



CENTRO UNIVERSITÁRIO CHRISTUS
CURSO DE ODONTOLOGIA

SOFIA GUEDES NASCIMENTO DE ARAÚJO

**INFLUÊNCIA DA LASERTERAPIA DE BAIXA INTENSIDADE NO
PROCESSO INFLAMATÓRIO DE ÚLCERAS ORAIS EM
RATOS TRATADOS COM CORTICOSTEROIDE SISTÊMICO**

FORTALEZA

2025

SOFIA GUEDES NASCIMENTO DE ARAÚJO

INFLUÊNCIA DA LASERTERAPIA DE BAIXA INTENSIDADE NO
PROCESSO INFLAMATÓRIO DE ÚLCERAS ORAIS EM
RATOS TRATADOS COM CORTICOSTEROIDE SISTÊMICO

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(a): Profa. Dra. Thinali Sousa Dantas

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)

A658i Araújo, Sofia Guedes Nascimento de.
 Influência da laserterapia de baixa intensidade no processo
 inflamatório de úlceras orais em ratos tratados com corticosteroide
 sistêmico / Sofia Guedes Nascimento de Araújo. - 2025.
 39 f. : il. color.

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

 Orientação: Profª. Dra. Thinali Sousa Dantas.

 1. Terapia com Luz de Baixa Intensidade. 2. úlceras orais. 3.
 corticosteroides.. I. Título.

CDD 617.6

SOFIA GUEDES NASCIMENTO DE ARAÚJO

INFLUÊNCIA DA LASERTERAPIA DE BAIXA INTENSIDADE NO
PROCESSO INFLAMATÓRIO DE ÚLCERAS ORAIS EM
RATOS TRATADOS COM CORTICOSTEROIDE SISTÊMICO

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(a): Profa. Dra. Thinali Sousa Dantas

Aprovado em: / /

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra. Thinali Sousa Dantas (Orientadora)
Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS)

Prof. Dra. Clarissa Pessoa Fernandes Forte
Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS)

Prof. Dr. Luiz André Cavalcante Brizenno
Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS)

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, elevo minha gratidão a **Deus**, que me abençoou em cada passo, me guardou nos dias difíceis e permaneceu fiel, confiando plenamente em Sua sabedoria. Obrigada, Senhor, por me conceder a graça de ser cirurgiã-dentista e permitir que eu possa transformar vidas.

Aos meus pais, **Solange e Francisco**, minha eterna referência de força e dedicação. Vocês ofereceram tudo o que tinham para que suas duas filhas pudessem alcançar horizontes que antes pareciam distantes. Cada ensinamento, cada palavra de incentivo e cada gesto de carinho foram fundamentais para que mais um capítulo da nossa história fosse concluído.

À minha irmã, **Catarina**, que compartilhou comigo os desafios dessa nova etapa, em uma cidade diferente de nossa criação. Obrigada pelo apoio e pelo companheirismo. Você foi meu porto seguro e minha amiga em todos os momentos.

Ao meu amado e parceiro de vida, **Joviano**. Você esteve presente desde o instante em que esse sonho começou a nascer em meu coração. Obrigada por acreditar em mim quando eu duvidei, por me amparar nos dias difíceis e celebrar a vida comigo.

Aos meus **familiares**, agradeço por cada abraço, cada palavra e cada gesto simples que carregaram um significado imenso. Aos meus tios **Alice e Lincoln**, sou muito grata por cada atitude que contribuiu para que eu chegasse até aqui.

Às minhas amigas: **Gisele**, obrigada pela partilha de tantos momentos marcantes e por crescer comigo, lado a lado. **Monique**, obrigada por construir comigo essa caminhada desde o nosso primeiro dia de aula, que parecia tão distante e hoje se torna lembrança doce. **Andie**, sua companhia tornou meus dias mais leves e felizes. E deixo também minha gratidão a todos que integram a **iniciação científica**; sem vocês, o trabalho no biotério não teria sido possível.

À minha orientadora, **Thinali**, minha sincera admiração e carinho. Obrigada por todas as oportunidades, pelos ensinamentos, pela paciência e confiança que depositou em mim. Você transforma vidas com sua dedicação, e eu sou grata por ter sido uma dessas vidas. Ao professor **Paulo**, obrigada pela parceria, ensinamentos e colaboração constantes. Aos professores **André e Clarissa**, expresso minha gratidão pela valiosa contribuição acadêmica e pelo apoio indispensável.

Ao **ProUni**, registro meu profundo agradecimento. Sem esse programa, muitos sonhos, incluindo o meu, permaneceriam apenas no campo da esperança.

RESUMO

As úlceras orais constituem as lesões mais prevalentes em contextos clínicos odontológicos. Como alternativa de tratamento, a associação de medicamentos, como esteroides e anti-inflamatórios não esteroides, são utilizadas para cicatrização. No entanto, o seu uso possui restrições, ainda que a corticoterapia seja utilizada para o tratamento de doenças autoimunes. Assim, relatos demonstraram a eficiência da laserterapia de baixa intensidade (LLLT) para acelerar o processo de cicatrização de úlceras orais e a repercussão dos efeitos do uso da corticoterapia associado a terapia com laser de baixa potência. Esse estudo objetiva analisar a influência do uso crônico de corticoide no processo inflamatório de úlceras orais induzidas em ratos e tratadas com laserterapia de baixa intensidade. Foram utilizados 128 ratos wistar fêmeas, divididos em 4 grupos: O grupo UP, administrado prednisona 5mg/kg/dia via oral durante 30 dias e posterior confecção de úlcera; grupo UPL com a mesma administração de prednisona e modelo de úlcera e associada ao laser de baixa intensidade (DMC), de comprimento de onda vermelho de $660\text{nm} \pm 10\text{ nm}$ contínuo, com potência de 100mW, área da ponteira de $0,098\text{ cm}^2$, sendo 1 J/cm , aplicado perpendicularmente em ponto central da lesão, 1 (um) dia, 3 (três) dias e 7 (sete) dias após a indução da úlcera; o grupo UL, a úlcera foi induzida e o laser foi aplicado com o mesmo protocolo do grupo anterior e receberam 0,1ml de solução salina; e o grupo Salina, que receberam 0,1ml de solução salina (NaCl 0,9%) via oral e indução da úlcera. Visando simular o uso crônico do fármaco, a administração foi realizada durante 30 dias antes da indução úlcera, continuando até o dia da eutanásia. Os grupos são subdivididos em subgrupos de 8 animais cada, de acordo com os dias de eutanásia (3, 7, 14 e 21 dias), após a indução da lesão. No dia da eutanásia foram mensurados a variação de massa corpórea e as úlceras foram removidas para confecção de lâminas histológicas, análise dos escores de inflamação (0-4), contagem de polimorfonucleares, mononucleares e deposição de colágeno (Picrosirius red). Os resultados foram expressos em forma de média \pm erro padrão da média (EPM) e submetidos aos testes ANOVA (1-way e 2-way)/Bonferroni ($p < 0.05$, *GraphPad Prism 5.0.*). A laserterapia de baixa intensidade demonstrou efeito modulador favorável no processo inflamatório de úlceras orais em ratos sob corticoterapia sistêmica, reduzindo o atraso inflamatório e estimulando fibroblastos, colágeno indicam seu potencial como recurso adjuvante na minimização dos efeitos deletérios do uso prolongado de corticosteroides no processo cicatricial.

Palavras-chave: Terapia com Luz de Baixa Intensidade; úlceras orais; corticosteroides.

ABSTRACT

Oral ulcers are the most prevalent lesions in dental clinical settings. As an alternative treatment, the combination of medications, such as steroids and non-steroidal anti-inflammatory drugs, is used for healing. However, their use has limitations, even though corticosteroid therapy is used to treat autoimmune diseases. Thus, reports have demonstrated the efficiency of low-level laser therapy (LLLT) in accelerating the healing process of oral ulcers and the impact of the effects of using corticosteroid therapy associated with low-level laser therapy. This study aims to analyze the influence of chronic corticosteroid use on the inflammatory process of oral ulcers induced in rats and treated with low-level laser therapy. 128 female Wistar rats were used, divided into 4 groups: The UP group, administered prednisone 5mg/kg/day orally for 30 days and subsequent ulcer formation; The UPL group received the same prednisone administration and ulcer model, combined with low-level laser therapy (LLLT) using a continuous red (DMC) with a wavelength of $660\text{nm} \pm 10\text{nm}$, a power of 100mW, a tip area of 0.098 cm^2 , and 1 J/cm^2 , applied perpendicularly to the central point of the lesion, 1 (one) day, 3 (three) days, and 7 (seven) days after ulcer induction. The UL group had the ulcer induced and the laser applied using the same protocol as the previous group, and received 0.1ml of saline solution. The Saline group received 0.1ml of saline solution (0.9% NaCl) orally and ulcer induction. To simulate chronic drug use, administration was performed for 30 days before ulcer induction, continuing until the day of euthanasia. The groups were subdivided into subgroups of 8 animals each, according to the days of euthanasia (3, 7, 14, and 21 days) after lesion induction. On the day of euthanasia, body mass variation was measured, and ulcers were removed for histological slide preparation, analysis of inflammation scores (0-4), polymorphonuclear cell count, mononuclear cell count, and collagen deposition (Picrosirius red). The results were expressed as mean \pm standard error of the mean (SEM) and subjected to ANOVA (1-way and 2-way)/Bonferroni tests ($p < 0.05$, GraphPad Prism 5.0). Low-level laser therapy has demonstrated a favorable modulating effect on the inflammatory process of oral ulcers in rats undergoing systemic corticosteroid therapy, reducing inflammatory delay and stimulating fibroblasts and collagen, indicating its potential as an adjuvant resource in minimizing the deleterious effects of prolonged corticosteroid use in the scarring process.

