



CENTRO UNIVERSITÁRIO CHRISTUS
CURSO DE ODONTOLOGIA
CAMPUS PARQUE ECOLÓGICO

ALINE OLIVEIRA DE SOUSA

**INFLUÊNCIA DE DIFERENTES PROTOCOLOS DE FOTOBIMODULAÇÃO NAS
ALTERAÇÕES HISTOMORFOMÉTRICAS DE BOTÕES GUSTATIVOS DE
CAMUNDONGOS SUBMETIDOS A TRATAMENTO COM DOCETAXEL**

FORTALEZA

2025

ALINE OLIVEIRA DE SOUSA

INFLUÊNCIA DE DIFERENTES PROTOCOLOS DE FOTOBIMODULAÇÃO NAS
ALTERAÇÕES HISTOMORFOMÉTRICAS DE BOTÕES GUSTATIVOS DE
CAMUNDONGOS SUBMETIDOS A TRATAMENTO COM DOCETAXEL

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de Odontologia do Centro Universitário Christus, como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Odontologia.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Goberlânio de Barros Silva

FORTALEZA

2025

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)

S725i Sousa, Aline Oliveira de Sousa.
 Influência de diferentes protocolos de fotobiomodulação nas
 alterações histomorfométricas de botões gustativos de camundongos
 submetidos a tratamento com docetaxel / Aline Oliveira de Sousa
 Sousa. - 2025.
 37 f. : il.

 Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro
 Universitário Christus - Unichristus, Curso de Odontologia,
 Fortaleza, 2025.

 Orientação: Prof. Dr. Paulo Goberlânio de Barros Silva.

 1. Antineoplásicos. 2. Disgeusia. 3. Distúrbios do paladar. 4.
 Percepção gustatória. 5. Fotobiomodulação. I. Título.

CDD 617.6

ALINE OLIVEIRA DE SOUSA

INFLUÊNCIA DE DIFERENTES PROTOCOLOS DE FOTOBIMODULAÇÃO NAS
ALTERAÇÕES HISTOMORFOMÉTRICAS DE BOTÕES GUSTATIVOS DE
CAMUNDONGOS SUBMETIDOS A TRATAMENTO COM DOCETAXEL

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de Odontologia do Centro Universitário Christus, como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Odontologia.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Goberlânio de Barros Silva

Aprovado em: ____ / ____ / ____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Paulo Goberlânio de Barros Silva (Orientador)
Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS)

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

Gabriella Alves Julião (Mestranda)
Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS)

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar à Deus, que me permitiu chegar até aqui. Toda honra e glória é para Ele. Sem Ele nada teria sido possível. É Ele quem me sustenta e me guia, É Ele o meu refúgio, amigo e protetor. Do começo ao fim da minha graduação fui muito abençoada e em todos os momentos foi a mão de Deus que me sustentou e que permitiu que esse sonho se tornasse realidade. O meu Deus é especialista em realizar sonhos e em fazer muito além do que eu possa pedir ou imaginar. Tudo é dEle e por Ele.

À minha mãe, Andréa, e ao meu pai, João, minha eterna gratidão. Tudo que sou e quem me tornei eu devo a eles. O sonho de cursar odontologia esteve no coração da minha mãe por muitos anos, mas devido a diversas questões e renúncias que foi preciso fazer por mim e pelos meus irmãos, ela projetou esse sonho em mim e eu me sinto extremamente feliz e honrada por hoje poder concretizá-lo. Obrigada por fazerem tudo por mim, por me apoiarem, me incentivarem, por segurarem na minha mão, por rir o meu riso e chorar o meu choro, por sempre terem feito o possível e até mesmo o impossível para que eu chegasse até aqui e para que esse sonho se tornasse realidade. Juntos vocês formaram a 4ª filha e o meu maior orgulho é tê-los como meus pais. Eu amo vocês infinitamente.

À minha família, em especial aos meus irmãos, que sempre estiveram comigo, me ajudando, me apoiando. Minha família é a minha base e eu sou muito abençoada por ter crescido em um Lar cheio de amor, afeto, acolhimento e respeito. Essa conquista é nossa. À minha avó, Helena, que é a minha maior saudade, de quem por muitos anos ouvi que eu iria ser doutora e de que ela queria me ver exercendo a minha profissão. Não foi da vontade de Deus que hoje ela estivesse aqui vendo de forma palpável essa conquista, mas sei que hoje ela celebra essa conquista ao lado dEle. Amo muito vocês.

À Júlia, o maior presente que Deus poderia ter me dado e o maior amor que eu poderia sentir. Filha, você ainda nem chegou, mas já ressignificou tudo meu redor e trouxe um novo sentido a minha vida. Você se tornou meu combustível diário e uma das minhas maiores motivações para não desistir e para que eu chegasse até aqui. Obrigada por me ensinar tanto. Você está comigo literalmente em todos os momentos. Deus me abençoou muito em me permitir me formar estando prestes a receber também o meu maior presente, que é você, minha princesa. E esse sonho realizado é também por você e para você, meu grande amor.

Ao meu professor orientador, Paulo Goberlânio, com quem tive o privilégio de aprender durante todos esses anos de minha graduação. Uma das pessoas mais humildes que conheci e que compartilha tantos conhecimentos de uma forma tão leve. Obrigada pelo apoio, pela confiança, pela compreensão em todos os momentos de dificuldade que passei, por ter acreditado em mim desde o 2º semestre e por me acompanhar desde o início da minha trajetória acadêmica. Obrigada pelas oportunidades e pelas portas que foram abertas para mim na Iniciação Científica, que me abriram muitos horizontes. Você foi fundamental para que eu chegasse até aqui e para que eu desenvolvesse esse amor pela Pesquisa. À minha banca, professor Ernando e mestranda Gabriella, por terem aceito o convite e pela contribuição no meu trabalho.

Ao meu trio, Mayra e Yarice, que se tornaram grandes amigas, com quem compartilhei não apenas os anos de faculdade, mas também que estiveram comigo em todos os momentos e que eu levarei pra vida. Vocês tornaram essa caminhada mais leve e a amizade de vocês é um presente que eu quero levar sempre comigo. Um agradecimento especial à Mayra, que sempre foi a minha dupla de atendimentos, que compartilhou a rotina e que sempre esteve ao meu lado, uma ajudando a outra, vivenciando todos os momentos. Sou muito grata por ter tido você ao meu lado dividindo tantas experiências e coisas boas, não só na faculdade, mas na vida. Obrigada, minhas amigas e agora colegas de profissão. Amo vocês.

À minha dupla de monitoria, Giselly, que vivenciou comigo esses 2 anos. Anos que foram fundamentais no meu crescimento acadêmico e com quem pude aprender tanto. Obrigada por compartilhar comigo a felicidade de passar nos processos seletivos de monitorias das disciplinas que tanto amamos, por me encorajar e por ter estado comigo em todos esses momentos. Amo você e levo sua amizade comigo com muito carinho e com gratidão por ter dividido tantas coisas especiais com você.

Por fim, agradeço a todos que de alguma forma estiveram comigo, torceram por mim e que hoje celebram junto a mim esse grande e lindo sonho.

“Mas eu sei, não é o fim, é só o começo da jornada. E eu abro o meu coração para a minha
nova história.”

RESUMO

Introdução: Fármacos antineoplásicos como o docetaxel causam alterações neurais e estruturais sobre botões gustativos levando a perda de paladar durante a quimioterapia. **Objetivo:** Uma vez que vias inflamatórias parecem estar envolvidas nesse processo este estudo objetiva avaliar a influência de diferentes protocolos de fotobiomodulação nas alterações histomorfométricas de botões gustativos de camundongos tratados com docetaxel. **Métodos:** 160 camundongos fêmeas Swiss foram aleatoriamente divididos em um grupo controle (GC), tratado com solução diluente do fármaco base (docetaxel), um grupo tratado Docetaxel (10mg/kg) e seis grupos tratados com a mesma dose de docetaxel e submetidos a aplicação de um ponto de laser infravermelho ou vermelho no dorso lingual nas doses de 0.2, 0.5 J e 1.0 J, totalizando oito grupos experimentais (n=10/grupo). As aplicações de laser ocorreram três vezes por semana e após eutanásias 7 e 14 dias após infusão do fármaco, os animais foram pesados e seus botões gustativos foram submetidos a histomorfometria (mensuração da área) e imuno-histoquímica (para Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α) e seus receptores TNFR1, TNFR2 e TNFR3 e para Óxido Nítrico Sintase Neuronal (nNOS)). **Resultados:** o tratamento com docetaxel reduziu o ganho de massa corporal ($p<0.001$) e a área média dos botões gustativos ($p<0.001$) e o tratamento com 0.2 J de laser vermelho durante sete dias ($p<0.001$) reverteu esse processo. O tratamento com laser infravermelho não trouxe benefício e todos os protocolos de fotobiomodulação pioraram ambos os parâmetros após 14 dias de tratamento (seis aplicações de laser). O tratamento com 0.2 J de laser vermelho por sete dias reduziu significativamente a expressão de TNF- α causada pelo docetaxel ($p=0.043$), mas não atenuou o aumento na expressão de nNOS ($p=0.015$). A imunoexpressão para TNFR1 ($p<0.001$) foi aumentada com a fotobiomodulação e não houve impacto na expressão de TNFR2 ($p=0.020$) e TNFR ($p=0.001$). **Conclusão:** PBMT com baixa dose de laser vermelho reduziu a expressão de TNF- α e atenuou as alterações histomorfométricas dos botões gustativos e a perda de peso de camundongos tratados com docetaxel.

