



CENTRO UNIVERSITÁRIO CHRISTUS
CURSO DE ODONTOLOGIA

ÉRIKA MEDEIROS SALES

**AVALIAÇÃO DO PROCESSO DE CICATRIZAÇÃO DE ÚLCERAS ORAIS EM RATAS
WISTAR UTILIZANDO CÚRCUMA E TERAPIA FOTODINÂMICA**

FORTALEZA

2024

ÉRIKA MEDEIROS SALES

AVALIAÇÃO DO PROCESSO DE CICATRIZAÇÃO DE ÚLCERAS ORAIS EM RATAS WISTAR
UTILIZANDO CÚRCUMA E TERAPIA FOTODINÂMICA

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado ao curso de Odontologia do Centro Universitário Christus, como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Odontologia.

Orientador: Prof(a). Dr(a). Karine Cestaro Mesquita

Co-Orientador: Prof (a). Dr (a). Ramille Araújo Lima

FORTALEZA
2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Centro Universitário Christus - Unichristus
Gerada automaticamente pelo Sistema de Elaboração de Ficha Catalográfica do
Centro Universitário Christus - Unichristus, com dados fornecidos pelo (a) autor (a)

S163a Sales, Érika Medeiros.
Avaliação do processo de cicatrização de úlceras orais em ratas wistar utilizando cúrcuma e terapia fotodinâmica / Érika Medeiros Sales. - 2024.
51 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário Christus - Unichristus, Curso de Odontologia, Fortaleza, 2024.
Orientação: Profa. Dra. Karine Cestaro Mesquita.
Coorientação: Profa. Dra. Ramille Araújo Lima.

1. Curcumina. 2. Cicatrização de Feridas. 3. Úlcera Oral. 4. Terapia Fotodinâmica. I. Título.

CDD 617.6

ÉRIK A MEDEIROS SALES

AVALIAÇÃO DO PROCESSO DE CICATRIZAÇÃO DE ÚLCERAS ORAIS EM
RATAS WISTAR UTILIZANDO CÚRCUMA E TERAPIA FOTODINÂMICA

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado ao curso de Odontologia do Centro Universitário Christus, como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Odontologia.

Orientador: Prof(a). Dr(a). Karine Cestaro Mesquita

Co-Orientador: Prof (a). Dr (a). Ramille Araújo Lima

Aprovado em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof.(a) Dr.(a) Karine Cestaro Mesquita (orientadora)
Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS)

Prof. Dr. Antônio Ernando Carlos Ferreira Júnior (examinador)
Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS)

Prof. Dr. Osias Vieira de Oliveira Filho (examinador).
Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS)

Com imensa gratidão, dedico este trabalho
Aos meus pais, pelo amor, apoio e incentivo que são a base
de todas as minhas conquistas.
Aos meus professores, pela inspiração como profissionais
que com dedicação, sabedoria e paciência, foram
fundamentais na minha formação.

“É justo que muito custe o que muito vale”
(Santa Teresa D'Ávila)

RESUMO

A ulceração traumática é uma lesão comum, apresentado em um amplo espectro de doenças da cavidade oral, que podem envolver diversos fatores etiológicos. A cicatrização de feridas após lesão do tecido é um processo complexo. A cúrcuma é derivada da planta *Curcuma longa*, que pode ser usada como agente preventivo e curativo em muitas doenças. Além disso, é um corante natural que apresenta propriedades anti-inflamatórias, antimicrobianas e antifúngicas que podem ser potencializadas quando associadas a uma fonte de luz. Sendo assim, o uso da cúrcuma com fotossensibilizador na Terapia Fotodinâmica tem sido demonstrado como uma alternativa promissora no auxílio de cicatrização de feridas. Portanto, o objetivo do presente estudo foi avaliar o processo cicatricial de úlceras em mucosa jugal de ratos Wistar submetidos à cúrcuma e à Terapia Fotodinâmica. O fotossensibilizador utilizado foi a curcumina, extraída da *Curcuma longa* L. (Massa molar 368,38), pureza 96,54% na concentração de 5mM. O diluente utilizado foi o Dimetilsulfóxido 5%. Um total de 192 ratas fêmeas da linhagem Wistar foram usadas e divididas em seis grupos: Grupo 1 (controle) - aplicação do DMSO; Grupo 2 - aplicação do DMSO + luz; Grupo 3 - salina; Grupo 4 - salina + luz; Grupo 5 - cúrcuma diluída em DMSO + luz (PDT com equipamento D2000E, por 2,5 minutos); Grupo 6 - cúrcuma diluída em DMSO. A intervenção foi realizada nos dias 1, 3 e 7 após a indução da úlcera e a eutanásia foi realizada nos dias 3, 7 e 14 após a administração do último dia de terapia, formando subgrupos divididos de acordo com os dias de eutanásia. As avaliações realizadas foram de peso e mensuração das úlceras, análises histopatológicas, com avaliação do estadiamento da úlcera, contagem de neutrófilos polimorfonucleares, vasos sanguíneos e fibroblastos / miofibroblastos. Para a realização da análise estatística dos dados coletados, foi utilizado o software GraphPad Prism 5.0®. Nos resultados, foi identificada uma redução significativa na área da úlcera nos grupos tratados com curcumina e curcumina + luz já no terceiro dia, bem como nos escores histológicos, que apresentaram redução significativa no dia 7, em comparação aos demais grupos. No entanto, no sétimo dia, os grupos salina + luz e DMSO + luz mostraram um atraso na cicatrização. Histologicamente, o grupo curcumina + luz mostrou redução dos polimorfonucleares neutrófilos e mononucleares no 14º dia, além de um aumento notável de fibroblastos e vasos sanguíneos nesse período. Conclui-se que o tratamento com curcumina isolada e em associação com a terapia fotodinâmica melhorou características clínicas, diminuiu a área da úlcera e melhorou os escores histológicos em relação aos demais grupos.

Palavras-chaves: Curcumina, Cicatrização de Feridas, Úlcera Oral, Terapia Fotodinâmica.

ABSTRACT

Ulceration is a very common sign, presented in a wide spectrum of diseases of the oral cavity, which may involve several etiological factors. Wound healing after tissue injury is a complex process. Turmeric is derived from the plant *Curcuma longa*, which can be used as a preventive and curative agent in many diseases. In addition, it is a natural dye that has anti-inflammatory, antimicrobial and antifungal properties that can be exacerbated when associated with a light source. Therefore, the use of turmeric as a photosensitizer in Photodynamic Therapy has been shown to be a promising alternative in aiding wound healing due to the properties of this therapy. Therefore, the objective of the present study was to evaluate the healing process of ulcers in the jugal mucosa of Wistar rats subjected to turmeric and Photodynamic Therapy. The photosensitizer used was curcumin, extracted from *Curcuma longa* L. (molar mass 368.38), purity 96.54%), at a concentration of 5 mM. The diluent used was Dimethyl sulfoxide 5% (Adapted from Paschoal et al, 2015). A total of 192 female Wistar rats were used and divided into six groups: Group 1 (control) - application of DMSO; Group 2 - application of DMSO + light; Group 3 - saline; Group 4 - saline + light; Group 5 - turmeric diluted in DMSO + light (PDT with D2000E equipment, for 2.5 minutes); Group 6 - turmeric diluted in DMSO. The intervention was performed on days 1, 3 and 7 after ulcer induction and euthanasia was performed on days 3, 7 and 14 after the administration of the last day of therapy, forming subgroups divided according to the days of euthanasia. The evaluations performed included weight and measurement of ulcers, histopathological analyses, with evaluation of ulcer staging, polymorphonuclear neutrophil count, blood vessels and fibroblasts/myofibroblasts. To perform the statistical analysis of the collected data, the GraphPad Prism 5.0® software was used. In the results of this study, a significant reduction in the ulcer area was observed in the groups treated with curcumin and curcumin + light already on the third day, compared to the other groups. However, on the seventh day, the saline + light and DMSO + light groups presented a larger ulcerated area compared to the other groups. Regarding histological scores, the groups containing curcumin showed a reduction in the score observed on day 7. In the evaluation of weight variation, the saline, DMSO, curcumin and curcumin + light groups showed an increase over 14 days. Histologically, the curcumin + light group showed a reduction in polymorphonuclear neutrophils and mononuclear cells on the 14th day, in addition to a significant increase in fibroblasts and blood vessels during this period. It is concluded that treatment with curcumin, especially in association with photodynamic therapy, in this experimental model improved clinical characteristics, reduced the ulcer area and improved histological scores in relation to the other groups.

Keywords: Curcumin (DECs), Wound healing (DECs), Oral Ulcer (DECs), Photodynamic Therapy (DECs)..

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – (A) *Curcuma longa* Linn: planta com flor, (B) rizoma, (C) curcumina em pó.

Figura 2 – Curcumina interfere nas vias inflamatórias ao bloquear o fator de transcrição NF- κ B

Figura 3 – Análise histológica dos grupos salina, DMSO, curcumina, salina+luz, DMSO+luz e curcumina+luz. em 3, 7 e 14 dias (aumento = 40x)

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Tabela expositiva dos grupos experimentais.....	13
Tabela 2 – Avaliação dos parâmetros de tamanho da úlcera em ratas tratadas com salina, DMSO, curcumina, salina+luz, DMSO+luz e curcumina+luz	16
Tabela 3 – Avaliação dos parâmetros do peso das ratas tratadas com salina, DMSO, curcumina, salina+luz, DMSO+luz e curcumina+luz.....	17
Tabela 4 – Avaliação da contagem do perfil celular em contagem de polimorfonucleares neutrófilos, mononucleares, fibroblastos e vasos ectásicos das ratas tratadas com salina, DMSO, curcumina, salina+luz, DMSO+luz e curcumina+luz	19
Tabela 5 – Avaliação dos escores histológicos das ratas tratadas com salina, DMSO, curcumina, salina+luz, DMSO+luz e curcumina+luz.....	22

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CEUA	Comissão Ética no Uso de Animais
PMN	Polimorfonucleares neutrófilos
MN	Mononucleares
DMSO	Dimetilsufóxido
FS	Fotossensibilizador
UO	Úlceras Orais
TFD	Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 OBJETIVOS	15
2.1 Objetivo Geral	15
2.2 Objetivos Específicos	15
3 REFERENCIAL TEÓRICO	16
4 MATERIAIS E MÉTODOS	27
5 RESULTADOS	31
6 DISCUSSÃO	39
7 CONCLUSÃO	43
REFERÊNCIAS	44
ANEXOS	49

1. INTRODUÇÃO

A ulceração é um sinal bastante comum, apresentado em um amplo espectro de doenças da cavidade oral, que podem envolver diversos fatores etiológicos. Tais lesões podem configurar num desafio, no que diz respeito ao diagnóstico, devido à sobreposição de características clínicas e histológicas entre os diferentes tipos de lesões ulceradas (SUAREZ et al, 2015).

A cicatrização de feridas após lesão do tecido é um processo complexo. Os processos de proteção, reparo e recuperação afetam muitas células, citocinas e fatores de crescimento (SRIROD, S., TEWTRAKUL et al, 2019). Um curativo ou agente de cicatrização ideal protege o tecido da ferida da infecção bacteriana, reduz a inflamação e induz a proliferação celular para auxiliar na reconstrução do tecido danificado (KULAC et al., 2013). Idealmente, também atuaria como um antioxidante, pois os radicais livres são considerados a principal causa de inflamação durante o processo de cicatrização de feridas (MOHANTY et al., 2012). A curcumina é amplamente estudada devido a seu potencial de cicatrização de feridas atribuído aos seus efeitos bioquímicos, como suas atividades anti-inflamatório (LIANG et al., 2009), anti-infeccioso (MUN et al., 2013) e antioxidante (MENG B; LI J; CAO H et al., 2013).

A cúrcuma, além de todos os benefícios que já foram relatados, também demonstrou grande potencial como fotossensibilizador (FS) devido à sua capacidade de absorver luz azul (SANTEZI, C.; REINA, B. D.; DOVIGO, L. N., 2018). A luz azul, por sua vez, é capaz de modular a fisiologia celular por meio de interações com o sistema redox celular endógeno, restaurando a homeostase celular e melhorando o funcionamento e proliferação celular (MARQUES,2020).

O uso da cúrcuma como FS na TFD tem sido demonstrado como uma alternativa promissora no auxílio de cicatrização de feridas, por conta das propriedades desta terapia, como sua atividade antimicrobiana de amplo espectro, mediada pela produção de espécies reativas de oxigênio, que acabam danificando microrganismos patogênicos (MARQUES, 2020).