Keywords: Low-level light therapy; oral ulcers; corticosteroids.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1 – Comparação histológica da resposta inflamatória em tecidos tratados com solução salina e prednisona de forma crônica, tratados com laserterapia ou não, em múltiplos tempos pós-tratamento (D3, D7, D14, D21), na escala de 400x.....26
- Figura 2 - Fotomicrografias não polarizadas histoquimicamente das úlceras orais em tecidos tratados com solução salina ou prednisona de forma crônica, tratados com laserterapia ou não, em múltiplos tempos pós-tratamento (D3, D7, D14, D21), na escala de 400x.....27
- Figura 3 – Perfil clínico e histomorfométrico de úlceras orais de ratos tratados com solução salina e prednisona de forma crônica, tratados com laserterapia ou não. Dados expressos em média \pm EPM. Teste ANOVA-2-way/Bonferroni ou Kruskal-Wallis/Dunn: * $p<0,05$. A:Variação de peso do animal (%). C: Número de células polimorfonucleares. D: Número de células mononucleares. E: Número de Fibroblastos/miofibroblastos. F: Número de vasos sanguíneos..... 28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Parâmetros clínicos e contagem de células em úlceras traumáticas orais de ratos tratados com solução salina e prednisona de forma crônica, tratados com laserterapia ou não.....24

Tabela 2 - Perfil de colagênese em úlceras traumáticas orais de ratos tratados com solução salina e prednisona de forma crônica, tratados com laserterapia ou não.....25

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Unichristus	Centro Universitário Christus
CEUA	Comissão ética do uso animal
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
IL-1 β	Interleucina um beta
IL-8	Interleucina oito
EPM	Erro padrão da média
LLLT	Low-Level Laser Therapy
NFkB	Factor nuclear kappa B
GC	Glicocorticoides
TH1	T-Helper
HLA	Antígeno Leucocitário Humano
LES	Lúpus eritematoso sistêmico
DTM	Disfunção temporomandibular
AR	Artrite reumatoide
LASER	Amplificação de Luz por Emissão Estimulada de Radiação
ATP	Adenosina trifosfato
NO	Óxido nítrico
CcO	Citocromo c oxidase
TGF	Fator de Crescimento Transformador
VEGF	Fator de Crescimento Endotelial Vascular
EGF	Fator de Crescimento Epidérmico

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVOS	14
2.1 Objetivo Geral	14
2.2 Objetivos Específicos	14
3 REFERENCIAL TEÓRICO	15
3.1 Úlcera	15
3.2 Glicocorticoides	16
3.2.1 Uso da corticoterapia crônica no tratamento de doenças autoimunes	16
3.3 Laserterapia de baixa intensidade	17
3.4 Laserterapia com uso adjunto de corticoide sistêmico	19
4 MATERIAIS E MÉTODOS	20
4.1 Animais e princípios éticos	20
4.2 Cálculo amostral	20
4.3 Protocolo experimental para indução da úlcera	20
4.4 Análises clínicas: Variação de peso	21
4.5 Processamento histológico	21
4.6 Análise histomorfométrica: Avaliação do infiltrado inflamatório, angiogênese e fibroplasia	21
4.7 Análise histoquímica	22
4.8 Análise estatística	22
5 RESULTADOS	23
5.1 Análise da variação de peso	23
5.2 Análise histológica	23
5.3 Avaliação histomorfométrica das úlceras	23
5.4 Avaliação da colagênese	24
6 DISCUSSÃO	30
7 CONCLUSÃO	33
REFERÊNCIAS	34
ANEXOS	39

1 INTRODUÇÃO

Na prática odontológica, é comum o atendimento de pacientes que apresentam úlceras orais. Essas lesões, que correspondem a descontinuidades no epitélio com exposição do tecido conjuntivo subjacente, possuem origem variada e frequentemente multifatorial. Podem estar relacionadas a traumas mecânicos, deficiências nutricionais, efeitos adversos de medicamentos, doenças autoimunes e neoplasias. Além do aspecto biológico, trazem repercussões funcionais importantes que interferem diretamente em atividades essenciais como mastigação, fonação e deglutição, prejudicando o bem-estar e a qualidade de vida dos indivíduos acometidos (Guimarães, *et al.*, 2024; Zhang, *et al.*, 2025).

O processo de cicatrização dessas lesões é dinâmico e envolve a interação de múltiplos fatores locais e sistêmicos. Variáveis como a dimensão da úlcera, a ocorrência de traumas repetitivos, a presença de infecções e até mesmo corpos estranhos na mucosa oral podem atrasar ou dificultar o reparo. Paralelamente, condições sistêmicas têm papel determinante nesse processo. Entre elas, destaca-se o uso contínuo de corticosteroides, fármacos amplamente utilizados em terapias anti-inflamatórias e imunossupressoras. Apesar de sua eficácia no controle de processos inflamatórios, a administração prolongada pode alterar etapas fundamentais da cicatrização, como a síntese de proteínas estruturais e a resposta inflamatória inicial, ocasionando retardo no reparo tecidual (Kizilay, *et al.*, 2021; López-jornet, *et al.*, 2020).

Nesse contexto, a laserterapia de baixa intensidade (LLLT – *Low-Level Laser Therapy*) tem se destacado como uma alternativa terapêutica adjuvante de grande potencial no manejo das úlceras orais. Sua atuação está associada a efeitos analgésicos, anti-inflamatórios e biomoduladores, capazes de estimular a atividade celular e favorecer a regeneração dos tecidos. Além disso, sua aplicação clínica apresenta características vantajosas, como a natureza não invasiva, a facilidade de execução e a baixa incidência de efeitos colaterais. Tais aspectos tornam a LLLT uma opção promissora quando comparada a condutas tradicionais de caráter farmacológico (Freitas, *et al.*, 2024; Zhang *et al.*, 2025).

Pesquisas recentes têm reforçado o papel da LLLT na prática clínica, principalmente em função de sua capacidade de proporcionar redução da dor e aceleração do reparo das lesões ulcerativas. Além disso, investigações comparativas sugerem que sua eficácia pode superar a de tratamentos convencionais, como corticosteroides tópicos e outras

medicações de uso frequente na odontologia (Freitas, *et al.*, 2024; Zhang, *et al.*, 2025).

Apesar dos resultados positivos já documentados, ainda persistem questões importantes a serem esclarecidas, principalmente quanto à influência de condições sistêmicas que possam comprometer o processo inflamatório, como o uso prolongado de corticosteroides. Considerando que esses medicamentos afetam etapas cruciais da reparação tecidual, torna-se necessário compreender de que forma interferem na resposta dos tecidos à laserterapia. Avanços nesse campo permitirão a construção de protocolos clínicos mais direcionados e individualizados, capazes de potencializar os resultados terapêuticos e, consequentemente, melhorar a qualidade de vida dos pacientes que sofrem com úlceras traumáticas.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Analisar influência do uso crônico de corticoide no processo inflamatório e na colagênese de úlceras orais induzidas em ratos e o efeito da fotobiomodulação (laserterapia de baixa intensidade) durante o reparo.

2.2 Objetivos Específicos

2.2.1 Avaliar a influência da laserterapia de baixa intensidade em ratos submetidos ao uso crônico de corticosteroides sistêmicos;

2.2.2 Avaliar a variação de peso dos animais submetidos ao uso crônico de corticosteroides sistêmicos e tratados com laserterapia de baixa intensidade;

2.2.3 Analisar o escore de inflamação das úlceras orais por meio da análise histopatológica e análise histomorfométrica.

2.2.3 Analisar a colagênese de úlceras induzidas em ratos e o efeito da fotobiomodulação, por meio da análise histoquímica com picrosirius red.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Úlcera

As úlceras orais constituem as lesões mais prevalentes em contextos clínicos odontológicos, sendo descrita como danos nas membranas mucosas da cavidade bucal que afetam o epitélio e os tecidos subjacentes, resultando na exposição do tecido conjuntivo, tecido este que possui origem no mesênquima. A matriz extracelular da lâmina própria, como principal constituinte do tecido conjuntivo, é composta por uma porção de colágeno e elastina agrupadas em proteoglicanos e glicoproteínas. A maior parte do tecido conjuntivo é constituída por colágeno tipo I, além do colágeno tipo III, o qual é redistribuído sobre vasos sanguíneos, glândulas salivares, músculos e na junção epitelial do tecido conjuntivo (Velidandla, *et al.*, 2014; Lopes, *et al.* 2014).

A resolução espontânea dessas lesões pode ocorrer dentro de semanas, ou como alternativa para sua cicatrização pode ser a remoção dos fatores causadores, como trauma, infecção, deficiência nutricional, radioterapia e quimioterapia. Normalmente, a recuperação das úlceras na boca se inicia com a fase inflamatória, que induz a regeneração e reestruturação do tecido na região afetada. Paralelo a isso, as fibras colágenas são sintetizadas quando ocorre a lesão intersticial estendendo-se até a cicatrização final. As fibras elásticas possuem cadeias polipeptídicas livres e desestruturadas que se cruzam de forma covalente para formar uma rede elástica, assegurando sua extensão sem danos. As fibras de colágeno entrelaçam-se com as fibras elásticas, a fim de evitar a laceração do tecido. (Hart, 2002; Minhas, *et al.*, 2019; Lopes, *et al.*, 2019).

O desenvolvimento de úlceras implica no envolvimento dos vasos sanguíneos, ativação das plaquetas, formação de um tampão inicial, ativação do processo de coagulação e criação de fibrina. Ao mesmo tempo, fatores sanguíneos junto com macrófagos e mastócitos presentes na área afetada desencadeiam a liberação de aminas que promovem a vasodilatação (histamina e serotonina), gerando um aumento na permeabilidade vascular, promovendo a saída de transudatos (eletrólitos e pequenas moléculas), exsudatos (albumina e fibrinogênio), e simultaneamente a liberação de citocinas inflamatórias, como fator de necrose tumoral (TNF- α), interleucina - 1 β (IL-1 β) e quimiocinas, principalmente interleucina - 8 β (IL-8), responsável pela atração de neutrófilos, os primeiros leucócitos a migrarem ao sítio inflamatório em 24 horas (Hart, 2002; Glim, *et al.*, 2013).

Como as úlceras orais afetam a qualidade de vida, foram introduzidos medicamentos para reduzir a dor e acelerar o processo de cicatrização de feridas (Hapa, *et al* 2011). No entanto, o uso de medicamentos, como esteroides e anti-inflamatórios não esteroides,

possuem limitações em idosos, pacientes pediátricos e naqueles com função renal ou hepática diminuída. Vários relatos demonstraram a eficiência da terapia com laser de baixa intensidade (LLLT) para acelerar o processo de cicatrização de úlceras orais ou outras lesões da mucosa da cavidade oral (Basirat, *et al.*, 2012; Spanemberg, *et al.*, 2016; Kuhn, *et al.*, 2009).

3.2 Glicocorticoides

Os glicocorticoides (GC) são medicamentos da classe dos hormônios esteroides, que são sintetizados analogamente ao cortisol endógeno (hidrocortisona) e é amplamente utilizado por várias especialidades médicas (Damiani; Setian; Dichtchekenian, 1984). Possuem propriedades anti-inflamatórias e, devido ao uso excessivo nos últimos anos, seu emprego é limitado por causa do potencial para provocar efeitos colaterais. (Goes; Jacobs; Bijlsma, 2014).

Os glicocorticoides podem atuar como supressores imunológicos, principalmente por inibir fatores de transcrição, como o fator nuclear kappa B (NF-kB) e proteína ativadora 1 promovendo uma regulação negativa na síntese de proteínas pró-inflamatórias (IL-1, IL-2, IL-6, IL-1, TNF- α), que são importantes para a sobrevivência de células envolvidas no processo inflamatório (Pereira *et al.*, 2007; Goes; Jacobs; Bijlsma, 2014). Outro fator imunológico afetado é seu efeito inibitório da fosfolipase A, podendo inibir mediadores lipídicos, como: Leucotrienos, prostaglandinas e fator ativador de plaquetas (Damiani *et al.*, 2001, Pereira *et al.*, 2007).

