

EMANUELLA VACCAREZZA DE SOUZA

**ASSOCIAÇÃO DE FITOTERÁPICOS NA
PREVENÇÃO DA MUCOSITE ORAL**

Trabalho Final do Mestrado Profissional,
apresentado à Universidade do Vale do
Sapucaí, para obtenção do título de Mestre
em Ciências Aplicadas à Saúde.

POUSO ALEGRE - MG

2018

EMANUELLA VACCAREZZA DE SOUZA

**ASSOCIAÇÃO DE FITOTERÁPICOS NA
PREVENÇÃO DA MUCOSITE ORAL**

Trabalho Final do Mestrado Profissional,
apresentado à Universidade do Vale do
Sapucaí, para obtenção do título de Mestre
em Ciências Aplicadas à Saúde.

ORIENTADOR: Prof. Dr. Taylor Brandão Schnaider

CO-ORIENTADORES: Prof. Dr. José Dias da Silva Neto

Prof^a. Ms. Jucélia Dias Rosa

POUSO ALEGRE - MG

2018

Souza, Emanuella Vaccarezza de.

Associação de fitoterápicos na prevenção da mucosite oral / Emanuella Vaccarezza de Souza. -- Pouso Alegre: Univás, 2018.
109 f.

Trabalho Final do Mestrado Profissional em Ciências Aplicadas à Saúde
Universidade do Vale do Sapucaí, 2018.

Título em inglês: Combination of herbal medicine for the prevention of oral
mucositis.

Orientador: Prof. Dr. Taylor Brandão Schnaider
Co-orientadores: Prof. Dr. José Dias da Silva Neto
Profa. Ms. Juscélia Dias Rosa

1. Mucosite. 2. Tratamento farmacológico. 3. Casearia. 4. Melaleuca. I.
Título.

UNIVERSIDADE DO VALE DO SAPUCAÍ

**MESTRADO PROFISSIONAL EM
CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE**

COORDENADOR: Prof. Dr. José Dias da Silva Neto

Linha de Atuação Científico-Tecnológica: Fitoterapia e Plantas medicinais em lesões teciduais.

DEDICATÓRIA

Dedico à minha avó e madrinha, **TEREZINHA DANTAS BORGES MESQUITA**, pela criação afetuosa e amparo na construção de meu sonho. Sua influência, moldando meu caráter e postura, é o alicerce de meus aspectos profissional e pessoal. Ela foi uma das peças mais importantes em minha vida para que hoje eu conseguisse chegar até aqui.

À minha mãe **MARIA DO CARMO MESQUITA VACCAREZZA** que me ama, dedica-se a cuidar de mim, além de me proteger dos perigos e das incertezas da vida. Ao meu pai, **JORGE LUIZ DE ALBUQUERQUE VACCAREZZA**, mais que pai, aquele que me aceitou e me quis para amar, só tenho a agradecer todos os ensinamentos, mesmos os mais árduos. “Pai, você foi meu herói, meu bandido...”

À minha filha irmã **GABRIELLA MESQUITA VACCAREZZA**, que tem estado ao meu lado, mesmo eu estando distante neste período. Você veio com a missão mais linda que foi ensinar a nossa família o verdadeiro significado da palavra amor. À minha irmã **BRUNA MESQUITA VACCAREZZA** que mesmo distante se faz presente e sempre na torcida. Amo vocês, com seus defeitos e qualidades. Vocês são parte de mim!

Ao meu grande amor, companheiro e amigo, meu marido, **CARLOS EDUARDO KERSUL DE SOUZA** por quem me apaixono a cada dia mais. Você é grande incentivador dos meus estudos e sonhos. Sempre me apoiando em tudo que me faz feliz, transmitindo amor e acalento nos momentos difíceis. “Eu levo seu coração comigo, eu o levo em meu coração...” (E.E.Cummings).

À inabalável fidelidade e a fabulosa convivência com estes companheiros verdadeiros, que tornaram minha vida muito mais alegre e cheia de amor, meus filhos de 4 patas: **BELINHA, BIDU, JULY, CHANEL E JACK!**

AGRADECIMENTOS

Durante o decorrer do projeto estava preocupada com esta parte, escrever agradecimentos! Aqui tenho que expor meus sentimentos e para mim isso nunca foi fácil. Esta fase de mestrado foi bem difícil, marcada por vários acontecimentos pessoais. Iniciei um processo de autoconhecimento, neste período! Passei por uma pós-graduação em conjunto com o mestrado, fui a congressos, mudei de casa, atendi no consultório, dei plantões, tive entorse no tornozelo, conheci pessoas, mudei de ideia inúmeras vezes e cheguei à estafa! Até que me deparei em uma crise que precisaria de mudanças, e mudanças importantes que me levaram a duvidar de minha capacidade e credibilidade. Tirei um tempo para tentar me entender e não “enlouquecer” e comecei um processo que foi, ao mesmo tempo, lindo e árduo, gostoso e doloroso. Tudo isso me fez crescer e me conhecer mais. Todos esses acontecimentos fazem parte de mim e deste trabalho. Tenho muitas pessoas a agradecer!

Primeiramente agradeço a todos os **PACIENTES DO AMBULATÓRIO DE ONCOLOGIA do HCSL** que depositaram em mim sua confiança para ajudá-los, o que me possibilitou evoluir como profissional. Sem dúvidas, cresci e aprendi muito com cada um deles.

Mesmo não sendo diretamente o foco do projeto, agradeço imensamente às “minhas” crianças amadas, meus **PACIENTES ONCOLÓGICOS PEDIÁTRICOS** e suas famílias. É por vocês esta luta e o sonho de cada vez mais chegar ao objetivo da melhor qualidade de vida e cura. Vocês, cada um com seu jeitinho especial, me cativaram e tocaram meu coração. O sorriso e amor de vocês é a minha força para seguir buscando vitórias.

A toda minha **FAMÍLIA**. Amo-os! Vocês foram essenciais nesse processo do meu crescimento e me deram força e ânimo para seguir com o trabalho do mestrado. A distância foi difícil, mas vencemos mais uma batalha! À “timãe”, **MARIA ELIZA MARIA MESQUITA**, mais que minha tia, uma mãe, obrigada por estar tão presente em minha vida! Obrigada pelo amor e dedicação! Obrigada, Obrigada!

Ao meu orientador **PROFESSOR DOUTOR TAYLOR BRANDÃO SCHNAIDER**, pela oportunidade dada a mim de trabalhar junto a ele, por conduzir-me nas reflexões interpessoais, bem como incentivar-me no crescimento pessoal e profissional. Obrigada pela credibilidade, pela parcimônia ao ensinar e orientar, pelo carinho e seriedade na condução deste trabalho. Muito obrigada por tudo, e obrigada por todas as vezes que me perguntou como eu estava, você não imagina como foi importante!

Ao meu co-orientador **PROFESSOR DOUTOR JOSÉ DIAS DA SILVA NETO**, que foi além de uma simples complementação de orientação, pois norteou, ensinou, orientou e repreendeu com sabedoria e parcimônia o que estava destoante. Obrigada por me ensinar e pelas correções do TC. Você é ético, humano, inteligente, competente e um educador nato. Sempre animado, um grande incentivador do projeto. Obrigada pelas reuniões “regadas” a café. Você é show!

À co-orientadora **PROFESSORA MESTRA JUSCÉLIA DIAS ROSA**, pela amizade verdadeira, por toda orientação e ajuda para elaboração deste estudo e por acreditar na superação de todas as dificuldades. Obrigada pela força e pelas palavras!

Às professoras do MPCAS da UNIVAS, **DOUTORAS ADRIANA RODRIGUES DOS ANJOS MENDONÇA e FIORITA GONZALES LOPES MUNDIM** por acreditaram em meu potencial de uma forma que eu não acreditava ser capaz de corresponder. Sempre disponíveis e dispostas a ajudar, querendo que eu aproveitasse cada segundo dentro do mestrado para absorver algum tipo de conhecimento. Fizeram-me enxergar que existe mais que pesquisadores e resultados por trás de uma dissertação, mas vidas humanas. Vocês não foram somente professoras, mas, em alguns momentos, conselheiras, confidentes e amigas. Vocês me ajudaram no momento que mais precisei de força para seguir, sem que eu pedisse ou que vocês soubessem o que eu passava. Vocês foram e são referências profissionais e pessoais para meu crescimento. Obrigada por estarem ao meu lado e por acreditarem tanto em mim!

Aos **PROFESSORES DOUTORES**, do MPCAS DA UNIVAS, **YARA JULIANO e PAULO ROBERTO MAIA** pelas orientações na realização da análise estatística, pelo carinho e incentivo transmitido em cada palavra.

A **TODOS OS PROFESSORES DO MESTRADO** Profissional em Ciências Aplicadas à Saúde, UNIVÁS, Pouso Alegre - MG, pela paciência, apoio, confiança, incentivo e principalmente por terem sido tão importantes em meu amadurecimento acadêmico. Vocês também foram referenciais para mim! Agradeço de coração às queridas **PROFESSORAS DOUTORAS ANA BEATRIZ ALKMIM TEIXEIRA LOYOLA, LYLIANA COUTINHO RESENDE BARBOSA e JAQUELINE JÓICE MUNIZ** pela colaboração e tempo disponibilizado para ajudarem na melhoria do trabalho. Vocês me transmitiram calma no momento de ansiedade e ajudaram enriquecendo o trabalho.

Ao biólogo e técnico de laboratório de pesquisa da UNIVÁS, **LUIZ FRANCISLEY DE PAIVA**, meu agradecimento pela colaboração e disponibilidade em

ajudar-me na elaboração desta pesquisa. Você se mostrou mais do que um funcionário do laboratório, foi para mim um grande amigo. Obrigada de coração por toda ajuda!

Ao enfermeiro do setor da oncologia do HCSL, **TIAGO FERREIRA** que com amizade, dedicação e competência, sempre esteve pronto a ajudar no que eu precisasse. Para mim você é um exemplo de profissional, trata os pacientes com carinho e respeito.

Aos **FUNCIONÁRIOS DO SETOR DA ONCOLOGIA** do HCSL pela compreensão, solidariedade e auxílio durante todo o trabalho. Agradeço também toda a força e torcida! Vocês uma equipe são demais!!!

Aos **MÉDICOS DO SERVIÇO DE ONCOLOGIA** do HCSL, meus colegas e amigos, meu agradecimento por acreditarem em nosso estudo e oportunizarem a concretização deste projeto, trabalhando em conjunto para seu aprimoramento.

Em especial, meu sogro, **ANTONIO CARLOS DE SOUZA**, que de muitas formas me apoiou. Ele tem sido um dos meus maiores incentivadores em minha vida profissional e estudos. Obrigada por todo carinho!

Agradeço também a meus cunhados **LUCAS KERSUL DE SOUZA** e **TULIO KERSUL DE SOUZA**, pelo incentivo e apoio. Obrigada pelo carinho!

Meus agradecimentos a **TODOS OS MEUS AMIGOS**, em especial **CAMILA SALOMÃO, POLIANA AMAGAI, THIAGO AMAGAI, PRISCILLA FURTADO, ELLEN ROCHA** e **TATIANE CREPALDI** que realmente torceram pelo sucesso desta pesquisa, muitas vezes distantes, mas transmitindo energias positivas. Desculpem minha ausência e obrigada pela amizade e por toda ajuda dada! Obrigada por estarem ao meu lado neste processo de reconhecimento.

Em especial agradeço a secretária da clínica Bucomaxilares e amiga, **MARIA HELENA BORGES DIAS** por toda ajuda no projeto para que não houvesse atraso nas entregas das soluções ou erros, além de me ouvir e compartilhar das crises de palpitação, nervosismo e chiliques! Obrigada por todo carinho.

À querida **SUELI FERREIRA DOS SANTOS**, minha ajudante domiciliar, que cuida tão bem de nós, dos nossos amados cachorros e de nosso lar, sendo essencial para minha tranquilidade no decorrer da pesquisa.

Aos meus amigos do mestrado, pelos momentos divididos juntos, principalmente das risadas, em especial **IAURA MÔNICA CUNHA ESTEVES, DANIELE RAMALHO, CAETANO, CLAUDINI LACERDA SICHIERI, ROGÉRIO BARBIERI SICHIERI, JOHNNY MASCARENHAS DE QUEIROS** e **RUBIA MOURA LEITE BOCZAR.**

Obrigada por dividirem comigo as angústias e alegrias e ouvirem minhas bobagens. Foi bom poder contar com todos vocês! Obrigada **RUBIA MOURA LEITE BOCZAR** pelo incentivo às corridas e no dia a dia. Seu sorriso é contagiante e quantas vezes você me alegrou com simples gestos! Obrigada! Aos que continuam, desejo sorte, calma e persistência.

E para finalizar, tenho que agradecer a uma pessoa em especial, “minha” tia de coração **SOLANGE LOURDES DA COSTA**, que abriu as portas e coração para mim, sem pedir nada em troca e sem me conhecer direito e preencheu um espaço no meu coração. Ela me adotou aqui na cidade e me deu muito amor, mais uma família, muita comidinha gostosa e um lar quando precisei. Me ajudou com conselhos e orações e há 15 anos me apaixonei por essa mulher incrivelmente forte, trabalhadora e que tem um coração maior que ela. Obrigada por toda ajuda e força que me deu sempre que precisei!

*“Aqueles que passam por nós não vão sós.
Deixam um pouco de si, levam um pouco de nós”*

(Antoine de Saint-Exupéry)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Teste de susceptibilidade das soluções fitoterápicas frente a leveduras do gênero <i>Candida</i> sp. padrão ATCC.....	12
Figura 2 - Escala de Graduação Numérica de Dor	14
Figura 3 - <i>Candida</i> sp em meio de cultura CHROMagar® <i>Candida</i> (Difco).....	16
Figura 4 - Colônias puras de <i>Candida</i> sp em Agar <i>Sabouraud</i>	16
Figura 5 - Gráfico demonstrativo dos halos de inibição das leveduras, por soluções testadas.....	19
Figura 6 - Diagrama Consort – Fluxo de pacientes no estudo.....	21
Figura 7 - Afta localizada em lábio superior	22
Figura 8 - Mucosite grau I localizada em mucosa jugal direita.....	22
Figura 9 - Queilite angular localizada em ângulo direito	22
Figura 10 - Avaliação <i>in vitro</i> do potencial antimicrobiano dos fitoterápicos frente à <i>C. krusei</i>	53
Figura 11 - Avaliação <i>in vitro</i> do potencial antimicrobiano dos fitoterápicos frente à <i>C. glabrata</i>	54
Figura 12 - Avaliação <i>in vitro</i> do potencial antimicrobiano dos fitoterápicos frente à <i>C. utilis</i>	55
Figura 13 - Avaliação <i>in vitro</i> do potencial antimicrobiano dos fitoterápicos frente à <i>C. parapsilosis</i>	56
Figura 14 - Mucosa oral fotografada durante a pesquisa no ambulatório de oncologia do HCSL para avaliação macroscópica de regiões propícias em desenvolver mucosite	58

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Componentes das formulações dos fitoterápicos e suas associações.....	13
Tabela 2 - Distribuição dos pacientes dos três grupos, segundo os graus de ocorrência de mucosite durante o tratamento.....	23
Tabela 3 - Distribuição dos pacientes dos três grupos, segundo a ocorrência de mucosite durante o tratamento.....	23
Tabela 4 – Distribuição dos pacientes dos três grupos, segundo o momento em que ocorreu a mucosite.....	24
Tabela 5 – Distribuição dos pacientes dos três grupos, segundo a ocorrência de mucosite no final do tratamento.....	24
Tabela 6 – Distribuição dos pacientes dos três grupos, segundo a ocorrência de levedura na 1ª coleta.....	25
Tabela 7 – Distribuição dos pacientes dos três grupos, segundo a ocorrência de levedura na 2ª coleta.....	25
Tabela 8 – Distribuição dos pacientes dos três grupos, segundo a ocorrência de levedura na 3ª coleta.....	26
Tabela 9 – Presença ou não de levedura na 3ª coleta/retorno por Grupos.....	26
Tabela 10 – Distribuição dos pacientes dos três grupos, segundo a ocorrência de levedura na 4ª coleta.....	26
Tabela 11 - Distribuição dos pacientes dos três grupos, segundo a ocorrência de levedura nos 3 retornos.....	27
Tabela 12 – Distribuição dos pacientes dos três grupos, segundo a ocorrência de levedura na 4ª coleta.....	28
Tabela 13 – Distribuição dos pacientes dos três grupos, segundo a ocorrência de incômodo causado pelo odor do fitoterápico.....	29
Tabela 14 – Distribuição dos pacientes dos três grupos, segundo a ocorrência de incômodo causado pelo gosto do fitoterápico.....	29
Tabela 15 – Distribuição dos pacientes dos três grupos, segundo a ocorrência de ardor ao utilizar o fitoterápico.....	30
Tabela 16 - Grupos apresentaram ou não ardor.....	30
Tabela 17 - Distribuição dos pacientes, de acordo com os grupos de tratamento.....	57
Tabela 18 - Distribuição dos pacientes dos três grupos, segundo a ocorrência de mucosite no início do tratamento.....	57
Tabela 19 – Distribuição dos pacientes dos três grupos, segundo uso ou não de tabaco.....	59
Tabela 20 – Distribuição dos pacientes dos três grupos, segundo uso ou não de álcool.....	59
Tabela 21 – Distribuição dos pacientes dos três grupos, segundo o uso de prótese/aparelho.....	59

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ABSORVE®	Marca comercial do swab
ATCC	<i>American Type Tissue Culture Collection</i> (Coleção de cultura Norte Americana)
ATCC 970	<i>Candida tropicalis</i>
ATCC 6258	<i>Candida krusei</i>
ATCC 9950	<i>Candida utilis</i>
ATCC 22019	<i>Candida parapsilosis</i>
ATCC 90028	<i>Candida albicans</i>
°C	Graus Celsius
CBS 7987	<i>Candida dubliniensis</i>
CFC.mL ⁻¹	Células formadoras de colônias por mililitro
CLSI	<i>Clinical laboratory standard institute</i>
COX	Ciclooxigenase
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
<i>et al.</i>	e colaboradores
GI	Trato gastrointestinal
GM-CSF	<i>Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i>
HCSL	Hospital das Clínicas Samuel Libânio
HIV	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
INCA	Instituto Nacional do Câncer
µg.mL ⁻¹	Micrograma por mililitro
ml	Mililitro
mm	Milímetro
MO	Mucosite oral
MYA 2950	<i>Candida glabrata</i>
OMS	Organização mundial de saúde
QSP	Quantidade suficiente para
QVRS	Qualidade de Vida Relacionada à Saúde
QT	Quimioterapia
RT	Radioterapia
SPSS	<i>Statistical package for the social sciences</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TTO	<i>Tea Tree Oil</i> (óleo da árvore de chá)
UI	Unidade internacional
UI.mL ⁻¹	Unidade internacional por mililitro
UNIVÁS	Universidade do Vale do Sapucaí

SUMÁRIO

1 CONTEXTO.....	1
2 OBJETIVOS	8
2.1 Objetivo Primário	8
2.2 Objetivos Secundários	8
3 MÉTODOS	9
3.1 Delineamento do estudo e aspectos éticos.....	9
3.2 Casuística.....	9
3.3 Critérios de elegibilidade.....	9
3.3.1 Critérios de inclusão	9
3.3.2 Critérios de não inclusão	9
3.3.3 Critérios de exclusão.....	10
3.4 Aleatorização e sigilo de alocação.....	10
3.5 Calibração de instrumentos para a pesquisa – Estudo <i>in vitro</i>	10
3.5.1 Preparo das soluções de fitoterápicos	10
3.5.2 Teste de susceptibilidade das soluções de fitoterápicos frente a leveduras do gênero <i>Candida</i> sp. padrão ATCC.	11
3.6 Procedimentos clínicos do estudo.....	12
3.6.1 Avaliação clínica da cavidade oral	12
3.6.2 Bochecho com enxaguatório.....	13
3.7 Consultas de acompanhamento.....	14
3.8 Análises fúngica da cavidade oral	15
3.8.1 Coleta de material biológico.....	15
3.8.2 Identificação das leveduras em meio de cultura cromógeno	15
3.8.3 Manutenção e estocagem das linhagens fúngicas.....	16
3.9 Análise estatística	17
4 RESULTADOS/PRODUTO	18
4.1 Resultados.....	18
4.1.1 Estudo <i>in vitro</i>	18
4.1.2 Estudo <i>in vivo</i>	19
4.2 PRODUTO	31
5 DISCUSSÃO	32
5.1 Aplicabilidade.....	35
5.2 Impacto Social	36
6 CONCLUSÃO.....	37
REFERÊNCIAS	38

NORMAS ADOTADAS	47
APÊNDICES	48
Apêndice 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	48
Apêndice 2 - Ficha de levantamento de dados - clínicos (anamnese)	51
Apêndice 3 - Ficha de acompanhamento-protocolo clínico (retorno)	52
Apêndice 4 - Teste de susceptibilidade das soluções de fitoterápicos frente às leveduras do gênero <i>Candida</i> sp. padrão ATCC	53
Apêndice 5 – Distribuição dos pacientes de acordo com grupos de tratamento e ocorrência de mucosite oral no início do tratamento.	57
Apêndice 6 – Áreas da cavidade oral propícias para desenvolvimento de mucosite.	58
Apêndice 7 – Tabelas referentes a distribuição dos pacientes segundo fez uso ou não de tabaco, álcool e prótese/aparelho dentário.....	59
Apêndice 8 – Documento completo INPI.....	60
Apêndice 9 – Dados tabulados em programa Excel 2010 relativos à pesquisa – Grupo A	72
Apêndice 10 – Dados tabulados em programa Excel 2010 relativos à pesquisa – Grupo B	73
Apêndice 11 – Dados tabulados em programa Excel 2010 relativos à pesquisa – Grupo C	74
Apêndice 12 – Resultado das coletas dos paciente, tabulados em programa Excel 2010, de acordo com grupo de tratamento e ocorrência de leveduras durante o tratamento	75
ANEXOS	83
ANEXO 1 - Critérios para mucosite NCI CTCAE v5.....	83
ANEXO 2 - Critérios para mucosite pela “ <i>Oral Mucositis Grading Scale</i> ” da Organização Mundial da Saúde (OMS).....	84
ANEXO 3 – Parecer do CEP	85
ANEXO 4 - Aleatorização.....	89
ANEXO 5 – Consulta à Base de Dados do INPI.....	90
ANEXO 6 – Escala de Graduação Numérica de Dor	91

RESUMO

Contexto: A mucosite oral é uma resposta inflamatória, que gera graves consequências para a qualidade de vida dos pacientes, podendo exigir interrupção parcial ou completa do tratamento quimioterápico, levando a complicações sistêmicas, estendendo o tempo de internação hospitalar, os custos e até contribuindo para levar o paciente a óbito. **Objetivo** Avaliar a ação dos enxaguatórios bucais com associações de fitoterápicos *Casearia sylvestris* e *Melaleuca alternifolia* na prevenção da mucosite oral, em pacientes oncológicos, submetidos a tratamento antineoplásico. **Métodos:** Estudo clínico, analítico, aleatorizado, longitudinal e de centro único, realizado com 90 pacientes, de ambos os sexos, idade entre 18 e 75 anos, sob uso das drogas citarabina, doxorrubicina, metotrexato, fluorouracil, ciclofosfamida, cisplatina, vimblastina e etoposide e melfalano em altas doses. Foram alocados em três grupos de 30 pacientes cada, realizado bochechos com: A) *Melaleuca alternifolia* 7%; B) *Casearia sylvestris* 8%; C) *Casearia sylvestris* 8% associada à *Melaleuca alternifolia* 7%. Os pacientes foram avaliados para detecção da ocorrência de mucosite oral e de outras eventuais alterações bucais, foi realizada anamnese e avaliação clínica no dia de início do tratamento oncológico e em três retornos que dependeu do protocolo de cada paciente, além da coleta da região da mucosa oral com *swab* e fotografia da mucosa. **Resultados:** O presente estudo demonstrou não haver diferença estatística significativa entre os grupos de fitoterápicos e a ocorrência de mucosite no final do tratamento; em relação a presença de levedura, na coleta de *swab* oral com análise microbiológica no final do tratamento, a *Casearia sylvestris* 8% associada à *Melaleuca alternifolia* 7% apresentou menor ocorrência de leveduras em relação a *Melaleuca alternifolia* 7% e a *Casearia sylvestris* 8% isoladas. Realizado depósito de patente INPI (BR 10 2018 008368 6). **Conclusão:** Os fitoterápicos *Casearia sylvestris* e *Melaleuca alternifolia* associados ou não, quando utilizados como enxaguatórios bucais, demonstram efetividade na prevenção da mucosite oral em pacientes oncológicos, submetidos a tratamento antineoplásico.