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o processo cicatricial de úlceras em mucosa jugal de ratos Wistar submetidos a Cúrcuma e Terapia Fotodinâmica

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar clinicamente o do tamanho da úlceras traumáticas em mucosa jugal de ratos Wistar sob tratamento com corante a base de curcumina e sua formulação para terapia fotodinâmica.
- Avaliar histologicamente o processo cicatricial de úlceras em mucosa jugal de ratos Wistar sob tratamento com corante a base de curcumina e sua formulação para terapia fotodinâmica.
- Avaliar a influência do tratamento com corante a base de curcumina e sua formulação para terapia fotodinâmica.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 ÚLCERAS E PROCESSO DE CICATRIZAÇÃO

A ulceração traumática é uma lesão frequente, associada a uma ampla variedade de condições da cavidade oral, envolvendo múltiplos fatores etiológicos. O processo de cicatrização de feridas após uma lesão tecidual é intrincado e multifatorial. Tais lesões podem configurar num desafio, no que diz respeito ao diagnóstico, devido à sobreposição de características clínicas e histológicas entre os diferentes tipos de lesões ulceradas (SUAREZ *et al.*, 2015). Grande parte das úlceras orais se enquadram em uma dessas categorias: infecciosa, imunológica, traumática ou neoplásica (SUAREZ *et al.*, 2015). As úlceras podem ser primárias, quando não precedidas de outra lesão prévia (no caso de aftas), ou secundárias (aftoides) a trauma ou ruptura de bolha ou vesícula biliar (SUAREZ *et al.*, 2015). A superfície da cavidade bucal é revestida por mucosa cujas principais funções envolvem a proteção mecânica dos tecidos profundos, absorção, proteção imunológica, barreira física, além de atuar como órgão sensorial e como região para atividade glandular (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2008; GARTNER, 2007). Esta mucosa é constituída por epitélio pavimentoso estratificado e um tecido conjuntivo subjacente, isto é, a lâmina própria, capaz de promover sustentação e nutrição ao epitélio (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2008). Adicionalmente, devido à grande diversidade de funções importantes executadas pela cavidade bucal, a mucosa se apresenta em contínuo processo de renovação, ao passo que está constantemente submetida a agressões das mais diversas naturezas (LIMA *et al.*, 2005).

As úlceras orais (UO) configuram lesões que alteram o epitélio e provocam a descontinuação dos tecidos conjuntivos (WEN *et al.*, 2021). Caracterizam-se como lesões com exposição do tecido conjuntivo, que podem ser ocasionadas por traumas mecânicos, doenças autoimunes, neoplasias, condições infecciosas, deficiências nutricionais ou reações ao uso de drogas. As úlceras orais de origem traumática são comumente observadas em consultórios odontológicos. Elas podem ser classificadas como agudas ou crônicas, sendo que as úlceras crônicas apresentam início lento e progressão gradual, enquanto as agudas surgem de forma abrupta e têm curta duração. As condições agudas incluem úlceras traumáticas, estomatite aftosa recorrente, infecções microbianas e reações alérgicas. (SIU, A., Landon, K., Ramos, D.M *et al.*, 2015).

A cicatrização das UO é um processo dinâmico que envolve fenômenos bioquímicos e fisiológicos que se comportam de forma harmoniosa a fim de garantir a restauração tecidual. O

processo cicatricial de uma úlcera oral ocorre por meio de etapas bem definidas, divididas em cinco fases principais: coagulação; inflamação; proliferação e remodelação (MANDELBAUM *et al.*, 2003).

A primeira fase da cicatrização se inicia imediatamente após a lesão, mediante a coagulação sanguínea, a partir de um coágulo capaz de estancar o sangramento e desencadear a resposta imunológica inicial. Os receptores plaquetários (a saber, a glicoproteína VI) interagem com proteínas da matriz extracelular (MEC) (fibronectina, colágeno e fator de von Willebrand), promovendo aderência à parede dos vasos sanguíneos. Após a formação do coágulo, ocorre a cascata de coagulação, em que a enzima tromboplastina, produzida pelas plaquetas, com a presença do cálcio, converte a protrombina, enzima produzida pelo fígado, com a presença da vitamina K, em trombina. Esta, por sua vez, converte o fibrinogênio, proteína inativa, em fibrina, proteína ativa. A trombina, subsequentemente, desencadeia a ativação plaquetária e induz uma mudança conformacional e a liberação de grânulos alfa e densos contendo moléculas bioativas que reforçam a coagulação (HOLLY *et al.*, 2020).

A formação do coágulo possui como objetivo, além de unir as bordas das feridas, cruzar a fibronectina, de modo a oferecer uma matriz provisória, em que os fibroblastos, células endoteliais e queratinócitos possam ingressar na ferida (MANDELBAUM *et al.*, 2003).

A inflamação depende, além de inúmeros mediadores químicos, das células inflamatórias, como os leucócitos polimorfonucleares (PMN), macrófagos e linfócitos. A resposta inflamatória se inicia com vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular, promovendo a quimiotaxia (migração de neutrófilos para a ferida). Neutrófilos são as primeiras células a chegar à ferida, com maior concentração 24 horas após a lesão. São atraídos por substâncias quimiotáticas liberadas por plaquetas. Os neutrófilos aderem à parede do endotélio mediante ligação com as selectinas (receptores de membrana). Neutrófilos produzem radicais livres que auxiliam na destruição bacteriana e são gradativamente substituídos por macrófagos. Os macrófagos migram para a ferida após 48 - 96 horas da lesão e são fundamentais durante o término do desbridamento iniciado pelos neutrófilos e sua maior contribuição é a secreção de citocinas e fatores de crescimento, além de contribuírem na angiogênese, fibroplasia e síntese de matriz extracelular (CAMPOS *et al.*, 2007).

A fase proliferativa é caracterizada pela formação do tecido de granulação e é o marco inicial da regeneração. Os fibroblastos e as células endoteliais são os elementos predominantes e mais importantes. Essa etapa é constituída por quatro etapas fundamentais: epitelização,

angiogênese, formação de tecido de granulação e deposição de colágeno. As células como fibroblastos começam a proliferar e produzir uma matriz extracelular rica em fibras colágenas e vasos sanguíneos que auxilia na formação do tecido de granulação. A angiogênese, então, é estimulada pelo fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), e é caracterizada pela migração de células endoteliais e formação de capilares (CAMPOS *et al.*, 2007).

A reepitelização é caracterizada pela migração de queratinócitos não danificados das bordas da ferida e dos anexos epiteliais, quando a ferida é de espessura parcial, e apenas das margens nas de espessura total. Fatores de crescimento são os prováveis responsáveis pelos aumentos das mitoses e hiperplasia do epitélio (MANDELBAUM *et al.*, 2003).

A respeito da regeneração epitelial, sugere-se que se inicia com fibroblastos programados e destinados a serem fibroblastos reticulares dérmicos e hipodérmicos, linhagem que não está programada para produzir folículos ou estruturas apêndices da pele (WOODLEY *et al.*, 2017). Em mamíferos adultos, a cicatrização da mucosa oral fornece a ilustração mais parecida com a cura regenerativa. Em outros tecidos, tem-se a recuperação das lesões com a formação de tecido cicatricial, no entanto, em mucosa oral, as feridas cicatrizam de forma rápida e por cicatrização regenerativa, assim como no presente estudo (RIPPA, KALABUSHEVA, VOROTELYAK *et al.*, 2019).

A fase de maturação ocorre pela reorganização do tecido cicatricial. O colágeno inicialmente depositado é remodelado, tornando-se mais organizado e resistente, devido a isso, se torna a mais evidente clinicamente. As células do sistema imunológico podem desempenhar um papel na remoção de células mortas e na remodelação do colágeno para fortalecer a cicatriz. O colágeno produzido inicialmente é mais fino do que o colágeno presente na pele normal, e tem orientação paralela à pele. Gradativamente, o colágeno inicial (colágeno tipo III) é submetido à reabsorção e um colágeno mais espesso é produzido e organizado ao longo das linhas de tensão. Isso resulta em aumento da força tênsil da ferida. A formação da nova matriz é um processo crucial na cicatrização, de modo que fibroblastos e leucócitos secretam collagenases que promovem a lise da matriz antiga que, então, é substituída (BROUGHTON *et al.*, 2006).

Em seguida, as células epiteliais adjacentes se proliferam e migram para realizar a cobertura da superfície ulcerosa. A regeneração epitelial é crucial para restaurar a integridade da superfície mucosa. À medida que a cicatrização progride, haverá uma redução do tecido de granulação. As células fibroblásticas podem diminuir, e a cicatriz amadurece, tornando-se mais

semelhante ao tecido circundante (BALBINO, PEREIRA e CURI *et al.*, 2005).

3.5 TRATAMENTOS

O processo de cicatrização pode variar em velocidade e eficácia e sofrer influência da saúde geral do indivíduo, assim como da presença de dor e da resposta imunológica. O cuidado adequado, como manter a área limpa e evitar irritantes, pode ajudar no processo de cicatrização. No entanto, visando à qualidade de vida de indivíduos com histórico de ulcerações crônicas ou recorrentes, estudos que investigam a intervenção no processo de cicatrização adquiriram significativo avanço. Contudo, o entendimento do histórico clínico das feridas e do histórico de saúde é essencial, além de investigar, nesses casos, possíveis manifestações de doenças autoimunes.(CAMPOS *et al.*, 2007)

Dessa forma, ulcerações diferentes, em pacientes diferentes, exigem formas de tratamentos distintas. Tais cuidados envolvem desde soluções antissépticas para higienização da região atingida até o uso dos mais complexos fármacos curativos. O tratamento varia conforme a origem da úlcera. Úlceras de origem viral geralmente requerem apenas controle sintomático com analgésicos e antipiréticos. Úlceras bacterianas, como decorrentes de sífilis ou tuberculose, são tratadas com antibióticos específicos após confirmação por exames. Em casos de úlceras traumáticas, o tratamento baseia-se na eliminação do fator causal, como ajuste de próteses dentárias. Quando uma úlcera tem características neoplásicas, uma biópsia é realizada para diagnóstico definitivo, e o paciente pode ser encaminhado para tratamentos oncológicos mais complexos. (SCHEMEL-SUÁREZ; LÓPEZ-LÓPEZ; CHIMENOS-KÜSTNER *et al.*, 2015)

A estomatite aftosa recorrente (EAR), um tipo comum de úlcera oral recorrente, é tratada principalmente com antissépticos e anti-inflamatórios tópicos, sendo que os corticosteróides descritos e sistêmicos são indicados em casos mais graves. Imunomoduladores também são usados para casos clínicos e refratários. Além das terapias tópicas, o artigo enfatiza a importância de investigar e tratar condições subjacentes, como deficiências nutricionais e estresse, que podem contribuir para a recorrência das úlceras. (SCHEMEL-SUÁREZ; LÓPEZ-LÓPEZ; CHIMENOS-KÜSTNER *et al.*, 2015)

Medicações de uso tópico de medicações com ácido tânico, orobase, acabam servindo como uma barreira de proteção e isolamento para região ferida. Em casos mais agravados, corticoides tópicos ou sistêmicos podem ser usados com objetivo de reduzir a dimensão e o tempo de cura (SCHEMEL-SUÁREZ; LÓPEZ-LÓPEZ; CHIMENOS-KÜSTNER *et al.*, 2015)

No entanto, o uso prolongado de corticoesteroides, como a triancinolona, pode provocar efeitos adversos quando em uso prolongado, assim como ocorre com os demais esteróides sistêmicos, por exemplo: supressão adrenal, alteração do metabolismo da glicose, catabolismo de proteínas, ativação da úlcera péptica e outras. Geralmente essas reações são reversíveis e desaparecem com a interrupção do tratamento. Segundo os resultados no estudo de Oliveira et al. 2016, mostrou que a terapia com corticoides em lesões traumáticas têm efeitos negativos na cicatrização de feridas. Os corticoides afetam a síntese e a maturação do colágeno, alteram a resistência à tração das feridas, inibem a função e a proliferação celular e diminuem as ações antibacterianas e fagocitárias de algumas células de defesa, resultando no atraso da cicatrização. Neste estudo, a triancinolona administrada topicamente retardou o processo de reparação, pois houve uma menor deposição de colágeno, sugerindo que este medicamento inibe a cicatrização de feridas na cavidade oral em ratos diabéticos (OLIVEIRA et al. 2016). Além disso, embora o uso local seja menos prejudicial do que o sistêmico, sua indicação é mais frequente. Com isso, tem-se efeitos indesejados como afinamento da epiderme e derme, dermatite perioral e eritema (SCHACKE; DOCKE; ASADULLAH *et al.*, 2002).

