

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

Wellington Dorigheto Andrade Vieira

**Avaliação da aplicação extraoral da fotobiomodulação na mucosite oral induzida
pelo quimioterápico 5-Fluorouracil: estudo em modelo animal.**

Juiz de Fora

2026

Wellington Dorigheto Andrade Vieira

Avaliação da aplicação extraoral da fotobiomodulação na mucosite oral induzida pelo quimioterápico 5-Fluorouracil: estudo em modelo animal.

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Odontologia. Área de concentração: Clínica Odontológica.

Orientador: Prof. Dr. Henrique Duque de Miranda Chaves Netto

Coorientadora: Profa. Dra. Maria Inês da Cruz Campos

Juiz de Fora

2026

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Vieira, Wellington Dorigheto Andrade .

Avaliação da aplicação extraoral da fotobiomodulação na mucosite oral induzida pelo quimioterápico 5-Fluorouracil: estudo em modelo animal. : Avaliação da aplicação extraoral da fotobiomodulação na mucosite oral / Wellington Dorigheto Andrade Vieira. -- 2026.

88 p.

Orientador: Henrique Duque de Miranda Chaves Netto

Coorientadora: Maria Inês da Cruz Campos Campos

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Odontologia. Programa de Pós-Graduação em Odontologia, 2026.

1. Mucosite Oral. 2. Fotobiomodulação. 3. Caquexia. 4. Leucopenia. 5. Experimentação Animal. I. Chaves Netto, Henrique Duque de Miranda , orient. II. Campos, Maria Inês da Cruz Campos, coorient. III. Título.

Wellington Dorigheto Andrade Vieira

Avaliação da aplicação extraoral da fotobiomodulação na mucosite oral induzida pelo quimioterápico 5-Fluorouracil: estudo em modelo animal

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Odontologia da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Odontologia. Área de concentração: Clínica Odontológica.

Aprovada em 25 de março de 2026.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Henrique Duque de Miranda Chaves Netto - Orientador e Presidente da Banca

Universidade Federal de Juiz de Fora - UFJF

Prof.ª Dr.ª Maria Inês da Cruz Campos - Coorientadora

Universidade Federal de Juiz de Fora - UFJF

Prof.ª Dr.ª Gisele Maria Campos Fabri - Membro titular interno

Universidade Federal de Juiz de Fora - UFJF

Prof. Dr. Daniel Amaral Alves Marlière - Membro titular interno

Universidade Federal de Juiz de Fora - UFJF

Prof.ª Dr.ª Stefânia Werneck Procópio - Membro titular externo

Centro Universitário Governador Ozanam Coelho - UNIFAGOC

Prof.ª Dr.ª Laura Firmo de Carvalho - Membro titular externo

Centro Universitário Governador Ozanam Coelho - UNIFAGOC

Juiz de Fora, 10/02/2026.



Documento assinado eletronicamente por **Henrique Duque de Miranda Chaves Netto, Professor(a)**, em 25/03/2026, às 14:30, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Daniel Amaral Alves Marlière, Professor(a)**, em 25/03/2026, às 14:33, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Stefania Werneck Procopio, Usuário Externo**, em 25/03/2026, às 14:44, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Gisele Maria Campos Fabri, Professor(a)**, em 25/03/2026, às 15:01, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Maria Ines da Cruz Campos, Professor(a)**, em 25/03/2026, às 15:14, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Laura Firmo de Carvalho, Usuário Externo**, em 25/03/2026, às 17:06, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-Ufjf (www2.ufjf.br/SEI) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador **2870305** e o código CRC **463FE3B0**.

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese à minha querida **mãe**, **Maria do Rosário Dorigheto Vieira** (*in memoriam*) que partiu para junto de Deus, nosso Criador, antes de estar presente nesta defesa de doutorado.

“A alegria de saber que você existiu faz-me forte para suportar a tristeza de sua ausência” (autor desconhecido).

AGRADECIMENTOS

Deus, obrigado por ter me proporcionado saúde, sabedoria, orientação e equilíbrio a cada etapa da minha caminhada.

Aos meus Pais, José de Andrade e Maria do Rosário (in memoriam), pelo enorme sacrifício para minha formação, desde a graduação à pós-graduação. Obrigado por sempre me apoiarem em minhas decisões, estarem sempre ao meu lado em todas os momentos de minha caminhada e me estimulando sempre a seguir em frente.

À minha Irmã, Thaynara Dorigheto, pela sua paciência, amizade, carinho e incentivo, não só durante este curso, mas em toda a minha vida pessoal, profissional e por estar ao meu lado sempre.

Aos meus Tios, José Luiz (in memoriam), Clóvis Luiz (in memoriam), Maria Elvira, Maria Lúcia, Vanda Maria e aos meus primos, Alexandre, Vinícius, Vanessa e Janira, mesmo distantes, fizeram e fazem parte da minha história de vida.

Ao Professor Doutor Bruno Sales Sotto-Maior, coordenador do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal de Juiz de Fora.

Aos Professores do Programa de Pós-Graduação – Mestrado e Doutorado em Odontologia da Universidade Federal de Juiz de Fora, que não mediram esforços para o ensinar, colocando suas experiências e conhecimentos a disposição para minha melhor formação.

À minha Orientadora anterior, Professora Doutora Maria das Graças Afonso Miranda Chaves e atualmente o **Professor Doutor Henrique Duque de Miranda Chaves Netto** por me aceitarem como orientando no mestrado e agora doutorado, pelo incentivo durante toda esta caminhada; por confiar em mim, demonstrado sua competência e conhecimento científico no decorrer da pesquisa.

À minha Coorientadora, Professora Doutora Maria Inês da Cruz Campos, não há palavras que possam descrever a pessoa maravilhosa que é! Agradeço a Deus por tudo que fez por mim e que ainda vem fazendo, desde a graduação, na especialização, no mestrado e agora no doutorado. Obrigado minha segunda mãe!!!

Aos Professores Doutores: Henrique Duque de Miranda Chaves Netto (Orientador); Maria Inês da Cruz Campos (Coorientadora); e aos demais Professores Doutores membros avaliadores de minha defesa de doutorado que aceitaram prontamente participarem desde momento especial: Gisele Maria Campos Fabri; Stefânia Werneck Procópio; Laura Firmo de Carvalho, Daniel Amaral Alves Marlière; Alexandre Marcelo de Carvalho e Carolina de Oliveira.

Aos meus **Colegas de Mestrado e Doutorado** do **Núcleo de Imunopatologia e Imunologia Clínica**, do **Centro de Bioterismo da Regional — antigo Centro de Biologia da Reprodução (CBR)**, do **Programa de Pós-Graduação em Saúde** e do **Programa de Pós-Graduação em Odontologia** da Universidade Federal de Juiz de Fora, que me acolheram e me orientaram ao longo destes oito anos, que se tornaram companheiros de trabalho e, muito além, amigos! Agradeço pelo carinho e pelos momentos que passamos juntos.

Aos **ex-diretores** do **Centro de Bioterismo Regional** da UFJF, **Professora Doutora Vera Maria Peters e posterior Professor Doutor Maycon de Moura Reboredo**, pela oportunidade de desenvolver minha pesquisa, pelas inúmeras orientações para o desenvolvimento e execução deste projeto e por permitir que eu utilizasse as dependências daquele centro de pesquisa durante o desenvolvimento desta tese.

À **atual diretora, Professora Doutora Gláucia Guimarães Amaral**, que me orientou na metodologia, com suas observações clínicas para a realização desta pesquisa, tornando-a desafiadora e agradável de se realizar.

À **técnica de laboratório do CBR-UFJF, Andressa**, que me auxiliou durante todos os dias da experimentação animal; dias de semana, sábados, domingos e

feriados, sempre com a mesma alegria, disposição e carinho. Me ensinou a ver a pesquisa animal com outros olhos e com uma motivação cada vez maior de realizá-la. Sem seu acompanhamento diário, não sei se eu conseguiria.

Aos **demais funcionários do CBR-UFJF, Julieta Barra, Paulo Ulisses Matola e Edson Marchi Afonso, sempre amáveis e atenciosos.**

Aos **técnicos de laboratório, Mariana da Fonseca Pereira, Pedro Martins Bellei, Jessica Corrêa Bezerra Bellei, Stephane Lima Calixto, Evelise Rocha de Souza Almeida, José Wilson Pereira, Ana Paula Lélis Moraes, Ana Carolina Lopes de Paula Macedo**, ajudando nas eutanásias e cirurgias para remoção das amostras, sempre muito atenciosos e dispostos a ajudar e pelo suporte durante a realização do experimento dentro do biotério.

Às **técnicas do CBR-UFJF**, em especial, **Lorena Ribeiro Silva e Raquel Leite Macedo Cigan**, sempre com seus jeitos meigos e de forma carinhosa, **me ajudaram nos momentos de maior angústia e ansiedade.**

Aos profissionais que trabalharam comigo antes que eu iniciasse meu doutorado, e que, durante minha pós-graduação, mantivemos contato, fazendo com que nossa amizade aumentasse a cada dia. Em especial à **Professora Mestra Bruna Motta e Especialista Tânia Mello**, por quem tenho imensa admiração e carinho. Sempre me motivando a ir além e acreditando que eu poderia. A vocês, meu carinho e meu enorme agradecimento por tudo que fizeram e ainda tem feito por mim!

As **funcionárias do Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Valéria e Letícia**, que **sempre foram extremamente atenciosas, educadas e simpáticas. Sempre dispostas a nos ajudar e tirar nossas dúvidas.**

Aos **Professores do Departamento de Morfologia do Instituto de Ciências Biológicas (ICB)** da UFJF, em **especial aos Professores Doutores: Maria Christina, Rogério, Beatriz e Flávia**, e à **TAE Gislaine**, que me acolheram

com carinho, atenção e me ensinaram a Histologia, ajudando a desenvolver em minha vida essa área de ensino que aprendi a gostar.

Ao **técnico de laboratório do Departamento de Morfologia** do ICB-UFJF, **Carlos**, que me ajudou e ensinou técnicas histológicas, que foram fundamentais para a realização de minha pesquisa e docência.

Aos meus amigos, em especial **Carlos, Felipe e Sâmia**, por sempre estarem presente em todos os momentos de minha vida.

E a todos aqueles que, mesmo no anonimato, mas com elevado espírito científico, colaboraram com esta pesquisa de alguma maneira, meu muito obrigado!

“Para cada esforço disciplinado há uma retribuição múltipla.”

(Jim Rohn)

¹HUNTER, James C; O Monge e o Executivo: uma história sobre a essência da liderança. Editora Sextante, Rio de Janeiro. 2004.

RESUMO

Este estudo centrou-se em avaliar o efeito da aplicabilidade tópica, da fotobiomodulação (FBM) extraoral, com emissão de luz infravermelha, com ausência de sedação para as etapas de escarificação e da FBM das mucosas jugais, antes e durante a indução da mucosite oral (MO) quimioinduzida por 5-Fuorouracil (5-FU) em ratos *Wistar*. É um estudo de experimentação animal e foram utilizados 50 animais. Os animais foram distribuídos em três grupos: G1 (controle, n = 10 - LBI (Laser de Baixa Intensidade, desligado - placebo), durante vinte dias, previamente e durante o desenvolvimento da MO; G2 (n = 20), FBM extraoral com luz infravermelha, previamente à indução da MO, por 15 dias e G3 (n = 20), FBM extraoral com luz infravermelha, previamente e durante a indução da MO durante vinte dias. Durante todo o período do experimento, os animais foram monitorados clinicamente por meio de mensuração do peso corporal e condição sistêmica de morbidade. Os animais foram eutanasiados e foi realizada a remoção cirúrgica das bochechas para realização de análises histológicas. No momento da eutanásia foi coletado 5 mL de sangue por punção cardíaca para contagem total de leucócitos. Clinicamente, apenas os animais do G3 apresentaram efeitos colaterais mais brandos, com recuperação mais rápida; efeitos colaterais foram observados de modo mais acentuado nos animais do G1 (controle) e de forma moderada nos animais do G2. No que se refere ao peso corporal, os animais do G3 apresentaram uma perda inicial de massa corporal após o 15º dia, seguido de uma recuperação gradual a partir do 22º dia, sugerindo um possível efeito terapêutico da FBM com luz infravermelha, porém com efeitos colaterais da MO e na melhora do estado geral dos animais. Existiu diferença significativa entre a quantidade de alimento ingerido no primeiro e no 15º dia para todos os grupos. Após a indução da MO, o G3 consumiu mais alimento que os demais grupos, podendo afirmar que o consumo de ação foi diferenciado entre os grupos em todos os dias. Quanto aos leucócitos, o G3 apresentou a maior média de leucócitos, indicando uma resposta imunológica mais intensa, possivelmente estimulada pelo tratamento, enquanto os demais grupos apresentaram respostas mais moderadas, sendo o G1 considerado leucopênicos. As fotomicrografias dos animais do G1 (controle) apresentaram sinais histológicos de MO; o G2 não apresentou rompimento do epitélio de revestimento e as lâminas do G3, não apresentaram, histologicamente MO, mantendo o tecido epitelial de revestimento íntegro e com uma espessura mais espessa que os demais grupos. Pode-se concluir e validar a aplicação tópica da FBM de forma extraoral com luz infravermelha, empregando um protocolo padronizado, previamente e durante a quimioterapia, sem a necessidade de sedação, sob contenção física para as etapas e contribuindo para a preservação da saúde oral e do bem-estar geral dos animais.

Palavras-chave: Mucosite Oral. Fotobiomodulação. Caquexia. Leucopenia. Experimentação Animal.

ABSTRACT

This study focused on evaluating the effect of topical application of extraoral photobiomodulation therapy (PBMT) with infrared light emission, without sedation, for the scarification and PBM of the buccal mucosa stages, before and during the induction of chemo-induced oral mucositis (OM) by 5-Fuorouracil (5-FU) in *Wistar* rats. It is an animal experimentation study and 50 animals were used. The animals were distributed into three groups: G1 (control, n = 10 - LBI (Low-Level Laser Therapy, switched off - placebo), for twenty days, before and during the development of OM; G2 (n = 20), extraoral PBM with infrared light, prior to OM induction, for 15 days; and G3 (n = 20), extraoral PBM with infrared light, prior to and during OM induction for twenty days. Throughout the experiment, the animals were clinically monitored by measuring body weight and systemic morbidity. The animals were euthanized, and surgical removal of the cheeks was performed for histological analysis. At the time of euthanasia, 5 mL of blood was collected by cardiac puncture for total leukocyte count. Clinically, only the animals in group G3 presented milder side effects, with faster recovery; side effects were observed more markedly in the animals in group G1 (control) and moderately in the animals in group G2. Regarding body weight, the animals in group G3 showed an initial loss of body mass after the 15th day, followed by a gradual recovery from the 22nd day onwards, suggesting a possible therapeutic effect of PBM with infrared light, but with side effects from MO and an improvement in the animals' overall condition. There was a significant difference in the amount of food ingested on the first and 15th day for all groups. After MO induction, G3 consumed more food than the other groups, suggesting that food consumption differed among the groups on all days. Regarding leukocytes, G3 presented the highest average leukocyte count, indicating a more intense immune response, possibly stimulated by the treatment, while the other groups presented more moderate responses, with G1 considered leukopenic. Photomicrographs of the animals in G1 (control) showed histological signs of MO; G2 did not show disruption of the lining epithelium, and the slides from G3 did not show, histologically, MO, maintaining the intact lining epithelial tissue with a thicker thickness than the other groups. It can be concluded and validated that the topical application of FBM in an extraoral manner with infrared light, employing a standardized protocol, before and during chemotherapy, without the need for sedation, under physical restraint for the steps, and contributing to the preservation of oral health and the general well-being of the animals.

Keywords: Oral Mucositis. Photobiomodulation. Cachexia. Leukopenia. Animal Experimentation.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 – Fases biológicas da MO	25
Quadro 2 – Graus da MO de acordo com a OMS	27
Quadro 3 – Escala da RTOG	28
Quadro 4 – Distribuição dos grupos de estudo	40
Quadro 5 – Protocolo de administração da FBM	41
Figura 1 – Desenho representativo das fases da fisiopatologia da MO	25
Figura 2 – Delineamento experimental da pesquisa	42
Figura 3 – Contenção física, aplicação do 5-FU e escarificação dos animais.	43
Figura 4 – Etapas do processamento histológico	45
Figura 5 – Fotografias de alguns animais do G1 durante avaliação clínica	48
Figura 6 – Fotografias de alguns animais do G2 durante avaliação clínica	49
Figura 7 – Fotografias de alguns animais do G3 durante avaliação clínica	50
Figura 8 – Fotografias de alguns animais do G1 na análise macroscópica	51
Figura 9 – Fotografias de alguns animais do G2 na análise macroscópica	52
Figura 10 – Fotografias de alguns animais do G3 na análise macroscópica	53
Figura 11 – Fotomicrografias de algumas lâminas histológicas dos animais do G1..	65
Figura 12 – Fotomicrografias de algumas lâminas histológicas dos animais do G2..	66
Figura 13 – Fotomicrografias de algumas lâminas histológicas dos animais do G3..	67

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-FU	5-Fluorouracil
ANOVA	Análise de Variância
ATP	Adenosina trifosfato
CBR	Centro de Biologia da Reprodução
CEUA	Comissão de Ética no Uso de Animais
CONCEA	Conselho de Controle de Experimentação Animal
DTM	Disfunção Temporomandibular
ECR	Ensaio clínico randomizado (ECR)
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
FBM	Fotobiomodulação
g	Grama
HE	Hematoxilina e Eosina
ICB	Instituto de Ciências Biológicas
IL	Interleucina
ISOO	Sociedade Internacional de Oncologia Oral
J	Joule
J/cm ²	Joule por centímetro quadrado
LBI	Laser de baixa intensidade
MAPK	Proteína quinase ativada por mitógeno
MASCC	Associação Multinacional de Cuidados de Suporte em Câncer
MC	Massa corporal
mg/kg	Miligrama por quilograma
mL	Mililitro
mm	Milímetro
mm ³	Milímetro cúbico
MO	Mucosite oral
MTX	Metotrexato
mW	Miliwatts
n	Número na amostra
NF-kappa	Fatores de transcrição nuclear
NIH	<i>National Institute of Health</i>
nm	Nanômetro

NO	Óxido nítrico
nº	Número
OMS	Organização Mundial da Saúde
QT	Quimioterapia
QV	Qualidade de vida
RNA	Ácido ribonucleico
ROS	Espécies reativas de oxigênio
RT	Radioterapia
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SP	São Paulo
TNF	Fator de necrose tumoral
UFJF	Universidade Federal de Juiz de Fora
X	Vezes

LISTA DE SÍMBOLOS

α	Alfa
%	Percentual
β	Beta
HeNe	Hélio-Neônio
GaAs	Arsenieto de Gálio
GaAsAl	Arsenieto de Gálio e Alumínio
®	Marca registrada
=	Igual
<	Menor que

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 REVISÃO DA LITERATURA	19
2.1 TRATAMENTO ANTICÂNCER	19
2.1.1 RADIOTERAPIA – (RT) OU TRATAMENTO POR EMISSÃO DE RADIAÇÃO	19
2.1.2 QUIMIOTERAPIA (QT)	20
2.1.2.1 Medicamento antineoplásico	21
2.2 MUCOSITE ORAL (MO).....	22
2.2.1 Fisiopatologia da MO	24
2.2.2. Características clínicas da MO e escalas de avaliação	26
2.2.3 Fatores de risco	29
2.2.4 Incidência da MO	29
2.2.5 Tratamento e prevenção	29
2.2.5.1 Cuidados com a higiene oral	30
2.2.5.2 Glutamina	31
2.2.5.3 Fotobiomodulação (FBM) – terapia a laser.....	31
2.2.5.3.1 Fotobiomodulação (FBM) na Odontologia	34
2.3 MODELO ANIMAL EXPERIMENTAL PARA MO.....	36
2.4 LEUCOMETRIA.....	37
3 OBJETIVOS	38
3.1 OBJETIVO GERAL.....	38
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	38
4 METODOLOGIA	39
4.1 ASPECTOS ÉTICOS.....	39
4.2 ESTUDO PILOTO	39
4.3 DESENHO E LOCAL DO ESTUDO	39
4.4 TAMANHO DA AMOSTRA.....	39
4.4.1 Animais de experimentação	40
4.4.2 Protocolo de administração da FBM	40
4.5 PROCEDIMENTOS.....	41
4.5.1 Indução da MO e FBM	42
4.5.2 Leucometria	44

4.5.3 Avaliação histológica das mucosas	44
4.6 PARÂMETROS PARA AVALIAÇÃO E OBTENÇÃO DOS DADOS	45
4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA	46
5 RESULTADOS.....	47
5.1 AVALIAÇÃO CLÍNICA.....	47
5.2 ANÁLISE MACROSCÓPICA DA FBM EM DIFERENTES PERÍODOS DA APLICAÇÃO TÓPICA	50
5.3 EFEITO DA MASSA CORPORAL (MC).....	53
5.4 EFEITO NO CONSUMO DE RAÇÃO	57
5.5 LEUCOGRAMA.....	61
5.6 ANÁLISE HISTOLÓGICA DAS AMOSTRAS	64
6 DISCUSSÃO	68
7 CONCLUSÃO	74
REFERÊNCIAS.....	75
ANEXO A – Aprovação Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA)	82

1 INTRODUÇÃO

As neoplasias malignas conhecidas popularmente como câncer representam um desafio mundial em saúde pública e, de acordo com dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), é a segunda causa de mortes em todo o mundo (INCA, 2023).

Entre as principais linhas terapêuticas pode-se citar: i) quimioterapia (QT); ii) radioterapia (RT); iii) transplantes de células hematopoiéticas; iv) tratamento cirúrgico; v) tratamento concomitante, sendo este a junção da QT com a RT, ou ainda, sua associação ao tratamento cirúrgico, e; vi) imunoterapia (CINAUSERO et al., 2017; MEDEIROS et al., 2011).

Em pacientes submetidos ao tratamento antineoplásico, um dos principais efeitos colaterais mais agudos e com maior destaque é a mucosite oral (MO). Esta complicação foi descrita pela primeira vez por Sonis, em 1990 e é uma síndrome caracterizada por uma inflamação na cavidade oral, seguida de lesões ulcerativas, áreas eritematosas, edemaciadas e que podem ser recobertas pseudomembranas fibrinopurulentas (SONIS, 1994).

A ocorrência da MO associa-se aos efeitos citotóxicos do tratamento antineoplásico seja por QT e/ou RT. Além das lesões, outros sintomas são relatados, como, ardência, sintomatologia extremamente dolorosa, sangramento espontâneo no local da lesão, diarreia, disfunções das glândulas salivares e mastigatórias e fonéticas. A gravidade das lesões e sintomas depende do tecido afetado e da posologia do medicamento antineoplásico empregado (LIU et al., 2024).

Estima-se uma alta incidência para MO, acometendo aproximadamente 80% dos pacientes que são submetidos à QT convencional e quase 100% daqueles que recebem terapia concomitante (QT/RT) ou submetidos à RT de cabeça e pescoço (AHMED; SELIM; EI-SAYED, 2017; KANAGALINGAM et al., 2018; KIRK et al., 2018; SHIMAMURA et al., 2018; SONIS, 2004; VIEIRA; CAMPOS; CHAVES, 2025).

Em muitos casos, a disfunção mastigatória causada pela MO afeta os hábitos alimentares do paciente, incluindo a deglutição e mastigação e, conseqüentemente, a qualidade de vida (QV). Isso ocorre, principalmente, devido à dor severa que a MO provoca nos tecidos da cavidade oral, fazendo com que o paciente interrompa ou fracione as doses do quimioterápico/radioterápico, conduzindo-o à caquexia e à

necessidade de nutrição parenteral por meio de sondas gástricas (CAMPOS et al., 2015; HITOMI et al., 2017; LALLA; SONIS; PETERSON, 2006; SHIMAMURA et al., 2018).

Dentre os fármacos antineoplásicos mais utilizados destaca-se o 5-Fluorouracil (5-FU), devido à sua efetividade clínica, de exclusivo para tratamento quimioterápico, sem outras aplicabilidades clínicas e seu baixo custo financeiro. Vieira et al. (2021) em seu modelo de MO induzida pelo quimioterápico 5-FU para as etapas de escarificação com a ponta de agulha romba e estéril, observaram que o grupo de animais que não recebeu anestésicos com quetamina e xylazina, apenas contenção física, apresentaram maior sobrevida e rápida melhora em que os efeitos colaterais da QT foram menos agressivos. Outras opções de medicamentos quimioterápicos também estão disponíveis, tais como bleomicina, citosina, arabinisida, actimicina D, daunorubicina, daunomicina e metotrexato (MTX) (GALVÃO; CASTRO; CONSOLARO, 2006; SOFIS et al., 2017; SONIS, 2004; VIEIRA; CAMPOS; CHAVES, 2025).