Palavras chave: Mucosite; Tratamento Farmacológico; *Casearia*; *Melaleuca*.

ABSTRACT

Context: Oral mucositis is an inflammatory response that causes serious consequences for patients quality of life. It may require partial or complete interruption of the antineoplastic chemotherapy, leading to systemic complications, extending hospitalization time, costs and even contributing to lead the patient to death. **Objective:** To evaluate the action of the mouthwash with combination of the herbal remedies *Casearia sylvestris* and *Melaleuca alternifolia* for the prevention of oral mucositis in cancer patients submitted to chemotherapeutic treatments.. **Methods:** Clinical, randomized, longitudinal, single-hundred study of 90 patients of both genders, aged between 18 and 75 years, undergoing antineoplastic treatment with cytarabine, doxorubicin, methotrexate, fluorouracil, cyclophosphamide, cisplatin, vimblastine and high doses of etoposide and melphalan. They were divided into three groups of 30 patients each, performing mouthwashes with: A) *Melaleuca alternifolia* 7%, B) *Casearia sylvestris* 8% and C) *Casearia sylvestris* 8% associated to *Melaleuca alternifolia* 7%. The patients were evaluated for the detection of oral mucositis and other oral changes, anamneses and clinical evaluation were made at the first day of oncologic treatment and in the three-return periods, which depended on the protocol of each patient, as well as the collection of the oral mucosal region with Swabs. **Results:** The present study corroborated that there is no significant statistic difference between the herbal medicine groups and the mucositis occurrence at the end of treatment course; regarding the presence of yeast, at the oral swab collect and microbiologic analyses at the end of treatment course, the *Casearia sylvestris* 8% associated to *Melaleuca alternifolia* 7% presentes less yeast occurrence in relation to isolated *Melaleuca alternifolia* 7% and *Casearia sylvestris* 8%. Patent deposit INPI realized (BR 10 2018 008368 6). **Conclusion:** the herbal medicine *Casearia sylvestris* and *Melaleuca alternifolia*, associated or not, when utilized as mouthwashes, show effectiveness at oral mucositis prevention on oncologic patients, undergoing antineoplastic treatments.

Key words: Mucositis; Herbal medicine; *Casearia*; *Melaleuca*.

1 CONTEXTO

Apesar dos avanços tecnológicos e científicos na área médica os quais têm contribuído para o diagnóstico, tratamento e controle das neoplasias malignas, estas continuam sendo um agravo à saúde, afetando grande número de pessoas em todo o Mundo (BRASIL, 2018; FIOCRUZ, 2012).

O câncer causa impactos na saúde pública do Brasil de forma significativa, levando o governo federal a estabelecer uma política pública para o setor (CONASS, 2013). Ele é considerado a segunda maior causa de mortalidade no Brasil (190mil/ano), sendo responsável por 21% dos óbitos no mundo (BRASIL, 2017). Este impacto afeta, principalmente, os países de baixo e médio desenvolvimento, especialmente pelas mortes prematuras (WHO, 2013). As transições demográficas e epidemiológicas globais sinalizam um impacto cada vez maior da carga de câncer nas próximas décadas (FERLAY *et al.*, 2015).

Estima-se, para o Brasil, no biênio 2018-2019, a ocorrência de 600 mil casos novos de câncer para cada ano. As taxas de incidência, ajustadas por idade tanto para homens (217,27/100 mil) quanto para mulheres (191,78/100 mil), são consideradas intermediárias e compatíveis com as apresentadas nos países em desenvolvimento (BRASIL, 2018).

A quimioterapia antineoplásica é uma forma de tratamento largamente utilizada no tratamento do câncer em diferentes sítios anatômicos (LOPES *et al.*, 2016; PINHEIRO, 2000; CHACON, 1991). Os quimioterápicos não atuam exclusivamente sobre as células tumorais (LOPES *et al.*, 2013). Estes atuam sobre as células normais e sobre as células neoplásicas em diferentes proporções devido às diferenças quantitativas entre os processos metabólicos destas duas populações celulares (SCHIRMER *et al.*, 2012). Uma das peculiaridades das células tumorais é a sua alta taxa de divisão celular. Algumas células, como da medula óssea, dos folículos pilosos e de revestimento das mucosas, também têm alta taxa de proliferação celular. Desta maneira, pode-se entender alguns dos efeitos tóxicos associados aos quimioterápicos, tais como: mielossupressão, alopecia e mucosite (EPSTEIN *et al.*, 2012).

Os efeitos terapêuticos e tóxicos dos quimioterápicos dependem do tempo de exposição e da concentração plasmática da droga. A toxicidade varia de acordo com os diversos tecidos e depende da droga utilizada. Nem todos os quimioterápicos ocasionam efeitos indesejáveis, tais como: mielossupressão, alopecia, mucosite e alterações

gastrintestinais, como náuseas, vômitos e diarreia (SCHIRMER *et al.*, 2012; KATZUNG *et al.*, 2014).

As drogas quimioterápicas que mais induzem ao quadro de mucosite são: citarabina, doxorubicina metotrexato, fluorouracil, ciclofosfamida, cisplatina, vincristina, vimblastina, etoposide e melfalano em altas doses (KÖSTLER *et al.*, 2001; BRANDAO *et al.*, 2010). A combinação destas drogas pode potencializar a mucosite (KÖSTLER *et al.*, 2001; FELD, 1997).

O termo mucosite oral (MO) surgiu em 1980 para descrever uma lesão, resposta inflamatória aguda, na superfície da mucosa oral causada pela quimioterapia (QT) e/ou radioterapia (RT) de cabeça e pescoço devido à alta sensibilidade dos tecidos e das estruturas bucais aos efeitos tóxicos dos quimioterápicos (VOLPATO *et al.*, 2007). A mucosite oral pode envolver as mucosas da boca e acometer todo o trato digestório desde esôfago, faringe, estômago, intestino até a região anal (CICCHELLI *et al.*, 2017). Os critérios utilizados na literatura para avaliar o grau de mucosite são o “*Common Terminology Criteria for Adverse Events*” (CTCAE) do *National Cancer Institute*, que gradua a mucosite de 1 a 5, e o “*Oral Mucositis Grading Scale*” da Organização Mundial da Saúde (OMS), que classifica a mucosite de 0 a 4 (NCI, 2017; SONIS, 2004; WATTERS *et al.*, 2011; REOLON *et al.*, 2017), conforme os anexos 1 e 2.

Nos pacientes em tratamento quimioterápico, geralmente há acometimento das mucosas não queratinizadas do ventre da língua, do assoalho da boca, do palato mole e da mucosa jugal (SONIS, 2004; RAMPINI *et al.*, 2009; HESPANHOL *et al.*, 2010). As manifestações da mucosite oral induzida pela quimioterapia aparecem de 5 a 10 dias após a administração da droga, com resolução em mais de 90% dos pacientes em 2 a 3 semanas, o que coincide com a recuperação leucocitária (VOLPATO *et al.*, 2007; MONTEIRO, 2002). Os sintomas iniciais descritos pelos pacientes na vigência de mucosite são sensações de queimação na cavidade oral, no entanto qualquer superfície mucosa pode apresentar eritema e progredir para erosão e ulceração durante a quimioterapia (SCULLY *et al.*, 2006; SONIS e FEY, 2002).

As complicações orais resultantes do câncer e suas terapias podem causar tanto toxicidade aguda de mucosite, alterações da saliva, alterações do paladar, trismo, infecção e hemorragia quanto toxicidades tardias, como atrofia da mucosa, xerostomia, necrose de tecidos moles e osteoradionecrose (RAMPINI *et al.*, 2009; WATTERS *et al.*, 2011).

Perturbações na função e/ou na integridade da mucosa do trato gastrointestinal (GI) é um problema particularmente importante nos doentes que recebem quimioterapia e/ou

radioterapia. A mucosite é a principal manifestação da toxicidade oral aguda relacionada à quimioterapia (BENSON *et al.*, 2004; CICCHELLI *et al.*, 2017). Outras consequências orais do tratamento oncológico são a infecção dos tecidos moles orais, o sangramento gengival e as alterações no paladar, sendo que todas estas complicações podem causar dor e prejudicar a nutrição do paciente (SONIS, 2004; KEEFE *et al.*, 2007).

A mucosite acomete cerca de 20-40% dos pacientes submetidos à quimioterapia convencional (LALLA *et al.*, 2014a). Estas manifestações orais podem ser graves e interferir nos resultados da terapêutica médica, levando a complicações sistêmicas importantes que podem aumentar o tempo de internação hospitalar e os custos do tratamento, além de afetar diretamente a qualidade de vida destes pacientes (HESPANHOL *et al.*, 2010; LALLA *et al.*, 2014b).

A sintomatologia da mucosite oral traz graves consequências para a qualidade de vida dos pacientes (SONIS e FEY, 2002). Os principais sinais e sintomas são ulcerações da mucosa com dor intensa, alterações olfativas e gustativas, dificuldade para higienização oral, diminuição do aporte nutricional e hídrico, com perda de peso e desidratação, assim como a presença de infecções oportunistas. Pode ser necessário aumentar o tempo de hospitalização, sendo inerente o agravamento econômico, psicológico e da doença (KÖSTLER *et al.*, 2001; KEEFE *et al.*, 2007; SASADA *et al.*, 2013).

A alteração da mucosa pode permitir a penetração de bactérias e outro patógenos, portanto, infecções orais subclínicas podem se agudizar durante a mielossupressão, aumentando assim as chances de sepse. A neutropenia pode favorecer a colonização secundária da boca por uma extensa variedade de gram-negativos e bactérias anaeróbicas juntamente com fungos (SASADA *et al.*, 2013; MORAIS *et al.*, 2014).

A *Candida albicans* é o principal agente responsável pelo agravamento da mucosite, causando infecções fúngicas (KEMMELMEIER *et al.*, 2008; SIMÕES *et al.*, 2011). Muitos casos de óbito em pacientes com câncer resultam da sepse fúngica, sendo que 60% dos casos estão associados a infecções preexistentes, e a prevalência é menor em crianças (JESUS *et al.*, 2015; SASADA *et al.*, 2013; MORAIS *et al.*, 2014).

O tratamento da candidíase oral, além do uso de antifúngicos locais, pode ser feito com medicamentos sistêmicos, tais como cetoconazol, miconazol, nistatina, itraconazol, fluconazol e anfotericina B (HAY, 2011; KASHIWABARA *et al.*, 2014).

Em decorrência da ação desses fármacos, várias alterações na cavidade oral podem ser observadas, evitadas ou minimizadas pelo cirurgião-dentista e pelo médico oncologista, que desempenham papel fundamental no manejo clínico destes pacientes. É

possível melhorar a qualidade de vida antes, durante e após as terapias antineoplásicas, através de um protocolo de atendimento odontológico e dando ao paciente condição de ser submetido às modalidades terapêuticas com as melhores taxas de cura, prevenindo ou reduzindo os efeitos colaterais (De PAOLA *et al.*, 1986; PETERSON e SCHUBERT, 2001; ROZZA *et al.*, 2011).

Sendo a mucosite oral uma doença de etiologia multifatorial, a prevenção e o tratamento devem ser multifatoriais. A efetiva prevenção e acompanhamento da lesão podem reduzir a dor, o risco de bacteremia/fungemia e o sofrimento do paciente durante o tratamento do câncer (FERREIRA e FRANCO, 2017).

A mucosite oral é um problema frequente e muitas vezes debilitante para pacientes que são submetidos ao tratamento químico e radioterápico de diversas neoplasias (LALLA *et al.*, 2014b). Percebe-se que os conhecimentos relativos às alterações histopatofisiológicas provenientes da mucosite têm avançado e, mesmo não havendo um consenso de como tratar estes casos, os trabalhos mostram, cada um dentro da sua abrangência, medidas profiláticas e terapêuticas eficientes que visam minimizar os efeitos estômato-tóxicos provenientes do tratamento antineoplásico, proporcionando uma qualidade de vida melhor a estes pacientes (FERREIRA e FRANCO, 2017; WATTERS *et al.*, 2011).

No tratamento da enfermidade, enfatiza-se a boa higiene bucal, o controle da xerostomia e o tratamento de infecções oportunistas, como candidose/candidíase (RIBEIRO JÚNIOR *et al.*, 2010). Vários enxaguatórios bucais são utilizados, dentre eles: soro fisiológico, analgésicos (somente paliativos) e antifúngicos, como nistatina, clotrimazol e clorexidina. Estas medidas auxiliam, parcialmente, no tratamento, porém não têm efeito preventivo, além de determinar efeitos colaterais, como ardência oral, disgeusia e xerostomia (SILVA *et al.*, 2016).

O uso de laser de baixa potência, fator de estimulação de colônia, para tratamento também é utilizado, assim como, substâncias combinadas, misturas de antibiótico, antifúngico, corticoide e anestésico. Porém, todas essas soluções encontradas, servem somente para diminuir os sintomas. Não há relatos na literatura de compostos, drogas ou agentes que ajam de forma profilática na mucosite oral ocasionada por agentes quimioterápicos (ROZZA *et al.*, 2011; LEITE *et al.*, 2015; MACEDO *et al.*, 2015).

Existem formas de prevenir ou reduzir a intensidade da mucosite. Entre elas, estão a prática de higiene oral, os bochechos com colutórios adequados, a lubrificação labial, a nutrição adequada, o controle da xerostomia, a crioterapia, a utilização de laser de baixa

potência e a suspensão de substâncias e alimentos irritantes para a mucosa, como o tabaco (SILVA *et al.*, 2016; LALLA *et al.*, 2014a; SPOLARICH *et al.*, 2014).

O uso de agentes fitoterápicos, de uma forma geral, constitui uma forma de terapia alternativa que vem crescendo, notadamente, nos últimos anos, sendo muito utilizada na medicina e na odontologia. Com base no uso e conhecimento popular, o importante crescimento mundial da fitoterapia dentro de programas preventivos e curativos tem estimulado a avaliação da atividade de diferentes plantas para o controle das afecções bucais (FELD, 1997; ALELUIA *et al.*, 2015).

Segundo a ANVISA (2010), planta medicinal é uma espécie vegetal, cultivada ou não, utilizada com propósitos terapêuticos “em um ou mais órgãos ou que sejam precursores de fármacos semi-sintético” (WHO, 2002).

Plantas medicinais são aquelas que possuem tradição de uso em uma população ou comunidade e são capazes de prevenir, aliviar ou curar enfermidades que, ao serem processadas resultam no medicamento fitoterápico (GOLDMAN, 2001; OLIVEIRA *et al.*, 2011; TELES e COSTA, 2014).

Na preparação dos fitoterápicos, podem ser utilizados adjuvantes farmacêuticos permitidos na legislação vigente, e não podem estar incluídas substâncias ativas de outras origens, ainda que de origem vegetal, isoladas ou mesmo em misturas (MARCUS e GROLLMAN, 2002). O medicamento é um produto preparado seguindo procedimentos legais e que tenha sido caracterizado em termos de sua eficácia, segurança e qualidade (ARAÚJO *et al.*, 2014; BRASIL, 2006; 2009).

Os constituintes responsáveis pela atividade farmacológica são, em geral, pouco conhecidos, e acredita-se que a ação farmacológica destes produtos envolva a interação de inúmeras moléculas presentes no extrato (ARAÚJO *et al.*, 2014).

Em 2009, o Ministério da Saúde publicou a Relação Nominal de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde, uma lista de 71 plantas medicinais que apresentam potencial medicinal relevante para o SUS. O objetivo desta lista foi orientar estudos e pesquisas que pudessem subsidiar e apresentar novos fitoterápicos disponíveis para a população. Nessa lista está incluída a planta *Casearia sylvestris*, fato que instiga o estudo de suas propriedades biológicas como forma de assegurar suas aplicações terapêuticas (BRASIL, 2009).

A *Casearia sylvestris* é uma planta medicinal que oferece uma vasta gama de utilizações: antisséptica, diurética, antiulcerativa, tônica, estimulante, antimicrobiana, depurativa e, ainda, pode ser efetiva contra algumas linhagens de células tumorais

(FERREIRA *et al.*, 2011). Esta espécie é muito comum na América tropical e no Brasil, tendo vários nomes populares entre eles: "guaçatonga", "herve de bugre", "pau de lagarto", "erva de pontada" ou "chá de bugre" (SILVA *et al.*, 2004; FERREIRA *et al.*, 2011; DUPUY *et al.*, 2013).

É uma planta arbórea, da família *Flacourtiaceae*, cujas folhas apresentam pontos translúcidos correspondentes a glândulas de óleo essencial. A estrutura química da *Casearia sylvestris* é bastante complexa; suas folhas contêm fitoquímicos (diterpenos) com ação antitumoral, antifúngica, antibiótica e inibidora da replicação do vírus HIV e sua ação anti-inflamatória foi considerada similar à do piroxicam e meloxicam, em ratos (SASSIOTO *et al.*, 2004; SILVA *et al.*, 2004; FERREIRA *et al.*, 2011).

Possui ação cicatrizante, antisséptica, antimicrobiana e fungicida, justificando a marcante porcentagem de óleo essencial; antiúlcera, reduzindo o volume de ácido clorídrico; diurética, ativando a circulação periférica e estimulando o metabolismo cutâneo e consequente tonificação local; além disso, os taninos podem formar revestimento protetor na pele e nas mucosas dificultando infecções (WECKWERTH, 2008). A investigação clínica demonstrou cicatrização progressiva das lesões intra e extraoral de herpes simples após aplicação tópica de *C. sylvestris* (SILVA *et al.*, 2004).

O gênero *Melaleuca*, pertencente à família *Myrtaceae*, inclui aproximadamente 100 espécies nativas da Austrália e Ilhas do Oceano Índico. *Melaleuca alternifolia* é comumente conhecida na Austrália como "árvore de chá". O principal produto é o óleo essencial (TTO - *tea tree oil*), de grande importância medicinal por possuir comprovada ação bactericida e antifúngica contra diversos patógenos humanos, sendo utilizado em formulações tópicas (OLIVEIRA *et al.*, 2011; NOGUEIRA *et al.*, 2013).

O óleo TTO extraído de *Melaleuca alternifolia* exibe atividade antimicrobiana de largo espectro, *in vitro*, e é composto por centenas de componentes de hidrocarbonetos, incluindo o maior antimicrobiano terpeno, o terpinen-4-ol. A atividade bactericida global de TTO é atribuída à sua capacidade para desnaturar as proteínas da membrana, alterando assim a estrutura da parede celular e sua função (CUARON *et al.*, 2013; NOGUEIRA *et al.*, 2013).

A literatura tem demonstrado a eficácia do óleo de *Melaleuca* sobre variadas espécies de fungos, dentre eles a *Candida albicans*. O tratamento de *Candida albicans*, *C. glabrata* e *Saccharomyces cerevisiae* com óleo (TTO) altera a permeabilidade e a fluidez da membrana (OLIVEIRA *et al.*, 2011; MONTEIRO *et al.*, 2013; NOGUEIRA *et al.*, 2013).

Considerando que os pacientes com neutropenia podem apresentar mielosupressão

e mucosite, com risco maior de desenvolver sepse que indivíduos sem mucosite, há preocupação em estudar novas terapêuticas eficientes no tratamento desta enfermidade (WORTHINGTON *et al.*, 2008).

Com o levantamento de dados para o presente estudo, evidenciou-se que as drogas e/ou medidas adotadas na mucosite oral, são para tratamento, não tendo no mercado produtos com ação preventiva e assim maior adesão do paciente e diminuição dos custos (BELLATORI e ROILA, 2003; ARAÚJO *et al.*, 2015).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Primário

Avaliar a ação dos enxaguatórios bucais com associações de fitoterápicos *Casearia sylvestris* e *Melaleuca alternifolia* na prevenção da mucosite oral, em pacientes oncológicos, submetidos a tratamento antineoplásico.

2.2 Objetivos Secundários

- Avaliar *in vitro* pelo método de difusão em ágar, o potencial antifúngico dos enxaguatórios bucais de fitoterápicos *Casearia sylvestris* associado a *Melaleuca alternifolia*, frente às leveduras do gênero *Cândida sp.*, provenientes da coleção de cultura Norte Americana (ATCC).
- Verificar a ocorrência de leveduras patógenas na cavidade oral de pacientes oncológicos durante o tratamento quimioterápico.
- Avaliar a aceitação dos pacientes aos enxaguatórios bucais em relação às análises sensoriais de cheiro, ardor e sabor.

3 MÉTODOS

3.1 Delineamento do estudo e aspectos éticos

Estudo clínico, analítico, aleatorizado, longitudinal e de centro único que, após análise e aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Vale do Sapucaí (UNIVÁS), parecer número 1.634.939 (Anexo 3), foi realizado em 90 pacientes de ambos os sexos, do serviço de Oncologia do Hospital das Clínicas Samuel Libânio (HCSL). Em relação aos aspectos éticos o estudo obedeceu à Declaração de *Helsinki* 2013 e a Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

3.2 Casuística

O estudo foi realizado em 90 pacientes de ambos os sexos, do serviço de Oncologia do HCSL. Foi dividido em duas fases, a primeira fase *in vitro*, realizado no laboratório de Laboratório de Pesquisas Básicas da UNIVÁS no período de julho de 2016 a setembro de 2016 e a segunda fase, coleta *in vivo*, ocorreu do período de outubro de 2016 a maio de 2017.

3.3 Critérios de elegibilidade

3.3.1 Critérios de inclusão

Pacientes com idade entre 18 e 75 anos, em tratamento antineoplásico com citarabina, doxorrubicina, metotrexato, fluorouracil, ciclofosfamida, cisplatina, vimblastina, assim como aqueles submetidos a etoposide e melfalano em altas doses. Após esclarecimentos sobre o estudo, assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice 1).

3.3.2 Critérios de não inclusão

Pacientes portadores de neoplasia de orofaringe; leucemia; em suporte paliativo; em progressão tumoral; sob tratamento radioterápico de cabeça e pescoço; em radioterapia

exclusiva e tratados com outros agentes quimioterápicos que não foram descritas nos critérios de inclusão.

3.3.3 Critérios de exclusão

Pacientes que não compareceram às consultas agendadas; que desinteressaram de participar no decorrer da pesquisa, retirando o seu consentimento, ou que evoluíram a óbito.

3.4 Aleatorização e sigilo de alocação

A aleatorização foi realizada por meio do site "<http://www.randomization.com/>", que gerou protocolo de número 10492. A permutação aleatória especificou os grupos em que os 90 pacientes foram alocados (Anexo 4).

Para cada paciente, um envelope opaco foi preparado, selado e numerado sequencialmente, contendo o grupo de alocação do paciente. O envelope ficou em domínio do orientador da pesquisa.