Com a diminuição do aporte de leucócitos nos sítios inflamados, existe uma inibição da resposta proliferativa de monócitos e sua diferenciação em macrófagos. Os GC causam uma queda na taxa de linfócitos, tendo como alvo principalmente os linfócitos T, por meio da inibição das respostas Th1 e Th2, podendo levar a uma imunodeficiência grave, favorecendo o aparecimento de infecções oportunistas. (Damiani; Setian; Dichtchekenian, 1984; Damiani, *et al.*, 2001; Pereira, *et al.*, 2007; Franchimont, 2004).

Além disso, o uso crônico de glicocorticoides promove uma inibição da proliferação de fibroblastos, de capilares sanguíneos e da produção e deposição de colágeno (Nobuhara *et al.*, 1993; Canalis; Delany, 2002).

3.2.1 Uso da corticoterapia crônica no tratamento de doenças autoimunes

Algumas doenças sistêmicas utilizam a corticoterapia tendo como objetivo a imunossupressão, principalmente doenças autoimunes em que há uma produção de anticorpos contra um antígeno próprio (HLA) comprometendo a fisiologia do indivíduo. Os corticosteroides sistêmicos (prednisona, prednisolona, metilprednisolona, dexametasona)

possuem propriedades potentes anti-inflamatórias e imunomoduladoras que são essenciais no tratamento de inúmeras condições, como exemplo das doenças autoimunes (Rice., *et al.*, 2012).

Entretanto, embora apresente os efeitos clínicos potencialmente benéficos desses agentes, tal uso também é associado a riscos graves, especialmente em altas doses por períodos prolongados. Os eventos adversos associados ao uso de corticosteroides sistêmico incluem osteoporose, doença cardiovascular, resposta imune prejudicada e cicatrização de feridas. Essas complicações podem reduzir a qualidade de vida do paciente (Mitra, 2011).

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é exemplo de uma doença autoimune heterogênea em que pode acometer diversos órgãos e apresentar um curso clínico variável. O diagnóstico de LES é baseado em achados clínicos característicos de articulações, pele, sistema nervoso central e rins bem como em parâmetros sorológicos, como anticorpos antinucleares. As lesões orais se manifestam através de úlceras na mucosa oral, ocorrem em mais de 40% dos pacientes (Nico, *et al.*, 2011), boca seca, lesões da glândula salivar, disfunções temporomandibulares (DTM), lesões gengivais e distorção em pasta, lesões brancas, edema, sangramento gengival e hematomas. Os glicocorticoides são o tratamento de escolha para lesões cutâneas no LES (Kuhn, *et al.*, 2010). Devido aos efeitos do glicocorticoides como a atrofia, telangiectasia e dermatite perioral, os glicocorticoides devem ser administrados apenas de forma intermitente e não a longo prazo, particularmente não para erupção cutânea (Sakthiswary, *et al.*, 2014).

A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença articular inflamatória crônica em que possui sua fisiopatologia relacionada à inflamação crônica da membrana sinovial e possível destruição da cartilagem articular e o osso justa articular (Aletaha, *et al.*, 2011). Descobertas recentes sobre as vias biológicas melhoraram a compreensão dos fenômenos associados à inflamação reumatoide e suas consequências. Novas moléculas e células da via biológica foram identificadas e são alvos de intervenção terapêutica.

As organizações regulamentadoras recomendam tratar todos os pacientes recém-diagnosticados o mais rápido possível, usando metotrexato combinado com glicocorticoides de curto prazo e uma abordagem de tratamento alvo. Os glicocorticoides devem ser prescritos apenas para uso de curto prazo até 4 meses, devido ao uso prolongado estar associado a eventos adversos. (Smolen, *et al.*, 2016)

3.3 Laserterapia de baixa intensidade

O uso da fototerapia de baixa potência faz referência a civilizações antigas, desde os antigos egípcios e indianos, que utilizavam a luz solar (helioterapia) para curar e promover

a saúde. O uso terapêutico da energia luminosa foi mais amplamente no final do século XIX, quando um médico-cientista dinamarquês, Niels Ryberg Finsen, demonstrou os benefícios da luz vermelha e azul no tratamento do lúpus vulgar e foi reconhecido com o Prêmio Nobel de Medicina em 1903. Na segunda metade do século XX surge o LASER (*Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*) de Theodore Maiman, baseado no trabalho teórico de Albert Einstein em 1917. Isso trouxe uma atenção renovada ao campo terapêutico da energia da luz. (Grzybowski, *et al.*, 2016).

Os efeitos da terapia com laser de baixa intensidade (LLLT) podem ser explicados pela absorção de luz nas mitocôndrias. As células contêm milhares de mitocôndrias, responsáveis pela produção de energia celular (ATP) a partir do oxigênio e do piruvato. Em condições de isquemia ou estresse, pode ocorrer acúmulo de óxido nítrico (NO), o qual compete com o oxigênio pela ligação à citocromo c oxidase (CcO), enzima terminal da cadeia de transporte de elétrons, essencial para a geração de ATP. Essa competição reduz a síntese de ATP e aumenta o estresse oxidativo, levando à ativação do fator de transcrição inflamatório NF- κ B, considerado o “interruptor mestre” da inflamação. A LLLT atua dissociando o NO da CcO, restabelecendo a atividade mitocondrial e promovendo efeitos anti-inflamatórios e bioestimulantes (Carroll, *et al.*, 2014).

A LLLT ocorre por meio do uso do laser diodo nos ferimentos não neoplásicos. Estima-se que há um estímulo à microcirculação, que aumenta a entrega de elementos nutricionais associados ao aumento da velocidade da mitose, facilitando a multiplicação celular e fatores de crescimento tecidual como o TGF. Basso (2016) relata que a laserterapia de baixa intensidade apresentando, respectivamente, o comprimento de onda e potência de (780 nm, 25mW) aumentou a expressão gênica de VEGF (Fator de Crescimento Endotelial Vascular) e EGF (Fator de Crescimento Epidérmico) e promoveu a migração e proliferação de fibroblastos orais. Sob esse parâmetro, também foi possível visualizar os efeitos negativos das citocinas inflamatórias no processo de cicatrização de feridas. Maior densidade de microvasos foi encontrada em um modelo animal de úlcera oral após LLLT (660 nm, 40 mW), indicando aumento da angiogênese e melhora no reparo da ferida oral (Basso, *et al.*, 2016)

Lee (2019) realizou um estudo em que demonstrava que a LLLT usando um laser de diodo de 635 nm para úlceras orais com ampla distribuição de luz cobrindo 2cm² da superfície da mucosa a uma densidade de energia de 20 J/cm² acelerou o processo de cicatrização de úlceras orais em um modelo animal e reduziu a inflamação e o tecido de granulação, melhorando a reepitelização de lesões ou defeitos da mucosa. No entanto, LLLT a uma densidade de energia de 75 J/cm² mostrou uma tendência para inibir a cicatrização de

feridas (Lee, *et al.*, 2019). O uso do laser diodo de 635 nm em úlceras orais pode acelerar o processo de cicatrização quando aplicado com um dispositivo cilíndrico transoral. Esse aparelho permite uma ampla distribuição de luz, cobrindo toda a área da mucosa lesionada. Segundo Lee *et al.* (2019), a LLLT com irradiação em uma grande superfície pode ser um substituto para a técnica convencional de aplicação pontual.

Frente às assertivas do uso crônico dos glicocorticoides, estima-se a utilização da terapia promissora de laserterapia de baixa intensidade, como seus fatores angiogênicos e fatores de crescimento (Basso, *et al.*, 2016), promovendo regeneração tecidual em regiões lesionadas em mucosa oral não neoplásica. Dessa forma, sabe-se que os glicocorticoides apresentam um efeito imunodepressor e em pacientes que fazem uso crônico podem modificar o funcionamento no uso adjunto da laserterapia de baixa intensidade. O trabalho estima discutir acerca da interação do uso de corticoide crônico adjunto do tratamento de lesões ulcerativas com laserterapia de baixa potência.

3.4 Laserterapia com uso adjunto de corticoide sistêmico

A literatura ainda discute a repercussão dos efeitos do uso da corticoterapia associado a terapia com laser de baixa potência. Peter Gál (2009) realizou um estudo com objetivo de analisar os efeitos de diferentes densidades de potência de LLLT em 635 nm em ratos. Foram realizadas quatro feridas redondas no dorso de 48 ratos, que foram divididos em dois grupos tratados com laser não esteroide e tratados com laser e esteroide. Três feridas foram estimuladas diariamente com laser de diodo (dose diária 5 J/cm²) cada um com densidade de potência diferente (1 mW/cm², 5 mW/cm² e 15 mW/cm²), enquanto a quarta ferida serviu como controle. 2 dias, 6 dias e 14 dias após a cirurgia, oito animais de cada grupo foram mortos e as amostras foram retiradas para avaliação histológica. Nos ratos tratados somente com laser, a aceleração significativa da epitelização e síntese de colágeno 2 dias e 6 dias após a cirurgia foi observada em feridas estimuladas.

Em ratos tratados com laser e corticosteroide, 2 dias e 14 dias após a cirurgia, foi registrada uma diminuição da razão leucócitos/macrófagos e uma redução na área de tecido de granulação, respectivamente. Em conclusão, a LLLT melhorou a cicatrização de feridas nos ratos tratados com laser não esteroide e, em contrapartida, na presença de corticosteroides, a terapia a laser não apenas se mostrou ineficaz em promover a cicatrização, como os achados sugerem a incapacidade do laser de superar os efeitos anti-inflamatórios e anti proliferativos do fármaco, resultando em um processo de reparo tecidual deficiente (Peter Gál, *et al.*, 2009).

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Animais e princípios éticos

A aprovação para o uso experimental de animais de laboratório foi obtida junto ao Comitê de Ética em Experimentação Animal (CEUA 018/22) da Unichristus (Fortaleza, Brasil). Para este estudo, foram utilizados 128 ratos Wistar (*Rattus norvegicus*) fêmeas com peso inicial entre 150 a 180g. Os animais mantidos com água e ração *ad libitum*, em ciclo claro-escuro de 12 h, temperatura de 20-25°C.