Para o tratamento de feridas orais, diversos métodos além dos convencionais têm sido explorados visando acelerar o processo de cicatrização e reduzir desconforto. Um estudo sobre estimulação elétrica demonstrou que essa técnica pode acelerar o fechamento de feridas palatinas em modelos animais. Comparado ao grupo controle, o grupo submetido à estimulação elétrica (100 μ A, 9 kHz, 660 mVpp) mostrou uma redução significativa na inflamação e nos tempos de fechamento da ferida, indicando que a terapia pode ser eficaz na fase inicial de cicatrização de feridas (FERREIRA et al., 2020).

Outro método investigado é a terapia de fotobiomodulação (PBMT), que demonstrou potencial em modular eventos epigenéticos e a expressão de NF- κ B, fatores cruciais na cicatrização de úlceras orais. Em estudo com ratos, PBMT acelerou a cicatrização e estimulou a migração de queratinócitos na fase inicial, além de promover sua diferenciação na fase final. A análise imunohistoquímica revelou que PBMT aumentou os níveis de acH3 e NF- κ B nos primeiros dias de tratamento, mas reduziu esses marcadores no final do processo de cicatrização (DE FARIAS GABRIEL et al., 2019).

Além disso, a terapia com laser e ozônio mostrou ser promissora na cicatrização de feridas palatinas. Em pacientes submetidos a enxertos gengivais, o uso de ozônio reduziu o tamanho da ferida no 14º dia de pós-operatório em comparação ao grupo controle. Esse tratamento também se

associou a menores níveis de desconforto pós-operatório, sugerindo que ambos os tratamentos, com laser e ozônio, podem reduzir a morbidade em comparação com a cicatrização natural (RAPONE et al., 2020).

Esses estudos demonstram o potencial terapêutico de técnicas como estimulação elétrica, fotobiomodulação e terapia com ozônio no fechamento de feridas orais, podendo ser alternativas ou complementares aos métodos convencionais de cicatrização, dependendo das características e necessidades do paciente.

3.6 LUZ

A Laserterapia na Odontologia pode ser usada isoladamente ou como coadjuvante de outros tratamentos, visando à eliminação da dor, inflamação e acelerando o processo cicatricial de diversas alterações bucais. O sucesso do tratamento depende do diagnóstico correto e remoção do fator causal, sempre lembrando que o laser é uma terapia complementar aos procedimentos tradicionais da odontologia. Dessa forma, o uso da terapia de fotobiomodulação tem como mecanismo de ação o funcionamento a partir da bioestimulação das células teciduais atingidas pela luz, em que fotorreceptores específicos absorvem a luz que será encaminhada às mitocôndrias para que seja produzida energia por meio da estimulação da adenosina trifosfato (ATP). Logo, é capaz de auxiliar no processo de cicatrização e acelerar o tempo de reparo tecidual, através da proliferação celular e biossíntese proteica. (HENRIQUES, Á. et al. 2010)

O comprimento de luz vermelha do laser é determinado por 660 nanômetros ($\pm 10\text{nM}$) e trata-se de uma luz com baixa capacidade de penetração tecidual, usada em lesões mais superficiais, como no caso de ulcerações orais. Já o laser infravermelho com comprimento entre 808 nM ($\pm 10\text{nM}$) alcança maiores profundidades, sendo então mais bem aplicado para efeito analgésico, processo inflamatório, reparação tecidual e disfunções neuromusculares. Importante também a definição da janela terapêutica para quantidade de energia a ser escolhida no protocolo de cicatrização das úlceras, que costuma ser entre 0,5J a 2J (Joules) a depender da sintomatologia dolorosa. Desse modo, através da bioestimulação, o laser de baixa intensidade estimula mitocôndrias nas células e promove o aumento da produção de ATP (adenosina trifosfato). Esse efeito bioestimulador acelera a regeneração celular e reduz inflamações, sendo eficaz em uma variedade de condições, como cicatrização de feridas, tratamento de úlceras e ruptura da dor. (ENTEZARI et al. 2022).

Comparando o laser vermelho ao LED azul, que normalmente opera em torno de 400 a

470 nm, observa-se que o LED azul possui propriedades antimicrobianas significativas, sendo particularmente eficaz contra bactérias e fungos, como *Candida albicans* e *Streptococcus mutans*. Isso o torna uma escolha favorável para o tratamento de infecção superficial e infecção oral. (Dube, E. et al. 2024; CHAMBRONE *et al.*, 2018).

No entanto, existem casos em que a ferida pode estar contaminada com microrganismos e que esse processo pode atrasar a cicatrização, mesmo com a utilização apenas das luzes. Por isso, em alguns casos, existe a associação com a terapia fotodinâmica antimicrobiana (Antimicrobial Photodynamic Therapy - aPDT), em que se utiliza um agente fotossensibilizante, geralmente, o azul de metileno, sobre a região demarcada por um determinado período, que se liga à célula-alvo e é ativado por meio do uso de um laser/luz vermelho de baixa potência em um comprimento de onda relevante para excitar o fotossensibilizador. Logo, através do uso de corantes fotossensíveis, ocorre um processo fotoquímico onde são produzidas espécies reativas de oxigênio responsáveis pela redução bacteriana local, sem causar resistência microbiana (TSUTSUMI-ARAI, C. 2022).

Além disso, o Diodo Emissor de Luz (LED - light emitting diode) é uma fonte de luz alternativa em que estruturas compostas por dois materiais semicondutores que, quando associados, por diferença de cargas, ocorre a emissão de luz azul, sem o aumento de temperatura. Estes dispositivos emitem luz por meio da movimentação de elétrons através de diferentes materiais semicondutores, produzindo uma emissão espontânea de fótons não coerentes, diferindo-se dos lasers, que produzem emissão estimulada de radiação. Desta distinção básica decorrem as diferenças estruturais entre os dois dispositivos. Os LEDs podem ser configurados para produzir comprimentos de onda múltiplos e ser arrançados em larga escala, de forma a não produzir calor (ALVES, Orley Araújo et al., 2011)

3.7 CORANTES

Devido aos avanços tecnológicos, destacou-se na literatura a aPDT como uma alternativa promissora no tratamento complementar de infecções localizadas, a fim de aumentar a taxa de sucesso dos tratamentos convencionais. Para a eficácia da aPDT, são necessários três elementos: luz com comprimento de onda adequado, oxigênio e fotossensibilizador. Os fotossensibilizadores (FS) são substâncias orgânicas ou minerais, naturais ou sintéticas, caracterizadas por sua capacidade de absorver luz em variados comprimentos de onda. São corantes que absorvem luz e emitem, por excitação, energia que desencadeia processos químicos e físicos, normalmente insensíveis à luz. Atualmente, os FS mais comuns usados na aPDT incluem os corantes sintéticos

como o azul de toluidina (HAKIMIHA *et al.*, 2014), eosina (ROLIM *et al.*, 2012), azul de metileno (LEONEL *et al.*, 2019) e, recentemente, a curcumina, uma substância natural, que foi introduzida como uma nova classe de fotossensibilizador para aPDT. Na técnica convencional, é utilizado, na região da lesão, a luz vermelha associada ao azul de metileno, que é um interessante FS devido ao efeito antimicrobiano. Sua alta absorção de luz vermelha possui natureza hidrofílica, acompanhada de baixo peso molecular e carga positiva, que permite a passagem através dos canais de proteína-porina na membrana externa de bactérias Gram-negativas.

O azul de metileno interage predominantemente com macromoléculas lipopolissacarídeos aniônicas, participando, assim, do processo de fotossensibilização (SILVA *et al.*, 2022). Entretanto, a ingestão de azul de metileno em grande quantidade pode causar náuseas, vômito, gastrite e dor abdominal (AMARAL, R. R. *et al.*, 2024). Ele apresenta melhorias, incluindo a possibilidade de causar citotoxicidade em células humanas se não for utilizada de forma controlada. Além disso, o azul de metileno pode deixar resíduos no local de aplicação e tende a ser mais suscetível à inativação na presença de luz ambiente visível, o que requer cuidado para evitar a manipulação antes do uso clínico. (DUBE, E. *et al.* 2024) Sabendo disso, estudos apontam buscas de novos corantes para aperfeiçoar a técnica, e um deles é a curcumina, que é um FS natural.

3.8 CURCUMINA

A cúrcuma, também conhecida como açafrão-da-índia, é um pigmento amarelo natural com propriedades bioativas derivada da planta *Curcuma longa*, uma planta herbácea perene da família Zingiberácea (TANG, 2020). Dentre uma ampla gama de fitoquímicos ativos que contém, a curcumina extraída de seus rizomas é o principal componente biologicamente ativo, constituindo a base para as propriedades biológicas e a maioria dos efeitos terapêuticos (TANG, 2020).

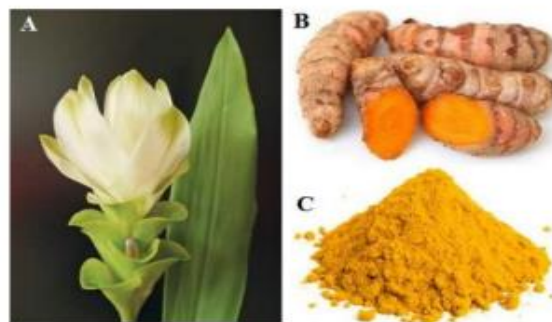


Figura 1: (A) *Curcuma longa* Linn: planta com flor, (B) rizoma, (C) curcumina em pó.

Fonte: adaptado de BASNET e SKALKO-BASNET 2011

A curcumina pode ser usada como agente preventivo e curativo em muitas doenças, como doenças neurodegenerativas (incluindo doença de Alzheimer), diabetes, câncer, doenças reumatóides, aterosclerose, doença infecciosa pulmonar, inflamação intestinal crônica, alergia, asma, doenças autoimunes, AIDS, psoríase e outros (RADOMSKA, 2019). A curcumina com sua ampla natureza pleiotrópica pode atingir processos biológicos intrincados e diversos fatores inflamatórios como citocinas, interleucinas (ILs), fator nuclear kappa B (NF- κ B), espécies reativas de oxigênio (ROS), ciclooxigenase-2 (COX-2), proteínas C reativas, transformando o fator de crescimento- β (TGF- β), e outras enzimas envolvidas na inflamação (GIRISA et al., 2021).

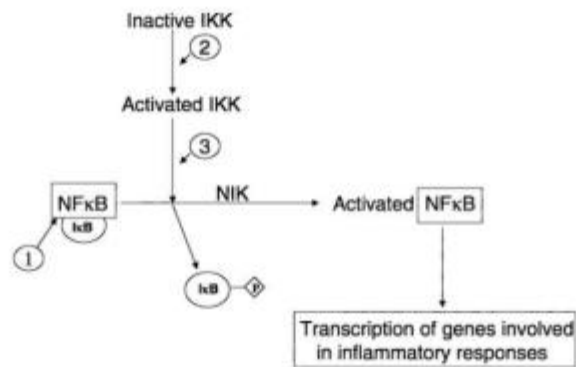


Figura 2: Curcumina interfere nas vias inflamatórias ao bloquear o fator de transcrição NF- κ B.

Fonte: JOE et al., 2004

Um curativo ou agente de cicatrização ideal protege o tecido da ferida da infecção bacteriana, reduz a inflamação e induz a proliferação celular para auxiliar na reconstrução do tecido danificado (Kulac et al., 2013). Idealmente, também atuaria como um antioxidante, pois os radicais livres são considerados a principal causa de inflamação durante o processo de cicatrização de feridas (MOHANTY et al., 2012). O potencial de cicatrização de feridas da curcumina é atribuído aos seus efeitos bioquímicos, como suas atividades anti-inflamatório (LIANG et al., 2009), anti-infeccioso (MUN et al., 2013; Singh et al., 2010) e antioxidante (AK e GULCINA, 2008; MENG B; LIJ; CAO H et al., 2013). A curcumina também melhora a cicatrização de feridas cutâneas por meio do envolvimento na remodelação do tecido, granulação, formação de tecido e deposição de colágeno (Joe et al., 2004). Vários estudos mostraram que a aplicação da curcumina na ferida também aumenta a regeneração epitelial e aumenta a proliferação de fibroblastos e a densidade vascular (SIDHU et al., 1998; THANGAPAZHAM RL; SHARAD S; MAHESHWARI

et al., 2013). A Curcumina é um composto polifenólico, hidrofóbico, isolado a partir de rizomas da planta, habitualmente utilizado como tempero natural aromatizante de alimentos. Vários estudos, *in vivo* e *in vitro*, revelaram os impactos essencialmente não tóxicos da curcumina, que podem ser identificados através de um pico de absorção bastante amplo, com uma faixa entre 300 e 500 nm (máximo: 430 nm)(AMARAL, R. R. et al., 2024).

