



Universidade
Christus

UNIVERSIDADE CHRISTUS

CURSO DE ODONTOLOGIA

ANGELO GABRIEL FARIAS VALENTE

**INFLUÊNCIA DO TRATAMENTO COM PIOGLITAZONA NO PERFIL CELULAR E
INFLAMATÓRIO DE ÚLCERAS ORAIS EM RATOS TRATADOS COM DIFERENTES
DOSES DE PIOGLITAZONA**

FORTALEZA

2026

ANGELO GABRIEL FARIAS VALENTE

INFLUÊNCIA DO TRATAMENTO COM PIOGLITAZONA NO PERFIL CELULAR E
INFLAMATÓRIO DE ÚLCERAS ORAIS EM RATOS TRATADOS COM DIFERENTES
DOSES DE PIOGLITAZONA

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)
apresentado ao curso de odontologia
da Universidade Christus, como
requisito parcial para obtenção do título
de bacharel em odontologia.

Orientador(a): Prof. Dr. Paulo Goberlânio
de Barros Silva

FORTALEZA

2026

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)

V154i

Valente, Angelo Gabriel Farias.

INFLUÊNCIA DO TRATAMENTO COM PIOGLITAZONA
NO PERFIL CELULAR E INFLAMATÓRIO DE ÚLCERAS
ORAIS EM RATOS TRATADOS COM DIFERENTES DOSES DE
PIOGLITAZONA / Angelo Gabriel Farias Valente. - 2026.

35 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro
Universitário Christus - Unichristus, Curso de Odontologia,
Fortaleza, 2026.

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

1. PPAR gama . 2. Estomatite Aftosa. 3. Cicatrização. I. Título.

CDD 617.6

ANGELO GABRIEL FARIAS VALENTE

INFLUÊNCIA DO TRATAMENTO COM PIOGLITAZONA NO PERFIL CELULAR E
INFLAMATÓRIO DE ÚLCERAS ORAIS EM RATOS TRATADOS COM DIFERENTES DOSES
DE PIOGLITAZONA

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)
apresentado ao curso de odontologia
da universidade Christus, como
requisito parcial para obtenção do título
de bacharel em odontologia.

Orientador(a): Prof. Dr. Paulo Goberlânio
de Barros Silva

Aprovado em: 28/05/2026.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Paulo Goberlânio de Barros Silva
Universidade Christus (UNICHRISTUS)

Prof. Dr. Antônio Ernando Carlos Ferreira Junior
Universidade Christus (UNICHRISTUS)

Profa. Dra. Dayrine Silveira de Paula
Universidade Christus (UNICHRISTUS)

AGRADECIMENTOS

Agradeço inicialmente aos meus pais, por serem a base de tudo. Sem o apoio incondicional, o amor e o incentivo que recebi de vocês em cada etapa desta jornada, a conclusão deste ciclo não seria possível. Este trabalho é, acima de tudo, o reflexo do esforço e dos valores que vocês me transmitiram. Ao meu orientador, Prof. Dr. Paulo Goberlânio de Barros Silva, por ter aceitado o desafio de guiar esta pesquisa. Agradeço pela paciência, pela confiança depositada em mim e pela excelência técnica que tanto contribuiu para o meu crescimento acadêmico e profissional. Sua dedicação à ciência é uma inspiração. Aos amigos que fiz na faculdade, que tornaram os anos de graduação mais leves. Foram inúmeras horas de estudo, desafios compartilhados e momentos de descontração que guardarei com carinho. Em especial ao Gladyson, ao Gabriel Santos e ao Marlon, pela parceria constante, pela amizade verdadeira e por estarem presentes nos momentos de maior dificuldade. Ter alguém com quem contar durante essa trajetória fez toda a diferença. A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho, o meu muito obrigado.

RESUMO

As úlceras traumáticas orais (OTU) são processos dolorosos significativos na cavidade oral que trazem desconforto e dificuldade alimentar. Fármacos com potencial anti-inflamatório são importantes ferramentas farmacológicas no controle dos sintomas das OTU. A pioglitazona é um agonista dos receptores ativados por proliferadores de peroxissoma gama (PPAR γ), utilizada no controle da hiperglicemia, apresentando potencial anti-inflamatório e pró-cicatrizante. O objetivo deste estudo foi avaliar a influência da pioglitazona no processo de cicatrização de OTU em ratos. Para isso, 128 ratas Wistar (180–220 g) foram aleatoriamente divididas em um grupo controle (GC), tratado com solução salina (0,1 mL/kg), e três grupos teste tratados com pioglitazona 5 mg/kg (PIO5), 15 mg/kg (PIO15) ou 45 mg/kg (PIO45), por gavagem diariamente, antes da indução da OTU até a eutanásia após 1, 3, 7 e 14 dias (n = 8/grupo/dia). Um punch de 6 mm de diâmetro e 1 mm de profundidade foi utilizado para a confecção das OTU. No dia da eutanásia, foram mensuradas a área da úlcera e a variação de massa corpórea, e as OTU foram removidas para confecção de lâminas histológicas e análise dos escores de cicatrização tecidual (0–4), contagem de neutrófilos polimorfonucleares e células mononucleares (hematoxilina-eosina). Foram confeccionados blocos de Tissue Micro Array com áreas de 3,14 mm² representativas de cada úlcera para realização de imuno-histoquímica para PPAR γ , α -Actina de Músculo Liso (α -SMA), PPAR δ/β , Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α), Interleucina 6 (IL-6) e Fator Nuclear kappa B (NF κ B) p65. Foram fotografados cinco microcampos referentes à úlcera de cada animal e foram contabilizados o número de células imunopositivas para cada marcador, bem como o número de vasos sanguíneos. Foram realizados os testes Kruskal-Wallis/Dunn para comparação das medianas (mínimo–máximo) entre grupos e dias experimentais, adotando nível de confiança de 95%. O tratamento com pioglitazona reduziu os níveis de TNF- α , IL-6 e NF κ B p65 em comparação aos controles e não interferiu de forma significativa na cicatrização de úlceras orais em ratos.

Palavras-chave (DeCS): PPAR gama; estomatite aftosa; cicatrização.

ABSTRACT

Traumatic oral ulcers (TOUs) are significant painful processes in the oral cavity that cause discomfort and difficulty eating. Drugs with anti-inflammatory potential are important pharmacological tools in controlling the symptoms of TOUs. Pioglitazone is an agonist of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ), used in the control of hyperglycemia, exhibiting anti-inflammatory and pro-healing potential. The aim of this study was to evaluate the influence of pioglitazone on the healing process of TOUs in rats. To this end, 128 Wistar rats (180–220 g) were randomly divided into a control group (CG), treated with saline solution (0.1 mL/kg), and three test groups treated with pioglitazone 5 mg/kg (PIO5), 15 mg/kg (PIO15), or 45 mg/kg (PIO45), by gavage daily, before the induction of the ulcer until euthanasia after 1, 3, 7, and 14 days ($n = 8/\text{group/day}$). A 6 mm diameter and 1 mm deep punch was used to create the ulcers. On the day of euthanasia, the ulcer area and body mass variation were measured, and the ulcers were removed for histological slide preparation and analysis of tissue healing scores (0–4), polymorphonuclear neutrophil count, and mononuclear cell count (hematoxylin-eosin). Tissue Micro Array blocks were created with 3.14 mm² areas representative of each ulcer for immunohistochemistry analysis for PPAR γ , α -Smooth Muscle Actin (α -SMA), PPAR δ/β , Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- α), Interleukin 6 (IL-6), and Nuclear Factor kappa B (NF κ B) p65. Five microfields corresponding to the ulcer of each animal were photographed, and the number of immunopositive cells for each marker, as well as the number of blood vessels, were counted. Kruskal-Wallis/Dunn tests were performed to compare the medians (minimum–maximum) between groups and experimental days, adopting a 95% confidence level. Treatment with pioglitazone reduced TNF- α , IL-6, and NF κ B p65 levels compared to controls and did not significantly interfere with oral ulcer healing in rats.