3.5 Calibração de instrumentos para a pesquisa – Estudo *in vitro*

3.5.1 Preparo das soluções de fitoterápicos

As soluções foram preparadas nas seguintes concentrações:

- Solução A: Nistatina
- Solução B: *Casearia sylvestris* 3% + *Melaleuca alternifolia* 2%
- Solução C: *Casearia sylvestris* 6% + *Melaleuca alternifolia* 5%
- Solução D: *Melaleuca alternifolia* 7%
- Solução E: *Casearia sylvestris* 8%
- Solução F: *Casearia sylvestris* 8% + *Melaleuca alternifolia* 7%

A dosagem das soluções avaliadas tiveram como referências os estudos que definiram dose máxima (CARSON *et al.*, 2006 e ARAÚJO *et al.*, 2014) de *Casearia sylvestris* e *Melaleuca alternifolia* e para dose mínima, obteve-se como parâmetro o registro de depósito INPI BR 10 2015 0031335 ROSA *et al.*(2015) conforme Anexo 5. Conforme estudo de Rosa *et al.* (2015), foi realizado estudo *in vitro* e *in vivo*, sendo grupo controle a

Nistatina. No presente estudo, foi testada a efetividade da Nistatina e das concentrações de fitoterápicos estudados por Rosa *et al.*(2015), porém realizado estudo *in vitro* para avaliar efeito das soluções nas leveduras orais, pois já é sabida da ação antifúngica da Nistatina, apesar da sua resistência (WOODS,1971; SANGLARD,*et al.*,2009; NENOFF *et al.*,2016).

3.5.2 Teste de susceptibilidade das soluções de fitoterápicos frente a leveduras do gênero *Candida* sp. padrão ATCC.

A análise foi realizada no Laboratório de Pesquisas Básicas da UNIVÁS. Inicialmente, foi realizado teste de susceptibilidade das soluções de fitoterápicos frente às leveduras *Candida albicans* ATCC 90028, *Candida dubliniensis* CBS 7987, *Candida tropicalis* ATCC 970, *Candida parapsilosis* ATCC 22019, *Candida utilis* ATCC 9950, *Candida glabrata* MYA 2950 e *Candida krusei* ATCC 6258.

A atividade antifúngica foi verificada pela técnica de disco difusão por método de Kirby Bauer e de acordo com o documento M44-A2 (CLSI 2009). O inóculo foi preparado com cepas de 24 horas de crescimento em Agar Sabouraud a 37°C. As leveduras foram suspensas em solução de salina 0,9% e ajustou-se a turbidez por comparação ao tubo 0,5 da Escala de McFarland, tendo em média de 1 a 5×10^6 CFC.mL⁻¹. A suspensão foi espalhada com auxílio de um swab estéril por toda a superfície do meio de cultura Agar Müller-Hinton com 2% de glicose e 0,5 µg.mL⁻¹ de azul de metileno. Em seguida, foram colocadas sobre a superfície das placas, disco de papel de filtro Wathmann^o1 estéril de 6 mm de diâmetro. Foram distribuídas, sobre o disco de papel, alíquotas de 10 µL da solução de fitoterápicos (OSTROSKY *et al.*, 2008). No grupo controle, foram utilizadas soluções da associação de *Casearia sylvestris* 3% associada à *Melaleuca alternifolia* 2%, conforme estudo de Rosa *et al.* (2015). As placas foram vedadas e incubadas em estufas bacteriológicas a 37°C por 24 – 48 horas. Após este período, foram mensuradas com paquímetro quando presente o halo de inibição. O experimento foi realizado em 3 repetições (Figura 1)

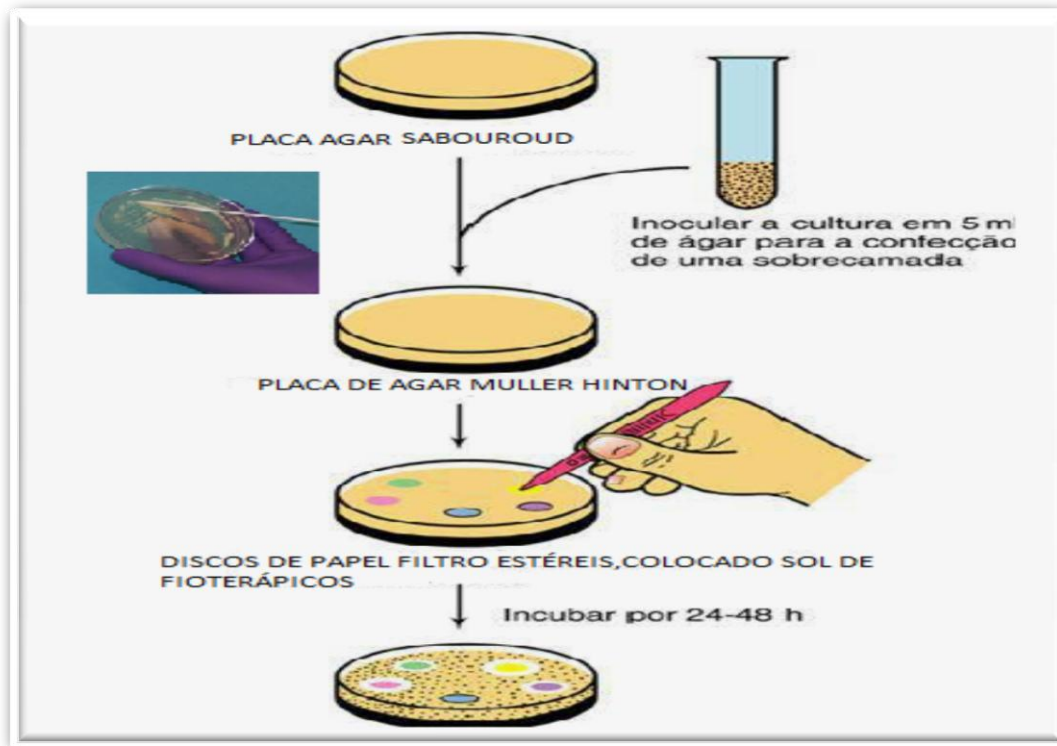


Figura 1- Teste de susceptibilidade das soluções de fitoterápicos

3.6 Procedimentos clínicos do estudo

3.6.1 Avaliação clínica da cavidade oral

Nos três grupos, realizou-se, na primeira consulta, o levantamento da ficha clínica (Apêndice 2) e a verificação das condições orais antes do tratamento oncológico, bem como presença de lesão na mucosa oral.

Durante a anamnese foram coletados dados sócio demográficos, como nome, idade, sexo, data do diagnóstico da doença de base, hábitos (uso de fumo, álcool, drogas, medicamentos); presença de outras doenças sistêmicas, traumas e histórico de tratamento odontológico desde o diagnóstico da doença de base.

As avaliações clínicas foram realizadas por meio dos padrões de biossegurança, em maca ambulatorial sob luz artificial, com o auxílio de espelho clínico. No exame intraoral, foi realizada a inspeção de mucosas, língua, palato, gengivas, dentes, verificando-se a presença de aparelhos protéticos ou ortodônticos e as respectivas condições.

3.6.2 Bochecho com enxaguatório

Na primeira avaliação, que foi agendada juntamente com o primeiro dia do início do tratamento quimioterápico, os três grupos de pacientes receberam orientações sobre a importância da higiene bucal na prevenção da mucosite, além de cuidados com próteses, aparelhos ortodônticos móveis, instruções de remoção dos hábitos nocivos para melhoria das condições de saúde em geral e retirada de aparelhos ortodônticos fixos.

Os pacientes foram selecionados conforme critérios de inclusão, estabelecidos no presente estudo e avaliados pela mestrandia, a qual foi responsabilizada pelo preenchimento das fichas clínicas, orientações, coletas de *swab* e fotografias. Foram avaliados, clinicamente, no ambulatório de Oncologia do HCSL, sob luz artificial, para a detecção de lesões orais/mucosite oral. Utilizou-se protocolo de ficha clínica de anamnese (Apêndice 2).

As soluções com fitoterápicos foram utilizadas na forma de bochecho (Tabela 1) conforme aleatorização. Os pacientes foram orientados a utilizar 5 ml da solução, realizar bochecho por 1 minuto e depois descartar, realizando este procedimento quatro vezes ao dia, após higienização oral; depois do bochecho, orientou-se que não houvesse enxague da boca por 30 minutos.

Tabela 1 - Componentes das formulações dos fitoterápicos e suas associações.

Solução	Fitoterápico	Umectante	Edulcorante	Conservante	Veículo
A	Óleo de <i>M. alternifolia</i> 7%	Glicerina 3%	Sacarose 0,02%	Benzoato de Sódio 0,02%	Água purificada QSP
B	Extrato de <i>C. sylvestris</i> 8%	Glicerina 3%	Sacarose 0,02%	Benzoato de Sódio 0,02%	Água purificada QSP
C	Extrato de <i>C. sylvestris</i> 8%+ Óleo de <i>M. alternifolia</i> 7%	Glicerina 3%	Sacarose 0,02%	Benzoato de Sódio 0,02%	Água purificada QSP

3.7 Consultas de acompanhamento

A partir da primeira consulta, os pacientes tiveram 3 retornos que dependeram do protocolo quimioterápico de cada paciente, que variaram de 15 a 21 dias. Os pacientes do estudo foram avaliados por acadêmica de medicina EMMF (aluna de Iniciação Científica), que ficou responsável pelo preenchimento das fichas clínicas e realização da parte microbiológica, e por cirurgiã dentista especialista em patologia oral, que ficou responsável pelas orientações, coletas de *swab* e fotografias.

A cada retorno todos os pacientes foram avaliados clinicamente no ambulatório de Oncologia do HCSL, sob luz artificial, para a detecção da ocorrência e da severidade de mucosite oral, como também questionados em relação ao aparecimento de alguma alteração no período que transcorreu até o retorno.

Utilizou-se protocolo de ficha de acompanhamento (Apêndice 3) que avaliou:

1. Escala de dor: avaliou-se também a intensidade da dor através da Escala de Graduação Numérica de Dor (Figura 2), consiste de uma faixa limitada de 10 cm de comprimento, sendo o extremo zero correspondente à ausência de dor, variando até 10, que corresponde ao grau máximo (FERREIRA *et al.*, 2011);



Figura 2 - Escala de Graduação Numérica de Dor

2. Foi avaliado o uso correto ou não do bochecho, por meio de questionário. Questionou-se o paciente sobre os efeitos indesejáveis do bochecho quanto ao odor, sabor e ardor. As respostas foram relativas às três sensações;

3. A presença ou não de mucosite foi avaliada e seguiu escores determinados pelo grau de mucosite definidos de 1 a 4 (FERREIRA *et al.*, 2011; REOLON *et al.*, 2017) e estão expressos, assim como todos os dados coletados, no Apêndice 3;

4. O acompanhamento das alterações, macroscopicamente, foi efetuado por meio de fotografia digital com máquina *Cybershot* de 8.0 mega pixels. Foram realizadas quatro fotografias, nas regiões de dorso da língua, ventre da língua, mucosa jugais direita e esquerda e, em caso de lesões, estas também eram fotografadas.

5. Realizou-se também em cada consulta de retorno, coleta de material dos pacientes nas regiões de dorso da língua, ventre da língua, mucosa jugais direita e esquerda e de lesões, se houvesse, para análises microbiológicas.

3.8 Análises fúngica da cavidade oral

3.8.1 Coleta de material biológico

Para coleta das amostras microbiológicas, foram utilizados *swabs* estéreis e descartáveis com haste plástica em embalagem individual (ABSORVE®). O *swab* foi umedecido antes da coleta com solução fisiológica estéril para maior captura de microrganismos. Foi feita coleta de material dos pacientes nas regiões de dorso da língua, ventre da língua, mucosas jugais direita e esquerda e de lesões, se houvessem, com o cuidado de não tocar as margens da ferida, evitando a contaminação da amostra. O *swab* foi pressionado e rodado em seu próprio eixo, durante cinco segundos a fim de expressar o fluido do tecido que abriga microrganismos (FERREIRA e ANDRADE, 2006).

Após a coleta os *swabs* foram colocados em tubos esterilizados contendo 1 ml de solução fisiológica a 0,9% e ,posteriormente, transportados em caixa térmica para o Laboratório de Pesquisas Básicas da UNIVÁS.

As coletas foram realizadas na primeira consulta, no início do tratamento oncológico e nas consultas de retorno de reavaliação para o projeto de pesquisa.

3.8.2 Identificação das leveduras em meio de cultura cromógeno

As cepas isoladas foram identificadas pelo método cromógeno (SIDRIM e ROCHA, 2012). As amostras foram inoculadas por meio da técnica de esgotamento em placas contendo Agar CHROMagar® *Candida* (Difco) (Figura 3) e incubadas a 37°C por 72 horas. Após este período, observou-se o crescimento dos microrganismos nas placas. As colônias foram avaliadas quanto à coloração e ao morfotipo.

Após esta identificação com o CHROMagar® *Cândida*, cada morfotipo foi estriado em novas placas de *Petri* contendo Agar *Sabouraud* a fim de que colônias puras pudessem ser novamente testadas para uma confirmação (Figura 4).

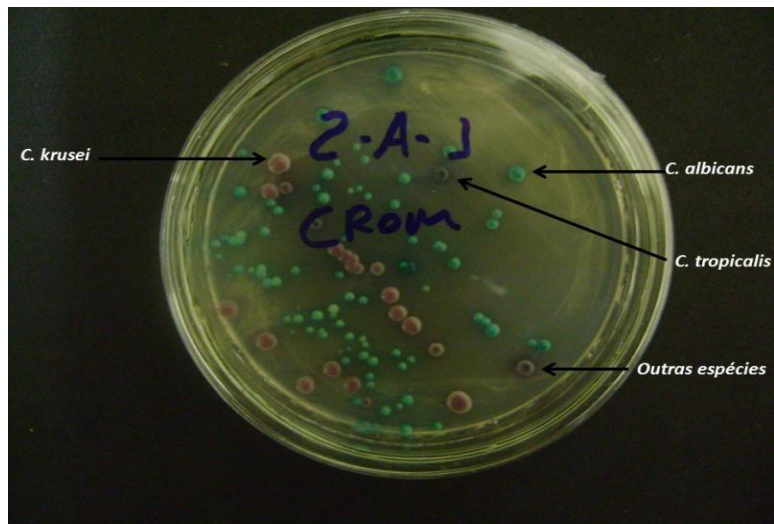


Figura 3 - *Candida* sp em meio de cultura CHROMagar[®] *Candida* (Difco)



Figura 4 - Colônias puras de *Candida* sp em Agar *Sabouraud*

3.8.3 Manutenção e estocagem das linhagens fúngicas

Para manutenção e estocagem das leveduras isoladas e identificadas, as mesmas foram conservadas em frascos tipo penicilina, com tampa de borracha e lacre, contendo o meio inclinado de *CornMeal* Agar suplementado com 1% de *Tween*. Foi utilizada a técnica do repique contínuo, por ser um método simples, caracteriza-se como técnica tradicional de manutenção de culturas em laboratório. Os frascos foram codificados e depositados na coleção de culturas de microorganismos do Laboratório de Pesquisas Básicas da UNIVÁS (COSTA e FERREIRA, 1991).

3.9 Análise estatística

▪ Os dados foram tabulados no programa *Microsoft Excel* 2010 e submetidos à análise estatística. Para análise foi utilizado o programa *Statistical Package for the Social Sciences, inc.*(SPSS) Chicago, USA, versão 20.0. O nível de significância utilizado como critério de aceitação ou rejeição nos testes estatísticos foi de 5% ($p < 0,05$).

▪ Para análise dos resultados foram aplicados:

• Teste *Qui-quadrado* de independência para verificar a ocorrência de associação estatisticamente significativa entre os grupos avaliados (fitoterápicos) e as demais variáveis estudadas (SIEGEL e CASTELLAN, 2006).

• Teste G de *Cochran* para verificar se havia diferenças entre as quatro coletas realizadas em relação à presença de levedura (fungo), em cada grupo (SIEGEL e CASTELLAN, 2006).

4 RESULTADOS/PRODUTO

4.1 Resultados

4.1.1 Estudo *in vitro*

Para análise da solução para aplicação nos pacientes, foi realizado estudo piloto *in vitro* pensando-se em escolher uma solução com boa tolerabilidade ao paciente oncológico, que muitas vezes tem o paladar alterado pelo tratamento ou náuseas/vômitos, sem efeitos tóxicos indesejáveis, sendo realizado levantamento bibliográfico e tendo como base um estudo controle também com fitoterápicos, pois já há muitos estudos com antifúngicos, especialmente a nistatina (Figura 5).

Inicialmente, foi realizado teste de susceptibilidade das soluções de fitoterápicos frente às leveduras do gênero *Candida* sp. padrão ATCC (Apêndice 4);

A nistatina, *in vitro*, continua sendo a droga com melhor ação antifúngica, entretanto, as leveduras apresentam resistência ao fármaco (WOODS,1971; SANGLARD *et al.*, 2009; NENOFF *et al.*, 2016);

Dos fitoterápicos testados, a *Melaleuca alternifolia* foi a única que inibiu a *C.Krusei*. A associação *Casearia sylvestris* 8% + *Melaleuca alternifolia* 7% foi a de melhor resposta à *C. Krusei*. Este fungo é resistente ao fluconazol (OROZCO *et al.*, 1998; PFALLER *et al.*, 2008);

A *Melaleuca alternifolia*, *in vitro*, 7% mostrou, inibir todas as leveduras testadas e, quando associada a *Casearia sylvestris* 8%, a resposta não foi a mesma esperada, ou seja, a *Casearia sylvestris* 8% teve efeito inibitório;

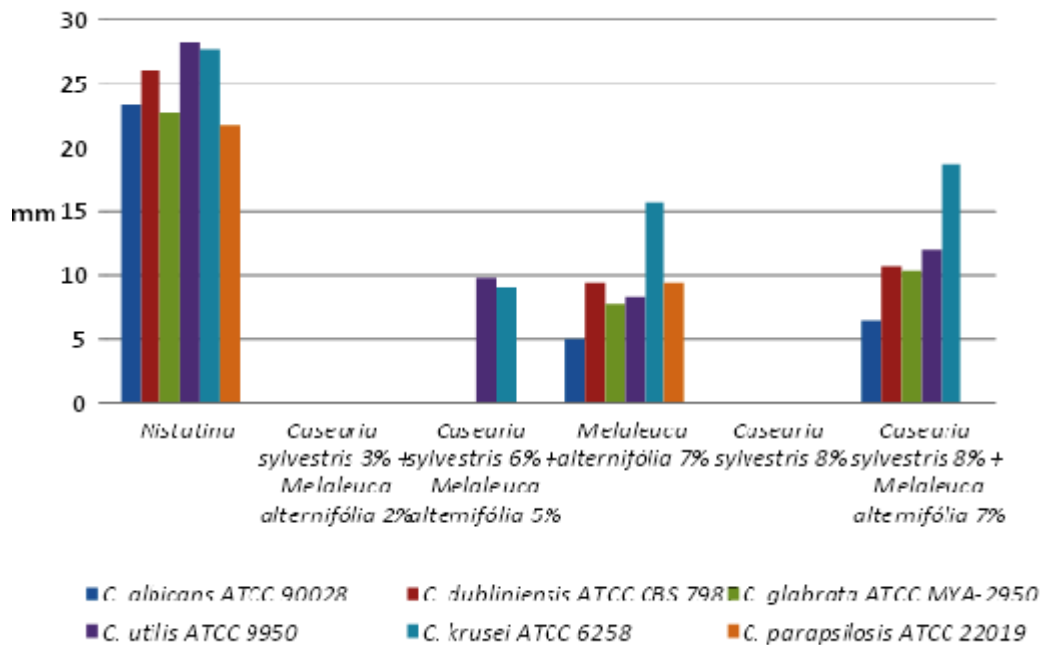


Figura 5: Gráfico demonstrativo dos halos de inibição das leveduras, por soluções testadas

4.1.2 Estudo *in vivo*

As coletas *in vivo* foram realizadas em quatro avaliações, de acordo com o protocolo de atendimento de cada paciente do ambulatório de Oncologia do HCSL, a cada 14 a 21 dias, por se tratar de pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS), dependentes, em sua maioria, do transporte público para consulta médica.

Os 90 pacientes submetidos tratamento com drogas quimioterápicas desencadeadoras de mucosite oral tinham na faixa etária de 18 a 75 anos, sendo que 58 eram do sexo feminino e 32 eram do sexo masculino. Estes foram aleatorizados conforme programa de computador e alocados em 3 grupos com 30 pacientes cada. Todos receberam soluções de fitoterápico para bochecho após inspeção de mucosa, coleta de *swab* e coleta de dados

No Grupo A, foram alocados 30 pacientes, sendo 22 do sexo feminino e 8 do sexo masculino. Foi excluído do estudo 1 paciente pelo critério desistência por queixas relacionadas à tolerabilidade. Restaram 29 pacientes que foram acompanhados com controle clínico, *swab*, fotos e exame oral.

No Grupo B, foram alocados 30 pacientes, sendo 17 do sexo feminino e 13 do sexo masculino. Foram a óbito 3 pacientes e 27 foram acompanhados com controle clínico, *swab*, fotos e exame oral.

No Grupo C, foram alocados 30 pacientes, sendo 19 do sexo feminino e 11 do sexo masculino. Foram excluídos quatro; três foram a óbito e um paciente solicitou não continuar no estudo, por queixas relativas à tolerabilidade. Restaram 26 pacientes que foram acompanhados com controle clínico, *swab*, fotos e exame oral (Apêndice 5).

Foram realizadas 328 avaliações completas, restando ao final da pesquisa 82 pacientes. O fluxograma de paciente no estudo é apresentado na figura 6.

Durante a pesquisa, foram realizadas fotografias da mucosa oral, no ambulatório de Oncologia do HCSL, para avaliação macroscópica de regiões propícias a desenvolverem mucosite: dorso da língua, ventre da língua, mucosas jugais direita e esquerda (Apêndice 6). Em cada retorno, após avaliação clínica, foram feitas quatro fotografias no mínimo; e quando presente alguma alteração, como afta, mucosite e queilite angular, ficaram registradas (Figuras 7, 8 e 9). Para o acompanhamento destes pacientes, nas quatro avaliações, foram realizadas 1440 fotografias.

