

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 12/08/2024.



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Larissa Natiele Miotto

**Avaliação do efeito combinado da fotobiomodulação e da naringenina na
atividade de metaloproteinase da matriz por fibroblastos gengivais**

Araraquara

2022



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Larissa Natiele Miotto

Avaliação do efeito combinado da fotobiomodulação e da naringenina na atividade de metaloproteinase da matriz por fibroblastos gengivais

Tese apresentada à Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia, Araraquara para obtenção do título de Doutora em Reabilitação Oral, na Área de Prótese

Orientadora: Prof^a Dr^a Fernanda Gonçalves Basso

Araraquara

2022

M669a	<p>Miotto, Larissa Natiele</p> <p>Avaliação do efeito combinado da fotobiomodulação e da naringenina na atividade de metaloproteinase da matriz por fibroblastos gengivais / Larissa Natiele Miotto. -- Araraquara, 2022</p> <p>98 p. : il., tabs.</p> <p>Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia, Araraquara</p> <p>Orientadora: Fernanda Gonçalves Basso</p> <p>1. Técnicas de cultura de células. 2. Metaloproteinase da matriz. 3. Inibidores teciduais de metaloproteinases. 4. Terapia com luz de baixa intensidade. 5. Flavanonas. I. Título.</p>
-------	--

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de Odontologia, Araraquara. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

Larissa Natiele Miotto

Avaliação do efeito combinado da fotobiomodulação e da naringenina na atividade de metaloproteinase da matriz por fibroblastos gengivais

Comissão julgadora

Tese para obtenção do grau de doutora em reabilitação oral

Presidente e orientadora: Profa. Dra. Fernanda Gonçalves Basso

2ª Examinadora: Profa. Dra. Carla Raquel Fontana Mendonça

3ª Examinadora: Profa. Dra. Ana Paula Silveira Turrioni Hidalgo

4ª Examinador: Prof. Dr. Paulo Sérgio da Silva Santos

Araraquara, 12 de Agosto de 2022.

DADOS CURRICULARES

Larissa Natiele Miotto

NASCIMENTO: 03/10/1991 – Monte Alto – SP

FILIAÇÃO: Josilene Marcussi Miotto
Paulo Cesar Miotto

2010/2014 – Graduação em Odontologia – Área de Prótese – Faculdade de Odontologia de Araraquara, UNESP.

2015/2017 – Mestrado em Reabilitação Oral, Área de Prótese – Faculdade de Odontologia de Araraquara, UNESP.

2017/2018 – Especialização em Estomatologia, registrada no CFO – Faculdade de Odontologia de Araraquara, UNESP.

2021 – Habilitação em Laserterapia – Faculdade São Leopoldo Mandic.

2018/2022 – Doutorado em Reabilitação Oral, Área de Prótese – Faculdade de Odontologia de Araraquara, UNESP.

Dedico este trabalho a todos que me ajudaram nessa jornada.
Em especial a Deus, à minha família, ao meu namorado, aos meus amigos
e a todos que de alguma forma me apoiaram nos momentos difíceis.
O apoio e suporte de todos foram fundamentais.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

À **Deus**, por sempre guiar meus passos, me iluminando e me conduzindo para o melhor caminho. Agradeço por se fazer sempre presente em inúmeras situações, se mostrando das mais variáveis formas, permitindo que eu vivencie seu amor infinito, e fazendo com que minha fé aumente a cada dia. Sinto uma profunda gratidão por todo o aprendizado profissional e pessoal destes últimos anos. Não posso dizer que foi um caminho fácil, mas ele me levou a uma transformação muito grande e foi na minha fé que encontrei força para continuar lutando e transformando cada dificuldade em um aprendizado.

Aos meus pais, **Josilene** e **Paulo** por serem meu suporte em todos os momentos, proporcionando um apoio incondicional. Agradeço por sempre torcerem por mim, vibrando comigo as minhas vitórias e por estarem tão presente nas dificuldades. Sou muito grata pelo que fazem por mim e por sermos tão amigos e unidos. Esta conquista foi batalhada junto com vocês, e com certeza ela não é só minha, é nossa.

À minha irmã, **Lais** por ser uma grande amiga, confidente e companheira. Que permaneçamos sempre unidas em nosso caminho e saiba que estarei sempre disposta a te ajudar e apoiar.

Ao meu **namorado**, Breno, por todo companheirismo, amor, paciência, compreensão, carinho, apoio e por me inspirar a ser uma pessoa melhor, e por estar comigo em todos os momentos me fazendo muito feliz.

A toda minha **família**, por fazerem parte da minha vida e me apoiarem. Agradeço a todos, pois cada um tem uma participação especial nessa conquista.

À República **Colgatas**, que além de moradia durante minha estadia em Araraquara, foi um local de amizade e companheirismo, onde desfrutei momentos felizes e inesquecíveis.

E a todos os **amigos** que compartilharam de perto toda minha trajetória e que em diversos momentos deram suporte e apoio, me incentivaram e torceram por mim. Além de tornarem a caminhada muito mais divertida e valiosa. Agradeço a amizade e companheirismo que adquirimos e a torcida de cada um. Vocês são muito especiais e contem comigo sempre que precisarem.

AGRADECIMENTOS

Ao **Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)** pelo apoio e financiamento à esta pesquisa através da concessão da bolsa de doutorado (142574/2018-0-GD) e pelos auxílios concedidos à orientadora #302108/2019-0–PQ2 e 303599/2014-6 (PQ1A).

À minha orientadora **Profa. Dra. Fernanda Gonçalves Basso**, dedico um agradecimento especial por todos os ensinamentos, além de ser uma inspiração como pessoa. Obrigada por todo o apoio intelectual. E obrigada principalmente por ter confiado em mim e aceitado o desafio de ser minha orientadora mesmo eu não tendo experiência com cultura de células. Sempre admirei seu talento científico e sempre me inspirei na sua competência. E com certeza toda a vivência do doutorado valeu a pena e obrigada por ser a responsável por grande parte do meu amadurecimento profissional e pessoal.

Ao **Prof. Dr. Carlos Alberto de Souza Costa**, por além de ser um exemplo a se admirar na carreira acadêmica, ser um professor sempre disposto a apoiar os seus alunos. Obrigada pelo suporte para a execução do trabalho e pelas condições oferecidas para a realização desta pesquisa.

À **Lais Medeiros Cardoso**, pela grande parceria que sem a qual seria impossível a execução desse trabalho. Obrigada pela disponibilidade, paciência, experimentos, ensinamentos, e acima de tudo pela disposição em sempre me ajudar durante todos esses anos. O seu auxílio foi fundamental para a realização do meu doutorado.

À **Taisa Nogueira Pansani**, pela amizade e por todo o suporte intelectual para a execução desta pesquisa. Seu apoio foi fundamental em todo o processo.

A todos os **amigos da pós-graduação** e **aos amigos do Laboratório** de Patologia Experimental e Biomateriais (LPEB), que dividiram comigo momentos de grande aprendizado e por terem participado de meu crescimento pessoal e profissional. Obrigada pela amizade e apoio.

À **Profa. Dra. Daniela de Godoi Gonçalves**, responsável por supervisionar todo meu estágio docência durante o doutorado. Obrigada pela oportunidade de aprender ao lado de uma grande mestre como exercer a docência na sua excelência.

À **Faculdade** de Odontologia de Araraquara (UNESP), na pessoa de seu Diretor, Prof. Dr. Edson de Arruda Campos e da Vice-Diretora, Prof.^a Dr.^a Profa. Dra. Patrícia Petromilli Nordi Sasso Garcia pelas condições oferecidas para a realização desta pesquisa.