A mucosa da cavidade oral é sensível a citotoxicidade dos fármacos antineoplásicos, pois afeta sua capacidade mitótica e multiplicação celular. Como as células da cavidade oral apresentam rápida atividade, os quimioterápicos atacam estas células, fazendo com que não consigam realizar o processo renovação epitelial normal, levando a formação de lesões, áreas eritematosas e edemaciadas (SONIS; VILLA, 2018).

Até o presente momento, as pesquisas clínicas atribuem a evolução da reação inflamatória no sítio da MO a uma condição sistêmica do paciente, principalmente à sua leucometria durante o tratamento oncológico (REDMAN; HARIS; PHILIPS, 2022).

Dependendo da classificação clínica, a MO pode ser clinicamente classificada em graus de acordo com a OMS (Organização Mundial da Saúde): Grau 0 – Epitélio normal; Grau 1: Leve; Grau 2: Moderado; Grau 3: Grave e Grau 4: Severo (AHMED; SELIM; EL-SAYED, 2017; HITOMI et al., 2017; SHIMAMURA et al., 2018; SONIS, 2004).

Diferentes fármacos e abordagens terapêuticas têm sido utilizados para mitigar a dor associada à MO, incluindo reforçar os cuidados com a higiene oral, a administração de agentes antimicrobianos, medicamentos anti-inflamatórios, pomadas tópicas com efeito imunossupressor e a fotobiomodulação (FBM) aplicada

nas regiões afetadas, visando acelerar o processo de cicatrização. É possível também empregar imunomoduladores com a finalidade de gerenciar o surgimento de efeitos adversos da MO ao longo do tratamento. Contudo, no que concerne à FBM, ainda não existem protocolos padronizados e eficazes, cabendo ao profissional determinar a metodologia de aplicação, tipo de luz e intensidade utilizados (AHMED; SELIM; EL-SAYED, 2017). Além disso, medicamentos como a palifermina, a pentoxifilina e a atorvastatina (estatinas) também foram utilizados em pesquisas anteriores, com o objetivo de prevenir a MO (CAMPOS et al., 2015; DA CRUZ CAMPOS et al, 2021; MEDEIROS et al., 2011; VIEIRA; CAMPOS; CHAVES, 2025).

Pesquisas relacionadas à MO têm sido conduzidas com a finalidade de prevenir, controlar e, eventualmente, impedir seu aparecimento. Além disso, outros estudos visam aprimorar estratégias terapêuticas para essa condição, possibilitando a administração segura de doses agressivas de medicamentos no contexto do tratamento oncológico e contribuindo para o prolongamento da sobrevida do paciente. Dentre os tratamentos para a MO, destaca-se a FBM como uma abordagem menos invasiva, utilizando doses terapêuticas através de aplicação tópica, com estudos sendo conduzidos com o objetivo de investigar e esclarecer os efeitos do laser de baixa intensidade (LBI) nos tecidos acometidos. A utilização do LBI como biomodulador em diversas condições clínicas vem sendo cada vez mais reconhecida por sua contribuição na aceleração dos processos de cicatrização de tecidos moles, na redução da gravidade e na prevenção da MO, bem como, sobretudo, na diminuição dos sintomas dolorosos (ALVES et al., 2022).

Estudos evidenciaram as propriedades terapêuticas do LBI em diversos tecidos biológicos, através de efeitos tróficos regenerativos que promovem a reparação e cicatrização de tecidos com ação anti-inflamatória e analgésica. Esses efeitos foram observados tanto em experimentos *in vitro* quanto *in vivo*, com particular destaque para aqueles que indicaram um aumento na microcirculação local (CHOMETTE et al., 1987; LONGO et al., 1987; RIBEIRO et al., 2004).

Embora vários estudos atestem o uso do LBI como potencial biomodulador, ainda não existem parâmetros consensuais considerados ideais para sua utilização. Apesar de a maioria das investigações evidenciar a capacidade do LBI em acelerar o processo de reparação tecidual, permanece indefinido um protocolo padronizado e específico para essa finalidade. À luz do apresentado, os fundamentos teóricos

indicam que a hipótese mais consistente é a de que a utilização tópica da FBM extraoral nas mucosas jugais, empregando luz infravermelha sob um protocolo padronizado, antes e durante a QT, sem o uso de sedação, apresenta potencial preventivo, melhora a saúde oral e o bem-estar geral de animais submetidos ao tratamento quimioterápico com 5-FU (MARTINS et al., 2019).

Portanto, este estudo de experimentação animal centrou-se em verificar e validar, com ausência de sedação no momento da escarificação, a aplicabilidade tópica da FBM extraoral com luz infravermelha, com os animais sob contenção física, antes e durante a indução da MO quimioinduzida por 5-FU em ratos *Wistar*.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 TRATAMENTO ANTICÂNCER

2.1.1 Radioterapia – (RT) ou tratamento por emissão de radiação

De acordo com Lima et al. (2015), a radioterapia é um tratamento que consiste na utilização de radiação ionizante. A radiação é emitida e direcionada ao local a ser tratado e é considerada um tipo de energia com o objetivo de destruir ou impedir que as células oriundas do tumor aumentem.

É um meio eficaz capaz de impedir o contínuo desenvolvimento das neoplasias malignas. Altas doses de radiação em grandes áreas, incluindo a cavidade bucal, maxila, mandíbula e glândulas salivares podem resultar em diversas reações. Mucosite oral, candidíase, disfagia, cárie de radiação, osteorradionecrose, necrose do tecido mole e xerostomia estão entre as várias complicações deste tipo de terapia (JHAM; FREIRE, 2006; OWLIA; KAZEMEINI; GHOLAMI, 2012).

Pode ser usada em combinação, ou seja, concomitante com a quimioterapia. Os efeitos colaterais da radioterapia dependem da dose do tratamento, do volume e do local onde será irradiado, assim como da idade e das condições clínicas do paciente. Podem ocorrer reações agudas durante o tratamento e, em geral, são reversíveis. Há, ainda, complicações tardias comumente irreversíveis e em diversas intensidades. O tratamento é direcionado a determinada área do organismo e é indolor durante sua aplicação (INCA, 2019).

Trotti et al. (2000) destacaram que os pacientes que estão sendo irradiados para tratamento de câncer na região de cabeça e pescoço são de alto risco para o desenvolvimento da MO. Em pacientes tratados com radioterapia a mucosite é considerada o efeito colateral agudo mais importante na cavidade bucal. De fato, cerca de dois terços desenvolverão formas graves da doença. A incidência salta para perto de 100% quando a irradiação se dá em cabeça e pescoço. A adição de quimioterapia à radioterapia onde o medicamento mais utilizado é a cisplatina, também aumenta o risco de MO.

Sanguineti et al. (2012) mostraram que pacientes com câncer e que receberam irradiação aumentaram espontaneamente o desenvolvimento de MO. Segundo estes

autores, tanto a incidência quanto a duração da MO são aumentadas com a adição de quimioterapia a um padrão de radioterapia quando comparado ao de quimioterapia isolado.

Para Brunner et al. (2016), a radiação induz danos diretos e indiretos. Em observação de pacientes em tratamento para câncer, os mesmos podem, também, desenvolver mucosite gastrointestinal iniciando por uma esofagite. Alguns pacientes podem necessitar de tubo de alimentação e/ou interrupções do tratamento. Além disso, danos nesse nível podem levar à uma grande infecção e disfagia ou odinofagia, menor ingestão alimentar, caquexia e, conseqüentemente, um pior prognóstico.

Spezzia (2015) descreve que, no caso de radiação, a sinalização de dano no tecido celular acontece dentro de poucos segundos de exposição. Sintomas associados à atrofia, como queima e dor moderada, começam assim que ocorre o fim da primeira semana de tratamento. A ulceração é observada entre a segunda e a terceira semanas de tratamento e torna-se contínuo e extremamente doloroso (de modo a limitar a função) devido às doses de radiação cumulativas. As lesões persistem por até seis semanas após a conclusão da radioterapia.

2.1.2 Quimioterapia (QT)

QT é o conjunto de medicamentos que são utilizados no tratamento antineoplásico, levados e misturados diretamente no sangue do paciente através de sondas intravenosas de modo a percorrerem todo o corpo. Entretanto, como todo tratamento antineoplásico, não há predileção por células saudáveis ou cancerígenas. Apresenta eficácia, principalmente quando há metástases, evitando o surgimento de tumores malignos secundários e/ou terciários. Há diversas formas de ser administrada, por infusão, intramuscular ou até mesmo por via oral (INCA, 2023).

O objetivo dos quimioterápicos é a destruição do tumor maligno, sem causar danos a um tecido saudável, porém ainda não há como evitar que danos sejam evitados. Espera-se que danos sejam evitados ou tenham proporções menores, quando o hospedeiro seja resistente aos efeitos colaterais (GALVÃO; CASTRO; CONSOLARO, 2006).

O dano ao tecido, causado pelo quimioterápico é sutil nas primeiras sessões e com o decorrer do tratamento vai se tornando agressivo a partir das próximas

semanas, havendo a remissão de lesões após algumas semanas (BARASCH; EPSTEIN, 2011; DIAS, 2010).

A manifestação da lesão irá depender muito do protocolo oncológico estabelecido, tipo do quimioterápico, via de administração, número de sessões e estado clínico do paciente (VILLA; SONIS, 2015).

2.1.2.1 Medicamento antineoplásico

Há diversos medicamentos antineoplásicos utilizados, como 5-FU, bleomicina, citosina, arabinisida, actimicina D, daunorubicina, daunomicina e MTX, porém o mais utilizado e que se destaca entre os demais é o 5-FU. O 5-FU é considerado o quimioterápico mais indicado para tratamento oncológico, penetrando facilmente nas células e já vem sendo utilizado há décadas de forma exclusiva. É utilizado para tratamento de diversos tipos de câncer, como exemplo o de cabeça e pescoço e câncer metastático (CAMPOS et al., 2015; SOUGIANNIS et al., 2019).

Allegra e Grem (1997), afirmaram que pode ser utilizado de forma intravenosa, bolus ou infusão e por forma continuada, apesar de seus efeitos colaterais serem bastante agressivos, apresentam ampla efetividade, dependendo de cada paciente.

Dentre os principais efeitos adversos, os mais agudos são a MO, ardência bucal, queda de cabelo, disfunção de glândulas salivares e alimentares, alteração de paladar e desmaios. Todavia, estes efeitos variam de acordo com o protocolo estabelecido, podendo os efeitos colaterais serem brandos ou agressivos (PIZZORNO; DIASIO; CHENG, 2003)

Outro antineoplásico também muito empregado é o MTX, porém pouco eficaz para tratamento de alguns tumores, necessitando de altas dosagens para alcançar um efeito terapêutico desejável na terapia antineoplásica, levando a desenvolver uma citotoxicidade exacerbada quando utilizados (LARA; GUERRA; MELO, 2007).

Para o desenvolvimento de pesquisas sobre MO induzida utilizando animais, principalmente “ratos”, o 5-FU é o mais indicado e utilizado, pois permite comparar os efeitos colaterais, tanto em animais e humanos (SONIS, 2004).

O dano celular causado advém de vários eventos causados por citocinas pró-inflamatórias ativadas que comprometem a camada basal dos tecidos. Dentre essas citocinas podemos citar a interleucina (IL)-6 e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α)

que levam a um comprometimento da mucosa (STRINGER, 2013; WALLADBEGLI et al., 2018).

Para Walladbegi et al. (2018), efeitos tóxicos das injeções intravenosas de 5-FU podem resultar na mielossupressão, principalmente leucopenia, seguida de trombocitopenia e anemia. Citaram, ainda, alopecia, dermatite, pigmentação aumentada, atrofia da pele e mucosa.

2.2 MUCOSITE ORAL (MO)

Descrita pela primeira vez em 1990 como um efeito colateral da QT/RT em pacientes com câncer, a MO apresenta prevalência estimada em 80% dos pacientes submetidos à QT e quase 100% dos que são submetidos à RT da região de cabeça e pescoço. Entre as consequências da terapia antineoplásica, a MO é descrita como a mais severa complicação não hematológica, apresentando áreas eritematosas, hiperêmicas e lesões ulcerativas em diversos tamanhos. É considerada um problema de saúde pública, necessitando de desenvolvimento de novos protocolos para diminuição de sua severidade ou evitar seu surgimento (BRUGNERA JUNIOR; ZEINOUN; NAMMOUR, 2021; SONIS et al., 1990; VIEIRA; CAMPOS; CHAVES, 2025).

A MO é considerada o efeito colateral mais agudo do tratamento antineoplásico, uma condição que se configura em lesões ulcerativas que podem acometer a cavidade oral e trato gastrointestinal (CAMPOS et al., 2015; CINAUSERO et al., 2017; DA CRUZ CAMPOS et al., 2021; MEDEIROS et al., 2011; SONIS et al., 1990).

De acordo com Hitomi et al. (2017) e Shimamura et al. (2018), a MO apresenta características eritematosas, com áreas de hiperemia e edemaciadas, podendo ou não estar recobertas por uma camada fibrinopurulenta, que impacta negativamente na QV dos pacientes que são submetidos ao tratamento antineoplásico. Provoca perda epitelial permitindo a exposição do tecido conjuntivo com formas clínicas variadas, dor exacerbada, sangramento espontâneo, além de servir como porta de entrada para infecções secundárias – virais, fúngicas e bacterianas.

Em seu pico mais exacerbado, a MO não apresenta tratamento preconizado, apenas gerenciamento da dor com pomadas anestésicas. Levando o paciente a ter que interromper o esquema terapêutico antineoplásico, até que as lesões cicatrizem.

Caso seja necessário a interrupção do tratamento, indica-se repetir novamente todo o ciclo desde o início do tratamento ou realizar reduções das doses prolongando o tratamento, o que provoca no paciente a não ingestão de alimentos líquidos, semissólidos ou sólidos, tendo que usar sondas gástricas para alimentação. Quando chega neste estágio, o paciente encontra-se com comprometimento imunológico devido à produção exacerbada de citocinas pró-inflamatórias que fazem com que as lesões aumentem, apresentando perda considerável de peso, influenciando negativamente seu prognóstico (HITOMI et al., 2017; SHIMAMURA et al., 2018).

Sabe-se que o tratamento antineoplásico impede a proliferação celular do epitélio de revestimento, tanto na cavidade oral quanto no trato gastrointestinal, apesar do alto *turn over* celular. Nesta situação, a cavidade oral deixa de produzir tecido de recobrimento das mucosas, podendo gerar lesões aumentadas, comprometendo a QV do paciente. O quadro clínico da MO pode ser agravado em situações onde se encontram restaurações defeituosas, dentes fraturados, doenças periodontais, hábito de fumar, ingestão contínua de bebidas alcóolicas, presença de lesões cariosas ou restos radiculares evidentes. Assim, a toxicidade direta da mucosa, decorrente da QT/RT constitui a principal causa da MO (CAMPOS et al., 2015).

A finalidade da terapia oncológica, é impedir que as células cancerígenas se multipliquem, ou seja, inibir sua multiplicação. Porém, não há predileção entre células saudáveis e doentes e as células consideradas sadias também são afetadas durante o tratamento antineoplásico. As células da cavidade oral e do trato gastrointestinal são as mais afetadas, surgindo mucosites (KIRK et al., 2018; SPEZZIA, 2015; SHIMAMURA et al., 2018).

As principais complicações orais descritas por Lalla, Sonis, Peterson (2008), causadas pela terapia anticâncer incluem sangramento espontâneo na ferida ulcerada, dor, alterações de glândulas salivares, xerostomia, MO e mucosite gástrica. Devido aos efeitos colaterais dos quimioterápicos, comprometem a replicação do DNA, resultando na inibição da produção do epitélio de revestimento das células da cavidade oral, interrompendo a renovação do epitélio de revestimento e comprometimento das células da camada basal causando lesões ulcerativas (HAN et al. 2025).

2.2.1 Fisiopatologia da MO

O tratamento oncológico traz danos negativos ao paciente, comprometendo seu bem-estar e seu dia-a-dia, ou seja, impactando negativamente na qualidade de vida do paciente. Os primeiros sinais, quando se inicia o tratamento antineoplásico, são áreas avermelhadas, eritematosas, edemaciadas, culminando no desenvolvimento da MO, devido ao efeito colateral da citotoxicidade do medicamento antineoplásico. Posteriormente, há o aparecimento de dor, podendo apresentar sangramento espontâneo no local da lesão. Devido ao surgimento da lesão ulcerativa que causa dor exacerbada, o paciente apresenta dificuldade na alimentação ocasionando a perda de peso, dor ao se locomover e dor muscular - caquexia. O paciente desenvolve disfagia (comprometimento da mastigação), odinofagia (sintomatologia ao se alimentar) e disartria (comprometimento da comunicação). Clinicamente, as lesões podem ser eritematosas, edemaciadas e ulcerativas, apresentando alterações que vão desde sensação de queimação leve a grandes úlceras com sintomatologia mais dolorosas (KANAGALINGAM et al. 2018).

De acordo com Shimamura et al. (2018), o efeito colateral do uso de fármacos antineoplásicos produz não apenas MO com dor exacerbada, mas aumentam as áreas eritematosas e ulcerativas localizadas na mucosa oral.

Sonis e Villa (2018) afirmaram que a MO é um efeito colateral previsível que pode afetar tanto a mucosa oral quanto todo o trato gastrointestinal. São lesões ulcerativas que, apresentam sintomatologia leve a dolorosa, dificulta a alimentação, fala e compromete o sistema imunológico. Os surgimentos dessas lesões podem levar o paciente a interromper a alimentação devido à dificuldade a sintomatologia e, como consequência, a perda de peso, uso de medicamentos e necessidade de hospitalização.

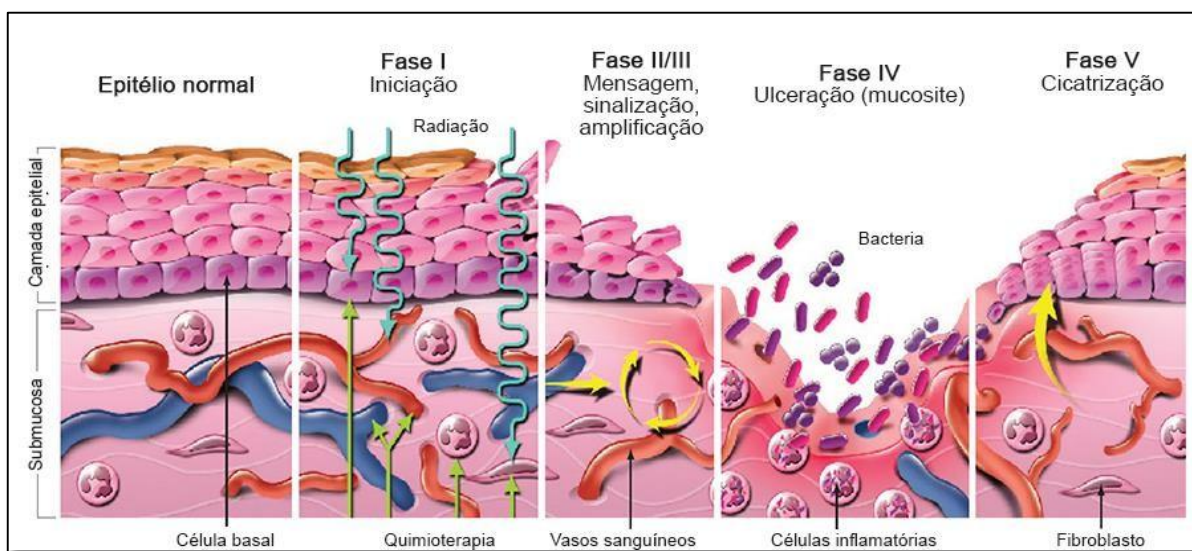
Sabe-se que, nos pacientes que receberam QT ou fracionamento das doses, os primeiros sinais, geralmente, começam aproximadamente no quarto ou sétimo dia após a infusão medicamentosa. O emprego do 5-FU, por exemplo, desencadeia o desenvolvimento de lesões ulcerativas, em pouco tempo, aumentando o grau da MO logo após uma a duas semanas, podendo ter cura da lesão semanas após esse período. A MO também pode se desenvolver a partir de outros fármacos antineoplásicos, como altas doses de MTX e a associação de quimioterapia e

radioterapia. Promove o desenvolvimento de áreas eritematosas, sintomatologia dolorosa e, com o prolongamento do tratamento há exposição do tecido conjuntivo, levando a formação de úlceras características de MO, com lesões de tamanhos e graus variados (ALKHOULI; LAFLOUF; COMISI, 2021; SHIMAMURA et al., 2018).

Sonis (2004) explica a história natural da MO ou sequência de mecanismos, descrevendo sua patogênese ou fases biológicas em cinco fases ou etapas e que é citado até os dias atuais (Figura 1): Fase 1 – iniciação; Fase 2 – resposta primária ao dano; Fase 3 – sinalização e amplificação; Fase 4 – ulceração com inflamação, e; Fase 5 – cicatrização. As fases que levam ao desenvolvimento da MO (Quadro 1), desde um epitélio sadio até sua cicatrização, representam ações que são desencadeadas por citocinas que exacerbam a inflamação (citocinas pró-inflamatórias), causada pelos medicamentos antineoplásicos, à camada basal do tecido epitelial que reveste a cavidade oral (EL-SAYED, 2017; CAMPOS et al., 2015; CINAUSERO et al., 2017; DA CRUZ CAMPOS et al., 2021; LIMA et al., 2015; SONIS, 2004; SPEZZIA, 2015; VIEIRA; NAGATO; CAMPOS, 2018; VIEIRA et al., 2016; VILLA; SONIS, 2015).

Figura 1 – Desenho representativo das fases da fisiopatologia da MO

Quadro 1 – Fases biológicas da MO



Fonte: Sonis (2004).

Fases	Mecanismos
1: Inflamação	O início da MO é desencadeado pelo estresse oxidativo e a geração de ROS, danos ao DNA e ativação do sistema imunológico de resposta inata. Esses eventos provocam danos às camadas epiteliais basais da submucosa e endotélio, levando à perda da capacidade de proliferação das células basais do epitélio. Como resposta a esse dano há mais produção de ROS.
2: Ativação da resposta inflamatória ao dano	Após a morte das células do epitélio basal, as células da submucosa são afetadas. Há a ativação de NF-kappa β , em resposta aos fatores oxidativos, seguida de regulação gênica, resultando na produção e regulação de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α .
3: Aumento da inflamação	Nesta fase, citocinas pró-inflamatórias aumentam o dano celular, mas a sintomatologia é leve.
4: Lesão	É a fase mais descrita pelos autores, pois é nela que há maior número de lesões, uniloculares ou múltiplas, exposição do tecido conjuntivo, com sintomatologia extremamente dolorosa, sendo porta de entrada para infecções secundárias causadas por bactérias, fungos e diversos microrganismos, aumentando o risco de produção de mais citocinas que exacerbam a inflamação.
5: Finalização	É a fase marcada pelo início da cicatrização das lesões, caracterizada pela diminuição de citocinas pró-inflamatórias, regulação da lâmina basal e produção de novo epitélio de revestimento. Uma vez que a superfície da úlcera é recoberta por este novo epitélio, o tecido se recompõe para formar camadas com uma nova arquitetura. O tempo de evolução desta fase depende do estado sistêmico do paciente, restaurando a integridade do epitélio.

Fonte: Elaborado pelo autor (2025). Adaptado de Ahmed, Selim e El-Sayed (2017), Da Cruz Campos et al. (2021), Sonis (2004), Vieira, Nagato, Campos (2018); Vieira et al. (2016) e Villa e Sonis (2015).

2.2.2. Características clínicas da MO e escalas de avaliação

É nítido que o tratamento antineoplásico leva a uma série de efeitos colaterais que, durante o tratamento, são prejudiciais e debilitam cada vez mais estes pacientes. Sendo assim, torna-se de extrema importância o estudo ou desenvolvimento de padrões ou escalas de desenvolvimento para evitar o surgimento ou severidades da MO. Durante todo o tratamento antineoplásico, pode-se observar a presença de lesões ulcerativas até sua remissão, espontânea ou não, entre a segunda a quarta ou quinta semana após a conclusão da terapia (SHIMAMURA et al., 2018).

O desenvolvimento do ciclo que leva à MO é o mesmo em pacientes e em modelo de animais de experimentação, principalmente em ratos *Wistar* (Ahmed; Selim; El-Sayed, 2017; Campos et al., 2015; Da Cruz Campos et al., 2021; Medeiros et al, 2011; Vieira et al., 2021). Clinicamente, de acordo com a OMS, a MO é classificada em quatro graus, de “0” (normal) a “4” (severa) (Quadro 2) (Cinausero et al., 2017).