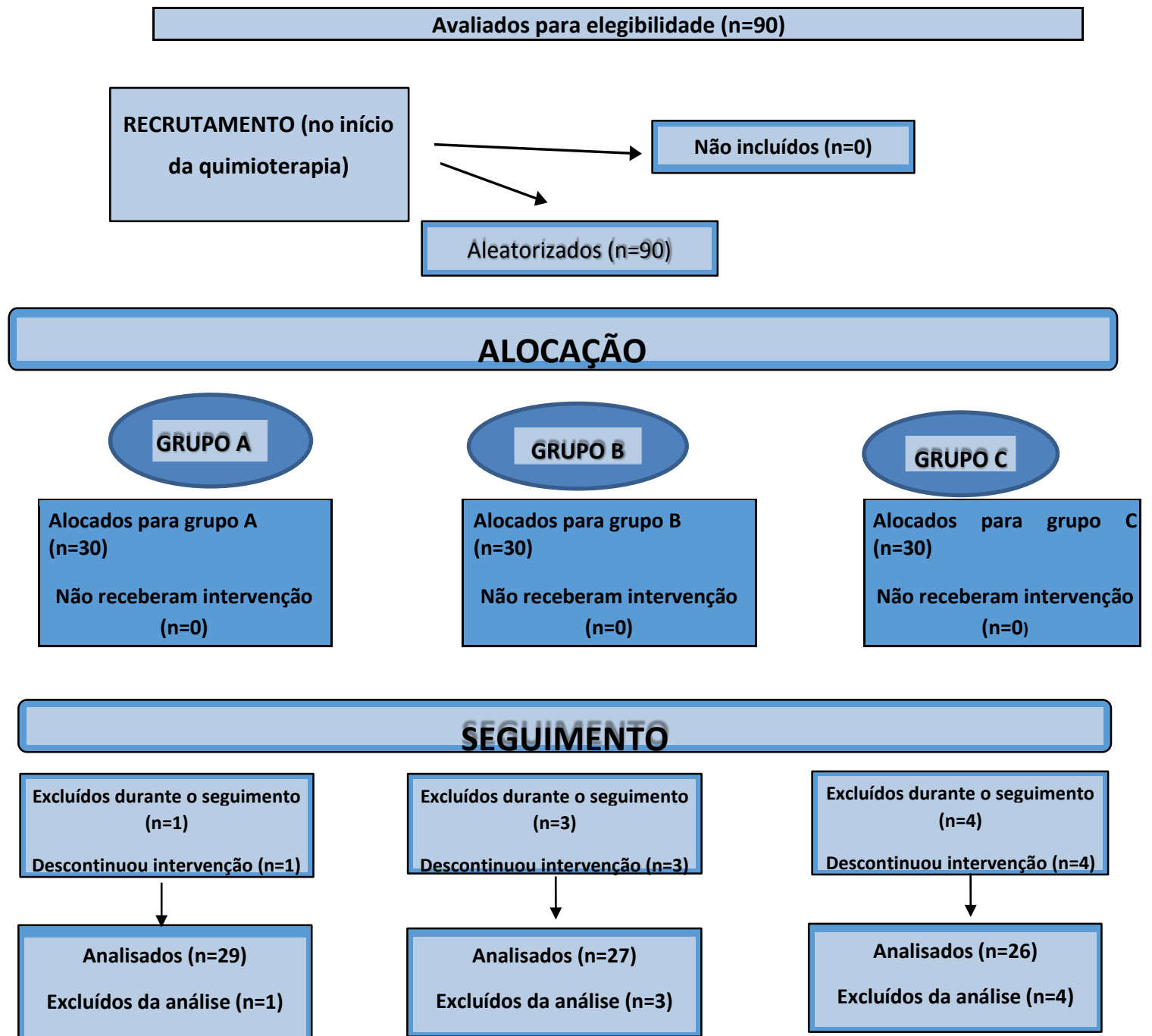


Figura 6 -Diagrama Consort – Fluxograma de pacientes no estudo

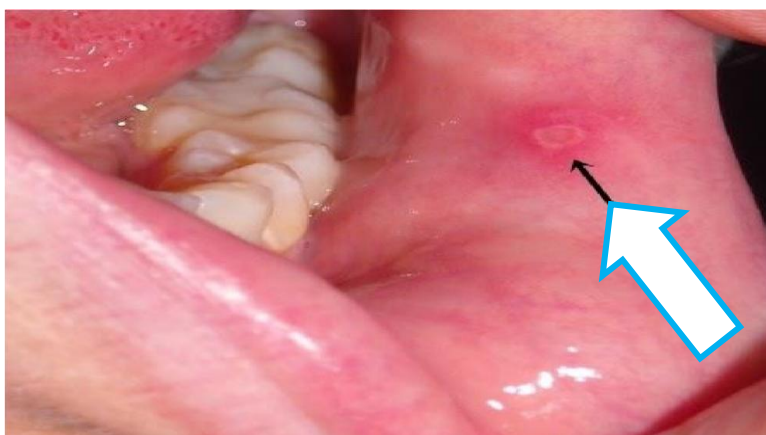


Figura 7 - Afta localizada em lábio inferior

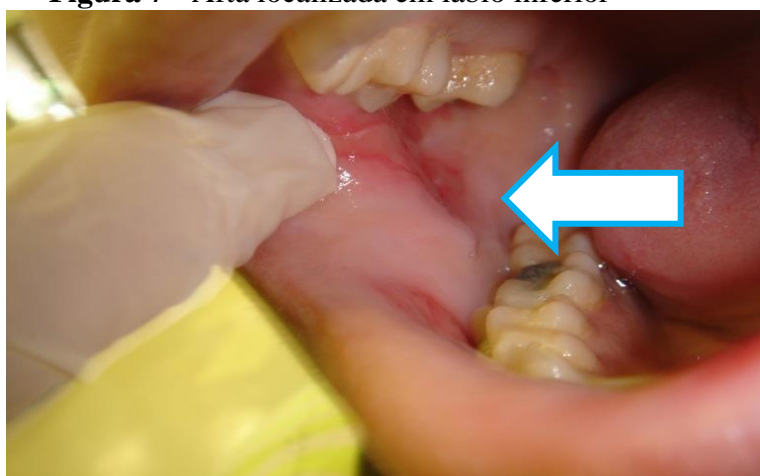


Figura 8 - Mucosite grau I localizada em mucosa jugal direita



Figura 9 - Queilite angular localizada em ângulo direito

Realizaram-se testes de *Qui* quadrado para avaliar os resultados dos pacientes dos três grupos segundo o grau de ocorrência de mucosite durante e no final do tratamento e, também, no momento em que ocorreu a mucosite. Como observado nas Tabelas 2, 3, 4 e 5 não houve diferença estatística significante.

Tabela 2 – Distribuição dos pacientes dos três grupos, segundo os graus de ocorrência de mucosite durante o tratamento.

Grupos	Mucosite Durante - graus									
	Não		Grau I		Grau II		Grau III		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
A– <i>M. alternifolia</i> 7%	17	58,6	0	0,0	9	31,0	3	10,3	29	100,0
B– <i>C. sylvestris</i> 8%	16	59,3	3	11,1	6	22,2	2	7,4	27	100,0
C– <i>C. sylvestris</i> 8% + <i>M. alternifolia</i> 7%	20	76,9	2	7,7	1	3,8	3	11,5	26	100,0
Total	53	64,6	5	6,1	16	19,5	8	9,8	82	100,0

Teste Qui-quadrado. $\chi^2 = 9,473$; $p = 0,144$.

Tabela 3 – Distribuição dos pacientes dos três grupos, segundo a ocorrência de mucosite durante o tratamento.

Grupos	Mucosite Durante					
	Não		Sim		Total	
	n	%	n	%	n	%
A– <i>M. alternifolia</i> 7%	17	58,6	12	41,4	29	100,0
B– <i>C. sylvestris</i> 8 %	16	59,3	11	40,7	27	100,0
C– <i>C. sylvestris</i> 8% + <i>M. alternifolia</i> 7%	20	76,9	6	23,1	26	100,0
Total	53	64,6	29	35,4	82	100,0

Teste Qui-quadrado. $\chi^2 = 2,518$; $p = 0,284$.

Tabela 4 – Distribuição dos pacientes dos três grupos, segundo o momento em que ocorreu a mucosite.

Grupos	Quando ocorreu mucosite									
	Não		1º retorno		2º retorno		3º retorno		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
A- <i>M. alternifolia</i> 7%	17	58,6	7	24,1	4	13,8	1	3,4	29	100,0
B- <i>C. sylvestrys</i> 8	16	59,3	8	29,6	2	7,4	1	3,7	27	100,0
C- <i>C. sylvestrys</i> 8% + <i>M. alternifolia</i> 7%	20	76,9	5	19,2	1	3,8	0	0,0	26	100,0
Total	53	64,6	20	24,4	7	8,5	2	2,4	82	100,0

Teste Qui-quadrado. $\chi^2 = 4,060$; $p = 0,704$.

Tabela 5 – Distribuição dos pacientes dos três grupos, segundo a ocorrência de mucosite no final do tratamento.

Grupos	Mucosite no final					
	Não		Sim		Total	
	n	%	n	%	n	%
A- <i>M. alternifolia</i> 7%	28	96,6	1	3,4	29	100,0
B- <i>C. sylvestrys</i> 8	26	96,3	1	3,7	27	100,0
C- <i>C. sylvestrys</i> 8% + <i>M. alternifolia</i> 7%	25	96,2	1	3,8	26	100,0
Total	79	96,3	3	3,7	82	100,0

Teste Qui-quadrado. $\chi^2 = 0,006$; $p = 1,000$.

A presença de leveduras nas quatro coletas, para os três grupos foi avaliada por meio dos testes de *Qui*-quadrado. Não ocorreu diferença estatística significativa, estando demonstrados nas Tabelas 6-10.

Tabela 6 – Distribuição dos pacientes dos três grupos, segundo a ocorrência de levedura na 1ª coleta.

Grupos	Levedura - Coleta 1					
	Não		Sim		Total	
	n	%	n	%	n	%
A- <i>M. alternifolia</i> 7%	14	48,3	15	51,7	29	100,0
B- <i>C. sylvestrays</i> 8	14	51,9	13	48,1	27	100,0
C- <i>C. sylvestrays</i> 8% + <i>M. alternifolia</i> 7%	16	61,5	10	38,5	26	100,0
Total	44	53,7	38	46,3	82	100,0

Teste Qui-quadrado. $\chi^2 = 1,023$; $p = 0,600$.

Tabela 7 – Distribuição dos pacientes dos três grupos, segundo a ocorrência de levedura na 2ª coleta.

Grupos	Levedura - Coleta 2					
	Não		Sim		Total	
	n	%	n	%	n	%
A- <i>M. alternifolia</i> 7%	12	41,4	17	58,6	29	100,0
B- <i>C. sylvestrays</i> 8	12	44,4	15	55,6	27	100,0
C- <i>C. sylvestrays</i> 8% + <i>M. alternifolia</i> 7%	16	61,5	10	38,5	26	100,0
Total	40	48,8	42	51,2	82	100,0

Teste Qui-quadrado. $\chi^2 = 2,533$; $p = 0,282$.

Tabela 8 – Distribuição dos pacientes dos três grupos, segundo a ocorrência de levedura na 3ª coleta.

Grupos	Levedura - Coleta 3					
	Não		Sim		Total	
	n	%	n	%	n	%
A- <i>M. alternifolia</i> 7%	18	62,1	11	37,9	29	100,0
B- <i>C. sylvestrys</i> 8	11	40,7	16	59,3	27	100,0
C- <i>C. sylvestrys</i> 8% + <i>M. alternifolia</i> 7%	19	73,1	7	26,9	26	100,0
Total	48	58,5	34	41,5	82	100,0

Teste Qui-quadrado. $\chi^2 = 5,937$; $p = 0,051$.

Tabela 9– Presença ou não de levedura na 3ª coleta/retorno por Grupos

		Levedura - Coleta 3		Total	
		Não	Sim		
Grupos	A- <i>M. alternifolia</i> 7%	Total	18	11	29
		Ajuste Residual	,5	-,5	
	B- <i>C. sylvestrys</i> 8	Total	11	16	27
		Ajuste Residual	-2,3	2,3	
	C-C. <i>sylvestrys</i> 8% + <i>M. alternifolia</i> 7%	Total	19	7	26
		Ajuste Residual	1,8	-1,8	
Total	Total	48	34	82	

Tabela 10 – Distribuição dos pacientes dos três grupos, segundo a ocorrência de levedura na 4ª coleta.

Grupos	Levedura - Coleta 4					
	Não		Sim		Total	
	n	%	n	%	n	%
A- <i>M. alternifolia</i> 7%	15	51,7	14	48,3	29	100,0
B- <i>C. sylvestrys</i> 8	11	40,7	16	59,3	27	100,0
C-C. <i>sylvestrys</i> 8% + <i>M. alternifolia</i> 7%	19	73,1	7	26,9	26	100,0
Total	45	54,9	37	45,1	82	100,0

Teste Qui-quadrado. $\chi^2 = 5,773$; $p = 0,056$.

Houve diferença estatística significativa entre as coletas, com relação à ocorrência de levedura ($p = 0,040$), para o Grupo A, conforme Tabela 11.

Tabela 11 - Distribuição dos pacientes dos três grupos, segundo a ocorrência de levedura nos 3 retornos.

	M.alternifolia 7%		C.sylvestris 8%		Associação		Total		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
1 ^a coleta	•Não	14	48,3	14	51,9	16	61,5	44	53,7
	•Sim	15	51,7	13	48,1	10	38,4	38	46,3
2 ^a coleta	•Não	12	41,4	12	44,4	16	61,5	40	48,8
	•Sim	11	37,9	16	59,3	7	26,9	34	41,5
3 ^a coleta	•Não	15	51,7	11	40,7	19	73,1	45	54,9
	•Sim	14	48,3	16	59,3	7	26,9	37	45,1

Teste g de Cochran: Grupo A: $g = 8,333$; $p = 0,040$. Grupo B: $g = 1,800$; $p = 0,615$. Grupo C: $g = 3,600$; $p = 0,308$.

A Tabela 12 apresenta os resíduos ajustados do Teste Qui-quadrado. Valores abaixo de -1,96 ou acima de 1,96 indicam onde se encontram as associações significantes. Neste caso, apontam que o Grupo C (associação dos 2 fitoterápicos) apresentou menor ocorrência (percentual) de levedura na 4ª coleta, em relação aos outros grupos.

Tabela 12 – Distribuição dos pacientes dos três grupos, segundo a ocorrência de levedura na 4ª coleta.

		Levedura - Coleta 4		Total	
		Não	Sim		
		Total	15	14	29
	<i>A-M. alternifolia</i> 7%	Ajuste Residual	-,4	,4	
Grupos	B- <i>C. sylvestrys</i> 8	Total	11	16	27
		Ajuste Residual	-1,8	1,8	
	C-C. <i>sylvestrys</i> 8% + <i>M. alternifolia</i> 7%	Total	19	7	26
		Ajuste Residual	2,3	-2,3	
Total		Total	45	37	82

Os pacientes foram avaliados quanto aos quesitos sensoriais relacionados aos bochechos: odor, sabor e ardor. Quanto ao odor e sabor, não ocorreu diferença estatística significativa (Tabelas 13 e 14). No entanto quanto ao ardor, houve diferença estatística significativa ($p = 0,028$) para o grupo C (Tabelas 15 e 16).

Tabela 13 – Distribuição dos pacientes dos três grupos, segundo a ocorrência de incômodo causado pelo odor do fitoterápico.

Grupos	Cheiro					
	Não incomodou		Incomodou		Total	
	n	%	n	%	n	%
A– <i>M. alternifolia</i> 7%	18	62,1	11	37,9	29	100,0
B– <i>C. sylvestris</i> 8%	22	81,5	5	18,5	27	100,0
C– <i>C. sylvestris</i> 8% + <i>M. alternifolia</i> 7%	15	57,7	11	42,3	26	100,0
Total	55	67,1	27	32,9	82	100,0

Teste Qui-quadrado. $\chi^2 = 3,903$; $p = 0,142$.

Tabela 14 – Distribuição dos pacientes dos três grupos, segundo a ocorrência de incômodo causado pelo gosto do fitoterápico.

Grupos	Gosto					
	Não incomodou		Incomodou		Total	
	n	%	n	%	n	%
A– <i>M. alternifolia</i> 7%	12	41,4	17	58,6	29	100,0
B– <i>C. sylvestris</i> 8%	18	66,7	9	33,3	27	100,0
C– <i>C. sylvestris</i> 8% + <i>M. alternifolia</i> 7%	11	42,3	15	57,7	26	100,0
Total	41	50,0	41	50,0	82	100,0

Teste Qui-quadrado. $\chi^2 = 4,477$; $p = 0,107$.

Tabela 15 – Distribuição dos pacientes dos três grupos, segundo a ocorrência de ardor ao utilizar o fitoterápico.

Grupos	Ardor					
	Não sentiu		Sentiu		Total	
	n	%	n	%	n	%
A– <i>M. alternifolia</i> 7%	27	93,1	2	6,9	29	100,0
B– <i>C. sylvestris</i> 8%	27	100,0	0	0,0	27	100,0
C– <i>C. sylvestris</i> 8% + <i>M. alternifolia</i> 7%	21	80,8	5	19,2	26	100,0
Total	75	91,5	7	8,5	82	100,0

Teste Qui-quadrado. $\chi^2 = 6,428$; $p = 0,028$.

A Tabela 16 apresenta os resíduos ajustados do Teste Qui-quadrado. Valores abaixo de -1,96 ou acima de 1,96 indicam onde se encontram as associações significantes. Neste caso indicam que o Grupo C (associação de fitoterápicos) apresentou maior ocorrência (percentual) de ardor ao utilizar o fitoterápico, em relação aos outros grupos.

Tabela 16 - Grupos apresentaram ou não ardor

		Ardor		Total	
		Não sentiu	Sentiu		
Grupos	<i>A-M. alternifolia</i> 7%	Total	27	2	29
		Ajuste Residual	,4	-,4	
	<i>B-C. sylvestris</i> 8%	Total	27	0	27
		Ajuste Residual	1,9	-1,9	
	<i>C-C. sylvestris</i> 8%+ <i>M. alternifolia</i> 7%	Total	21	5	26
		Ajuste Residual	-2,4	2,4	
Total	Total	75	7	82	

4.2 PRODUTO



25/04/2018 870180033704
17:04

29409161803253966

Pedido nacional de Invenção, Modelo de Utilidade, Certificado de Adição de Invenção e entrada na fase nacional do PCT

Número do Processo: BR 10 2018 008368 6

Dados do Depositante (71)

Depositante 1 de 1

Nome ou Razão Social: FUNDAÇÃO DE ENSINO SUPERIOR DO VALE DO SAPUCAI

Tipo de Pessoa: Pessoa Jurídica

CPF/CNPJ: 23951916000203

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Jurídica: Instituição de Ensino e Pesquisa

Endereço: Avenida Prefeito Tuany Toledo, 470 - Bairro Fátima I

Cidade: Pouso Alegre

Estado: MG

CEP: 37550-000

País: Brasil

Telefone: (35) 3449-9218

Fax:

Email: nit@univas.edu.br

**PETICIONAMENTO
ELETRÔNICO**

Esta solicitação foi enviada pelo sistema Petição Eletrônica em 25/04/2018 às 17:04, Petição 870180033704

5 DISCUSSÃO

O câncer é considerado um problema de saúde pública que afeta a Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (QVRS) do indivíduo, e vários aspectos, como o diagnóstico precoce e os meios de reabilitação, física, social e psicológica, são importantes no incentivo à luta contra esta doença. A mensuração de Qualidade de Vida (QV) do paciente oncológico, nos dias atuais, é um importante recurso para avaliar os resultados do tratamento na perspectiva do paciente. Este pode ser feito por monitorização dos sintomas da doença e dos efeitos colaterais da terapêutica (BELLATORI e ROILA, 2003).

O tratamento das neoplasias malignas, objetivando obtenção do controle e futura cura da doença baseia-se em cirurgia, além de quimioterapia e radioterapia. A quimioterapia envolve o uso de substâncias citotóxicas conduzidas por via sistêmica (endovenosa) e, às vezes por via oral, e visa à destruição ou retardamento da divisão das células com proliferação acelerada, tais como as células tumorais (JESUS *et al.*, 2015). Tanto a quimioterapia quanto a radioterapia não diferenciam as células neoplásicas, que se dividem rapidamente das células normais e, frequentemente, produzem vários efeitos colaterais que se manifestam na cavidade oral (KELNER e CASTRO, 2007).

A quimioterapia é uma modalidade de tratamento sistêmica que pode causar dano direto aos tecidos moles e duros das estruturas orais, e a toxicidade sistêmica pode dar origem a danos indiretos. Estas complicações orais, agudas ou crônicas, podem surgir durante e após o tratamento do câncer e provocar como efeitos colaterais: mucosite, estomatite, disgeusia, hemorragia, xerostomia, doenças infecciosas, disfagia e hipossalivação (WONG *et al.*, 2014; SANTOS *et al.*, 2011; SILVEIRA *et al.*, 2016). A mucosite oral é uma reação tóxica inflamatória dolorosa e suas manifestações clínicas orais podem ser graves e interferir nos resultados da terapêutica médica, levando a complicações sistêmicas importantes, que podem aumentar o tempo de internação hospitalar e os custos do tratamento, bem como afetar diretamente a qualidade de vida destes pacientes oncológicos e podendo levar o paciente a óbito (HALYARD *et al.*, 2009; SANTOS, 2009; HESPANHOL *et al.*, 2010).

A mucosite oral severa pode, em muitos casos, gerar atraso do tratamento, redução da dose de quimioterapia, ou até suspensão, afetando negativamente o programa terapêutico e o prognóstico do doente oncológico (ARAÚJO, 2012).

As consequências clínicas da quimioterapia muitas vezes levam à recusa do paciente na continuidade dos ciclos quimioterápicos, diminuindo a sua QV comprometendo

a eficácia do tratamento (BELLATORI e ROILA, 2003). Por este motivo, os efeitos colaterais devem ser detectados e tratados precocemente, aumentando desta forma a expectativa de vida e autonomia das pessoas (VALE et al, 2005), além de reduzir os custos governamentais ao estimular a promoção da saúde e prevenção de doenças (WHO, 2006).

A importância de orientações e intervenções interdisciplinares no tratamento de câncer deveria ser enfatizada e preconizada nas redes de saúde, trazendo benefícios contra os efeitos colaterais gerados pela quimioterapia, promovendo saúde, melhora da qualidade de vida, diminuição da fadiga muscular, diminuição das lesões orais, redução do risco de infecções e hospitalizações, garantindo a sobrevivência dos pacientes, além de diminuir os custos com a saúde pública (SANTOS *et al.*, 2010; LIMA *et al.*, 2011).

O presente estudo vem reafirmar a necessidade da informação sobre as consequências do tratamento para câncer e a importância de uma assistência interdisciplinar antes, durante e após o tratamento quimioterápico para que haja minimização dos efeitos colaterais (ARAÚJO *et al.*, 2015).

As alterações de mucosa, observadas no exame clínico, foram classificadas de acordo com critérios estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde (OMS) descritos por Trotti *et al.* (2013). Classifica-se como grau 0 (zero) quando há ausência de anormalidades; grau 1 quando há presença de eritema sem necessidade de tratamento; grau 2 quando há presença de eritema e ulceração e com dor leve sem necessidade de analgésico; grau 3 quando há presença de ulceração dolorosa exigindo uso de analgésico e impossibilitando a alimentação; grau 4 caracteriza-se pela presença de necrose com necessidade de nutrição parenteral (FIGUIREDO *et al.*, 2013)

Vários fatores estão relacionados com o surgimento e gradação da MO, tais como: nível de higiene oral, idade, estado nutricional, exposição ao álcool e tabaco, próteses dentárias mal ajustadas, alimentos quentes, ácidos ou condimentados, estadiamento da doença, presença de comorbidades e susceptibilidade individual. (CARDOSO *et al.*, 2005; ALMEIDA *et al.*, 2009; MARTINS *et al.*, 2009; SURESH *et al.*, 2010).

Neste estudo, o fator idade demonstrou não ser importante para o surgimento e gradação da MO, não apresentando diferença estatística significativa. Diferentemente deste estudo, autores verificaram que pacientes mais idosos apresentam maior risco para o desenvolvimento da MO, provavelmente devido à dificuldade de reparação tecidual (SURESH *et al.*, 2010; ALVARENGA *et al.*, 2008).

A mucosite oral foi avaliada também em função do paciente ser etilista, tabagista e apresentar comorbidades, não sendo encontrada nessa pesquisa diferença estatística

significante. No estudo de Santos *et al.* (2010), o hábito de fumar não mostrou significância estatística, provavelmente devido à baixa incidência de fumantes em sua amostra. Porém, autores (SONIS, 2004; POROCK, 2002; SANTOS *et al.*, 2011) assinalaram que, o tabagismo pode ser considerado um fator de risco para o desenvolvimento da MO. Em contrapartida, no momento do surgimento da MO, o grau da mesma foi superior dentre os tabagistas, contrapondo-se ao grau apresentado entre aqueles que não eram, apresentando diferença estatística significativa.

A saúde oral seria um importante modificador da mucosa oral, uma vez que pacientes com melhores condições estomatológicas desenvolveriam mucosite com menor frequência e duração do que aqueles com higiene oral deficiente (ALMEIDA *et al.*, 2009; HOLMES *et al.*, 2014). Nesta pesquisa, não foi observada diferença estatística significativa entre higiene oral dos pacientes com o surgimento e gradação da MO. No entanto, ressalta-se que uma grande parte dos pacientes deste estudo era edêntulo e isso talvez tenha sido um fator de interferência na correlação entre saúde oral e a MO.