À **Coordenação do Programa** de Pós-Graduação em Reabilitação Oral da Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP, pelo suporte para a execução do trabalho.

Aos **Professores** do Programa de Reabilitação Oral da Faculdade de Odontologia de Araraquara - UNESP, pelos ensinamentos e experiências vividas. Serei eternamente grato a todos vocês.

A todos os **funcionários** da Faculdade de Odontologia de Araraquara, pelo carinho empregado na manutenção dessa instituição.

Aos **Professores membros da banca de qualificação e defesa**, pelas excelentes contribuições que engrandeceram este estudo.

À todos que de alguma forma contribuíram para a conquista dessa etapa, a minha gratidão! Muito obrigada!

*Entrega o teu caminho ao Senhor;
confia nele, e ele o fará.
Salmos 37:5**

Miotto LN. Avaliação do efeito combinado da fotobiomodulação e da naringenina na atividade de metaloproteinase da matriz por fibroblastos gengivais [tese de doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2022.

RESUMO

A mucosite oral (MO) é uma das principais complicações agudas da quimioterapia ou da radioterapia de cabeça e pescoço podendo ocasionar interrupções e atrasos no tratamento oncológico impactando a qualidade de vida e sobrevida destes pacientes. Seu tratamento ainda é controverso e baseado principalmente em terapias paliativas que apenas reduzem a sintomatologia dolorosa, baseado nisso, torna-se fundamental a avaliação de novas estratégias terapêuticas que atuem prevenindo ou tratando de forma efetiva as lesões. Levando em conta que estudos preliminares sugerem que a aplicação isolada da FBM e dos compostos de NA sobre fibroblastos gengivais resultaram em redução da expressão e síntese de metaloproteinase da matriz (MMP), é esperado que a combinação de ambas as propostas terapêuticas possa resultar em um efeito sinérgico, acelerando o processo de reparo da MO. Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi determinar a dose da FBM com LBI necessária para modular a síntese de MMP-2 (estudo 1) e avaliar o efeito combinado da aplicação da NA e da FBM na modulação da síntese e atividade de MMP-2, IL-6 e TIMP-1 por fibroblastos gengivais humanos (HGF), bem como sobre funções celulares relacionadas ao processo de reparo tecidual (estudo 2). Foram utilizadas culturas primárias de HGF que foram obtidas de uma doadora voluntária de acordo com o Comitê de Ética em Pesquisas em Humanos. O fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) foi utilizado como controle positivo, por induzir a síntese de MMPs em HGF. Para a irradiação com LBI utilizou-se o dispositivo LASERTable (InGaAsP; 780 nm; 0,025 W; estudo 1: 0,5, 2 e 4 J/cm²; estudo 2: 4 J/cm²). Para o estudo 1, a análise da viabilidade celular foi realizada por meio do ensaio colorimétrico de metiltetrazolium (MTT) e avaliação da síntese de MMP-2 foi realizada por meio do imunoenensaio ELISA. Para o estudo 2, utilizou-se a NA sintética, na concentração de 10 μ g/mL, baseado em estudos anteriores. O efeito da combinação da NA e da FBM na proliferação de HGF foi realizado por meio do ensaio PrestoBlue, na migração por meio do ensaio de cicatrização in vitro, na síntese de MMP-2, IL-6 e TIMP-1 por HGF por meio de imunoenensaio ELISA e na atividade gelatinolítica de HGF por meio de zimografia in situ. Os dados foram submetidos à análise de normalidade e homocedasticidade para seleção dos testes estatísticos adequados (ANOVA, Tukey). Os dados da atividade gelatinolítica foram avaliados qualitativamente e apresentados de forma descritiva. Todas as inferências estatísticas foram feitas considerando o nível de significância de 5%. Os experimentos foram realizados em duplicatas, com N=6. De acordo com os resultados obtidos do estudo 1, a terapia com FBM 4 J/cm² aumentou significativamente a viabilidade dos HFG na presença ou ausência de TNF- α em relação ao controle negativo ($p < 0,05$) e os grupos tratados com FBM 2 J/cm² e 4 J/cm² associada ou não ao TNF- α apresentaram diminuição significativa da síntese de MMP-2 em relação ao controle negativo ($p < 0,05$). Sendo assim, a densidade de 4 J/cm² foi selecionada para o estudo 2. E no estudo 2, a combinação de FBM+NA aumentou a proliferação e a migração dos HFG na presença ou ausência de TNF- α ($p < 0,05$) e promoveu síntese de MMP-2 similar ao controle negativo ($p > 0,05$). Para a síntese de IL-6, FBM+NA foram estatisticamente semelhantes ao controle negativo ($p > 0,05$) e para FBM+NA na presença de TNF- α apresentaram redução significativa da síntese de IL-6 em relação ao controle positivo (TNF- α) ($p > 0,05$). O tratamento de FBM+NA apresentou síntese de TIMP-1 estatisticamente semelhante ao controle negativo

($p > 0,05$). A FBM+NA na presença de TNF- α , promoveu menor intensidade de fluorescência, indicando modulação da atividade gelatinolítica induzida por essas terapias. Dessa forma, a FBM com 4 J/cm² associado a NA apresenta um potencial sinérgico in vitro resultando em aumento da proliferação e migração celular dos fibroblastos gengivais humanos e menores níveis de síntese de MMP-2 e IL-6, sem alterar a síntese de TIMP-1. E a associação dessas terapias na presença de TNF- α indicou a modulação da atividade gelatinolítica, favorecendo estas funções celulares que estão relacionadas a aceleração do reparo tecidual.

Palavras – chave: Técnicas de cultura de células. Metaloproteinase da matriz. Inibidores teciduais de metaloproteinases. Terapia com luz de baixa intensidade. Flavanonas.

Miotto LN. Evaluation of the combined effect of photobiomodulation and naringenin on matrix metalloproteinase activity by gingival fibroblasts [tese de doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2022.