Quadro 2 – Graus da MO de acordo com a OMS

Grau	Descrição
0: Ausência de lesão	Assintomático ou sem sintomas clínicos, não havendo necessidade de internação.
1: Leve	A mucosa bucal começa a apresentar/desenvolver áreas de hiperemia, eritematosas, porém ainda neste grau, com ausência de úlceras.
2: Leve a moderado	A mucosa bucal já apresenta áreas eritematosas, lesões ulcerativas; neste grau pode-se observar que os pacientes ainda, por um curto espaço de tempo, conseguem se alimentar com alimentos sólidos, apresentar dor moderada, estando indicada a alteração da dieta.
3: Grave	Com presença de áreas com lesões ulcerativas menores e/ou maiores, em diversas regiões da cavidade oral, áreas eritematosas e de hiperemia. Nessa fase, o paciente já relata extremo desconforto ao se alimentar de alimentos semissólidos, sólidos e líquidos sendo indicado se alimentar por meio de sondas gástricas, podendo precisar de interromper a terapia antineoplásica.
4: severo	O paciente apresenta lesões ulcerativas eritematosas, recobertas ou não por uma camada fibrinopurulenta, já não suporta alimentos líquidos, semissólidos ou sólidos, tendo que se alimentar por sondas gástricas para nutrição enteral ou parenteral. A partir deste momento deve-se interromper imediatamente todo o tratamento antineoplásico, devido também à sintomatologia dolorosa que este paciente apresenta.

Fonte: Elaborado pelo autor (2025). Adaptado de Cinausero et al. (2017).

Quando há interrupção da terapia antineoplásica devido às lesões severas de MO, o paciente deverá retornar ao tratamento antineoplásico somente após remissão das lesões. Enquanto alguns pacientes não desenvolvem a MO, outros desenvolvem a condição e padecem devido a seus efeitos colaterais (VILLA; SONIS, 2015).

Não há como saber ou até mesmo prever se o paciente irá ou não desenvolver as lesões ulcerativas. Há relatos que determinados fármacos antineoplásicos não são

capazes de desenvolver a MO, como o MTX, porém seu uso é bem extenso, durando mais sessões que o esperado e podendo até mesmo falhar na terapia antineoplásica. Já o fármaco antineoplásico 5-FU é mais eficaz para a terapia antineoplásica já relatado na literatura (Da Cruz Campos et al., 2021; Vieira et al. 2021). A incidência da MO aumenta em pacientes jovens, sexo feminino, qualidade da cavidade oral deficitária, presença de patógenos orais, alteração das glândulas salivares, tipo de alimentação, uso de tabaco, ingestão exagerada de álcool e morbidades aumentam a probabilidade de desenvolvimento da MO, como também podem potencializar o seu desenvolvimento (RODRIGUES-OLIVEIRA et al., 2021).

Em crianças a incidência da MO é muito maior, devido à alta multiplicação celular ser acelerada, que é menor em pacientes adultos. Tornando os pacientes mais jovens mais susceptíveis ao desenvolvimento das lesões (CAMPOS et al., 2015; DA CRUZ CAMPOS et al., 2021; VIEIRA; NAGATO; CAMPOS, 2018).

Para avaliar clinicamente a aparência das mucosas bucais de pacientes que foram submetidos à TR, foi criada a escala da *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG), com graus de “1” a “4” (FERLAY et al., 2021) (Quadro 3).

Quadro 3 – Escala da RTOG

Grau	Descrição
1	Áreas eritematosas e dor moderada, sem uso de medicação para dor.
2	Áreas eritematosas e lesões ulcerativas menores, com prescrição de medicação para controle da dor.
3	Áreas eritematosas, lesões ulcerativas maiores, dor exacerbada, dificuldade de alimentação e uso de medicamento para controle da dor.
4	Sangramento, múltiplas lesões ulcerativas extensas, sintomatologia extremamente exacerbada e prescrição de medicamentos para controle da dor.

Fonte: Elaborado pelo autor (2025). Adaptado de Ferlay et al. (2021).

Vale ressaltar que o emprego desta escala visual só é possível quando a MO é clinicamente visível e se o paciente manifesta os graus “3” e “4”. Segundo esta escala, deve interromper o tratamento oncológico para a remissão das lesões (Ferlay et al., 2021).

2.2.3 Fatores de risco

Atualmente, ainda não se sabe se determinado paciente irá ou não desenvolver a MO. Como fatores relacionados aos pacientes pode-se citar a má nutrição, as condições médicas pré-existentes, alterações das glândulas salivares, higiene bucal precária, doença periodontal, trauma na mucosa, comprometimento do sistema imunológico (PULITO et al., 2020).

Dentre os fatores de risco que podem fazer com que a MO se desenvolva, está relacionado a qual medicamento antineoplásico utilizado, a dosagem e o protocolo. A radioterapia, irá depender da área irradiada, que pode aumentar a incidência com a associação da quimioterapia na região de cabeça e pescoço (PULITO et al., 2020).

2.2.4 Incidência da MO

Os casos de câncer, de acordo com a OMS, vêm aumentando a cada ano e, conseqüentemente, a MO. O surgimento da MO depende da localização anatômica do tumor e do protocolo previsto/adotado pelo oncologista. Apresenta uma incidência consideravelmente alta. Pacientes que fazem RT de cabeça e pescoço, quase sua totalidade, desenvolvem a MO e os pacientes que realizam QT isolada desenvolvem uma incidência menor, que varia de 60 a 80% dos casos. Pacientes que são submetidos ao tratamento concomitante, ou seja, o conjunto de RT e QT associados, correm o risco de desenvolver altas taxas de MO e cada vez mais severas, podendo chegar a 100% (CINAUSERO et al., 2017; DA CRUZ CAMPOS et al., 2021; KUDUBAN et al., 2016; MEDEIROS et al., 2011; SHIMAMURA et al., 2018; VIEIRA et al., 2021; VIEIRA; CAMPOS; CHAVES, 2025).

2.2.5 Tratamento e prevenção

Ao longo dos anos, diversos tipos de tratamento foram realizados para diminuição da severidade da MO. Durante anos de pesquisa, inúmeras soluções farmacológicas e, até mesmo, protocolos foram desenvolvidos. Décadas atrás era uma patologia desconhecida, negligenciada por profissionais da saúde como oncologistas e cirurgiões-dentistas que não realizavam tratamento e intervenções

para a MO. Por se tratar de um problema de saúde pública, faz-se obrigatório o desenvolvimento de protocolos e medidas para evitar seu surgimento ou até mesmo diminuir seu grau de severidade (CAMPOS et al., 2015; ROBINSON, 2008; SPEZZIA, 2015).

Na ocorrência de MO, a sintomatologia é extremamente dolorosa, e tornando-se porta de entrada para infecções fúngicas, virais e bacterianas, inibindo a alimentação, tendo que muitas vezes parar totalmente a ingesta alimentar via oral e pausar o tratamento (DA CRUZ CAMPOS et al., 2021; KANAGALINGAM et al., 2018).

Quando há a interrupção total ou parcial do tratamento antineoplásico torna-se necessário o prolongamento do tratamento aumentando os custos financeiros e, principalmente, o tempo de internação hospitalar, sendo que todos estes fatores impactam negativamente na QV do paciente, podendo levar a óbito (KANAGALINGAM et al., 2018; SONIS; VILLA, 2018).

De acordo com Cinausero et al. (2017), estudos clínicos tanto em humanos quanto em modelos animais ainda são limitados. Já são apresentados padrões ou diretrizes que, de acordo com os resultados já descritos na literatura, apresentam resultados promissores. Tratamentos farmacológicos, terapêuticos, medicinais e cuidados com a saúde oral podem prevenir ou até mesmo diminuir a severidade da MO. Vale destacar, contudo, que inúmeras pesquisas falharam na prevenção da MO.

Previamente à terapia antineoplásica, todo paciente deve fazer uma avaliação da cavidade oral com um cirurgião-dentista, devendo continuar até o final do tratamento, pois impactam negativamente e diretamente no curso clínico da MO. Cuidados orais devem ser realizados, como avaliação periódica das partes moles, tratamento de dentes fraturados, doenças periodontais e tratamento de lesões cariosas. O paciente deve ser orientado sobre a importância da higiene oral, realizando-a com frequência, pois, quando feita de forma adequada, ajuda a reduzir presença de bactérias e fungos (CINAUSERO et al., 2017).

2.2.5.1 Cuidados com a higiene oral

Segundo Spezzia (2015), na cavidade oral, patógenos oportunistas podem ser reduzidos por meio da higienização correta. Quando há esta diminuição de patógenos causadores de infecções oportunistas, diminuirá os riscos de infecção sistêmica.

Para Cinausero et al. (2017), a redução de micro-organismos pode ser realizada por meio de uma boa qualidade da higiene oral, sendo uma estratégia simples e que pode ser realizada pelo próprio paciente, de acordo as orientações do cirurgião-dentista. A redução do desenvolvimento de micro-organismos que colonizam as lesões orais e exacerbam a severidade da MO, permitem a eliminação de fatores de infecção. Apesar das controvérsias, sugere-se que diminui a bacteremia.

De acordo com alguns autores (Campos et al., 2015; Cinausero et al., 2017; Da Cruz Campos et al., 2021; Medeiros et al., 2011; Peterson, 2006; Vieira et al., 2021), a adequação oral deve iniciar sempre antes da terapia antineoplásica, seguindo até o final do tratamento, uma vez que impactam negativamente no aparecimento da MO. Protocolos de adequação oral devem incluir: exodontias prévias, exodontias de restos radiculares, tratamento endodôntico, terapia periodontal, profilaxias, exames intraorais, remoção de tecido cariado e eliminar fatores que podem potencializar a MO.

2.2.5.2 *Glutamina*

O uso de glutamina, um aminoácido com propriedades oxidantes, apresenta efeito protetor, agindo através da exibição de propriedades antioxidantes, acelerando, particularmente, a remodelação da mucosa. Utilizado em forma de bochecho e após sugere-se ser ingerido devido ao paciente poder ter desenvolvido mucosite gastrointestinal. (CINAUSERO et al., 2017; SONIS, 2021).

2.2.5.3 *Fotobiomodulação (FBM) – terapia a laser*

O significado da palavra “laser” é *light amplification by stimulated emission of radiation* que, traduzindo para o português, é amplificação da luz por emissão estimulada de radiação, que é um tipo de radiação emitida por meio de uma luz, que apresenta diferenças (BRUGNERA JUNIOR; PINHEIRO, 1998).

São justamente as características especiais desse tipo de luz que fazem o laser ter propriedades terapêuticas importantes (LBI ou terapêutico), assim como o utilizado em cirurgias (laser de alta intensidade) (CINAUSERO et al., 2017).

A utilização do laser na funcionalidade em baixa intensidade é estudada desde 1960. A partir de 1980, sua utilização nas áreas da saúde foi incrementada com vários trabalhos sendo realizados para se verificar e elucidar os efeitos da radiação do LBI sobre os tecidos, estudando seus mecanismos de ação. Pesquisas demonstraram que os efeitos terapêuticos dos lasers sobre os diferentes tecidos biológicos são amplos, induzindo efeitos tróficos regenerativos – que estimulam a regeneração tecidual e a nutrição celular; terapia a LBI, que usa luz vermelha e/ou infravermelha, agindo como anti-inflamatórios e analgésicos, tais como demonstrado em estudos tanto *in vitro* quanto *in vivo*, destacando-se trabalhos sobre a microcirculação local (CHOMETTE et al., 1987; LONGO et al., 1987).

Conforme descrito por Gutknecht e Franzen (2004), um sistema de LBI pode operar em regime contínuo ou pulsado. Quando utiliza a emissão contínua, o operador poderá monitorar a potência de seu aparelho. Nos mais atuais, a potência já é fixa pelo fabricante. Os feixes de laser podem ser produzidos em pulsos ultrarrápidos da ordem de segundos a minutos, sendo estas propriedades que permitem a alta potência do sistema de laser pulsado.

Estudos de Barasch; Epstein (2011); Ferreira et al. (2012) sugerem que o tratamento da mucosa jugal com presença de lesões, aplicando topicamente o laser de baixa potência, reduz a gravidade da mucosite e promove cura mais rápida em pacientes submetidos à terapia de condicionamento para o transplante de células-tronco hematopoiéticas.

Dessa forma, a intervenção incidente favorece a expansão do epitélio e das células fibroblásticas, além de estimular a síntese de colágeno, elastina e os processos de revascularização, contração das lesões e proliferação e ativação das células imunológicas, as quais por sua vez, impulsionam o processo de cicatrização na região afetada (FIGUEIREDO et al., 2013).

Segundo Spezzia (2015), a atuação do LBI como instrumento potencialmente biomodulador. Ainda não se tem, contudo, parâmetros considerados ideais para sua aplicação; profissionais desenvolvem seus protocolos de acordo com os fabricantes. Apesar de vários estudos demonstrarem o poder de aceleração do processo de reparação tecidual, não foi encontrado ainda um protocolo completo que seja suficiente para compreensão destes efeitos.

Na literatura, há inúmeros estudos com grande quantidade de materiais, documentando as atividades biológicas do LBI. Acredita-se que o laser reduz os níveis de citocinas pró-inflamatórias e diminui os níveis das ROS (CINAUSERO et al. 2017).

A investigação sobre a terapia com LBI tem sido realizada há várias décadas, abrangendo experimentos realizados com animais bem como em estudos *in vivo*. Reolon et al. (2017) realizaram uma análise acerca das estratégias de prevenção e tratamento da mielotoxicidade induzida por 5-FU e MTX, bem como por QT e RT, em pacientes portadores de tumores na região da cabeça e pescoço, empregando-se a terapia com LBI. Constataram que o uso do laser vermelho é a modalidade mais frequentemente aplicada, apresentando resultados satisfatórios; especificamente, observaram sua efetividade em pacientes submetidos a QT ou RT, evidenciada pela redução da dor e pela aceleração do processo de cicatrização. Todavia, ressaltaram que ainda não há um protocolo padronizado e validado para a aplicação eficaz do LBI.

Zadik et al. (2019) revisaram sistematicamente as evidências relativas à FBM para a MO radio/quimioinduzida, com o objetivo de atualizar as orientações de prática clínica emitidas pela Associação Multinacional de Cuidados de Suporte em Câncer/Sociedade Internacional de Oncologia Oral (MASCC/ISOO) para o tratamento dessa condição. A literatura disponível revelou benefícios na prevenção da MO e da dor associada em determinados grupos populacionais acometidos por câncer. O alívio da dor esteve associado à diminuição progressiva da severidade da MO ao longo do tempo. A intervenção terapêutica pode ser vista como uma abordagem eficaz, especialmente em pacientes pediátricos que podem apresentar dificuldades na adesão a outras formas de tratamento, como os bochechos. Contudo, observaram variações nos parâmetros fornecidos pelos diferentes ensaios clínicos randomizados (ECR). Assim, é fundamental desenvolver ECR mais elaborados, englobando populações de pacientes pediátricos e indivíduos submetidos à QT, a fim de elucidar o potencial promissor do uso da FBM na abordagem da MO em pacientes oncológicos.

Já o efeito analgésico resulta das modificações ocorridas nos nervos periféricos, sobretudo na condução e excitação elétrica dos neurônios, os quais, ao hiperpolarizarem a membrana celular, impedem a propagação do impulso nervoso e o fluxo através dos axônios; além disso, há uma elevação na produção de agentes analgésicos endógenos, como as endorfinas, bem como uma diminuição na liberação de prostaglandinas (DA SILVA et al., 2020).

Uma opção que vem sendo sugerida é o uso diário do LBI quando os pacientes serão submetidos ao tratamento antineoplásico, podendo, assim, reduzir a intensidade, duração da dor ou, então, quando as lesões ainda não estão presentes. A MASCC e a ISOO recomendam o uso do LBI (comprimento de onda até 650 nm, potência de 40 mW e uma energia tecidual de 2 J/cm²) em pacientes adultos, após ou durante tratamento com QT, em altas doses, com ou sem radiação total (BRUGNERA JUNIOR; ZEINOUN; NAMMOUR, 2021).

A intervenção do laser nas células ocorre predominantemente nas mitocôndrias, resultando na elevação da produção de ATP, uma fonte essencial de energia. Esse aumento energiza as atividades celulares, promovendo o crescimento de macrófagos, aumentando a quantidade de queratinócitos, estimulando a produção de fibroblastos, favorecendo a organização do colágeno e estimulando a angiogênese. Esses processos facilitam a regeneração dos tecidos e contribuem para o alívio da dor (NEVES et al., 2021).

Oliveira et al. (2021) avaliaram a eficácia do LBI de GaAsAl na diminuição da dor e na recuperação da mobilidade mandibular no contexto do pós-operatório de terceiros molares inferiores. O procedimento terapêutico adotado envolveu a aplicação do laser de GaAsAl com uma densidade de energia de 4 J/cm², comprimento de onda de 808 nm, por períodos variáveis entre 30 a 40 segundos, tanto na região intra quanto na extraoral, sendo as sessões realizadas respectivamente às 24 e 48 horas após o procedimento cirúrgico. Observaram que o protocolo demonstrou eficiência na diminuição da dor pós-operatória em pacientes submetidos à extração cirúrgica dos terceiros molares inferiores, além de ter levado os autores a considerarem sua aplicação como um método facilitador na recuperação da amplitude de abertura bucal nos pacientes.

2.2.5.3.1 Fotobiomodulação (FBM) na Odontologia

De acordo com Rodriguez Salazar et al. (2023), a Odontologia moderna tem experimentado avanços consideráveis, estimulada pela integração de tecnologias inovadoras que expandem as opções terapêuticas e elevam a qualidade do cuidado oferecido. E, segundo Firoozi et al. (2024), entre essas inovações, sobressai-se a FBM, também denominada LBI, que envolve a utilização de luz com comprimentos de

onda específicos, principalmente nas faixas do vermelho e infravermelho, visando estimular respostas biológicas favoráveis nos tecidos, sem gerar efeitos térmicos nocivos.

Como resultado, verifica-se uma modulação do fenômeno inflamatório, a indução da reparação dos tecidos, analgesia e a otimização do metabolismo celular. Esses efeitos posicionam a FBM como uma ferramenta terapêutica potencialmente eficaz, com grande possibilidade de aplicação clínica, desde que sejam adotados parâmetros apropriados referentes à dosagem, duração e periodicidade das sessões (KUFFLER, 2016; LIPKO, 2022).

Na prática odontológica, a FBM tem sido utilizada com êxito em diversas especialidades: Implantodontia, Periodontia, Endodontia, Ortodontia, Odontopediatria, Estomatologia e na abordagem das Disfunções Temporomandibulares (DTM) (FEKRAZAD; ARANY, 2019; FORNAINI et al., 2019).

Dentre suas aplicações clínicas, destacam-se o alívio da dor pós-operatória, a promoção da cicatrização dos tecidos, o controle de inflamações de caráter crônico, potencialização da osseointegração de implantes e prevenção da MO em pacientes submetidos à terapia antineoplásica. A abrangência da técnica possibilita seu emprego tanto em procedimentos cirúrgicos quanto em intervenções conservadoras, consolidando sua função como uma terapia auxiliar na prática clínica (KALHORI et al., 2019; VAHDATINIA et al., 2019).

Uma das áreas de maior respaldo clínico da FBM na Estomatologia refere-se à sua aplicação no manejo da MO provocada por QT ou RT, condição frequentemente observada em pacientes oncológicos. Pesquisas de Merigo et al. (2019) e Zadik et al. (2019) indicam que a implementação de FBM em estágios iniciais pode diminuir de forma relevante o período de cicatrização das lesões, além de reduzir a intensidade da dor e impedir a evolução do quadro clínico. Tal abordagem favorece a preservação das funções alimentares e da fala, bem como melhora a qualidade de vida dos pacientes, possibilitando ainda a continuidade do tratamento oncológico sem necessidade de interrupções.

Apesar dos benefícios já documentados, persistem lacunas relacionadas à padronização dos protocolos terapêuticos, à capacitação profissional e à incorporação efetiva da FBM nos serviços de saúde bucal, sobretudo no âmbito do sistema público. Nesse contexto, torna-se imprescindível aprofundar o conhecimento acerca dos

fundamentos fisiológicos, das evidências científicas disponíveis, das indicações clínicas consolidadas e das perspectivas futuras dessa tecnologia. Tal abordagem é essencial para promover uma prática odontológica mais resolutiva, humanizada e baseada em evidências (CORRÊA et al., 2025).

2.3 MODELO ANIMAL EXPERIMENTAL PARA MO

Para Shimamura et al. (2018), a investigação em modelos experimentais animais destinados ao desenvolvimento de novos medicamentos para a prevenção da MO é imprescindível e de grande relevância, uma vez que atualmente não existem tratamentos ou protocolos eficazes para o enfrentamento dessa condição.

Vieira, Nagato, Campos (2018) relataram a utilização do rato *Wistar* em estudos destinados à indução da MO quimioinduzida. Quando empregados nesse contexto, esses animais são capazes de reproduzir as mesmas manifestações clínicas observadas na condição, como áreas eritematosas, hiperemia e lesões ulcerativas, de variados tamanhos, que podem ou não estar cobertas por uma pseudomembrana fibrinopurulenta de coloração amarelada ou esbranquiçada. Além disso, os ratos *Wistar* apresentam vantagens no manejo devido ao seu porte corporal e pela ausência de bolsa retrofaríngea, característica presente no *hamster*. Sua aquisição também se revela de baixo custo.

Campos et al. (2015) em suas pesquisas relacionadas à MO induzida pelo 5-FU em ratos da linhagem *Wistar*, verificaram que esses animais exibem características histopatológicas na cavidade oral que se assemelham às observadas em humanos, permitindo assim a replicação de estudos acerca da MO induzida. Nos experimentos realizados, a MO foi provocada pela administração de 5-FU em duas doses distintas, sendo a primeira de 100 mg/kg/peso e a segunda de 60 mg/kg/peso.

Vieira et al. (2021), Da Cruz Campos et al (2021) e Vieira, Campos, Chaves (2025) comprovaram que o uso do rato *Wistar* apresenta elevada eficácia nos estudos de MO, sobretudo em situações nas quais não se faz necessária a administração de anestésicos para a realização da escarificação das mucosas jugais, promovendo, assim, uma maior sobrevida dos animais.

2.4 LEUCOMETRIA

A contagem de leucócitos realizada antes, durante e após a terapia antineoplásica reveste-se de significativa relevância, uma vez que alterações nos parâmetros bioquímicos podem levar à manifestação de leucopenia (redução no número de leucócitos) ou leucocitose (elevação dos leucócitos). A análise do hemograma é fundamental na avaliação clínica do paciente, pois fornece informações sobre o padrão imunológico que, se alterado, pode ocasionar prejuízos ao sistema imunológico, incluindo o desenvolvimento agravado de caquexia (VIEIRA et al., 2021).

Quando os valores de referência estão abaixo dos limites considerados normais durante a administração do tratamento antineoplásico, como no caso da leucopenia, é imprescindível que o paciente suspenda temporariamente a terapia oncológica. Nesse contexto, torna-se fundamental realizar um acompanhamento constante, uma vez que essa intervenção está diretamente vinculada à expectativa de vida do paciente (CAMPOS et al., 2015).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o efeito da aplicabilidade tópica da FBM extraoral, por meio da emissão da luz infravermelha, antes e durante a indução da MO quimioinduzida por 5-FU em ratos *Wistar*, com ausência de sedação e sob contenção física dos animais.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar, após a indução da MO, o efeito da FBM extraoral sobre a caquexia utilizando a MC dos animais baseada no consumo diário de ração;
- Avaliar, após a indução da MO, o efeito da FBM extraoral sobre o leucograma;
- Avaliar, histologicamente os efeitos da FBM extraoral após a indução da MO;
- Avaliar, as características das mucosas jugais, os parâmetros teciduais da mucosa oral antes, durante a após aplicação da FBM extraoral;
- Observar o impacto da ausência de sedação dos animais.

4 METODOLOGIA

4.1 ASPECTOS ÉTICOS

Tendo em vista a natureza investigativa envolvendo a utilização de animais e em consonância com a Lei nº. 11.794/2008 e com o Decreto nº. 6.899/2009 bem como as normas editadas pelo Conselho de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), o projeto experimental deste estudo foi submetido à Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), sendo o mesmo foi aprovado sob parecer nº. 043/2023, em 07 de maio de 2024 (Anexo A).

4.2 ESTUDO PILOTO

Para o desenvolvimento desta tese foi produzido um estudo “Mucosite oral quimioinduzida em ratos *Wistar* utilizando a FBM extraoral: estudo piloto” publicado na Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento (ISSN: 2448-0959)

4.3 DESENHO E LOCAL DO ESTUDO

Trata-se de um estudo de experimentação animal. As diretrizes experimentais, os procedimentos laboratoriais, a manipulação dos animais, assim como a organização e a coleta de amostras de materiais orgânicos, foi conduzida no Centro de Bioterismo Regional – antigo Centro de Biologia da Reprodução (CBR/UFJF). Os cortes histológicos e montagem das lâminas foram realizados no Departamento de Morfologia do Instituto de Ciências Biológicas (ICB/UFJF).

