern advances, and applications. Materials Science and Engineering: R: Reports, v. 93, p. 1–49, jul. 2015. <https://doi.org/10.1016/j.mser.2015.04.001>

KUMAR, V. et al. Evaluation of anti-inflammatory potential of leaf extracts of *Skimmia anquetilia*. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, v. 2, n. 8, p. 627–630, ago. 2012. [https://doi.org/10.1016/S2221-1691\(12\)60109-9](https://doi.org/10.1016/S2221-1691(12)60109-9).

KUMAR, L.; VERMA, R. In vitro evaluation of topical gel prepared using natural polymer. *International Journal of Drug Delivery*, v. 2, n. 1, p. 58–63, 16 mar. 2010.

LAN, W.; HE, L.; LIU, Y. Preparation and Properties of Sodium Carboxymethyl Cellulose/Sodium Alginate/Chitosan Composite Film. *Coatings*, v. 8, n. 8, p. 291, 19 ago. 2018. <https://doi.org/10.3390/coatings8080291>.

LE, Q. T. et al. Palifermin Reduces Severe Mucositis in Definitive Chemoradiotherapy of Locally Advanced Head and Neck Cancer: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *Journal of Clinical Oncology*, v. 29, n. 20, p. 2808–2814, 10 jul. 2011. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.4095>.

LEE, K. Y.; MOONEY, D. J. Alginate: Properties and biomedical applications. *Progress in Polymer Science*, v. 37, n. 1, p. 106–126, jan. 2012. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2011.06.003>

LEBA, L. J. et al. *Oenocarpus bacaba* and *Oenocarpus bataua* Leaflets and Roots: A New Source of Antioxidant Compounds. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 17, n. 7, p. 1014, 27 jun. 2016. <https://doi.org/10.3390/ijms17071014>.

LIU, H. et al. Polyphenols contents and antioxidant capacity of 68 Chinese herbals suitable for medical or food uses. *Food Research International*, v. 41, n. 4, p. 363–370, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2007.12.012>.

METTELMAN, R. C.; ALLEN, E. K.; THOMAS, P. G. Mucosal immune responses to infection and vaccination in the respiratory tract. *Immunity*, v. 55, n. 5, p. 749–780, maio 2022.

MURPHY, S. V.; ATALA, A. 3D bioprinting of tissues and organs. *Nature Biotechnology*, v. 32, n. 8, p. 773–785, 5 ago. 2014. <https://doi.org/10.1038/nbt.2958>.

DO NASCIMENTO, M. F. et al. Development and Characterization of Biointeractive Gelatin Wound Dressing Based on Extract of *Punica granatum* Linn. *Pharmaceutics*, v. 12, n. 12, p. 1204, 11 dez. 2020. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12121204>.

NONATO, C. F. A. et al. Chemical analysis and evaluation of antioxidant and antimicrobial activities of fruit fractions of *Mauritia flexuosa* L. f. (Arecaceae). *PeerJ*, v. 6, p. e5991–e5991, 28 nov. 2018.

ORTIZ-DOMÍNGUEZ, M., & CRUZ-AVILÉS, A. (2022). Determinación del módulo de Young. *Ingenio Y Conciencia Boletín Científico De La Escuela Superior Ciudad Sahagún*, 9(17), 52-63. <https://doi.org/10.29057/escs.v9i17.7891>

PANDA, S. K.; COLONNA, M. Innate Lymphoid Cells in Mucosal Immunity. *Frontiers in Immunology*, v. 10, 7 maio 2019. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00861>.

PARHI, R. Cross-Linked Hydrogel for Pharmaceutical Applications: A Review. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, v. 7, n. 4, p. 515–530, 31 dez. 2017. doi: [10.15171/apb.2017.064](https://doi.org/10.15171/apb.2017.064)

PARHI, R. Drug delivery applications of chitin and chitosan: a review. *Environmental Chemistry Letters*, 21 jan. 2020. <https://doi.org/10.1007/s10311-020-00963-5>.

PAZ, M. et al. Brazilian fruit pulps as functional foods and additives: Evaluation of bioactive compounds. *Food Chemistry*, v. 172, p. 462–468, 1 abr. 2015. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.09.102>.

PEPPAS, N. et al. Hydrogels in pharmaceutical formulations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 50, n. 1, p. 27–46, 3 jul. 2000. DOI: [10.1016/s0939-6411\(00\)00090-4](https://doi.org/10.1016/s0939-6411(00)00090-4).

PESCOSOLIDO, L. et al. In situ forming IPN hydrogels of calcium alginate and dextran-HEMA for biomedical applications. *Acta Biomaterialia*, v. 7, n. 4, p. 1627–1633, 1 abr. 2011. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2010.11.040>.

PIGNATELLO, R. et al. Biomembrane models and drug-biomembrane interaction studies: Involvement in drug design and development. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, v. 3, n. 1, p. 4, 2011. DOI: [10.4103/0975-7406.76461](https://doi.org/10.4103/0975-7406.76461).

POLITIS, C. et al. Wound Healing Problems in the Mouth. *Frontiers in Physiology*, v. 7, 2 nov. 2016. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00507>.

PRADO AI. Desenvolvimento farmacotécnico e avaliação da estabilidade de gel mucoadesivo contendo extrato de própolis. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Estadual de Goiás; 2016.

PULITO, C. et al. Oral mucositis: the hidden side of cancer therapy. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, v. 39, n. 1, p. 1–15, 7 out. 2020. <https://doi.org/10.1186/s13046-020-01715-7>.