Keywords (MeSH): PPAR gamma; aphthous stomatitis; wound healing.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Lâminas com coloração de HE de ratas submetidas a modelo de úlcera traumática oral em mucosa jugal e tratadas diariamente com diferentes doses de pioglitazona, um agonista PPAR. HE, 400x. Barra horizontal preta = 50µm.....	21
Figura 2 - Perfil de imunomarcção de TNF- α em OTU de ratos tratados com diferentes doses de pioglitazona. Ampliação: 400x. Barra de escala = 500 µm. D = Dia; Pio= Pioglitazona. Coloração H&DAB.	24
Figura 3 - Perfil de imunomarcção de IL-6 em OTU de ratos tratados com diferentes doses de pioglitazona. Ampliação: 400x. Barra de escala = 500 µm. D = Dia; Pio = Pioglitazona. Coloração H&DAB.	25
Figura 4: Perfil de imunomarcção de NFkB p65 em OTU de ratos tratados com diferentes doses de pioglitazona. Ampliação: 400x. Barra de escala = 500 µm. D = Dia; Pio = Pioglitazona. Coloração H&DAB.	25
Figura 5 - Perfil de imunomarcção de PPAR γ em OTU de ratos tratados com diferentes doses de pioglitazona. 400x. Barra = 500 µm. D = Dia; Pio = Pioglitazona. Coloração H&DAB.....	27
Figura 6 - Perfil de imunomarcção de PPAR δ/β em OTU de ratos tratados com diferentes doses de pioglitazona. Ampliação: 400x. Barra de escala = 500 µm. D = Dia; Pio = Pioglitazona. Coloração H&DAB.	28
Figura 7: Perfil de imunomarcção de α -SMA em OTU de ratos tratados com diferentes doses de pioglitazona. Ampliação: 400x. Barra de escala = 500 µm. D = Dia; Pio = Pioglitazona. Coloração H&DAB.	29

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

IL-6	Interleucina 6
NFkB	Fator Nuclear kappa B
PIO15	Pioglitazona 15 mg/kg
PIO45	Pioglitazona 45 mg/kg
PIO5	Pioglitazona 5 mg/kg
PPAR	Receptores Nucleares Ativadores do Proliferador de Peroxissomos
PPAR γ	Receptores Nucleares Ativadores do Proliferador de Peroxissomos Gama
PPAR δ/β	Receptores Nucleares Ativadores do Proliferador de Peroxissomos Beta
PPREs	Proliferador de Peroxissomos
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral α
TZDs	Tiazolidinedionas
OTU	Úlceras Traumáticas Orais
α -SMA	α -Actina de Músculo Liso

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	OBJETIVOS	13
2.1	Objetivo Geral	13
2.2	Objetivos Específicos	13
3	REFERENCIAL TEÓRICO	14
4	MATERIAIS E MÉTODOS	17
4.1	Abordagem ética, cálculo do tamanho da amostra e grupos experimentais	17
4.2	Úlcera oral, parâmetros clínicos e eutanásia	18
4.3	Processamento histológico e avaliação histomorfométrica	18
4.4	Confecção de bloco de Tissue Micro Array e reações de imuno-histoquímica	19
4.5	Análise estatística	20
5	RESULTADOS	21
5.1	Tratamento com pioglitazona reduz o processo inflamatório agudo em úlceras orais sem interferir na fibroplasia em ratos	21
5.2	Tratamento com pioglitazona atenua a imunexpressão para PPARγ e PPARδ/β no final do processo inflamatório de úlceras traumáticas em ratos	23
6	DISCUSSÃO	30
7	CONCLUSÕES	32
	REFERÊNCIAS	33
	ANEXOS A - CEUA	37

1 INTRODUÇÃO

As úlceras traumáticas orais (OTU) representam uma das condições dolorosas mais frequentes na cavidade oral, impactando significativamente a qualidade de vida dos indivíduos ao gerar desconforto severo e dificuldades durante a alimentação. A busca por ferramentas farmacológicas eficazes para o controle desses sintomas e para a aceleração do processo de reparo tecidual é essencial. Nesse contexto, a pioglitazona, um fármaco da classe das tiazolidinedionas utilizado no tratamento da diabetes mellitus tipo 2 como agonista dos receptores PPAR γ , tem despertado interesse devido ao seu potencial anti-inflamatório, antioxidante e pró-cicatrizante (Bahia., 2006).

Esta pesquisa busca compreender como a modulação desses receptores nucleares pode influenciar especificamente as fases de cicatrização de lesões traumáticas na mucosa oral. A ativação do PPAR γ pode inibir a via inflamatória orquestrada pelo NF κ B e reduzir a produção de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1 e IL-6). Dessa forma, é preciso investigar como diferentes dosagens de pioglitazona impactam o perfil celular e inflamatório em um modelo experimental de OTU (Antunes *et al.*, 2018).

A hipótese deste estudo é que o tratamento sistêmico com pioglitazona promova uma redução dose-dependente no infiltrado inflamatório e uma aceleração na transição das fases de cicatrização, mediada pela redução de marcadores inflamatórios e pela facilitação da angiogênese no tecido lesionado.

A justificativa desse projeto é que a pioglitazona pode constituir uma importante ferramenta farmacológica para atenuar os danos mediados pela inflamação e acelerar a cicatrização tecidual frente a agentes traumáticos que resultem em inflamação aguda, por meio da inibição da ativação de macrófagos e da produção de citocinas inflamatórias, como TNF- α , interleucina (IL)-6 e IL-1 β . Além disso, possui efeito antioxidante, com diminuição da geração de radicais livres pelos monócitos e células polimorfonucleares, por meio do aumento da oferta de óxido nítrico mediado por eNOS, facilitando a angiogênese e reduzindo a atividade de iNOS. Ademais, não apresenta riscos cardiovasculares nem riscos de toxicidade hepática conhecidos, diferentemente de outros fármacos da classe das tiazolidinedionas, como a ciglitazona, a troglitazona e a rosiglitazona.

A análise da influência do tratamento com pioglitazona na angiogênese em ratos submetidos à úlcera traumática em mucosa jugal, bem como de seu efeito sobre a imunoe expressão da α -Actina de Músculo Liso, IL-6, TNF- α e NF κ B p65 em vasos sanguíneos

do tecido conjuntivo de úlceras traumáticas em mucosa jugal, é essencial para a melhor compreensão dos efeitos cicatriciais do fármaco. Esses achados podem subsidiar abordagens farmacológicas para o desenvolvimento de tratamentos de úlceras orais, além de ampliar o conhecimento acerca dessa via promissora e permitir uma compreensão mais clara e detalhada dos processos que levam a pioglitazona a promover a melhora do processo de cicatrização.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Analisar a influência do tratamento com pioglitazona na cicatrização em ratos submetidos a úlcera traumática em mucosa jugal.

2.2 Objetivos Específicos

- Analisar a influência do tratamento com pioglitazona na imunoexpressão para α -Actina de Músculo Liso em vasos sanguíneos no tecido conjuntivo de úlceras traumáticas em mucosa jugal de ratos.
- Analisar a influência do tratamento com pioglitazona na imunoexpressão para PPAR γ em vasos sanguíneos no tecido conjuntivo de úlceras traumáticas em mucosa jugal de ratos.
- Analisar a influência do tratamento com pioglitazona na imunoexpressão para PPAR δ/β em vasos sanguíneos no tecido conjuntivo de úlceras traumáticas em mucosa jugal de ratos.
- Analisar a influência do tratamento com pioglitazona na imunoexpressão para TNF- α no tecido conjuntivo de úlceras traumática em mucosa jugal de ratos.
- Analisar a influência do tratamento com pioglitazona na imunoexpressão para IL-6 no tecido conjuntivo de úlceras traumática em mucosa jugal de ratos.
- Analisar a influência do tratamento com pioglitazona na imunoexpressão para NFkB p65 no tecido conjuntivo de úlceras traumática em mucosa jugal de ratos.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

As tiazolidinedionas (TZDs) ou glitazonas são uma classe de fármacos usados no tratamento da diabetes mellitus tipo 2. Eles agem como fármacos sensibilizadores de insulina por meio de ligação em receptores nucleares ativadores do proliferador de peroxissomos (PPAR), um fator de transcrição abundante em células adiposas (Nanjan *et al.*, 2018), na forma de agonistas dos PPARs (Bahia., 2006). São exemplos de fármacos da classe das tiazolidinedionas a ciglitazona (apresenta toxicidade hepática inaceitável), troglitazona (retirada do mercado devido à alta toxicidade hepática), rosiglitazona (apresenta riscos cardiovasculares associados), pioglitazona (não apresenta riscos cardiovasculares e nem riscos de toxicidade hepática conhecidos), balaglitazona e a ragaglitazona (Nanjan *et al.*, 2018).

Essa ativação promove propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes e inibe a inflamação e a disfunção endoteliais (Ku *et al.*, 2017). Uma vez absorvidos pelas células, esses fármacos são internalizados no núcleo, onde seu mecanismo de ação envolve a ativação dos Receptores ativados por proliferadores de peroxissomos (PPARs). Estes receptores nucleares fazem parte de uma subfamília de receptores que incluem o receptor do hormônio da tireoide, o receptor do ácido retinóico e o receptor da vitamina D3. Ele apresenta três proteínas codificadas por genes distintos: PPAR- α , PPAR- β e PPAR- γ . Todos os três subtipos, quando ativados, atuam como fatores de transcrição dependentes de ligantes que regulam a expressão do gene-alvo pela ligação a específicos elementos responsivos aos proliferadores de peroxissoma (PPRE) situados em sítios reguladores de cada gene (Nanjan *et al.*, 2018; Tavares *et al.*, 2007).

Os PPARs são um subgrupo de fatores de transcrição ativados por ligantes que podem regular a atividade transcricional diretamente por dois mecanismos diferentes: como um fator de transcrição dependente de ligante que se liga ao DNA na região promotora de genes com sequências conhecidas como elementos de resposta do proliferador de peroxissoma (PPREs) e como fatores de transcrição, em que os PPARs podem controlar a expressão gênica associando-se a proteínas ativadoras independentemente dos PPREs. Portanto, os PPARs podem regular sequências de muitos genes envolvidos em diversas funções metabólicas relacionadas à homeostase de lipídios e glicose, colesterol e balanço energético (Decara *et al.*, 2020).