4.4 TAMANHO DA AMOSTRA

A amostra foi constituída por cinquenta *Rattus norvegicus* - *Wistar*, machos, com seis a oito semanas de vida e peso corporal entre 250 e 300 g. Os mesmos foram obtidos e alojados no biotério do CBR/UFJF. O biotério é provido de iluminação mista – luz natural e lâmpadas fluorescentes – sendo estas acionadas automaticamente para serem ligadas às 6 horas e desligadas às 18 horas.

4.4.1 Animais de experimentação

Os animais foram mantidos em estantes climatizadas, cinco ratos alojados por gaiola, equipadas com camas de maravalha esterilizadas, mamadeiras para água e cocho para ração do tipo peletizada. A dieta dos animais consistiu de água e ração disponíveis de forma *ad libitum*. Para o experimento os animais foram distribuídos em três grupos distintos.

Para a aprovação deste projeto de pesquisa pela CEUA, houve a necessidade de um número de animais em cada grupo com relevância estatística. Assim sendo, foi sugerido um número de 50 animais. Seguindo uma sugestão da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA), o grupo controle - G1 – deveria ser menor com um número reduzido de animais uma vez que receberia tratamento placebo para a mucosite oral. Atendendo a esta sugestão e após nova submissão, o projeto foi aprovado sob o protocolo n. 043/2023. Todas estas informações corroboram com pesquisas similares, como a de Campos et al. (2021); Vieira et al. (2021); Vieira, Chaves e Campos (2025) e Vieira, Campos e Chaves (2025) (Quadro 4).

Quadro 4 – Distribuição dos grupos de estudo

Grupo	N	Protocolo FBM/indução da MO
G1 (controle)	10	Aplicação tópica do LBI desligado – placebo, em dois pontos, nas mucosas jugais - região das bochechas, previamente e durante a indução da MO, por um período de 20 dias;
G2	20	Aplicação tópica da FBM extraoral, em 2 pontos, nas mucosas jugais – região das bochechas, com luz infravermelha, previamente à indução da MO, por um período de 15 dias;
G3	20	Aplicação tópica da FBM extraoral, em 2 pontos, nas mucosas jugais – região das bochechas, com luz infravermelha, previamente e durante a indução da MO, por um período de 20 dias.

Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

4.4.2 Protocolo de administração da FBM

O protocolo de administração da FBM encontra-se identificado no Quadro 5.

Quadro 5 – Protocolo de administração da FBM

Equipamento	Laser Duo (MM Optics®, São Carlos-SP, Brasil)
Aplicação	Diária, na parte da manhã
Local de aplicação	2 pontos distintos da bochecha
Spot	3 mm por ponto
Tempo de aplicação	20 segundos
Dose	66 J/cm ²
Potência	100 Mw
Energia	2 J
Comprimento de onda	808 nm
Configuração específica – L2	Laser infravermelho

Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

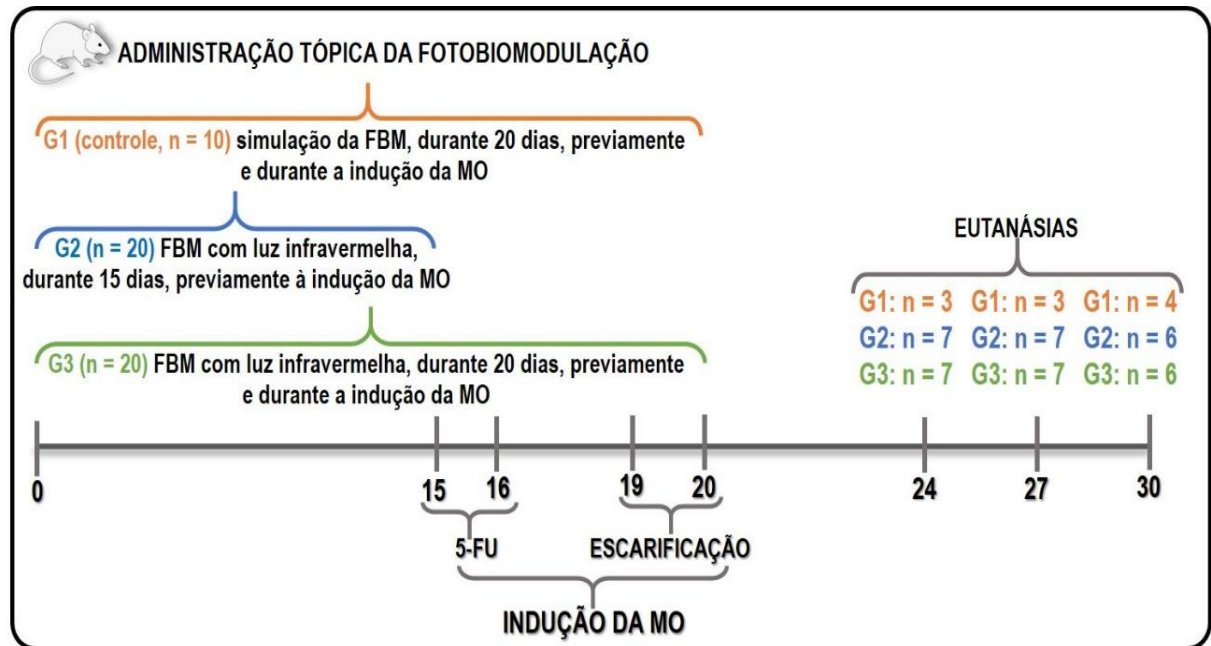
4.5 PROCEDIMENTOS

Todos os animais foram acompanhados clinicamente durante todo o delineamento experimental da pesquisa, levado em consideração massa corporal, padrões sistêmicos e consumo de alimento (Figura 2) (CAMPOS et al., 2015; DA CRUZ CAMPOS et al., 2021; MEDEIROS et al., 2011; SONIS et al., 1990; VIEIRA; CAMPOS; CHAVES, 2025).

Todos os procedimentos foram realizados pelo mesmo operador, sem uso de anestesia ou sedação (VIEIRA et al., 2021; VIEIRA; CAMPOS; CHAVES, 2025).

O delineamento experimental da pesquisa encontra-se ilustrado na Figura 2.

Figura 2 – Delineamento experimental da pesquisa

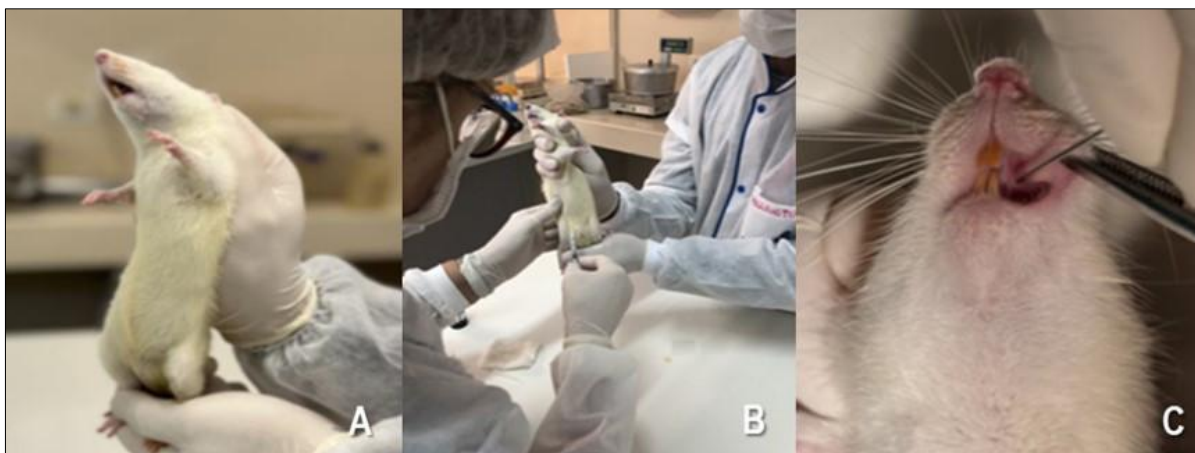


Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

4.5.1 Indução da MO e FBM

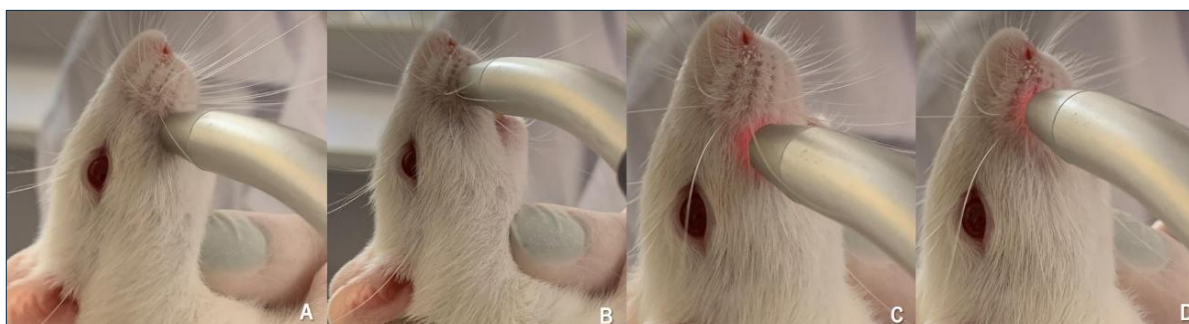
A indução da MO consistiu na contenção física do animal (Figura 3A), aplicação intraperitoneal do quimioterápico 5-FU (Eurofarma, São Paulo-SP, Brasil) (Figura 3B) e escarificação nas bochechas dos animais, com uma agulha esterilizada. O ato de realizar escarificação, tem por finalidade simular o contato dos dentes com a mucosa, sem causar lesões (Figura 3C). A FBM seguiu os parâmetros contidos no Quadro 4.

Figura 3 – Contenção física, aplicação do 5-FU e escarificação dos animais.



A) Demonstração da contenção física, sem a necessidade de sedação; **B)** Aplicação intraperitoneal do 5-FU; **C)** Demonstração da escarificação com uma agulha romba estéril.
Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

Figura 4 – Tratamento com FBM



A e B) Simulação da aplicação do laser desligado (placebo) nos animais do G1 (controle); **C e D)** Aplicação tópica da FBM (fotobiomodulação) com emissão de luz infravermelha nos animais do G2 e do G3.

Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

No 15º dia, após o tratamento prévio com FBM (Figura 4), todos os animais (G1 [simulação], G2 e G3) receberam a primeira dose do quimioterápico 5-FU (Figura 3B), na dosagem de 100mg/kg/peso e, no 16º dia, a segunda dose de 60mg/kg/peso (CAMPOS et al., 2015; DA CRUZ CAMPOS et al., 2021; MEDEIROS et al., 2011; SONIS et al., 1990; VIEIRA et al., 2021; VIEIRA; CAMPOS; CHAVES, 2025).

Nos 19º e vigésimo dia, todos os animais (G1, G2 e G3) foram contidos fisicamente (Figura 3A) por um primeiro operador e o segundo operador realizou as escarificações nas mucosas jugais, com a ponta de uma agulha estéril (Figura 3C), com a finalidade de mimetizar o contato dos dentes posteriores com as mucosas direita e esquerda (AZEVEDO et al., 2010; CAMPOS et al., 2015; DA CRUZ CAMPOS

et al., 2021; MEDEIROS et al., 2011; VIEIRA et al., 2021; VIEIRA; CAMPOS; CHAVES, 2025).

Nos 24^o, 27^o e trigésimo dia, os animais foram eutanasiados (Figura 2) com quetamina e xylazina, após exsanguinação e remoção cirúrgica das bochechas direita e esquerda para obtenção de material tecidual e realização de análises histológicas (AZEVEDO et al., 2010; CAMPOS et al., 2015; DA CRUZ CAMPOS et al., 2021; MEDEIROS et al., 2011; VIEIRA et al., 2021; VIEIRA; CAMPOS; CHAVES, 2025).

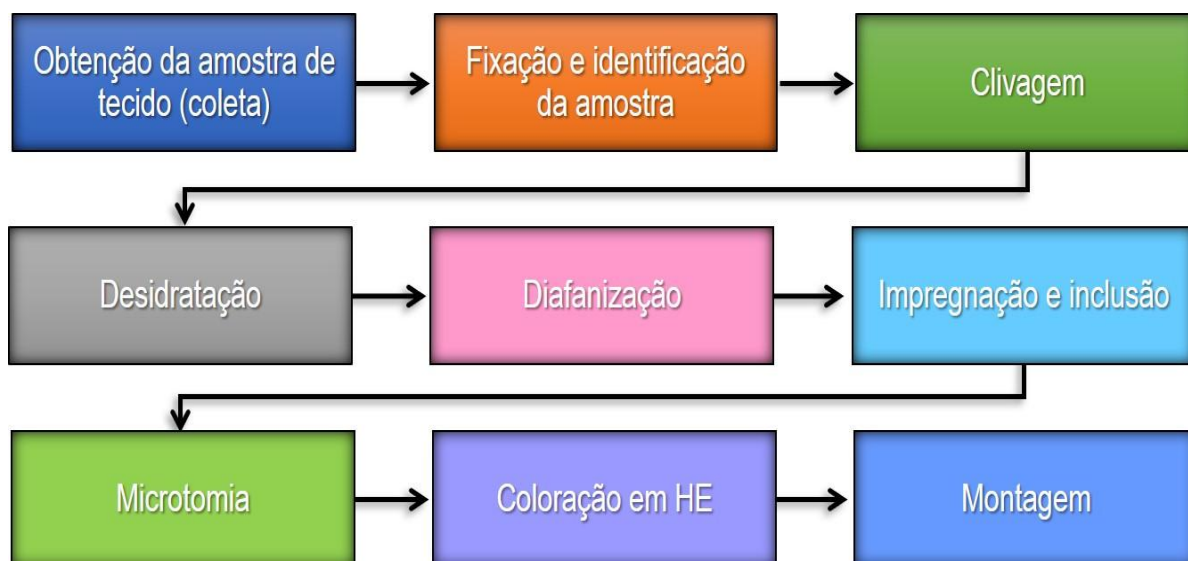
4.5.2 Leucometria

Para realização do leucograma, o sangue dos animais foi removido por exsanguinação cardíaca (aproximadamente 5 a 10 mL) nos 24^o, 27^o e trigésimo dias em que os animais foram eutanasiados. Após a coleta, o sangue foi transferido para tubos de 10 mL (Labor Import[®]) contendo o anticoagulante ácido etilenodiamino tetraacético (DA CRUZ CAMPOS et al., 2021; VIEIRA et al., 2021; VIEIRA; CAMPOS; CHAVES, 2025).

4.5.3 Avaliação histológica das mucosas

O processamento histológico foi realizado em etapas (Figura 5) para que as amostras de tecidos fossem preparadas com a finalidade de serem visualizadas por microscopia óptica (AARESTRUP, 2012).

Figura 5 – Etapas do processamento histológico



Fonte: Elaborada pelo autor (2025) (Adaptada do texto de Aarestrup, 2012).

O método utilizado para análise das lâminas foi através do microscópio Zeiss® (Hallbergmoos, Alemanha) onde são oferecidos aumentos de 50X, 100X e 400X. Todas as áreas das lâminas foram examinadas por dois observadores diferentes que foram previamente calibrados para esta verificação. As características histológicas foram avaliadas em todos os aumentos e a objetiva de 40 foi a selecionada para a captura das imagens por permitir melhor visualização das células e das lesões. A partir da seleção das regiões, três áreas em cada amostra foram selecionadas para a realização da captura digital através do sistema computadorizado Axion Cam ICc 5 (Zeiss®, Berlim, Alemanha), com uma câmera digital inserida ao microscópio óptico. As objetivas utilizadas nas objetivas foram de 5X, 10X e 40X e a ocular com aumento de 10X com aumentos de 50X, 100X e 400X.

4.6 PARÂMETROS PARA AVALIAÇÃO E OBTENÇÃO DOS DADOS

Foram utilizados os seguintes parâmetros: avaliação da análise clínica dos animais; consumo de ração – comparativo entre os grupos; caquexia: avaliação do peso corporal – comparativo entre os grupos; leucopenia: contagem total de leucócitos – comparativo entre os grupos; efeito da FBM, em diferentes períodos de tempo na

prevenção da MO – análises macroscópica e histológica das mucosas – comparações entre os grupos.

Os dados obtidos foram inseridos em um banco de dados criado no programa *Excel for Windows* versão 2016 e exportados para o *software* IDE RStudio (R *version* 4.3.2) para devida análise estatística.

4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados na linguagem R, utilizando o *software* IDE RStudio (R *version* 4.3.2), adotando-se um nível de significância de $p = 0,05$.

Inicialmente, foram realizadas análises descritivas e gráficas para caracterização dos dados. A normalidade das distribuições foi verificada para cada dia de coleta, considerando-se cada conjunto de observações de forma independente, por meio do teste de *Shapiro-Wilk* e a comparação entre o primeiro dia (D1) e o 15º dia (D15) de tratamento foi realizada com o teste *t* pareado, uma vez que ambos os conjuntos apresentaram distribuição normal conforme os resultados do teste de *Shapiro-Wilcox* quando o pressuposto de normalidade não foi atendido.

Para a comparação entre os grupos de tratamento (G1 - controle; G2; G3), foi utilizada Análise de Variância (ANOVA) de uma via, quando atendidos os pressupostos de normalidade (*Shapiro-Wilcox*) e homocedasticidade (teste de *Levene*). Quando um ou ambos os pressupostos foram violados, aplicou-se o teste não paramétrico de *Kruskal-Wallis*. O teste *post hoc* adotado foi o *Tukey HSD* para a ANOVA e o teste de *Dunn* com correção de *Holm* para o *Kruskal-Wallis*.

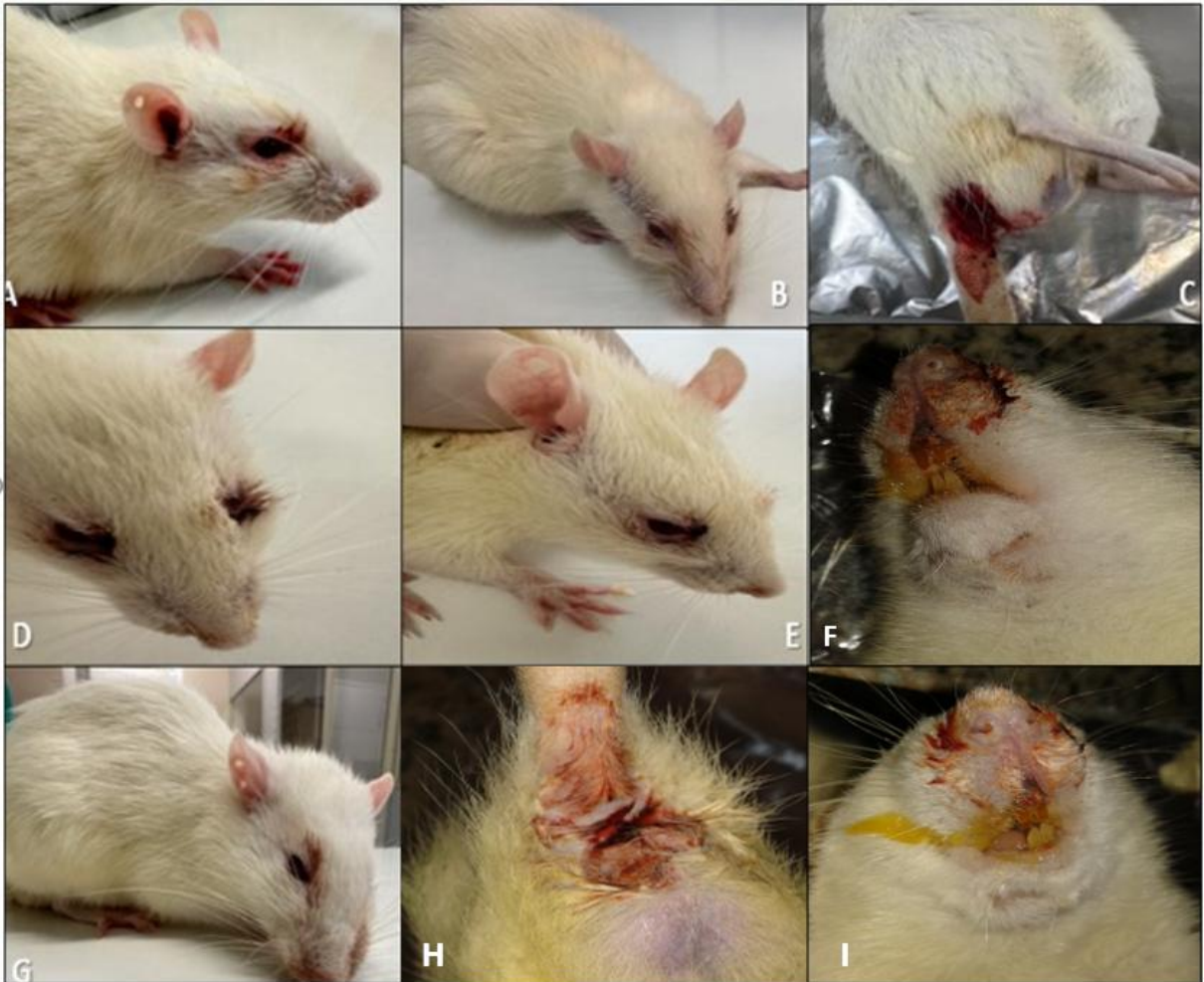
5 RESULTADOS

5.1 AVALIAÇÃO CLÍNICA

Todos os animais foram acompanhados durante todo o experimento. A partir do vigésimo dia, foi observado que os animais do G1 (controle) apresentaram efeitos colaterais exacerbados: diarreia, sangramento ocular e nasal, secreção na face, pelos ouriçados – sinal clínico característico de dor e caquexia. Os animais demonstraram pouca melhora clínica, levando a antecipação de algumas eutanásias, antes da data prevista deste grupo, devido a caquexia extrema (Figura 6).

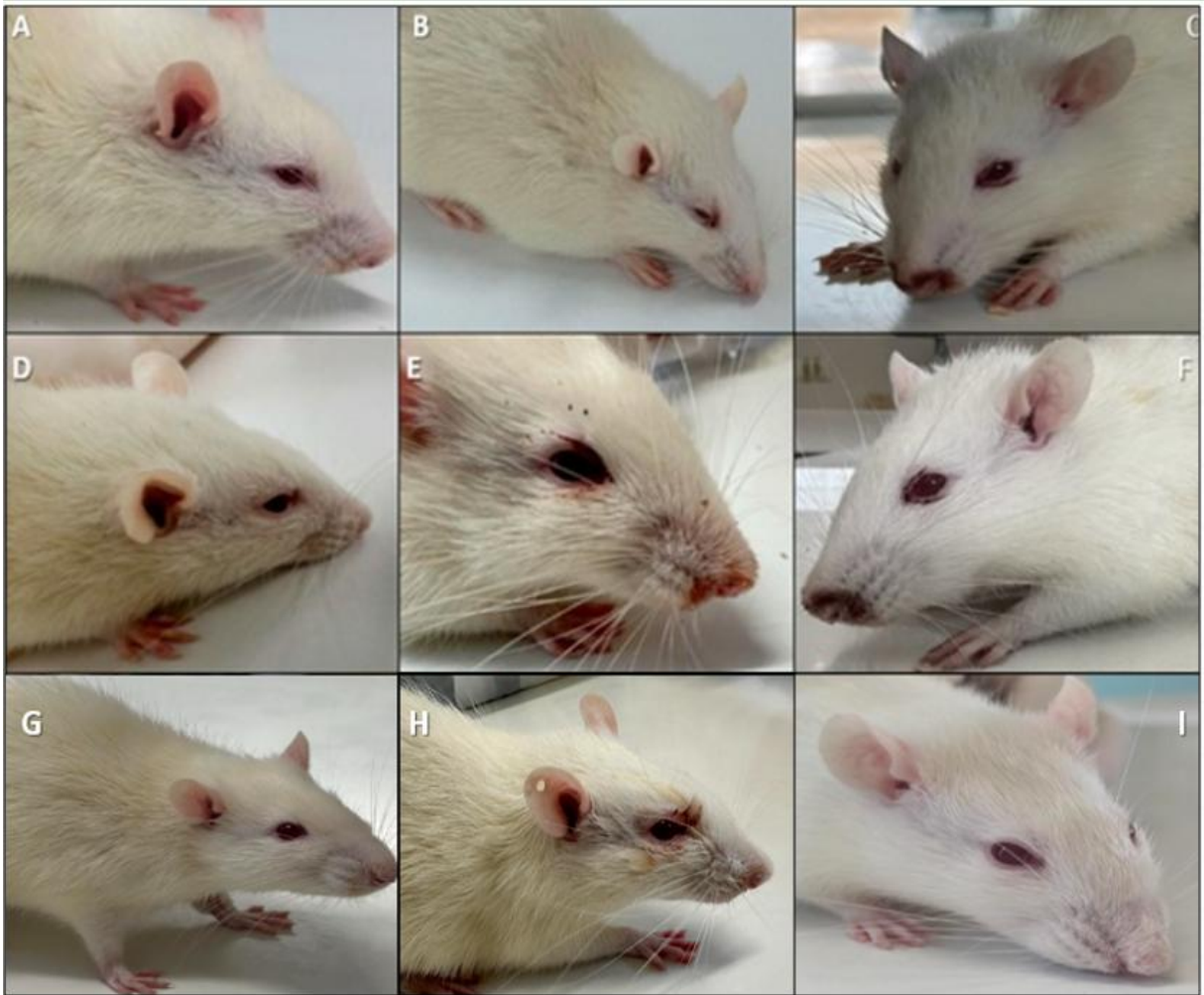
Os animais do G2 apresentaram sintomas moderados, com discreto sangramento ocular, nasal e ausência de sangramento anal (Figura 7), porém apresentaram um grau de caquexia mais brando. Já os animais do G3 não apresentaram os efeitos colaterais como os dos G1 e G2. Ao contrário, demonstraram rápida melhora clínica (Figura 8).