Os animais foram aleatoriamente divididos em quatro grupos: o grupo UP, administrado prednisona 5mg/kg/dia via oral durante 30 dias e posterior confecção de úlcera através de punch de 8mm (adaptado de Cavalcante, *et al.*, 2011); grupo UPL com a mesma administração de prednisona e modelo de úlcera, porém, associada ao laser de baixa intensidade, laser de diodo (DMC), de comprimento de onda vermelho de 660nm \pm 10 nm contínuo, com potência de 100mW, área da ponteira de 0,098 cm², sendo 1 J/cm, aplicado perpendicularmente em ponto central da lesão, 1 (um) dia, 3 (três) dias e 7 (sete) dias após a indução da úlcera; o grupo UL, a úlcera foi induzida e o laser foi aplicado com o mesmo protocolo do grupo anterior e receberam 0,1ml de solução salina; e o grupo Salina, que receberam 0,1ml de solução salina (NaCl 0,9%) via oral (Ramos-Remus, *et al.*, 2002), dispensando a terapia farmacológica e fotobiomodulação, apenas com a realização da úlcera.

Visando simular o uso crônico do fármaco, a administração foi realizada durante 30 dias antes da indução úlcera (Vidal, 2017) para os grupos da corticoterapia, continuando até o dia da eutanásia. Os grupos são subdivididos em 4 subgrupos de 8 animais cada, de acordo com os dias de eutanásia (3, 7, 14 e 21 dias), após a indução da lesão.

4.2 Cálculo amostral

Baseado no estudo de HUO *et al.* que observou que a dor de úlceras aftosas comparando um grupo tratado com laser vs. medicação tópica é significante menor no grupo laser (0.00 \pm 0.00 vs. 0.31 \pm 0.17) estima-se necessário avaliar 8 (oito) animais por grupo de estudo a fim de obter uma amostra que represente com 90% de poder e 95% de confiança a hipótese alternativa desse estudo (teste t de *Student*).

4.3 Protocolo experimental para indução da úlcera

Os animais foram submetidos à anestesia intraperitoneal, utilizando uma combinação de 75 mg/kg de quetamina e 25 mg/kg de xilazina. Em seguida, procedeu-se à assepsia da mucosa com digluconato de clorexidina a 0,12%. O modelo experimental da úlcera

traumática foi então induzida na mucosa jugal esquerda através de um punch dermatológico circular de 6 mm de diâmetro e 2 mm de profundidade (Rhosse®). O tecido remanescente foi excisado com o auxílio de uma lâmina de bisturi nº 15. (adaptado de Cavalcante *et al.*, 2011).

4.4 Análises clínicas: Variação de peso

Para monitorar os efeitos sistêmicos do procedimento experimental, a massa corpórea de cada animal foi aferida em dois momentos: no dia da indução da lesão ulcerativa e no dia da eutanásia, ao término do período de observação. Estes dados foram utilizados para calcular a variação da massa corpórea. (adaptado de Brizeno, *et al.*, 2016).

4.5 Processamento histológico

No dia da eutanásia, foi excisado o tecido da mucosa jugal esquerda, o qual foi realizado a indução da úlcera. Após isso, o processamento histológico das amostras consistiu na fixação das mucosas em formol tamponado a 10%, embloco em parafina e pela secção a 3 µm para montagem em lâmina histológica e coloração com hematoxilina-eosina. A partir das lâminas preparadas, a análise foi realizada com a adoção de escores que variaram de 0 a 4, visando a comparação do processo inflamatório da úlcera. A classificação foi estabelecida da seguinte maneira: escore 0 foi atribuído à ausência de úlcera com tecido conjuntivo remodelado; escore 1, à ausência de úlcera com discreta/moderada fibrose associada a inflamação crônica; escore 2, à presença de úlcera com fibrose e moderada inflamação crônica; escore 3, à úlcera e processo inflamatório crônico (tecido de granulação); e escore 4, à úlcera e processo agudo (ectasia, vasos dilatados, infiltrado inflamatório misto). (Cavalcante *et al.*, 2011).

4.6 Análise histomorfométrica: Avaliação do infiltrado inflamatório, angiogênese e fibroplasia

A análise quantitativa foi realizada em cinco microcampos (três na superfície, dois na profundidade) de cada lâmina corada por hematoxilina-eosina. Estes campos foram fotografados com aumento de 400X através de um microscópio (DM2000, Leica®) equipado com câmera (DFC295, Leica®) e *software* (LAS, Leica®). Para a enumeração dos tipos celulares e vasculares, utilizou-se o *software ImageJ*® com a ferramenta *Cell counter*, por meio da qual se obteve o somatório de células polimorfonucleares neutrófilos, células mononucleares, vasos sanguíneos (excluindo brotos endoteliais e vasos maduros) e fibroblastos/miofibroblastos. O resultado foi expresso como média ± EPM (Brizeno, *et al.*, 2016).

4.7 Análise histoquímica

A avaliação da deposição de colágeno foi feita por coloração com Picrosirius Red, aplicada em cortes histológicos de 3 μ m. As amostras são desparafinizadas, reidratadas e imersas na solução de picrosirius (*ScyTek*®), lavadas brevemente com ácido clorídrico 5% e contracoradas com hematoxilina de Harris pelo período de 45 segundos. Cinco microcampos não polarizados de cada lâmina foram fotografados. Cada microcampo é fotografado na mesma posição, mas de forma polarizada, totalizando em dez microcampos.

As imagens foram exportadas para o *Image J*® (RSB) para análise do percentual de área corada em vermelho (colágeno total). As imagens das lâminas coradas por picrosirius foram calibradas utilizando o comando *Thershold* (Image > Adjust > Thersold) na função RGB para ajuste de cores para vermelho (mínimo: 71, máximo: 255), verde (mínimo: 0, máximo: 69) e azul (mínimo: 0, máximo: 92) a fim de selecionar apenas a marcação em vermelho (fibras de colágeno). Após a calibração, as imagens foram binarizadas (Process > Binary > Make Binary) e o total de área de colágeno mensurada (Analyze > Analyze Particles) para determinar a porcentagem da área total de colágeno e da área de colágeno tipos I e III. A média dos campos será utilizada como unidade amostral e expressa em forma de média \pm EPM (adaptado de Brizeno, *et al.*, 2016)

4.8 Análise estatística

Os dados quantitativos foram apresentados como média \pm erro padrão da média (EPM). A normalidade desses dados foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov e as comparações entre os grupos foram feitas com os testes ANOVA-1-way e ANOVA-2-way, seguidos pelo pós-teste de Bonferroni para os dados paramétricos. Os escores histológicos foram expressos por sua mediana (com valores mínimo e máximo) e analisados através do teste de Kruskal-Wallis, seguido pelo pós-teste de Dunn. Em todas as análises estatísticas será considerado o nível crítico para rejeição da hipótese de nulidade menor que 5% ($p < 0.05$) e todas as análises estatísticas foram executadas utilizando o *software GraphPad Prism 5.0*.

5 RESULTADOS

5.1 Análise da variação de peso

Na análise comparativa entre os grupos, observou-se que no grupo de 3 dias, apenas o grupo úlcera mais laser ($120,10 \pm 1,41$) apresentou aumento de peso estatisticamente significativa em relação aos demais grupos. No grupo de 14 dias, os grupos tratados com laser demonstraram diferença superior: úlcera mais laser ($135,10 \pm 3,93$) e prednisona mais laser ($135,60 \pm 3,50$) apresentaram valores estatisticamente maiores do que os observados nos grupos salina ($124,20 \pm 1,14$) e prednisona ($128,20 \pm 1,39$) (Tabela 1) (Figura 3A)

O grupo salina apresentou aumento de peso entre os grupos de 3 dias ($119,40 \pm 1,29$) e 7 dias ($134,30 \pm 3,64$), assim como o grupo prednisona que apresentou ganho entre os grupos de 3 dias ($113,50 \pm 2,08$) e 7 dias ($131,60 \pm 1,61$) (Tabela 1) (Figura 3A).

5.2 Análise histológica

A análise dos escores histológicos demonstrou diferença estatisticamente significativa apenas no sétimo dia de avaliação (D7) ($p=0,027$). Nesse período, o grupo tratado com prednisona isolada apresentou escore inflamatório mais elevado (mediana 3,5) em comparação aos demais grupos, evidenciando atraso na resolução do processo inflamatório. Em contrapartida, os animais tratados com laser, isoladamente ou em associação à prednisona, apresentaram escores semelhantes ao grupo controle (salina). Nos demais momentos avaliados (D3, D14 e D21), não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, demonstrando que o efeito da prednisona sobre o retardo inflamatório foi transitório e que, em períodos tardios, a cicatrização ocorreu de forma semelhante em todos os protocolos (Tabela 1).

5.3 Avaliação histomorfométrica das úlceras

Na análise dos polimorfonucleares (PMN), observou-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos. No grupo de 3 dias, o grupo Salina (7.67 ± 2.86) apresentou contagem superior em comparação aos grupos tratados com laser associado ou não à prednisona ($p=0,011$). No grupo de 14 dias foram verificadas diferenças relevantes, destacando o aumento de células PMN no grupo de 14 dias, os grupos nos quais a prednisona foi administrada, associada à laserterapia (4.00 ± 1.00) ou não (2.60 ± 0.40), apresentaram aumento de PMN em relação aos grupos salina e úlcera mais laser. Da mesma forma, o grupo de 21 dias para os grupos que realizaram a corticoterapia associada (3.14 ± 1.50) ou não ao laser (2.43 ± 0.37) (Tabela 1) (Figura 3B).

Quanto aos mononucleares (MN), não foram constatadas diferenças significativas entre os grupos nos dias iniciais. Contudo, no grupo de 14 dias, o grupo prednisona mais laser (25.25 ± 3.72) destacou-se com aumento na contagem de células em comparação a salina (13.83 ± 3.71) e prednisona (13.40 ± 2.06) ($p=0,014$) (Tabela 1) (Figura 3C).

Em relação aos fibroblastos, no grupo de 7 dias, o grupo prednisona mais laser (383.90 ± 25.23) apresentou diferença significativa em comparação a salina (222.00 ± 26.34) e prednisona (278.80 ± 29.52) ($p=0,010$). Além disso, verificou-se diferença estatística com a diminuição de fibroblastos no grupo prednisona mais laser (18.83 ± 1.58) de 21 dias em comparação aos outros tratamentos. Tais achados reforçam a hipótese de que a associação entre prednisona e laser exerce efeito modulador sobre o processo de reparo tecidual (Tabela 1) (Figura 3D).

Na contagem de vasos, não foram detectadas diferenças entre os grupos nos primeiros dias. Entretanto, no grupo de 21 dias, prednisona mais laser (18.83 ± 1.58) exibiu valores superiores a todos os demais grupos ($p<0,001$). Além disso, verificou-se diferença temporal significativa dentro do próprio grupo prednisona mais laser, indicando aumento progressivo da formação vascular até o estágio final do processo inflamatório. Esse padrão sugere um efeito potencializador da terapia combinada na angiogênese (Tabela 1) (Figura 3E).