ABSTRACT

Oral mucositis is one of the main acute complications of chemotherapy or radiotherapy of head and neck, causing interruptions and delays in the oncological treatment, impacting the quality of life and survival of these patients. Its treatment is still controversial and based mainly on palliative therapies that only reduce the pain symptomatology, based on this, it becomes fundamental to evaluate new therapeutic strategies to prevent or treat lesions effectively. Considering that preliminary studies suggest that the isolated application of PBM and NA compounds on gingival fibroblasts resulted in reduced expression and synthesis of MMPs, it is expected that the combination of both therapeutic proposals may result in a synergistic effect, accelerating the process of oral tissue repair. Thus, the objective of this work was to evaluate the dose of FBM with LLLT necessary to modulate a synthesis of MMP-2 (study 1) and to evaluate the combined effect of the application of NA and PBM in the modulation of MMP-2, IL-6 and TIMP-1 synthesis and activity by human gingival fibroblasts (HGF), as well as on cellular functions related to the tissue repair process (study 2). Primary cultures of HGF were obtained from a voluntary donor according to the Ethics Committee on Human Research. Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) was used as a positive control, by inducing the synthesis of MMPs in HGF. For LLLT irradiation, the LASERTable device was used (InGaAsP; 780 nm; 25 mW; study 1: 0.5, 2 and 4 J/cm²; study 2: 4 J/cm²). For study 1, cell viability analysis was performed using the methyltetrazolium (MTT) colorimetric assay and the evaluation of MMP-2 synthesis was performed using the ELISA immunoassay. For study 2, synthetic NA was used at a concentration of 10 μ g/mL, based on previous studies. The effect of the combination of NA and PBM on the proliferation of HGF was performed by PrestoBlue assay, in the migration through the in vitro healing assay, in the synthesis of MMP-2, IL-6 and TIMP-1 by HGF by ELISA immunoassay and in the activity gelatinolytic activity of HGF by in situ zymography. The data were submitted to analysis of normality and homoscedasticity to select the appropriate statistical tests (ANOVA, Tukey). The gelatinolytic activity data was evaluated qualitatively and presented in a descriptive way. All statistical inferences were made considering the significance level of 5%. The experiments were performed in duplicates, with N=6. According to the results obtained from study 1, therapy with PBM 4 J/cm² significantly increased the viability of HFG in the presence or absence of TNF- α in relation to the negative control ($p < 0.05$) and the groups treated with PBM 2 J/cm² and 4 J/cm² associated or not with TNF- α showed a significant decrease in MMP-2 synthesis compared to the negative control ($p < 0.05$). Therefore, a density of 4 J/cm² was selected for study 2. And in study 2, the combination of PBM+NA increased proliferation and migration of HFG in the presence or absence of TNF- α ($p < 0.05$) and promoted synthesis of MMP-2 similar to the negative control ($p > 0.05$). For IL-6 synthesis, PBM+NA were statistically similar to the negative control ($p > 0.05$) and for PBM+ NA in the presence of TNF- α , there was a significant reduction in IL-6 synthesis in relation to the positive control (TNF- α) ($p > 0.05$). The PBM+NA treatment showed TIMP-1 synthesis compared to the negative control ($p > 0.05$). PBM+NA in the presence of TNF- α , promoted lower fluorescence intensity, indicating modulation of gelatinolytic activity induced by these therapies. Thus, PBM with 4 J/cm² associated with NA has a synergistic potential in vitro resulting in increased proliferation and cell migration of human gingival fibroblasts and lower

levels of synthesis of MMP-2 and IL-6, without altering TIMP-1 synthesis. And the association of these therapies in the presence of TNF- α indicated the modulation of gelatinolytic activity, favoring these cellular functions that are related to the acceleration of tissue repair.

Keywords: Cell culture techniques. Matrix metalloproteinase. Tissue inhibitor of metalloproteinases. Low-level light therapy. Flavonones.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Imagens representativas de parte da obtenção de culturas primárias de HGF	50
Figura 2 - Esquema representativo do delineamento experimental do estudo 1.....	51
Figura 3 - Dispositivo LaserTABLE em vista lateral (a), superior (b) e frontal (c)	51
Figura 4 - Esquema representativo da análise da viabilidade celular realizada por meio do ensaio de MTT	53
Figura 5 - Esquema representativo do imunoenensaio ELISA	55
Figura 6 - Esquema representativo do delineamento experimental do estudo 2	56
Figura 7 - Esquema representativo da análise da proliferação celular realizada por meio do ensaio de PrestoBlue	57
Figura 8 - Esquema representativo da análise da migração celular realizada por meio do ensaio de cicatrização in vitro	58
Figura 9 - Mensuração da área da ferida	58
Figura 10 - Esquema representativo da análise atividade gelatinolítica realizada por meio da técnica de zimografia in situ	60
Figura 11 - Viabilidade dos HGF expostos ao TNF-alfa, associado ou não a FBM, em diferentes doses de energia	61
Figura 12 - Síntese de MMP-2 por HGF expostos ao TNF-alfa, associado ou não a FBM, em diferentes doses de energia	62

Figura 13 - Proliferação celular de HGF expostos ou não ao TNF- α , associado ou não a FBM (4 J/cm ²) e NA	63
Figura 14 - Análise quantitativa da migração celular de HGF expostos ou não ao TNF- α , associado ou não a FBM (4 J/cm ²) e NA	64
Figura 15 - Análise qualitativa da migração celular de HGF expostos ou não ao TNF- α , associado ou não a FBM (4 J/cm ²) e NA	65
Figura 16 - Síntese de MMP-2 por HGF expostos ou não ao TNF-alfa, associado ou não a FBM (4 J/cm ²) e NA	66
Figura 17 - Síntese de IL-6 por HGF expostos ou não ao TNF-alfa, associado ou não a FBM (4 J/cm ²) e NA	67
Figura 18 - Síntese de TIMP-1 por HGF expostos ou não ao TNF- α , associado ou não a FBM (4 J/cm ²) e NA	68
Figura 19 - Atividade gelatinolítica dos HGF em aumento de 10X	69
Figura 20 - Atividade gelatinolítica dos HGF em aumento de 20X	70

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Parâmetros da FBM estabelecidos para o estudo 1 **52**

Tabela 2. Definição dos grupos experimentais do estudo 1 **53**

Tabela 3. Definição dos grupos experimentais do estudo 2 **56**

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANS	Agência Nacional de Saúde
BSA	Albumina de soro bovino
ANOVA	Análise de variância
InGaAsP	Arseneto de índio gálio e fosfato
MASCC	Associação multinacional de cuidados de suporte em câncer
CaCl ₂	Cloreto de cálcio
HCl	Cloreto de hidrogênio
NaCl	Cloreto de sódio
CEP	Comitê de Ética em Pesquisas em Humanos
CFO	Conselho Federal de Odontologia
C-	Controle negativo
C+	Controle positivo
DE	Densidade de energia
CO ₂	Dióxido de carbono
ELISA	Ensaio de imunoabsorção enzimática
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
NF κ B	Fator nuclear Kappa B
HGF	Fibroblastos de Gengiva Humana
FBM	Fotobiomodulação
He-Ne	Hélio-Neônio
TIMP	Inibidor tecidual de metaloproteinase
INCA	Instituto Nacional de Câncer
IL	Interleucina
LBI	Laser de baixa intensidade
DMEM	Meio Eagle modificado por Dulbecco
MMP	Metaloproteinase da matriz
MTT	Metil-tiazolil-tetrazólio
MO	Mucosite oral
NA	Naringenina
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Proantocianidina
RN	Resolução normativa
SUS	Sistema Único de Saúde
ISOO	Sociedade Internacional de Oncologia Oral
SFB	Soro fetal bovino
TPP	Techno Plastic Products
TMO	Transplante de medula óssea
Tris-HCl	Tris (Hidroximetilaminometano)
TNM	Tumor linfonodo metástase
HPV	Vírus do papiloma humano

LISTA DE SÍMBOLOS

cm	centímetro
cm ²	centímetro quadrado
°C	grau Célsius
Gy	gray
h	hora
J	joule
J/cm ²	joule por centímetro quadrado
>	maior
<	menor
µg/mL	micrograma por mililitro
µL	microlitro
mg/mL	miligrama por mililitro
mL	mililitro
mM	milimolar
mW	miliwatt
min	minuto
nm	nanômetro
nM	nanomolar
N	normal
%	porcentagem
pH	potencial hidrogeniônico
rpm	rotações por minuto
s	segundo
W	watt
10 ⁵	10 elevado a 5ª potência = 100.000

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	22
2 PROPOSIÇÃO	25
2.1 Objetivos Específicos	25
2.1.1 Estudo 1	25
2.1.2 Estudo 2	25
3 REVISÃO DA LITERATURA	26
3.1 Câncer Bucal	26
3.2 Mucosite Oral.....	29
3.3 Fotobiomodulação	35
3.4 Bioflavonóides	43
4 MATERIAIS E MÉTODOS	49
4.1 Isolamento e Cultura de Fibroblastos Gengivais.....	49
4.2 Estudo 1	50
4.2.1 Delineamento experimental.....	50
4.2.2 Avaliação da viabilidade celular (MTT)	53
4.2.3 Avaliação da síntese de MMP-2	54
4.3 Estudo 2	55
4.3.1 Delineamento experimental.....	55
4.3.2 Avaliação da proliferação celular	57
4.3.3 Avaliação da migração celular.....	57
4.3.4 Avaliação da síntese de MMP-2, IL-6 e TIMP-1	59
4.3.5 Análise da atividade gelatinolítica (zimografia in situ).....	59
4.4 Análise dos Dados	60
5 RESULTADOS.....	61
5.1 Estudo 1	61
5.1.1 Avaliação da viabilidade celular (MTT)	61
5.1.2 Avaliação da síntese de MMP-2	62
5.2 Estudo 2	63