Figura 6 – Fotografias de alguns animais do G1 durante avaliação clínica



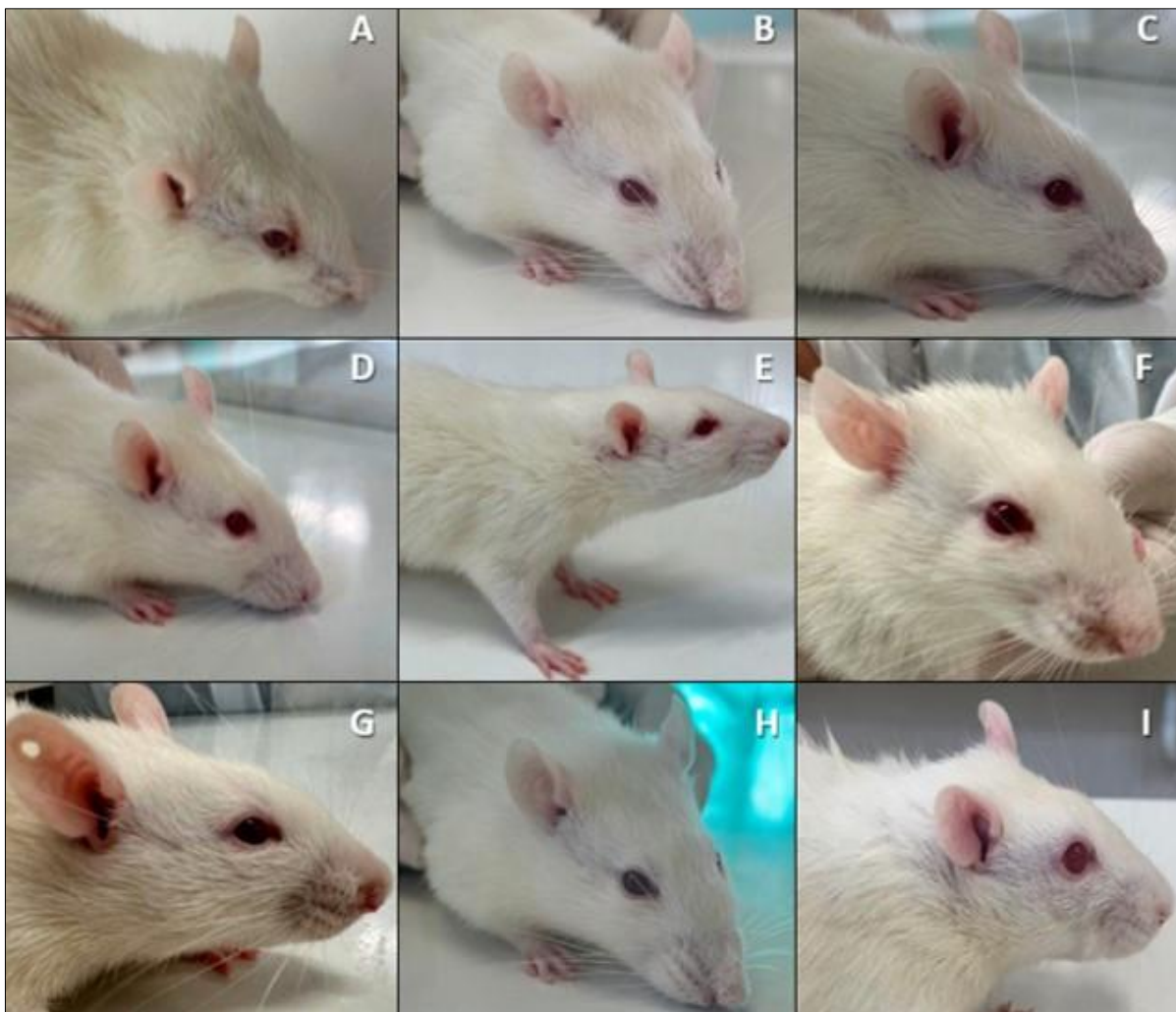
Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

Figura 7 – Fotografias de alguns animais do G2 durante avaliação clínica



Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

Figura 8 – Fotografias de alguns animais do G3 durante avaliação clínica



Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

5.2 ANÁLISE MACROSCÓPICA DA FBM EM DIFERENTES PERÍODOS DA APLICAÇÃO TÓPICA

Após as eutanásias, com a eversão das mucosas, no G1 (controle), pode-se verificar que todos os animais apresentaram lesões ulcerativas (MO) de tamanhos variados, algumas lesões recobertas por uma pseudomembrana fibrinopurulenta e outras com extensas áreas eritematosas, hiperemia e ausência de necrose (Figura 9).

No G2, verificou-se que apenas um animal apresentou uma leve ulceração, ainda não expondo o tecido conjuntivo; alguns animais com extensas áreas eritematosas, um com toda mucosa jugal eritematosa e com sangramento oral.

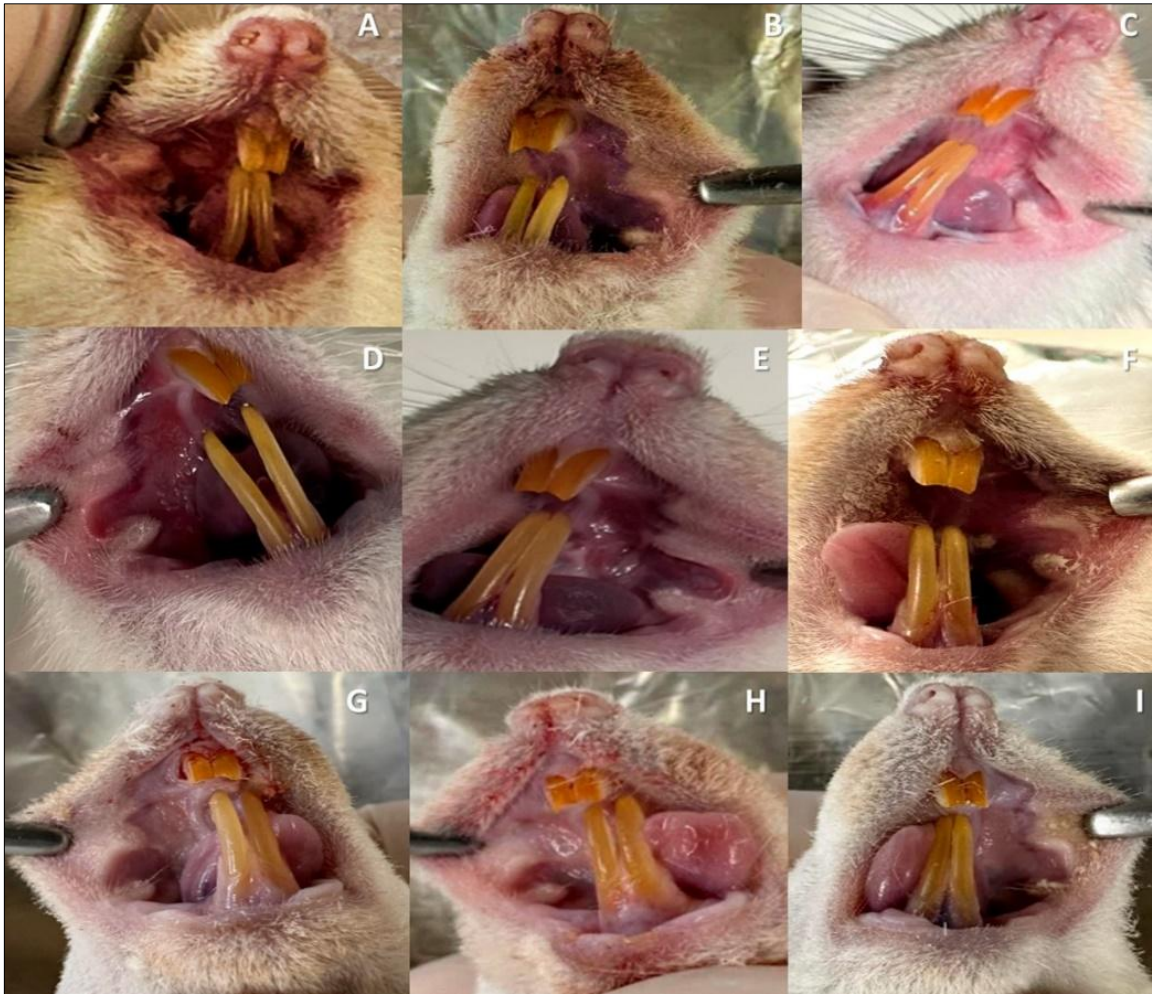
No G3, os animais não demonstraram lesões ulcerativas, áreas eritematosas, hiperemia ou áreas de necrose; as características da mucosa jugal apresentaram-se saudáveis e rosa pálido (Figura 11).

Figura 9 – Fotografias de alguns animais do G1 na análise macroscópica



Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

Figura 10 – Fotografias de alguns animais do G2 na análise macroscópica



Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

Figura 11 – Fotografias de alguns animais do G3 na análise macroscópica



Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

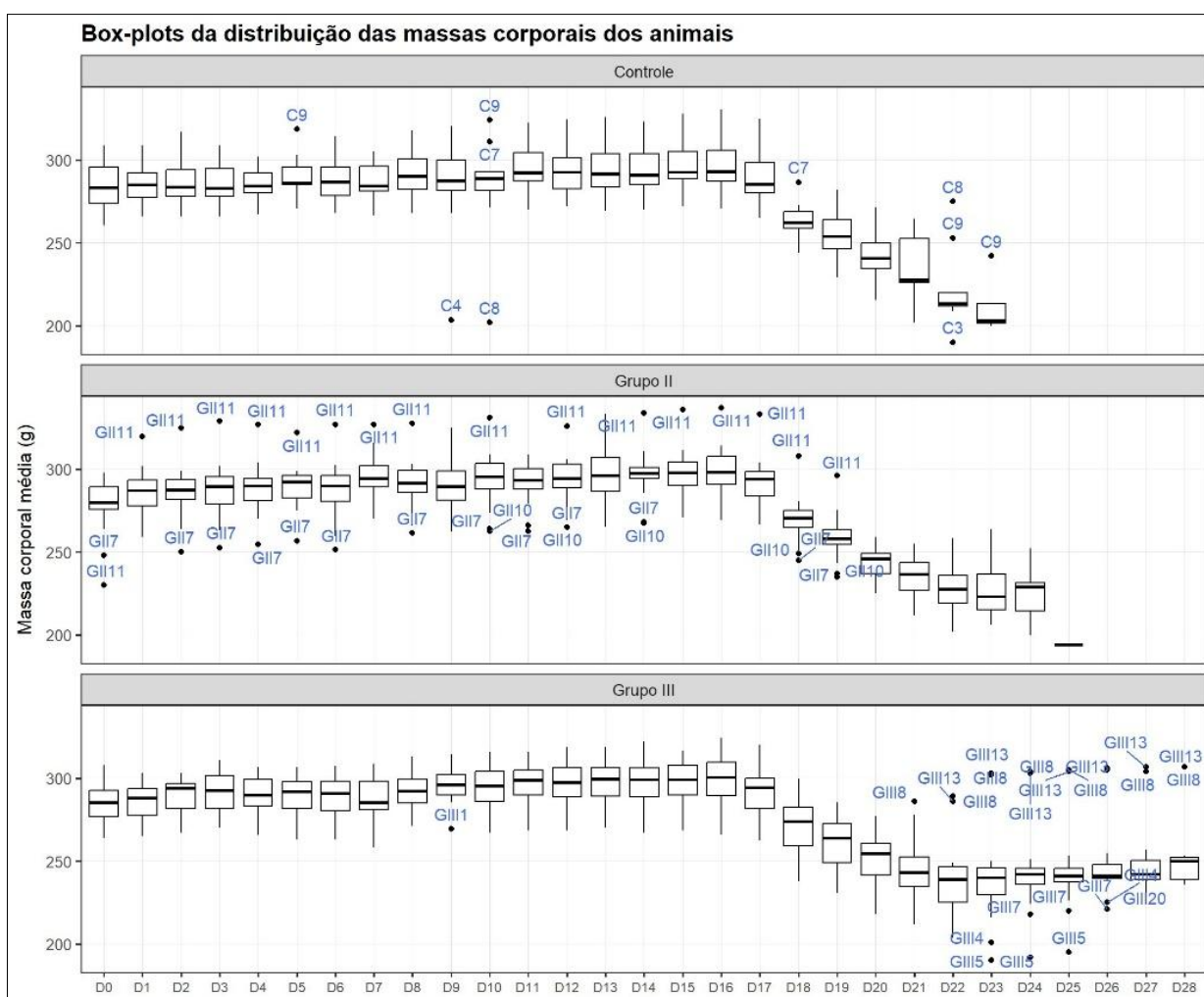
5.3 EFEITO DA MASSA CORPORAL (MC)

No G1 (controle), a MC manteve-se estável até aproximadamente o 14^o dia, seguida de uma queda abrupta e consistente a partir do 15^o dia, coincidindo com o momento da indução da MO, indicando perda generalizada de peso e menor variabilidade entre os indivíduos, possivelmente devido ao impacto fisiológico da condição sobre o consumo alimentar.

No G2, submetido à FBM preventiva até o 15^o dia, o padrão inicial foi semelhante ao do G1, com estabilidade até a indução da MO. Após esse ponto, ocorreu queda na MC.

Já o G3, que recebeu FBM contínua antes e após a indução da MO, apresentou o comportamento mais estável. Até o 16º dia, as medianas permaneceram praticamente constantes, e apenas após esse período observou-se leve redução, O menos acentuada que nos demais grupos. A variação entre quartis foi pequena, e a recuperação nos dias finais do experimento sugere que a continuidade do tratamento contribuiu para minimizar a perda de MC e favorecer a recuperação fisiológica dos animais. Esses resultados indicam que a FBM prolongada exerceu um efeito protetor mais consistente, atenuando as consequências sistêmicas da MO.

Gráfico 1 – Distribuição das MC nos três grupos



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

Considerando que o teste de normalidade de *Shapiro-Wilk* indicou que a diferença entre os pares não seguiu uma distribuição normal ($5,67 \times 10^{-10} < 0,05$), foi aplicado o teste de *Wilcoxon* pareado para comparar as MC nos dias “0” e “15”,

indicando diferenças significativas ($p < 0,05$) entre as MC iniciais e as do 15º dia (Tabela 1). Assim, a MC média aumentou para todos os grupos sendo possível dizer que o ganho de peso até o 15º dia não dependeu da FBM, consistindo em um fenômeno associado à variação individual dos animais em cada grupo e um efeito inerente do experimento.

Tabela 1 – Comparação das médias de MC (g) nos dias “0” e “15” nos três grupos

Grupo	Média dia “0”	Média dia “15”	Dif. Média	p-valor
G1	284,95	296,85	11,90	0,009
G2	278,60	297,50	18,90	0,000
G3	285,43	297,90	12,43	0,000

Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

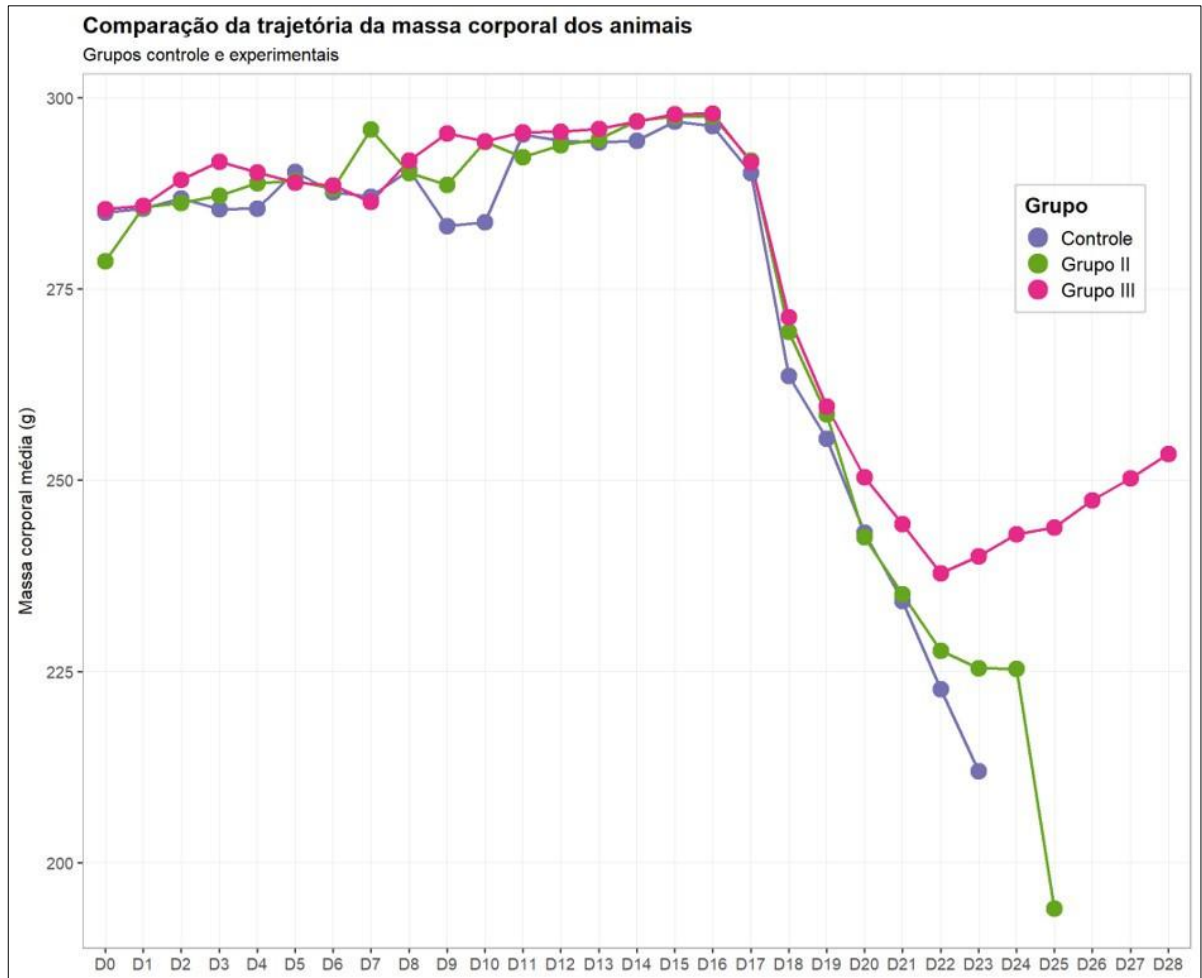
Ao verificar se havia diferenças significativas entre os três grupos após a indução da MO, notou-se que os animais do G1 (controle) apresentaram uma redução progressiva e contínua da MC até o final do experimento, sugerindo que a MO causou prejuízo persistente ao estado nutricional.

Os animais G2, também apresentaram queda expressiva de peso após o 15º dia, com tendência de estabilização próxima à observada no G1 (controle), indicando que o tratamento profilático isolado não foi suficiente para conter os efeitos da MO após sua instalação.

Em contraste, os animais do G3 apresentaram uma perda inicial de MC após o 15º dia, seguido de uma recuperação gradual a partir do 22º dia, alcançando valores mais elevados que os animais dos demais grupos ao final do estudo (Gráfico 2). Esse comportamento sugere um possível efeito terapêutico da FBM infravermelha na atenuação da MO e na melhora do estado geral dos animais.

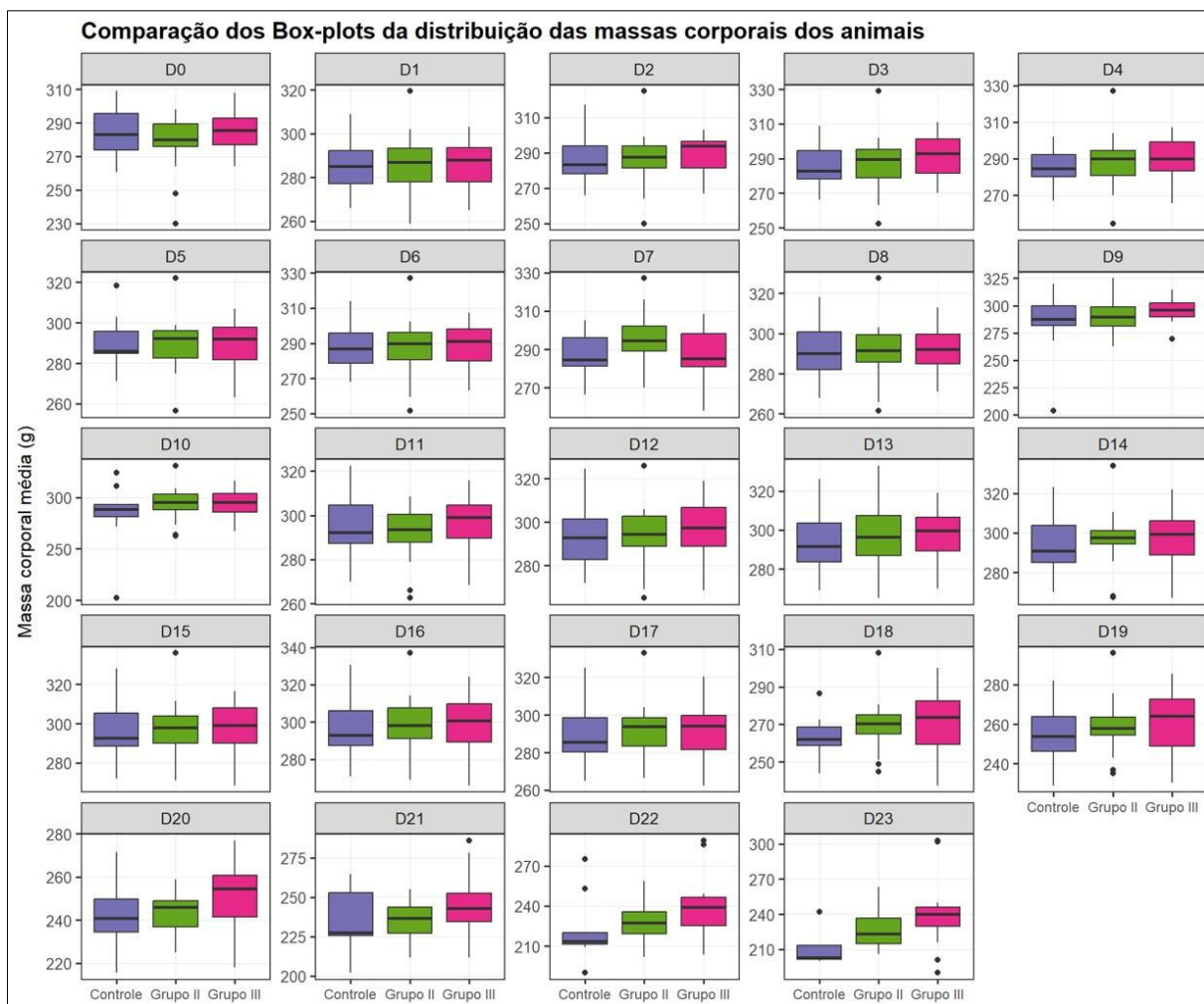
Ao comparar as médias, verificou-se que apenas no 23º dia houve diferença estatisticamente significativa entre os três grupos ($p = 0,035$), indicando que a individualidade dos animais exerceu papel relevante nos resultados. Também existiu diferença significativa entre o G1 (controle) e o G3 ($p = 0,026$), mas não entre o G3 e o G2 ($p = 0,061$) ou entre o G2 e G1 (controle) ($p = 0,061$). O Gráfico 3 demonstra distribuição das MC dos animais durante todo o experimento.