A cúrcuma, além de todos os benefícios que já foram relatados, também demonstrou grande potencial como fotossensibilizador (FS) devido à sua capacidade de absorver luz azul (SANTEZI, C.; REINA, B. D.; DOVIGO, L. N., 2018). A curcumina vem sendo usada como FS devido ao seu notável efeito bactericida aditivo (MARQUES,2020). Essa propriedade é mediada por uma redução na tensão superficial entre o fotossensibilizador e a bactéria, aumentando a permeabilidade da membrana celular microbiana à curcumina; isso resulta em uma concentração mais alta de curcumina dentro da célula bacteriana, aumentando ainda mais o efeito biomodulador da luz azul (MARQUES,2020). Para obter sucesso na TFD utilizando curcumina como FS, é necessário o uso do LED azul, que tem espectro de luz entre 440-485 nm, e age a partir da excitação eletrônica. Isso porque a curcumina possui pico de absorção mais alto na faixa de luz azul (455-460 nm) e pode ser usada como um fotossensibilizador na faixa de 400-500 nm (ARAÚJO *et al.*, 2012) utilizando concentração de curcumina a 1,5 g/L e energia luminosa LED de luz azul (67 mW/cm², 450 nm, 20,1 J/cm²) (SILVA *et al.*, 2022).

Além disso, é importante salientar que a curcumina promove a cicatrização de feridas e a regeneração epitelial, estimulando fatores de crescimento, ativando fibroblastos, promovendo a formação de tecido de granulação, síntese de colágeno e neovascularização. Embora seja um composto hidrofóbico, a curcumina pode ser diluída em Dimetil-Sulfóxido (DMSO) a 10% e etanol ou propilenoglicol. A luz azul, por sua vez, é capaz de modular a fisiologia celular por meio de interações com o sistema redox celular endógeno, restaurando a homeostase celular e melhorando o funcionamento e proliferação celular (MARQUES,2020). Adicionalmente, os protocolos podem variar de acordo com a concentração do FS, a potência da energia luminosa e o comprimento de onda utilizado (para a curcumina, sua máxima absorção se dá em 430 nm) (KUBIZNA, DAWIEC E WIENCH, 2024). Por isso, considerando as propriedades inerentes a este composto, são necessários mais estudos, com diferentes abordagens, a fim de que seus efeitos sejam plenamente explorados e a eficácia aprimorada gradativamente.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Aspectos éticos

Esse trabalho foi desenvolvido pelo Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS) e previamente ao início dos protocolos experimentais e coleta dos dados, o estudo foi submetido e aprovado pela Comissão Ética no Uso de Animais (CEUA) da referida universidade sob o número 024/21 (ANEXO 1).

4.2. Cálculo amostral

Baseado no estudo de Paolillo et al. 2020 que demonstrou que ratos submetidos a modelo de úlcera cutânea infectada por *S. aureus* e tratados com aPDT há redução significativa da área de úlcera (0.41 ± 0.18 para 0.15 ± 0.08 mm²) estima-se necessário avaliar oito animais por grupo a fim de obter uma amostra que represente com 90% de poder e 95% de confiança. a hipótese alternativa deste trabalho.

4.3. Animais, Grupos e Doses

Foram utilizadas ratas fêmeas da linhagem Wistar. Durante a realização dos experimentos, todos os esforços possíveis foram realizados para minimizar o sofrimento dos mesmos seguindo os princípios dos três R's, redução, substituição (replacement) e refinamento (MacArthur Clark, 2018), segundo Diretriz Brasileira para o Cuidado e a Utilização de Animais em Atividades de Ensino ou de Pesquisa Científica – DBCA, normativa número 30 publicada em 02 de fevereiro de 2016. Os animais foram abrigados a 24° C em ciclo luz-escuro de 12 horas e com acesso irrestrito à água e a alimento no biotério de experimentação da Universidade Christus.

Para a indução das úlceras, foi realizada anestesia por via intraperitoneal (IP), com xilazina 10 mg/kg e quetamina 90 mg/kg seguida de antissepsia da mucosa com digluconato de clorexidina 0,12%. A úlcera foi induzida em região de mucosa jugal esquerda, através da abrasão da região com *punch* dermatológico circular com 6mm de diâmetro e 2mm de profundidade (Rhosse®) (CAVALCANTE et al., 2011). O tecido remanescente foi excisado utilizando lâmina de bisturi de Bad Parker convencional e os animais permaneceram em observação até recobrem os reflexos.

O fotossensibilizador utilizado foi a curcumina, extraída da *Curcuma longa L.* (Massa molar 368,38), pureza 96,54% (A FÓRMULA), na concentração de 5mM. O diluente utilizado foi o Dimetilsulfóxido 5% (Adaptado de Paschoal et al, 2015). Após a realização da diluição, a solução foi armazenada em frascos âmbar envoltos em papel alumínio, para que não houvesse interferência da luz ambiente. (BARBOSA, 2017).

A intervenção foi realizada nos dias 1, 3 e 7 após a indução da úlcera (PAOLILLO et al, 2020), em que os animais foram anestesiados, e foi aplicada a solução com microbrush sobre a área da lesão, em quantidade suficiente para abranger toda a região, sem que o animal deglutisse a substância. Foi dado o tempo de um minuto de pré-irradiação e, em seguida, foi aplicada a luz azul, através de equipamento D2000e da DMC no comprimento de onda 450nm, potência de 310mW e poder de intensidade de 122,04mW/cm² por mais 2,5 minutos (adaptado de LEITE et al., 2014).

O animais foram divididos com seis grupos experimentais após indução da úlcera descritos abaixo:

Grupo 1 (controle) - grupo salina.

Grupo 2 - grupo salina+ luz

Grupo 3 – aplicação de DMSO

Grupo 4 – aplicação de DMSO + luz

Grupo 5 - aplicação da cúrcuma diluída em DMSO + luz (PDT com equipamento D-2000E, por 2,5 minutos).

Grupo 6 - aplicação da cúrcuma diluída em DMSO, sem luz.

A intervenção foi realizada nos dias 1, 3 e 7 após a indução da úlcera. Os animais foram eutanasiados nos dias 3, 7 e 14 dias após a administração do último dia de terapia, formando subgrupos divididos de acordo com os dias de eutanásia (Tabela 1). A escolha dos animais por grupo foi realizada aleatoriamente através do Microsoft Excel 2007, Microsoft Corporation®.

Tabela 1: Tabela expositiva dos grupos experimentais.

	DMSO	DMSO	Salina	Salina	Cúrcuma+	Cúrcuma+	Total
		+ Luz		+ luz	DMSO + luz	DMSO	
Dia 3	n=8	n=8	n=8	n=8	n=8	n=8	n=48
Dia 7	n=8	n=8	n=8	n=8	n=8	n=8	n=48
Dia 14	n=8	n=8	n=8	n=8	n=8	n=8	n=48
Total	n=24	n=24	n=24	n=24	n=24	n=24	N= 144

Fonte: Próprio Autor.

4.4. Mensuração do diâmetro das lesões

No dia da eutanásia, as regiões foram mensuradas com um paquímetro digital (Digimess®) com 0,01mm de precisão, sendo obtidas duas medidas (D= maior diâmetro e d= menor diâmetro) para o cálculo da área ($A = \pi \cdot d \cdot D / 4$). Os animais foram avaliados através do peso e da mensuração das úlceras em um período de até 14 dias. Oito animais de cada grupo (referentes aos subgrupos de cada dia) foram

eutanasiados com 150mg/kg por sobredosagem anestésica por via intraperitoneal nos intervalos de 3, 7 e 14 dias após o procedimento de ulceração. Após a fase de eutanásia, os animais tiveram a região da mucosa contendo a área ulcerada coletada cirurgicamente (CAVALCANTE et al., 2011).

4.5. Análise histológica

Fragmentos da mucosa foram imersos em formol neutro a 10% por 24 horas. Após fixação em formol, os espécimes foram analisados macroscopicamente e submetidos à desidratação em série alcoólica crescente, diafanização em xilol, impregnação em parafina, fundição a 60°C e inclusão dos fragmentos, formando blocos à temperatura ambiente.

Os fragmentos foram seccionados com 5 µm de espessura, utilizando o micrótomo e corados utilizando a coloração de rotina para histologia hematoxilina-eosina. A hematoxilina se liga aos componentes basofílicos que se coram em violeta, enquanto a Eosina liga-se principalmente com estruturas acidófilas e eosinófilas corando o citoplasma em rosa.

As análises histopatológicas foram realizadas através de microscópio óptico, a fim de realizar a descrição das características histológicas da região ulcerada nos períodos previamente descritos (CAVALCANTE et al., 2011).

Para a realização de análise histopatológica, foram adotados escores para comparação do estadiamento da úlcera de acordo com trabalho de CAVALCANTE, et al (2011).

0. Sem úlcera / conjuntivo remodelado.

1. Sem úlcera / Fibrose + discreta/moderada inflamação crônica.

2. Com úlcera / Fibrose + moderada inflamação crônica.

3. Com úlcera / Processo inflamatório crônico (tecido de granulação).

4. Com úlcera / Processo agudo (ectasia, vasos dilatados, infiltrado inflamatório misto).

4.6. Avaliação do infiltrado neutrofilico, angiogênese e fibroplasia em imagens histológicas.

Após análise semi-quantitativa com base nos escores, cinco campos selecionados no sentido epitélio-conjuntivo nas áreas da úlcera, de cada lâmina corada por hematoxilina-eosina foram previamente selecionados em áreas próximas às regiões ulceradas, através da análise da densidade celular e vascular, e fotografados utilizando o Microscópio Leica® DM 2000 com câmera acoplada DFC 295, no aumento de 40X.

Neutrófilos polimorfonucleares (células de núcleo segmentado e morfologia multilobulada), vasos sanguíneos (foram excluídos brotos endoteliais) e fibroblastos/miofibroblastos (células com características morfológicas fusiformes) foram contados no sentido epitélio - tecido conjuntivo. A contagem desses

parâmetros foi realizada através da ferramenta “Cell Counter” do software ImageJ®, através da marcação prévia realizada pelo observador, sendo apresentada a contagem total ao final de cada análise.

Esse protocolo foi aplicado em todas as amostras de cada dia do curso temporal da úlcera nos diferentes grupos (3, 7 e 14 dias), sendo o resultado final a média e o erro padrão (adaptado de BRIZENO et al., 2013)

4.7. Análise Estatística

A realização de comparações múltiplas dos dados paramétricos foi realizada através de Variância (ANOVA/Bonfferoni) e expressos em forma de média e erro padrão da média. Comparações múltiplas dos resultados histopatológicos foram expressas como mediana (máxima e mínima) e foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis e o teste de Mann-Whitney. Os dados categóricos (presença/ausência das lesões órgão-específicas) foram expressos em forma de frequência absoluta e percentual e analisados por meio do teste qui-quadrado ou exato de Fisher. Em todas as análises estatísticas considerar-se-á o nível crítico para rejeição da hipótese de nulidade menor que 5% ($p < 0.05$). As análises estatísticas foram realizadas no programa estatístico GraphPad Prism 5.0.

5 RESULTADOS

5.1. Efeito da curcumina como terapia fotodinâmica nos parâmetros clínicos da úlcera oral e variação de massa das ratas.

A avaliação no terceiro dia apresentou redução estatística ($p < 0,001$) no grupo curcumina (4.21 ± 0.65) e curcumina+luz (6.12 ± 0.83), comparado aos demais grupos: salina (18.02 ± 1.48), salina+luz (14.53 ± 1.52), DMSO (19.07 ± 1.97) e DMSO+luz (22.56 ± 2.09).

Essa diferença manteve-se na avaliação de sete dias em comparação ao grupo salina (3.17 ± 0.82). Contudo, neste período, observou-se uma menor redução entre os grupos DMSO + luz ($17,10 \pm 1,58$) e salina + luz ($10,90 \pm 2,34$), indicando um atraso cicatricial que se repetiu na análise do 14º dia.

Já na avaliação ao longo do curso temporal, verificou-se uma melhora progressiva entre os dias 3 e 7 nos grupos salina, DMSO e curcumina, alcançando estabilidade no dia 14. Em contraste, nos grupos com luz (salina + luz, DMSO + luz e curcumina + luz), a redução da área ulcerada foi notada apenas entre os dias 7 e 14 (Tabela 2).