RAHAMOOZ-HAGHIGHI, S. et al. Anti-Proliferative Properties, Biocompatibility, and Chemical Composition of Different Extracts of *Plantago major* Medicinal Plant. *Iranian Biomedical Journal*, v. 25, n. 2, p. 116–117, 1 mar. 2021. doi: [10.29252/ibj.25.2.106](https://doi.org/10.29252/ibj.25.2.106).

RAHMANI, S. I. P.; ZULKARNAIN, A. K. Optimization of HPMC and Na-CMC as Gelling Agents on Physical Properties and Stability in Sunflower Seed Oil Gel Formulation. *Journal of Food and Pharmaceutical Sciences*, p. 812–819, 8 jun. 2023. <https://doi.org/10.22146/jfps.8227>.

REPETTO, G.; DEL PESO, A.; ZURITA, J. L. Neutral red uptake assay for the estimation of cell viability/cytotoxicity. *Nature Protocols*, v. 3, n. 7, p. 1125–1131, 12 jun. 2008. doi: [10.1038/nprot.2008.75](https://doi.org/10.1038/nprot.2008.75).

SANTOS, A. C. D. DOS et al. Estudo da estabilidade de formulações de uso tópico contendo vitamina C manipulada em farmácias da cidade de Teresina-Pi / Study of the stability of topical use formulations containing vitamin C manipulated in pharmacies of the city of Teresina-Pi. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 2, n. 2, p. 756–767, 25 jan. 2019. doi: [10.34119](https://doi.org/10.34119).

SHANMUGAM, K. et al. Plant-derived polyphenols attenuate lipopolysaccharide-induced nitric oxide and tumour necrosis factor production in murine microglia and macrophages. *Molecular Nutrition & Food Research*, v. 52, n. 4, p. 427–438, abr. 2008. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200700180>.

SILVA-WEISS, A. et al. Polyphenol-rich extract from murta leaves on rheological properties of film-forming solutions based on different hydrocolloid blends. *Journal of Food Engineering*, v. 140, p. 28–38, nov. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2014.04.010>

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

SINGH, M. V. et al. Desenvolvimento farmacotécnico e avaliação da estabilidade de gel com extrato aquoso de camomila para uso bucal. *Revista Brasileira de Farmacia*, v. 89, n. 2, p. 138–142, 3 maio 2008.

SONIS, S. T. Oral mucositis. *Anti-Cancer Drugs*, v. 22, n. 7, p. 607–612, ago. 2011. DOI: 10.1097/CAD.0b013e3283462086.

SOUMYA, S. et al. Development of a phytochemical scaffold for bone tissue engineering using *Cissus quadrangularis* extract. *Carbohydrate Polymers*, v. 87, n. 2, p. 1787–1795, jan. 2012. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2011.09.094>.

SUBRAMANIAM, D.; SEKARAN, S. In Vitro Biocompatibility Assessment of a Novel Membrane Containing Magnesium-Chitosan/Carboxymethyl Cellulose and Alginate Intended for Bone Tissue Regeneration. *Curēus*, 21 fev. 2024. doi: 10.7759/cureus.54597.

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.

TESFAY, S. Z.; MAGWAZA, L. S. Evaluating the efficacy of moringa leaf extract, chitosan and carboxymethyl cellulose as edible coatings for enhancing quality and extending postharvest life of avocado (*Persea americana* Mill.) fruit. *Food Packaging and Shelf Life*, v. 11, p. 40–48, mar. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.fpsl.2016.12.001>.

TREVISOL, T. C. et al. Diclofenac release from alginate/carboxymethyl cellulose mono and bilayer films for wound dressing applications. *Cellulose*, v. 27, n. 11, p. 6629–6642, 15 maio 2020. <https://doi.org/10.1007/s10570-020-03217-3>.

TWAIJ, B. M.; HASAN, MD. N. Bioactive Secondary Metabolites from Plant Sources: Types, Synthesis, and Their Therapeutic Uses. *International Journal of Plant Biology*, v. 13, n. 1, p. 4–14, 21 fev. 2022. <https://doi.org/10.3390/ijpb13010003>.

UNAGOLLA, J. M.; ALAHMADI, T. E.; JAYASURIYA, A. C. Chitosan microparticles based polyelectrolyte complex scaffolds for bone tissue engineering in vitro and effect of calcium phosphate. *Carbohydrate Polymers*, v. 199, p. 426–436, nov. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.07.044>.

WRÓBLEWSKA, M. et al. Different Types of Gel Carriers as Metronidazole Delivery Systems to the Oral Mucosa. *Polymers*, v. 12, n. 3, p. 680, 19 mar. 2020. <https://doi.org/10.3390/polym12030680>.

YANG, B. et al. Oral paracetamol vs. oral ibuprofen in the treatment of symptomatic patent ductus arteriosus in premature infants: A randomized controlled trial. *Experimental and Therapeutic Medicine*, v. 12, n. 4, p. 2531–2536, 6 set. 2016. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3676>.

YANG, L. et al. Response of Plant Secondary Metabolites to Environmental Factors. *Molecules*, v. 23, n. 4, p. 762, 27 mar. 2018. <https://doi.org/10.3390/molecules23040762>.

ZHANG, C. et al. Effect of carboxymethyl cellulose (CMC) on some physico-chemical and mechanical properties of unrinsed surimi gels. *LWT*, v. 180, p. 114653, 15 abr. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2023.114653>.

ZHANG, X. et al. Functional Biomaterials for Treatment of Chronic Wound. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, v. 8, 3 jun. 2020. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00516>.

ZIERDEN, H. C. et al. Avoiding a Sticky Situation: Bypassing the Mucus Barrier for Improved Local Drug Delivery. *Trends in Molecular Medicine*, v. 27, n. 5, p. 436–450, 1 maio 2021. doi: 10.1016/j.molmed.2020.12.001.