Palavras-chave (DeCS): antineoplásicos; disgeusia; distúrbios do paladar; percepção gustatória; fotobiomodulação.

ABSTRACT

Introduction: Antineoplastic drugs such as docetaxel cause neural and structural alterations in taste buds, leading to taste loss during chemotherapy. **Objective:** Since inflammatory pathways appear to be involved in this process, this study aims to evaluate the influence of different photobiomodulation protocols on the histomorphometric changes of taste buds in mice treated with docetaxel. **Methods:** 160 female Swiss mice were randomly divided into a control group (CG), treated with the drug diluent solution (placebo), a group treated with docetaxel (10 mg/kg), and six groups treated with the same dose of docetaxel and subjected to application of an infrared or red laser point on the dorsal tongue at doses of 0.2, 0.5, and 1.0 J, totaling eight experimental groups (n=10 per group). Laser applications occurred three times a week, and after euthanasia at 7 and 14 days post-drug infusion, the animals were weighed, and their taste buds were subjected to histomorphometry (area measurement) and immunohistochemistry (for Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- α) and its receptors TNFR1, TNFR2, and TNFR3, as well as for Neuronal Nitric Oxide Synthase (nNOS)). **Results:** Treatment with docetaxel reduced body weight gain ($p<0.001$) and the average area of taste buds ($p<0.001$), and treatment with 0.2 J of red laser for seven days ($p<0.001$) reversed this process. Infrared laser treatment did not provide benefits, and all photobiomodulation protocols worsened both parameters after 14 days of treatment (six laser applications). The treatment with 0.2 J of red laser for seven days significantly reduced the expression of TNF- α caused by docetaxel ($p=0.043$), but did not attenuate the increase in nNOS expression ($p=0.015$). Immunoexpression of TNFR1 ($p<0.001$) was increased with photobiomodulation, and there was no impact on the expression of TNFR2 ($p=0.020$) and TNFR3 ($p=0.001$). **Conclusion:** PBMT with low-dose red laser reduced TNF- α expression and attenuated histomorphometric alterations of taste buds and weight loss in mice treated with docetaxel.

Keywords (DeCS): antineoplastic agents; dysgeusia, taste disorders; gustatory perception; photobiomodulation.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|--|----|
| Figura 1 – Perfil histológico de botões gustativos | 20 |
| Figura 2 – Mensuração da área referente aos botões gustativos | 21 |
| Figura 3 – Variação de massa corpora de camundongos | 22 |
| Figura 4 – Perfil imuno-histoquímico para TNF- α e nNos | 24 |
| Figura 5 – Perfil imuno-histoquímico para TNFR1, 2 e 3..... | 29 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|---------------|-------------------------------------|
| TNF- α | Fator de Necrose Tumoral |
| SNC | Sistema Nervoso Central |
| TLRs | Toll-like |
| INF | Interferon |
| LLT | Laserterapia de baixa intensidade |
| PBMT | Photobiomodulation Therapy |
| CEUA | Comissão de Ética no Uso de Animais |
| UNICHRISTUS | Centro Universitário Christus |

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| 1. INTRODUÇÃO..... | 14 |
| 2. OBJETIVOS | 15 |
| 2.1 Objetivo Geral | 15 |
| 2.2 Objetivos específicos..... | 15 |
| 3. REFERENCIAL TEÓRICO | 16 |
| 3.1 Quimioterapia | 16 |
| 3.2 Disgeusia associada à quimioterapia | 17 |
| 3.3 Laser de baixa potência para disgeusia..... | 18 |
| 4. METODOLOGIA..... | 20 |
| 4.1 Animais, preceitos éticos e condicionamento | 20 |
| 4.2 Cálculo amostral | 20 |
| 4.3 Grupos de estudos..... | 20 |
| 4.4 Protocolo experimental..... | 22 |
| 4.5 Eutanásia, análise hematológica e processamento histológico | 23 |
| 4.6 Imuno-histoquímica | 23 |
| 4.7 Análise estatística | 24 |
| 5. RESULTADOS | 25 |
| 6. DISCUSSÃO | 30 |
| 7. CONCLUSÃO..... | 33 |
| REFERÊNCIAS..... | 34 |
| ANEXO 1 - CEUA | 37 |

1. INTRODUÇÃO

O Câncer é caracterizado por um crescimento desordenado de células, podendo invadir tecidos e órgãos. Como forma de tratamento para essa neoplasia tem-se a cirurgia, radioterapia e quimioterapia. A quimioterapia é um dos tratamentos mais comuns e eficazes e devido ao uso de substâncias citotóxicas atingem células malignas. (MANIGLIA et al., 2021).

Essa forma terapêutica utiliza a administração de fármacos que atuam em células de alta proliferação. Um dos medicamentos utilizados é o docetaxel, que leva à liberação sistêmica de citocinas pró-inflamatórias, causando danos nas papilas gustativas e inibindo as células que foram os botões gustativos. (CONH, 2010; WANG, 2010). Devemos destacar que essa forma de tratamento causa diversos efeitos adversos, como a disgeusia, levando ao comprometimento da qualidade de vida dos pacientes. (MANIGLIA et.al., 2021).

A disgeusia se caracteriza como uma distorção da percepção do paladar para algum ou todos os sabores. (PONTICELLI et al., 2017). A percepção do paladar é mediada por células neuroepiteliais especializadas, estruturadas em botões gustativos. (HOVAN et al., 2010). Os neurosensores gustativos possuem altas taxas de renovação, que são destruídos por agentes quimioterápicos durante o tratamento antineoplásico. Os medicamentos utilizados no tratamento de quimioterapia danificam as células neuronais e modificam a percepção do sabor. (HOVAN et al., 2010; ESMO, 2015).

Estudos descrevem que os botões gustativos são produtores do Fator de Necrose Tumoral (TNF- α), citocina que possui papel fundamental na fisiopatologia da gustação e que é superexpressa após o uso de docetaxel. (FENG et al., 2012; PUGNALONI et al., 2020). Com isso, a neuroinflamação ocasionada pela ação dessa citocina pode atuar diretamente na disgeusia induzida por esse fármaco.

A terapia com laser de baixa potência tem se mostrado muito eficaz no tratamento dessas condições, estimulando a regeneração tecidual, reduzindo a inflamação e controlando a dor. O laser é uma radiação não-ionizante, que quando está em contato com diferentes tecidos leva a efeitos térmicos e fotoquímicos. (ZECHA et al., 2016). Ao mesmo tempo que o laser estimula a atividade mitocondrial, atua como anti-inflamatório, analgésico e cicatrizador. (ZANIN et al., 2010; ZECHA et al., 2016). Os efeitos biológicos da fotobiomodulação levam a regeneração celular, redução do processo inflamatório e possibilita o estímulo da função nervosa. (EL MOBADDER et al., 2019).

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar a influência de diferentes protocolos de fotobiomodulação nas alterações histomorfométricas de botões gustativos de camundongos submetidos a tratamento com docetaxel.

2.2 Objetivos específicos

- Caracterizar as alterações microscópicas nos botões gustativos de camundongos tratados com docetaxel;
- Caracterizar as alterações microscópicas nos botões gustativos de camundongos tratados com docetaxel e submetidos diferentes protocolos de fotobiomodulação;
- Avaliar a variação de massa corpórea em camundongos tratados com docetaxel e diferentes protocolos de fotobiomodulação;
- Correlacionar as alterações microscópicas ocorridas nos botões gustativos de camundongos tratados com docetaxel e diferentes protocolos de fotobiomodulação.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 *Quimioterapia*

Anualmente, cerca de 12,7 bilhões de pessoas no mundo são diagnosticadas com câncer. O câncer se caracteriza por um crescimento desordenado de células, sendo também denominado de neoplasia maligna, podendo invadir tecidos e órgãos, causando diversos efeitos ao paciente. O tratamento utilizado são cirurgia, radioterapia e quimioterapia. Essas formas de tratamento podem ou não estarem associadas. A quimioterapia se dá pelo uso de substâncias citotóxicas, que possui como objetivo atingir as células malignas (MANIGLIA, et al., 2021).