Os PPARs são encontrados principalmente no tecido adiposo e em menor quantidade nos músculos. O aumento da sensibilidade à insulina ocorre por efeito direto, através do aumento da fosforilação do receptor tirosina-quinase da insulina no tecido muscular, resultando no aumento dos transportadores de glicose 4 (GLUT 4). Indiretamente, pela sua ação no tecido

adiposo, os agonistas dos PPARs diminuem a lipólise e aumentam a diferenciação de adipócitos, diminuindo, assim, a liberação de substâncias que inibem a ação da insulina, como os ácidos graxos livres, o fator de necrose tumoral e a resistina (Gross *et al.*, 2003).

Com o bloqueio do acúmulo de ácidos graxos e glicose, há também redução da via inflamatória orquestrada pelo NFkBem monócitos, o que reduz a produção de citocinas pró-inflamatórias. Dessa forma, a ativação do PPAR- α e PPAR- γ é antagônica à atividade do NFkB, reduzindo a produção de citocinas por monócitos, podendo ser esse um alvo em processos inflamatórios (Antunes *et al.*, 2018). Os TZD também são capazes de aumentar a oferta de óxido nítrico mediado por eNOS, facilitando a angiogênese e reduzindo a atividade de iNOS, com consequente efeito antioxidante, diminuição da geração de radicais livres pelos monócitos e células polimorfonucleares (Bahia *et al.*, 2006).

Nesse sentido, frente a processos inflamatórios agudos, os TZD podem constituir importante ferramenta farmacológica para atenuar os danos mediados pela inflamação e acelerar a cicatrização tecidual frente a agentes traumáticos. Nesse sentido, o modelo experimental de úlceras traumáticas em mucosa jugal de ratos se faz um importante modelo para estudo desse processo inflamatório, visto que é possível estudar todas as fases de cicatrização tecidual em relativo pouco tempo (Brizeno *et al.*, 2016).

Após um trauma agudo, como o ocorrido nas tão frequentes úlceras traumáticas orais, padrões moleculares associados a danos (DAMPs) e moléculas liberadas de células danificadas do hospedeiro ativam receptores em macrófagos e células dendríticas, com consequente produção de fator de necrose tumoral- α (TNF- α), interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6), entre outros, que, coincidentemente, são fortemente bloqueados pela ação dos TZD (Gross *et al.*, 2003).

Com a ativação dessas citocinas, neutrófilos e monócitos translocam para o tecido lesado, liberando enzimas que combatem organismos infecciosos e eliminam células mortas, mas também causam o acúmulo de espécies reativas de oxigênio nos tecidos, que danificam células saudáveis e geram edema mediado por vasodilatação (Varela, 2018). Portanto, agonistas do PPAR- γ podem inibir a ativação de macrófagos e a produção de citocinas inflamatórias, como TNF- α , interleucina (IL)-6 e IL-1 β (Decara *et al.*, 2020).

Sob condições fisiológicas, as células endoteliais fornecem uma barreira entre os vasos sanguíneos e os tecidos. No entanto, processos traumáticos, como estímulos inflamatórios, podem aumentar a permeabilidade endotelial e permitir o movimento de micromoléculas, como a água, e macromoléculas, como proteínas presentes no interior do vaso. O PPAR γ é expresso em células endoteliais, e acredita-se que os agonistas de PPAR γ inibem o endotélio na

inflamação e disfunção, gerando retenção de líquidos, um efeito adverso considerável desses medicamentos, mas que podem ser promissores no controle do edema inflamatório (Nanjan *et al.*, 2018; Tavares *et al.*, 2007).

Os TZDs afetam a constrição vascular pela inibição da via PI3K/Akt e, recentemente, foi descrito que o agonista do PPAR- γ , a rosiglitazona, pode suprimir significativamente a permeabilidade vascular (Ku *et al.*, 2017). Assim, os TZD, como a pioglitazona, possuem um importante efeito anti-inflamatório e antioxidante, apresentando consequente controle do edema e facilitação da angiogênese, sendo, assim, uma classe de fármacos promissora no tratamento de úlceras orais, devido à sua capacidade de atenuar os danos mediados pela inflamação e acelerar a cicatrização tecidual frente a agentes traumáticos.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Abordagem ética, cálculo do tamanho da amostra e grupos experimentais

Este estudo foi submetido à Comissão de Ética no Uso de Animais da Unichristus com número 005/20 (ANEXO I), sendo iniciado apenas após aprovação. Todos os experimentos foram realizados de acordo com os Princípios Éticos para Experimentação Animal adotados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA).

A fim de estimar a amostra necessária, baseamo-nos no estudo de Domi *et al* (2016), que observaram que o tratamento com pioglitazona, um agonista do PPAR γ , melhora a resposta ao estresse em estudos de comportamento animal quando comparado ao grupo controle não tratado (Média \pm DP = 58,00 \pm 43,27 versus 113,80 \pm 36,06 segundos), estimando-se ser necessário avaliar 8 animais por grupo de estudo a fim de obter uma amostra que represente, com 80% de poder e 95% de confiança, a hipótese alternativa deste estudo (teste t de Student).

Os animais foram divididos aleatoriamente em quatro grupos experimentais: um grupo tratado com solução salina (0,1 mL/kg) e três grupos tratados com pioglitazona em doses diferentes (PIO5 = pioglitazona 5 mg/kg; PIO15 = pioglitazona 15 mg/kg; PIO45 = pioglitazona 45 mg/kg) por gavagem (Moezi, 2013). Os animais receberam gavagem diária de 0,1 mL/kg de cada solução imediatamente antes da indução da úlcera oral e continuaram recebendo as soluções até a eutanásia, que foi realizada após 1, 3, 7 e 14 dias da indução das úlceras, assim divididos:

Quadro 1: Divisão amostral dos grupos experimentais

	Dias de eutanásia				Total
	Dia 1	Dia 3	Dia 7	Dia 14	
Salina	n=8	n=8	n=8	n=8	n=32
PIO5	n=8	n=8	n=8	n=8	n=32
PIO15	n=8	n=8	n=8	n=8	n=32
PIO45	n=8	n=8	n=8	n=8	n=32
Total	n=32	n=32	n=32	n=32	n=128

Esse desenho de estudo foi baseado em estudos previamente publicados pela equipe que demonstrou a influência de diferentes momentos (Brizeno *et al.*, 2014) e diferentes doses de fármacos (Mesquita *et al.*, 2019) na cicatrização das úlceras orais em ratos.

4.2 Úlcera oral, parâmetros clínicos e eutanásia

Um total de 128 ratas Wistar fêmeas (n=8/grupo/dia de eutanásia) foi utilizado neste estudo. A ulceração da mucosa oral de ratos Wistar fêmeas foi realizada uma hora após o tratamento. Os animais foram anestesiados através de uma injeção intraperitoneal de cetamina (80 mg/kg, i.p.) e xilazina (20 mg/kg, intraperitoneal). A antisepsia da mucosa oral foi realizada usando pelotas de algodão embebidas em digluconato de clorexidina a 0,12%. A mucosa bucal esquerda foi ulcerada utilizando um punch de 6 mm de diâmetro e 1 mm de profundidade, e o fragmento de tecido mole foi removido com um bisturi e lâmina nº 15 (Brizeno *et al.*, 2016).

4.3 Processamento histológico e avaliação histomorfométrica

As amostras de mucosa bucal foram coletadas 1, 3, 7 e 14 dias após a ulceração, fixadas em formalina neutra a 10% por 24 h, desidratadas em séries alcoólicas graduadas, diafanizadas em xilol e impregnadas com parafina. As amostras foram cortadas em lâminas de vidro com 3 µm de espessura para serem coradas com hematoxilina e eosina (HE).

As seções foram analisadas usando um microscópio óptico (BX43, Olympus® com o software Olympus Soft Imaging LCMicro software e exportadas para o ImageJ®), sendo descritas as características histológicas das úlceras e as correspondentes fases de cicatrização, pontuadas em uma escala de 0 a 4, como segue: (0) ausência de úlcera/tecido conjuntivo remodelado (fibras de colágeno maduras, homogêneas e paralelas); (1) ausência de úlcera/fibrose (deposição notável e difusa das fibras de colágeno), com inflamação crônica leve; (2) úlcera/fibrose, com inflamação crônica moderada; (3) úlcera/inflamação crônica (tecido de granulação); (4) úlcera/processo agudo (vasos dilatados e infiltrado inflamatório misto contendo neutrófilos) (Brizeno *et al.*, 2016).

Para avaliar a infiltração de neutrófilos polimorfonucleares e células mononucleares, cinco campos das áreas ulceradas de cada amostra (coloração HE) foram fotografados com uma

câmera (U-TV0.63XC, Olympus®) acoplada ao microscópio. As seções foram analisadas usando um microscópio óptico (BX43, Olympus® com o software Olympus Soft Imaging LCMicro software, utilizando ampliação de 400× e exportadas para o ImageJ®). Dentro de cada campo, foram escolhidos cinco campos microscópicos (250 × 250 µm) para contagem do número de neutrófilos polimorfonucleares (células com núcleo segmentado e multilobular) e células mononucleares. A soma das células em cinco campos microscópicos constituiu a unidade amostral (Brizeno *et al.*, 2016).