Tabela 2: Avaliação dos parâmetros de tamanho da úlcera em ratas tratadas com salina, DMSO, curcumina, salina+luz, DMSO+luz e curcumina+luz

	Tempo (dias)			p-Valor
	D3	D7	D14	
Área de úlcera (mm²)				
Luz -				
Sal	18.02±1.48Aa	3.17±0.82Ab	1.19±0.43Ab	<0,001
DMSO	19.07±1.97Aa	6.74±2.53Ab	1.49±0.97Ab	<0,001
Curcumina	4.21±0.65Ba	0.95±0.65Bb	1.11±0.52Ab	0,001
Luz +				
Sal+luz	14.53±1.52Aa	10.90±2.34Ca	4.86±1.96Bb	0,006
DMSO+luz	22.56±2.09Aa	17.10±1.58Ca	6.37±1.24Bb	<0,001
Curcumina+luz	6.12±0.83Ba	0.68±0.47Ba	0.27±0.27Ab	<0,001
p-Valor	<0,001	<0,001	0,003	

$p < 0,05$; *Teste ANOVA-2-way/Bonferroni (média±DP); †Teste Kruskal-Wallis/Dunn [mediana (mínimo-máximo)]; Letras maiúsculas diferentes = diferença entre grupos; Letras minúsculas diferentes = diferença entre dias.

Quanto à variação de massa, os animais dos grupos DMSO ($98,32\pm 0,99$), DMSO + luz ($98,11\pm 0,71$) e curcumina + luz ($99,96\pm 0,70$) apresentaram menor variação de massa no terceiro dia, em comparação com os demais grupos. Essa menor variação se manteve no 14º dia com o grupo DMSO ($99,60\pm 1,06$), que seguiu com uma variação de massa inferior em relação aos demais grupos.

Ao longo do curso temporal, observou-se um aumento significativo no peso no dia 14 nos grupos salina ($109,70\pm 1,63$), curcumina ($107,60\pm 1,87$), DMSO + luz ($108,80\pm 1,70$) e curcumina + luz ($109,30\pm 0,51$) (Tabela 3).

Tabela 3: Avaliação dos parâmetros do peso das ratas tratadas com salina, DMSO, curcumina, salina+luz, DMSO+luz e curcumina+luz

	Tempo (dias)			p-Valor
	D3	D7	D14	
Peso				
Luz -				
Sal	102.30 ± 0.65 Aa	103.60 ± 1.54 Aa	109.70 ± 1.63 Ab	0,002
DMSO	98.32 ± 0.99 Ba	99.02 ± 0.70 Aa	99.60 ± 1.06 Ba	0,631
Curcumina	100.00 ± 1.02 Aa	103.70 ± 1.97 Aa	107.60 ± 1.87 Ab	0,010
Luz +				
Sal+luz	104.20 ± 0.57 Aa	102.90 ± 1.06 Aa	105.80 ± 1.39 Aa	0,160
DMSO+luz	98.11 ± 0.71 Ba	103.30 ± 1.57 Aa	108.80 ± 1.70 Ab	<0,001
Curcumina+luz	99.96 ± 0.70 Ba	101.20 ± 4.03 Aa	109.30 ± 0.51 Ab	0,030
p-Valor	<0,001	0,485	0,004	

p<0,05; *Teste ANOVA-2-way/Bonferroni (média±DP); †Teste Kruskal-Wallis/Dunn [mediana (mínimo-máximo)]; Letras maiúsculas diferentes = diferença entre grupos; Letras minúsculas diferentes = diferença entre dias. Variação de massa = peso final / peso inicial * 100

. 5.2. Estudo histomorfométrico

5.2.1. Perfil celular: contagem de polimorfonucleares neutrófilos

Todos os grupos apresentaram um padrão de diminuição significativa apenas no dia 14 no curso temporal, exceto o grupo DMSO+luz(154.00±63.00) que apresentou uma redução no dia 7. Na comparação entre grupos, no dia 3 observou-se uma diferença estatisticamente significativa entre o grupo curcumina (211,10±29,15) e o grupo DMSO + luz (399,20±30,14). Já no sétimo dia, registrou-se um aumento nos grupos salina + luz (205,30±25,01) e DMSO + luz (154,00±63,00). Em relação ao dia 14 na comparação de grupos, foi registrado uma redução nos grupos Salina+luz(89.00±22.34)e Curcumina+luz(59.17±10.35), porém houve um aumento no grupo DMSO+luz (388.70±41). (Tabela 4).

5.2.2 Perfil celular: contagem de mononucleares

Houve diferença estatística em relação a comparação de grupos em cada dia, não obteve diferença em nenhum dos grupos experimentais no terceiro dia, mas no sétimo dia apresentou uma diferença estatística no grupos DMSO (127.20±44.53), curcumina (199.20±38.59), salina+luz (104.40±22.49) e curcumina+luz (150.50±9.54). Já no 14º dia, houve uma redução de MN nos grupos DMSO(62.43±18.42) e Salina+luz(65.25±19.29).

Entretanto na avaliação individual de cada grupo, foi observado uma diminuição na contagem de mononucleares no dia 14 apenas do grupo curcumina+luz (98.17±13.35), não sendo observada alteração significativa ao longo do tempo nos outros grupos experimentais. (Tabela 4)

5.2.3. Perfil celular: contagem de fibroblastos/miofibroblastos

Ao avaliar os resultados entre grupos, no dia 7 teve diferença estatística apenas no grupo salina+luz (67.25±7.29), mas no décimo quarto dia apresentou-se diferença estatística nos grupos DMSO(160.80±12.38), Salina+luz(136.60±16.82) e Curcumina+luz(193.30±36.61). Já na análise ao longo do tempo de cada grupo, foi observado um aumento nos grupos DMSO(160.80±12.38), salina+luz(136.60±16.82) e curcumina+luz(193.30±36.61) referentes ao dia 14. Contudo, o grupo curcumina aumentou em 7 dias(199.60±31.50) e diminuiu em 14 dias(116.40±14.23). (Tabela 4)

5.2.4. Perfil celular: contagem de vasos/angiogêneses

Na avaliação entre os grupos, observou-se um aumento significativo na contagem de vasos no grupo curcumina + luz, especialmente nos dias 7 (39,33±5,95) e 14 (55,83±11,89), em

comparação aos demais grupos. Ao longo do curso temporal, apenas o grupo curcumina + luz ($55,83 \pm 11,89$) apresentou um aumento expressivo na contagem de vasos no 14º dia (Tabela 4).

Além disso, no sétimo dia, a contagem de vasos foi significativamente maior nos grupos DMSO ($15,60 \pm 3,19$), DMSO+luz ($11,50 \pm 0,50$), salina+luz ($14,13 \pm 3,23$) e curcumina ($13,60 \pm 3,50$), em comparação ao grupo salina ($20,50 \pm 6,07$). Essa diferença estatística manteve-se significativo nos grupos DMSO ($11,75 \pm 1,94$), curcumina ($21,86 \pm 9,80$) e salina+luz ($14,75 \pm 2,02$) no 14º dia, quando comparado aos grupos salina e DMSO+luz. Nos demais grupos, não foram observadas variações consideráveis na contagem de vasos ao longo do tempo. (Tabela 4)

Tabela 4: Avaliação da contagem do perfil celular em contagem de polimorfonucleares neutrófilos, mononucleares, fibroblastos e vasos ectásicos das ratas tratadas com salina, DMSO, curcumina, salina+luz, DMSO+luz e curcumina+luz

	Tempo (dias)			p-Valor
	D3	D7	D14	
PMN				
LUZ -				
SAL	165.20±29.07Aa	81.33±18.92Aa	209.80±50.41Ab	0,047
DMSO	190.80±45.13Aa	111.40±29.32Aa	101.30±14.56Ab	0,098
CURCUMINA	211.10±29.15Ba	144.60±36.24Aa	164.90±41.78Aa	0,444
LUZ +				
SAL+LUZ	184.70±56.42Aa	205.30±25.01Ba	89.00±22.34Bb	0,047
DMSO+LUZ	399.20±30.14Ca	154.00±63.00Bb	388.70±41.16Ca	0,012
CURCUMINA +LUZ	153.10±32.96Aa	89.67±6.27Aa	59.17±10.35Bb	0,032
P-VALOR	0,002	0,010	<0,001	
MN				
<i>Luz -</i>				
<i>Sal</i>	151.50±38.90Aa	68.43±17.29Aa	121.80±29.58Aa	0,126
<i>DMSO</i>	97.17±26.07Aa	127.20±44.53Ba	62.43±18.42Ba	0,312

<i>Curcumina</i>	125.40±14.56Aa	199.20±38.59Ba	196.40±40.56Aa	0,212
Luz +				
<i>Sal+luz</i>	152.50±67.84Aa	104.40±22.49Ba	65.25±19.29Ba	0,289
<i>DMSO+luz</i>	207.60±52.58Aa	61.00±31.00Aa	191.70±48.36Aa	0,272
<i>Curcumina+luz</i>	196.60±29.27Aa	150.50±9.54Ba	98.17±13.35Ab	0,019
p-Valor	0,370	0,027	0,004	
FIBRO.				
Luz -				
<i>Sal</i>	78.80±13.80Aa	105.00±7.79Aa	79.60±13.48Aa	0,212
<i>DMSO</i>	83.17±24.75Aa	127.00±12.70Aa	160.80±12.38Ab	0,016
<i>Curcumina</i>	97.57±9.02Aa	199.60±31.50Ab	116.40±14.23Aa	0,003
Luz +				
<i>Sal</i>	113.00±33.45Aa	67.25±7.29Ba	136.60±16.82Ab	0,048
<i>DMSO</i>	119.40±28.57Aa	89.50±27.50Aa	174.40±54.31Aa	0,494
<i>Curcumina</i>	49.88±7.00Aa	121.20±17.80Aa	193.30±36.61Ab	0,001
p-Valor	0,163	0,002	0,064	
VASOS				
Luz -				
<i>Sal</i>	11.00±1.92Aa	20.50±6.07Aa	31.60±11.73Aa	0,211
<i>DMSO</i>	7.33±2.88Aa	15.60±3.19Ba	11.75±1.94Ba	0,136
<i>Curcumina</i>	3.71±0.84Aa	13.60±3.50Ba	21.86±9.80Ba	0,150
Luz +				
<i>Sal+luz</i>	18.33±8.71Aa	14.13±3.23Ba	14.75±2.02Ba	0,814
<i>DMSO+luz</i>	13.80±3.15Aa	11.50±0.50Ba	43.33±15.07Aa	0,060
<i>Curcumina+luz</i>	8.88±2.00Aa	39.33±5.95Ca	55.83±11.89Bb	0,001
p-Valor	0,171	0,003	0,004	

p<0,05; *Teste ANOVA-2-way/Bonferroni (média±DP); †Teste Kruskal-Wallis/Dunn [mediana (mínimo-máximo)]; Letras maiúsculas diferentes = diferença entre grupos; Letras minúsculas diferentes = diferença entre dias. Grupos sem luz (LUZ -) e grupos com luz (LUZ+)

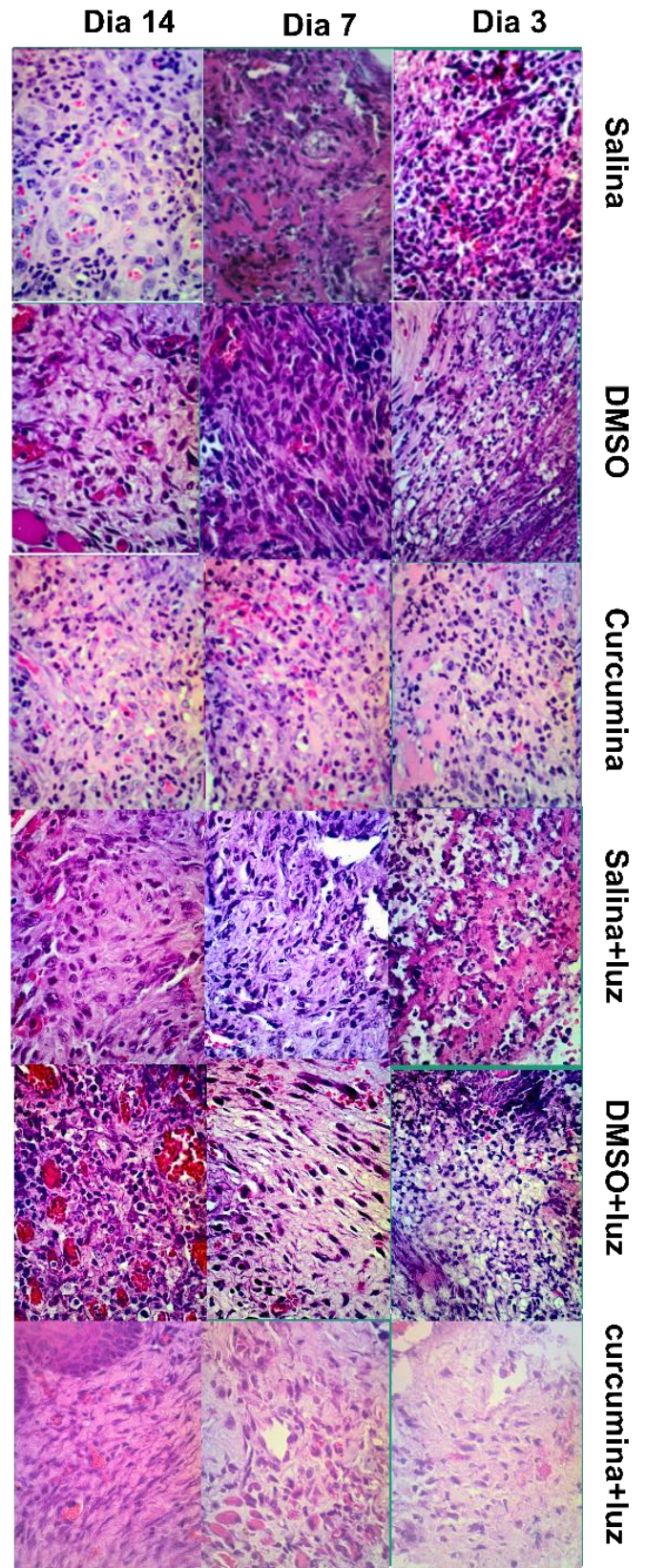


Figura 3: Análise histológica dos grupos salina, DMSO, curcumina, salina+luz, DMSO+luz e curcumina+luz. em 3, 7 e 14 dias (aumento = 40x).