Essa modalidade terapêutica é um dos tratamentos mais comuns e eficazes, que consiste na administração de fármacos, podendo ser utilizados sozinhos ou em combinação com outros medicamentos ou tratamentos (LÓPEZ, 2014). Esses quimioterápicos atuam sistemicamente em células que possuem alta proliferação, considerados não seletivos, atuando tanto em células doentes quanto em células normais (MALTA et al., 2021).

Essa forma de tratamento pode provocar dano direto às células dos botões gustativos ou alterar de forma indireta regiões do cérebro que são responsáveis pela percepção dos sabores, por meio da ação de citocinas inflamatórias. Durante a quimioterapia, as citocinas aumentam e atuam em regiões do cérebro que realizam a percepção do sabor e olfato. (PONTICELLI et al., 2017).

Alguns estudos mostraram que há uma correlação entre o processo inflamatório agudo e a perda da sensação gustativa, devido à superexpressão de citocinas pró-inflamatórias gerarem danos nas papilas gustativas e inibição de células que forma os botões gustativos (CONH, 2010; WANG, 2010). Medicamentos citotóxicos como o docetaxel levam à liberação sistêmica dessas citocinas, desempenhando função na patologia dos danos nervosos induzidos por drogas neurotóxicas (SCHAFERS, 2008; HU, 2019).

A quimioterapia ocorre em nível celular e são utilizadas substâncias químicas, seja de forma isolada ou em associação a outras modalidades para o tratamento de cânceres. Devido à não seletividade celular, durante a quimioterapia é comum o surgimento de efeitos adversos. (CRUZ, 2020). Essa forma de tratamento causa diversos efeitos adversos, que levam ao comprometimento da qualidade de vida do paciente, como náuseas, vômitos e alteração do paladar, conhecida como disgeusia (MANIGLIA, et al., 2021).

3.2 Disgeusia associada à quimioterapia

A disgeusia é definida como uma alteração no sentido do paladar. O paladar é um sentido do corpo que realiza o reconhecimento dos sabores. Sua função está relacionada às papilas gustativas. (PONTICELLI, et al., 2017). A percepção do paladar é mediada por células neuroepiteliais especializadas, estruturadas em botões gustativos. (HOVAN et al., 2010; ESMO, 2015).

A diminuição do número de papilas gustativas e de enzimas digestivas aumentam a disgeusia e comprometem a ingestão alimentar (MANIGLIA et al., 2021). O impacto da disgeusia na população leva à diminuição na procura por alimentos, na ingestão oral e causa comprometimento nutricional e perda de peso (YOSHIMOTO et al., 2020).

A alteração da percepção dos sabores na disgeusia acontece na percepção alterada de estímulos gustativos, nos quais se dão como sabores azedo, amargo, doce e salgado. (BRESSAN et al., 2016; PONTICELLI et al., 2017). Essa condição está diretamente ligada a alterações no olfato, tendo em vista que tanto o paladar como o olfato possuem relação na produção da sensação de sabor e que ambos fornecem informação e prazer sensorial (HOVAN et al., 2010).

O paladar interage com outros sentidos, como o olfato e tato. As informações transmitidas nos órgãos sensoriais são avaliadas pelo Sistema Nervoso Central (SNC) (Gamper, et al., 2012). O SNC recebe e capta essas informações e transmite pelas vias nervosas aferentes, a qual é reconhecida e captada pelo Sistema Nervoso Periférico (SNP) dos botões gustativos, por intermédio das células receptoras gustativas (SOROKOWSKA et al., 2018).

O tratamento do câncer também afeta atividades neuronais, como as células receptoras. A sensibilização anormal do nervo da corda do tímpano pode acarretar em sensações gustativas específicas sem o estímulo dos receptores gustativos. Medicamentos usados na quimioterapia podem causar danos às células neuronais, alterando as vias gustativas aferentes (HOVAN et al., 2010).

Durante a inflamação que ocorre no tratamento quimioterápico, os receptores Toll-like (TLRs) são sinalizados, induzindo a expressão de citocinas, como a interferon (INF). De acordo com estudos, é provável que a ativação dos Toll-like e receptores de INF possam interromper a transdução normal do sabor ou a regeneração celular das papilas gustativas (WANG et al., 2010). O dano celular pode ocorrer de três maneiras: uma diminuição no número de células receptoras

normais; alteração da estrutura celular ou alterações na superfície do receptor e interrupção da codificação neural (HOVAN et al., 2010).

Quando disfunções de paladar e olfato diminuem ou são distorcidas, o sabor e o cheiro dos alimentos podem tornar-se aversivos, levando a uma diminuição na ingestão alimentar e comprometendo o estado nutricional e influenciando na qualidade de vida dos pacientes, podendo trazer o surgimento de desnutrição e anorexia (GAMPER et al., 2012; SOROKOWSKA et al., 2018).

3.3 Laser de baixa potência para disgeusia

A laserterapia de baixa intensidade (LLT, do inglês, Low Level Laser Therapy) também denominada de Terapia de Fotobiomodulação (PBMT - Photobiomodulation Therapy) é utilizada com o objetivo de trazer alterações fotoquímicas nos tecidos-alvo, sem que haja perda estrutural. Essas alterações acontecem devido a absorção da luz emitida pela PBMT pelo tecido alvo (FREITAS et al., 2015).

A terapia com laser de baixa potência tem se mostrado muito promissora. A LLT refere-se à fototerapia que estimula a regeneração tecidual, reduzindo a inflamação e controlando a dor (ZECHA et al., 2016). As diferenças em efeitos do laser são resultantes diferença dos meio- ativos, que determinam o comprimento de onda da radiação emitida (BOLTONG et al., 2015; BENSADOUN et al., 2020).

À medida que estimula a atividade mitocondrial, o laser atua como anti-inflamatório, analgésico e cicatrizador (ZANIN et al., 2010; ZECHA et al., 2016). Em pacientes submetidos ao tratamento oncológico a laserterapia provoca efeitos biológicos, aumentando o metabolismo celular e prevenindo os efeitos adversos presentes na cavidade oral (DE OLIVEIRA et al., 2015; MOBADDER et al., 2019).

Propriedades do laser, como comprimento de onda, densidade de força, densidade de energia ou potência determinam a quantidade de luz que poderá ser absorvida pelo tecido (PUGNALONI et.al, 2020).

Devido à sua atuação em nível celular, o LLT ocasiona modificações bioquímicas, bioelétricas e bioenergéticas, atuando tanto no metabolismo, como na proliferação e maturação

celular e na diminuição de mediadores inflamatórios, levando à indução do processo de cicatrização (PAGLIONI et al., 2019).

Em um recente estudo de Malta e colaboradores, foi possível observar que o uso da PBMT com laser de baixa potência preveniu a perda objetiva e subjetiva de paladar, conseguiu evitar a perda de peso, a queda na qualidade de vida em relação à saúde oral e manter estável o estado de saúde geral das pacientes (MALTA et al., 2021).

4. METODOLOGIA

4.1 Animais, preceitos éticos e acondicionamento

Foram usados 160 camundongos fêmeas da linhagem Swiss mantidos em gaiolas apropriadas de polipropileno medindo 49x34x16cm, em número máximo de 10 animais por caixa, numerados individualmente através de marcação no rabo refeitas quando necessário e mantidos com ração comercial balanceada própria e água ad libitum, em ciclos de luz-escuro de 12 horas. Todos os esforços para redução do uso de animais de laboratório, bem como dor e desconforto serão tomadas durante todo o experimento.

Esse projeto foi iniciado apenas após aprovação na Comissão Ética no Uso de Animais (CEUA) da Unichristus, sendo realizado no biotério desta Instituição de Ensino Superior, seguindo as diretrizes internacionais de condutas em pesquisa animal proposta pela ARRIVE guideline (CEUA 005/24).

4.2 Cálculo amostral

Como proposto pela ARRIVE guideline, seguindo o princípio dos 3R (reduction, refinement and replacement), a fim de garantir o uso mínimo de animais em pesquisa foi realizado um cálculo amostral baseado no estudo de PERSOHN et al. que em 2005 verificou que a velocidade de condução nervosa em camundongos tratados com docetaxel é inferior a animais tratados apenas com o veículo ($35,5 \pm 2,6$ vs. $40,0 \pm 2,5$ m/s), sendo estimado nove animais por grupo de estudo a fim de obter uma amostra que represente com 90% de poder e 95% de confiança a hipótese alternativa deste estudo. Tendo em vista a possibilidade de perda amostral, acresceu-se 10% sobre esta, totalizando 10 animais por grupo.

4.3 Grupos de estudos

Foram utilizados oito grupos de estudos e os animais foram aleatoriamente divididos nos grupos abaixo:

- **Grupo controle (GC):** tratado apenas com o diluente, uma solução de 13% de etanol diluída em soro fisiológico estéril (Almeida, 2018), semanalmente por via subcutânea em volume de 1ml/kg.