4.4 Confeção de bloco de Tissue Micro Array e reações de imuno-histoquímica

Foram selecionadas áreas representativas da úlcera de cada animal nas lâminas histológicas e essas áreas foram marcadas utilizando caneta marcador permanente. Essas áreas foram posteriormente pareadas com o bloco para remoção da amostra usando o dispositivo Tissue Micro Arrayer®. Após isso, um bloco receptor contendo 70 poços de mesmo diâmetro e profundidade (2 mm) recebeu as amostras de tecido parafinado, organizadas e mapeadas.

Após a colocação de todas as amostras no bloco receptor, o mesmo foi incubado por três minutos sobre uma lâmina de vidro em estufa a 65 °C e retirado em movimento rotacional com a finalidade de unir as amostras de tecido ao bloco receptor. Após resfriamento do bloco receptor em temperatura ambiente, cortes de 3 µm foram realizados e dispostos em lâminas silanizadas para reação de imuno-histoquímica e ensaio de apoptose.

Após resfriamento em temperatura ambiente, os cortes foram lavados em solução tampão de fosfato 0,1 M pH 7,3 (PBS), em dois banhos de cinco minutos cada, e foi realizado o bloqueio da peroxidase endógena com solução de H₂O₂ a 3% diluída em PBS por 30 minutos.

Após dois banhos de cinco minutos em PBS, as lâminas foram incubadas com solução de albumina a 1% para bloqueio de proteínas inespecíficas por uma hora. Após duas lavagens de cinco minutos em PBS, as lâminas foram incubadas overnight com os seguintes anticorpos: PPAR γ , α -SMA, PPAR δ/β , TNF- α , IL-6 e NF κ B p65.

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

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

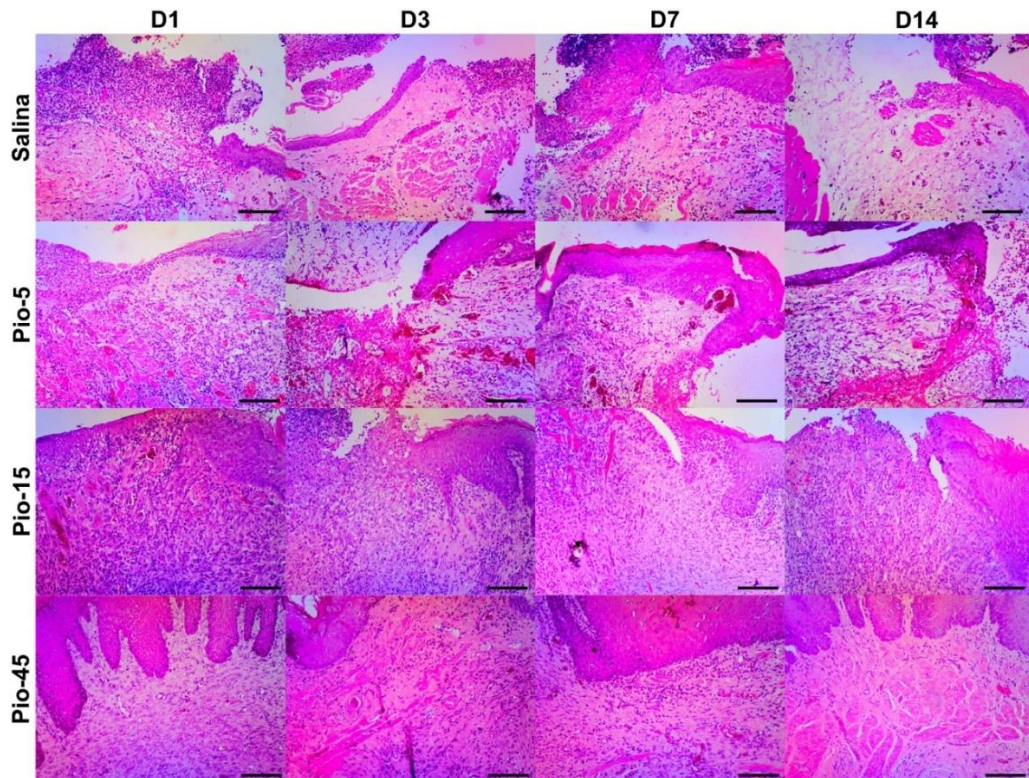
Para análise imuno-histoquímica, os poços foram fotografados com uma câmera (U-TV0.63XC, Olympus®) acoplada ao microscópio. As seções foram analisadas usando um microscópio óptico (BX43, Olympus® com o software Olympus Soft Imaging LCMicro software, utilizando ampliação de 400× e exportadas para o ImageJ®). Dentro de cada campo, foram escolhidos cinco campos microscópicos (250 × 250 µm) para contagem do número de células exibindo positividade nuclear (NFκB p65) ou citoplasmática (demais marcadores), bem como do número de vasos sanguíneos positivos para α-SMA. A soma das células em cinco campos microscópicos constituiu a unidade amostral (Brizeno *et al.*, 2016).

4.5 Análise estatística

Os dados foram submetidos ao teste de normalidade de Shapiro-Wilk, expressos na forma de média e erro-padrão da média e comparados por meio do teste ANOVA two-way, seguido do pós-teste de Bonferroni (GraphPad Prism 6.0 para Windows, $p < 0,05$).

5 RESULTADOS

Figura 1 - Lâminas com coloração de HE de ratas submetidas a modelo de úlcera traumática oral em mucosa jugal e tratadas diariamente com diferentes doses de pioglitazona, um agonista PPAR. HE, 400x. Barra horizontal preta = 50 μ m.



Fonte: Autor

5.1 Tratamento com pioglitazona reduz o processo inflamatório agudo em úlceras orais sem interferir na fibroplasia em ratos

O número de células positivas para TNF- α não mostrou diferença entre os grupos nos dias um ($p=0.876$) e três ($p=0.768$) após a confecção da úlcera. Porém, os grupos Pio-15 e Pio-45 mostraram menor imunopositividade para TNF- α que o grupo salina no dia sete ($p<0.001$). Após 14 dias não houve diferença significativa entre os grupos. Enquanto o grupo salina demonstrou redução da imunopositividade para TNF- α apenas após 14 dias da ulceração ($p=0.003$) todos os grupos tratados com pioglitazona demonstraram redução desse parâmetro após sete dias ($p<0.001$) (Tabela 1, Figura 2).

O número de células positivas para IL-6 não mostrou diferença entre os grupos nos

dias um ($p=0.831$) após a confecção da úlcera. Porém, após três dias, todos os grupos tratados com pioglitazona demonstraram menor imunexpressão para IL-6 que o grupo salina ($p=0.005$). Após sete ($p=0.776$) e 14 dias ($p=0.371$) não houve diferença significativa entre os grupos. Todos os grupos mostraram redução da imunexpressão para IL-6 após 14 dias ($p<0.001$) (Tabela 1, Figura 3).

O número de células positivas para NFkB p65 não mostrou diferença entre os grupos nos dias um ($p=0.175$) após a confecção da úlcera. Porém, após três dias, todos os grupos tratados com pioglitazona demonstraram menor imunexpressão para NFkB p65 que o grupo salina ($p=0.006$). Após sete ($p=0.774$) e 14 dias ($p=0.642$) não houve diferença significativa entre os grupos. Os grupos salina ($p=0.001$) e Pio-15 ($p=0.001$) mostraram redução significativa da imunexpressão para NFkB p65 após sete e três dias da confecção da úlcera, ao passo que nos grupos Pio-15 ($p=0.829$) e Pio-45 ($p=0.452$) esses valores permaneceram baixos ao longo do curso temporal do experimento (Tabela 1, Figura 4).

Não houve diferença significativa na imunexpressão para α -SMA entre os grupos experimentais em nenhum dia do estudo. Todos os grupos demonstraram aumento no número de células positivas para α -SMA a partir do dia sete da ulceração (Tabela 1, Figura 5).

Tabela 1: Imunomarcação de células PPAR+, citocinas inflamatórias e α -SMA em OTU de ratos tratados com diferentes doses de pioglitazona.