5.3 Efeito da curcumina e da luz azul sobre as alterações histopatológicas de úlceras orais.

Não foi observada diferença significativa nos dias 3, 7 e 14 entre os grupos no curso do experimento. Com relação a avaliação durante o curso temporal de cada grupo, foi observado redução dos escores nos grupos salina, salina+luz, DMSO e DMSO+luz no 14º dia, enquanto nos grupos curcumina e curcumina+luz, essa redução foi observada a partir do 7º dia

Tabela 5: Avaliação dos escores histológicos das ratas tratadas com salina, DMSO, curcumina, salina+luz, DMSO+luz e curcumina+luz.

	Tempo (dias)			p-Valor
	D3	D7	D14	
Escores				
Luz -				
<i>Sal</i>	4 (3-4) Aa	3 (1-3) Aa	2 (0-3) Ab	0,009
<i>DMSO</i>	4 (3-4) Aa	2.5 (1-3) Aa	1 (0-3) Ab	0,001
<i>Curcumina</i>	4 (3-4) Aa	1 (0-3) Ab	1 (0-2) Ab	0,002
Luz +				
<i>Sal+luz</i>	4 (3-4) Aa	3 (2-3) Aa	1.5 (0-3) Ab	0,001
<i>DMSO+luz</i>	4 (4-4) Aa	2 (2-2) Aa	3 (1-3) Ab	0,018
<i>Curcumina+luz</i>	4 (3-4) Aa	1 (0-3) Ab	0.5 (0-2) Ab	0,001
p-Valor	0,862	0,121	0,367	

p<0,05; *Teste ANOVA-2-way/Bonferroni (média±DP); †Teste Kruskal-Wallis/Dunn [mediana (mínimo-máximo)]; Letras maiúsculas diferentes = diferença entre grupos; Letras minúsculas diferentes = diferença entre dias. Grupos sem luz (LUZ -) e grupos com luz (LUZ+)

6. DISCUSSÃO

Neste estudo, observou-se uma redução significativa na área da úlcera nos grupos tratados com curcumina e curcumina + luz já no terceiro dia, e redução dos escores no dia 7, em comparação aos demais grupos. Entretanto, no sétimo dia, os grupos salina + luz e DMSO + luz apresentaram uma maior área ulcerada em relação aos outros grupos. Na avaliação da variação de peso, os grupos salina, DMSO, curcumina e curcumina + luz evidenciaram aumento ao longo de 14 dias. Histologicamente, o grupo curcumina + luz apresentou uma redução de polimorfonucleares neutrófilos e mononucleares no 14º dia, além de um aumento expressivo de fibroblastos e vasos sanguíneos nesse período.

A redução da área da úlcera nos grupos curcumina e curcumina+luz parece estar associado a um potencial efeito anti-inflamatório da curcumina. Nos estudos de Mun et al., (2013); Amaral, R. R. et al., (2024); Meng B; Li J; Cao H et al., (2013) e Liang et al., (2009) que avaliam o potencial de cicatrização de feridas da curcumina foi observada que a mesma apresenta atividade anti-inflamatória, anti-microbiana, anti-infecciosa, analgésica e antioxidante.

Em nosso estudo, porém, a utilização da luz não trouxe maiores benefícios a cicatrização, diferentemente dos estudos de Barbosa (2017) em que os resultados microbiológicos apresentados, mostraram que o tratamento apenas com a curcumina não foi suficiente na redução bacteriana, no entanto, quando associada à uma fonte de luz esse resultado foi significativamente efetivo. Uma possível explicação para que não tenhamos observado melhora ainda mais significativa no grupo curcumina+luz pode ser, pois a eficácia da terapia fotodinâmica antimicrobiana depende muito dos ajustes feitos em cada protocolo usado (KUBIZNA; DAWIEC; WIENCH, 2024). No caso de nosso trabalho, a repetição da aplicação por diversos dias pode ter afetado os resultados.

Reforçando a hipótese de que a aplicação de aPDT talvez tenha sido excessiva, temos a redução do potencial cicatricial dos grupos Salina+luz e DMSO+luz. Por esses grupos não possuírem a curcumina, com seu potencial anti-inflamatório, o processo de fototoxicidade pode ter ficado mais evidente, decorrente do excesso de espécies reativas de oxigênio (EROs). Estudos de Hamblin & Hasan et al. (2004) e Dai, Huang & Hamblin et al. (2009) demonstram que, embora na Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana (aPDT), a luz ativa o fotossensibilizador, gere EROs que desempenham um papel antimicrobiano essencial, a luz azul pode induzir uma produção

exacerbada de EROs, especialmente na presença de fotossensibilizadores menos seletivos, como salina e DMSO.

Concentrações elevadas de EROs não apenas atacam microrganismos, mas também danificam o tecido saudável provocando inflamação, estresse oxidativo e morte celular interferindo nos processos fundamentais de cicatrização, como a angiogênese e a proliferação celular, retardando o fechamento da úlcera oral e prolongando o tempo de cicatrização (SILVA et al. (2020)). Assim, o controle da dose de luz, o fotossensibilizador, e a quantidade de EROs é crucial para evitar efeitos adversos e promover a reparação tecidual.

A análise do peso é realizada pois segundo estudo de Brizeno et al., (2016) foi observado que quanto maior a área de ulceração e maior o escore histológico, maior é a perda de peso, esses achados corroboram com os achados do estudo, que apresentaram nos grupos compostos com curcumina um aumento de peso significativo ao longo do curso temporal, inferindo assim o efeito anti-inflamatório da curcumina (LIM, Y.-S. et al., 2015). Os estudos correlacionam peso com o processo inflamatório, pois, a úlcera ou mucosite oral pode ser muito dolorosa e afetar significativamente a ingestão nutricional, os cuidados com a boca e a qualidade de vida. (LIM et al., 2015).

A análise histomorfométrica apresentou avaliação de polimorfonucleares neutrófilos, macrófagos, fibroblastos e vasos sanguíneos, com objetivo de avaliarmos o processo inflamatório tecidual histopatologicamente. Os neutrófilos são as primeiras células inflamatórias que chegam no local lesionado (úlceras), primeiras 24-48 horas, são responsáveis pelo controle de infecções (PARK and BARBUL, 2004; Brizeno et al., (2016),). No quinto dia após a ferida, o número de neutrófilos diminuiu, concomitantemente com o aumento da epitelização, e monócitos/macrófagos e linfócitos se tornam as principais células no local da úlcera. Essas células desempenham um papel crítico no processo de reparo, produzindo citocinas e fatores de crescimento. No resultado histológico do nosso estudo, foi observado uma redução significativa de polimorfonucleares neutrófilos (PMN) em todos os grupos no 14º dia exceto curcumina e DMSO + luz, que não apresentaram redução significativa ao longo do curso temporal.

Seguindo o processo cicatricial, migram para a região de úlcera células mononucleares como macrófagos (48 a 96 horas) e linfócitos T (cinco a sete dias) (PARK and BARBUL, 2004; WANG et al., 2007; GLIM et al., 2013). A redução do infiltrado de células polimorfonucleares foi acompanhada da redução de mononucleares no dia 14. Essa redução parece ocorrer devido a curcumina ter propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias que, quando ativadas pela luz azul, podem melhorar a homeostase celular e o ambiente tecidual. Assim, ao reduzir a presença de células inflamatórias, há menor dano tecidual e menos liberação de citocinas pró-inflamatórias,

criando condições mais adequadas para o tratamento de fibroblastos e a formação de tecido de granulação. Afirmando o estudo de Girisa et al., (2021) em que considerava a curcumina um potente agente anti-inflamatório por inibição da entrada do NF- κ B dentro do núcleo, ou seja, é um inibidor da oligomerização do NF- κ B, associando aos achados encontrados no estudo sobre as células inflamatórias

A terapia fotodinâmica antimicrobiana (TFD) utilizando curcumina associada à luz azul pode reduzir a quantidade de polimorfonucleares neutrófilos (PMN) e células mononucleares (MN) no tecido em processo de cicatrização. Isso ocorre devido à geração de espécies reativas de oxigênio (EROs), que exercem ação direta contra os micro-organismos presentes na úlcera, diminuindo a carga infecciosa e, conseqüentemente, a necessidade de uma resposta inflamatória mediada por neutrófilos e macrófagos. Estudo de Prado et al. (2023) demonstrou que essa técnica pode modular a fase inflamatória, evitando uma resposta prolongada e impedindo a infiltração de PMNs e MNs, o que favorece a transição para a fase proliferativa da cicatrização.

Simultaneamente aos eventos celulares, a cicatrização também depende de eventos vasculares, como coagulação, extravasamento celular e angiogênese (HART, 2002; GLIM et al., 2013). A angiogênese é a formação de novos vasos sanguíneos e desempenha um papel fundamental durante a cicatrização de feridas (THANGAPAZHAM RL; SHARAD S; MAHESHWARI et al., 2013). No presente estudo foi observado um aumento de vasos no grupo curcumina+luz comparados aos outros grupos experimentais. Segundo estudo de ARAÚJO et al. (2016) o óleo essencial de cúrcuma mostrou considerável atividade pro-angiogênica, o que pode ser devido a um efeito sinérgico entre seus fitoconstituintes.

Além disso, o grupo curcumina no dia 7 e o grupo curcumina+luz no dia 14 apresentaram um aumento significativo de Fibroblastos e Miofibroblastos. Resultado que corroborou com o estudo de Sakima et al., (2018), o qual constatou que a curcumina promove a cicatrização de feridas e a regeneração epitelial ao estimular fatores de crescimento, ativar fibroblastos, promover a formação de tecido de granulação e síntese de colágeno e neovascularização. Além disso, demonstrou absorver efetivamente a luz azul, potencializando assim a sua ação de remodelação tecidual. Ademais, segundo o estudo de Kanpittaya, K. et al. (2021) a aPDT mediada por curcumina não mostrou citotoxicidade para fibroblastos gengivais humanos.

Os resultados obtidos no grupo DMSO e DMSO + luz apresentaram um atraso no processo cicatricial, o que pode ter relação com seu potencial citotóxico, descrito em estudos anteriores com achados de perda celular e apoptose de maneira dependente da dose (GALVÃO et al., 2014). Embora tenha potencial citotóxico, o DMSO consiste no diluente possível para a curcumina, que apresenta propriedades hidrofóbicas (PEREIRA & STRINGHETA, 1998).

Portanto, apesar das limitações os resultados do grupo curcumina+luz apresentaram uma redução da úlcera logo no 3º dia, condizente com os resultados do perfil celular que demonstraram uma redução significativa de polimorfonucleares/neutrófilos ao longo do curso temporal no 14º dia e de mononucleares no 7º dia, além de um aumento expressivo de fibroblastos e vasos sanguíneos em 14 dias. Sugerindo que o efeito da curcumina juntamente com a luz azul aumentou a produção de angiogênese e a formação de fibroblastos/miofibroblasto, paralelamente diminuíram os PMN e MN. Apesar disso, a área da úlcera no 3º dia diminuiu nos grupos tratados com curcumina, em que o grupo curcumina+luz apresentou uma menor redução do dia 3 para o dia 7 ($p < 0,001$), demonstrando assim, a ação efetiva da curcumina para a cicatrização. Além disso, o peso demonstrou um aumento no dia 3 no grupo curcumina+luz, ou seja, inferindo um potencial efeito de analgésico da curcumina como fotossensibilizador neste trabalho.