Estudo envolvendo fitoterápicos demonstrou possibilidade de resolução para este problema considerado de saúde pública (ROSA *et al.* 2015).

A fitoterapia despontou a partir de constatações científicas a respeito do potencial anti-inflamatório e antisséptico, sendo indicada para inúmeras doenças, utilizada com propósitos terapêuticos, “em um ou mais órgãos, ou que sejam precursores de fármacos semissintéticos” (WHO, 2002), dentre as plantas mais estudadas com estas finalidades, duas destacaram-se como a *Casearia sylvestris* e a *Melaleuca alternifolia*.

A *Casearia sylvestris* é uma planta medicinal que oferece uma vasta gama de utilizações: antisséptica, diurética, antiulcerativa, tônica, estimulante, antimicrobiana e depurativa. Esta espécie é muito comum na América tropical e no Brasil, sendo um de seus nomes populares "guaçatonga" (SILVA *et al.*, 2004; WECKWERTH *et al.*, 2008; ROSA *et al.*, 2015). A utilização tópica da *Casearia sylvestris* demonstrou possibilidade de proporcionar cicatrização de lesões intra e extra orais de herpes simples (SILVA *et al.*, 2004). Estudo demonstrou o fato desta planta ser fonte natural de diterpenosclerodânicos, moléculas com capacidade antiproliferativa de células tumorais (FERREIRA *et al.*, 2011).

A *Melaleuca alternifolia* é comumente conhecida na Austrália como "árvore de chá", seu principal produto é o óleo essencial TTO - *tea tree oil*, de grande importância medicinal por possuir comprovada ação bactericida e antifúngica contra diversos patógenos humanos, sendo utilizada em formulações tópicas (OLIVEIRA *et al.*, 2011). A atividade bactericida e fungicida global de TTO é atribuída à sua capacidade para desnaturar as

proteínas da membrana, alterando assim a estrutura da parede celular e sua função (CUARON *et al.*, 2013).

Estudo clínico, determinou a possibilidade de utilização dos fitoterápicos *Casearia sylvestris* 3% e *Melaleuca alternifolia* 2%, de forma tópica, como solução para bochecho, em pacientes submetidos a tratamento quimioterápico. Os dois produtos foram usados separadamente, sendo o grupo controle a nistatina, ocorrendo prevenção de mucosite. No entanto, houve reclamações sobre odor, gosto e cheiro dos produtos (ROSA *et al.*, 2015).

O presente estudo foi delineado com intuito de unir os dois fitoterápicos *Casearia sylvestris* 8% e *Melaleuca alternifolia* 7% com a finalidade de buscar um produto que tivesse ação preventiva para a mucosite oral em pacientes submetidos à quimioterapia e com melhor tolerabilidade.

Em relação ao presente estudo *in vitro*, a concentração que obteve maior efetividade foi *Casearia sylvestris* 8% associada à *Melaleuca alternifolia* 7%. Em relação às sensações, houve relevância estatística à questão do ardor em que 8 de 82 pacientes do estudo (grupo A-3 pacientes, grupo B-nenhum, grupo C-5 pacientes) tiveram queixa. Em relação à tolerabilidade às outras sensações, os paciente que usaram a *Casearia sylvestris* 8% associada a *Melaleuca alternifolia* 7% tiveram melhor tolerância ao sabor e odor do que os que fizeram uso somente da *Melaleuca alternifolia* 7%. Os estudos *in vitro* mostraram que a *Melaleuca alternifolia* 7% obteve melhor resposta às leveduras, porém não tão bem tolerada em solução única pelo paciente oncológico, já que este paciente apresenta alterações de gustação e náuseas devido ao tratamento, porém, quando associada a *Casearia sylvestris* 8% foi bem tolerada.

Pode-se notar, também, nessa pesquisa que apesar da nistatina apresentar melhor ação antifúngica evidenciada nos estudos *in vitro*, ela pode levar à resistência de leveduras (WOODS, 1971; SANGLARD *et al.*, 2009; NENOFF *et al.*, 2016).

Embora os fitoterápicos não tenham apresentado halo de inibição tão efetivo quanto a nistatina, o estudo mostrou que nenhum paciente evoluiu com candidíase oral, apesar das avaliações microbiológicas das coletas, realizadas nos retornos dos pacientes e constatarem crescimento de leveduras, corroborando com o estudo de Rosa *et al.* (2015).

5.1 Aplicabilidade

A terapia quimioterápica requer precisão em aplicação. Um dos efeitos adversos é a mucosite oral, alteração que dificulta a alimentação, piora a qualidade de vida do

paciente e, principalmente, quando instalada, pode interferir no tratamento quimioterápico, até adiá-lo. Desta maneira, a comprovação que da associação de fitoterápicos do presente estudo previne que a mucosite durante a quimioterapia é de alta relevância social, visto que estes problemas são considerada problema de saúde pública

5.2 Impacto Social

A finalidade essencial do presente estudo foi comprovar que o bochecho com o fitoterápico apresentou resultados extremamente satisfatórios, uma vez que seus componentes, à base do extrato da *Casearia sylvestris* e do óleo de *Melaleuca alternifolia*, são eficazes na prevenção da mucosite pós-quimioterapia e/ou radioterapia. Soma-se a isso um custo significativamente menor, o que proporcionará um tratamento mais acessível aos pacientes portadores destas enfermidades, tanto na rede privada, como principalmente, na rede pública de saúde.

Dessa forma, a utilização destes fitoterápicos no Ambulatório de Oncologia do HCSL da UNIVAS, na rotina terapêutica dos pacientes, trará enormes vantagens em relação aos fármacos alopáticos, não só pela eficácia de seus efeitos, mas também pelo custo consideravelmente menor, proporcionando atendimento em maior escala e com resultados mais rápidos e satisfatórios, em todos os aspectos.

6 CONCLUSÃO

Os fitoterápicos *Casearia sylvestris* e *Melaleuca alternifolia* associados ou não, quando utilizados como enxagatários bucais, demonstram efetividade na prevenção da mucosite oral em pacientes oncológicos, submetidos a tratamento antineoplásico.

REFERÊNCIAS

Aleluia CM, Procópio VC, Oliveira MTG, Furtado PGS, Giovannini JFG, Mendonça SMS. Fitoterápicos na odontologia - medicines in dentist herbal. *Rev Odontol UNESP*. 2015 maio;27(2):126-34.

Almeida PNM, Albuquerque RA, Roesler E, S APV. Avaliação epidemiológico-clínica da mucosite oral radioinduzida em pacientes com neoplasias malignas na região de cabeça e pescoço. *Rev Odontol UNESP*. 2009;38(4):211-6.

Alvarenga LM, Ruiz MT, Pavarino-Bertelli EC, Ruback MJC, Maniglia JV, Goloni-Bertollo EM. Avaliação epidemiológica de pacientes com câncer de cabeça e pescoço em um hospital universitário do noroeste do estado de São Paulo. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2008;74(1):68-3.

Araújo EJF, Araújo DYML, Rivelilson MF, Ferreira PMP. Aspectos toxicológicos da planta medicinal *Casearia sylvestris* Swartz: revisão de literatura. *Rev Ciênc Farm Básica Apl*. 2014;35(3):355-61

Araújo SNM. Mucosite oral em pacientes oncológicos e suas implicações para a assistência de enfermagem. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Piauí, Programa de PósGraduação em Enfermagem, Teresina-PI, 2012.

Araújo SNM, Luz MHBA, Silva GRF, Andrade EMLR, Nunes LCC, Moura RO. O paciente oncológico com mucosite oral: desafios para o cuidado de enfermagem. *Rev Lat Am Enferm*. 2015Abr;23(2):267-74. <http://dx.doi.org/10.1590/0104-1169.0090.2551>.

Bellatori E, Roila F. Impact of nausea and vomiting on quality of life in cancer patients during chemotherapy. *Health Qual Life Outcomes*. 2003 Sep 17;1:46.

Benson AB, Ajani JA, Catalano RB, Engelking C, Kornblau SM, Martenson JA Jr, McCallum R, Mitchell EP, O'Dorisio TM, Vokes EE, Wadler S. Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. *J Clin Oncol*. 2004 Jul 15;22(14):2918-26.

Brandao HN, David JP, Couto RD, Nascimento JAP, David JM. Química e farmacologia de quimioterápicos antineoplásicos derivados de plantas. *Quím. Nova*. São Paulo. 2010;33(6):1359-69. [acesso em 10 out 2017]. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/qn/v33n6/26.pdf>.

Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS. Sistema de informações sobre mortalidade. Brasília, DF, 2017. [acesso em 13 set 2017]. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Brasília: Ministério da Saúde, Série C. Projetos, Programas e Relatórios, 1ª edição, 2006, 136p.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Brasília: Ministério da Saúde, Série B. Textos Básicos de Saúde, 1ª edição, 2009, 60p.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de

Câncer. Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2018.

Cardoso MFA, Novikoff S, Tresso A, Segreto RA, Cervantes O. Prevenção e controle das sequelas bucais em pacientes irradiados por tumores de cabeça e pescoço. *Radiol Bras.* 2005;38(2):107-15.

Carson CF, Hammer KA, Riley TV. *Melaleuca alternifolia* (Tea Tree) Oil: a Review of

Antimicrobial and Other Medicinal Properties. *Clin Microbiol Rev*, Jan. 2006;19(1):50–62.

Chacon RD. Fundamentos da quimioterapia adjuvante no câncer de mama. In: Pinott et al. *Compêndio de mastologia*, São Paulo: Manole, 1991.

Cicchelli MQueiroz, Guerreiro L, Costa AS, Marques RSO, Carrera M, Martins GB, Lima HR, Medrado AP. Mucosite oral induzida por terapia oncológica – uma revisão de literatura. *Rev Ciênc Méd Biol*, Salvador, 2017 jan/abr;16(1):85-8.

Costa CP, Ferreira MC. Preservação de microrganismos: Revisão. *Rev Microbiol*, São Paulo, 1991;.22 (3): 263-268.

Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS). Política Nacional de Atenção Oncológica, 2013. Brasília, DF: Ministério da Saúde, [acesso em 12 mar 2018]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt0874_16_05_2013.html. Portaria 874, maio de 2013.

Cuaron JA, Dulal S, Song Y, Singh AK, Montelongo CE, Yu W, Nagarajan V, Jayaswal RK, Wilkinson BJ, Gustafson JE. Tea tree oil-induced transcriptional alterations in *Staphylococcus aureus*. *Phytother Res*; 2013 Mar;27(3):390-6.

De Paola LG, Peterson DE, Overholser CD Jr, Suzuki JB, Minah GE, Williams LT, Stansbury DM, Niehaus CS. Dental care for patients receiving chemotherapy. *J Am Dent Assoc* 1986 Feb;112(2):198-203.

Dupuy LOA, Bonilla VJA, Murillo R, Taylor P, Abad MJ, González L. Efecto in vitro de los terpenos lupeol y casearina G sobre células sanguíneas y tumorales. *Rev. méd. Chile* [Internet]. 2013 Sep; 141(9): 1150-7. [acesso em 12 mar. 2018]. Disponível em: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003498872013000900007&lng=es.

Epstein JB, Thariat J, Bensadoun RJ, Barasch A, Murphy BA, Kolnick L, Popplewell L, Maghami E. Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship. *CA Cancer J Clin* 2012 Nov-Dec;62(6):400-22. doi: 10.3322/caac.21157. Epub 2012 Sep 12.

Feld R. The role of surveillance cultures in patients likely to develop chemotherapy-induced mucositis. *Support Care Cancer*. 1997;5(5):371-5.

Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136(5):E359-86. doi: 10.1002/ijc.29210. Epub 2014 Oct 9.

Ferreira AM, Andrade D. Swab de feridas: Recomendável. *Rev Enferm UERJ*, Rio de Janeiro, 2006 jul/set;14,(3):440-6.

Ferreira PMP, Costa-Lotufo LV, Moraes MO, Barros FWA, Martins AMA, Cavalheiro AJ, Bolzani VS, Santos AG, Pessoa C. Folk uses and pharmacological properties of casearia sylvestris: a medicinal review. *An. Acad. Bras. Ciênc.* 2011;83(4): 1373-84.

Ferreira RG, Franco LFR. Efeitos colaterais decorrentes do tratamento quimioterápico no câncer de mama: revisão bibliográfica. *Rev Universidade Vale do Rio Verde, Três Corações*, 2017 ago/dez;15(2):633-8.

Figueiredo ALP, Lins L, Cattony AC, Falcão AFP. Laser terapia no controle da mucosite oral: um estudo de metanálise rev assoc med bras. 2013;59(5):467-474

Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ). A saúde no Brasil em 2030: diretrizes para a prospecção estratégica do sistema de saúde brasileiro. Rio de Janeiro: Fiocruz: Ipea: Ministério da Saúde: Secretaria de Assuntos Estratégicos da Presidência da República, 2012.

Goldman P. Herbal medicines today and the roots of modern pharmacology. *Ann Intern Med* 2001Oct 16;135(8 Pt 1):594-600.

Halyard MY, Pisansky TM, Dueck AC. Radiotherapy and adjuvant trastuzumab in operable breast cancer: tolerability and adverse event data from the NCCTG phase III trial N9831. *J Clin Oncol* 2009;27(16):2638–44.

Hay RJ. Overview of the treatment of disseminated fungal infections. *J Antimicrob. Therapy*, 2011;1(7):7-25.

Hespanhol FL, Tinoco EMB, Teixeira HGC, Falabella MEV, Assis NMSP. Manifestações bucais em pacientes submetidos à quimioterapia/ Buccal manifestations in patients submitted to chemotherapy. *Ciênc. saúde coletiva* [Internet]. 2010 June [acesso em 13 abr. 2018]; 15(Suppl 1): 1085-94.

Holmes TSV, Santos MGC, Nóbrega, DRM, Pereira JV, Gomes DQC, Pereira MSV. Fatores relacionados ao surgimento e gradação da mucosite oral radioinduzida. *Rev Cuba Estomatol*, 2014;51(1):71-9.

Ingraci-De Lucia MB, Lopes-Neto FC, Padovani-Junior JA, Branchini OS, Nonato ER. Protocolos de abordagem terapêutica para a mucosite radioinduzida. *Rev Bras Patol Oral* 2004; 3(4): 208-210.

Jesus JSF, Paluch LRB, Cerqueira TPS, Vila Nova MX, Hsie BS. Caracterização e ocorrência de *Candida* em Pacientes submetidos a tratamento antineoplásico. *Rev da Universidade Vale do Rio Verde, Três Corações*. 2015;13(1):114-24.

Kashiwabara TG, Peixoto JV, Rocha MG, Nascimento TL, Moreira VV. Candidíase - uma revisão de literatura. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR*, Jun-Ago 2014; 8(2):75-82.

Katzung BG, Masters SB, Trevor A. J. *Farmacologia básica e clínica*. 12. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

Keefe DMK, Shubert MM, Elting LS, Sonis ST, Epstein JB, Raber-Durlacher JE, Migliorati CA, Mcguire DB, Hutchins RD, Peterson DE. Update clinical practice guidelines for the treatment of mucositis. *Cancer* 2007; 109(5):820-31.

Kelner N, Castro JFL. Laser de baixa intensidade no tratamento da mucosite oral induzida pela radioterapia: relato de casos clínicos. *Rev Bras Cancerol*. 2007;53(1):29-33.

Kemmelmeier EG, Ferreira ME, Stefano-Filho LC, Svidzinsk TIE. Colonização da mucosa oral por leveduras, em pacientes oncológicos, encaminhados para quimioterapia em Maringá – PR. *Cienc Cuid Saude* 2008;7(Suplem. 1):69-75.

Köstler WJ, Hejna MWC, Zielinski CC. Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. *Ca Cancer J Clin*, 2001; 51(5):290-315.

Labbate R, Lehn CN, Denardin OVP. Efeito da clorexidina na mucosite induzida por radioterapia em câncer de cabeça e pescoço. *Rev Bras Otorrinolaringol*, Rio de Janeiro, 2003;69(3):349-54.

Lalla RV, Bowen J, Barasch A. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer* 2014a; 120(10):1453-61.

Lalla RV, Saunders DP, Peterson DE. Chemotherapy or radiation-induced oral mucositis. *Dent Clin North Am*. 2014b Apr; 58(2):341-9.

Leite CA, Bittencourt WS, Briezinski JP, Benites B, Bumlai BEGM, Werneck JT, et al. Low intensity laser phototherapy on treatment of oral mucositis. *UNOPAR Cient Ciên Biol Saúde*. 2015;17(3):203-5

Lima MAG, Barbosa LNF, Sougey EB. Avaliação do impacto na qualidade de vida em pacientes com câncer de laringe. *Rev SBPH*, 2011;14(1):18- 40.

Lopes A, Chammas R, Iyeyasu H. *Oncologia para a Graduação*. 3. ed. São Paulo: Lemar, 2013.

Lopes LD, Rodrigues AB, Brasil DRM, Moreira MMC, Amaral JG, Oliveira PP. Prevenção e tratamento da mucosite em ambulatório de Oncologia: uma construção coletiva. *Text Contex Enferm*, 2016;25(1):e2060014.

Macedo RA, Morais EF, Dantas AN and Morais ML Chlorhexidine to treat oral mucositis in patients with acute leukemia: systematic review. *Rev Dor*. São Paulo, 2015 julsep;16(3):221-6.

Marcus DM, Grollman AP. Botanical medicines--the need for new regulations. *N Engl J Med* 2002 Dec 19;347(25):2073-6.

Martins MD, Marques MM, Bussadori SK, Martins MA, Pavesi VC, Mesquita-Ferrari RA, et al. Comparative analysis between Chamomilla recutita and corticosteroids on wound healing. An in vitro and in vivo study. *Phytother Res*. 2009;23(2):274-8.

Monteiro L. Revisão: Mucosite oral induzida por radioterapia e quimioterapia. *Rev Port Estomatol, medic dente cirurg maxilofac*, 2002;3(3):153-64.

Monteiro MHDA; Macedo HW; Silva Junior A; Paumgartten FJR. Óleos essenciais terapêuticos obtidos de espécies de *Melaleuca* L. (Myrtaceae Juss.) Revista Fitos, Rio de Janeiro, Vol. 8(1): 1-72, Jan-Mar 2013.

Morais EF, Lira JA; Macedo RAP, Santos KS, Elias CTV, Morais MLSA. Manifestações orais decorrentes da quimioterapia em crianças portadoras de leucemia linfocítica aguda. Braz J Otorhinolaryngol Jan-Feb 2014; 80(1):78-85.

Nenoff P, Krüger C, Neumeister C, Schwantes U, Koch D. In vitro susceptibility testing of yeasts to nystatin – low minimum inhibitory concentrations suggest no indication of *in vitro* resistance of *Candida albicans*, *Candida* species or non-*Candida* yeast species to nystatin. Clin Med Invest, 2016 Volume 1(3): 71-76.

Nogueira MNM, Correia MF, Fontana A, Bedran TBL, Spolidorio DMP. Avaliação Comparativa “In Vivo” da Eficácia do Óleo de *Melaleuca*, Clorexidina e Listerine sobre *Streptococcus mutans* e Microrganismos Totais na Saliva. Pesq Bras Odontoped Clin Integr, João Pessoa, 2013;13(4):343-49.

Oliveira ACM, Fontana A, NegrinI TC, Nogueira MNM, Bedran TBL, Andrade CR, Spolidorio LC, Spolidorio DMP. Emprego do óleo de *Melaleuca alternifolia* Cheel (Myrtaceae) na odontologia: perspectivas quanto à utilização como antimicrobiano alternativo às doenças infecciosas de origem bucal Rev Bras Pl Med, Botucatu, 2011;13(4):492-9.

Orozco AS, Higginbotham LM, Hitchcock CA, et al. Mechanism of Fluconazole Resistance in *Candida krusei*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1998;42(10):2645-2649.

Ostrosky EA; Mizumoto MK.; Lima MEL; Kaneko TM; Nishikawa SO; Freitas BR. Métodos para avaliação da atividade antimicrobiana e determinação da concentração mínima inibitória (CMI) de plantas medicinais. Br J Pharmac. 2008, 18(2):301-307.

Peterson DE, Schubert MM. Oral toxicity. In: The Chemotherapy Source Book, 3rd, Perry MC (Ed), Williams and Wilkins, Baltimore 2001.

Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, et al. *Candida krusei*, a Multidrug-Resistant Opportunistic Fungal Pathogen: Geographic and Temporal Trends from the ARTEMIS DISK Antifungal Surveillance Program, 2001 to 2005. *J Clin Microbiol*. 2008;46(2):515-521.

Pinheiro W, Guimarães JRQ. Quimioterapia: os agentes quimioterápicos, indicados e efeitos colaterais. In: Wolfgang HH. Tratado de Ginecologia, 3. ed, São Paulo: Roca, 2000.

Porock D. Factors influencing the severity of radiation skin and oral mucosal reactions: development of a conceptual framework. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2002;11(1):33-3.

Rampini MP, Ferreira EMS, Ferreira CG, Antunes HS. Utilização da terapia com laser de baixa potências para prevenção de mucosite oral: revisão de literatura. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2009;55(1):59-68.

Reis NM. Mucosite oral: Perspectivas atuais na prevenção e tratamento do paciente oncológico. *Innov Implant J. Biomater Estht* 2012;7(8):82-91

Reolon LZ, Rigo L, Conto F, Cé LC. Impacto da laserterapia na qualidade de vida de pacientes oncológicos portadores de mucosite oral. *Rev Odontol UNESP*. 2017 Jan-Feb; 46(1):19-27.

Ribeiro Júnior. O, Borba AM, Guimarães Júnior. J. Prevenção e tratamento da mucosite bucal: o papel fundamental do cirurgião-dentista - Revisão *Rev Clín Pesq Odontol*. 2010 jan/abr;6(1):57-62.

Rosa JD, et al. INPI B R 10 2015 003133 5 depósito 11/02/2015 n revista 2468.

Rozza RE, Ferreira SJ, Souza PHC. Aspectos clínicos e prevenção das mucosites bucais. *RFO, Passo Fundo*. 2011;16(2):217-23.

Sanglard D, Coste A, Ferrari S. Antifungal drug resistance mechanisms in fungal pathogens from the perspective of transcriptional gene regulation. *FEMS Yeast Res* 9 (2009) 1029–1050.

Santos PSS, Messagi AC, Mantesso A, Magalhães MHCG. Mucosite oral: Perspectivas atuais na prevenção e tratamento, *RGO (Porto Alegre)*, 2009 ;57(1):339-44.

Santos PSS, Dias, RR, Barros JCA, Freitas RR. Prevenção da mucosite oral utilizando

LASER terapêutico. *Arq Med Hosp Fac Ciênc Med Santa Casa São Paulo*.2010;55(1):7-11.

Santos RCS, Dias RS, Giordani AJG, Segreto RAS, Segreto, HRC. Mucosite em pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioquimioterapia. *Rev Esc Enferm USP*. 2011;45(6):1338-44.

Sasada INV, Munerato MC, Gregianin LJ. Mucosite oral em crianças com câncer - Revisão de literatura. *RFO, Passo Fundo*. 2013;18(3):345-50.

Sassioto MCPita, Cardoso Filho N, Facco GG, Sodré S T, Neves N, Purisco S U. Efeito da *Casearia sylvestris* no reparo ósseo com matriz óssea bovina desvitalizada em ratos. *Acta Cir Bras* [Internet]. 2004 Dec [acesso em 04 abr 2018];19(6):637-41.

Schirmer EM, Ferrari A, Trindade LCT. Evolução da mucosite oral após intervenção nutricional em pacientes oncológicos no serviço de cuidados paliativos. *Rev Dor*. 2012;13(2):141-6.