	Tempo (Dias)				p-Valor
	D1	D3	D7	D14	
TNF-α⁺ cells					
Sal	370.50 \pm 100.00	474.80 \pm 103.50	474.80 \pm 103.50	43.86 \pm 14.57 [†]	0.003
Pio-5	374.00 \pm 36.35	370.50 \pm 100.00	116.40 \pm 37.10 [†]	43.86 \pm 14.57 [†]	< 0.001
Pio-15	386.20 \pm 47.08	323.20 \pm 73.16	84.20 \pm 24.30 ^{*†}	84.83 \pm 34.90 [†]	< 0.001
Pio-45	302.30 \pm 81.01	382.30 \pm 86.89	25.20 \pm 4.96 ^{*†}	28.86 \pm 11.18 [†]	< 0.001
p-Valor	0.876	0.768	< 0.001	0.267	
IL6⁺ cells					
Sal	127.50 \pm 12.13	133.80 \pm 19.63	34.29 \pm 9.64	45.86 \pm 8.92 [†]	< 0.001
Pio-5	104.00 \pm 27.29	57.00 \pm 15.53 [*]	39.17 \pm 10.52	65.60 \pm 13.27 [†]	< 0.001
Pio-15	106.20 \pm 19.19	69.60 \pm 13.04 [*]	48.50 \pm 18.43	59.00 \pm 29.02 [†]	< 0.001
Pio-45	106.30 \pm 24.44	64.00 \pm 7.93 [*]	52.50 \pm 16.39	33.86 \pm 12.08 [†]	0.037
p-Valor	0.831	0.005	0.776	0.371	
NFkB p65⁺ cells					

Sal	332.70±22.09	339.10±62.31	134.70±27.16 [†]	195.30±20.69 [†]	0.001
Pio-5	301.30±27.83	109.50±28.86* [†]	159.00±27.86 [†]	195.60±41.37 [†]	0.001
Pio-15	207.20±63.18	151.20±41.54*	173.30±31.02	185.00±18.63	0.829
Pio-45	219.30±63.57	167.00±27.24*	156.50±16.39	147.00±17.87	0.452
p-Valor	0.175	0.006	0.774	0.642	
α-SMA⁺ cells					
Sal	49.83±8.39	54.33±13.75	206.90±44.62 [†]	126.60±25.62 [†]	0.002
Pio-5	67.00±16.73	18.60±10.36	199.00±72.00 [†]	162.70±37.70 [†]	0.044
Pio-15	59.00±24.74	28.00±9.26	195.80±40.52 [†]	147.30±32.17 [†]	0.004
Pio-45	56.20±16.82	40.00±10.51	179.50±29.49 [†]	144.30±23.04 [†]	0.001
p-Valor	0.901	0.169	0.169	0.860	
PPARγ⁺ cells					
Sal	116.30±22.30	66.17±16.18	44.20±12.89	69.43±19.70	0.092
Pio-5	97.17±17.56	45.60±24.42	56.80±15.92	51.75±29.86	0.280
Pio-15	86.40±24.09	56.00±9.75	68.83±23.36	60.80±11.45	0.738
Pio-45	101.30±8.01	56.40±23.09	46.33±6.96	33.57±9.75 [†]	0.018
p-Valor	0.756	0.898	0.686	0.454	
PPARδ/β⁺ cells					
Sal	285.30±10.36	264.30±76.80	196.70±5.81	296.70±32.92	0.475
Pio-5	260.20±33.49	159.70±44.27	244.70±41.85	184.20±37.77	0.647
Pio-15	277.00±23.21	210.20±63.52	211.50±32.16	208.80±35.82	0.662
Pio-45	242.50±27.43	164.60±34.28	221.70±48.72	120.10±24.76* [†]	0.048
p-Valor	0.747	0.579	0.890	0.005	

*p < 0,05 vs Sal, [†]p < 0,05 versus day 1, 2-way-ANOVA/Bonferroni test (mean ± SE); PIO = Pioglitazone groups; SMA = smooth muscle actin.

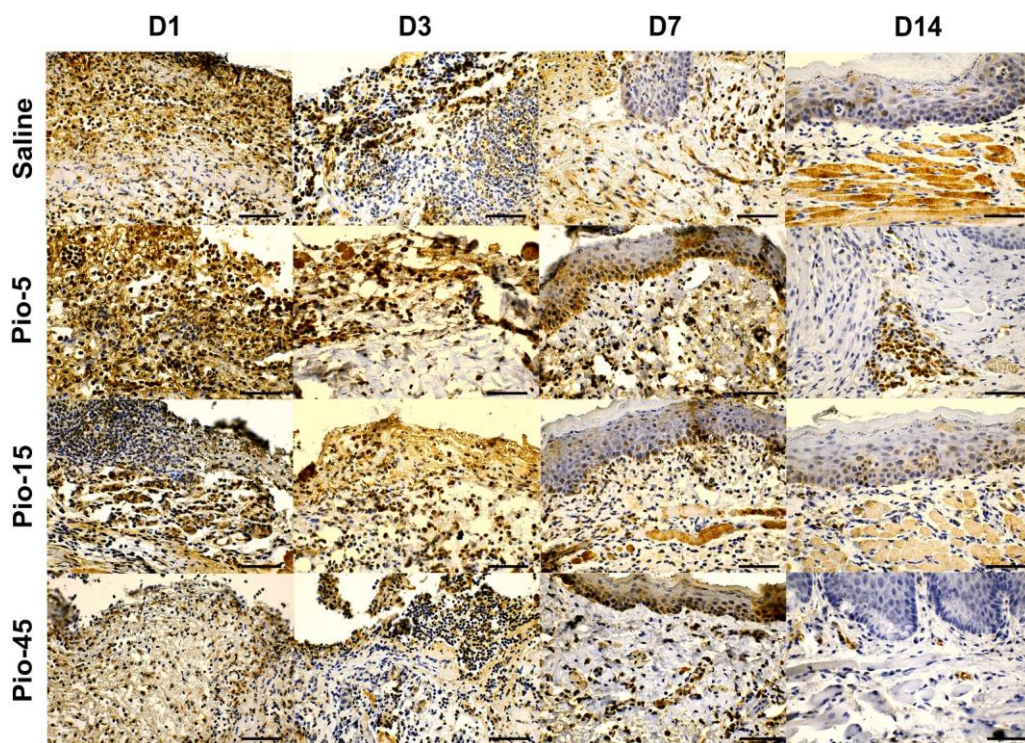
5.2 Tratamento com pioglitazona atenua a imunoexpressão para PPAR γ e PPAR δ/β no final do processo inflamatório de úlceras traumáticas em ratos

O número de células positivas para PPAR γ não mostrou diferença entre os grupos após um (p=0.756), três (p=0.898), sete (p=0.686) ou 14 (p=0.454) da confecção da úlcera. No entanto, enquanto os grupos salina (p=0.092), Pio-5 (p=0.280) e Pio-15 (p=0.738) não mostraram variação significativa desse parâmetro ao longo dos 14 dias de experimento, o grupo Pio-45 mostrou redução significativa da imunoexpressão para PPAR γ após o dia 14 da confecção da úlcera (p=0.018) (Tabela 1, Figura 6).

Já o número de células positivas para PPAR δ/β não mostrou diferença entre os grupos após um (p=0.747), três (p=0.579) e sete (p=0.890) da confecção da úlcera, com redução significativa no grupo Pio-45 em relação ao grupo salina (p=0.005) no dia 14. Da mesma forma

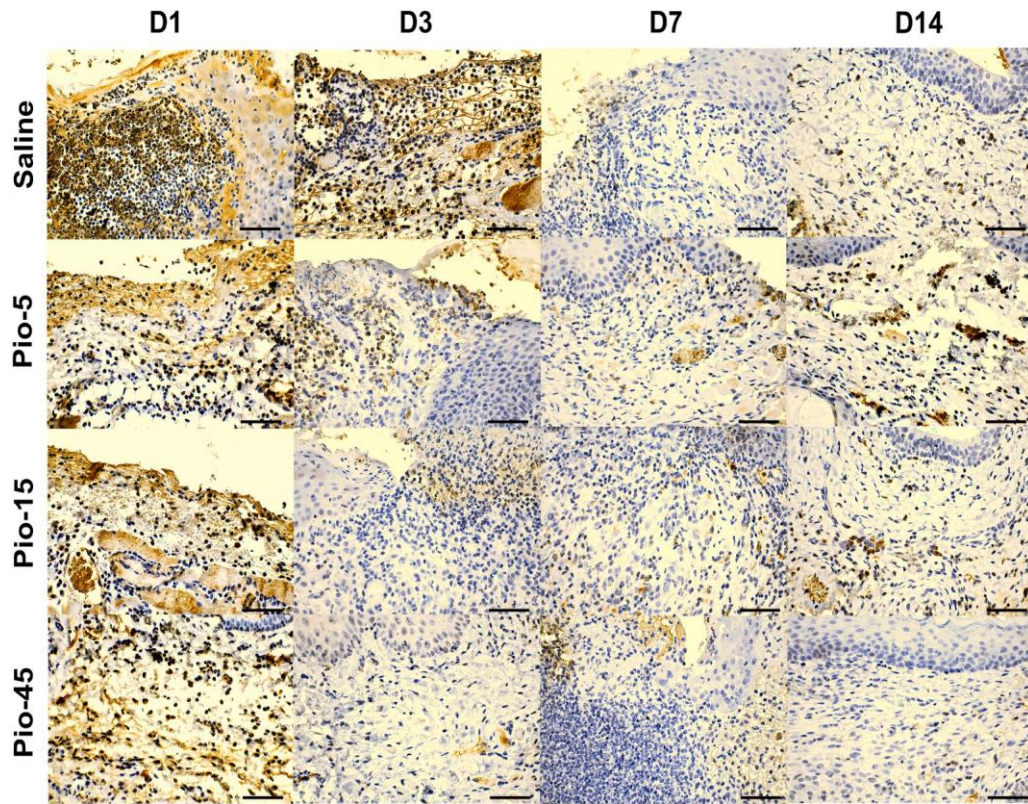
que a imunoposição para PPAR γ , os grupos salina ($p=0.475$), Pio-5 ($p=0.647$) e Pio-15 ($p=0.662$) não mostraram variação significativa do número de células positivas para PPAR δ/β ao longo dos 14 dias de experimento, o grupo Pio-45 mostrou redução significativa da imunoposição para PPAR δ/β após o dia 14 da confecção da úlcera ($p=0.048$) (Tabela 1, Figura 7).