Gráfico 2 – Comparação da trajetória das MC durante o experimento



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

Gráfico 3 – Comparação da distribuição das MC durante o experimento



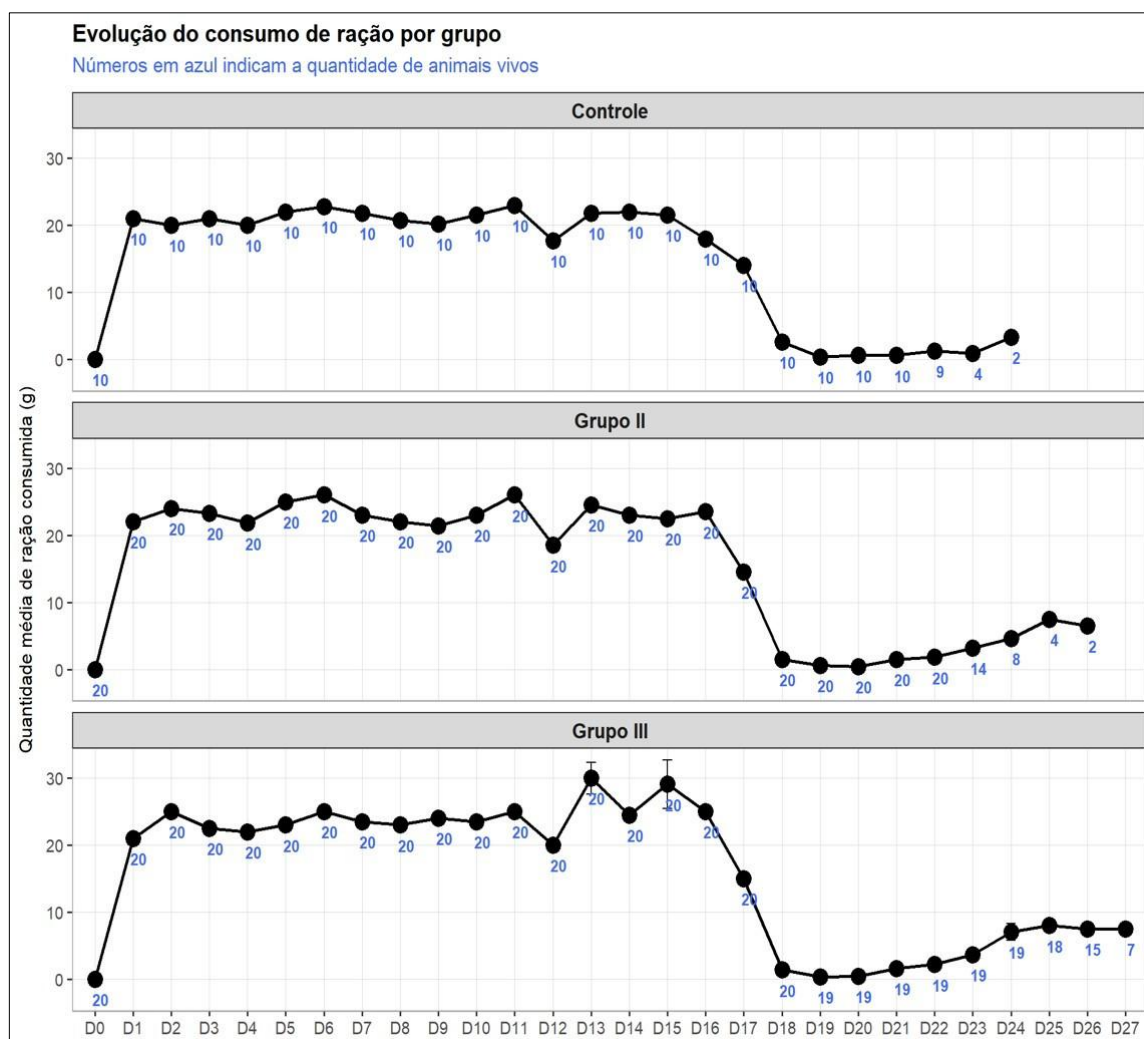
Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

5.4 EFEITO NO CONSUMO DE RAÇÃO

No decorrer do experimento, além do acompanhamento da evolução da MC de cada animal, também houve acompanhamento do consumo de ração por cada animal. Nessa variável o que chamou a atenção é que dentro do mesmo dia não existiu variabilidade para o G1 (controle), de forma que todos os animais comeram exatamente a mesma quantidade de ração por dia em todos os dias.

Pouca variabilidade foi notada também para os demais grupos, com exceção do G3 que nos 13^o e 15^o dias mostrou uma variabilidade maior que a usual. O Gráfico 4 mostra o acompanhamento da evolução do consumo médio de ração ao longo dos dias.

Gráfico 4 – Evolução do consumo médio de ração por grupo



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

Análogo ao que foi feito com a MC, para verificar se o uso da FBM apresentou ou não efeitos na quantidade de ração consumida pelos animais, também se comparou a quantidade do primeiro dia com o 15º dia antes da indução da MO (Tabela 2).

Tabela 2 – Comparação do consumo de ração (g) nos dias “0” e “15” nos grupos

Grupo	Média dia “0”	Média dia “15”	Dif. Média	p-valor
G1	21	21,50	0,50	0,001
G2	22	22,50	0,50	0,000
G3	21	29,08	8,08	0,000

Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

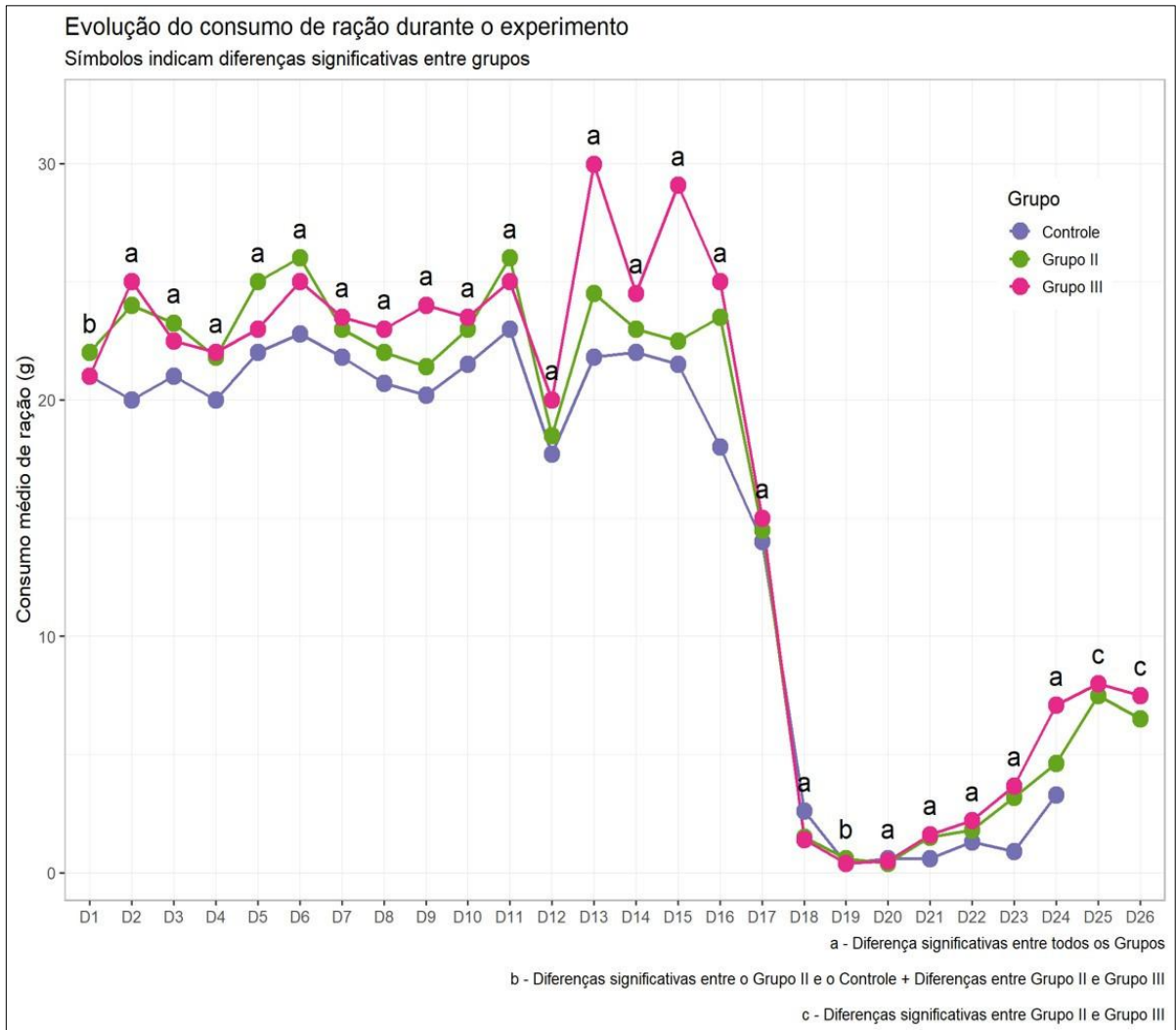
Verificou-se que existiu diferença significativa entre a quantidade de alimento ingerido no primeiro dia e no 15º dia para todos os grupos. Além disso, o G3 apresentou maior aumento que os demais grupos. Assim, pode-se afirmar que o consumo de ração para cada grupo foi diferenciado entre os grupos em todos os dias.

Com base no Gráfico 5, pode-se afirmar que os três grupos diferiram entre si na maior parte do experimento. No primeiro e 19º dia, o G2 diferiu tanto do G1 (controle) quanto do G3, mas não houve diferenças significativas entre o G3 e o G1 (controle).

Nos 25º e 26º dias houve diferença somente entre G3 e G2, tendo em vista que nesse momento todos os animais do G1 (controle) foram eutanasiados.

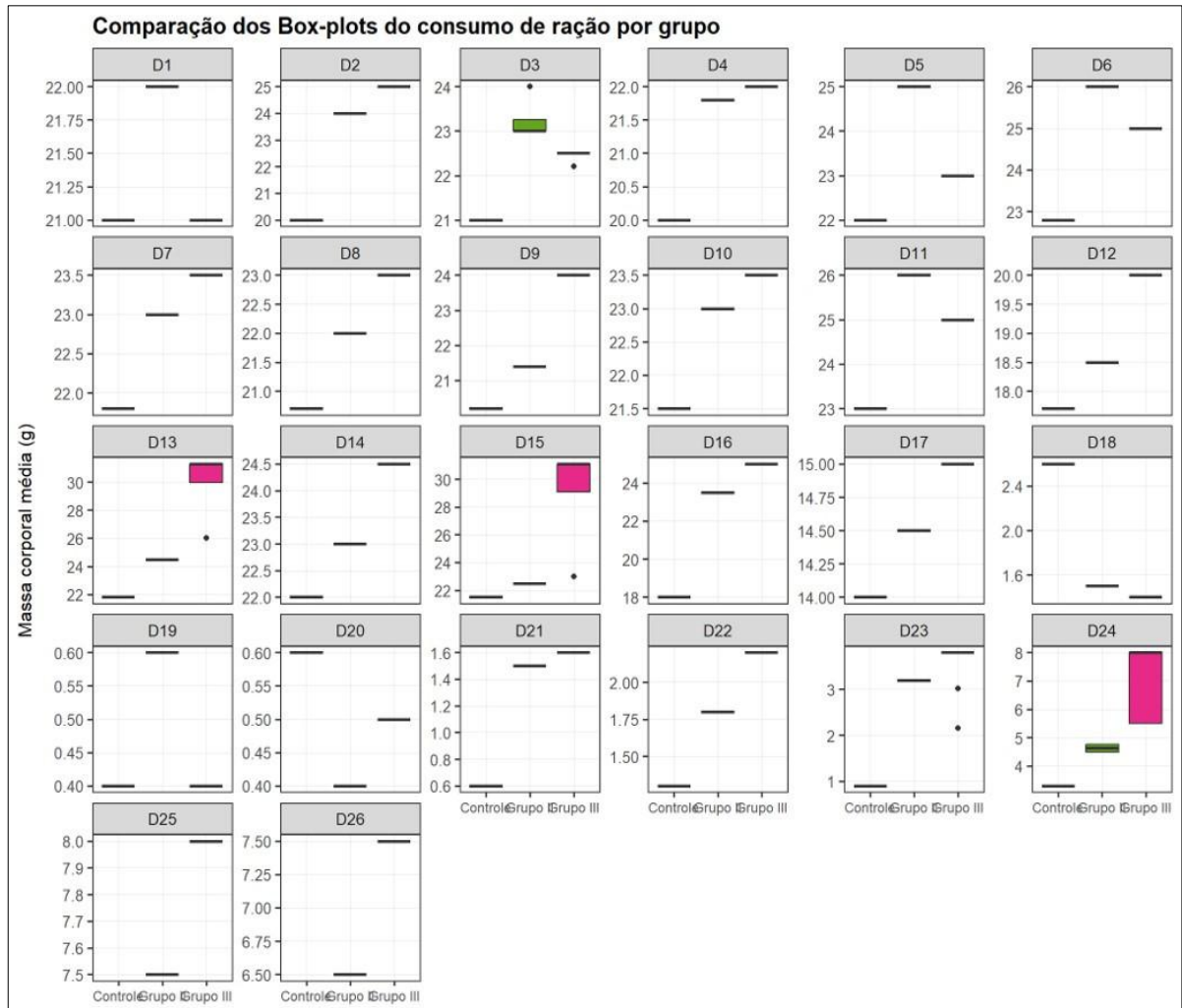
A partir do 26º dia, só existiu animais pertencentes ao G3. O Gráfico 6 demonstra a comparação do consumo de ração por grupo ao longo do experimento.

Gráfico 5 – Evolução do consumo médio de ração durante o experimento



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

Gráfico 6 – Comparação do consumo de ração por grupo durante o experimento



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

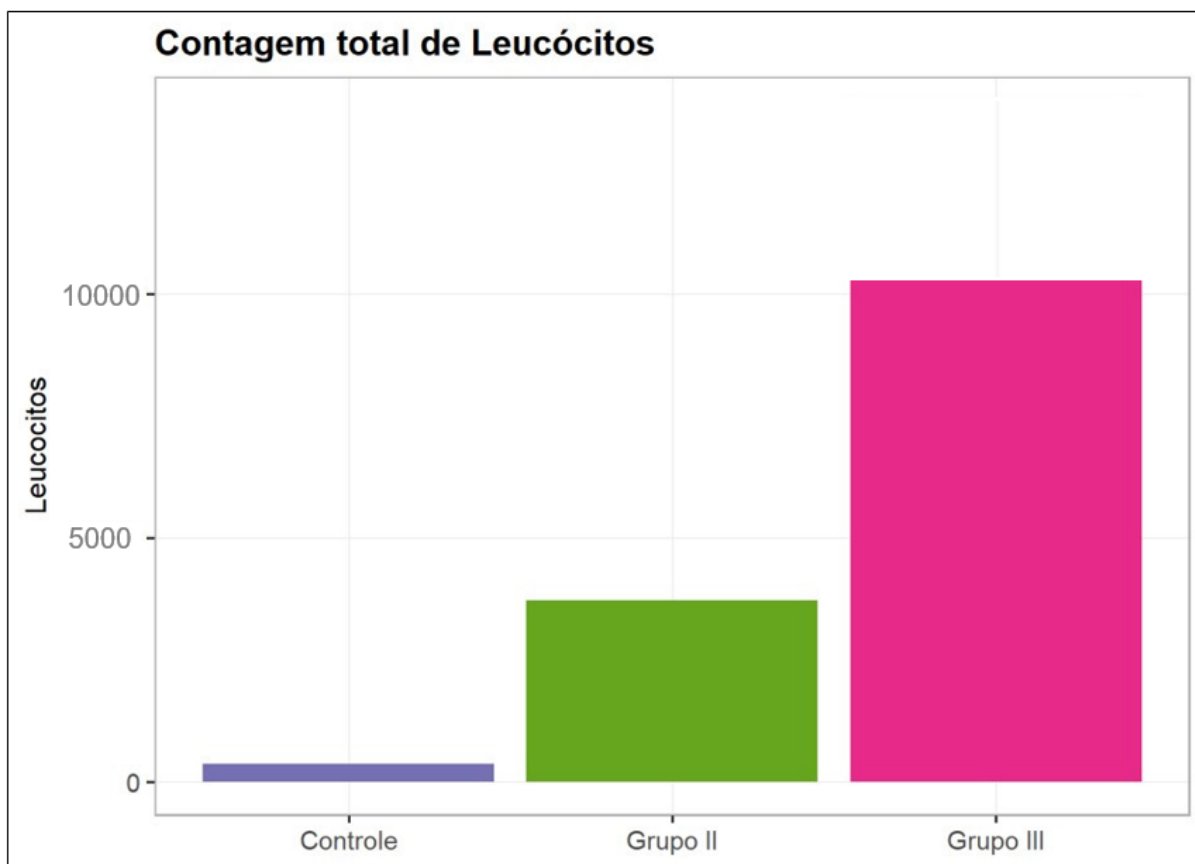
5.5 LEUCOGRAMA

O rato *Wistar*, pertencente à colônia do CBR/UFJF, laboratorialmente, apresenta uma contagem 4.000 a 10.000 leucócitos/mm³.

O Gráfico 7 ilustra a contagem total de leucócitos observada nos três grupos, evidenciando um aumento expressivo e progressivo conforme a aplicação da FBM.

No G3, notou-se uma diferença acentuada entre os grupos, com valores totais de leucócitos que cresceram gradualmente até atingir seu pico. Essa tendência indica que a terapia fotobiomoduladora exerceu influência positiva sobre a resposta inflamatória ou imunológica, sugerindo um possível efeito modulador sobre o processo fisiopatológico avaliado.

Gráfico 7 – Contagem total de leucócitos observada nos três grupos



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

A contagem média de leucócitos observada nos diferentes grupos evidenciou um aumento progressivo nos valores médios, conforme as condições experimentais aplicadas.

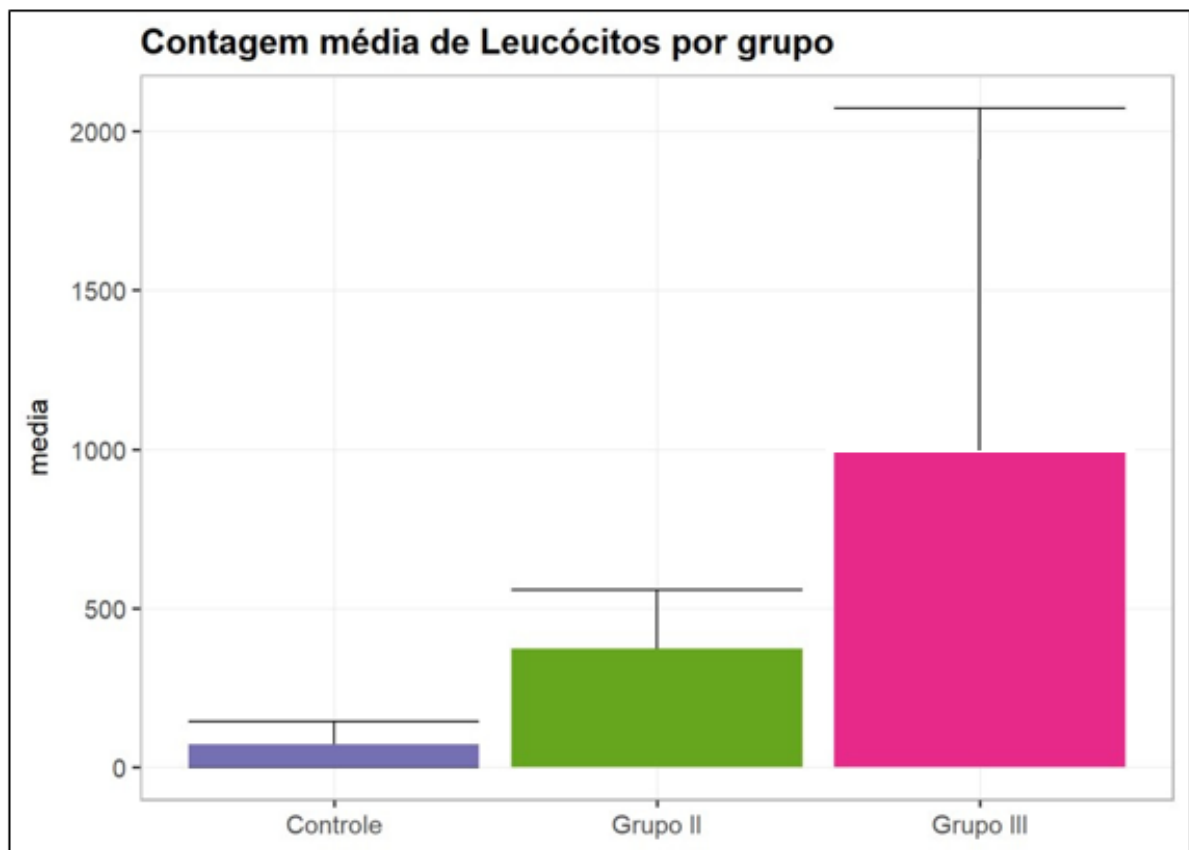
Observou-se que o G3 apresentou a maior média de leucócitos, com ampla diferença em relação aos demais grupos, indicando uma resposta celular mais intensa (Gráfico 8). Esse padrão sugere que o tratamento empregado pode ter potencializado a atividade imunológica, refletindo em maior produção ou mobilização de leucócitos, enquanto os demais grupos apresentaram respostas mais moderadas.

O Gráfico 8 evidencia de forma clara o comportamento distinto da contagem de leucócitos entre os grupos. Observou-se um aumento gradual e consistente das medianas, acompanhado por maior dispersão no G3, o que indica uma resposta mais intensa e heterogênea.

O G1 (controle) apresentou valores baixos e concentrados, refletindo estabilidade e ausência de estímulo, sendo considerados leucopênicos, enquanto o

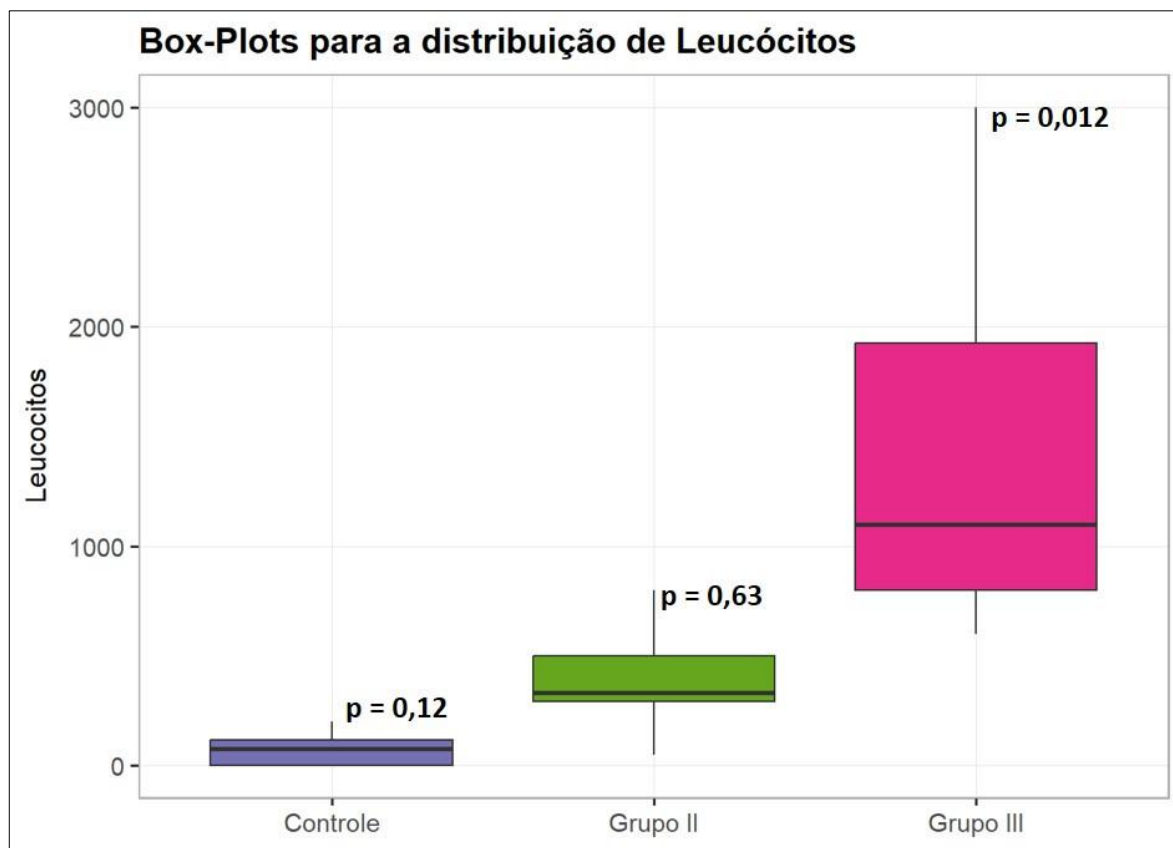
G2 mostrou elevação moderada, sugerindo um efeito parcial do tratamento. No G3, a mediana e a amplitude interquartil se elevaram substancialmente, confirmando a tendência observada nas análises anteriores. Esses resultados, em conjunto com os testes estatísticos, reforçam que o tratamento exerceu influência significativa sobre a resposta leucocitária, promovendo um aumento dependente da intensidade ou duração da intervenção (Gráfico 9).