5.2.1 Análise da proliferação celular	63
5.2.2 Análise da migração celular.....	64
5.2.3 Análise da síntese de MMP-2	66
5.2.4 Análise da síntese de IL-6	67
5.2.5 Análise da síntese de TIMP-1	68
5.2.6 Análise da atividade gelatinolítica.....	69
6 DISCUSSÃO	71
7 CONCLUSÃO	77
REFERÊNCIAS	78
ANEXO A – CERTIFICADO DO COMITÊ DE ÉTICA	100

1 INTRODUÇÃO

A mucosite oral (MO) é uma das principais complicações agudas da radioterapia do câncer de cabeça e pescoço e da quimioterapia^{1,2}, acometendo praticamente a totalidade dos pacientes que são submetidos ao tratamento oncológico³. Clinicamente, a mucosite oral é caracterizada como uma lesão que pode variar desde uma mucosa normal, eritema até ulceração e necrose tecidual. Além disso, pode causar sintomatologia dolorosa, disfagia e inclusive evoluir para incapacidade de alimentação por via oral⁴. Levando em conta todo o comprometimento ocasionado pela mucosite podem ocorrer interrupções e atrasos no tratamento oncológico, afetando além da qualidade de vida a sobrevivência desses pacientes^{5,6}.

O desenvolvimento da mucosite está associado à presença de maiores concentrações de fatores pró-inflamatórios, como citocinas e espécies reativas de oxigênio, que, por sua vez, estão relacionados à ativação e amplificação de vias de sinalização envolvidas na resposta inflamatória e também na síntese e liberação de neurotransmissores, resultando em maior sintomatologia dolorosa⁷⁻¹³. Além disso, o desenvolvimento e a gravidade das lesões de mucosite oral também têm sido relacionados à atividade de metaloproteinases da matriz (MMPs)¹⁴⁻¹⁶, sendo frequentemente descritas as MMP-2, -3 e -9¹⁴⁻¹⁶. Estas enzimas são responsáveis pela degradação da matriz extracelular, principalmente do colágeno, e remodelação dos tecidos durante sua formação e manutenção da homeostasia tecidual, assim como durante o processo de reparo¹⁷. Um mecanismo importante para a regulação da atividade das MMPs é através da ligação a uma família de proteínas homólogas denominadas inibidores teciduais de metaloproteinases (TIMP-1 a TIMP-4)¹⁸. E durante o desenvolvimento da mucosite, o aumento de MMPs tem sido relacionado a uma maior atividade proteolítica do tecido conjuntivo da lâmina própria e também à desorganização do tecido epitelial, por meio da perda da expressão de moléculas de adesão¹⁵.

O tratamento da mucosite oral ainda é controverso e baseado em terapias paliativas, cujo objetivo principal é reduzir a sintomatologia dolorosa, utilizando bochechos com agentes analgésicos, antiinflamatórios, antibióticos tópicos ou sistêmicos e crioterapia⁶. A fotobiomodulação (FBM) com laser de baixa intensidade (LBI) tem sido incluída no manejo terapêutico da mucosite oral e também pode ser

utilizada como um tratamento preventivo eficaz quando associada aos cuidados orais padrões¹⁹⁻²². Além disso, a FBM pode reduzir tanto a ocorrência quanto a severidade das lesões⁶, reduzir a prescrição de analgésicos²³, melhorar a dermatite por radiação, o linfedema, reduzir a fibrose e ajudar na regeneração dos nervos²⁴. Estudos *in vitro* também demonstraram que a FBM promoveu estímulo da proliferação das células da mucosa oral bem como a modulação da expressão e síntese de mediadores inflamatórios^{25,26}. Estudos clínicos também sinalizam resultados promissores, como uma menor incidência de mucosite oral, redução de gastrostomias, tubos nasogástricos e opióides, melhor resposta ao tratamento, aumento na sobrevida livre de progressão de doença em relação ao grupo placebo e tendência para uma melhor sobrevida global²⁷.

Outras propostas para prevenção ou tratamento da mucosite oral incluem a utilização de alguns compostos naturais²⁸, que podem inclusive promover efeitos significativos, como menor incidência e gravidade das lesões, bem como redução da sintomatologia para os pacientes em tratamento radio/quimioterápico²⁸. E uma das opções naturais pode ser a utilização dos polifenóis²⁹ que modo geral, possuem ação antioxidante^{30,31} e um papel como modulador na sinalização celular³¹. A naringenina (NA) é um polifenól encontrado na alimentação humana principalmente em frutas cítricas³². Estudos demonstraram que a NA apresenta efeitos protetores sobre a saúde como efeito antioxidante^{33,34}, anti-hiperglicêmico³⁵, anticarcinogênico³⁶, antidepressivo³⁷ e anti-inflamatório³⁸. E a NA demonstrou ser efetiva na modulação da resposta inflamatória e na regulação da atividade de MMPs^{39,40}. Entretanto, devido à fonte natural, os polifenóis podem apresentar diferentes formulações, dependendo da fonte, condição de cultivo, clima e forma de extração⁴¹ e essas variações em sua composição podem dificultar a sua aplicação terapêutica. Desta forma, a seleção de um derivado similar bioativo sintético deste composto natural biofenólico pode oferecer resultados mais representativos⁴², embora mais estudos são necessários para avaliar se esses compostos sintéticos apresentam os mesmo efeitos que os compostos naturais.

Considerando que o tratamento da mucosite oral ainda é controverso e baseado em terapias paliativas torna-se fundamental a avaliação de novas estratégias terapêuticas que atuem prevenindo ou tratando de forma efetiva as lesões. Levando em conta que estudos preliminares sugerem que a aplicação isolada da FBM e dos compostos de NA sobre fibroblastos gengivais resultaram em redução da expressão

e síntese de MMPs, é esperado que a combinação de ambas as propostas terapêuticas possa resultar em um efeito sinérgico, acelerando o processo de reparo dos tecidos orais. Desta forma, a aplicação destes compostos sobre lesões de mucosite oral poderia reduzir a resposta inflamatória local, resultando em diminuição da sintomatologia dolorosa, bem como da síntese e atividade de metaloproteinases, reduzindo a degradação tecidual e acelerando o processo de reparo. Com isso o impacto será uma melhor qualidade de vida e maior sobrevivência desses pacientes, sem prejuízo para o tratamento oncológico.

7 CONCLUSÃO

A fotobiomodulação com laser de baixa intensidade (4 J/cm^2 , 780 nm, 0,025 W) associado a naringenina apresenta um potencial sinérgico in vitro resultando em aumento da proliferação e migração celular dos fibroblastos gengivais humanos e menores níveis de síntese de MMP-2 e IL-6, sem alterar a síntese de TIMP-1. E a associação dessas terapias na presença de TNF- α indicou a modulação da atividade gelatinolítica, favorecendo estas funções celulares que estão relacionadas a aceleração do reparo tecidual.