7. CONCLUSÃO

O estudo demonstrou os efeitos do corante à base de curcumina e sua aplicação na terapia fotodinâmica (TFD) no processo cicatricial de úlceras em mucosa jugal de ratas Wistar. A avaliação clínica e histológica mostrou que o tratamento com curcumina associada com a terapia fotodinâmica, contribui positivamente para a aceleração e qualidade da cicatrização, promovendo redução do tecido inflamatório e regeneração tecidual mais organizada. Os achados deste estudo sugerem que a investigação da aplicação pontual de curcumina e da luz azul em baixa energia são de extrema importância para avaliação do processo cicatricial de úlceras orais. Porém se faz necessário avaliar os resultados de aplicação única de aPDT, bem como realizar testes de imunohistoquímica para uma melhor investigação dos impactos imunológicos da utilização dessa terapêutica .

REFERÊNCIAS

- AKBIK, Dania; MALIHEH GHADIRI; CHRZANOWSKI, Wojciech; *et al.* Curcumin as a wound healing agent. **Life Sciences**, [s. l.] v. 116, n. 1, p. 1–7, 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25200875/>>. Acesso em: 12 Nov. 2024.
- ALVES, Orley Araújo et al. Avaliação da eficiência do diodo emissor de luz (LED) emitindo em 460 nm associado à curcumina na fotossensibilização letal de *Candida albicans* e de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*: Estudo in vitro. **UFMG.br**, [s. l.], 2018. Disponível em: <https://repositorio.ufmg.br/handle/1843/BUOS-8NWGAV> Acesso em: 25 Fev. 2024
- AMARAL, R. R.; AMORIM,.; NUNES, E.; SOARES, J. A.; SILVEIRA, F. F. Terapia fotodinâmica na endodontia: revisão de literatura. **RFO UPF**, Passo Fundo, v. 15, n. 2, p. 207–211, 2024. Disponível em: http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-40122010000200020. Acesso em: 18 Fev. 2024.
- ARAÚJO, L. A.; ARAÚJO, R. G. M.; GOMES, F. O.; LEMES, S. R.; ALMEIDA, L. M.; MAIA, L. J. Q.; GONÇALVES, P. J.; FÁTIMA MRUÉ; SILVA-JUNIOR, N. J.; PAULO. Physicochemical/photophysical characterization and angiogenic properties of *Curcuma longa* essential oil. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, [s. l.], v. 88, n. 3 suppl, p. 1889–1897, 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/aabc/a/TDTpMWdS5gmNFz6xf8FyG7P/>. Acesso em: 13 jun. 2024.
- BABINSKI, TP; GROSSKO, D.; PAULA, D. de; TOMINAGA, TT Uso da curcumina na terapia fotodinâmica antimicrobiana: uma revisão/ Uso da curcumina na terapia fotodinâmica antimicrobiana: uma revisão. **Revista Brasileira de Revisão de Saúde**, [S. l.] , v. 2, pág. 7259–7271, 2022. DOI: 10.34119/bjhrv5n2-286. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25343373/> Acesso em: 27 jul. 2024.
- BALBINO, C. A.; PEREIRA, L. M.; CURI, R. Mecanismos envolvidos na cicatrização: uma revisão. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, [s. l.], v. 41, n. 1, 2005. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbcf/a/HXZMLDrTL5B7mrRRqSsbtmh/>. Acesso em: 13 set. 2024.
- BARBOSA, Vivieni Santana. Efeitos da curcumina na terapia fotodinâmica como coadjuvante ao tratamento periodontal não cirúrgico e suas implicações nos tecidos periodontais : análise microbiológica e morfométrica em ratos. recurso online (76 p.). **Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba**, Piracicaba, SP. 2017. Disponível em: <https://repositorioslatinoamericanos.uchile.cl/handle/2250/1318515/>. Acesso em: 23 nov. 2024.
- BHASKAR, S. N. **Histologia e embriologia oral de Orban**. 8. ed. São Paulo: Artes Médicas, 1978. 484 p. Disponível em: https://bibcentral.ufpa.br/arquivos/135000/137900/19_137903.htm Acesso em: 23 mai. 2024
- BRIZENO AL, LUIZ; MARIA, A.; PAULA, A.; SOUSA, F. B.; SILVA; MACHADO, O.; NELISE A.S. LASCANE; EVANGELISTA, M.; MOTA, L. Delayed healing of oral mucosa in a diabetic rat model: Implication of TNF- α , IL-1 β and FGF-2. **Life Sciences**, [s. l.], v. 155, p. 36–47, 2016. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27188585/>. Acesso em: 12 mar. 2024.

BROUGHTON, G.; JANIS, J. E.; ATTINGER, C. E. Wound Healing: An Overview. **Plastic & Reconstructive Surgery**, [s. l.], v. 117, n. SUPPLEMENT, p. 1e-S, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16801750/>. Acesso em: 13 jan. 2024.

CAMPOS, A. C. L.; BORGES-BRANCO, A.; GROTH, A. K.. Cicatrização de feridas. **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, São Paulo, v. 20, n. 1, p. 51–58, jan. 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abcd/a/wzTtGHxMQ7qvkBbqDLkTF9P>. Acesso em: 03 jan. 2024

CAVALCANTE, G. M.; PAULA, R. J. S. de; SOUZA, L. P. de; SOUSA, F. B.; MOTA, M. R. L.; ALVES, A. P. N. N. Experimental model of traumatic ulcer in the cheek mucosa of rats. **Acta Cirurgica Brasileira**, são paulo, v. 26, n. 3, p. 227–234, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21537526/>. Acesso em: 8 out. 2024.

CHAMBRONE, L.; WANG, H. L.; ROMANOS, G. E. Antimicrobial photodynamic therapy for the treatment of periodontitis and peri-implantitis: An American Academy of Periodontology best evidence review. **Deep Blue (University of Michigan)**, [s. l.], v. 89, n. 7, p. 783–803, 2018. Disponível em: <https://aap.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1902/jop.2017.170172>. Acesso em: 13 fev. 2024.

DAI, T.; HUANG, Y.-Y.; HAMBLIN, M. R. Photodynamic therapy for localized infections—State of the art. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, [s. l.], v. 6, n. 3-4, p. 170–188, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19932449/>. Acesso em: 13 fev 2024.

DUBE, E. Antimicrobial Photodynamic Therapy: Self-Disinfecting Surfaces for Controlling Microbial Infections. **Microorganisms**, [s. l.], v. 12, n. 8, p. 1573–1573, 2024. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-2607/12/8/1573>. Acesso em: 14 out. 2024.

ENTEZARI, SARVIN; NAHID MOEZZIMOGHADAM; SHIRIN LAWAF; AZIZI, A. In vitro Effect of Photodynamic Therapy with Curcumin and Methylene Blue Photosensitizers on Staphylococcus Aureus. **DOAJ (DOAJ: Directory of Open Access Journals)**, [s. l.], v. 23, n. 2 Suppl, p. 387–392, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36588972/>. Acesso em: 13 nov. 2024.

GARTNER, Leslie P., HIATT, James L. Tratado de Histologia em cores. 3 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. 576p. Disponível em: https://www.academia.edu/42930041/Tratado_de_Histologia_em_Cores. Acesso em: 13 jun. 2024.

GALVAO, J.; DAVIS, B.; TILLEY, M.; NORMANDO, E.; DUCHEN, M. R.; CORDEIRO, M. F. Unexpected low-dose toxicity of the universal solvent DMSO. **The FASEB Journal**, [s. l.], v. 28, n. 3, p. 1317–1330, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24327606/>. Acesso em: 23 abr. 2024.

GIRISA; KUMAR, A.; RANA, V.; DEY PARAMA; UZINI DEVI DAIMARY; SAMAN WARNAKULASURIYA; KUMAR, A. P.; KUNNUMAKKARA, A. B. From Simple Mouth Cavities to Complex Oral Mucosal Disorders—Curcuminoids as a Promising Therapeutic Approach. **ACS Pharmacology & Translational Science**, [s. l.], v. 4, n. 2, p. 647–665, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33860191/>. Acesso em: 25 jan. 2024.

GLIM, J. E.; MARJOLEIN VAN EGMOND; NIESSEN, F. B.; EVERTS, V.; ROBERT. Detrimental dermal wound healing: What can we learn from the oral mucosa? **Wound Repair and Regeneration**, [s. l.], v. 21, n. 5, p. 648–660, 2013. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/wrr.12072>. Acesso em: 20 jan. 2024.

HAKIMIHA, N.; FARZANEH KHOEI; ABBAS BAHADOR; REZA FEKRAZAD. The susceptibility of *Streptococcus mutans* to antibacterial photodynamic therapy: a comparison of two different photosensitizers and light sources. **Journal of Applied Oral Science**, [s. l.], v. 22, n. 2, p. 80–84, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3956397/>. Acesso em: 5 out. 2024.

HAMBLIN, M. R.; HASAN, T. Photodynamic therapy: a new antimicrobial approach to infectious disease? **Photochemical & Photobiological Sciences**, [s. l.], v. 3, n. 5, p. 436–450, 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15122361/>. Acesso em: 8 set. 2024.

HART, J. Inflammation 1: its role in the healing of acute wounds. **Journal of Wound Care**, [s. l.], v. 11, n. 6, p. 205–209, 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12096576/> Acesso em: 25 jan. 2024.

HENRIQUES, Á. C. G.; CAZAL, C.; CASTRO, J. F. L. DE. Ação da laserterapia no processo de proliferação e diferenciação celular: revisão da literatura. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 37, n. 4, p. 295–302, ago. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-69912010000400011> Acesso em: 8 set. 2024.

JUNQUEIRA, Luiz Carlos, CARNEIRO, José. **Histologia Básica**. 11 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. 524p

KANPITTAYA, K.; Teerakapong, A.; Morales, N.P.; Hormdee, D.; Pripem, A.; Weera-Archakul, W.; Damrongrungruang, T. Inhibitory Effects of Erythrosine/Curcumin Derivatives/Nano-Titanium Dioxide-Mediated Photodynamic Therapy on *Candida albicans*. **Molecules** 2021, 26, 2405. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39125706/> Acesso em: 23 abr. 2024.

KUBIZNA, M.; DAWIEC, G.; WIENCH, R. Efficacy of Curcumin-Mediated Antimicrobial Photodynamic Therapy on *Candida* spp.—A Systematic Review. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 25, n. 15, p. 8136, 2024. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/15/8136>. Acesso em: 13 jan. 2024.

KULAC, M. et al. The effects of topical treatment with curcumin on burn wound healing in rats. **Springer**, Turquia, 44:83–90, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23054142/> Acesso em: 25 jan. 2024.

LEITE DP, Paolillo FR, Parmesano TN, Fontana CR, Bagnato VS. Effects of photodynamic therapy with blue light and curcumin as mouth rinse for oral disinfection: a randomized controlled trial. **Photomed Laser Surg**. 2014;32(11):627-632. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25343373/> Acesso em: 23 abr. 2024.

- LIANG, G.; YANG, S.; ZHOU, H.; SHAO, L.; HUANG, K.; XIAO, J.; HUANG, Z.; LI, X. Synthesis, crystal structure and anti-inflammatory properties of curcumin analogues. **European Journal of Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 44, n. 2, p. 915–919, 2009. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0223523408000512?via%3Dihub>. Acesso em: 13 dez. 2024.
- LIM, Y.; KWON, S. K.; PARK, J. H.; CHO, C. G.; PARK, S.; KIM, W. K. Enhanced mucosal healing with curcumin in animal oral ulcer model. **The Laryngoscope**, [s. l.], v. 126, n. 2, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26418439/>. Acesso em: 13 mai. 2024.
- MANDELBAUM, Samuel Henrique; DI SANTIS, Érico Pampado ; MANDELBAUM, Maria Helena Sant’Ana. Cicatrização: conceitos atuais e recursos auxiliares - Parte II. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 78, n. 5, p. 525–542, 2003. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abd/a/RghxLv5pwvmpv7hzt85wXvm/> Acesso em: 23 abr. 2024.
- MANOLOVA, YANA; DENEVA, V.; ANTONOV, L.; DRAKALSKA, E.; DENITSA MOMEKOVA; NIKOLAY LAMBOV. The effect of the water on the curcumin tautomerism: A quantitative approach. **Spectrochimica Acta Part A Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, [s. l.], v. 132, p. 815–820, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24973669/>. Acesso em: 13 mar. 2024.
- MARQUES, E. C. P. et al. Photobiomodulation and photodynamic therapy for the treatment of oral mucositis in patients with cancer. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, vol. 29, Brasil, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31841687/> Acesso em: 23 abr. 2024.
- MENG B; LI J; CAO H. Antioxidant and antiinflammatory activities of curcumin on diabetes mellitus and its complications. **Curr Pharm** [s. l.], 19:2101–2113, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23116316/> Acesso em: 13 mar. 2024.
- MESQUITA, K. C. Influência do tratamento com abatacept no reparo de úlceras traumáticas em mucosa jugal de ratos. 2019. 55 f. Tese (Doutorado em Odontologia) - Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem. **Universidade Federal do Ceará**. Fortaleza, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25343373/> Acesso em: 14 out. 2024.
- MOHANTY, C.; DAS, M.; SAHOO, S. K. Sustained Wound Healing Activity of Curcumin Loaded Oleic Acid Based Polymeric Bandage in a Rat Model. **Molecular Pharmaceutics**, [s. l.], v. 9, n. 10, p. 2801–2811, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22946786/> Acesso em: 13 jun. 2024
- MUN SH; JOUNG DK; KIM YS, et al. Synergistic antibacterial effect of curcumin against methicillin-resistant Staphylococcus aureus. **Phytomedicine** ,[s. l.], 2013;20:714–718. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23537748/> Acesso em: 13 jun. 2024
- MUNIZ, IGOR PEREIRA RIBEIRO. Terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT) com curcumina controla infecção intradérmica por Staphylococcus aureus resistente à metilina em camundongos com Diabetes mellitus tipo 1/ Igor Pereira Ribeiro Muniz. -- Vitória da Conquista, BA: **UFBA**, 2023. [88] f. ; il. ; 30 cm. Disponível em:

<https://repositorio.ufba.br/bitstream/ri/37318/4/Terapia%20fotodin%C3%A2mica%20antimicrobiana.pdf>
Acesso em: 13 mai. 2024.