Scully C, Sonis ST, Dlz PD. Oral mucositis. *Oral Dis*. 2006,12(3):229-41.

Sidrim JJC, Rocha MFG. *Micologia Médica à Luz de Autores Contemporâneos*. RJ Guanabara Koogan, 2012.

Siegel S, Castellan NJ. *Estatística não-paramétrica para ciências do comportamento*. Artmed 2006.

Silva FB, Almeida JM, Sousa SMG. Natural medicaments in endodontics – a comparative study of the anti-inflammatory action. *Braz Oral Res* 2004;18(2):174-9.

Silva KO, Coutinho KF, Messias GC, Santos GS, Souza EP. Conduta de pacientes oncológicos com mucosites orais quanto ao tratamento farmacológico e não farmacológico. *Rev. Ciênc. Méd. Biol., Salvador, set/dez 2016; 15(3):375-81*.

Silveira CF, Regino PA, Soares MBO, Mendes LC, Elias TC, Silva SR. Qualidade de vida e toxicidade por radiação em pacientes com câncer ginecológico e mama. *Esc Anna Nery, OutDez 2016; 20(4):e20160089*.

Simões CA, Castro JFL, Cazal C. Candida Oral como Fator Agravante da Mucosite Radioinduzida. *Rev Bras Cancerol*, 2011;57(1):23-9.

Sonis ST. A biological approach to mucositis. *J Support Oncol*. 2004 Jan-Feb;2(1):21-32.

Sonis ST, Elting LS, Keefe D, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer* 2004 May 1;100(9 Suppl):1995-2025.

Sonis ST, Fey EG. Oral complications of cancer therapy. *Oncology*, 2002, 16(1): 680-6.

Spolarich AE. Risk management strategies for reducing oral adverse drug events. *J Evid Based Dent Pract*. 2014 Jun; 14(Suppl):87-94.

Suresh AVS, Varma PP, Sinha S, Deepika S, Raman R, Srinivasan M, et al. Risk-scoring system for predicting mucositis in patients of head and neck cancer receiving concurrent chemoradiotherapy (rsm-hn). *J Cancer Res Ther.* 2010;6(4):448-51.

Teles DG, Costa MM. Estudo da ação antimicrobiana conjunta de extratos aquosos de Tansagem (*Plantago major* L., Plantaginaceae) e Romã (*Punica granatum* L., Punicaceae) e interferência dos mesmos na ação da amoxicilina *in vitro*. *Rev Bras Pl Med.* 2014;16(2):323-8.

Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, Gwede CK, Komaroff E, Nalysnyk L, Zilberberg MD. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother Oncol, Amsterdam*, mar 2013;66(3):253-62.

Vale RGS, Silva RV, Silva RB. Flexibilidade e maturidade. In: Dantas, H.M. Alongamento e flexionamento. 5.ed. Rio de Janeiro: Shape, 2005.

Volpato LER, Silva TC, Oliveira TM, Sakai VT, Machado MAAM. Mucosite bucal rádio e quimioinduzida. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2007;73(4):562-68.

Watters AL, Epstein JB, Agulnik M. Oral complications of targeted cancer therapies: a narrative literature review. *Oral Oncol* 2011;47(1):441-8.

Weckwerth PH, Santos F, Duarte MAH, Vivan RR, Weckwerth ANVB. Comparação da atividade antimicrobiana *in vitro* de diferentes antibióticos e extratos hidroalcoólicos e infusão de *Casearia sylvestris* Swart (Guaçatonga) frente a linhagens de *Enterococcus faecalis* isolados da cavidade oral. *Salusvita, Bauru* 2008;27(2):259-74.

Wong WL, Su X, Li X, Cheung CM, Klein R, Cheng CY, Wong TY. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health.* 2014 Feb;2(2):e106-16.

Woods AR. Nystatin-Resistant Mutants of Yeast: Alterations in Sterol Content. *J Bacteriol, Oct.* 1971;108(1): 69-73.

Worthington HV, Clarkson JE, Eden OB. Intervenciones para la prevención de la mucositis oral en pacientes que reciben tratamiento para el cáncer (revisión cochrane traducida). In: la biblioteca cochrane plus, 2008 (4).

Zanin T, Zanin F, Carvalhosa AA, Castro PHS, Pacheco MT, Zanin IC, et al. Use of 660-nm diode laser in the prevention and treatment of human oral mucositis induced by radiotherapy and chemotherapy. *Photomed Laser Surg.* 2010 Apr;28(2):233-7.

NORMAS ADOTADAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução - RDC nº 14, de 31 de março de 2010. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. Disponível em:

http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/7ca540804466f6018f69ef6f58f405d3/rdc0014_31_03_2010.pdf?MOD=AJPERES

Descritores em Ciências da Saúde [Internet]. São Paulo: Centro Latino-Americano e do Caribe de informações em Ciências da Saúde; [Acesso em 28 jan 2018]. Disponível em: <http://decs.bvs.br>.

International Committee of Medical Journal Editors – Uniform Requirements for Manuscripts

Submitted to Biomedical Journals: Sample References [on line] 2011 [Acesso em 14 jan 2018]. Disponível em: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

Ministério da Saúde – Conselho Nacional de Saúde – Resolução no 466/12 sobre pesquisa envolvendo seres humanos, Brasília-DF, 2012.

National Institutes of Health, National Cancer Institute (NCI). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0, November 2017, Available at: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf (Accessed March 27, 2018).

Normas para elaboração do Trabalho de conclusão de Curso do Mestrado Profissional em Ciências Aplicadas à Saúde. [Acesso em 28 jan 2018]. Disponível em: <http://www.univas.edu.br/mpcas/docs/normas.pdf>

World Health Organization (WHO). Estratégia de La OMS sobre medicina tradicional 20022005. Genebra, 2002. [acesso em 22 mar. 2018]. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67314/WHO_EDM_TRM_2002.1_spa.pdf;jsessionid=2E4865329AC11BD01D031E0B8F951A9E?sequence=1.

World Health Organization (WHO). Physical activity, 2006. [acesso em 22 mar. 2018]. Disponível em: <http://www.int/hpr/physactiv/health.shtml>.

World Health Organization (WHO). Global Action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. Geneva, 2013.

APÊNDICES

Apêndice 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

1. Responsável: Emanuella Vaccarezza de Souza

2. Título do trabalho: “ASSOCIAÇÃO DE FITOTERÁPICOS: PREVENÇÃO DA MUCOSITE DURANTE A QUIMIOTERAPIA”.

Eu compreendo que fui convidado (a) para participar como voluntário(a) nessa pesquisa.

O propósito desse estudo é avaliar os efeitos de dois medicamentos, sendo ambos fitoterápicos, a *Casearia sylvestris* e *Melaleuca alternifolia*, no tratamento e na prevenção da mucosite em pacientes oncológicos atendidos pelo serviço de oncologia do Hospital das Clínicas Samuel Libânio da cidade de Pouso Alegre, Minas Gerais. Este trabalho, tem como objetivo analisar a eficácia dos fitoterápicos juntos e separados. É possível melhorar a qualidade de vida antes, durante e após os tratamentos dos tumores através de protocolos de atendimento odontológico e dar ao paciente condições de passar pelo tratamento com melhores taxas de cura, prevenindo ou reduzindo os efeitos colaterais indesejáveis da quimioterapia, como a mucosite.

Fui orientado (a) de que os pacientes serão distribuídos em três grupos de 30 pacientes (grupos A, B e C).

O grupo A, utilizará bochecho de fitoterápico com 5 ml da solução que deverá ser mantida na boca por 1 minuto e depois cuspidada, realizar este procedimento quatro vezes ao dia. Não enxaguar a boca após o bochecho.

O grupo B, utilizará bochecho de fitoterápico com 5 ml da solução que deverá ser mantida na boca por 1 minuto e depois cuspidada, realizar este procedimento quatro vezes ao dia. Não enxaguar a boca após o bochecho.

O grupo C, utilizará bochecho de fitoterápico com 5 ml da solução que deverá ser mantida na boca por 1 minuto e depois cuspidada, realizar este procedimento quatro vezes ao dia. Não enxaguar a boca após o bochecho.

Todos os participantes do trabalhos serão vistos para avaliar alterações bucais e mucosite nos retornos conforme protocolo quimioterápico, após o início do tratamento.

As avaliações clínicas serão realizadas no ambulatório, sob luz artificial, assim como coleta com *swab* (semelhante a um cotonete) para verificar se houve modificação na colonização de microrganismos (alterações na mucosa da boca).

O acompanhamento do processo de cicatrização macroscopicamente (visível a olho nu) será feito por meio de exame clínico e fotografia digital para verificarmos a diminuição de microrganismos (infecções/bichichos da boca) e a coleta será coletado material por meio de *swab* (semelhante a um cotonete). Será analisado também o grau de dor por meio uma escala de números que varia de zero (quando não tem dor) a dez (pior dor possível).

Devo decidir se desejo ou não colaborar com esta pesquisa, entendendo-a o suficiente para chegar a uma decisão consciente. Caso eu não queira participar dessa pesquisa, o tratamento médico será feito da mesma maneira.

A minha participação nesse estudo não é remunerada, como também os pesquisadores não ganharão nenhum dinheiro com ele.

3. Direito de privacidade: Estou ciente de que a minha identidade (meus dados, como nome) será preservada e que as informações com a pesquisa serão divulgadas no meio científico, de forma que os resultados não poderão ser relacionados à minha pessoa.

-

4. Riscos para o(a) paciente: Este estudo apresenta raros risco de efeitos colaterais, segundo literatura médica. Caso aconteçam sintomas, estes além de serem raros, terão efeito passageiro.

5. Recusa ou retirada:

Eu compreendo que a minha participação é voluntária e que eu posso não querer participar ou retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isso prejudique meu cuidado atual ou futuro nesta Instituição.

Eu confirmo que fui explicado dos objetivos desta pesquisa e dos procedimentos a que serei submetido (a) e que li e compreendi esse formulário de consentimento. Portanto, concordo em participar dessa pesquisa, sendo que uma via desse termo ficará comigo e outra com o pesquisador, após serem assinados por ambos.

Em caso de dúvidas e se quiser ser melhor informado(a) poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Ciências da Saúde “Dr. José Antônio Garcia Coutinho”, que é o órgão que irá controlar a pesquisa do ponto de vista ético. O CEP funciona de segunda a sexta feira, no horário das 9h às 12h e das 13h às 18h e 19h às 21h, o seu telefone é (35) 3449- 9270 e 3449- 9271, Pouso Alegre, MG. Pouso Alegre, ___/___/___

Paciente

Pesquisador (a):

Emanuella Vaccarezza de Souza

Oncologista Pediátrica

CRM 41.856

Rua Joaquim Mariano de Souza,120 - Bairro: São Joaquim

Pouso Alegre – MG CEP: 37550-000

Telefone: (35) 99976.8005

Telefone do CEP: (35)3429.3448

Apêndice 3 - Ficha de acompanhamento-protocolo clínico (retorno)

Nº a ficha do paciente:

Data:

Após início da intervenção: 1º retorno() 2º retorno () 3º retorno ()

Com relação a intensidade da dor será analisada pela Escala de Graduação numérica de dor, sendo o extremo zero correspondente à ausência de dor, variando até dez, correspondente à pior dor imaginável. Neste estudo, será adotado como referência o escore zero dessa escala.



Ausência 0 () leve 1 a 3 () moderada 4 a 6 () severa 7 a 10 ()

Utilizou o bochecho corretamente:

Sim () Não () .Por que?.....

Algum efeito indesejável:

.....
.....

EXAME CLÍNICO:

Condição de higiene oral: Boa () Aceitável () Ruim ()

Presença de trauma/lesão oral:

.....

Descrever as condições bucais gerais:

.....
.....

Foram feitas fotografias: sim () não ()

Número de fotos:

Apresenta mucosite: sim() não ()

Em caso afirmativo GI () GII () GIII () GIV ()

Coleta do material com SWAB:

Envio para análise : data:.....Hora:..... Resultado:

Apêndice 4 - Teste de susceptibilidade das soluções de fitoterápicos frente às leveduras do gênero *Candida* sp. padrão ATCC

Avaliação *in vitro* do potencial antimicrobiano dos fitoterápicos *Casearia sylvestris* e *Melaleuca alternifolia*, e um alopático que é a Nistatina em diferentes espécies de *Candida*, provenientes da coleção de Cultura Norte Americana (ATCC), através do teste do disco de difusão.

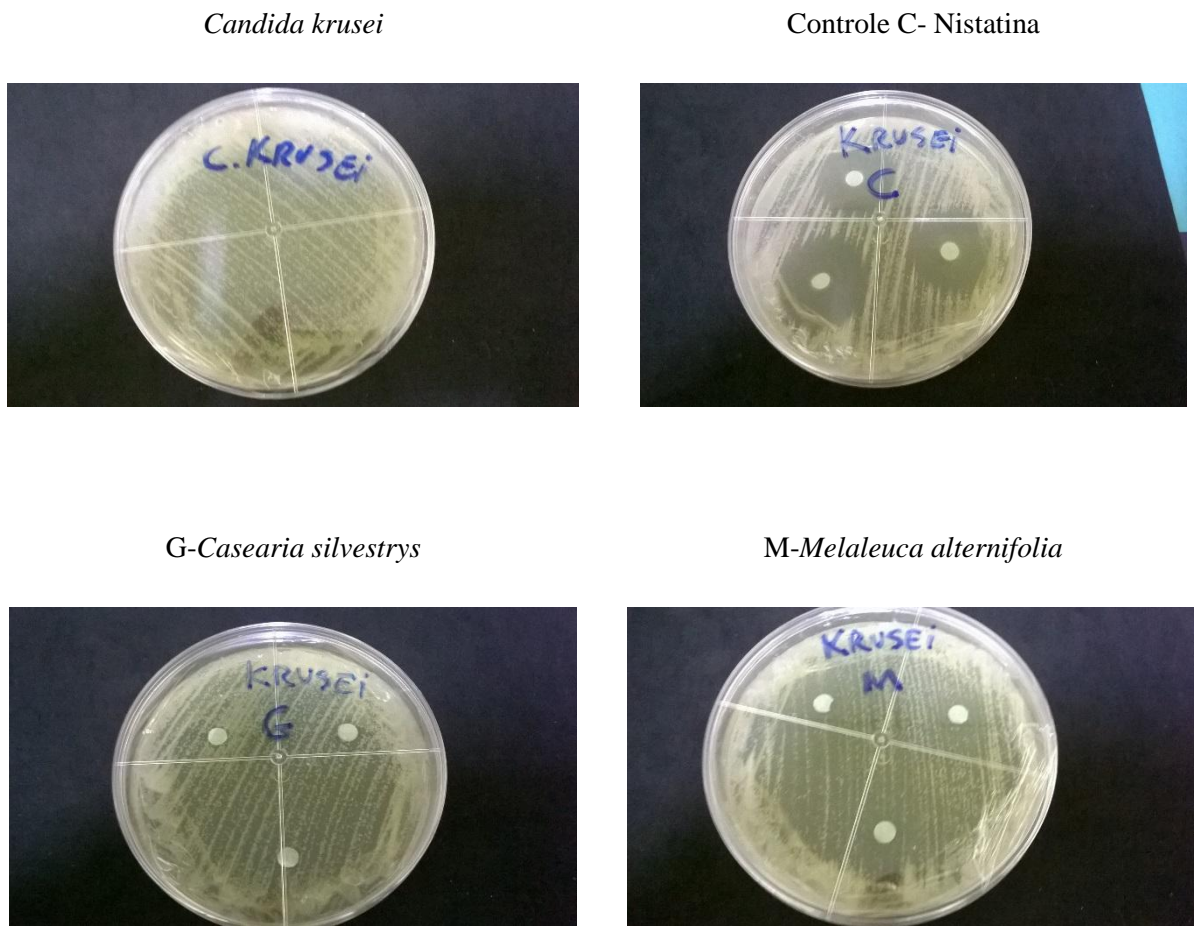


Figura 10 – Avaliação *in vitro* do potencial antimicrobiano dos fitoterápicos frente à *Candida krusei*.

Candida Glabrata



Controle C- Nistatina



G-Casearia silvestryis



M-Melaleuca alternifolia



Figura 11 – Avaliação *in vitro* do potencial antimicrobiano dos fitoterápicos frente à *Candida glabrata*

Candida utilis



Controle C-Nistatina



G-*Casearia silvestryis*



M-*Melaleuca alternifolia*

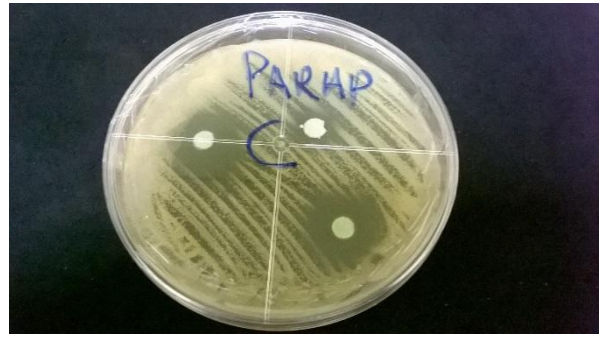


Figura 12 – Avaliação *in vitro* do potencial antimicrobiano dos fitoterápicos frente à *Candida utilis*.

G-Casearia silvestryis



Candida parapsilosi



Controle C-Nistatina



M-Melaleuca alternifolia



Figura 13 – Avaliação *in vitro* do potencial antimicrobiano dos fitoterápicos frente à *Candida parapsilosis*.

Apêndice 5 – Distribuição dos pacientes de acordo com grupos de tratamento e ocorrência de mucosite oral no início do tratamento.

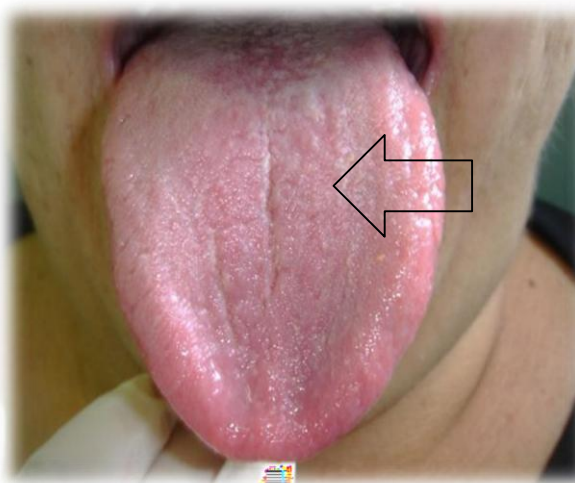
Tabela 17 - Distribuição dos pacientes, de acordo com os grupos de tratamento.

Grupos	N	%	% acumulado
A- <i>M. alternifolia</i> 7%	29	35,4	35,4
B- <i>C. Sylvestri</i> 8%	27	32,9	68,3
C- <i>C. Sylvestri</i> 8% + <i>alternifolia</i> 7%	<i>M.</i> 26	31,7	100,0
Total	82	100,0	

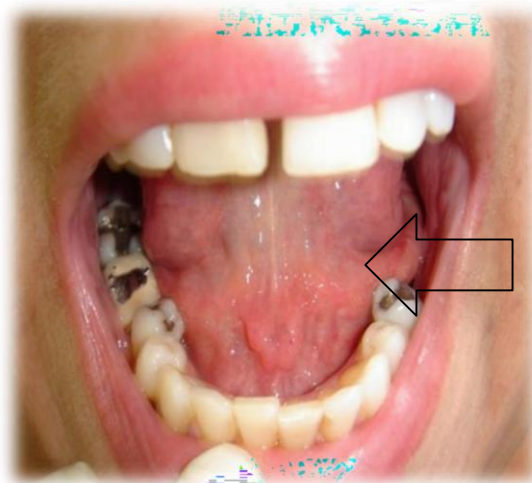
Tabela 18- Distribuição dos pacientes dos três grupos, segundo a ocorrência de mucosite no início do tratamento.

Grupos	Mucosite no início					
	Não		Sim		Total	
	n	%	n	%	n	%
A- <i>M. alternifolia</i> 7%	29	100,0	0	0,0	29	100,0
B- <i>C. Sylvestri</i> 8%	27	100,0	0	0,0	27	100,0
C- <i>C. Sylvestri</i> 8% + <i>alternifolia</i> 7%	<i>M.</i> 26	100,0	0	0,0	26	100,0
Total	82	100,0	0	0,0	82	100,0

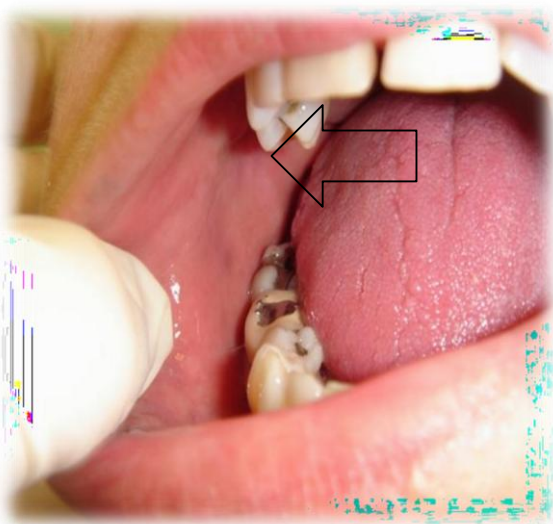
Apêndice 6 – Áreas da cavidade oral propícias para desenvolvimento de mucosite.



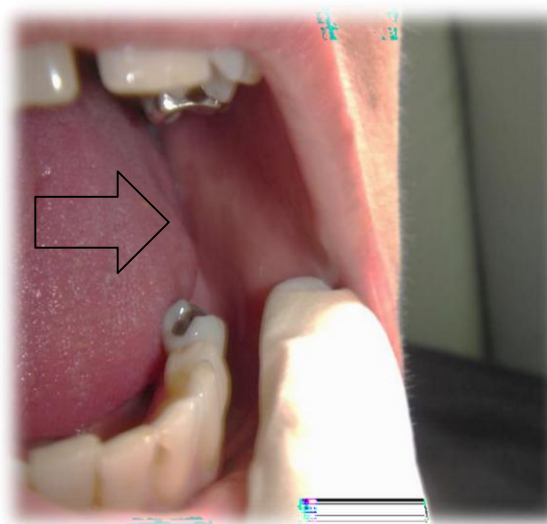
A-dorso da língua



B-ventre da língua



C-mucosa jugal direita



D-mucosa jugal esquerda

Figura 14 - Mucosa oral fotografada durante a pesquisa no ambulatório de oncologia do HCSL para avaliação macroscópica de regiões propícias em desenvolver mucosite.

Apêndice 7 – Tabelas referentes a distribuição dos pacientes segundo fez uso ou não de tabaco, álcool e prótese/aparelho dentário.

Tabela 19 – Distribuição dos pacientes dos três grupos, segundo uso ou não de tabaco.

Grupos	Tabagismo					
	não		sim		Total	
	n	%	n	%	n	%
A- <i>M. alternifolia</i> 7%	18	62,1	11	37,9	29	100,0
B- <i>C. sylvestrys</i> 8	18	66,7	9	33,3	27	100,0
C-C. <i>sylvestrys</i> 8% + <i>alternifolia</i> 7%	M. 17	65,4	9	34,6	26	100,0
Total	53	64,6	29	35,4	82	100,0

Teste Qui-quadrado. $\chi^2 = 0,139$; $p = 0,933$.

Tabela 20 – Distribuição dos pacientes dos três grupos, segundo uso ou não de álcool.

Grupos	Etilismo					
	não		sim		Total	
	n	%	n	%	n	%
A- <i>M. alternifolia</i> 7%	26	89,7	3	10,3	29	100,0
B- <i>C. sylvestrys</i> 8	19	70,4	8	29,6	27	100,0
C-C. <i>sylvestrys</i> 8% + <i>alternifolia</i> 7%	M. 20	76,9	6	23,1	26	100,0
Total	65	79,3	17	20,7	82	100,0

Teste Qui-quadrado. $\chi^2 = 3,292$; $p = 0,193$.