Gráfico 8 – Contagem média de leucócitos observada nos três grupos



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

Gráfico 9 – Distribuição dos valores dos leucócitos observada nos três grupos



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

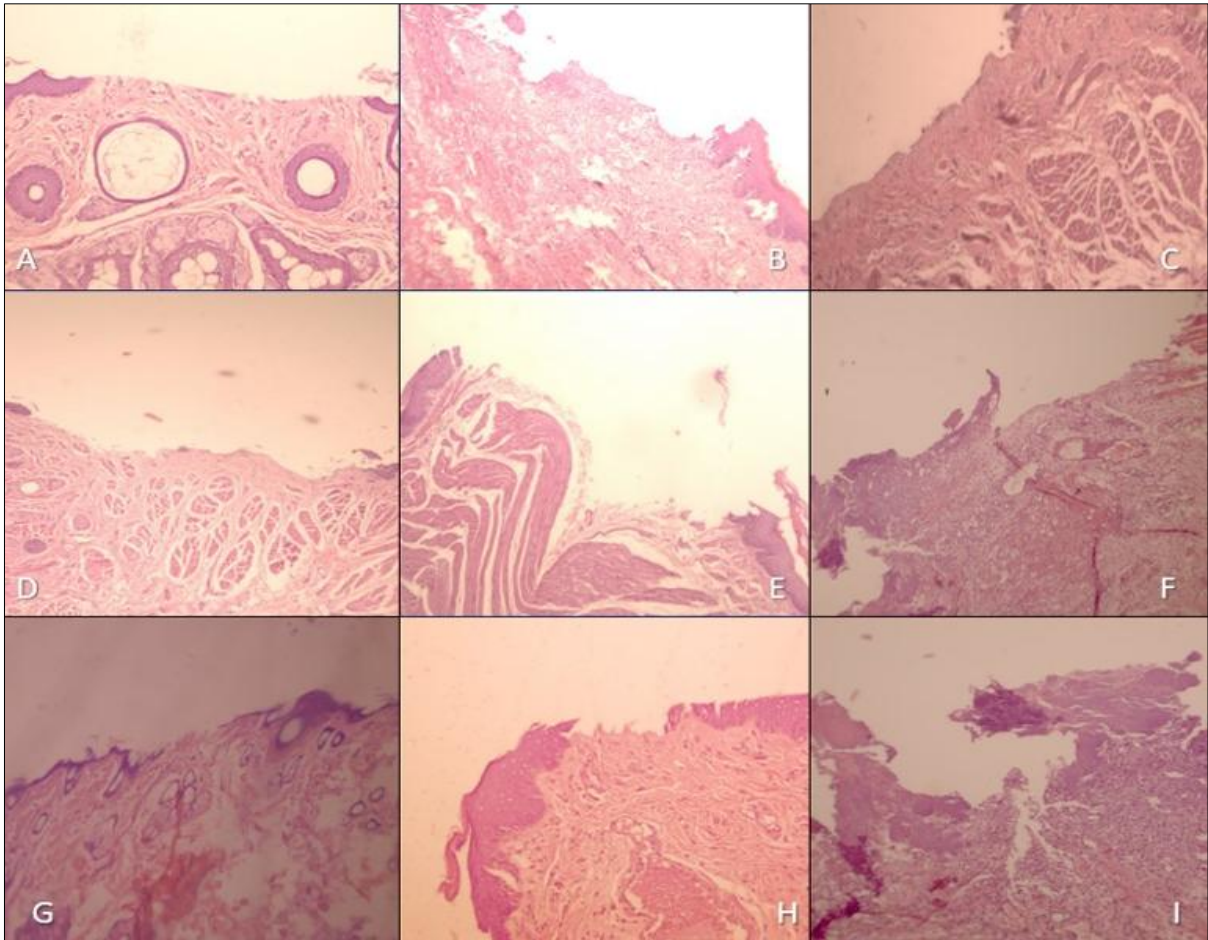
5.6 ANÁLISE HISTOLÓGICA DAS AMOSTRAS

O material biológico removido (mucosas jugais e bochechas) foi processado e incluído para visualizar no corte histológico toda a área que apresente as lesões e material celular.

Nas avaliações das análises histológicas das lâminas coradas por HE, verificou-se presença de infiltrado inflamatório difuso e ausência de áreas de necrose – sendo bastante variável de acordo com o tratamento realizado com a aplicação tópica da FBM – sinais referentes a lesões ulcerativas e preservação do epitélio de revestimento.

Todas as capturas histológicas foram visualizadas em fotomicrografias, com aumento de 40X. As lâminas dos animais do G1 (controle) apresentaram sinais histológicos de MO – lesões ulcerativas de tamanho variado, discreto infiltrado inflamatório e de áreas eritematosas (Figura 12).

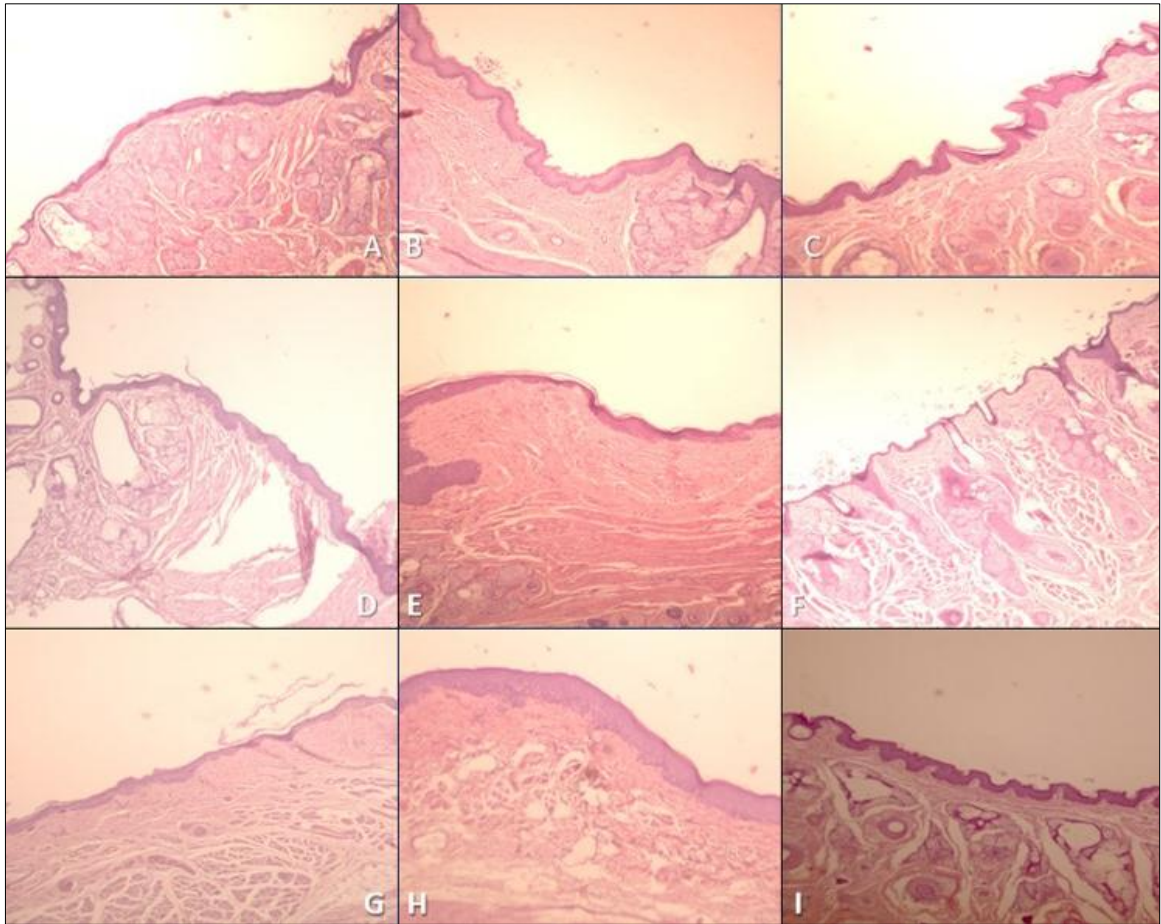
Figura 12 – Fotomicrografias de algumas lâminas histológicas dos animais do G1



Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

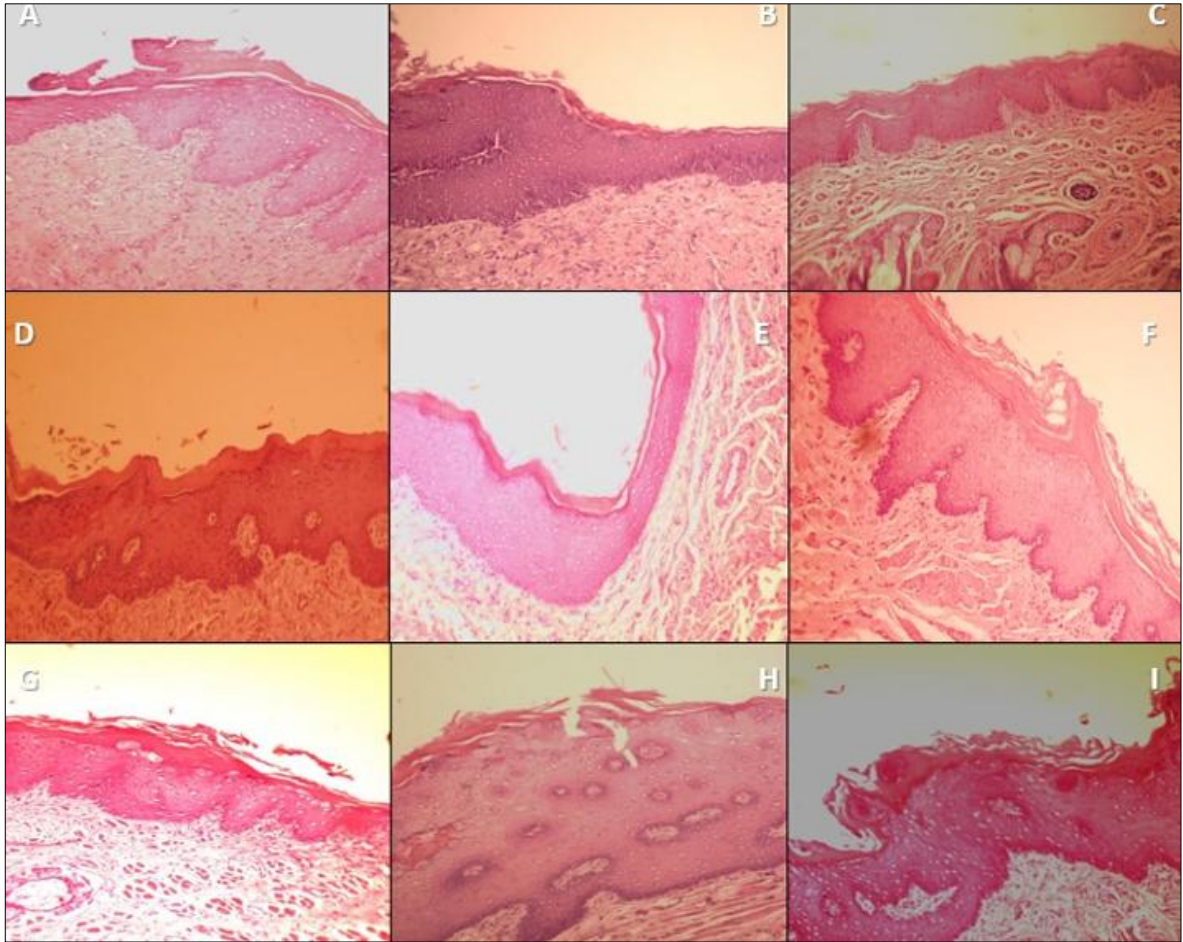
As lâminas dos animais do G2 não apresentaram rompimento do epitélio de revestimento – presença de úlceras, mantendo sua integridade, porém um epitélio de revestimento fino (Figura 13). Já as lâminas do G3 não apresentaram, histologicamente, MO, mantendo o tecido epitelial íntegro, porém mais espesso que os demais grupos (Figura 14).

Figura 13 – Fotomicrografias de algumas lâminas histológicas dos animais do G2



Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

Figura 14 – Fotomicrografias de algumas lâminas histológicas dos animais do G3



Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

6 DISCUSSÃO

A MO é uma síndrome caracterizada por lesões ulcerativas na cavidade oral, diagnosticada em pacientes que são submetidos ao tratamento antineoplásico, seja por QT, RT, imunoterapia, transplante de células hematopoiéticas, cirúrgico ou tratamento concomitante (RT e QT) ou associado a cirurgia. O paciente ainda desenvolve disfagia, odinofagia e disartria. Estas lesões podem ser portas de entrada para o desenvolvimento de infecções secundárias e apresentar sangramento espontâneo (CAMPOS et al., 2015; CINAUSERO et al., 2017; DA CRUZ CAMPOS et al., 2021; MEDEIROS et al., 2011; VILLA; SONIS, 2015; SONIS et al., 1990).

Estas lesões impactam negativamente na qualidade de vida dos pacientes, os quais apresentam sintomatologia extremamente dolorosa, tamanho variado, lesões uniloculares ou múltiplas e podem acometer qualquer área anatômica da cavidade oral. Quando o paciente desenvolve a MO e não há melhora, o paciente necessita fracionar ou interromper o tratamento antineoplásico até a remissão das lesões e tendo a necessidade de repetir todo o protocolo (CAMPOS et al., 2015; CINAUSERO et al., 2017; DA CRUZ CAMPOS et al., 2021; MEDEIROS et al., 2011; SONIS et al., 1990; NUNES, 2020; VIEIRA et al., 2021).

Uma das dificuldades encontradas no desenvolvimento de estudos de MO induzida, é a escolha do fármaco antineoplásico, pois há vários fármacos utilizados, porém, poucos de uso específico. O 5-FU é um fármaco de uso exclusivo no tratamento quimioterápico, que difere do MTX, que necessita de altas doses para o tratamento e indução da MO e também é utilizado para tratamento de outras condições, como a do lúpus eritematoso. Diante do exposto, o 5-FU é o fármaco antineoplásico de escolha para indução da MO e principalmente no tratamento quimioterápico em pacientes antineoplásicos e o que foi utilizado para o desenvolvimento desta pesquisa (CAMPOS et al., 2015; CINAUSEIRO et al., 2017; SOUGIANNIS et al., 2019; VIEIRA; NAGATO; CAMPOS, 2018; VIEIRA; CAMPOS; CHAVES, 2025).

Em estudos experimentais, principalmente na indução da MO em ratos *Wistar*, a aplicação é realizada em duas dosagens i.p. de 100mg/kg/peso e 60mg/kg/peso respectivamente, sendo a dosagem considerada segura para os animais. Ao contrário, outros estudos utilizaram as dosagens de 60/mg/kg/peso e 40/mg/kg/peso o que não

equivale à dosagem usada em seres humanos. Desta forma, neste experimento a dosagem escolhida foi de 100mg/kg/peso e 60mg/kg/peso por se tratar de uma dosagem segura e efetiva para tratamento anticâncer (CAMPOS et al., 2015; DA CRUZ CAMPOS et al., 2021; MEDEIROS et al., 2011; VIEIRA et al., 2021).

Uma dificuldade encontrada no desenvolvimento desta pesquisa, diz respeito à utilização de sedação, principalmente na associação de quetamina e xylazina, utilizada nas etapas de escarificação das mucosas e aplicação da FBM intraoral ou extraoral. De forma a garantir o resultado nas etapas de escarificação e aplicação da FBM, antes do desenvolvimento desta pesquisa, foram realizadas adequações metodológicas sobre o uso ou não da sedação e aplicações tópicas da fotobiomodulação extraoral com emissão de luz infravermelha.

Da Cruz Campos et al. (2021); Medeiros et al. (2011) no desenvolvimento de suas pesquisas, utilizaram sedação dos animais para a etapa de escarificação, porém a atorvastatina foi o medicamento escolhido como imunomodulador na tentativa de evitar o surgimento da MO.

Para a realização metodológica desta pesquisa, utilizou uma amostra de 20 ratos *Wistar*, com uso de sedação com quetamina e xylazina nas dosagens de 100/mg/kg/peso e 60mg/kg/peso para as etapas das escarificações e aplicação da FBM intraoral com emissão de luz vermelha. Foram observados efeitos colaterais agudos exacerbados, como lesões ulcerativas, características de MO, sangramento nasal, ocular, anal, queda e/ou interrupção da alimentação, caquexia exacerbada e variação dos valores do leucograma dos animais. Além de tantos efeitos colaterais, o número de óbitos foi significativo.

Em um segundo estudo de complementação metodológica, para a realização da mesma pesquisa, com uma amostra de 20 ratos *Wistar*, observou-se óbito de apenas um animal, além do desenvolvimento da MO. Neste estudo, que seguiu o delineamento experimental completo, os animais apresentaram maior sobrevida, apresentando os mesmos efeitos colaterais da quimioterapia, todavia em menores proporções. Os animais foram contidos fisicamente, sem a necessidade de uso de sedação e aplicação tópica da FBM extraoral com emissão de luz infravermelha.

Para a realização deste trabalho, a metodologia do delineamento experimental seguiu a pesquisa de Da Cruz Campos et al. (2021), Vieira, Nagato e Campos (2018), Vieira et al. (2021) e Vieira, Campos e Chaves (2025). Entretanto, para a consolidação

desta pesquisa o tratamento preventivo da MO foi feito através da aplicação tópica da FBM extraoral, com emissão de luz infravermelha, em dois pontos distintos, sobre as regiões das bochechas. Estas pesquisas validaram a realização da indução da MO por meio do quimioterápico 5-FU, com os animais sob contenção física para as etapas de escarificação das mucosas e aplicação da FBM extraoral com emissão de luz infravermelha.

A FBM é um tratamento não farmacológico, que vem sendo utilizado para o tratamento da MO que consiste em aplicações tópicas com emissão de luz vermelha sobre as lesões. O LBI vem sendo utilizado desde as décadas de 60. Após a comprovação de sua eficácia, iniciou-se seu uso nas áreas da saúde, principalmente na odontologia, que disseminou seu uso para todas as especialidades da área já que apresenta ação analgésica e anti-inflamatória. Todavia, ainda são apresentados diferentes parâmetros em seu uso, ou seja, diferentes protocolos são aplicados. Observa-se que há vários trabalhos na literatura que abordam sobre a aceleração da cicatrização associando a dosimetria, frequência e número de irradiações (CHOMETTE et al., 1987; LONGO et al., 1987).

Poucos estudos foram realizados empregando a utilização da FBM de forma extraoral. A maioria dos trabalhos são realizados com aplicações em regiões próximas às lesões, sendo esta uma dificuldade encontrada para se embasar a metodologia empregada neste estudo. Pode-se afirmar que esta metodologia começou a ser mais utilizada com a pandemia do COVID-21 devido à grande necessidade de tratamento dos pacientes e ao grande risco de infecção pelos profissionais da área da saúde. Nesta época, os estudos não eram eficazes e não era possível comprovar sua eficácia, com necessidade de um comprimento de onda maior, que agisse mais profundamente nos tecidos. A vantagem desta metodologia de aplicação extraoral é vista também em pacientes com limitação de abertura bucal devido a presença de lesões ulcerativas, trismo e outros problemas relacionados ao tratamento antineoplásico.

Neste estudo, os animais foram manipulados sob contenção física, com ausência de sedação e realizada a FBM extraoral com emissão de luz infravermelha. Clinicamente, podemos afirmar que houve uma maior sobrevida. Os animais pertencentes ao G3 apresentaram efeitos colaterais menores da quimioterapia, se recuperando rapidamente.

Ao contrário, Campos et al. (2015), Da Cruz Campos et al. (2021) Medeiros et al. (2011) utilizaram a sedação com quetamina e xylazina nas doses 100/mg/kg/peso e 60mg/kg/peso para as etapas de escarificação e obtiveram um número de óbitos consideravelmente alto, além da manifestação de efeitos colaterais agudos da quimioterapia, como sangramento e queda no número de leucócitos. Vale ressaltar que estes estudos utilizaram o mesmo medicamento para indução da MO (5-FU), porém empregaram fármacos imunomoduladores preventivos diferentes para prevenção da MO.

Nesta pesquisa o uso da FBM extraoral, com comprimento de onda infravermelha na região externa da mucosa oral previamente e ao decorrer do tratamento quimioterápico, evitou o aparecimento de lesões, devido ao processo de remodelação. A utilização da emissão da luz por LBI intensifica a neovascularização e o depósito de colágeno, com a melhora na organização e maturação do tecido. Estes resultados corroboram com os estudos de Legouté et al. (2019) com relação ao uso da FBM que, da mesma forma, mostrou-se eficaz, diminuindo a severidade da MO. Ambas as pesquisas comprovaram que as aplicações da FBM são eficazes e, acima de tudo, o tratamento é bem aceito pelos pacientes, diminuindo o estresse e ansiedade dos mesmos.

Comparando as manifestações clínicas dos animais que apresentaram potencialização dos efeitos colaterais, múltiplas lesões características de MO de tamanho variado, extensas áreas eritematosas e sangramento (G1), sangramento nasal e ocular (G2) e rápida recuperação dos efeitos colaterais da quimioterapia (G3), com os resultados obtidos por Araújo et al. (2019), Da Cruz Campos et al. (2021), Medeiros et al. (2011), Vieira et al. (2021) e Vieira, Campos e Chaves (2025) pode-se perceber que os resultados foram os mesmos, porém utilizando fármacos imunomoduladores como forma de prevenção da MO.

Nossos resultados foram semelhantes aos encontrados por Matté et al. (2019) quanto à avaliação do epitélio de revestimento das mucosas jugais dos animais. Aqueles animais pertencentes ao G1 demonstraram lesões ulcerativas de tamanho variado; os animais do G2 apresentaram um discreto epitélio de revestimento; os animais do G3 apresentam um epitélio de revestimento completamente íntegro e espesso. Vale ressaltar que no estudo de Matté et al. (2019) foram utilizados *hamsters*

e FBM intraoral com emissão de luz vermelha. Vale ressaltar que nosso trabalho utilizou ratos *Wistar* e FBM com emissão de luz infravermelha.

Em relação à avaliação clínica das mucosas dos animais, não observou-se lesões ulcerativas nos animais do G3, que apresentaram epitélio de revestimento saudável. Já os animais pertencentes ao G1 apresentaram lesões ulcerativas maiores, extensas áreas eritematosas e hiperemia. Diferentemente, os animais do G2 não apresentaram sinais clínicos da MO, porém extensas áreas eritematosas corroborando com os resultados De Souza et al. (2017).

Com relação à MC dos grupos, a mesma foi aferida durante toda a realização do experimento. É esperado que, no início do experimento, ocorra uma perda de peso após a aplicação do quimioterápico 5-FU. A avaliação de ganho ou perda de peso deve ser feita no transcorrer da pesquisa uma vez que são feitas intervenções através da FBM para melhora e ganho de massa corporal (ARAÚJO et al., 2019; MEDEIROS et al., 2011; VIEIRA et al., 2021; DA CRUZ CAMPOS et al., 2021; VIEIRA; CAMPOS; CHAVES, 2025).

Poucos trabalhos na literatura apresentam resultados sobre peso corporal e/ou ganho de massa corporal em tratamentos preventivos para câncer. Nossos resultados apresentaram perda significativa de peso nos grupos G1 e G2. Entretanto, o Grupo 3 apresentou ganho significativo de peso que pode ser atribuído ao uso da FBM extraoral, antes e durante a indução da MO. Resultados semelhantes foram publicados por outros autores, apesar de não terem utilizado a mesma metodologia como o emprego da FBM extraoral, ausência de sedação e fármacos diferentes para a prevenção da MO. No caso dos fármacos, os autores citaram a utilização de transcariofileno, sinvastatina, atorvastatina e azilzartam (ARAÚJO et al., 2019; DA CRUZ CAMPOS et al., 2021; MEDEIROS et al., 2011; VIEIRA et al., 2021; VIEIRA; CAMPOS; CHAVES, 2025).

Da mesma forma e comprovando os resultados apresentados, o consumo de ração foi proporcional aos mesmos resultados da MC. Observa-se que existiu diferença significativa entre a quantidade de alimento ingerido no primeiro dia e no 15º para todos os grupos, exatamente devido ao início do tratamento quimioterápico. A perda de peso e a diminuição do consumo de ração se devem ao aparecimento de lesões intra bucais que dificultam a ingestão de alimentos sólidos e também de

líquidos (DA CRUZ CAMPOS et al., 2021; MEDEIROS et al., 2011; VIEIRA et al., 2021; VIEIRA; CAMPOS; CHAVES, 2025).

Quanto à avaliação do leucograma, ficou evidenciado uma diferença bastante expressiva no G3, que apresentou um aumento acentuado em comparação aos outros grupos. Os resultados mostraram a manutenção do leucograma dos animais deste grupo dentro dos padrões de normalidade, diferente dos demais grupos que, por apresentarem o leucograma abaixo dos valores de normalidade, foram considerados leucopênicos. Os mesmos resultados foram destacados por Da Cruz Campos et al. (2021) e Vieira, Campos, Chaves, (2025) que fizeram a contagem de leucócitos durante o experimento e os grupos tratados apresentaram queda significativa do número de leucócitos.