5.4 Avaliação da colagênese

No colágeno III, houve diferença significativa entre tratamentos no grupo de 7 dias ($p=0,020$) ($p=0,019$). O grupo prednisona mais laser apresentou maior intensidade de colágeno imaturo ($11,17 \pm 2,37$) em relação aos demais grupos, demonstrando estímulo à deposição inicial da matriz extracelular mesmo na presença do corticosteroide (Tabela 2) (Figura 2).

A relação colágeno I:III mostrou diferença significativa entre tratamentos no grupo de 21 dias ($p=0,028$). Os grupos apresentaram valores inferiores quando comparado à salina ($3,47 \pm 1,06$), indicando predominância de colágeno imaturo nesse estágio, sugerindo atraso ou modulação do processo de maturação colagênica (Tabela 2) (Figura 2).

Tabela 1: Parâmetros clínicos e contagem de células em úlceras traumáticas orais de ratos tratados com solução salina e prednisona de forma crônica, tratados com laserterapia ou não.

	Tempo (dias)				p-Valor
	D3	D7	D14	D21	
Peso					
Salina	119.40±1.29Aa	134.30±3.64Ab	124.20±1.14Ab	120.90±1.27Ab	<0,001
Úlcera + laser	120.10±1.41Ba	132.70±5.43Ab	135.10±3.93Bb	126.90±1.03Ab	0,029
Prednisona	113.50±2.08Aa	131.60±1.61Ab	128.20±1.39Ab	118.30±2.26Ab	<0,001
Prednisona + Laser	109.40±1.73Aa	130.40±7.70Ab	135.60±3.50Bb	125.40±5.64Ab	0,009
p-Valor	<0,001	0,956	0,022	0,248	
Escores histológicos					
Salina	4(4-4)Aa	3(3-4)Aa	1(0-1)Ab	0(0-1)Ab	<0,001
Úlcera + laser	4(3-4)Aa	3(1-3)Aa	0(0-2)Ab	0(0-1)Ab	<0,001
Prednisona	4(4-4)Aa	3.5(3-4)Ba	1(0-1)Ab	0(0-1)Ab	<0,001
Prednisona + Laser	4(4-4)Aa	3(3-4)Aa	0(0-1)Ab	0.5(0-1)Ab	<0,001
p-Valor	0,130	0,027	0,178	0,481	
PMN					
Salina	7.67±2.86Aa	2.71±1.48Aa	0.61±0.29Ab	0.00±0.00Ab	0,020
Úlcera + laser	1.50±0.71Ba	0.50±0.27Aa	0.13±0.13Aa	0.00±0.00Aa	0,062
Prednisona	2.33±1.23Ba	2.00±0.55Aa	2.60±0.40Ba	2.43±0.37Ba	0,331
Prednisona + Laser	0.75±0.49Ba	0.29±0.18Aa	4.00±1.00Bb	3.14±1.50Bb	0,021
p-Valor	0,011	0,122	<0,001	0,035	
MN					
Salina	25.00±1.73Aa	15.57±4.85Aa	13.83±3.71Aa	11.00±1.30Aa	0,247
Úlcera + laser	15.00±3.27Aa	11.88±2.19Aa	10.60±0.87Aa	16.67±3.21Aa	0,453
Prednisona	19.67±4.65Aa	17.80±1.86Aa	13.40±2.06Aa	21.00±3.35Aa	0,448
Prednisona + Laser	12.63±2.44Aa	9.14±2.33Ba	25.25±3.72Bb	23.00±6.58Ab	0,015
p-Valor	0,175	0,282	0,014	0,255	
Fibroblastos					
Salina	245.80±18.31Aa	222.00±26.34Aa	309.40±33.41Aa	295.40±47.52Aa	0,182
Úlcera + laser	285.50±30.35Aa	293.40±36.84Aa	291.50±39.09Aa	334.70±29.30Aa	0,786
Prednisona	278.20±28.02Aa	278.80±29.52Aa	277.80±33.52Aa	285.10±37.46Aa	0,998
Prednisona + Laser	315.40±28.32Aa	383.90±25.23Ba	206.60±25.10Ab	187.20±5.50Bb	<0,001
p-Valor	0,395	0,010	0,147	0,032	
Vasos					
Salina	4.67±0.95Aa	3.86±0.80Aa	13.50±2.50Ab	9.60±1.03Ab	<0,001
Úlcera + laser	4.63±0.65Aa	5.00±0.91Aa	9.38±1.96Ab	11.50±2.98Ab	0,023
Prednisona	7.33±2.91Aa	7.20±1.02Aa	11.40±3.14Ab	6.43±0.84Ab	0,405
Prednisona + Laser	4.88±1.36Aa	7.14±1.01Aa	12.63±1.94Ab	18.83±1.58Bb	<0,001
p-Valor	0.600	0.051	0.585	0,001	

*p<0,05, teste ANOVA-2-way/Bonferroni (média±EPM) ou Kruskal-Wallis/Dunn [mediana (mínimo-máximo)]. Letras maiúsculas diferentes = diferença significativa entre grupos no mesmo dia; Letras minúsculas diferentes = diferença significativa entre dias no mesmo grupo.

Tabela 2: Perfil de colagênese em úlceras traumáticas orais de ratos tratados com solução salina e prednisona de forma crônica, tratados com laserterapia ou não.

	Tempo (dias)				p-Valor
	D3	D7	D14	D21	
Colágeno Total					
Salina	19.71±2.71Aa	24.53±3.17Aa	16.70±3.72Aa	16.94±7.19Aa	0,537
Úlcera + laser	13.64±2.11Aa	20.46±2.91Ab	11.75±3.45Aa	8.36±1.68Aa	0,016
Prednisona	9.80±3.11Aa	18.65±1.48Ab	14.95±1.77Aa	16.97±1.12Aa	0,032
Prednisona + Laser	12.01±1.91Aa	26.14±1.42Ab	21.89±3.54Ab	6.88±1.28Aa	<0,001
p-Valor	0,113	0,107	0,301	0,111	
Colágeno I					
Salina	13.54±2.82Aa	18.84±2.29Aa	12.70±3.10Aa	8.87±4.94Aa	0,227
Úlcera + laser	9.33±1.55Aa	14.30±1.74Ab	9.07±3.10Aa	3.70±1.38Aa	0,004
Prednisona	5.91±1.85Aa	12.55±1.44Ab	10.59±1.62Aa	10.98±0.72Aa	0,046
Prednisona + Laser	10.05±1.96Aa	14.97±1.70Ab	15.87±4.06Ab	3.93±0.98Aa	0,007
p-Valor	0,177	0,138	0,503	0,057	
Colágeno III					
Salina	6.00±1.04Aa	5.69±1.10Aa	4.00±0.81Aa	3.02±1.09Aa	0,182
Úlcera + laser	4.31±0.99Aa	3.53±1.17Aa	2.68±0.68Aa	4.86±0.56Aa	0,575
Prednisona	3.90±1.37Aa	5.10±1.51Aa	4.36±1.04Aa	6.00±0.78Aa	0,689
Prednisona + Laser	5.09±1.12Aa	11.17±2.37Bb	6.01±0.53Aa	2.95±0.63Aa	0,019
p-Valor	0,626	0,020	0,211	0,082	
Colágeno Relação I:III					
Salina	3.20±0.95Aa	3.72±0.62Aa	3.16±0.57Aa	3.47±1.06Aa	0,954
Úlcera + laser	2.43±0.59Aa	4.30±1.68Aa	3.44±1.17Aa	0.68±0.20Ba	0,107
Prednisona	1.42±0.33Aa	3.30±1.01Aa	2.83±0.63Aa	1.94±0.33Ba	0,326
Prednisona + Laser	2.44±0.75Aa	1.88±0.57Aa	2.81±0.98Aa	1.63±0.67Ba	0,723
p-Valor	0,512	0,457	0,940	0,028	

*1-way ANOVA/Bonferroni test (mean±SEM); different lowercase letters = $p < 0.05$, intragroup analysis (time); different capital letters = $p < 0.05$, between-group analysis.

Figura 1: Fotomicrografias das úlceras orais histológica da resposta inflamatória em tecidos tratados com solução salina ou prednisona de forma crônica, tratados com laserterapia ou não, em múltiplos tempos pós-tratamento (D3, D7, D14, D21), na escala de 400x.