REFERÊNCIAS*

1. Kuo CC, Wang RH, Wang HH, Li CH. Meta-analysis of randomized controlled trials of the efficacy of propolis mouthwash in cancer therapy-induced oral mucositis. *Support Care Cancer*. 2018; 26(12): 4001-9.
2. Al Ibraheemi AA, Shamoun S. Incidence and risk factors of oral mucositis in patients with breast cancer who receiving chemotherapy in al-bashir hospital. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 2016; 10(4): 217-23.
3. Murphy BA. Clinical and economic consequences of mucositis induced by chemotherapy and/or radiation therapy. *J Support Oncol*. 2007; 5(9 Suppl 4): 13-21.
4. Parulekar W, Mackenzie R, Bjarnason G, Jordan RC. Scoring oral mucositis. *Oral Oncol*. 1998; 34(1):63-71.
5. Elting LS, Cooksley C, Chambers M, Cantor SB, Manzullo E, Rubenstein EB. The burdens of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. *Cancer*. 2003; 98(7): 1531-9.
6. Silva GB, Mendonça EF, Bariani C, Antunes HS, Silva MA. The prevention of induced oral mucositis with low-level laser therapy in bone marrow transplantation patients: a randomized clinical trial. *Photomed Laser Surg*. 2011; 29(1): 27-31.
7. Scully C, Epstein J, Sonis S. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy: part 1, pathogenesis and prophylaxis of mucositis. *Head Neck*. 2003; 25(12): 1057-70.
8. Wong PC, Dodd MJ, Miaskowski C, Paul SM, Bank KA, Shiba GH, et al. Mucositis pain induced by radiation therapy: prevalence, severity, and use of self-care behaviors. *J Pain Symptom Manage*. 2006; 32(1): 27-37.
9. Sonis ST. Pathobiology of oral mucositis: novel insights and opportunities. *J Support Oncol*. 2007; 5(9 Suppl 4): 3-11.
10. Logan RM, Stringer AM, Bowen JM, Yeoh AS, Gibson RJ, Sonis ST, et al. The role of pro-inflammatory cytokines in cancer treatment-induced alimentary tract mucositis: pathobiology, animal models and cytotoxic drugs. *Cancer Treat Rev*. 2007; 33(5): 448-60.
11. Meirovitz A, Kuten M, Billan S, Abdah-Bortnyak R, Sharon A, Peretz T, et al. Cytokines levels, severity of acute mucositis and the need of PEG tube installation during chemo-radiation for head and neck cancer--a prospective pilot study. *Radiat Oncol*. 2010; 5: 16.

* De acordo com o Guia de Trabalhos Acadêmicos da FOAr, adaptado das Normas Vancouver. Disponível no site da Biblioteca: <http://www.foar.unesp.br/Home/Biblioteca/guia-de-normalizacao-atualizado.pdf>

12. Basso FG, Turrioni AP, Soares DIG, Bagnato VS, Hebling J, de Souza Costa CA. Low-level laser therapy for osteonecrotic lesions: effects on osteoblasts treated with zoledronic acid. *Support Care Cancer*. 2014; 22(10): 2741-8.
13. Basso FG, Soares DG, Pansani TN, Cardoso LM, Scheffel DL, de Souza Costa CA, et al. Proliferation, migration, and expression of oral-mucosal-healing-related genes by oral fibroblasts receiving low-level laser therapy after inflammatory cytokines challenge. *Lasers Surg Med*. 2016; 48(10): 1006-14.
14. Al-Dasooqi N, Gibson RJ, Bowen JM, Logan RM, Stringer AM, Keefe DM. Matrix metalloproteinases are possible mediators for the development of alimentary tract mucositis in the dark agouti rat. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2010; 235(10): 1244-56.
15. Al-Dasooqi N. Matrix metalloproteinases and gut toxicity following cytotoxic cancer therapy. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2014; 8(2): 164-9.
16. Al-Azri AR, Gibson RJ, Bowen JM, Stringer AM, Keefe DM, Logan RM. Involvement of matrix metalloproteinases (MMP-3 and MMP-9) in the pathogenesis of irinotecan-induced oral mucositis. *J Oral Pathol Med*. 2015; 44(6): 459-67.
17. Malemud CJ. Matrix metalloproteinases (MMPs) in health and disease: an overview. *Front Biosci*. 2006; 11: 1696-701.
18. Brew K, Dinakarpanian D, Nagase H. Tissue inhibitors of metalloproteinases: evolution, structure and function. *Biochim Biophys Acta*. 2000; 1477(1-2): 267-83.
19. Schubert MM, Eduardo FP, Guthrie KA, Franquin JC, Bensadoun RJ, Migliorati CA, et al. A phase III randomized double-blind placebo-controlled clinical trial to determine the efficacy of low level laser therapy for the prevention of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation. *Support Care Cancer*. 2007; 15(10): 1145-54.
20. Bjordal JM, Bensadoun RJ, Tuner J, Frigo L, Gjerde K, Lopes-Martins RA. A systematic review with meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) in cancer therapy-induced oral mucositis. *Support Care Cancer*. 2011; 19(8): 1069-77.
21. Lino MD, Carvalho FB, Oliveira LR, Magalhães EB, Pinheiro AL, Ramalho LM. Laser phototherapy as a treatment for radiotherapy-induced oral mucositis. *Braz Dent J*. 2011; 22(2): 162-5.
22. Peng H, Chen BB, Chen L, Chen YP, Liu X, Tang LL, et al. A network meta-analysis in comparing prophylactic treatments of radiotherapy-induced oral mucositis for patients with head and neck cancers receiving radiotherapy. *Oral Oncol*. 2017; 75: 89-94.

23. Soares RG, Farias LC, da Silva Menezes AS, de Oliveira E Silva CS, Tabosa ATL, Chagas PVF, et al. Treatment of mucositis with combined 660- and 808-nm-wavelength low-level laser therapy reduced mucositis grade, pain, and use of analgesics: a parallel, single-blind, two-arm controlled study. *Lasers Med Sci.* 2018; 33(8): 1813-9.
24. Bensadoun RJ. Photobiomodulation or low-level laser therapy in the management of cancer therapy-induced mucositis, dermatitis and lymphedema. *Curr Opin Oncol.* 2018; 30(4): 226-32.
25. Basso FG, Soares DG, de Souza Costa CA, Hebling J. Low-level laser therapy in 3D cell culture model using gingival fibroblasts. *Lasers Med Sci.* 2016; 31(5): 973-8.
26. Basso FG, Pansani TN, Turrioni AP, Soares DG, de Souza Costa CA, Hebling J. Tumor Necrosis Factor- α and Interleukin (IL)-1 β , IL-6, and IL-8 impair in vitro migration and induce apoptosis of gingival fibroblasts and epithelial cells, delaying wound healing. *J Periodontol.* 2016; 87(8): 990-6.
27. Antunes HS, Herchenhorn D, Small IA, Araújo CMM, Viégas CMP, de Assis Ramos G, et al. Long-term survival of a randomized phase III trial of head and neck cancer patients receiving concurrent chemoradiation therapy with or without low-level laser therapy (LLLT) to prevent oral mucositis. *Oral Oncol.* 2017; 71: 11-5.
28. Yarom N, Ariyawardana A, Hovan A, Barasch A, Jarvis V, Jensen SB, et al. Systematic review of natural agents for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer.* 2013; 21(11): 3209-21.
29. Olaku OO, Ojukwu MO, Zia FZ, White JD. The role of grape seed extract in the treatment of chemo/radiotherapy induced toxicity: a systematic review of preclinical studies. *Nutr Cancer.* 2015; 67(5): 730-40.
30. Gharras HE. Polyphenols: food sources, properties and applications – a review. *Int J Food Sci Technol.* 2009; 44: 2512–8.
31. Pandareesh MD, Mythri RB, Srinivas Bharath MM. Bioavailability of dietary polyphenols: factors contributing to their clinical application in CNS diseases. *Neurochem Int.* 2015; 89: 198-208.
32. Dou W, Zhang J, Sun A, Zhang E, Ding L, Mukherjee S, et al. Protective effect of naringenin against experimental colitis via suppression of Toll-like receptor 4/NF- κ B signalling. *Br J Nutr.* 2013; 110(4): 599-608.
33. Wang J, Yang Z, Lin L, Zhao Z, Liu Z, Liu X. Protective effect of naringenin against lead-induced oxidative stress in rats. *Biol Trace Elem Res.* 2012; 146(3): 354-9.