A contagem média de leucócitos observada nos diferentes grupos evidenciou um aumento progressivo nos valores médios conforme as condições experimentais aplicadas. Observou-se que o G3 apresentou a maior média de leucócitos, com ampla diferença em relação aos demais grupos, indicando uma resposta celular mais intensa. Esse padrão sugere que o tratamento empregado neste grupo pode ter potencializado a atividade imunológica, refletindo em maior produção ou mobilização de leucócitos, enquanto os demais grupos apresentaram respostas mais moderadas. Porém, não há relatos na literatura que corroborem com estes resultados, apenas utilizando fármacos.

Da Cruz Campos et al. (2021), Vieira et al. (2021) e Vieira, Campos e Chaves (2025) em seu trabalho, utilizando a atorvastatina como fármaco preventivo para a MO, observaram que houve melhora clínica dos animais, prevenção da MO e melhora do leucograma, sendo que, no desenvolvimento deste estudo, foram empregados os mesmos parâmetros de avaliação, porém no que difere na metodologia dos autores acima, é que nesta pesquisa utilizou-se FBM extraoral com emissão de luz infravermelha na mesma espécie animal, ou seja, em ratos *Wistar*.

7 CONCLUSÃO

Mediante os resultados apresentados, pode-se concluir que:

- FBM extraoral infravermelha, antes e durante a QT, é uma terapia que evita o surgimento de MO;
- A utilização diária, influenciou de forma pontual os animais dos G2 e G3 que exibiram clínica e histologicamente respostas favoráveis, em especial no G3;
- Reduziu os efeitos colaterais da QT e aumentou a sobrevida dos mesmos;
- G3 apresentou discreta caquexia, melhorando rapidamente em comparação com os demais grupos;
- Assim, esta pesquisa validou a aplicação tópica da FBM extraoral com luz infravermelha, empregando um protocolo padronizado, previamente e durante a QT, sem a necessidade de sedação, contribuindo para a preservação da saúde oral e do bem-estar geral dos animais.

REFERÊNCIAS

- AARESTRUP, B. J. **Histologia essencial**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. p. 389-407.
- AHMED, A. A.; SELIM M. A; EL-SAYED, N. M. α -Lipoic acid ameliorates oral mucositis and oxidative stress induced by methotrexate in rats. Histological and immunohistochemical study. **Life Sci**, Oxford, v. 15, n. 171, p. 51-59, Feb 2017.
- ALKHOULI, M.; LAFLOUF, M.; COMISI, J. C. Assessing the topical application efficiency of two biological agents in managing chemotherapy-induced oral mucositis in children: a randomized clinical trial. **J Oral Biol Craniofac Res**, Amsterdam, v. 11, n. 3, p. 373-378, July/Sep 2021.
- ALLEGRA, C. J.; GREM, J. L. Antimetabolites. *In*: DE VITA JR, V. T.; LAWRENCE, T. S.; ROSENBERG, S. A. **DeVita, Hellman, and Rosenber's cancer: principles and practice of oncology**. 5th ed. Lippincott: Raven, 1997. p. 432-452.
- ALVES, N. et al. Effects of laser photobiomodulation on TGF- β and VEGF expression in burn wound: systematic review and meta-analysis in the animal model **Int J Morphol**, Temuco v. 40, n. 1, p. 194-203, Feb 2022.
- AZEVEDO, I.M. et al. Effect of simvastatin in attenuation of mucositis induced by methotrexate in rats. **J Surg Clin Res**, Natal, v. 1, n. 1, p. 22-32, Jan 2010.
- BARASCH, A.; EPSTEIN, J. B. Management of cancer therapy-induced oral mucositis. **Dermatol Ther**, Copenhagen, v. 24, n. 4, p. 424-431, July/Aug 2011.
- BRUGNERA JUNIOR, A.; PINHEIRO, A. L. B. **Lasers na odontologia moderna**. São Paulo: Pancast, 1998.
- BRUGNERA JUNIOR, A.; ZEINOUN, T.; NAMMOUR, S. Laser basic research, clinical use, and innovative teachings in Odontology. **Photobiomodul Photomed Laser Surg**, New Rochelle, v. 39, n. 1, p. 1-3, Jan 2021.
- BRUNNER, T. B. et al. Simultaneous integrated protection: a new concept for high-precision radiation therapy. **Strahlenther Onkol**, München, v. 192, n. 12, p. 886-894, Dec 2016.
- CAMPOS, M. I. et al. Atorvastatin and trans-caryophyllene for the prevention of leukopenia in an experimental chemotherapy model in Wistar rats. **Mol Clin Oncol**, London, v. 3, n. 4, p. 825-828, July 2015.
- CHOMETTE, G. et al. Effect of the soft laser on gingival connective tissue. II. Effect on wound healing. Optical microscopy, histoenzymology and electron microscopy studies. **J Biol Buccale**, v. 15, n. 1, p. 51-57, Mar 1987.

CINAUSERO, M. et al. New frontiers in the pathobiology and treatment of cancer regimen-related mucosal injury. **Front Pharmacol**, Lausanne, v. 8, n. 6, p. 1-16, June 2017.

CONLAN, M. J.; RAPLEY, J. W.; COBB, C. M. Biostimulation of wound healing by low-energy laser irradiation. A review. **J Clin Periodontol**, Copenhagen, v. 23, n. 5, p. 492-496, May 1996.

CORRÊA, S. C. L. et al. O papel da fotobiomodulação na prática odontológica moderna: bases, aplicações e perspectivas. **Rev Aracê**, São José dos Pinhais, v. 7, n. 7, p. 35428-35444, jul 2025.

DA CRUZ CAMPOS, M. I. et al. Induced oral mucositis in Wistar rats treated with different drugs: preventive potential in cytokine production. **Mol Clin Oncol**, London, v. 14, n. 6, p. 1-10, June 2021.

DA SILVA, J. P. et al. Laser therapy in the tissue repair process: a literature review. **Photomed Laser Surg**, Larchmont, v. 28, n. 1, p. 17-21, Feb 2010.

DAMANTE, C. A. et al. Clinical evaluation of effects of low-intensity laser (GaAIs) on wound healing after gingivoplasty in humans. **J Appl Oral Sci**, Bauru, v. 12, n. 2, p. 133-136, June 2004.

DE ARAÚJO, A. A. et al. Azilsartan reduced TNF- α and IL-1 β levels, increased IL-10 levels and upregulated VEGF, FGF, KGF, and TGF- α in an oral mucositis model. **PLoS One**, San Francisco, v. 10, n. 2, p. 1-16, Feb 2015.

DIAS, A. C. C. Diferentes manifestações que acometem a cavidade bucal de crianças durante o tratamento oncológico pediátrico. **Rev Bras Cancer**, Rio de Janeiro, v. 41, n. 4, p. 231-241, out/dez 2010.

FERLAY, J. et al. Cancer statistics for the year 2020: an overview. **Int J Cancer**, Genève, p. 1-12, Apr 2021. DOI: 10.1002/ijc.33588

FERREIRA, T. M. et al. Oral supplementation of butyrate reduces mucositis and intestinal permeability associated with 5-Fluorouracil administration. **Lipids**, Berlin, v. 47, n. 7, p. 669-678, July, 2012.

FEKRAZAD, R.; ARANY, P. Photobiomodulation therapy in clinical dentistry. **Photobiomodul Photomed Laser Surg**, New Rochelle, v. 37, n. 12, p. 737-738, Dec 2019.

FEKRAZAD, R.; CHINIFORUSH, N. Oral mucositis prevention and management by therapeutic laser in head and neck cancers. **J Lasers Med Sci**, Tehran, v. 5, n. 1, p. 1-7, Winter, 2014.

FIGUEIREDO, A. L. P. et al. Laser terapia no controle da mucosite oral: um estudo de metanálise. **Rev Assoc Med Bras**, São Paulo, v. 59, n. 5, p. 467-474, out 2013.

FIROOZI, P. et al. The role of photobiomodulation on dental-derived stem cells in regenerative dentistry: a comprehensive systematic review. **Curr Stem Cell Res Ther**, Saif Zone, v. 19, n. 4, p. 559-586, Apr 2024.

FORNAINI, C. et al. Photobiomodulation in pediatric dentistry: a current state-of-the-art. **Photobiomodul Photomed Laser Surg**, New Rochelle, v. 37, n. 12, p. 798-813, Dec 2019.

GALVÃO, V.; CASTRO, C. H. B. C.; CONSOLARO, A. Mucosite severa em paciente com leucemia: uma abordagem terapêutica. **Rev Cir Traumatol Buco-Maxilo-Fac**, Camaragibe, v. 6, n. 2, p. 35-40, abr/jun 2006.

GUTKNECHT, N.; FRANZEN, R. O laser: função, interação e segurança. In: GUTKNECHT, N.; EDUARDO, C. P. **A odontologia e o laser: atuação do laser na especialidade odontológica**. São Paulo: Quintessence, 2004. cap. 3. P. 25-60.

HITOMI, S. et al. [6]-gingerol and [6]-shogaol, active ingredients of the traditional Japanese medicine hangeshashinto, relief oral ulcerative mucositis-induced pain via action on Na⁺ channels. **Pharmacol Res**, London, v. 117, n. 3, p. 288-302, Mar 2017.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). **Radioterapia**. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tratamento/radioterapia>. Acesso em: 26 ago 2025.

JHAM, B.C.; FREIRE, A.R.S. Oral complications of radiotherapy in the head and neck. **Braz J Otorhinolaryngol**, São Paulo, v. 75, n. 5, p. 704-78, Sep./Oct. 2006.

JHAM, B. C.; FREIRE, A. R. S. Oral complications of radiotherapy in the head and neck. **Braz J Otorhinolaryngol**, São Paulo, v. 72, n. 5, p. 704-708, Sep/Oct 2006.

KALHORI, K. A. M. et al. Photobiomodulation in oral medicine. **Photobiomodul Photomed Laser Surg**, New Rochelle, v. 37, n. 12, p. 837-861, Dec 2019.

KANAGALINGAM, J. et al. Patient and oncologist perceptions regarding symptoms and impact on quality-of-life of oral mucositis in cancer treatment: results from the Awareness Drives Oral Mucositis Perception (ADOPT) study. **Support Care Cancer**, Berlin, v. 26, n. 7, p. 2191- 2200, July 2018.

KIRK, J. et al. Text mining-based in silico drug discovery in oral mucositis caused by high- dose cancer therapy. **Support Care Cancer**, Berlin, v. 26, n. 8, p. 2695-2705, Aug 2018.

KUDUBAN, O. et al. The effect of hippophae rhamnoides extract on oral mucositis induced in rats with methotrexate. **J Appl Oral Sci**, Bauru, v. 24, n. 5, p. 423-430, Sep/Oct 2016.

KUFFLER, D. P. Photobiomodulation in promoting wound healing: a review. **Regen Med**, London, v. 11, n. 1, p. 107-122, Mar 2016.

KUSIAK, A. et al. Oncological – therapy related oral mucositis as an interdisciplinary problem-literature review. **Int J Environ Res Public Health**, Basel, v. 17, n. 7, p. 1-12, Apr 2020.

LALLA, R. V.; SONIS, S. T.; PETERSON, D. E. Management of oral mucositis in patients with cancer. **Dent Clin North Am**, Philadelphia, v. 52, n. 1, p. 61-77, Jan 2008.

LARA, R. N.; GUERRA, E. N. S.; MELO, N. S. Macroscopic and microscopic effects of GaAlAs diode laser and dexamethasone therapies on oral mucositis induced by fluorouracil in rats. **Oral Health Prev Dent**, New Malden, v. 5, n. 1, p. 63-71, Jan 2007.

LIMA, G. M. et al. Amniotic membrane as a biological dressing for 5-fluorouracil-induced oral mucositis in rats. **Int J Oral Maxillofac Surg**, Copenhagen, v. 44, n. 7, p. 845-851, July 2015.

LIMA, V. et al. Effects of TNF- α inhibitors pentoxifylline and thalidomide on the alveolar bone loss in short-term experimental periodontal disease in rats. **J Periodontol**, Indianapolis, v. 75, n. 1, p. 162-168, Jan 2004.

LIPKO, N. B. Photobiomodulation: evolution and adaptation. **Photobiomodul Photomed Laser Surg**, New Rochelle, v. 40, n. 4, p. 213-233, Apr 2022.

LONGO, L. et al. Effect of diodes-laser silver arsenide-aluminium (Ga-Al-As) 904 nm on healing of experimental wounds. **Lasers Surg Med**, New York, v. 7, n. 5, p. 444-447, May 1987.

LIU, D. C. et al. Effectiveness of pharmacist-managed oncology ambulatory care for patients with non-small cell lung cancer in Taiwan. **J Food Drug Anal**, Taipei, v. 32, n. 4, p. 558-567, Dec 2024.

MCCARTHY, G. M. et al. Risk factors associated with mucositis in cancer patients receiving 5-fluorouracil. **Oral Oncol**, Oxford, v. 34, n. 6, p. 484-490, Nov 1998.

MAGHFOUR, J. et al. Photobiomodulation CME part I: overview and mechanism of action. **J Am Acad Dermatol**, St. Louis, v. 91, n. 5, p. 793-802, Nov 2024.

MARTINS, A.F.L., et al. Effect of photobiomodulation on the severity of oral mucositis and molecular changes in head and neck cancer patients undergoing radiotherapy: a study protocol for a cost-effectiveness randomized clinical trial. **Trials**, v. 20, n. 97, 2019.

MEDEIROS, C. A. et al. Effect of atorvastatin on 5-fluorouracil-induced experimental oral mucositis. **Cancer Chemoth Pharmacol**, Berlin, v. 67, n. 5, p. 1085-1100, May 2011.

MERIGO, E. et al. Photobiomodulation therapy in oral medicine: a guide for the practitioner with focus on new possible protocols. **Photobiomodul Photomed Laser Surg**, New Rochelle, v. 37, n. 11, p. 669-680, Nov 2019.

NEVES, L. J. et al. Avaliação do efeito do laser preventivo na mucosite oral quimioinduzida em pacientes submetidos a altas doses de metotrexato. **Rev Bras Cancerol**, v. 67, n. 1, p. 1-8, jan/fev/mar 2021.

OLIVEIRA, F. L. M. et al. Efeito do laser de baixa potência de AsGaAl no pós-operatório de cirurgias de terceiros molares inferiores. **Braz J Develop**, Curitiba, v. 7, n. 10, p. 97416-97426, out 2021.

OWLIA, F.; KAZEMEINI, S. K.; GHOLAMI, N. Prevention and management of mucositis in patients with cancer: a review article. **Iran J Canc Prev**, Teerã, v. 5, n. 4, p. 216-220, Fall, 2012.

PETERSON, D. E. New strategies for management of oral mucositis in cancer patients. **J Support Oncol**, Huntington, v. 4, n. 2, suppl. 1, p. 9-13, Feb 2006.

PINEDO, H. M.; PETERS, G. F. Fluorouracil: biochemistry and pharmacology. **J Clin Oncol**, New York, v. 6, n. 10, p. 1653-1664, Oct 1988.

PIZZORNO, G.; DIASIO, R. B.; CHENG, Y-C. Antimetabólitos de pirimidina e purina. *In*: KUFE, D. W. et al. (Eds.). **Holland-Frei cancer medicine**. 6. ed. Hamilton: BC Decker, 2003.

PULITO, C. et al. Oral mucositis: the hidden side of cancer therapy. **J Exp Clin Cancer Res**, v. 39, n. 1, p. 1-15, Oct 2020.

REDMAN, M. G.; HARRIS K.; PHILLIPS, B. S. Low-level laser therapy for oral mucositis in children with cancer. **Arch Dis Child**, London, v. 107, n. 2, p. 128-133, Feb 2022.

REOLON, L. Z. et al. Impacto da laserterapia na qualidade de vida de pacientes oncológicos portadores de mucosite oral. **Rev Odontol UNESP**, São Paulo, v. 46, n. 1, p. 19-27, jan/fev 2017.

RIBEIRO, M. S. et al. Effects of low-intensity polarized visible laser radiation on skin burns: a light microscopy study. **J Clin Laser Med Surg**, New York, v. 22, n. 1, p. 59-66, Feb 2004.

ROBINSON, R. Mucositis – a nursing management approach. **Oncol Nurs**, Edinburgh, v. 12, n. 4, p. 14-16, July/Aug 2008.

RODRIGUES-OLIVEIRA, L. et al. Direct costs associated with the management of mucositis: a systematic review. **Oral Oncol**, Oxford, v. 118, n. 7, p. 1-16, July 2021.

- RODRIGUEZ SALAZAR, D. Y. et al. A systematic review of trends in photobiomodulation in dentistry between 2018 and 2022: advances and investigative agenda. **F1000Res**, London, v. 12, n. 12, p. 1-25, Dec 2023.
- RUIZ-ESQUIDE, G. et al. Tratamiento y prevención de la mucositis oral asociada al tratamiento del cáncer. **Rev Med Chile**, Santiago, v. 139, n. 3, p. 373-381, Mar 2011.
- SANGUINETI, G. et al. Effect of radiotherapy and chemotherapy on the risk of mucositis during intensity-modulated radiation therapy for oropharyngeal cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, Elmsford, v. 83, n. 1, p. 235-242, May 2012.
- SHIMAMURA, Y. et al. A mouse model for oral mucositis induced by cancer chemotherapy. **Anticancer Res**, Athens, v. 38, n. 1, p. 307-312, Jan. 2018.
- SOFIS, M. J. et al. KU32 prevents 5-fluorouracil induced cognitive impairment. **Behav Brain Res**, Amsterdam, v. 329, n. 6, p. 186-190, June 2017.
- SONIS, S. T. A hypothesis for the pathogenesis of radiation-induced oral mucositis: when biological challenges exceed physiologic protective mechanisms. Implications for pharmacological prevention and treatment. **Support Care Cancer**, Berlin, v. 29, n. 9, p. 4939-4947, Sep 2021.
- SONIS, S. T. Mucositis: the impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. **Oral Oncol**, Oxford, v. 45, n. 12, p. 1015-1020, Dec 2009.
- SONIS, S. T. Pathobiology of mucositis. **Semin Oncol Nurs**, Philadelphia, v. 20, n. 1, p. 11-15, Feb 2004.
- SONIS, S. T. et al. An animal model for mucositis induced by cancer chemotherapy. **Oral Surgery Oral Med Oral Pathol**, St. Louis, v. 69, n. 4, p. 437-443, Apr 1990.
- SONIS, S. T.; VILLA, A. Phase II investigational oral drugs for the treatment of radio/chemotherapy induced oral mucositis. **Expert Opin Investig Drugs**, London, v. 27, n. 2, p. 147- 154, Feb 2018.
- SOUGIANNIS, A. T. et al. Impact of 5 fluorouracil chemotherapy on gut inflammation, functional parameters, and gut microbiota. **Brain Behav Immun**, San Diego, v. 80, n. 8, p. 44-45, Aug 2019.
- SPEZZIA, S. Mucosite oral. **J Oral Invest**, Passo Fundo, v. 4, n. 1, p. 14-18, abr 2015.
- STRINGER, A. M. Interaction between host cells and microbes in chemotherapy – induced mucositis. **Nutrients**, Basel, v. 5, n. 5, p. 1488-1499, Apr 2013.
- TROTTI, A. et al. 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, v. 66, n. 3, p. 253-262, Mar 2000.

TRUCCI, V. M.; VEECK, E. B.; MOROSOLLI, A. R. Current strategies for the management of oral mucositis induced by radiotherapy or chemotherapy. **Rev Odonto Ciênc**, Porto Alegre, v. 24, n. 3, p. 309-314, May/June 2009.

VAHDATINIA, F. et al. Photobiomodulation in endodontic, restorative, and prosthetic dentistry: a review of the literature. **Photobiomodul Photomed Laser Surg**, New Rochelle, v. 37, n. 12, p. 869-886, Dec 2019.

VIEIRA, W. D. A. et al. New model of oral mucositis with 5-Fluorouracil chemoinduced in Wistar rats without the use of anesthetics. **RGO, Rev Gaúch Odontol**, Porto Alegre, v. 69, p. 1-7, Nov 2021.

VIEIRA, W. D. A.; NAGATO, A. C.; CAMPOS, M. I. C. Modelo experimental de mucosite oral e intestinal em ratos Wistar. **Rev Int Est Exp**, Juiz de Fora, v. 10, n. único, p. 01-60, 2018.

Vieira W. D. A.; Chaves M. das G. A. M.; Campos M. I. C. Mucosite oral induzida em ratos Wistar tratados com atorvastatina: determinação do potencial preventivo, número de leucócitos e processo de caquexia. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 25, n. 11, p. e22054, 21 nov 2025.

VILLA, A.; SONIS, S. T. Mucositis: pathobiology and management. **Curr Opin Oncol**, Philadelphia, v. 27, n. 3, p. 159-164, May 2015.

WALLADBEGI, J. et al. Cooling of the oral mucosa to prevent adverse effects of chemotherapeutic agents: an in vitro study. **J Oral Pathol Med**, Oxford, v. 47, n. 5, p. 477-483, May 2018.

ZADIK, Y. et al. Systematic review of photobiomodulation for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. **Support Care Cancer**, Berlin, v. 27, n. 10, p. 3969-3983, Oct 2019.

ANEXO A – Aprovação Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA)

13/05/2024, 08:46

SEI/UFJF - 1802593 - GERAL 15: Parecer



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA

CERTIFICADO 043/2023

Certificamos que a proposta intitulada **“Como a fotobiomodulação (laserterapia) pode ajudar na prevenção da mucosite oral induzida. Estudo em rem ratos Wistar.”** Protocolo nº 043/2023, sob responsabilidade da coordenadora **Profª. Drª. Maria Inês da Cruz Campos e Wellington Dorigheto Andrade Vieira**. – Que envolve a utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo vertebra (excetohomem), para fins de pesquisa científica - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como normas editadas pelo Conselho de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi APROVADA pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Juiz de Fora na reunião de 07/05/2024.

We certify that the proposal entitled **“How photobiomodulation (laser therapy) can help in the prevention of induced oral mucositis. Study in Wistar rats.”** Protocol nº 043/2023, under the responsibility of the coordinator, **Profª. Drª. Maria Inês da Cruz Campos and Wellington Dorigheto Andrade Vieira**. – Which involves the use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum vertebra (except man), for scientific research purposes - is in accordance with the precepts of Law 11,794 of October 8, 2008, with Decree 6,899 of July 15, 2009, as well as standards published by the Animal Experimentation Control Council (CONCEA), and was APPROVED by the Ethics Committee on the Use of Animals of the Federal University of Juiz de Fora at the meeting on 05/07/2024.

Finalidade	() Ensino (x) Pesquisa Científica
Vigência da autorização	01/07/2024 a 10/10/2024
Médico Veterinário responsável pela pesquisa ART e vigência	Gláucia Guimarães Amaral CRMV-MG: 10362 ART: 6462/24 Validador: 08f67361a5baae0b40b3a5ccea0650349
Espécie/linhagem/raça	Rato isogênico - Wistar
Nº de animais	50
Peso/Idade	250g / 2 meses
Sexo	Macho
Procedência dos animais	CBR/UFJF
Local de manutenção dos animais	CBR/UFJF

APROVEITAMOS A OPORTUNIDADE PARA INFORMAR QUE:

- 1) O projeto/treinamento de pesquisa deve ser desenvolvido conforme delineado no processo aprovado;

13/05/2024, 08:46

SEI/UFJF - 1802593 - GERAL 15: Parecer

2) A CEUA/UFJF deve ser informada de todos os fatos relevantes que alterem o curso normal do projeto/treinamento. É papel do pesquisador responsável assegurar medidas imediatas adequadas frente a e evento não previstos.

3) Eventuais modificações ou emendas ao processo devem ser apresentadas à CEUA/UFJF de forma clara e sucinta, identificando a parte a ser modificada e suas justificativas.

- No caso de treinamento, esta aprovação tem validade de 12 meses a partir da data de aprovação pela CEUA/UFJF e para cada evento realizado nesse período, o pesquisador responsável deverá apresentar um relatório das atividades realizadas;
- No caso de projeto de pesquisa, esta aprovação tem validade de acordo com o cronograma proposto no protocolo. Os relatórios deverão ser enviados a cada 12 (doze meses), a partir da data de aprovação da CEUA/UFJF.

4) Havendo interesse na renovação do projeto, a solicitação deverá ser protocolada até o último dia de validade da atual proposta. Após esta data uma nova proposta deverá ser encaminhada.

Atenciosamente,

CEUA/UFJF4



Documento assinado eletronicamente por **Jair Adriano Kopke de Aguiar, Professor(a)**, em 10/05/2024, às 23:00, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-Uffj (www2.uffj.br/SEI) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador **1802593** e o código CRC **72E45F73**.

Ativar o Windows
Acesse Configurações par