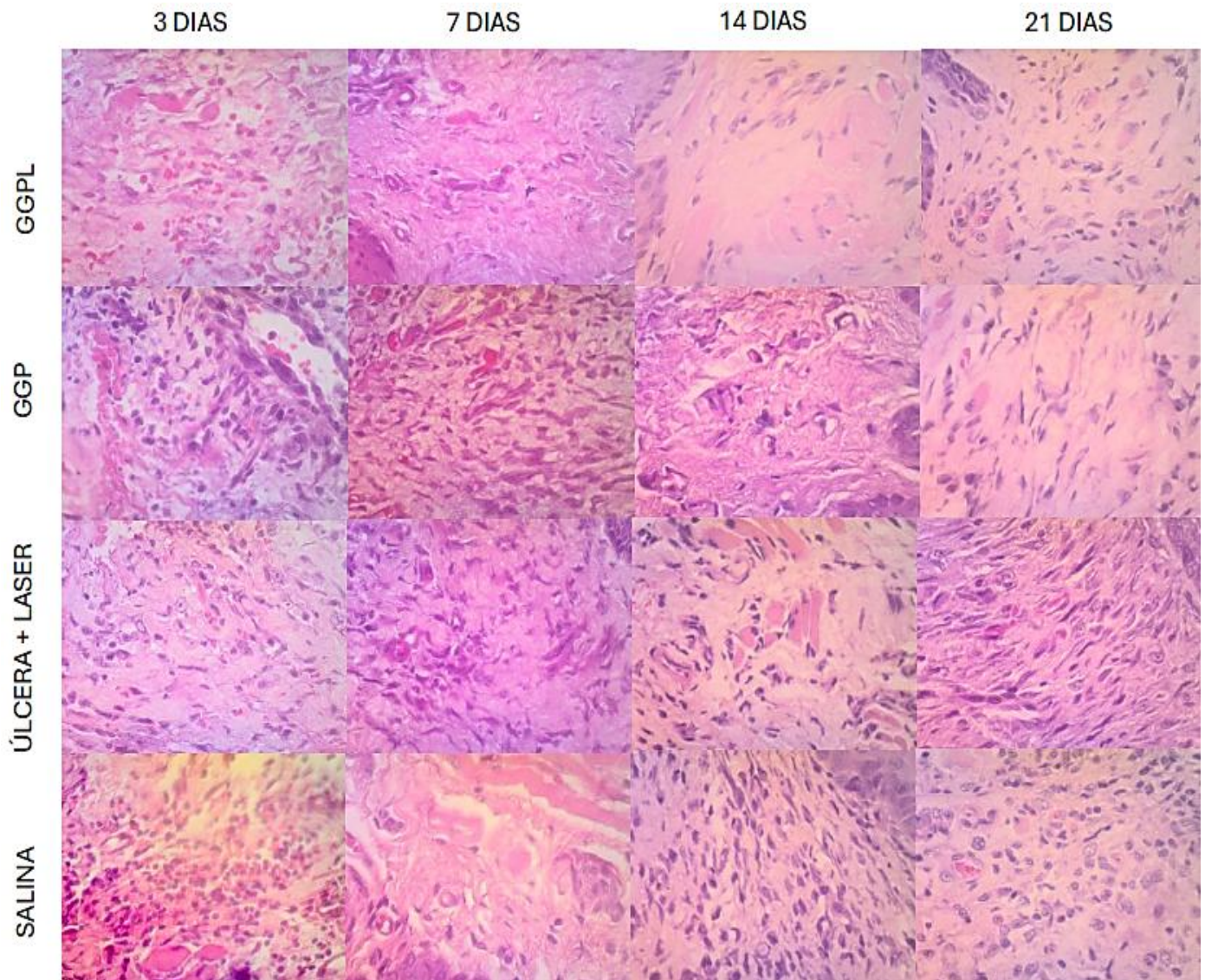


Figura 2: Fotomicrografias não polarizadas histoquimicamente das úlceras orais em tecidos tratados com solução salina ou prednisona de forma crônica, tratados com laserterapia ou não, em múltiplos tempos pós-tratamento (D3, D7, D14, D21), na escala de 400x.

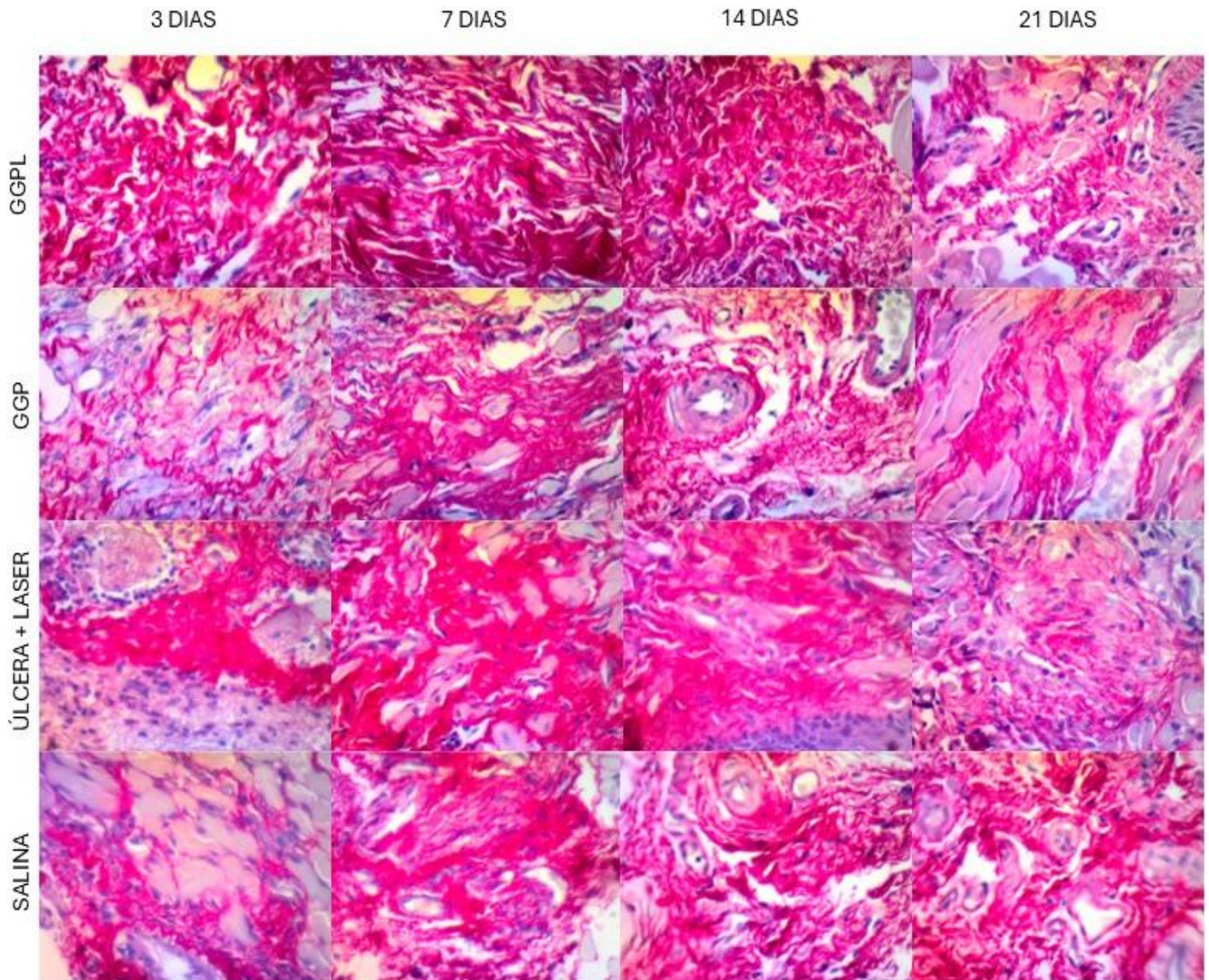
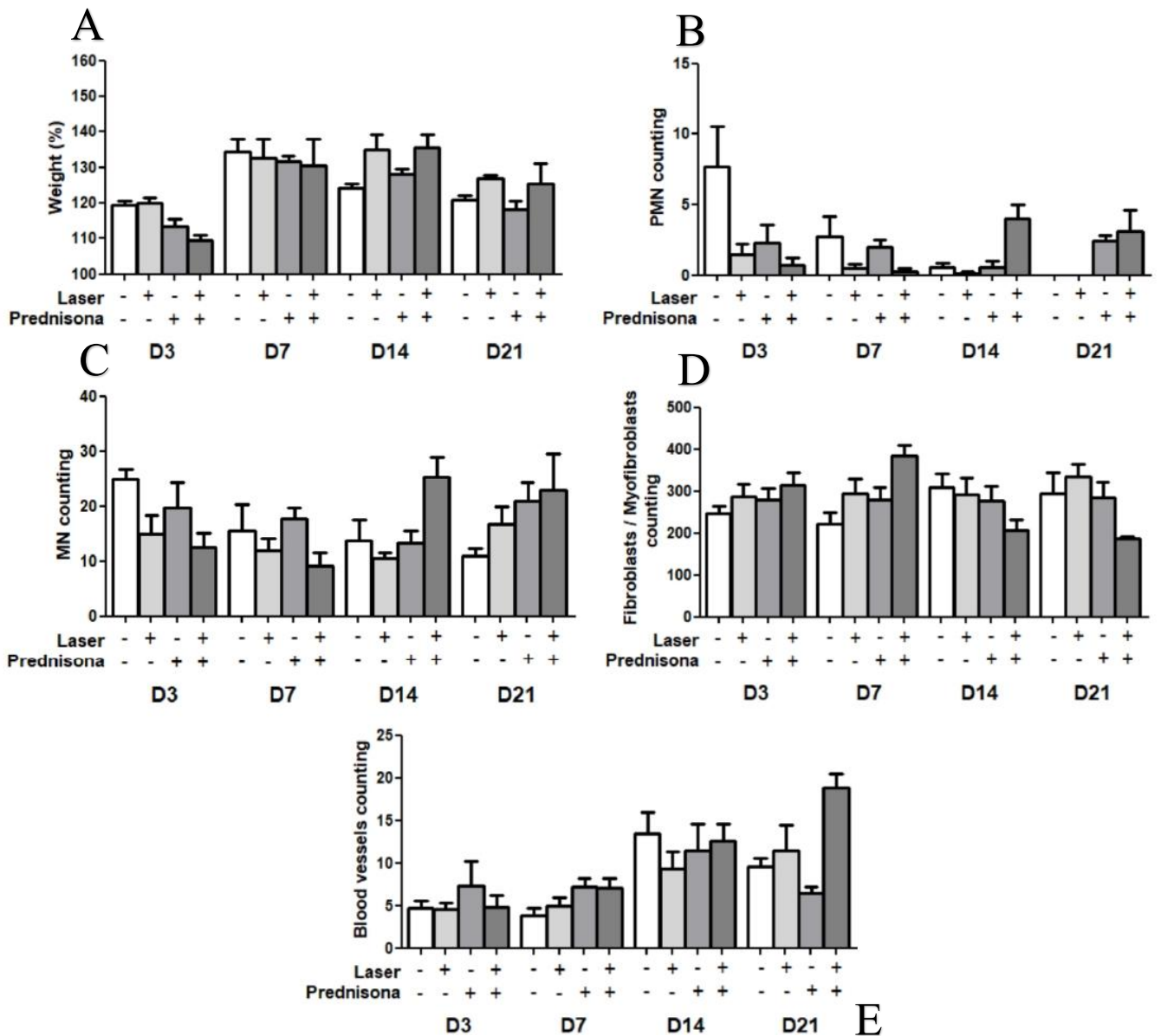


Figura 3: Perfil clínico e histomorfométrico de úlceras orais de ratos tratados com solução salina e prednisona de forma crônica, tratados com laserterapia ou não. Dados expressos em média \pm EPM. Teste ANOVA-2-way/Bonferroni ou Kruskal-Wallis/Dunn: * $p < 0,05$. A: Variação de peso do animal (%). B: Número de células polimorfonucleares. C: Número de células mononucleares. D: Número de Fibroblastos/miofibroblastos. E: Número de vasos sanguíneos.



6 DISCUSSÃO

Os corticosteroides sistêmicos são amplamente utilizados na prática clínica devido ao seu potente efeito anti-inflamatório e imunossupressor. A administração oral de prednisona é amplamente utilizada no manejo de enfermidades autoimunes, como o lúpus eritematoso sistêmico e a artrite reumatóide. O tratamento costuma envolver o uso contínuo da medicação em doses baixas a moderadas, geralmente variando entre 5,0 e 7,5 mg por dia. Apesar de sua eficácia terapêutica, o uso prolongado está associado a prejuízos significativos no processo de cicatrização, incluindo a inibição da deposição de colágeno e aumento do risco de complicações cicatriciais, sobretudo em pacientes submetidos a tratamentos superiores a 30 dias, como realizado neste estudo de forma experimental (Wang, 2013; Vidal, 2017).