Tabela 21 – Distribuição dos pacientes dos três grupos, segundo o uso de prótese/aparelho.

Grupos	Prótese/aparelho					
	não		sim		Total	
	n	%	n	%	n	%
A- <i>M. alternifolia</i> 7%	12	41,4	17	58,6	29	100,0
B- <i>C. sylvestrys</i> 8	11	40,7	16	59,3	27	100,0
C-C. <i>sylvestrys</i> 8% + <i>alternifolia</i> 7%	M. 14	53,8	12	46,2	26	100,0
Total	37	45,1	45	54,9	82	100,0

Teste Qui-quadrado. $\chi^2 = 1,173$; $p = 0,556$.

Apêndice 8 – Documento completo INPI



Pedido nacional de Invenção, Modelo de Utilidade, Certificado de Adição de Invenção e entrada na fase nacional do PCT

Número do Processo: BR 10 2018 008368 6

Dados do Depositante (71)

Depositante 1 de 1

Nome ou Razão Social: FUNDAÇÃO DE ENSINO SUPERIOR DO VALE DO SAPUCAÍ

Tipo de Pessoa: Pessoa Jurídica

CPF/CNPJ: 23951916000203

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Jurídica: Instituição de Ensino e Pesquisa

Endereço: Avenida Prefeito Tuany Toledo, 470 - Bairro Fátima I

Cidade: Pouso Alegre

Estado: MG

CEP: 37550-000

País: Brasil

Telefone: (35) 3449-9218

Fax:

Email: nlt@univas.edu.br

**PETICIONAMENTO
ELETRÔNICO**

Esta solicitação foi enviada pelo sistema Petição Eletrônica em 25/04/2018 às 17:04, Petição 870180033704

Dados do Pedido

Natureza Patente: 10 - Patente de Invenção (PI)

Título da Invenção ou Modelo de Utilidade (S4): BOCHECHO DE SOLUÇÃO A BASE DE MELALEUCA
ALTERNIFÓLIA E CASEARIA SYLVESTRIS PARA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE MUCOSITE EM PACIENTES SUBMETIDOS A QUIMIOTERAPIA

Resumo: O presente pedido de patente de invenção refere-se à formulação desenvolvida em forma de solução para bochecho a base de Melaleuca Alternifolia e Casearia Sylvestris para prevenção e tratamento de mucosite em pacientes acometidos de câncer e submetidos à quimioterapia.
A formulação desenvolvida foi aplicada em pacientes com câncer, submetidos à quimioterapia com intuito de prevenir, assim como tratar a mucosite oral; principal manifestação da toxicidade oral aguda, relacionada à quimioterapia. Esta patologia gera graves consequências ao paciente.

Figura a publicar: 4

**PETICIONAMENTO
ELETRÔNICO**

Esta solicitação foi enviada pelo sistema Petição Eletrônica em 25/04/2018 às 17:04, Petição 870180033704

Dados do Inventor (72)

Inventor 1 de 4

Nome: JOSÉ DIAS DA SILVA NETO

CPF: 97290262620

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Professor do ensino superior

Endereço: Av. Dr. João Beraldo, Nº 428, Bairro Centro

Cidade: Pouso Alegre

Estado: MG

CEP: 37550-000

País: BRASIL

Telefone: (35) 988 836910

Fax:

Email: jdendo@yahoo.com.br

Inventor 2 de 4

Nome: TAYLOR BRANDÃO SCHNAIDER

CPF: 18425348749

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Professor do ensino superior

Endereço: Rua Francisca Ricardina, Nº 289, Bairro Medicina

Cidade: Pouso Alegre

Estado: MG

CEP: 37550-000

País: BRASIL

Telefone: (35) 988 828959

Fax:

Email: somanti@ual.com.br

Inventor 3 de 4

**PETICIONAMENTO
ELETRÔNICO**

Esta solicitação foi enviada pelo sistema Petição Eletrônica em 25/04/2018 às 17:04, Petição 870180033704

Nome: EMANUELA VACCAREZZA DE SOUZA

CPF: 97699403568

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Médico

Endereço: Rua Professora Maria Fernandes Cascell, Nº 71

Cidade: Pouso Alegre

Estado: MG

CEP: 37550-000

País: BRASIL

Telefone: (35) 999 768005

Fax:

Email: manuvaccaz@hotmail.com

Inventor 4 de 4

Nome: JUSCÉLIA DIAS ROBA

CPF: 57326878668

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Odontólogo

Endereço: Rua Manuelita de Barros Cobra Oliveira, Nº 40

Cidade: Pouso Alegre

Estado: MG

CEP: 37550-000

País: BRASIL

Telefone: (35) 999 478882

Fax:

Email: nit@univas.edu.br

Documentos anexados

Tipo Anexo	Nome
Comprovante de pagamento de GRU 200	Comprovante Pagamento.pdf
Portaria	PORTARIA.pdf
Relatório Descritivo	Relatório Descritivo Final.pdf
Reivindicação	Reivindicação.pdf
Resumo	Resumo.pdf
Desenho	Figuras.pdf

**PETICIONAMENTO
ELETRÔNICO**

Esta solicitação foi enviada pelo sistema Petição Eletrônica em 25/04/2018 às 17:04, Petição 870180033704

Acesso ao Patrimônio Genético

Declaração Negativa de Acesso - Declaro que o objeto do presente pedido de patente de Invenção não foi obtido em decorrência de acesso à amostra de componente do Patrimônio Genético Brasileiro, o acesso foi realizado antes de 30 de junho de 2000, ou não se aplica.

Declaração de veracidade

Declaro, sob as penas da lei, que todas as informações acima prestadas são completas e verdadeiras.

**PETICIONAMENTO
ELETRÔNICO**

Esta solicitação foi enviada pelo sistema Petição Eletrônica em 25/04/2018 às 17:04, Petição 870180033704

REITORIA

PORTARIA N.º 40/2014

O Professor Doutor Félix Carlos Ocáriz Bazzano, Reitor da Universidade do Vale do Sapucaí, no uso de suas atribuições legais e,

Considerando o disposto no artigo 26 do Estatuto da Univás e após cumprimento das formalidades legais e estatutárias,

RESOLVE:

Art. 1º - NOMEAR o Professor Mestre Carlos de Barros Laraia no cargo de Reitor da Universidade do Vale do Sapucaí – Univás.

Art. 2º - Esta Portaria entra em vigor nesta data e revoga todas as disposições em contrário.

Pouso Alegre, 30 de maio 2014.



Prof. Dr. Félix Carlos Ocáriz Bazzano
Reitor

Reitoria

Universidade do Vale do Sapucaí - Univás
Avenida Prefeito Tuany Toledo, nº 470, Fátima 1 - Tel. (51)3449-9201
e-mail: reitoria@univas.edu.br - Pouso Alegre/MG - CEP: 37550-000

respectivamente), desempenham ação preventiva e terapêutica para pacientes em tratamento com quimioterapia (Figuras 1 e 2) (Figuras 3 e 4).

[010] As vantagens estão determinadas pelo fato de que, até então, os produtos estudados somente reduziram os sintomas da mucosite. A presente invenção, age não só no tratamento, mas principalmente na prevenção. A terapêutica aplicada é de simples utilização, somente bochechos após higienização e a resolução do problema acontece nos dois níveis, preventivo e curativo.

Breve descrição das Figuras:

[011] Figura 1: fotografia de paciente antes de ser submetido à quimioterapia.

Utilizou o tratamento preventivo durante o tratamento quimioterápico.

[012] Figura 2: fotografia do paciente da figura 1, após realização de todo o tratamento quimioterápico. Observou-se integridade da mucosa oral.

[013] Figura 3: fotografia de paciente em tratamento quimioterápico acometido de mucosite grau 4, hospitalizado com analgesia por dor severa e dificuldade de deglutição. Necessitou de nutrição via parenteral e cuidados intensivos. Foi submetido ao tratamento com a presente invenção por uma semana.

[014] Figura 4: fotografia de paciente da figura 3, submetido à terapêutica através da presente invenção. Observou-se resolução do problema após utilização da presente invenção por uma semana.

Descrição detalhada da invenção:

[015] O presente pedido de patente consiste em: óleo de *Melaleuca Alternifolia* a 7% somada a extrato de *Cassia Sylvestris* a 8% associada à solução umectante de glicerina a 3%, incorporados em sucralose a 0,02% e benzoato de sódio a 0,02%. O veículo utilizado foi água purificada Q.S.P (quantidade suficiente para).

[016] A solução deve ser utilizada após higienização bucal, devendo os pacientes realizarem bochechos diários com 5ml da solução 4 vezes ao dia e manter a solução na boca por 1 minuto, não devendo realizar o enxague da boca após bochecho.

[017] O tratamento preventivo para mucosite acontece através da utilização do produto como recomendado acima, durante todo tratamento quimioterápico.

[018] O tratamento terapêutico se dá através da mesma administração do bochecho utilizada na prevenção. Após três dias de tratamento observa-se a melhora das escaras e em uma semana o paciente está sem mucosite.

[019] O tratamento curativo para mucosite acontece através da utilização do produto como recomendado acima, durante uma semana e continuamente depois que estiver em condições de continuar a quimioterapia.

[020] Observou-se quanto à prevenção, que não houve mucosite em pacientes que utilizaram a solução desenvolvida durante a quimioterapia (figuras 1 e 2). Os pacientes que já estavam sendo submetidos à quimioterapia e que já haviam desenvolvido mucosite, ao realizarem bochechos com a solução observou-se que o problema foi resolvido de forma significativa (figuras 3 e 4).

[021] A solução para o estado da técnica da presente invenção determinou 2 situações relevantes: a possibilidade do bochecho de solução a base de *Melaleuca Alternifolia* e *Casuarina Spathulata* proporcionar resolução do problema (mucosite em pacientes submetidos à quimioterapia), a nível preventivo e terapêutico/curativo.

REIVINDICAÇÕES

"BOCHECHO DE SOLUÇÃO A BASE DE *MELALEUCA ALTERNIFOLIA* E *CASEARIA SYLVESTRIS* PARA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE MUCOSITE EM PACIENTES SUBMETIDOS A QUIMIOTERAPIA"

- 1) "**BOCHECHO DE SOLUÇÃO A BASE DE *MELALEUCA ALTERNIFOLIA* E *CASEARIA SYLVESTRIS* PARA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE MUCOSITE EM PACIENTES SUBMETIDOS A QUIMIOTERAPIA**" caracterizado por o bochecho estar na formulação de óleo de *Melaleuca Alternifolia* a 7% somada a extrato de *Casearia Sylvestris* a 8% associada à solução umectante de glicerina a 3%, incorporados em sacarose a 0,02% e benzoato de sódio a 0,02%, o veículo utilizado foi água purificada Q.S.P.
- 2) "**BOCHECHO DE SOLUÇÃO A BASE DE *MELALEUCA ALTERNIFOLIA* E *CASEARIA SYLVESTRIS***", de acordo com as reivindicação 1, caracterizado por sua utilização se dar na área de saúde em pacientes submetidos à quimioterapia como preventivo e curativo terapêutico.

RESUMO

**"BOCHECHO DE SOLUÇÃO A BASE DE *MELALEUCA ALTERNIFOLIA* E
CASEARIA SYLVESTRIS PARA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE MUCOSITE
EM PACIENTES SUBMETIDOS A QUIMIOTERAPIA"**

O presente pedido de patente de invenção refere-se à formulação desenvolvida em forma de solução para bochecho a base de *Melaleuca Alternifolia* e *Casearia Sylvestris* para prevenção e tratamento de mucosite em pacientes acometidos de câncer e submetidos à quimioterapia.

A formulação desenvolvida foi aplicada em pacientes com câncer, submetidos à quimioterapia com intuito de prevenir, assim como tratar a mucosite oral; principal manifestação da toxicidade oral aguda, relacionada à quimioterapia. Esta patologia gera graves consequências ao paciente.

Figuras



Figura 1



Figura 2



Figura 3



Figura 4

Apêndice 9 – Dados tabulados em programa Excel 2010 relativos à pesquisa – Grupo A

Ucusele no início	Mucosite Durante	Mucosite no final	Qdo mucosite	Levedura				Choro	Gosto	Ardor	Desistência	Obito	Tabagismo	Etilismo	Protesto/patrelho
				Colônia 1	Colônia 2	Colônia 3	Colônia 4								
Não	grau III	Não	1 x	Sim	Sim	Sim	Sim	Incomodou	Não sentiu	não	não	não	não	não	sim
Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não incomodou	Não sentiu	não	não	não	não	não	não
Não	grau II	Não	1 x	Sim	Sim	Sim	Sim	Não incomodou	Não sentiu	não	não	não	não	não	sim
Não	grau II	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não incomodou	Não sentiu	não	não	não	não	não	sim
Não	grau II	Não	1 x	Sim	Sim	Sim	Sim	Incomodou	Não sentiu	não	não	não	não	não	sim
Não	grau IV	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não incomodou	Não sentiu	não	não	não	não	não	sim
Não	grau II	Não	1 x	Sim	Sim	Sim	Sim	Incomodou	Não sentiu	não	não	não	não	não	sim
Não	grau II	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Incomodou	Não sentiu	não	não	não	não	não	sim
Não	grau II	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Incomodou	Não sentiu	não	não	não	não	não	sim
Não	grau II	Não	1 x	Sim	Sim	Sim	Sim	Incomodou	Não sentiu	não	não	não	não	não	sim
Não	grau II	Não	3x	Sim	Sim	Sim	Sim	Incomodou	Não sentiu	não	não	não	não	não	sim
Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não incomodou	Não sentiu	não	não	não	não	não	sim
Não	grau III	Não	2x	Sim	Sim	Sim	Sim	Incomodou	Não sentiu	não	não	não	não	não	sim
Não	grau III	Não	2x	Não	Não	Não	Não	Incomodou	Não sentiu	não	não	não	não	não	sim
Não	grau II	Não	1x	Sim	Sim	Sim	Sim	Incomodou	Não sentiu	não	não	não	não	não	sim
Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não incomodou	Não sentiu	não	não	não	não	não	sim
Não	grau II	Não	2x	Sim	Sim	Sim	Sim	Incomodou	Não sentiu	não	não	não	não	não	sim
Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não incomodou	Não sentiu	não	não	não	não	não	sim
Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não incomodou	Não sentiu	não	não	não	não	não	sim
Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não incomodou	Não sentiu	não	não	não	não	não	sim
Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não incomodou	Não sentiu	não	não	não	não	não	sim
Não	grau II	Não	1x	Sim	Sim	Sim	Sim	Incomodou	Não sentiu	não	não	não	não	não	sim

Apêndice 10 – Dados tabulados em programa Excel 2010 relativos à pesquisa – Grupo B

Lusos no início	Mucosito Durante	Mucosito no final	Quo mucosite	Lusos				Chloro	Gobio	Avidor	Disponçã	Obito	Tabajismo	Etilismo	Protesis/pateijo
				Coleta 1	Coleta 2	Coleta 3	Coleta 4								
Não	não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não incomodou	Não sentiu	não	não	não	não	não	
Não	grau I	Não	1x	Sim	Sim	Sim	Não	Não incomodou	Não sentiu	não	não	sim	sim	não	
Não	x	Não	x	Sim	x	Sim	Não	x	x	x	óbito	sim	não	sim	
Não	grau II	Sim	3x	Sim	Não	Sim	S	Incomodou	Não sentiu	não	não	não	não	não	
Não	grau III	Não	1x	Não	Sim	Não	Não	Não incomodou	Não sentiu	não	não	não	não	não	
Não	grau II	Não	1x	Sim	Sim	Sim	Sim	Não incomodou	Não sentiu	não	não	não	não	sim	
Não	x	Não	x	Não	x	x	x	x	x	x	x	sim	não	sim	
Não	grau II	Não	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Incomodou	Não sentiu	não	não	não	não	não	
Não	x	Não	x	Sim	x	x	x	x	x	x	x	sim	não	sim	
Não	grau I	Não	2x	Sim	Sim	Sim	Sim	Não incomodou	Não sentiu	não	não	não	não	sim	
Não	grau I	Não	1x	Sim	Não	Não	Sim	Não incomodou	Não sentiu	não	não	não	não	sim	
Não	não	Não	não	Sim	Sim	Não	Não	Não incomodou	Não sentiu	não	não	não	não	sim	
Não	não	Não	não	Sim	Sim	Sim	Sim	Incomodou	Não sentiu	não	não	não	não	sim	
Não	não	Não	não	Não	Não	Sim	Sim	Não incomodou	Não sentiu	não	não	não	não	não	
Não	não	Não	não	Não	Não	Não	Não	Não incomodou	Não sentiu	não	não	não	não	não	
Não	grau II	Não	2x	Sim	Sim	Sim	Sim	Incomodou	Não sentiu	não	não	não	não	sim	
Não	não	Não	não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não incomodou	Não sentiu	não	não	não	não	sim	
Não	grau II	Não	1x	Não	Não	Sim	Sim	Incomodou	Não sentiu	não	não	não	não	sim	
Não	não	Não	não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não incomodou	Não sentiu	não	não	não	não	sim	
Não	não	Não	não	Sim	Sim	Sim	Sim	Incomodou	Não sentiu	não	não	não	não	sim	
Não	grau III	Não	1x	Sim	Sim	Sim	Não	Não incomodou	Não sentiu	não	não	não	não	sim	
Não	não	Não	não	Não	Não	Não	Não	Não incomodou	Não sentiu	não	não	não	não	não	
Não	não	Não	não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não incomodou	Não sentiu	não	não	não	não	sim	
Não	grau II	Não	1x	Não	Não	Sim	Sim	Incomodou	Não sentiu	não	não	não	não	não	

Apêndice 12 – Resultado das coletas dos paciente, tabulados em programa Excel 2010, de acordo com grupo de tratamento e ocorrência de leveduras durante o tratamento

N	Paciente	Grupo	Resultado das coletas		
			Coleta	Crescimento	Identificação
1	1	B	1ª	Neg	Neg
2			2ª	Neg	Neg
3			3ª	Neg	Neg
4			4ª	Neg	Neg
5	2	B	1ª	Rosa	Candida krusei
6			2ª	Verde escuro	C. albicans
7			3ª	Verde escuro	C. albicans
8			4ª	Neg	Neg
9	3	C	1ª	Neg	Neg
10			2ª	Neg	Neg
11			3ª	Coleta não realizada	Coleta não realizada
12			4ª	Coleta não realizada	Coleta não realizada
13	4	B	1ª	Verde escuro	C. albicans
14			2ª	Coleta não realizada	Coleta não realizada
15			3ª	Coleta não realizada	Coleta não realizada
16			4ª	Coleta não realizada	Coleta não realizada
17	5	C	1ª	Neg	Neg
18			2ª	Verde escuro	C. albicans
19			3ª	Verde escuro	C. albicans
20			4ª	Verde escuro	C. albicans
21	6	A	1ª	Verde escuro	C. albicans
22			2ª	Verde escuro	C. albicans
23			3ª	Verde claro	C. albicans
24				Verde escuro	C. albicans
25	4ª	Verde claro	C. albicans		
26	7	A	1ª	Neg	Neg
27			2ª	Neg	Neg
28			3ª	Coleta não realizada	Coleta não realizada
29			4ª	Coleta não realizada	Coleta não realizada
30	8	B	1ª	Verde escuro	C. albicans
31			2ª	Neg	Neg
32			3ª	Verde escuro	C. albicans
33				Bege	Outras espécies
34	4ª	Verde claro	C. albicans		
35	9	B	1ª	Neg	Neg
36			2ª	Marrom	Outras espécies
37			3ª	Neg	Neg
38			4ª	Neg	Neg
39	10	C	1ª	Neg	Neg
40			2ª	Neg	Neg
41			3ª	Neg	Neg
42			4ª	Neg	Neg
43	11	B	1ª	Marrom	Outras espécies
44				Roxo escuro	Outras espécies
45			2ª	Marrom	Outras espécies
46				Azul claro	C. tropicallis
47			3ª	Roxo	Outras espécies
48				Verde claro	C. albicans

49				Roxo	Outras espécies
50				Verde escuro	C. albicans
51			4ª	Azul claro	C. tropicallis
52				Roxo	Outras espécies
53			1ª	Verde escuro	C. albicans
54			2ª	Branco	Outras espécies
55	12	A	2ª	Verde escuro	C. albicans
56			3ª	Coleta não realizada	Coleta não realizada
57			4ª	Coleta não realizada	Coleta não realizada
58				Verde escuro	C. albicans
59			1ª	Azul claro	C. tropicallis
60	13	C	2ª	Azul claro	C. tropicallis
61			3ª	Neg	Neg
62			4ª	Neg	Neg
63				Verde claro	C. albicans
64	14	A	2ª	Verde claro	C. albicans
65			3ª	Verde escuro	C. albicans
66			4ª	Verde claro	C. albicans
67			1ª	Neg	Neg
68			2ª	Neg	Neg
69	15	C	3ª	Neg	Neg
70			4ª	Neg	Neg
71				Neg	Neg
72	16	A	2ª	Neg	Neg
73			3ª	Neg	Neg
74			4ª	Neg	Neg
75			1ª	Verde claro	C. albicans
76	17	A	2ª	Verde claro	C. albicans
77			3ª	Neg	Neg
78			4ª	Verde claro	C. albicans
79			1ª	Neg	Neg
80	18	A	2ª	Neg	Neg
81			3ª	Neg	Neg
82			4ª	Neg	Neg
83			1ª	Neg	Neg
84	19	A	2ª	Coleta não realizada	Coleta não realizada
85			3ª	Coleta não realizada	Coleta não realizada
86			4ª	Coleta não realizada	Coleta não realizada
87			1ª	Neg	Neg
88	20	B	2ª	Coleta não realizada	Coleta não realizada
89			3ª	Coleta não realizada	Coleta não realizada
90			4ª	Coleta não realizada	Coleta não realizada
91			1ª	Neg	Neg
92	21	B	2ª	Neg	Neg
93			3ª	Verde escuro	C. albicans
94			4ª	Verde escuro	C. albicans
95				Verde claro	C. albicans
96	22	A	1ª	Roxo	Outras espécies
97			2ª	Verde claro	C. albicans
98			3ª	Verde claro	C. albicans
99			4ª	Verde claro	C. albicans

100			1ª	Neg	Neg
101	23	B	2ª	Neg	Neg
102			3ª	Neg	Neg
103			4ª	Neg	Neg
104			1ª	Neg	Neg
105	24	A	2ª	Neg	Neg
106			3ª	Neg	Neg
107			4ª	Neg	Neg
108			1ª	Roxo	Outras espécies
109	25	C	2ª	Bege	Outras espécies
110			3ª	Neg	Neg
111			4ª	Neg	Neg
112			1ª	Verde claro	C. albicans
113	26	A	2ª	Verde claro	C. albicans
114			3ª	Verde claro	C. albicans
115			4ª	Verde claro	C. albicans
116			1ª	Azul claro	C. tropicalis
117				Roxo escuro	Outras espécies
118	27	C	2ª	Verde escuro	C. albicans
119				Roxo fosco	Outras espécies
120			3ª	Azul	C. tropicalis
121			4ª	Azul	C. tropicalis
122				Verde claro	C. albicans
123			1ª	Verde escuro	C. albicans
124	28	B		Branco	Outras espécies
125			2ª	Coleta não realizada	Coleta não realizada
126			3ª	Coleta não realizada	Coleta não realizada
127			4ª	Coleta não realizada	Coleta não realizada
128			1ª	Neg	Neg
129	29	B	2ª	Verde escuro	C. albicans
130			3ª	Verde claro	C. albicans
131			4ª	Verde escuro	C. albicans
132			1ª	Neg	Neg
133	30	A	2ª	Verde claro	C. albicans
134			3ª	Verde claro	C. albicans
135			4ª	Verde claro	C. albicans
136			1ª	Neg	Neg
137	31	B	2ª	Verde claro	C. albicans
138			3ª	Verde claro	C. albicans
139				Roxo	Outras espécies
140			4ª	Verde claro	C. albicans
141			1ª	Verde claro	C. albicans
142	32	A	2ª	Verde escuro	C. albicans
143			3ª	Verde escuro	C. albicans
144			4ª	Verde claro	C. albicans
145			1ª	Neg	Neg
146	33	C	2ª	Neg	Neg
147			3ª	Neg	Neg
148			4ª	Neg	Neg
149			1ª	Neg	Neg
150	34	B	2ª	Neg	Neg