34. Khan MB, Khan MM, Khan A, Ahmed ME, Ishrat T, Tabassum R, et al. Naringenin ameliorates Alzheimer's disease (AD)-type neurodegeneration with cognitive impairment (AD-TNDC1) caused by the intracerebroventricular-streptozotocin in rat model. *Neurochem Int.* 2012; 61(7): 1081-93.
35. Annadurai T, Muralidharan AR, Joseph T, Hsu MJ, Thomas PA, Geraldine P. Antihyperglycemic and antioxidant effects of a flavanone, naringenin, in streptozotocin-nicotinamide-induced experimental diabetic rats. *J Physiol Biochem.* 2012; 68(3): 307-18.
36. Arul D, Subramanian P. Naringenin (citrus flavonone) induces growth inhibition, cell cycle arrest and apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells. *Pathol Oncol Res.* 2013; 19(4): 763-70.
37. Yi LT, Liu BB, Li J, Luo L, Liu Q, Geng D, et al. BDNF signaling is necessary for the antidepressant-like effect of naringenin. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2014; 48: 135-41.
38. Alberca RW, Teixeira FME, Beserra DR, de Oliveira EA, Andrade MMS, Pietrobon AJ, et al. Perspective: the potential effects of naringenin in COVID-19. *Front Immunol.* 2020; 11: 570919.
39. Chang HL, Chang YM, Lai SC, Chen KM, Wang KC, Chiu TT, et al. Naringenin inhibits migration of lung cancer cells via the inhibition of matrix metalloproteinases-2 and -9. *Exp Ther Med.* 2017; 13(2): 739-44.
40. Fan R, Pan T, Zhu AL, Zhang MH. Anti-inflammatory and anti-arthritic properties of naringenin via attenuation of NF- κ B and activation of the heme oxygenase (HO)-1/related factor 2 pathway. *Pharmacol Rep.* 2017; 69(5): 1021-9.
41. Oroian M, Escriche I. Antioxidants: characterization, natural sources, extraction and analysis. *Food Res Int.* 2015; 74: 10-36.
42. Bankova V. Chemical diversity of propolis and the problem of standardization. *J Ethnopharmacol.* 2005; 100(1-2): 114-7.
43. Brasil. Instituto Nacional de Câncer (INCA). ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer [acesso em 2021 nov 25]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/livro-abc-6-edicao-2020.pdf>.
44. Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst.* 1981; 66(6): 1191-308.
45. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017; 67(1): 7-30.
46. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol.* 2009; 45(4-5): 309-16.

47. Brasil. Ministério da Saúde. Cadernos de atenção básica: saúde bucal. Brasília: O Ministério; 2006. (n. 17).
48. Bosetti C, Gallus S, Garavello W, La Vecchia C. Smoking cessation and the risk of oesophageal cancer: an overview of published studies. *Oral Oncol.* 2006; 42(10): 957-64.
49. Petti S, Scully C. Oral cancer: the association between nation-based alcohol-drinking profiles and oral cancer mortality. *Oral Oncol.* 2005; 41(8): 828-34.
50. Van der Waal I, de Bree R. Second primary tumours in oral cancer. *Oral Oncol.* 2010; 46(6): 426-8.
51. Cohen N, Fedewa S, Chen AY. Epidemiology and demographics of the head and neck cancer population. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2018; 30(4): 381-95.
52. Epstein JB, Gorsky M, Cabay RJ, Day T, Gonsalves W. Screening for and diagnosis of oral premalignant lesions and oropharyngeal squamous cell carcinoma: role of primary care physicians. *Can Fam Physician.* 2008; 54(6): 870-5.
53. Warnakulasuriya S. Living with oral cancer: epidemiology with particular reference to prevalence and life-style changes that influence survival. *Oral Oncol.* 2010; 46(6): 407-10.
54. Costa EG, Migliorati CA. Cancer bucal: avaliação do tempo decorrente entre a detecção da lesão e o início do tratamento. *Rev Bras Cancerol.* 2001; 47(3): 283-9.
55. Montero PH, Patel SG. Cancer of the oral cavity. *Surg Oncol Clin N Am.* 2015; 24(3): 491-508.
56. Silveira A, Marques A, Pavão M, Monteiro E, Pereira G, Gonçalves J, et al. Oral cancer: health promotion and visual screening—a study report. *J Cancer Ther.* 2013; 4(8): 1313-20.
57. Lau A, Li KY, Yang WF, Su YX. Induction chemotherapy for squamous cell carcinomas of the oral cavity: A cumulative meta-analysis. *Oral Oncol.* 2016; 61: 104-14.
58. Cohen EE, LaMonte SJ, Erb NL, Beckman KL, Sadeghi N, Hutcheson KA, et al. American Cancer Society Head and Neck Cancer Survivorship Care Guideline. *CA Cancer J Clin.* 2016; 66(3):203-39.
59. Neville BW, Day TA. Oral cancer and precancerous lesions. *CA Cancer J Clin.* 2002; 52(4): 195-215.

60. Cardoso MFA, Novikoff S, Tresso A, Segreto RA, Cervantes O. Prevenção e controle das sequelas bucais em pacientes irradiados por tumores de cabeça e pescoço. *Radiol Bras.* 2005; 38(2): 107-15.
61. Epstein JB, Thariat J, Bensadoun RJ, Barasch A, Murphy BA, Kolnick L, et al. Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship. *CA Cancer J Clin.* 2012; 62(6): 400-22.
62. Zeller JL. High suicide risk found for patients with head and neck cancer. *JAMA.* 2006; 296(14): 1716-7.
63. Misono S, Weiss NS, Fann JR, Redman M, Yueh B. Incidence of suicide in persons with cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26(29): 4731-8.
64. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(1): 7-33.
65. Burki TK. Cancer guidelines during the COVID-19 pandemic. *Lancet Oncol.* 2020; 21(5): 629-30.
66. Haagen J, Krohn H, Röllig S, Schmidt M, Wolfram K, Dörr W. Effect of selective inhibitors of inflammation on oral mucositis: preclinical studies. *Radiother Oncol.* 2009; 92(3): 472-6.
67. Mallick S, Benson R, Rath GK. Radiation induced oral mucositis: a review of current literature on prevention and management. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016; 273(9): 2285-93.
68. Vanhoecke B, De Ryck T, Stringer A, Van de Wiele T, Keefe D. Microbiota and their role in the pathogenesis of oral mucositis. *Oral Dis.* 2015; 21(1): 17-30.
69. Vasconcelos RM, Sanfilippo N, Paster BJ, Kerr AR, Li Y, Ramalho L, et al. Host-microbiome cross-talk in oral mucositis. *J Dent Res.* 2016; 95(7): 725-33.
70. Sonis ST. Treatment for oral mucositis-current options and an update of small molecules under development. *Curr Treat Options Oncol.* 2021; 22(3): 25.
71. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer.* 2004; 100(9 Suppl): 1995-2025.
72. Sonis ST. Oral mucositis. *Anticancer Drugs.* 2011; 22(7): 607-12.
73. Cui N, Hu M, Khalil RA. Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2017; 147: 1-73.
74. Franco C, Patricia HR, Timo S, Claudia B, Marcela H. Matrix metalloproteinases as regulators of periodontal inflammation. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(2): 440.