Estudos experimentais indicam que os corticosteroides interferem na fase inflamatória inicial da cicatrização, modulando negativamente a migração celular e a produção de mediadores inflamatórios essenciais para o reparo tecidual (Dostal, *et al.*, 1990). Segundo Durmus (2003), uma administração única de dexametasona 1mg/kg intraperitoneal, em modelos animais, os quais foram realizados uma incisão dorsal em pele e suas margens aproximadas com uma sutura simples, têm mostrado redução na deposição de fibroblastos e na formação de novos vasos sanguíneos, em comparação ao grupo controle. Assim como nos dados do presente estudo, o grupo prednisona e grupo salina, aos 21 dias, apresentam menor número de vasos em comparação aos grupos tratados com laserterapia.

Nesse cenário, a laserterapia de baixa intensidade, também denominada fotobiomodulação, surge como alternativa adjuvante capaz de mitigar tais efeitos deletérios, estimulando processos celulares fundamentais ao reparo tecidual. Evidências experimentais e clínicas indicam que a LLLT é capaz de modular a resposta inflamatória, favorecer a deposição de colágeno e promover angiogênese, contribuindo para a restauração funcional dos tecidos mesmo em condições adversas ao reparo, minimizando os efeitos adversos da cortisona, equilibrando os seus efeitos indesejáveis no processo de cicatrização tecidual (Martignago, *et al.*, 2015)

A cicatrização de feridas em animais submetidos à corticoterapia sistêmica constitui um desafio, devido ao efeito inibitório dos corticosteroides sobre a inflamação inicial, a proliferação de fibroblastos e a angiogênese. Neste estudo, verificou-se que a LLLT, isolada ou em associação à prednisona, modulou positivamente a resposta tecidual, com o aumento de

fibroblastos e maior vascularização nos grupos tratados com corticoterapia associada a laser aos 21 dias. Paralelamente, Pessoa *et al.* (2004), que demonstraram aceleração do reparo cutâneo em ratos tratados com cortisona submetidos à irradiação com laser de 904 nm. Com base nos achados, observou-se que a cicatrização de feridas foi mais lenta nos casos que receberam tratamento com esteroides e aplicação da LLLT demonstrou acelerar a recuperação tecidual.

De modo semelhante, Keshri *et al* (2016) observaram que a fotobiomodulação em 810 nm, principalmente no modo pulsado, promoveu maior contração da ferida, estímulo angiogênico e aumento de colágeno em animais imunossuprimidos por corticosteroides. Este efeito foi alcançado através da modulação de múltiplas vias biológicas: a terapia atenua marcadores pró-inflamatórios (como NF- κ B e TNF- α), estimulou a proliferação celular e a formação de novos vasos sanguíneos (neovascularização). O presente estudo demonstrou que ainda que a laserterapia fosse associada ao corticoide, aos 14 dias, apresentaram aumento de MN, indicando a fase proliferativa e início da remodelação. Tais resultados reforçam a capacidade da LLLT em reverter, ao menos parcialmente, os efeitos deletérios da corticoterapia sistêmica sobre o processo cicatricial.

Nos achados do presente estudo, observou-se que o grupo prednisona mais laser apresentou, em 7 dias, uma acentuada elevação na contagem de fibroblastos em comparação aos grupos salina e prednisona, além do aumento significativo de mononucleares aos 14 dias, sugerindo aceleração da transição entre fases inflamatória e proliferativa. Esses dados dialogam com os resultados de Silva (2008), que demonstram que a aplicação isolada do laser estimula fibroblastos e aumenta o conteúdo de colágeno, enquanto a dexametasona isolada reduz a organização e a deposição de matriz. A semelhança entre os estudos reside no fato de que o laser, mesmo na presença de corticosteroides, favorece maior atividade fibroblástica.

Entretanto, Silva (2008), por meio de uma avaliação ultraestrutural por microscopia eletrônica de transmissão, relata que a combinação corticoide mais laser resultou em fibroblastos presentes, porém com menor deposição de colágeno que o laser isolado, o que difere parcialmente dos nossos dados, nos quais o grupo prednisona mais laser demonstrou desempenho superior em parâmetros celulares, como fibroblastos, vasos e mononucleares, sugerindo que, no presente modelo experimental, a terapia combinada pode ter exercido maior capacidade de modulação que a descrita anteriormente.

Por outro lado, alguns trabalhos não encontraram benefícios significativos em modelos semelhantes. Gál et al. (2009) relataram ausência de melhora em ratos tratados com metilprednisolona submetidos a protocolos de LLLT (5 J/cm²) em 635–670nm. Esses resultados sugerem que a resposta positiva depende de parâmetros adequados de irradiação, especialmente maiores doses de energia e o uso de comprimentos de onda. Neste estudo, verificou-se que aos 14 e 21 dias, o grupo que realizou a corticoterapia associada ao laser ou não, apresentou maior número de PMN e vasos sanguíneos em comparação aos outros grupos. Isso sugere uma resposta reparadora mais lenta, com prolongamento da inflamação, mas também aumento da angiogênese tardia. Estes resultados podem sugerir que o laser isolado foi mais eficiente na redução da inflamação e aceleração do reparo.

Em síntese, os resultados do estudo reforçam que a LLLT exerce ação favorável sobre os mecanismos celulares de reparo, modulando o infiltrado inflamatório, estimulando fibroblastos e promovendo angiogênese. A associação com corticosteroides, embora tenha mostrado benefícios intermediários e até potencializadores em determinados momentos, também evidenciou limitações, como o prolongamento da inflamação em fases tardias. Tais achados dialogam com a literatura, que descreve efeitos positivos consistentes da laserterapia, mas reconhece que a corticoterapia pode interferir de forma complexa nos desfechos da cicatrização (Marchionni et al., 2010; Gál et al., 2010; Dančáková et al., 2014).

7 CONCLUSÃO

A laserterapia de baixa intensidade demonstrou efeito modulador favorável no processo inflamatório de úlceras orais em ratos sob corticoterapia sistêmica, reduzindo o atraso inflamatório e estimulando fibroblastos, colágeno e angiogênese. Esses achados indicam seu potencial como recurso adjuvante na minimização dos efeitos deletérios do uso prolongado de corticosteroides.

REFERÊNCIAS

- ALETAHA, D.; FUNOVITS, J.; SMOLEN, J. S. Physical disability in rheumatoid arthritis is associated with cartilage damage rather than bone destruction. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 70, n. 5, p. 733–739, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/ard.2010.138693>. Acesso em: 20 de agosto de 2025.
- BASIRAT, M. The effects of low power lasers in healing of oral ulcers. **Journal of Lasers in Medical Sciences**, v. 3, n. 2, p. 79–83, 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4295810/>. Acesso em: 21 de agosto de 2025.
- BASSO, F. G. et al. Proliferation, migration, and expression of oral mucosal-healing-related genes by oral fibroblasts receiving low-level laser after inflammatory cytokines challenge. **Lasers in Surgery and Medicine**, v. 48, n. 10, p. 1006–1014, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/lsm.22583>. Acesso em: 07 de agosto de 2025.
- BRIZENO, L. A. C. et al. Delayed healing of oral mucosa in a diabetic rat model: Implication of. **Life Sciences**, v. 155, p. 36–47, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.05.001>. Acesso em: 12 de agosto de 2025.
- CANALIS, E.; DELANY, A. M. Mechanisms of glucocorticoid action in bone. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 966, p. 73–81, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb04205.x>. Acesso em: 03 de setembro de 2025.
- CARROLL, J. D. et al. Developments in low level light therapy (LLLT) for dentistry. **Dental Materials**, v. 30, n. 5, p. 465–475, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.dental.2014.02.006>. Acesso em: 09 de junho de 2025.
- CAVALCANTE, G. M. et al. Experimental model of traumatic ulcer in the cheek mucosa of rats. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 26, n. 3, p. 227–234, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-86502011000300010>. Acesso em: 13 de outubro de 2025.
- CINTRA, L. T. A. et al. Relationships between oral infections and blood glucose concentrations or HbA1c levels in normal and diabetic rats. **International Endodontic Journal**, v. 47, p. 228–237, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/iej.12136>. Acesso em: 20 de agosto de 2025.
- DAMIANI, D. et al. Corticoterapia e suas repercussões: a relação custo–benefício. **Jornal de Pediatria**, v. 1, p. 71–82, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.2223/JPED.226>. Acesso em: 23 de setembro de 2025.
- DAMIANI, D.; SETIAN, N.; DICHTCHEKENIAN, V. Corticosteroides – conceitos básicos e aplicações clínicas. **Jornal de Pediatria**, v. 6, p. 160–166, 1984. Disponível em: <https://www.jpmed.com.br/conteudo/84-6/160-166.pdf>. Acesso em: 24 de maio de 2025.
- DOSTAL, G. H. et al. The differential effect of corticosteroids on wound healing. **JAMA Surgery**, v. 125, n. 3, p. 334–337, 1990. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/fullarticle/594633>. Acesso em: 24 de maio de 2025.

DURMUS, M. et al. The effects of single-dose dexamethasone on wound healing in rats. **Anesthesia & Analgesia**, v. 97, n. 5, p. 1377–1380, 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14507983/>. Acesso em: 20 de agosto de 2025.

FREITAS, F. C. et al. Efficacy of low-level laser therapy for recurrent aphthous stomatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Lasers in Medical Science**, v. 39, n. 3, p. 729–740, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10103-024-04097-3>. Acesso em: 20 de agosto de 2025.

FRANCHIMONT, D. Overview of the actions of glucocorticoids on the immune response: a good model to characterize new pathways of immunosuppression for new treatment strategies. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1024, p. 124–137, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1196/annals.1321.009>. Acesso em: 20 de agosto de 2025.

GÁL, P. et al. Effect of equal daily doses achieved by different power densities of low-level laser therapy at 635 nm on open skin wound healing in normal and corticosteroid-treated rats. **Lasers in Medical Science**, v. 24, n. 4, p. 539–547, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10103-008-0599-0>. Acesso em: 19 de agosto de 2025.

GLIM, J. E. et al. Detrimental dermal wound healing: What can we learn from the oral mucosa? **Wound Repair and Regeneration**, v. 21, n. 5, p. 648–660, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/wrr.12072>. Acesso em: 19 de agosto de 2025.

GOES, M. C. van der; JACOBS, J. W.; BIJLSMA, J. W. The value of glucocorticoid co-therapy in different rheumatic diseases – positive and adverse effects. **Arthritis Research & Therapy**, v. 16, suppl. 2, p. S2, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/ar4686>. Acesso em: 21 de maio de 2025.

GONÇALVES, W. L. et al. Influence of He-Ne laser therapy on the dynamics of wound healing in mice treated with anti-inflammatory drugs. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 40, n. 6, p. 877–884, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2007000600005>. Acesso em: 21 de maio de 2025.