- **Grupo docetaxel:** tratado com docetaxel 0,25 mg/kg semanalmente por via subcutânea diluído em solução 13% de etanol + soro fisiológico estéril em volume de 1ml/kg.

- **Grupo Docetaxel + Laser Infravermelho 0,2 J:** tratado com docetaxel 0,25 mg/kg semanalmente por via subcutânea diluído em solução 13% de etanol + soro fisiológico estéril em volume de 1ml/kg e laser infravermelho 0,2 J (Thieme et al., 2020).

- **Grupo Docetaxel + Laser Vermelho 0,2 J:** tratado com docetaxel 0,25 mg/kg semanalmente por via subcutânea diluído em solução 13% de etanol + soro fisiológico estéril em volume de 1ml/kg e laser vermelho 0,2 J (Thieme et al., 2020).

- **Grupo Docetaxel + Laser Infravermelho 0,5 J:** tratado com docetaxel 0,25 mg/kg semanalmente por via subcutânea diluído em solução 13% de etanol + soro fisiológico estéril em volume de 1ml/kg e laser infravermelho 0,5 J (Thieme et al., 2020).

- **Grupo Docetaxel + Laser Vermelho 0,5 J:** tratado com docetaxel 0,25 mg/kg semanalmente por via subcutânea diluído em solução 13% de etanol + soro fisiológico estéril em volume de 1ml/kg e laser vermelho 0,5 J (Thieme et al., 2020).

- **Grupo Docetaxel + Laser Infravermelho 1,0 J:** tratado com docetaxel 0,25 mg/kg semanalmente por via subcutânea diluído em solução 13% de etanol + soro fisiológico estéril em volume de 1ml/kg e laser infravermelho 1,0 J (Thieme et al., 2020).

- **Grupo Docetaxel + Laser Vermelho 1,0 J:** tratado com docetaxel 0,25 mg/kg semanalmente por via subcutânea diluído em solução 13% de etanol + soro fisiológico estéril em volume de 1ml/kg e laser vermelho 1,0 J (Thieme et al., 2020).

Os animais foram eutanasiados após sete e carotze dias totalizando, assim, 160 animais conforme quadro abaixo.

Quadro 1: Distribuição de animais por grupo de estudo.

| | Dia de eutanásia | | Total |
|-----------------|-------------------------|------|--------------|
| Grupo controle | n=10 | n=10 | n=20 |
| Grupo Docetaxel | n=10 | n=10 | n=20 |

| | | | |
|------------------------------------|-------------|-------------|--------------|
| Grupo Docetaxel + 0,2J de laser V | n=10 | n=10 | n=20 |
| Grupo Docetaxel + 0,2J de laser IV | n=10 | n=10 | n=20 |
| Grupo Docetaxel + 0,5J de laser V | n=10 | n=10 | n=20 |
| Grupo Docetaxel + 0,5J de laser IV | n=10 | n=10 | n=20 |
| Grupo Docetaxel + 1J de laser V | n=10 | n=10 | n=20 |
| Grupo Docetaxel + 1J de laser IV | n=10 | n=10 | n=20 |
| Total | n=80 | n=80 | n=160 |

4.4 Protocolo experimental

A administração do docetaxel ou da solução salina foi realizada em dose única no dia zero (D0) (PERSOHN et al., 2005) por via subcutânea na concentração de 10mg/kg diluído em solução diluente conforme mencionado acima na concentração de 1mg/ml.

Os animais foram após isso imobilizados com pega digital e terão suas bocas abertas de forma delicada usando uma pinça clínica odontológica. Após isso, foi aplicada a laserterapia de baixa intensidade em um ponto central no dorso da língua nas doses de 0,2, 0,5 e 1,0 J. Os grupos controle e docetaxel tiveram a aplicação simulada por acionamento e desligamento imediato do equipamento.

Um laser modelo Therapy XT (DMC, São Carlos, SP, Brasil) com 100 mW de potência de saída de luz de comprimento de onda contínuo de 660±10nm (Vermelho (V)) e 820±10 nm (Infravermelho (IV)) foi utilizado. O aparelho apresenta uma ponteira com uma área de 0,098 cm², a qual, durante as aplicações do protocolo, foi mantida em contato leve com a área tratada. Dessa forma, as doses aplicadas corresponderam a um tempo de aplicação de 2, 5 e 10 segundos, respectivamente, de laser vermelho ou infravermelho. As aplicações ocorreram três vezes por semana da seguinte forma: às segundas-feiras os animais receberam a dose de docetaxel mencionada, e imediatamente posterior a aplicação do laser, às quartas-feiras e sextas-feiras os animais receberam apenas a dose do laser.

Ao final, após sete e 14 dias, os animais foram eutanasiados por sobredose anestésica (xilazina: 60mg/kg; quentamina: 240mg/kg).

4.5 Eutanásia, análise hematológica e processamento histológico

Após a eutanásia os animais tiveram suas línguas cirurgicamente removidas da base da epiglote até o ápice lingual cirurgicamente para análise das papilas gustativas. As amostras foram imediatamente acondicionadas em formol 10% tamponado durante 24h.

Após fixação as línguas foram hemisseccionadas e seguiram para processamento histológico (desidratação, diafanização e embebição em parafina), confecção de blocos parafinados e três cortes seriados de 4 μ para confecção de lâminas histológicas coradas por hematoxilina-eosina. As lâminas foram avaliadas quanto a quantidade de botões gustativos e estes foram fotografados para mensuração da área utilizando a ferramenta *Freehand selections* do software ImageJ (SILVA et. Al., 2019).

4.6 Imuno-histoquímica

Após a realização de cortes de 3 μ m foram realizados e dispostos em lâminas silanizadas para reação de imuno-histoquímica. As lâminas silanizadas foram desparafinizadas em estufa por uma hora a 65°C, imersas em xilol, reidratadas em solução decrescente de álcool, lavadas em água corrente e submetidas a recuperação antigênica com solução 0,1M Tris-EDTA pH 9,0 ou 0,1M citrato pH 6,0, a depender do anticorpo, em banho maria a 95°C por 30 minutos. Após resfriamento a temperatura ambiente os cortes foram lavados em solução tampão de fosfato 0,1M pH7,3 (PBS) em dois banhos de cinco minutos cada e foi realizado o bloqueio da peroxidase endógena com solução 3% de H₂O₂ (peróxido de hidrogênio) diluída em PBS por 30 minutos.

Após três banhos de três minutos cada em PBS as lâminas foram incubadas overnight com os seguintes anticorpos: TNF- α (1:100, Abcam®, ab220210), TNFR1 (1:100, Abcam®, ab223352), TNFR2 (1:100, Abcam®, ab109322), TNFR3 (1:100, Merck®, HPA003873) e nNOS (1:100, Abcam®, ab5586).

No dia seguinte após resfriamento em temperatura ambiente os cortes foram lavados com dois banhos de cinco minutos de PBS, incubados com polímero anti-coelho/anti-rato Dako Envision Dual Link System HRP (Dako®, K406189-2) por uma hora. Após nova lavagem com três banhos de três minutos de PBS as lâminas foram incubadas com 3,3-diamino-benzidina (DAB, Abcam®, ab64238) por 5 minutos. A reação foi parada com água destilada e as lâminas foram

contra-coradas com hematoxilina de Harris 7% por 10 segundos, lavadas em água corrente, desidratadas, diafanizadas e montadas com Enthellam®.

Para análise imuno-histoquímica dos botões gustativos, os mesmos foram fotografados em aumento de 400x e as imagens foram exportadas para o ImageJ®. A cor das imagens foi invertida utilizando o comando *Image > Inverter*, em seguida o comando *Freehand selectitons* foi utilizado para demarcar a região referente ao botão gustativo e o comando *Clear outside* foi utilizado para deletar toda a imagem não selecionada, restando apenas a referida estrutura. Após inverter novamente a imagem utilizando o comando *Image > Inverter* foi utilizado o comando *Plugins > Colour function > Color decovolution > H-DAB* para a criação de três imagens, uma marcada por marrom (DAB) uma marcada por roxo (hematoxilina) e uma residual. As imagens marcadas por marrom e por roxo foram então binarizadas (*Process > Binary > Make Binary*) e o percentual de área marcada em cada cor foi mensurado utilizando o comando *Analyse > Analyse Particles*. O percentual de imunexpressão foi calculado com base na divisão da área marcada em marrom (DAB) pela soma das áreas marcadas em marrom e roxo (área total do botão gutativo).

4.7 Análise estatística

Os dados foram expressos em média e erro padrão da média, submetidos ao teste de normalidade Shapiro-Wilk e analisados pelo teste ANOVA-seguido pelo pós-teste de Bonferroni (dados paramétricos). ($p < 0,05$, Graph Pad Prism 5,0).