Figura 2 - Perfil de imunomarcação de TNF- α em OTU de ratos tratados com diferentes doses de pioglitazona. Ampliação: 400 \times . Barra de escala = 500 μ m. D = Dia; Pio= Pioglitazona. Coloração H&DAB.



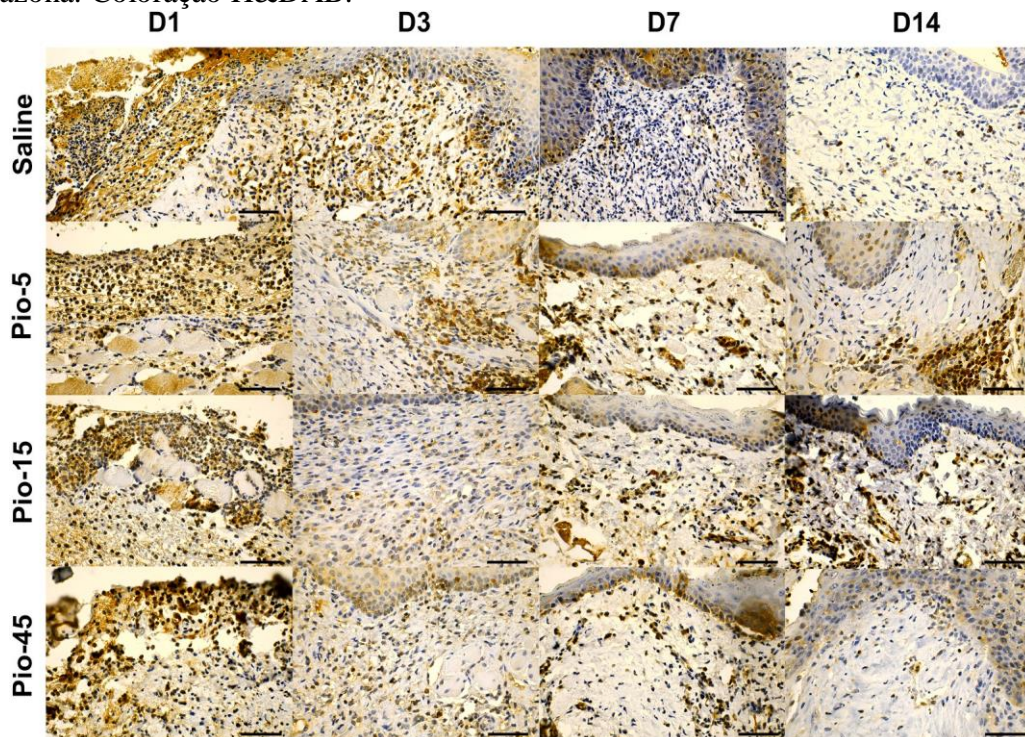
Fonte: Autor

Figura 3 - Perfil de imunomarcção de IL-6 em OTU de ratos tratados com diferentes doses de pioglitazona. Ampliação: 400 \times . Barra de escala = 500 μ m. D = Dia; Pio = Pioglitazona. Coloração H&DAB.



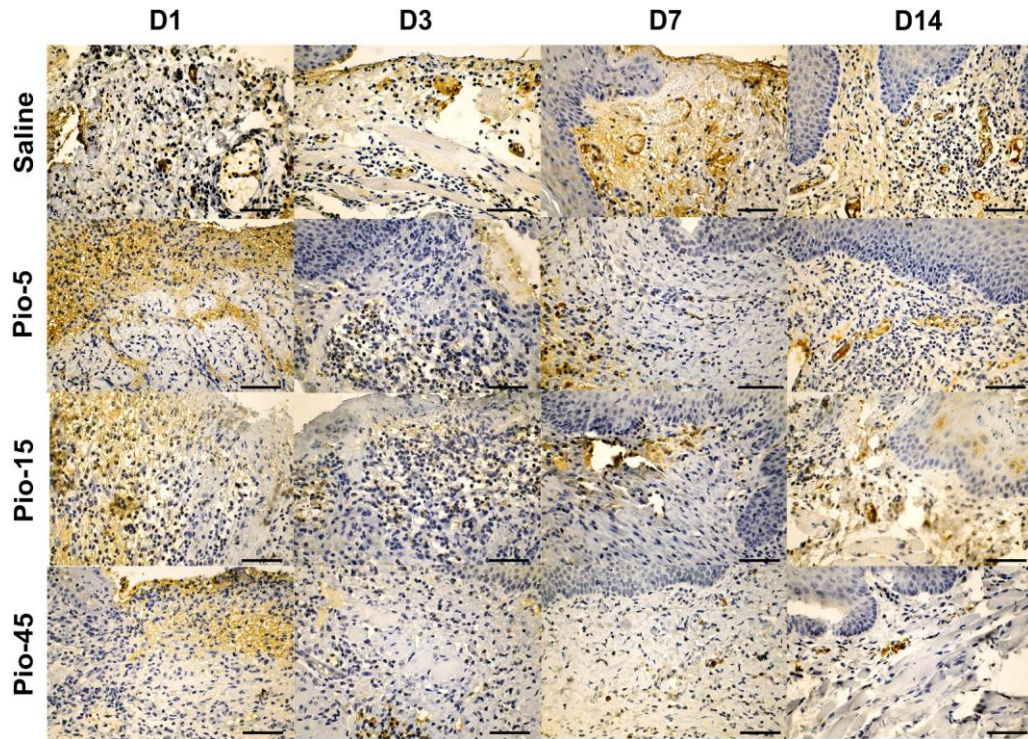
Fonte: Autor

Figura 4 - Perfil de imunomarcção de NFkB p65 em OTU de ratos tratados com diferentes doses de pioglitazona. Ampliação: 400 \times . Barra de escala = 500 μ m. D = Dia; Pio = Pioglitazona. Coloração H&DAB.



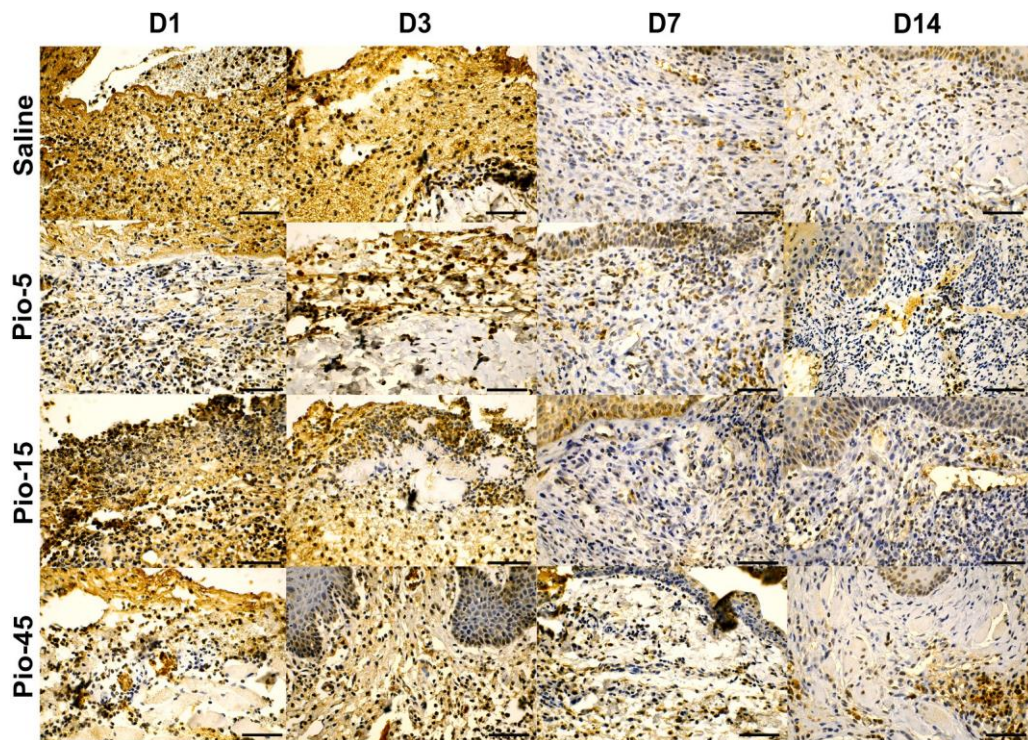
Fonte: Autor

Figura 5 - Perfil de imunomarcção de PPAR γ em OTU de ratos tratados com diferentes doses de pioglitazona. 400x. Barra = 500 μ m. D = Dia; Pio = Pioglitazona. Coloração H&DAB.