OLIVEIRA, Bruna Vasconcelos; SILVA; JACQUELINE; *et al.* TNF-alpha expression, evaluation of collagen, and TUNEL of *Matricaria recutita* L. extract and triamcinolone on oral ulcer in diabetic rats. **Journal of Applied Oral Science**, [s. l.], v. 24, n. 3, p. 278–290, 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jaos/> Acesso em: 12 nov. 2024.

PARK, Julie E ; BARBUL, Adrian. Understanding the role of immune regulation in wound healing. **The American Journal of Surgery**, [s. l.], v. 187, n. 5, p. S11–S16, 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15147986/> Acesso em: 23 abr. 2024

PASCHOAL MA, Lin M, Santos-Pinto L, Duarte S. Photodynamic antimicrobial chemotherapy on *Streptococcus mutans* using curcumin and toluidine blue activated by a novel LED device. **Lasers Med Sci**. [s. l.], Feb;30(2):885-90, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24249357/> Acesso em: 12 nov. 2024

PEREIRA, A. S.; STRINGHETA, P. C. Considerações sobre a cultura e processamento do açafraão. **Horticultura Brasileira**, [s. l.], v. 16, n. 2, p. 102–105, 1998. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-053619980000200001> Acesso em: 12 nov. 2024

PRADO, T. P.; FLÁVIA CRISTINA ZANCHETTA; BARBIERI, B.; APARECIDO, C.; HELENA, M.; ARAUJO, E. P. Photobiomodulation with Blue Light on Wound Healing: A Scoping Review. **Life**, [s. l.], v. 13, n. 2, p. 575–575, 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2075-1729/13/2/575>. Acesso em: 13 jun. 2024.

RADOMSKA-LEŚNIEWSKA, D. M.; OSIECKA-IWAN, A.; HYC, A.; AGATA GÓŹDŹ; DĄBROWSKA, A. M.; PIOTR SKOPIŃSKI. Therapeutic potential of curcumin in eye diseases. **Central European Journal of Immunology**, [s. l.], v. 44, n. 2, p. 181–189, 2019. Disponível em: <https://www.termedia.pl/Therapeutic-potential-of-curcumin-in-eye-diseases,10,37377,0,1.html>. Acesso em: 19 out. 2024.

RAPONE, Biagio; FERRARA, Elisabetta; SANTACROCE, Luigi; *et al.* The Gaseous Ozone Therapy as a Promising Antiseptic Adjuvant of Periodontal Treatment: A Randomized Controlled Clinical Trial. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, [s. l.], v. 19, n. 2, p. 985, 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1660-4601/19/2/985> Acesso em: 25 Fev. 2024

RIPPA, A.L., Kalabusheva, E.P., Vorotelyak, E.A. Regeneration of Dermis: Scarring and Cells Involved. **Cells**. [s. l.], Jun 18;8(6):607, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31216669/> Acesso em: 19 out. 2024.

S.L. PINHEIRO, A.C. Bonadiman, A.L.D.A. Borges Lemos, B.M. Annicchino, B. Segatti, D.S. Pucca *et al.*, Photobiomodulation therapy in cancer patients with mucostis: a clinical evaluation, **Photomed. Laser Surg**. [s. l.], 37 (2019) 142-150. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/photob.2018.4526> Acesso em: 19 out. 2024.

- SAKIMA VT; BARBUGLI, P. A.; CERRI, P. S.; MARLUS CHORILLI; CARMELLO, J. C.; PAVARINA, A. C.; GARCIA, E. Antimicrobial Photodynamic Therapy Mediated by Curcumin-Loaded Polymeric Nanoparticles in a Murine Model of Oral Candidiasis. **Molecules**, [s. l.], v. 23, n. 8, p. 2075–2075, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30126245/>. Acesso em: 20 jun. 2024.
- SANTEZI, C.; REINA, B. D.; DOVIGO, L. N. Curcumin-mediated Photodynamic Therapy for the treatment of oral infections—A review. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 21, p. 409–415, mar. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29378256/>
- SCHACKE, H., DOCKE, W-H., ASADULLAH, K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. **Pharmacology & Therapeutics**, [s. l.], v. 96, n. 1, 23-43, 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12441176/> Acesso em: 19 out. 2024.
- SUÁREZ, M.; LÓPEZ-LÓPEZ, J.; CHIMENOS-KÜSTNER, E. Úlceras orales: diagnóstico diferencial y tratamiento. **Medicina Clínica**, v. 145, n. 11, p. 499–503, dez. 2015. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/277785172_Ulceras_orales_diagnostico_diferencial_y_tratamiento
- SIDHU, G. S.; SINGH, A. K.; DEEPA THALLOOR; BANAUDHA, K. K.; PATNAIK, G. K.; SRIMAL, R. C.; MAHESHWARI, R. K. Enhancement of wound healing by curcumin in animals. **Wound Repair and Regeneration**, [s. l.], v. 6, n. 2, p. 167–177, 1998. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1524-475X.1998.60211.x> Acesso em: 19 out. 2024.
- SILVA, Eduardo Cândido da. Ação da iluminação por led de alta potência sobre pseudomonas aeruginosa ufpeda 416 exposta à curcumina / Eduardo Cândido da Silva. - João Pessoa, 2022. 52 f. : il. Disponível em: <https://repositorio.ufpb.br/jspui/handle/123456789/27051> Acesso em: 26 out. 2024.
- SIU, A., Landon, K., Ramos, D.M. Differential diagnosis and management of oral ulcers. **Semin Cutan Med Surg**. [s. l.], 2015 Dec;34(4):171-7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26650694/> Acesso em: 17 nov. 2024.
- SPINOSA, H.S., GÓRNIAC., S.L. BERNARDI, M.M. Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária, 5ª edição São Paulo: **Guanabara Koogan**, 2011, 824 p. Disponível em: <https://repositorio.usp.br/item/002196844> Acesso em: 17 nov. 2024. Acesso em: 17 out. 2024.
- SRIROD, S., TEWTRAKUL, S. Anti-inflammatory and wound healing effects of cream containing Curcuma mangga extract. **Journal of Ethnopharmacology**, Tailândia, 238 (2019) 111828. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30910580/> Acesso em: 7 nov. 2024.
- STANBURY, R. M., GRAHAM, E. M. Systemic corticosteroid therapy—side effects and their management. **British Journal of Ophthalmology**, London, v. 82, n. 6, p. 704-708, 1998. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9797677/> Acesso em: 20 jun. 2024.
- STRIMPAKOS, A. S.; & SHARMA, R. A. Curcumin: preventive and therapeutic properties in laboratory studies and clinical trials. **Antioxidants & redox signaling**, 2008; 10(3), 511–545. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18370854/> Acesso em: 11 mai. 2024.

SUARÉZ, M. S. et al. Úlceras orales: diagnóstico diferencial y tratamiento. **Medicina Clínica**, Espanha, 145 (11), 499-503, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26049962/>. Acesso em: 17 nov. 2024.

TANG, W.; DU, M.; ZHANG, S.; JIANG, H. Therapeutic effect of curcumin on oral diseases: A literature review. **Phytotherapy Research**, [s. l.], v. 35, n. 5, p. 2287–2295, 2020. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ptr.6943>. Acesso em: 12 nov. 2024.

THANGAPAZHAM, R. L.; SHARAD, S.; MAHESHWARI, R. K. Skin regenerative potentials of curcumin. **BioFactors**, [s. l.], v. 39, n. 1, p. 141–149, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23315856/>. Acesso em: 13 abr. 2024.


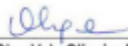
TSUTSUMI-ARAI CHIAKI ; ARAI, Y.; CHIKA TERADA-ITO; IMAMURA, T.; SEIKO TATEHARA; IDE, S.; SHIRAKAWA, J.; WAKABAYASHI, N.; KAZUHITO SATOMURA. Inhibitory effect of 405-nm blue LED light on the growth of *Candida albicans* and *Streptococcus mutans* dual-species biofilms on denture base resin. **Lasers in Medical Science**, [s. l.], v. 37, n. 4, p. 2311–2319, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35034224/>. Acesso em: 17 nov. 2024.

WEN, S.; E. SANS-SERRAMITJANA; SANTANDER, J.; MR. SÁNCHEZ; P. SALAZAR-AGUILAR; ZEPEDA, A.; ALVARADO, S.; MIRANDA, I. Effects of natural extracts in the treatment of oral ulcers: A systematic review of evidence from experimental studies in animals. **Journal of Clinical and Experimental Dentistry**, [s. l.], p. e1038–e1048, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34667500/>. Acesso em: 30 out. 2024.

WOODLEY, D. T. Distinct Fibroblasts in the Papillary and Reticular Dermis. **Dermatologic Clinics**, [s. l.], v. 35, n. 1, p. 95–100, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27890241/>. Acesso em: 10 fev. 2024.

ANEXOS

ANEXO 1: aprovação do CEUA

				
<p>CEUA INSTITUTO PARA DESENVOLVIMENTO DA EDUCAÇÃO LTDA IPADE CENTRO UNIVERSITÁRIO CHRISTUS</p>				
<p>Of. No. 024/21</p>				
<p>Protocolo da CEUA: 024/21</p>				
<p>Pesquisador Responsável: KARINE CESTARO MESQUITA</p>				
<p>Título do Projeto: AVALIAÇÃO DO PROCESSO DE CICATRIZAÇÃO DE ÚLCERAS ORAIS EM RATOS WISTAR UTILIZANDO CÚRCUMA E TERAPIA FOTODINÂMICA</p>				
<p>Levamos ao conhecimento de V. Sa que a Comissão de Ética no Uso de Animais do Instituto para Desenvolvimento da Educação LTDA – IPADE considerou APROVADO o projeto supracitado na reunião do dia 23 (vinte e três) de fevereiro de 2022.</p>				
<p>Descrição do animal utilizado:</p>				
Espécie:	<table border="1"> <tr> <td>Wistar</td> <td>Número Amostral:</td> <td>128</td> </tr> </table>	Wistar	Número Amostral:	128
Wistar	Número Amostral:	128		
<p>Relatórios parciais e finais devem ser apresentados ao CEUA/Instituto para Desenvolvimento da Educação LTDA - IPADE ao término do estudo, período máximo 23/02/2023.</p>				
<p style="text-align: right;">Fortaleza, 23 de fevereiro de 2022.</p>				
<p style="text-align: center;">  <hr/> Olga Vale Oliveira Machado Coordenadora CEUA/Instituto para Desenvolvimento da Educação LTDA - IPADE </p>				
<p><small>Campus Benfica Rua Primeira Bahia, 1233 80075-001 - Fortaleza-CE Fone: 85.3214.8750 3214.8771</small></p>	<p><small>Campus Olímpia Torres Rua José Bezerra, 518 80133-602 - Fortaleza-CE Fone: 85.3257.2020 Fax: 85.3277.1762</small></p>	<p><small>Campus D. Luís Av. Dom Luís, 501 80100-210 - Fortaleza-CE Fone: 85.3407.5300 Fax: 85.3457.5374</small></p>	<p><small>Campus Parque Esportivo Rua João Antônio Gomes, 133 80182-510 - Fortaleza-CE Fone: 85.3265.8100 Fax: 85.3265.8118</small></p>	