5. RESULTADOS

Fotobiomodulação em baixas doses, mas não em altas doses, atenua alterações histomorfométricas relacionadas à via do TNF- α /TNFR de botões gustativos em camundongos tratados com docetaxel.

Uma semana após a administração de docetaxel os animais tratados com docetaxel apresentaram redução significativa da área média dos botões gustativos ($6750,00 \pm 932,0 \mu\text{m}^2$) quando comparado aos controles ($12513,00 \pm 1125 \mu\text{m}^2$). O tratamento com laser de baixa potência com comprimento de onda infravermelho não atenuou esses achados, mas as baixas doses de laser vermelho 0.2J ($13659,00 \pm 1869 \mu\text{m}^2$) e 0.5J ($12903,00 \pm 1594 \mu\text{m}^2$) reverteram significativamente esse parâmetro ($p=0,045$).

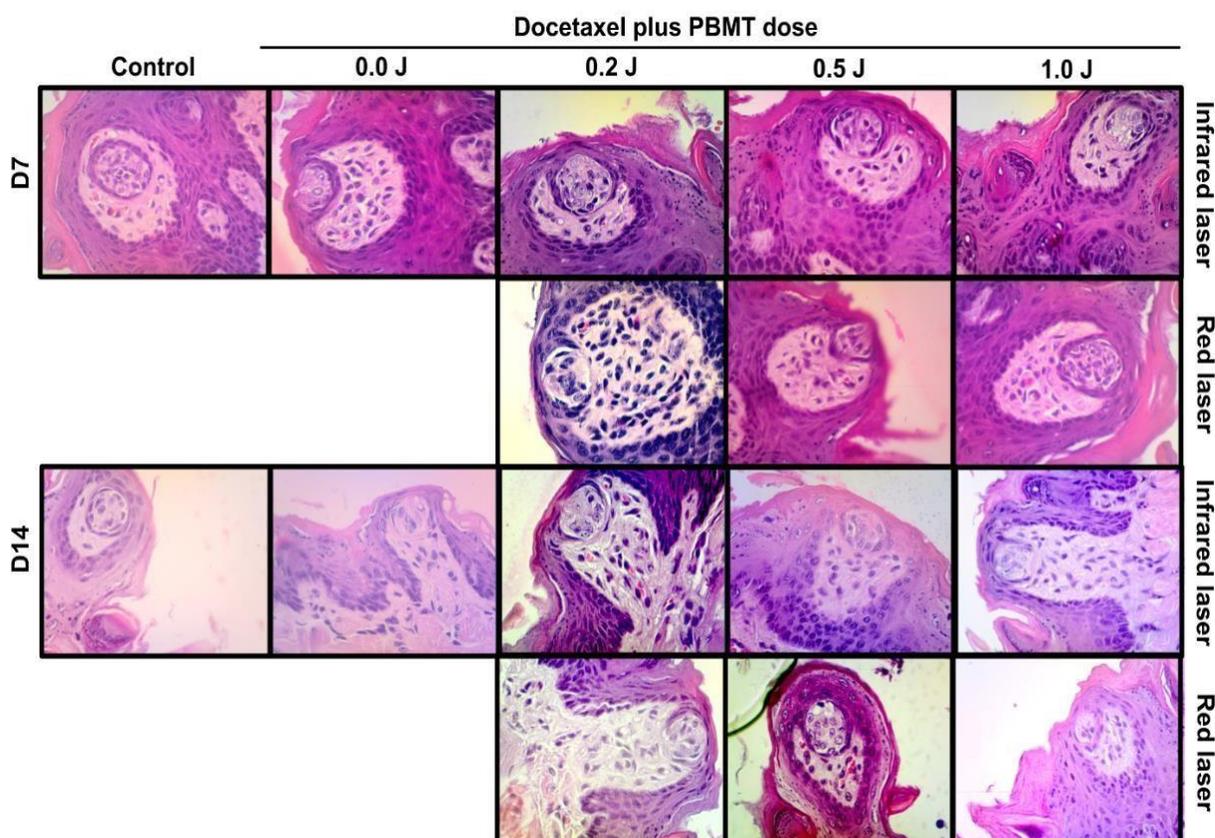


Figura 1: Perfil histológico de botões gustativos no dorso lingual de camundongos tratados com docetaxel e diferentes doses de laserterapia de baixa potência em comprimentos de onda de $660 \pm 10 \text{nm}$ (vermelho) ou $820 \pm 10 \text{nm}$ (infravermelho) (H&E).

Após 14 dias, os animais tratados com docetaxel apresentaram redução significativa da área média dos botões gustativos ($5850,00 \pm 1147 \mu\text{m}^2$) quando comparado aos controles ($10877,00 \pm 1473,00 \mu\text{m}^2$) e os animais tratados com 0.5J de laser vermelho ou infravermelho ($1694,00 \pm 79,29$ e $1887,00 \pm 228,00 \mu\text{m}^2$, respectivamente) ou 1.0 J de laser vermelho ou infravermelho ($1664,00 \pm 107,10$ e $1621,00 \pm 123,80 \mu\text{m}^2$) apresentaram piora significativa desse parâmetro ($p < 0.001$) (Figura 2).

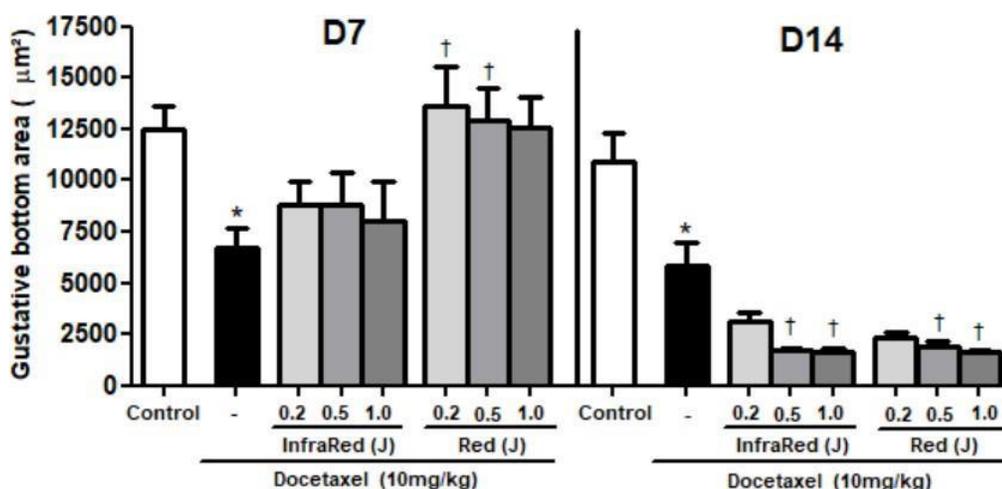


Figura 2: Mensuração da área referente aos botões gustativos no dorso lingual de camundongos tratados com docetaxel e diferentes doses de laserterapia de baixa potência em comprimentos de onda de $660 \pm 10 \text{nm}$ (vermelho) ou $820 \pm 10 \text{nm}$ (infravermelho)

* $p < 0,05$ versus grupo controle; † $p < 0,05$ versus grupo docetaxel (ANOVA/Bonferroni).

Uma semana após a administração de docetaxel os animais tratados com docetaxel apresentaram redução significativa da variação de massa corporal ($102,40 \pm 2,38\%$) quando comparado ao controle ($118,00 \pm 2,36\%$). O tratamento com laser de baixa potência com comprimento de onda infravermelho não atenuou esses achados, mas a pequena dose de laser vermelho 0.2J ($118,80 \pm 3,68\%$) reverteu significativamente esse parâmetro ($p < 0,001$) (Figura 2).

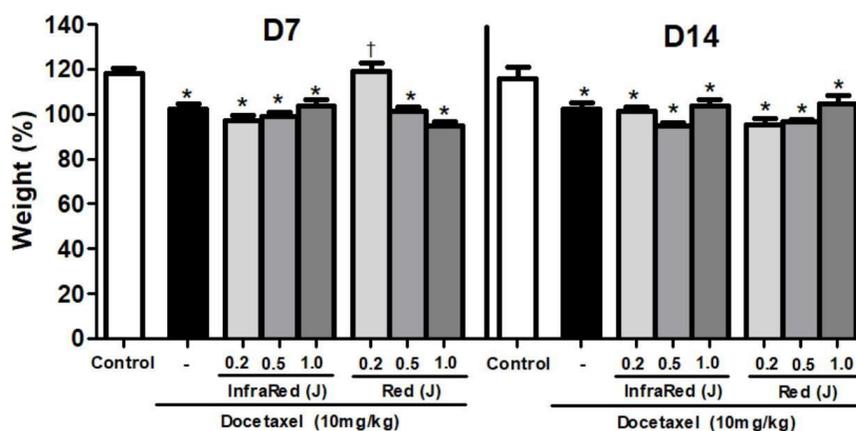


Figura 3: Variação de massa corporal de camundongos tratados com docetaxel e diferentes doses de laserterapia de baixa potência em comprimentos de onda de $660\pm 10\text{nm}$ (vermelho) ou $820\pm 10\text{nm}$ (infravermelho)

* $p < 0,05$ versus grupo controle; † $p < 0,05$ versus grupo docetaxel (ANOVA/Bonferroni).