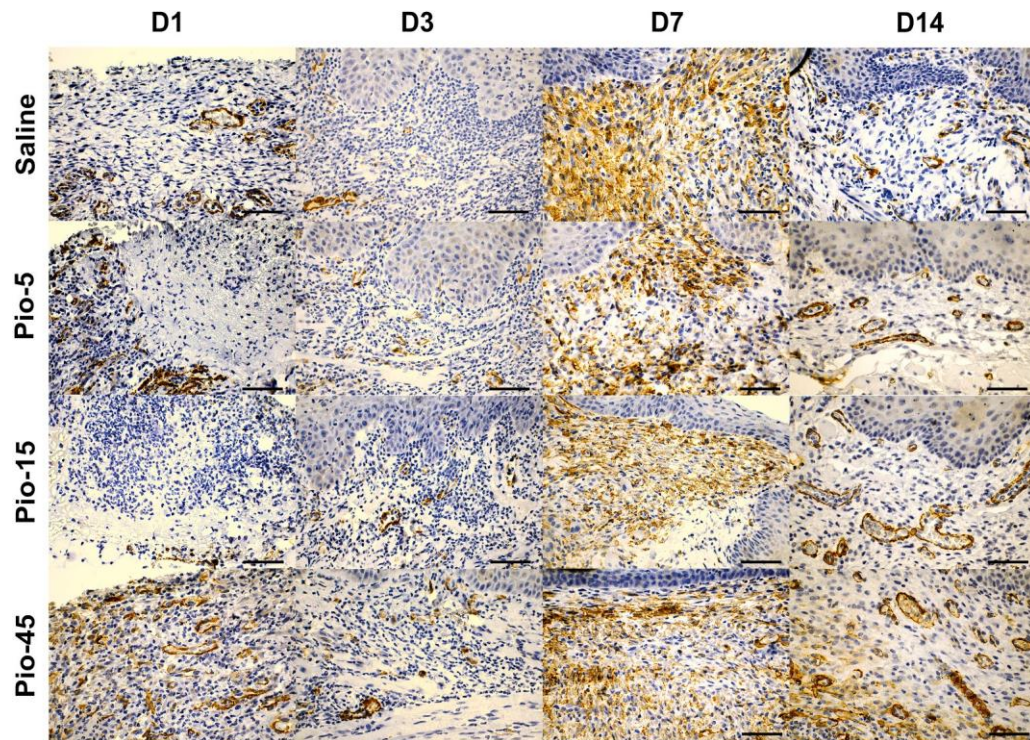
Fonte: Autor

Figura 6 - Perfil de imunomarcção de PPAR δ / β em OTU de ratos tratados com diferentes doses de pioglitazona. Ampliação: 400 \times . Barra de escala = 500 μ m. D = Dia; Pio = Pioglitazona. Coloração H&DAB.



Fonte: Autor

Figura 7 - Perfil de imunomarcção de α -SMA em OTU de ratos tratados com diferentes doses de pioglitazona. Ampliação: 400 \times . Barra de escala = 500 μ m. D = Dia; Pio = Pioglitazona. Coloração H&DAB.



Fonte: Autor

6 DISCUSSÃO

Fármacos agonistas do PPAR γ , como os da classe das TZD, inibem a inflamação e a disfunção endotelial (Ku *et al.*, 2017). Recentemente, evidências crescentes apontam para sua implicação na regulação da resposta imunitária, particularmente no controle da inflamação. Assim, eles podem atuar como potenciais alvos terapêuticos no tratamento de processos inflamatórios (Sokołowska; Kowalski; Pawliczak, 2005). Em nosso estudo, foi observada redução no número de células marcadas para IL-6 a partir do dia 3 do experimento, de células marcadas para TNF- α a partir do dia 7 em ratos tratados com pioglitazona e de células marcadas para NF κ B a partir do dia 3 do experimento em ratos tratados com pioglitazona, o que reforça o potencial anti-inflamatório do fármaco. Além disso, as células marcadas com α -Actina de Músculo Liso não apresentaram diferença estatística. Da mesma forma, as células marcadas com PPAR γ e PPAR δ/β apresentaram diferença estatística apenas no grupo tratado com pioglitazona 45 mg/kg durante 14 dias.

Indiretamente, por sua ação no tecido adiposo, os agonistas dos PPARs diminuem a lipólise e aumentam a diferenciação de adipócitos, reduzindo, assim, a liberação de substâncias que inibem a ação da insulina, como os ácidos graxos livres, o fator de necrose tumoral (TNF- α), IL-6 e resistina (Gross *et al.*, 2003). Com o bloqueio do acúmulo de ácidos graxos e glicose, há também redução da via inflamatória orquestrada pelo NF κ B em monócitos, o que reduz a produção de citocinas pró-inflamatórias. Dessa forma, a ativação do PPAR α e PPAR γ é antagônica à atividade do NF κ B, reduzindo a produção de citocinas por monócitos, podendo esse ser um alvo em processos inflamatórios (Antunes *et al.*, 2018).

Ligantes do receptor- γ ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR γ), como o 15d-PGJ2 e a troglitazona, induziram a expressão de SOCS3 e inibiram a ativação de JAK2/STAT3. Esse regime de tratamento também inibiu a indução de IL-6 e a expressão de α -actina do músculo liso (α -SMA). Assim, a expressão de SOCS3 está associada à redução da expressão de IL-6 e α -SMA, bem como à redução da formação de edema (YU; KIM; KIM, 2008).

O tratamento com fármacos agonistas de PPAR, como 15-d-PGJ2, ciglitazona e troglitazona, provoca ligação aos PPARs, principalmente os citoplasmáticos em linfócitos T ativados, em contraste com sua localização nuclear. Esses receptores atuam na diferenciação e atividade dos linfócitos T por meio da indução da apoptose dessas células. Além disso, a expressão de PPAR nessas células e a apoptose podem ser reguladas pelo fármaco utilizado e pela dose aplicada, de modo que, quanto maior a dose, maior a indução da apoptose e,

consequentemente, menor a expressão de PPAR (Harris; Phipps, 2001).

7 CONCLUSÕES

Em resumo, a pioglitazona não interferiu significativamente na cicatrização de úlceras orais em ratos, mas reduziu a inflamação aguda, modulou a via NFkB e atenuou a expressão de importantes citocinas pró-inflamatórias

REFERÊNCIAS

- AHMADIAN, M. *et al.* PPAR γ signaling and metabolism: the good, the bad and the future. **Nature Medicine**, v. 19, n. 5, p. 557-566, 2013. <https://doi.org/10.1038/nm.3159>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3870016/>. Acesso em: 4 out. 2024.
- ANTUNES, Barbara de Moura Mello. **Envolvimento do NF-kB e PPAR-gama na resposta inflamatória e metabólica em monócitos de pessoas com diferentes níveis de condicionamento físico na resposta ao exercício agudo de diferentes intensidades**. 2018. Dissertação (Mestrado em Reabilitação e Desempenho Funcional) – Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade Estadual Paulista, Presidente Prudente, 2018. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/entities/publication/5564098f-c49a-4aa2-8569-15850cee1a7a>. Acesso em: 16 out. 2024.
- BAHIA, Luciana *et al.* Efeitos da rosiglitazona sobre a função endotelial em indivíduos não-diabéticos com síndrome metabólica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 86, n. 5, p. 366-373, 2006. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2006000500007>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/Jp5kFKJsHYdDS6gkzqcqNQ4S/?lang=pt>. Acesso em: 4 out. 2024.
- BETZ, B. *et al.* Rosiglitazone Affects Nitric Oxide Synthases and Improves Renal Outcome in a Rat Model of Severe Ischemia/Reperfusion Injury. **PPAR Research**, v. 2012, p. 1-12, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/219319>. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/ppar/2012/219319/>. Acesso em: 19 out. 2024.
- BRITO, L. F. *et al.* Produtos naturais ativadores de PPAR e marcadores associados ao processo inflamatório na Síndrome Metabólica. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 15, n. 3, p. 449-466, 2013. <https://doi.org/10.1590/S1516-05722013000300017>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbpm/a/WxY4TfTBHrymbKfdrzndNKm/?lang=en>. Acesso em: 4 out. 2024.
- BRIZENO, C. A. *et al.* Delayed healing of oral mucosa in a diabetic rat model: Implication of TNF- α , IL-1 β and FGF-2. **Life Sciences**, v. 158, p. 1-9, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.04.033>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0024320516302533?via%3Dihub>. Acesso em: 4 out. 2024.
- CLAESSON-WELSH, Lena. Vascular permeability—the essentials. **Upsala Journal of Medical Sciences**, v. 120, n. 3, p. 135-143, 2015. <https://doi.org/10.3109/03009734.2015.1064501>. Disponível em: <https://ujms.net/index.php/ujms/article/view/5854>. Acesso em: 4 out. 2024.
- DECARA, Juan *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptors: experimental targeting for the treatment of inflammatory bowel diseases. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, p. 730, 2020. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00730>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2020.00730/full>. Acesso em: 4 out. 2024.
- FARNESI, Thaís Soares *et al.* **Avaliação do efeito imunomodulatório de agonistas de**