151	34	B	3ª	Neg	Neg
152			4ª	Verde claro	C. albicans
153	35	C	1ª	Neg	Neg
154			2ª	Neg	Neg
155			3ª	Neg	Neg
156			4ª	Neg	Neg
157	36	C	1ª	Roxo	Outras espécies
158			2ª	Neg	Neg
159			3ª	Neg	Neg
160			4ª	Neg	Neg
161	37	A	1ª	Verde escuro	C. albicans
162			2ª	Verde escuro	C. albicans
163			3ª	Neg	Neg
164			4ª	Verde escuro	C. albicans
165	Roxo	Outras espécies			
166	38	A	1ª	Verde claro	C. albicans
167			2ª	Verde claro	C. albicans
168			3ª	Verde claro	C. albicans
169			4ª	Verde claro	C. albicans
170	39	B	1ª	Neg	Neg
171			2ª	Neg	Neg
172			3ª	Neg	Neg
173			4ª	Neg	Neg
174	40	B	1ª	Verde claro	C. albicans
175			2ª	Verde claro	C. albicans
176				Roxo	Outras espécies
177			3ª	Roxo	Outras espécies
178				Verde claro	C. albicans
179	4ª	Verde escuro	C. albicans		
180	41	C	1ª	Neg	Neg
181			2ª	Neg	Neg
182			3ª	Neg	Neg
183			4ª	Neg	Neg
184	42	A	1ª	Neg	Neg
185			2ª	Neg	Neg
186			3ª	Neg	Neg
187			4ª	Neg	Neg
188	43	A	1ª	Neg	Neg
189			2ª	Neg	Neg
190			3ª	Neg	Neg
191			4ª	Neg	Neg
192	44	A	1ª	Verde escuro	C. albicans
193				Branco	Outras espécies
194			2ª	Neg	Neg
195			3ª	Neg	Neg
196			4ª	Neg	Neg
197	45	B	1ª	Neg	Neg
198			2ª	Neg	Neg
199			3ª	Neg	Neg
200			4ª	Neg	Neg
201	46	C	1ª	Neg	Neg

202	46	C	2ª	Neg	Neg
203			3ª	Neg	Neg
204			4ª	Neg	Neg
205			47	B	1ª
206	Bege	Outras espécies			
207	2ª	Verde claro			C. albicans
208	Marrom	Outras espécies			
209	3ª	Verde claro			C. albicans
210	Bege	Outras espécies			
211	4ª	Verde claro			C. albicans
212	Bege	Outras espécies			
213	48	C	1ª	Neg	Neg
214			2ª	Neg	Neg
215			3ª	Neg	Neg
216			4ª	Coleta não realizada	Coleta não realizada
217	49	A	1ª	Neg	Neg
218			2ª	Neg	Neg
219			3ª	Neg	Neg
220			4ª	Neg	Neg
221	50	A	1ª	Neg	Neg
222			2ª	Verde escuro	C. albicans
223			3ª	Verde escuro	C. albicans
224			4ª	Verde escuro	C. albicans
225	51	B	1ª	Neg	Neg
226			2ª	Verde escuro	C. albicans
227			3ª	Verde escuro	C. albicans
228			4ª	Neg	Neg
229	52	B	1ª	Neg	Neg
230			2ª	Neg	Neg
231			3ª	Neg	Neg
232			4ª	Neg	Neg
233	53	C	1ª	Neg	Neg
234			2ª	Verde claro	C. albicans
235			3ª	Neg	Neg
236			4ª	Neg	Neg
237	54	A	1ª	Verde claro	C. albicans
238			2ª	Verde escuro	C. albicans
239			3ª	Roxo	Outras espécies
240				Verde escuro	C. albicans
241			4ª	Verde claro	C. albicans
242				Marrom	Outras espécies
243	55	C	1ª	Neg	Neg
244			2ª	Neg	Neg
245			3ª	Neg	Neg
246			4ª	Neg	Neg
247	56	B	1ª	Verde escuro	C. albicans
248			2ª	Verde escuro	C. albicans
249			3ª	Neg	Neg
250			4ª	Verde escuro	C. albicans
251	57	C	1ª	Neg	Neg
252			2ª	Neg	Neg

253	57	C	3ª	Neg	Neg
254			4ª	Neg	Neg
255			1ª	Neg	Neg
256	58	B	2ª	Neg	Neg
257			3ª	Verde escuro	C. albicans
258			4ª	Verde escuro	C. albicans
259			1ª	Azul claro	C. tropicallis
260	59	B	2ª	Verde claro	C. albicans
261			3ª	Verde claro	C. albicans
262			4ª	Azul claro	C. tropicallis
263			1ª	Neg	Neg
264	60	C	2ª	Neg	Neg
265			3ª	Neg	Neg
266			4ª	Neg	Neg
267			1ª	Neg	Neg
268	61	A	2ª	Neg	Neg
269			3ª	Neg	Neg
270			4ª	Neg	Neg
271			1ª	Verde fosco	C. albicans
272	62	C	2ª	Verde fosco	C. albicans
273			3ª	Verde fosco	C. albicans
274			4ª	Verde fosco	C. albicans
275			1ª	Verde claro	C. albicans
276	63	C	2ª	Verde escuro	C. albicans
277			3ª	Verde escuro	C. albicans
278			4ª	Verde escuro	C. albicans
279			1ª	Verde escuro	C. albicans
280	64	C	2ª	Coleta não realizada	Coleta não realizada
281			3ª	Coleta não realizada	Coleta não realizada
282			4ª	Coleta não realizada	Coleta não realizada
283			1ª	Verde claro	C. albicans
284	65	C	2ª	Neg	Neg
285			3ª	Verde claro	C. albicans
286			4ª	Verde escuro	C. albicans
287			1ª	Neg	Neg
288	66	A	2ª	Neg	Neg
289			3ª	Neg	Neg
290			4ª	Neg	Neg
291			1ª	Verde claro	C. albicans
292	67	A	2ª	Verde escuro	C. albicans
293			3ª	Neg	Neg
294			4ª	Verde escuro	C. albicans
295			1ª	Neg	Neg
296	68	A	2ª	Neg	Neg
297			3ª	Neg	Neg
298			4ª	Neg	Neg
299			1ª	Neg	Neg
300	69	C	2ª	Neg	Neg
301			3ª	Neg	Neg
302			4ª	Neg	Neg
303	70	B	1ª	Azul claro	C. tropicallis

304	70	B	2ª	Verde escuro	C. albicans
305				Bege	Outras espécies
306			3ª	Azul claro	C. tropicallis
307				Marrom	Outras espécies
308				Verde escuro	C. albicans
309	4ª	Marrom	Outras espécies		
310	71	C	1ª	Verde claro	C. albicans
311			2ª	Neg	Neg
312			3ª	Verde claro	C. albicans
313			4ª	Verde claro	C. albicans
314	72	C	1ª	Neg	Neg
315			2ª	Neg	Neg
316			3ª	Neg	Neg
317			3ª	Neg	Neg
318	73	C	1ª	Neg	Neg
319			2ª	Neg	Neg
320			3ª	Coleta não realizada	Coleta não realizada
321			4ª	Coleta não realizada	Coleta não realizada
322	74	B	1ª	Bege	Outras espécies
323			2ª	Bege	Outras espécies
324			3ª	Verde claro	C. albicans
325			4ª	Verde escuro	C. albicans
326	75	B	1ª	Verde escuro	C. albicans
327			2ª	Verde claro	C. albicans
328			3ª	Neg	Neg
329			4ª	Verde escuro	C. albicans
330	76	A	1ª	Neg	Neg
331			2ª	Neg	Neg
332			3ª	Neg	Neg
333			4ª	Neg	Neg
334	77	A	1ª	Verde claro	C. albicans
335			2ª	Verde claro	C. albicans
336			3ª	Neg	Neg
337			4ª	Neg	Neg
338	78	C	1ª	Marrom	Outras espécies
339				Verde fosco	C. albicans
340				Bege	Outras espécies
341			2ª	Verde claro	C. albicans
342				Verde fosco	C. albicans
343				Roxo	Outras espécies
344			3ª	Verde fosco	C. albicans
345				Roxo	Outras espécies
346				Azul fosco	C. tropicallis
347	4ª	Roxo	Outras espécies		
348	79	C	1ª	Neg	Neg
349			2ª	Neg	Neg
350			3ª	Neg	Neg
351			4ª	Neg	Neg
352	80	B	1ª	Neg	Neg
353			2ª	Roxo	Outras espécies
354			3ª	Verde escuro	C. albicans

355	80	B		Roxo	Outras espécies
356			4ª	Neg	Neg
357	81	B	1ª	Neg	Neg
358			2ª	Neg	Neg
359			2ª	Neg	Neg
360			2ª	Neg	Neg
361	82	C	1ª	Neg	Neg
362			2ª	Neg	Neg
363			3ª	Roxo claro	Outras espécies
364			4ª	Neg	Neg
365	83	A	1ª	Neg	Neg
366			2ª	Neg	Neg
367			3ª	Neg	Neg
368			4ª	Neg	Neg
369	84	A	1ª	Verde claro	C. albicans
370			2ª	Verde claro	C. albicans
371			3ª	Verde claro	C. albicans
372			4ª	Verde claro	C. albicans
373	85	C	1ª	Neg	Neg
374			2ª	Neg	Neg
375			3ª	Neg	Neg
376			4ª	Neg	Neg
377	86	B	1ª	Neg	Neg
378			2ª	Neg	Neg
379			3ª	Neg	Neg
380			4ª	Neg	Neg
381	87	A	1ª	Verde claro	C. albicans
382				Marrom	Outras espécies
383			2ª	Marrom	Outras espécies
384				Verde claro	C. albicans
385			3ª	Verde claro	C. albicans
386				Marrom	Outras espécies
387	4ª	Verde claro	C. albicans		
388		Marrom	Outras espécies		
389	88	C	1ª	Verde claro	C. albicans
390			2ª	Verde claro	C. albicans
391			3ª	Neg	Neg
392			4ª	Neg	Neg
393	89	B	1ª	Verde escuro	C. albicans
394			2ª	Verde escuro	C. albicans
395			3ª	Verde escuro	C. albicans
396			4ª	Verde claro	C. albicans
397				Rosa	Candida krusei
398	90	B	1ª	Neg	Neg
399			2ª	Neg	Neg
400			3ª	Verde claro	C. albicans
401			4ª	Verde claro	C. albicans

ANEXOS

ANEXO 1 - Critérios para mucosite NCI CTCAE v5

Adverse event	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Mucositis oral	Asymptomatic or mild symptoms; intervention not indicated	Moderate pain or ulcer that does not interfere with oral intake; modified diet indicated	Severe pain, interfering with oral intake	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death

Mucositis oral is characterized by ulceration or inflammation of the oral mucosa.

NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events.

ANEXO 2 - Critérios para mucosite pela “*Oral Mucositis Grading Scale*” da Organização Mundial da Saúde (OMS)

Grade 0

Normal oral mucosa

Grade 1

Soreness and erythema

Grade 2

Erythema ulcers; patient can swallow solid food

Grade 3

Ulcers with extensive erythema; patient cannot swallow solid food

Grade 4

Extensive mucositis; alimentation is not possible

ANEXO 3 – Parecer do CEP

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS DR. JOSÉ ANTÔNIO
GARCIA COUTINHO -



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ASSOCIAÇÃO DE FITOTERÁPICOS NA PREVENÇÃO DA MUCOSITE ORAL PÓS QUIMIOTERAPIA

Pesquisador: Emanuella Vaccarezza de Souza

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 56321316.9.0000.5102

Instituição Proponente: FUNDAÇÃO DE ENSINO SUPERIOR DO VALE DO SAPUCAI

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.634.939

Apresentação do Projeto:

O câncer é considerado a segunda maior causa de mortalidade no Brasil (190mil/ano), sendo responsável por 13% de todas as mortes no mundo. As regiões Sul e Sudeste, de maneira geral, apresentaram as maiores taxas. As complicações orais resultantes do câncer e sua terapia podem causar tanto toxicidade aguda (mucosite, mudanças de saliva, alterações do paladar, infecção, hemorragia) quanto toxicidade tardias (atrofia da mucosa, xerostomia)². Perturbações na função e / ou a integridade da mucosa do trato gastrointestinal (GI) é um problema particularmente importante nos doentes que receberam quimioterapia e/ou radioterapia. A mucosite é a principal manifestação da toxicidade oral aguda relacionada à quimioterapia. Outras consequências orais da quimioterapia são a infecção dos tecidos orais moles, sangramento gengival e alterações no paladar e todas estas complicações podem causar dor e prejudicar a nutrição do paciente. Os sintomas iniciais descritos pelos pacientes na vigência de mucosite são sensações de queimação na cavidade oral, mas qualquer superfície mucosa pode apresentar eritema e progredir para erosão e ulceração durante a quimioterapia (QT). A sintomatologia da mucosite oral traz graves consequências para a qualidade de vida dos pacientes. Os principais sinais e sintomas são ulcerações da mucosa com dor intensa, dificuldade de alimentação, dificuldade para falar e fazer a higiene oral, assim como a presença de infecções oportunistas. A *Candida albicans* é o

Endereço: Avenida Prefeito Tuany Toledo, 470

Bairro: Campus Fátima I

CEP: 37.550-000

UF: MG Município: POUSO ALEGRE

Telefone: (35)3449-9270

E-mail: pesquisa@univas.edu.br

Continuação do Parecer: 1.634.939

principal agente responsável pelo agravamento da mucosite, causando infecções fúngicas¹². Muitos casos de óbito

em pacientes com câncer resultam da septicemia fúngica, sendo 60% dos casos associados a infecções preexistentes, sendo menos prevalente em crianças. O tratamento da candidíase oral, além do uso de antifúngicos locais, pode ser feito com medicamentos sistêmicos, tais como cetoconazol, miconazol e nistatina. A *Casearia sylvestris* é uma planta medicinal que oferece uma vasta gama de utilizações: antiséptico,

diurético, antiulcerativo, tônico, estimulante, antimicrobiana e depurativo. Esta espécie é muito comum na América tropical e no Brasil, sendo um de seus nomes populares "guaçatonga". Possui ação cicatrizante, antisséptica, antimicrobiana e fungicida, justificando a marcante porcentagem de óleo essencial; anti-úlceras reduzindo o volume de ácido clorídrico; diurética ativando a circulação periférica e estimulando o metabolismo cutâneo e conseqüente tonificação local; taninos podem formar revestimento protetor na pele e nas mucosas dificultando infecções. O gênero *Melaleuca*, pertencente à família *Myrtaceae*, inclui aproximadamente 100 espécies nativas da Austrália e Ilhas do Oceano Índico. *Melaleuca alternifolia* é comumente conhecida na Austrália como "árvore de chá". O principal produto é o óleo essencial (TTO - tea tree oil), de grande importância medicinal por possuir comprovada ação bactericida e antifúngica contra diversos patógenos humanos, sendo utilizado em formulações tópicas. Considerando que os pacientes com neutropenia podem apresentar uma mielossupressão e mucosite, com risco de desenvolver sepse maior que nos indivíduos sem mucosite, há preocupação em estudar novas terapêuticas eficientes no tratamento desta enfermidade.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar os efeitos da associação da *Melaleuca alternifolia* e *Casearia sylvestris* na prevenção da mucosite oral, pós quimioterapia, em pacientes oncológicos atendidos pelo serviço de Oncologia Clínica do Hospital das Clínicas Samuel Libânio na cidade de Pouso Alegre, Minas Gerais.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Este estudo apresenta mínimos riscos à saúde física ou mental, sendo os mesmos, quando presentes, decorrentes de efeitos colaterais dos medicamentos, os quais, segundo literatura

Endereço: Avenida Prefeito Tuany Toledo, 470

Bairro: Campus Fátima I

CEP: 37.550-000

UF: MG

Município: POUSO ALEGRE

Telefone: (35)3449-9270

E-mail: pesquisa@univas.edu.br

Continuação do Parecer: 1.634.939

médica, são muito raros, quando presentes, costumam ser transitórios. Os benefícios do tratamento com a fitoterapia são prevenção do surgimento das lesões orais. O alívio dos sintomas, e a aceleração da cicatrização tecidual.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa bem desenhada, oportuna e com possibilidade de promover benefício real a população estudada.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O projeto apresenta os elementos propostos.

Recomendações:

recomenda-se corrigir na plataforma os seguintes itens:

-Desfecho Primário pois a redação não descreve adequadamente o desfecho.

Desfecho Primário (é o principal resultado que é medido no final de um estudo para determinar se um tratamento específico funcionou. Ele remete ao objetivo geral.

-Quando insere dados na plataforma no seguinte campo: GRUPOS EM QUE SERÃO DIVIDIDOS OS PARTICIPANTES DA PESQUISA continua sem a descrição das intervenções a serem realizadas em cada um dos grupos.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto atende aos dispositivos da Resolução 466/2012 e pode ser aprovado. recomenda-se entretanto as correções no texto para deixar mais claro o desenho do estudo.

Considerações Finais a critério do CEP:

Os autores deverão apresentar ao CEP um relatório parcial e um final da pesquisa de acordo com o cronograma apresentado no projeto.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_714369.pdf	03/07/2016 21:41:28		Aceito
Brochura Pesquisa	Projeto_revisado.doc	03/07/2016 21:40:43	Emanuella Vaccarezza de Souza	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	TCLE_ajustes.doc	03/07/2016 21:38:13	Emanuella Vaccarezza de	Aceito

Endereço: Avenida Prefeito Tuany Toledo, 470

Bairro: Campus Fátima I

CEP: 37.550-000

UF: MG

Município: POUSO ALEGRE

Telefone: (35)3449-9270

E-mail: pesquisa@univas.edu.br

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS DR. JOSÉ ANTÔNIO
GARCIA COUTINHO -



Continuação do Parecer: 1.634.939

Justificativa de Ausência	TCLE_ajustes.doc	03/07/2016 21:38:13	Souza	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_detalhado.doc	12/05/2016 20:47:13	Emanuella Vaccarezza de Souza	Aceito
Brochura Pesquisa	Projeto.doc	12/05/2016 20:39:56	Emanuella Vaccarezza de Souza	Aceito
Folha de Rosto	Emanuella_Vaccarezza_de_Souza.pdf	12/05/2016 20:05:26	Emanuella Vaccarezza de Souza	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Autorizacao_setor_de_oncologia.doc	12/05/2016 20:05:10	Emanuella Vaccarezza de Souza	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Autorizacao_do_HCSL.doc	12/05/2016 20:04:30	Emanuella Vaccarezza de Souza	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	12/05/2016 20:00:34	Emanuella Vaccarezza de Souza	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

POUSO ALEGRE, 13 de Julho de 2016

Assinado por:
Rosa Maria do Nascimento
(Coordenador)

Endereço: Avenida Prefeito Tuany Toledo, 470

Bairro: Campus Fátima I

CEP: 37.550-000

UF: MG

Município: POUSO ALEGRE

Telefone: (35)3449-9270

E-mail: pesquisa@univas.edu.br

ANEXO 4 - Aleatorização

A Random Permutation
from
<http://www.randomization.com>

Read this way ---->

```
44 17 61 38 66 87 12 84 22 83 18 16 26 54 42 37 14 76 24 67 7 19 49 30 68 32 43 6 50 77  
52 21 90 81 51 34 40 29 56 39 45 2 23 58 75 8 89 1 80 70 47 9 4 86 59 31 11 28 74 20  
25 53 57 33 64 60 5 27 55 13 85 71 63 73 3 15 82 69 65 46 10 48 41 88 78 35 79 36 72 62
```

To reproduce this permutation, use the seed 10492
Random permutation generated on 28/09/2016 19:47:40

GRUPO A – 1ª linha

GRUPO B – 2ª linha

GRUPO C – 3ª linha

ANEXO 5 – Consulta à Base de Dados do INPI

BRASIL Acesso à informação Participe Serviços Legislação Canais

Instituto Nacional da Propriedade Industrial
Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior

Consulta à Base de Dados do INPI [Início | Ajuda?]

» Consultar por: Base Patentes | Finalizar Sessão 1/1

Depósito de pedido nacional de Patente

(21) Nº do Pedido: BR 10 2015 003133 5
 (22) Data do Depósito: 11/02/2015
 (43) Data da Publicação: -
 (47) Data da Concessão: -
 (71) Nome do Depositante: UNIVERSIDADE DO VALE DO SAPUCAÍ (BR/MG)

Anuidades [Ver todas as anuidades](#)

Tabela de Retribuição	3ª Anuidade ✓		4ª Anuidade ✓		5ª Anuidade ✗	
	Início	Fim	Início	Fim	Início	Fim
Ordinário	11/02/2017	11/05/2017	11/02/2018	11/05/2018	11/02/2019	11/05/2019
Extrordinário	12/05/2017	11/11/2017	12/05/2018	11/11/2018	12/05/2019	11/11/2019

Petições

Serviço	Pgo	Protocolo	Data	Imagens	Cliente	Delivery	Data
206	✓	014170000134	19/04/2017	-	FUNDACAO DE ENSINO SUPERIOR DO VALE DO SAPUCAI		
203	✓	800170056265	21/02/2017	-	FUNDACAO DE ENSINO SUPERIOR DO VALE DO SAPUCAI		-
200	✓	014150000261	12/02/2015	-	FUNDACAO DE ENSINO SUPERIOR DO VALE DO SAPUCAI		-

Serviços

Serviço	Pgo	Protocolo	Data	Imagens	Cliente	Delivery	Data
220	✓	800180068194	26/02/2018	-	FUNDACAO DE ENSINO SUPERIOR DO VALE DO SAPUCAI		-
220	✓	800170056266	21/02/2017	-	FUNDACAO DE ENSINO SUPERIOR DO VALE DO SAPUCAI		-

Anuidade

Serviço	Pgo	Protocolo	Data	Imagens	Cliente	Delivery	Data
220	✓	800180068194	26/02/2018	-	FUNDACAO DE ENSINO SUPERIOR DO VALE DO SAPUCAI		-
220	✓	800170056266	21/02/2017	-	FUNDACAO DE ENSINO SUPERIOR DO VALE DO SAPUCAI		-

Outros

Publicações

RPI	Data RPI	Despacho	Imq	Complemento do Despacho
2413	04/04/2017	2.5	-	
2404	31/01/2017	2.10	-	Número do Aviso de Recebimento 'DJ080122456'

Dados atualizados até 24/04/2018 · Nº da Revista: 2468

Documentos Publicados

ANEXO 6 – Escala de Graduação Numérica de Dor

A escala de graduação numérica, mais frequentemente utilizadas na mensuração da dor consistem de uma faixa limitada de 10 cm de comprimento, a qual representa o contínuo da experiência dolorosa e tem em suas extremidades palavras-âncora como: *sem dor* e *pior dor possível* (FERREIRA *et al.*, 2011)

Os participantes são instruídos a assinalar a intensidade da sensação dolorosa em um ponto dessa escala, sendo que os escores podem variar de 0 (zero) a 10 (dez) e são obtidos medindo-se, em milímetros, a distância entre a extremidade ancorada pelas palavras *sem dor* e o ponto assinalado pelo participante.