Após 14 dias, os animais tratados com docetaxel apresentaram redução significativa da variação de massa corporal ($102,00\pm 2,99\%$) quando comparado ao controle ($115,80\pm 5,23\%$) e o tratamento com nenhuma dose de laser de baixa potência atenuou esse parâmetro ($p < 0,001$) (Figura 3).

Uma semana após a administração de docetaxel os animais tratados com docetaxel apresentaram aumento significativo da imunoposição nos botões gustativos de TNF- α ($90,45\pm 2,34\%$) quando comparado ao controle ($68,16\pm 6,51\%$) e o tratamento com 0.2J de laser vermelho ($58,13\pm 6,27\%$) reverteu completamente esse parâmetro ($p = 0,005$). Igualmente após 14 dias os animais tratados com docetaxel apresentaram aumento significativo da imunoposição nos botões gustativos de TNF- α ($91,67\pm 8,33\%$) quando comparado ao controle ($78,81\pm 5,60\%$) e o tratamento com 0.2J de laser vermelho ($62,77\pm 3,41\%$) reverteu completamente esse parâmetro ($p = 0,043$) (Figura 4).

Não houve diferença significativa na imunoposição para TNFR1 entre os grupos controle e docetaxel após sete ($16,94\pm 6,03$ e $15,56\pm 6,23\%$, respectivamente) e 14 dias ($18,34\pm 1,66$ e $10,00\pm 5,77\%$, respectivamente). Mas em ambos os dias, o grupo tratado com 0.2J de laser vermelho aumentou significativamente essa imunoposição nos botões gustativos ($56,66\pm 3,24\%$ e $57,36\pm 4,03\%$, respectivamente) ($p < 0,001$) (Figura 5).

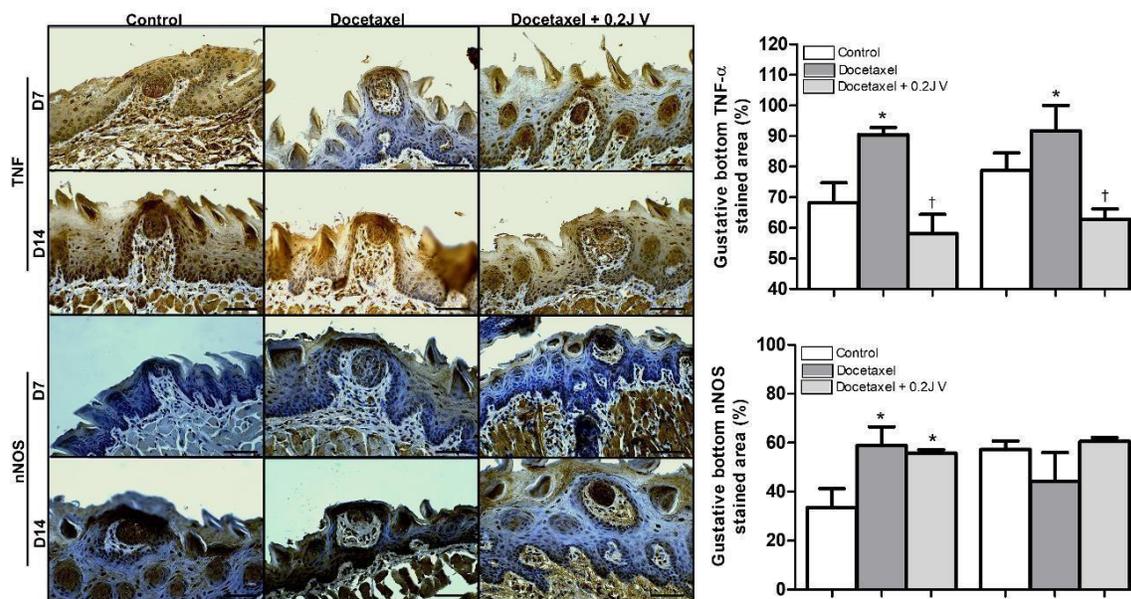


Figura 4: Perfil imuno-histoquímico para TNF- α e nNOS em botões gustativos no dorso lingual de camundongos tratados com docetaxel e 0,2J de laserterapia de baixa potência em comprimentos de onda de $660\pm 10\text{nm}$ (vermelho)

* $p < 0,05$ versus grupo controle; † $p < 0,05$ versus grupo docetaxel (ANOVA/Bonferroni).

Após sete dias da administração de docetaxel tanto o grupo tratado com docetaxel ($59,67\pm 5,15\%$) como o grupo tratado com docetaxel e 0.2J de laser vermelho ($55,21\pm 0,93\%$) mostraram aumento significativo na imunexpressão de TNFR2 comparado com o grupo controle ($41,52\pm 3,42\%$) ($p=0.020$). Após 14 dias não houve diferença entre os grupos ($p=0.130$) (Figura 5).

Já com relação a imunexpressão de TNFR3 após sete dias da administração de docetaxel não houve diferença entre os grupos ($p=0.338$), mas após 14 dias tanto o grupo tratado com docetaxel ($61,91\pm 2,75\%$) como o grupo tratado com docetaxel e 0.2J de laser vermelho ($60,22\pm 1,74\%$) mostraram aumento significativo na imunexpressão de TNFR3 comparado com o grupo controle ($25,54\pm 13,11\%$) ($p=0.001$) (Figura 5).

Por fim, a imunexpressão para nNOS nos botões gustativos após sete dias da administração de docetaxel foi significativamente maior tanto o grupo tratado com docetaxel ($58,78\pm 7,79\%$) como o grupo tratado com docetaxel e 0.2J de laser vermelho ($55,77\pm 1,33\%$) comparado ao grupo controle ($33,57\pm 7,64\%$) ($p=0.015$), e após 14 dias não houve diferença entre os grupos ($p=0.065$) (Figura 5).

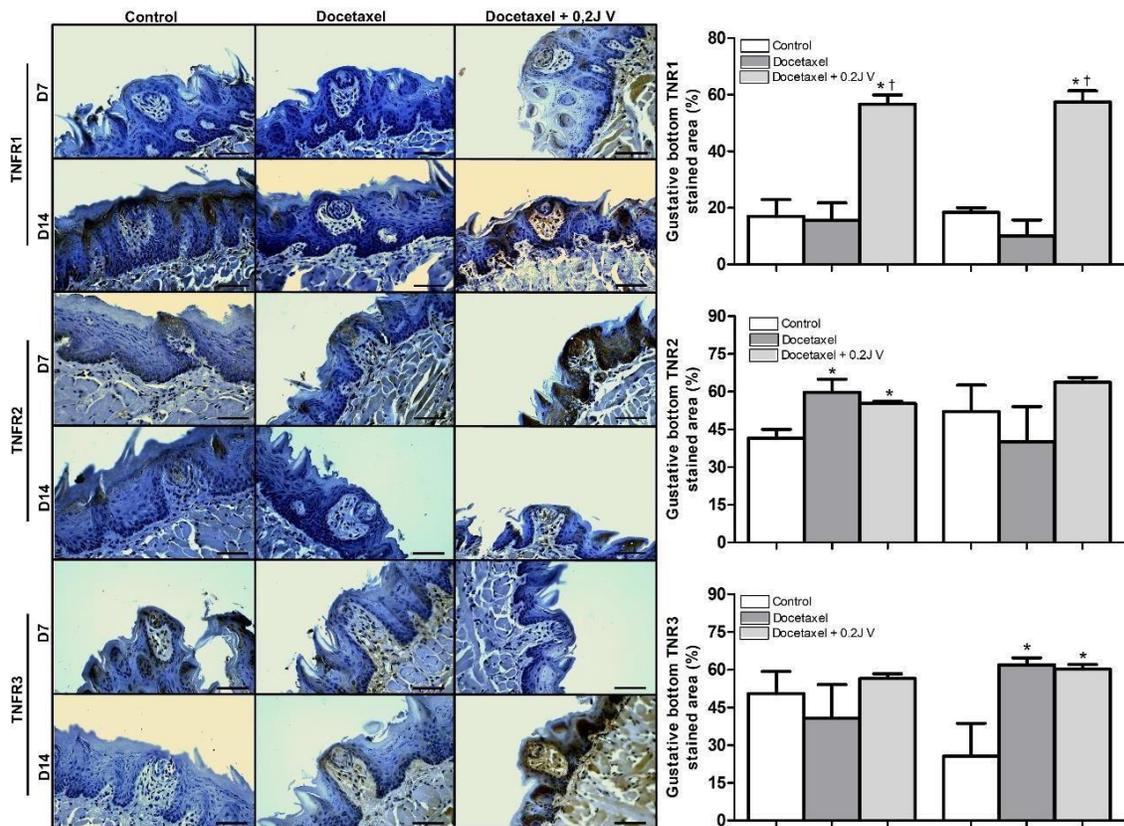


Figura 5: Perfil imuno-histoquímico para TNFR1, 2 e 3 em botões gustativos no dorso lingual de camundongos tratados com docetaxel e 0,2J de laserterapia de baixa potência em comprimentos de onda de $660\pm 10\text{nm}$ (vermelho)

* $p < 0,05$ versus grupo controle; † $p < 0,05$ versus grupo docetaxel (ANOVA/Bonferroni).