- PPAR- γ no recrutamento de eosinófilos.** 2011. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular e Estrutural) – Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2011. Disponível em: <https://locus.ufv.br/handle/123456789/22378>. Acesso em: 4 out. 2024.
- FREITAS, Milena Oliveira *et al.* Tumor necrosis factor alpha (TNF- α) blockage reduces acute inflammation and delayed wound healing in oral ulcer of rats. **Inflammopharmacology**, v. 30, n. 5, p. 1781-1798, 2022. <https://doi.org/10.1007/s10787-022-01046-3>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10787-022-01046-3>. Acesso em: 4 out. 2024.
- GHAVIMI, H. *et al.* Pioglitazone prevents morphine antinociceptive tolerance via ameliorating neuroinflammation in rat cerebral cortex. **Pharmacological Reports**, v. 67, n. 1, p. 78-84, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2014.10.006>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1016/j.pharep.2014.10.006>. Acesso em: 4 out. 2024.
- GROSS, Jorge Luiz *et al.* Tratamento medicamentoso oral da hiperglicemia no diabetes melito tipo 2. **Revista do HCPA**, Porto Alegre, v. 23, n. 1-2, p. 54-63, 2003. <https://doi.org/10.22491/2357-9730.111812>. Disponível em: <https://seer.ufrgs.br/index.php/hcpa/article/view/126202>. Acesso em: 4 out. 2024.
- HARRIS, Sarah G.; PHIPPS, Richard P. The nuclear receptor PPAR gamma is expressed by mouse T lymphocytes and PPAR gamma agonists induce apoptosis. **European Journal of Immunology**, v. 31, n. 4, p. 1098-1105, 2001. [https://doi.org/10.1002/1521-4141\(200104\)31:4<1098::AID-IMMU1098>3.0.CO;2-A](https://doi.org/10.1002/1521-4141(200104)31:4<1098::AID-IMMU1098>3.0.CO;2-A). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11298334/>. Acesso em: 4 out. 2024.
- KAMEL, R.; EL-BATANONY, R.; SALAMA, A. Pioglitazone-loaded three-dimensional composite polymeric scaffolds: A proof of concept study in wounded diabetic rats. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 570, p. 118667, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118667>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378517319307124?via%3Dihub>. Acesso em: 4 out. 2024.
- KU, Yun Hyi *et al.* Rosiglitazone increases endothelial cell migration and vascular permeability through Akt phosphorylation. **BMC Pharmacology and Toxicology**, v. 18, n. 1, p. 1-12, 2017. <https://doi.org/10.1186/s40360-017-0169-y>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s40360-017-0169-y>. Acesso em: 4 out. 2024.
- LEHMAN, J. S.; ROGERS, R. S. Úlceras orais acutas. **Clinics in Dermatology**, v. 34, n. 4, p. 470-474, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2016.02.019>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0738081X16300517?via%3Dihub>. Acesso em: 2 out. 2024.
- MESQUITA, Karine Cestero *et al.* Influence of abatacept treatment on oral wound healing: Experimental model on rats. **Life Sciences**, v. 246, p. 117243, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.117243>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0024320519311713?via%3Dihub>. Acesso em: 7 out. 2024.
- MIRZA, R. E. *et al.* Macrophage PPAR γ and impaired wound healing in type 2 diabetes. **The**

Journal of Pathology, v. 236, n. 4, p. 433-444, 2015. <https://doi.org/10.1002/path.4512>. Disponível em: <https://pathsocjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/path.4512>. Acesso em: 6 out. 2024.

MOEZI, L. *et al.* The increased gastroprotective effect of pioglitazone in cholestatic rats: role of nitric oxide and tumour necrosis factor alpha. **International Journal of Experimental Pathology**, v. 95, n. 1, p. 78-85, 2014. <https://doi.org/10.1111/iep.12082>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/iep.12082>. Acesso em: 9 out. 2024.

MOEZI, Leila *et al.* Enhanced anti-ulcer effect of pioglitazone on gastric ulcers in cirrhotic rats: the role of nitric oxide and IL-1 β . **Pharmacological Reports**, v. 65, n. 1, p. 134-143, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2012.09.005>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23563031/>. Acesso em: 4 out. 2024.

NANJAN, M. J. *et al.* Thiazolidinediones as antidiabetic agents: A critical review. **Bioorganic Chemistry**, v. 77, p. 548-567, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.02.009>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0045206817304595?via%3Dihub>. Acesso em: 7 out. 2024.

NOSBAUM, A. *et al.* Regulatory T cells facilitate the healing of skin wounds. **The Journal of Immunology**, v. 196, n. 5, p. 2010-2014, 2016. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1502139>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26826250/>. Acesso em: 4 out. 2024.

POULSEN, L.; SIERSBAEK, M.; MANDRUP, S. PPARs: fatty acid sensors controlling metabolism. **Seminars in Cell & Developmental Biology**, v. 23, n. 6, p. 631-639, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.semedb.2012.01.003>. Disponível em: <https://academic.oup.com/jimmunol/article-abstract/196/5/2010/7974274?redirectedFrom=fulltext>. Acesso em: 4 out. 2024.

SILVA, Paulo Goberlânio de Barros *et al.* Tumor necrosis factor alpha mediates orofacial discomfort in an occlusal dental interference model in rats: The role of trigeminal ganglion inflammation. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 49, n. 2, p. 169-176, 2020. <https://doi.org/10.1111/jop.12973>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31829463/>. Acesso em: 4 out. 2024.

SOKOŁOWSKA, M.; KOWALSKI, M. L.; PAWLICZAK, R. Receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów-gamma (PPAR-gamma) oraz ich rola w immunoregulacji i kontroli reakcji zapalnej. **Postępy Higieny i Medycyny Doswiadczałnej**, v. 59, p. 472-484, 2005. Disponível em: <https://phmd.pl/>. Acesso em: 4 out. 2024.

TAVARES, Vladimir; HIRATA, Mario Hiroyuki; HIRATA, Rosario D. Crespo. Receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama (PPAR gama): estudo molecular na homeostase da glicose, metabolismo de lipídeos e abordagem terapêutica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 51, n. 4, p. 526-533, 2007. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302007000400005>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/a/zGM5jbdYS5HsfKHVxNnxpgJ/?format=html&lang=pt>. Acesso em: 4 out. 2024.


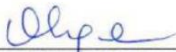
TORRES, Rafael C. *et al.* Activation of PPAR γ restores mast cell numbers and reactivity in

alloxan-diabetic rats by reducing the systemic glucocorticoid levels. **European Journal of Pharmacology**, v. 691, n. 1-3, p. 261-267, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.06.024>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014299912005225>. Acesso em: 4 out. 2024.

VARELA, Miguel Lourenco *et al.* Acute inflammation and metabolism. **Inflammation**, v. 41, n. 4, p. 1115-1127, 2018. <https://doi.org/10.1007/s10753-018-0739-1>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29404872/>. Acesso em: 4 out. 2024.

YU, Ji Hoon; KIM, Kyung Hwan; KIM, Hyeyoung. SOCS 3 and PPAR- γ ligands inhibit the expression of IL-6 and TGF- β 1 by regulating JAK2/STAT3 signaling in pancreas. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 40, n. 4, p. 677-688, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2007.10.007>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18035585/>. Acesso em: 4 out. 2024.

ANEXO A - CEUA

 <p>CEUA INSTITUTO PARA DESENVOLVIMENTO DA EDUCAÇÃO LTDA IPADE CENTRO UNIVERSITÁRIO CHRISTUS</p> <p>Unichristus Centro Universitário Christus</p>			
Of. No. 005/20			
Protocolo da CEUA: 005/20			
Pesquisador Responsável: Prof. PAULO GOBERLÂNIO DE BARROS SILVA			
Título do Projeto: INFLUÊNCIA DO TRATAMENTO COM PIOGLITAZONA NO PROCESSO DE CICATRIZAÇÃO DE ÚLCERAS ORAIS EM RATOS.			
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 abril de 2020.			
Descrição do animal utilizado:			
Espécie:	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 60%;">Wistar</td> <td style="width: 40%;">Número Amostral: 128</td> </tr> </table>	Wistar	Número Amostral: 128
Wistar	Número Amostral: 128		
Em decorrência do período pandêmico (COVID-19) relatórios parciais e finais devem ser apresentados ao CEUA/Instituto para Desenvolvimento da Educação LTDA - IPADE ao término do estudo, sendo o período máximo, acrescido de 1(um) ano, portanto em 29/04/2022.			
Fortaleza, 10 de junho de 2021.			
 <hr style="width: 30%; margin: 0 auto;"/> <p>Olga Vale Oliveira Machado Coordenadora CEUA/Instituto para Desenvolvimento da Educação LTDA - IPADE</p>			
<p><small>Campus Benfica Rua Princesa Isabel, 1920 60015-061 - Fortaleza-CE Fone: 85.3214.8770 3214.8771</small></p>	<p><small>Campus Dionísio Torres Rua Israel Bezerra, 630 60135-460 - Fortaleza-CE Fone: 85.3257.2020 Fax: 85.3277.1762</small></p>	<p><small>Campus D. Luis Av. Dom Luis, 911 60160-230 - Fortaleza-CE Fone: 85.3457.5300 Fax: 85.3457.5374</small></p>	<p><small>Campus Parque Ecológico Rua João Adolfo Gurgel, 133 60192-345 - Fortaleza-CE Fone: 85.3265.8100 Fax: 85.3265.8110</small></p>