GRZYBOWSKI, A.; SAK, J.; PAWLIKOWSKI, J. A brief report on the history of phototherapy. **Clinical Dermatology**, v. 34, n. 5, p. 532–537, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2016.05.005>. Acesso em: 20 de agosto de 2025.

GUIMARÃES, R. M. et al. Low-level laser therapy in the management of oral lesions: a systematic review of randomized controlled trials. **Clinical Oral Investigations**, v. 28, n. 1, p. 115–126, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00784-023-05419-9>. Acesso em: 20 de agosto de 2025.

HAPA, A. et al. Does recurrent aphthous stomatitis affect quality of life? A prospective study with 128 patients evaluating different treatment modalities. **Journal of Dermatological Treatment**, v. 22, n. 4, p. 215–220, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.3109/09546631003733920>. Acesso em: 20 de agosto de 2025.

HART, J. Inflammation 1: Its role in the healing of acute wounds. **Journal of Wound Care**, v. 11, n. 6, p. 205–209, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.12968/jowc.2002.11.6.26304>. Acesso em: 20 de agosto de 2025.

KIZILAY, Z. et al. Diode laser versus topical corticosteroid in the treatment of oral ulcers in Behçet's disease: a randomized clinical trial. **Lasers in Medical Science**, v. 36, n. 6, p. 1225–1232, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10103-021-03339-8>. Acesso em: 20 de agosto de 2025.

KUHN, A. et al. Low-level infrared laser therapy in chemotherapy-induced oral mucositis: A randomized placebo-controlled trial in children. **Journal of Pediatric Hematology/Oncology**, v. 31, n. 1, p. 33–37, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MPH.0b013e318190d5d2>. Acesso em: 20 de agosto de 2025.

KUHN, A.; LANDMANN, A.; WENZEL, J. Cutaneous lupus erythematosus: update of therapeutic options part I. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 63, n. 2, p. 193–208, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.07.048>. Acesso em: 20 de agosto de 2025.

KESHRI, G. K. et al. Photobiomodulation with pulsed and continuous wave NIR (810 nm) augments dermal wound healing in immunosuppressed rats. **PLoS ONE**, v. 11, n. 10, p. e0166705, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166705>. Acesso em: 20 de agosto de 2025.

LEE, H. S. et al. Transoral low-level laser therapy via a cylindrical device to treat oral ulcers in a rodent model. **Lasers in Surgery and Medicine**, v. 52, n. 7, p. 647–652, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/lsm.23203>. Acesso em: 20 de agosto de 2025.

LOPES, L. S. T. et al. O estudo do colágeno e das fibras elásticas em lesões inflamatórias bucais. **Revista Ciências Médicas Biológicas**, v. 13, n. 1, p. 42–48, 2014. Disponível em: <https://periodicos.ufba.br/index.php/cmbio/article/view/8861>. Acesso em: 20 de agosto de 2025.

LÓPEZ-JORNET, P. et al. Comparative effectiveness of low-level laser therapy and topical agents in the management of recurrent aphthous stomatitis: a systematic review. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 49, n. 6, p. 543–552, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jop.13074>. Acesso em: 20 de agosto de 2025.

MARCHIONNI, A. M. et al. Influence of laser ($\lambda 670$ nm) and dexamethasone on the chronology of cutaneous repair. **Photomedicine and Laser Surgery**, v. 28, n. 5, p. 639–646, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/pho.2009.2724>. Acesso em: 20 de agosto de 2025.

MARTIGNAGO, C. C. S. et al. Effect of low-level laser therapy on the gene expression of collagen and vascular endothelial growth factor in a culture of fibroblast cells in mice. **Lasers in medical science**, v. 30, n. 1, p. 203–208, 2015. Disponível em: . Acesso em: 20 de agosto de 2025.

MERGONI, G. et al. The effect of laser therapy on the expression of osteocalcin and osteopontin after tooth extraction in rats treated with zoledronate and dexamethasone. **Supportive Care in Cancer**, v. 24, n. 2, p. 807–813, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00520-015-2811-9>. Acesso em: 20 de agosto de 2025.

MINHAS, S. et al. Oral ulcers presentation in systemic diseases: An update. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, v. 7, n. 19, p. 3341–3348, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.593>. Acesso em: 20 de agosto de 2025.

MITRA, R. Adverse effects of corticosteroids on bone metabolism: a review. *PM&R*, v. 3, n. 5, p. 466–471, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2010.12.017>. Acesso em: 20 de agosto de 2025.

MUÑOZ-CORCUERA, M. et al. Oral ulcers: clinical aspects. A tool for dermatologists. Part II. Chronic ulcers. *Clinical and Experimental Dermatology*, v. 34, n. 4, p. 456–461, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2009.03222.x>. Acesso em: 20 de agosto de 2025.

NICO, M. M. S.; ROMITI, R.; LOURENÇO, S. V. Oral lesions in four cases of subacute cutaneous lupus erythematosus. *Acta Dermato-Venereologica*, v. 91, n. 4, p. 436–439, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.2340/00015555-1102>. Acesso em: 20 de agosto de 2025.

NOBUHARA, W. K.; CARNES, D. L.; GILLES, J. A. Anti-inflammatory effects of dexamethasone on periapical tissues following endodontic overinstrumentation. *Journal of Endodontics*, v. 19, p. 501–507, 1993. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0099-2399\(06\)80534-2](https://doi.org/10.1016/S0099-2399(06)80534-2). Acesso em: 20 de agosto de 2025.

PEREIRA, A. L. C. et al. Uso sistêmico de corticosteroides: revisão da literatura. *Medicina Cutânea Ibero-Latino-Americana*, v. 35, n. 1, p. 35–50, 2007. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-477333>. Acesso em: 20 de agosto de 2025.

PESSOA, E. S. et al. A histologic assessment of the influence of low-intensity laser therapy on wound healing in steroid-treated animals. *Photomedicine and Laser Surgery*, v. 22, n. 3, p. 199–204, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/1549541041438536>. Acesso em: 20 de agosto de 2025.

RAMOS, G. A. et al. Photobiomodulation therapy and dexamethasone in the management of oral acute graft-versus-host disease: case report. *Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery*, v. 38, n. 11, p. 683–686, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/photob.2020.4871>. Acesso em: 20 de agosto de 2025.

REIS, S. R. et al. Effect of 670-nm laser therapy and dexamethasone on tissue repair: a histological and ultrastructural study. *Photomedicine and Laser Surgery*, v. 26, n. 4, p. 307–313, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/pho.2007.2140>. Acesso em: 20 de agosto de 2025.

RICE, J. B. et al. Long-term systemic corticosteroid exposure: a systematic literature review. *Clinical Therapeutics*, v. 39, n. 11, p. 2216–2229, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.09.011>. Acesso em: 20 de agosto de 2025.

SARDARI, F.; AHRARI, F. The effect of low-level helium-neon laser on oral wound healing. *Dental Research Journal (Isfahan)*, v. 13, n. 1, p. 24–29, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/1735-3327.174693>. Acesso em: 20 de agosto de 2025.

SMOLEN, J. S. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 76, n. 6, p. 960–977, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210715>. Acesso em: 20 de agosto de 2025.

SAKTHISWARY, R.; SURESH, E. Methotrexate in systemic lupus erythematosus: a systematic review of its efficacy. **Lupus**, v. 23, p. 225–235, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0961203313512889>. Acesso em: 20 de agosto de 2025.

SPANEMBERG, J. C. et al. Low-level laser therapy: A review of its applications in the management of oral mucosal disorders. **Alternative Therapies in Health and Medicine**, v. 22, n. 6, p. 24–31, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27925657/>. Acesso em: 20 de agosto de 2025.

SANTOS, J. de O. et al. The effects of low-level laser therapy on wound healing and pain management in skin wounds: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Clinical Trials**, v. 16, n. 1, p. 1–9, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02209-1>. Acesso em: 20 de agosto de 2025.

VELIDANDLA, S. et al. Análise histoquímica das cores polarizantes do colágeno pela coloração Picrosirius Red na fibrose submucosa oral. **Journal of International Oral Health (JIOH)**, v. 1, p. 33, 2014. Disponível em: <https://www.jioh.org/article.asp?issn=0976-7428;year=2014;volume=1;page=33>. Acesso em: 20 de agosto de 2025.

VIDAL, I. N. **Efeito da corticoterapia sistêmica crônica no desenvolvimento da periodontite apical em ratos**. 2017. Dissertação (Mestrado em Odontologia) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2017. Disponível em: <https://repositorio.ufc.br/handle/riufc/28618>. Acesso em: 20 de agosto de 2025.

WAGNER, V. P. et al. Influence of different energy densities of laser phototherapy on oral wound healing. **Journal of Biomedical Optics**, v. 18, n. 12, p. 128002, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1117/1.JBO.18.12.128002>. Acesso em: 20 de agosto de 2025.

WANG, A. S.; ARMSTRONG, E. J.; ARMSTRONG, A. W. Corticosteroids and wound healing: clinical considerations in the perioperative period. **American Journal of Surgery**, v. 206, n. 3, p. 410–417, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2012.11.018>. Acesso em: 20 de agosto de 2025.

ZHANG, Y. et al. Low-level laser therapy for recurrent aphthous stomatitis: a systematic review and meta-analysis. **Oral Diseases**, v. 31, n. 2, p. 312–323, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/odi.15047>. Acesso em: 20 de agosto de 2025.

ANEXOS

<p align="center">CEUA INSTITUTO PARA DESENVOLVIMENTO DA EDUCAÇÃO LTDA IPADE CENTRO UNIVERSITÁRIO CHRISTUS</p>			
<p align="center"> Unichristus Centro Universitário Christus</p>			
<p>Of. No. 018/22</p>			
<p>Protocolo da CEUA: 018/22</p>			
<p>Pesquisador Responsável: THINALI SOUSA DANTAS</p>			
<p>Título do Projeto: INFLUÊNCIA DA LASERTERAPIA DE BAIXA INTENSIDADE NA CICATRIZAÇÃO DE ÚLCERAS EM RATOS TRATADOS COM CORTICOSTEROIDE SISTÊMICO</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 <u>APROVADO</u> o projeto supracitado na reunião do dia 31 (trinta e um) de agosto de 2022.</p>			
<p>Descrição do animal utilizado:</p>			
<p>Espécie:</p>	<p>Ratos Wistar - Fêmeas -150 a 180g</p>	<p>Número Amostral:</p>	<p>96</p>
<p>Relatórios parciais e finais devem ser apresentados ao CEUA/Instituto para Desenvolvimento da Educação LTDA - IPADE ao término do estudo, período máximo 31/08/2023.</p>			
<p align="right">Fortaleza, 31 de agosto de 2022.</p>			
<p align="center">  Olga Vale Oliveira Machado Coordenadora CEUA/Instituto para Desenvolvimento da Educação LTDA - IPADE </p>			