6. DISCUSSÃO

No presente estudo foi possível observar que a aplicação de fotobiomodulação com baixas doses de laser vermelho na língua de camundongos tratados com docetaxel levou à uma diminuição da resposta inflamatória e das alterações histomorfométricas de seus botões gustativos.

Inúmeros tratamentos vêm sendo utilizados para diminuir os danos sofridos na mucosa oral de paciente, como a PBMT. Essa terapia utiliza lasers em diferentes protocolos, os quais realizam a absorção de fótons de luz com laser de baixa potência, que levam a alteração no potencial de oxirredução celular no local de aplicação. Seus mecanismos fazem com que ocorra a ativação de fatores de crescimento e citocinas. Com isso, o tratamento de luz modula a inflamação, cicatriza feridas, acelera a proliferação celular e diminui a dor. (THIEME et al., 2019).

A fotobiomodulação é um tratamento não invasivo e possibilita o controle de inúmeros processos biológicos, mas para que isso ocorra as células precisam receber doses ideais de luz. Quantidades baixas de luz causam estímulo e reparam os tecidos de uma forma mais eficaz do que níveis mais altos (MOHAMED, et al., 2022), como descrito no presente estudo. Nos animais tratados por 7 dias as doses de 0,2 e 0,5 J de laser vermelho que acumulam após três aplicações por semana 0,6 e 1,5 J mostraram melhora significativa no tamanho dos botões gustativos e no ganho de massa corporal, enquanto o grupo tratado com 1,0 J que acumulou 3,0 J essa diferença não foi percebida. Nos animais tratados por 14 dias as doses cumulativas de 1,2, 3,0 e 6,0 J houve redução significativa das áreas dos botões gustativos e perda de peso. Esses achados mostram o efeito da irradiação do laser com diferentes protocolos, no qual doses baixas causam estímulo dos botões gustativos, e doses mais altas levam à uma inibição.

Os botões gustativos são compostos por cerca de 50 células epiteliais modificadas, sendo elas células de sustentação e células gustatórias. Estas células são frequentemente substituídas pela divisão mitótica, tendo uma rápida multiplicação celular. (GUYTON; HALL., 2011). A fim de manter a homeostase estrutural nos botões gustativos, novas células são utilizadas a fim de substituir células mortas. A quimioterapia pode causar danos diretos nas células das papilas gustativas ou de forma indireta em regiões do cérebro que são responsáveis pela percepção do paladar, por meio da ação de citocinas inflamatórias, levando por exemplo, à disgeusia. Diante

disso, inúmeros antineoplásicos vêm sendo associados com essa alteração e essas anormalidades no paladar diminuem a qualidade de vida. (FENG et al., 2013). No presente estudo, houve redução significativa da área dos botões gustativos dos animais tratados com docetaxel e aumento na expressão de TNF- α e seus receptores TNFR2 e TNFR3.

Os botões gustativos apresentam expressão constitutiva do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α) e seus três receptores, TNFR1, TNFR2 e TNFR3, apresentando essa via TNF- α /TNFR importante papel na modulação na fisiologia da gustação. A interação do TNF- α e seus receptores diminui o limiar a nocicepção de neurônios periféricos (MAGALHÃES et al., 2020) e como os botões gustativos apresentam neuro-receptores, a ativação dessa via pode desregular a sensação gustatória. (FENG et al., 2015). Dois receptores foram identificados para mediar as interações com o TNF- α , sendo eles o TNFR2 e o TNFR3.

O TNFR1 possui uma região citoplasmática chamada de domínio de morte, que dá início a um sinal de citotoxicidade, podendo induzir a apoptose e ativação da migração de neutrófilos. Alguns autores observaram que a transdução de sinal mediada por esse receptor resulta em morte celular. Já o TNFR2 é relacionado principalmente à citotoxicidade, proliferação, ativação e sobrevivência celular. Essa via é regulada por meio de diferentes organelas celulares e tais mecanismos ajudam a desenvolver novas terapias a fim de tratar ou prevenir doenças (RUIZ et al., 2021). Dessa forma, o mecanismo de dano nos botões gustativos parece ser mediada por citotoxicidade.

No presente estudo observou-se que uma semana após a administração de docetaxel os animais apresentaram aumento significativo da imunexpressão nos botões gustativos de TNF- α , assim como no grupo de 14 dias. Esses resultados nos mostram que o TNF- α produzido pelas células gustativas funciona como mediador na resposta imunológica e na inflamação. Já para o TNFR1 não houve diferença significativa após 7 e 14 dias. O TNFR2 mostrou aumento significativo na imunexpressão após 7 dias, tanto no grupo tratado com docetaxel como no grupo tratado com docetaxel e 0,2 J de laser vermelho. Já com o TNFR3 ocorreu o processo inverso ao TNFR2. As papilas gustativas possuem alto nível de TNF- α e esse Fator atua regulando a renovação celular, influenciando tanto na morte quanto na sobrevivência celular. (FENG et al., 2012).

Já a expressão de nNOs aumentou e a fotobiomodulação não conseguiu reverter esse processo. A produção de radicais livres pode levar a dano por estresse oxidativo, que acontece em

decorrência de um desequilíbrio entre compostos oxidantes e antioxidantes. Esse processo faz com que ocorra a oxidação e conseqüentemente perda das funções biológicas de biomoléculas, no qual ocorre um dano oxidativo potencialmente prejudicial às células e tecidos. (BARBOSA et al., 2010).

Interessantemente, o laser vermelho foi o que apresentou benefício e não o infravermelho. O laser vermelho apresenta um comprimento de onda menor, com 660 nm, de menor penetrância, enquanto o laser infravermelho possui um comprimento de 808 nm, de maior penetrância. Dessa forma, a ação do laser vermelho é mais superficial impactando diretamente nos botões gustativos enquanto a penetração do laser infravermelho inviabiliza ter como alvo os botões gustativos que são mais superficiais (ALVES et al., 2016). O laser quando absorvido pelos nociceptores superficiais inibe as fibras neuronais da dor, diminuindo a velocidade de condução neural e suprimindo a inflamação neurogênica. (ZECHA et al., 2016).

A principal limitação desse estudo é que estudos em animais dificilmente são extrapolados para seres humanos, especialmente, quando se fala em dosimetria de PBM, visto a velocidade do metabolismo animal ser muito diferente do humano.

Todavia, esse trabalho demonstrou, ineditamente, os primeiros mecanismos envolvidos no controle por PBMT do dano celular causado por um antineoplásico citotóxico como o docetaxel em botões gustativos de camundongos. Esse trabalho chama a atenção que as doses devem ser baixas ou muito baixas para haver benefício e a acumulação é catastrófica mesmo em um período de tempo relativamente curto (duas semanas).

7. CONCLUSÃO

As alterações histomorfométricas de botões gustativos em camundongos tratados com docetaxel tem cunho inflamatório, a via TNF- α /TNFR participa ativamente desse processo e a PBMT com baixíssimas doses de laser vermelho consegue controlar essas alterações. Altas doses e aplicação cumulativa é altamente lesivo a botões gustativos injuriados por docetaxel.

REFERÊNCIAS

- ASTBÄCK, J. ARVIDSON, K.; JOHANSSON, O. An immunohistochemical screening of neurochemical markers in fungiform papillae and taste buds of the anterior rat tongue. **Archives of oral biology**, v. 42, n. 2, p. 137-147, 1997.
- ALVES, Marcela Pessanha Ferraz et al. Terapia com laser de baixa potência para prevenção e manejo da mucosite oral em pacientes com leucemia linfoblástica aguda: estudo piloto. 2016.
- BARBOSA, Kiriaque Barra Ferreira et al. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Revista de nutrição**, v. 23, p. 629-643, 2010.
- BENSADOUN, René-Jean et al. Safety and efficacy of photobiomodulation therapy in oncology: A systematic review. **Cancer Medicine**, v. 9, n. 22, p. 8279-8300, 2020.
- BOLTONG, Anna; KEAST, Russell. Chemosensory science in the context of cancer treatment: implications for patient care. **Chemosensory perception**, v. 8, n. 3, p. 117-125, 2015.
- COHN, Zachary J. et al. Lipopolysaccharide-induced inflammation attenuates taste progenitor cell proliferation and shortens the life span of taste bud cells. **BMC neuroscience**, v. 11, n. 1, p. 1-16, 2010.
- DE MAGALHÃES, Silviane F. et al. Inflammatory pain in peripheral tissue depends on the activation of the TNF- α type 1 receptor in the primary afferent neuron. **European Journal of Neuroscience**, v. 53, n. 2, p. 376-389, 2021.
- DE OLIVEIRA, Renata Ferreira et al. Laser therapy in the treatment of paresthesia: a retrospective study of 125 clinical cases. **Photomedicine and laser surgery**, v. 33, n. 8, p. 415-423, 2015.
- ESMO Guidelines Committee. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Ann Oncol**, v.5, n.1, p.67- 77, 2015.

EL MOBADDER, Marwan et al. Photobiomodulation therapy in the treatment of oral mucositis, dysphagia, oral dryness, taste alteration, and burning mouth sensation due to cancer therapy: a case series. **International journal of environmental research and public health**, v. 16, n. 22, p. 4505, 2019.

FREITAS, Patricia M.; SIMOES, Alyne (Ed.). Lasers in dentistry: guide for clinical practice. John Wiley & Sons, 2015.

FENG, Pu et al. Expression and secretion of TNF- α in mouse taste buds: a novel function of a specific subset of type II taste cells. 2012.

FENG, P.; HUANG, L.; WANG, H. Taste bud homeostasis in health, disease, and aging. **Chemical Senses**, v. 39, n. 1, p. 3-16, jan. 2014. DOI: 10.1093/chemse/bjt059. Epub: 28 nov. 2013. PMID: 24287552; PMCID: PMC3864165.

GAMPER, Eva-Maria et al. Coming to your senses: detecting taste and smell alterations in chemotherapy patients. A systematic review. *Journal of pain and symptom management*, v. 44, n. 6, p. 880-895, 2012.

GONZAGA, A. K. G.; MOREIRA, D. G. L.; SENA, D. A. C.; LOPES, M. L. D. S.; SOUZA, L.B.; QUEIROZ, L. M. G. Subgingival neurogenic plaque of the tongue: a report of three cases. **Oral and maxillofacial surgery**, v. 21, n. 3, p. 351-355, 2017.

GUYTON, Arthur C.; HALL, John E. Tratado de fisiologia médica. 12ª edição. Rio de Janeiro, RJ: Elsevier Editora, 2011.

HOVAN, Allan J. et al. A systematic review of dysgeusia induced by cancer therapies. **Supportive care in cancer**, v. 18, n. 8, p. 1081-1087, 2010.

LÓPEZ, B.C. Oral toxicity produced by chemotherapy: A systematic review. **J Clin Exp Dent**, v.6, n.1, p.80-90, 2018.

MALTA, C. E. N et al. Risk factors for dysgeusia during chemotherapy for solid tumors: a retrospective cross-sectional study. **Supportive Care in Cancer**, v. 30, p. 313–325, 20 jul, 2021.

MANIGLIA, Fabíola et al. Avaliação da Percepção do Paladar de Pacientes Oncológicos: Relação com Variáveis Pessoais e Clínicas e Comparação com um Grupo Controle. **Rev. Brasileira de Cancerologia**, São Paulo, v.67, n. 1, p. 67(1): e-11994, maio, 2020.

MOHAMED, Nashwa Helaly et al. Low level laser therapy versus benzydamin in prevention and treatment of oral mucositis induced by anticancer treatments (clinical and biochemical study). *Brazilian Dental Science*, v. 25, n. 4, 2022.

PONTICELLI, E. et al. Dysgeusia and health-related quality of life of cancer patients receiving chemotherapy: A cross-sectional study. **European Journal of Cancer Care**, v. 26, p. 1- 7, 19 jan, 2017.

PUGNALONI, Sofia et al. Modifications of taste sensitivity in cancer patients: A method for the evaluations of dysgeusia. **Supportive Care in Cancer**, v. 28, n. 3, p. 1173-1181, 2020.

RUIZ, A.; PALACIOS, Y.; GARCIA, I.; CHAVEZ-GALÁN, L. Transmembrane TNF and Its Receptors TNFR1 and TNFR2 in Mycobacterial Infections. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 11, p. 5461, 2021. DOI: 10.3390/ijms22115461. PMID: 34067256; PMCID: PMC8196896.

SCHÄFERS, Maria; SORKIN, Linda. Effect of cytokines on neuronal excitability. **Neuroscience letters**, v. 437, n. 3, p. 188-193, 2008.

SOROKOWSKA, Agnieszka et al. Changes of olfactory abilities in relation to age: odor identification in more than 1400 people aged 4 to 80 years. **European archives of oto-rhino-laryngology**, v. 272, n. 8, p. 1937-1944, 2015.

THIEME, Stéfanie et al. Comparison of photobiomodulation using either an intraoral or an extraoral laser on oral mucositis induced by chemotherapy in rats. *Supportive Care in Cancer*, v. 28, p. 867-876, 2020.

TRANTAFYLLOU, A.; COULTER, P. Structural organization of subgemmal neurogenous plaques in foliate papillae of tongue. **Humman Pathology**, b. 35, n. 8, p. 991-999, 2004.

WANG, L. et al. Indirect inhibition of Toll-like receptor and type I interferon responses by ITAM-coupled receptors and integrins. **Immunity**, v. 32, n. 4, p.518-530, 2010.

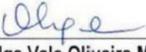
YOSHIMOTO, Nao et al. Chemotherapy alters subjective senses of taste and smell but not dietary patterns in Japanese lung cancer patients. **Supportive Care in Cancer**, v. 28, n. 4, p. 1667-1674, 2020.

ZANIN, Tais et al. Use of 660-nm diode laser in the prevention and treatment of human oral mucositis induced by radiotherapy and chemotherapy. **Photomedicine and laser surgery**, v. 28, n. 2, p. 233-237, 2010.

ZECHA, Judith AEM et al. Low level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 1: mechanisms of action, dosimetric, and safety considerations. **Supportive Care in Cancer**, v. 24, n. 6, p. 2781-2792, 2016.

ANEXO

ANEXO 1 – CEUA INSTITUTO PARA DESENVOLVIMENTO DA EDUCAÇÃO LTDA IPADE

| | | | |
|--|---|---|--|
| CEUA INSTITUTO PARA DESENVOLVIMENTO DA EDUCAÇÃO LTDA IPADE CENTRO UNIVERSITÁRIO CHRISTUS | | | |
|  | | | |
| Of. No. 005/24 | | | |
| Protocolo da CEUA: 005/24 | | | |
| Pesquisador Responsável: PAULO GOBERLÂNIO DE BARROS SILVA | | | |
| Título do Projeto: INFLUÊNCIA DE DIFERENTES PROTOCOLOS DE FOTOBIMODULAÇÃO NAS ALTERAÇÕES HISTOMORFOMÉTRICAS DE BOTÕES GUSTATIVOS DE CAMUNDONGOS SUBMETIDOS A TRATAMENTO COM DOCETAXEL. | | | |
| 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 29 (vinte e nove) de fevereiro de 2024. | | | |
| Descrição do animal utilizado: | | | |
| Espécie: | Camundongos Fêmeas | Número Amostral: | 160 |
| Relatórios parciais e finais devem ser apresentados ao CEUA/Instituto para Desenvolvimento da Educação LTDA - IPADE ao término do estudo, período máximo 29/02/2025. | | | |
| Fortaleza, 29 de fevereiro de 2024. | | | |
|  | | | |
| Olga Vale Oliveira Machado Coordenadora CEUA/Instituto para Desenvolvimento da Educação LTDA - IPADE | | | |
| <small>Campus Benfica Rua Princesa Isabel, 1920 60015-061 - Fortaleza-CE Fone: 85.3214.8770 3214.8771</small> | <small>Campus Dionísio Torres Rua Israel Bezerra, 630 60135-460 - Fortaleza-CE Fone: 85.3257.2020 Fax: 85.3277.1762</small> | <small>Campus D. Luis Av. Dom Luis, 911 60160-230 - Fortaleza-CE Fone: 85.3457.5300 Fax: 85.3457.5374</small> | <small>Campus Parque Ecológico Rua João Adolfo Gurgel, 133 60192-345 - Fortaleza-CE Fone: 85.3265.8100 Fax: 85.3265.8110</small> |