75. Al-Azri AR, Gibson RJ, Keefe DM, Logan RM. Matrix metalloproteinases: do they play a role in mucosal pathology of the oral cavity? *Oral Dis*. 2013; 19(4): 347-59.
76. Pender SL, MacDonald TT. Matrix metalloproteinases and the gut - new roles for old enzymes. *Curr Opin Pharmacol*. 2004; 4(6): 546-50.
77. Kandasamy AD, Chow AK, Ali MA, Schulz R. Matrix metalloproteinase-2 and myocardial oxidative stress injury: beyond the matrix. *Cardiovasc Res*. 2010; 85(3): 413-23.
78. Vanhoutte D, Heymans S. TIMPs and cardiac remodeling: 'Embracing the MMP-independent-side of the family'. *J Mol Cell Cardiol*. 2010; 48(3): 445-53.
79. Ejeil AL, Igondjo-Tchen S, Ghomrasseni S, Pellat B, Godeau G, Gogly B. Expression of matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) in healthy and diseased human gingiva. *J Periodontol*. 2003; 74(2): 188-95.
80. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res*. 2003; 92(8): 827-39.
81. Stamenkovic I. Extracellular matrix remodelling: the role of matrix metalloproteinases. *J Pathol*. 2003; 200(4): 448-64.
82. Sonis ST, Costa JW Jr, Evitts SM, Lindquist LE, Nicolson M. Effect of epidermal growth factor on ulcerative mucositis in hamsters that receive cancer chemotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1992; 74(6): 749-55.
83. Potting CM, Blijlevens NA, Donnelly JP, Feuth T, Van Achterberg T. A scoring system for the assessment of oral mucositis in daily nursing practice. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2006; 15(3): 228-34.
84. Yucel-Lindberg T, Båge T. Inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontitis. *Expert Rev Mol Med*. 2013; 15: e7.
85. Nazar Majeed Z, Philip K, Alabsi AM, Pushparajan S, Swaminathan D. Identification of gingival crevicular fluid sampling, analytical methods, and oral biomarkers for the diagnosis and monitoring of periodontal diseases: a systematic review. *Dis Markers*. 2016; 2016: 1804727.
86. Guo S, Dipietro LA. Factors affecting wound healing. *J Dent Res*. 2010; 89(3): 219-29.
87. Lima V, Brito GA, Cunha FQ, Rebouças CG, Falcão BA, Augusto RF, et al. Effects of the tumour necrosis factor-alpha inhibitors pentoxifylline and thalidomide in short-term experimental oral mucositis in hamsters. *Eur J Oral Sci*. 2005; 113(3): 210-7.

88. Riley P, Glenny AM, Worthington HV, Littlewood A, Fernandez Mauleffinch LM, Clarkson JE, et al. Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving treatment: cytokines and growth factors. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 11(11): CD011990.
89. Werner S, Krieg T, Smola H. Keratinocyte-fibroblast interactions in wound healing. *J Invest Dermatol.* 2007; 127(5): 998-1008.
90. Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, Brem H, Tomic-Canic M. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen.* 2008; 16(5): 585-601.
91. Glim JE, van Egmond M, Niessen FB, Everts V, Beelen RH. Detrimental dermal wound healing: what can we learn from the oral mucosa? *Wound Repair Regen.* 2013; 21(5): 648-60.
92. Häkkinen L, Uitto VJ, Larjava H. Cell biology of gingival wound healing. *Periodontol 2000.* 2000; 24: 127-52.
93. Li J, Chen J, Kirsner R. Pathophysiology of acute wound healing. *Clin Dermatol.* 2007; 25(1): 9-18.
94. Abramoff MM, Lopes NN, Lopes LA, Dib LL, Guilherme A, Caran EM, et al. Low-level laser therapy in the prevention and treatment of chemotherapy-induced oral mucositis in young patients. *Photomed Laser Surg.* 2008; 26(4): 393-400.
95. Elad S, Cheng KKF, Lalla RV, Yarom N, Hong C, Logan RM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer.* 2020; 126(19): 4423-31.
96. Elad S, Arany P, Bensadoun RJ, Epstein JB, Barasch A, Raber-Durlacher J. Photobiomodulation therapy in the management of oral mucositis: search for the optimal clinical treatment parameters. *Support Care Cancer.* 2018; 26(10): 3319-21.
97. Cardoso LM, Pansani TN, Hebling J, de Souza Costa CA, Basso FG. Chemotherapy drugs and inflammatory cytokines enhance matrix metalloproteinases expression by oral mucosa cells. *Arch Oral Biol.* 2021; 127: 105159.
98. Bensadoun RJ, Nair RG. Low-level laser therapy in the prevention and treatment of cancer therapy-induced mucositis: 2012 state of the art based on literature review and meta-analysis. *Curr Opin Oncol.* 2012; 24(4): 363-70.
99. Ciais G, Namer M, Schneider M, Demard F, Pourreau-Schneider N, Martin PM, et al. La laserthérapie dans la prévention et le traitement des mucites liées à la chimiothérapie anticancéreuse. *Bull Cancer.* 1992; 79(2): 183-91.

100. Barasch A, Peterson DE, Tanzer JM, D'Ambrosio JA, Nuki K, Schubert MM, et al. Helium-neon laser effects on conditioning-induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients. *Cancer*. 1995; 76(12): 2550-6.
101. Cowen D, Tardieu C, Schubert M, Peterson D, Resbeut M, Faucher C, et al. Low energy Helium-Neon laser in the prevention of oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplant: results of a double blind randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997; 38(4): 697-703.
102. Bensadoun RJ, Franquin JC, Ciais G, Darcourt V, Schubert MM, Viot M, et al. Low-energy He/Ne laser in the prevention of radiation-induced mucositis. A multicenter phase III randomized study in patients with head and neck cancer. *Support Care Cancer*. 1999; 7(4): 244-52.
103. Wong SF, Wilder-Smith P. Pilot study of laser effects on oral mucositis in patients receiving chemotherapy. *Cancer J*. 2002; 8(3): 247-54.
104. Sandoval RL, Koga DH, Buloto LS, Suzuki R, Dib LL. Management of chemo- and radiotherapy induced oral mucositis with low-energy laser: initial results of A.C. Camargo Hospital. *J Appl Oral Sci*. 2003; 11(4): 337-41.
105. Antunes HS, de Azevedo AM, da Silva Bouzas LF, Adão CA, Pinheiro CT, Mayhe R, et al. Low-power laser in the prevention of induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients: a randomized trial. *Blood*. 2007; 109(5): 2250-5.
106. Jaguar GC, Prado JD, Nishimoto IN, Pinheiro MC, de Castro DO Jr, da Cruz Perez DE, et al. Low-energy laser therapy for prevention of oral mucositis in hematopoietic stem cell transplantation. *Oral Dis*. 2007; 13(6): 538-43.
107. Arora H, Pai KM, Maiya A, Vidyasagar MS, Rajeev A. Efficacy of He-Ne Laser in the prevention and treatment of radiotherapy-induced oral mucositis in oral cancer patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008; 105(2): 180-6, 186.e1.
108. Genot-Klastersky MT, Klastersky J, Awada F, Awada A, Crombez P, Martinez MD, et al. The use of low-energy laser (LEL) for the prevention of chemotherapy- and/or radiotherapy-induced oral mucositis in cancer patients: results from two prospective studies. *Support Care Cancer*. 2008; 16(12): 1381-7.
109. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2014; 120(10): 1453-61.
110. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer*. 2004; 100(9 Suppl): 2026-46.

111. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, Sonis ST, Epstein JB, Raber-Durlacher JE, et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer*. 2007; 109(5):820-31.
112. Brasil. Conselho Federal de Odontologia (CFO). Resolução CFO-82, de 25 de setembro de 2008. [acesso em 2021 nov 25]. Disponível em: <https://sistemas.cfo.org.br/visualizar/atos/RESOLUÇÃO/SEC/2008/82>.
113. Eduardo FP, Bezinelli L, Luiz AC, Correa L, Vogel C, Eduardo CP. Severity of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation and an oral laser phototherapy protocol: a survey of 30 patients. *Photomed Laser Surg*. 2009; 27(1): 137-44.
114. Khouri VY, Stracieri AB, Rodrigues MC, Moraes DA, Pieroni F, Simões BP, et al. Use of therapeutic laser for prevention and treatment of oral mucositis. *Braz Dent J*. 2009; 20(3): 215-20.
115. Zanin T, Zanin F, Carvalhosa AA, Castro PH, Pacheco MT, Zanin IC, et al. Use of 660-nm diode laser in the prevention and treatment of human oral mucositis induced by radiotherapy and chemotherapy. *Photomed Laser Surg*. 2010; 28(2): 233-7.
116. Gautam AP, Fernandes DJ, Vidyasagar MS, Maiya AG, Vadhira BM. Low level laser therapy for concurrent chemoradiotherapy induced oral mucositis in head and neck cancer patients - a triple blinded randomized controlled trial. *Radiother Oncol*. 2012; 104(3): 349-54.
117. Kuhn A, Porto FA, Miraglia P, Brunetto AL. Low-level infrared laser therapy in chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized placebo-controlled trial in children. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009; 31(1): 33-7.
118. Antunes HS, Herchenhorn D, Small IA, Araújo CM, Viégas CM, Cabral E, et al. Phase III trial of low-level laser therapy to prevent oral mucositis in head and neck cancer patients treated with concurrent chemoradiation. *Radiother Oncol*. 2013; 109(2): 297-302.
119. Carvalho PA, Jaguar GC, Pellizzon AC, Prado JD, Lopes RN, Alves FA. Evaluation of low-level laser therapy in the prevention and treatment of radiation-induced mucositis: a double-blind randomized study in head and neck cancer patients. *Oral Oncol*. 2011; 47(12): 1176-81.
120. Migliorati C, Hewson I, Lalla RV, Antunes HS, Estilo CL, Hodgson B, et al. Systematic review of laser and other light therapy for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013; 21(1): 333-41.
121. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria N° 516, de 17 de junho de 2015. [acesso em 2021 nov 23]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2015/prt0516_17_06_2015.html.

122. Brasil. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Rol de procedimentos e eventos em saúde 2015 [recurso eletrônico]. Agência Nacional de Saúde Suplementar. – Rio de Janeiro: ANS, 2015 [acesso em 2021 nov 23]. Disponível em: https://www.in.gov.br/materia//asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/33295504/do1-2015-10-29-resolucao-normativa-rn-n-387-de-28-de-outubro-de-2015-33295485.
123. Brasil. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Rol de procedimentos e eventos em saúde 2021 [recurso eletrônico]. Agência Nacional de Saúde Suplementar. – Rio de Janeiro: ANS, 2021. [acesso em 2021 nov 23] Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-normativa-rn-n-465-de-24-de-fevereiro-de-2021-306209339>.
124. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Nº 526, de 24 de junho de 2020. [acesso em 2021 nov 23]. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-n-526-de-24-de-junho-de-2020-264666631>.
125. Simões A, Eduardo FP, Luiz AC, Campos L, Sá PH, Cristóforo M, et al. Laser phototherapy as topical prophylaxis against head and neck cancer radiotherapy-induced oral mucositis: comparison between low and high/low power lasers. *Lasers Surg Med*. 2009; 41(4): 264-70.
126. Moraes JJC, Queiroga AS, De Biase RCCG, Leite EP, Cabral Junior CR, Limeira Junior FA. The effect of low level laser therapy in different wavelengths in the treatment of oral mucositis— proposal for extra-oral implementation. *Laser Phys*. 2009; 19: 1–8.
127. Yarom N, Hovan A, Bossi P, Ariyawardana A, Jensen SB, Gobbo M, et al. Systematic review of natural and miscellaneous agents for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines-part 1: vitamins, minerals, and nutritional supplements. *Support Care Cancer*. 2019; 27(10): 3997-4010.
128. Yarom N, Hovan A, Bossi P, Ariyawardana A, Jensen SB, Gobbo M, et al. Systematic review of natural and miscellaneous agents, for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines - part 2: honey, herbal compounds, saliva stimulants, probiotics, and miscellaneous agents. *Support Care Cancer*. 2020; 28(5): 2457-72.
129. Zadik Y, Arany PR, Fregnani ER, Bossi P, Antunes HS, Bensadoun RJ, et al. Systematic review of photobiomodulation for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer*. 2019; 27(10): 3969-83.
130. de Pauli Paglioni M, Araújo ALD, Arboleda LPA, Palmier NR, Fonsêca JM, Gomes-Silva W, et al. Tumor safety and side effects of photobiomodulation therapy used for prevention and management of cancer treatment toxicities. A systematic review. *Oral Oncol*. 2019; 93: 21-8.

131. Sonis ST, Hashemi S, Epstein JB, Nair RG, Raber-Durlacher JE. Could the biological robustness of low level laser therapy (Photobiomodulation) impact its use in the management of mucositis in head and neck cancer patients. *Oral Oncol.* 2016; 54: 7-14.
132. Brandão TB, Morais-Faria K, Ribeiro ACP, Rivera C, Salvajoli JV, Lopes MA, et al. Locally advanced oral squamous cell carcinoma patients treated with photobiomodulation for prevention of oral mucositis: retrospective outcomes and safety analyses. *Support Care Cancer.* 2018; 26(7): 2417-23.
133. Hamblin MR. Mechanisms and mitochondrial redox signaling in photobiomodulation. *Photochem Photobiol.* 2018; 94(2): 199-212.
134. Karu TI. Mitochondrial signaling in mammalian cells activated by red and near-IR radiation. *Photochem Photobiol.* 2008; 84(5): 1091-9.
135. Sommer AP, Pinheiro AL, Mester AR, Franke RP, Whelan HT. Biostimulatory windows in low-intensity laser activation: lasers, scanners, and NASA's light-emitting diode array system. *J Clin Laser Med Surg.* 2001; 19(1): 29-33.
136. Hawkins DH, Abrahamse H. The role of laser fluence in cell viability, proliferation, and membrane integrity of wounded human skin fibroblasts following helium-neon laser irradiation. *Lasers Surg Med.* 2006; 38(1): 74-83.
137. Ankri R, Lubart R, Taitelbaum H. Estimation of the optimal wavelengths for laser-induced wound healing. *Lasers Surg Med.* 2010; 42(8): 760-4.
138. Houreld NN, Sekhejane PR, Abrahamse H. Irradiation at 830 nm stimulates nitric oxide production and inhibits pro-inflammatory cytokines in diabetic wounded fibroblast cells. *Lasers Surg Med.* 2010; 42(6): 494-502.
139. Wagner VP, Meurer L, Martins MA, Danilevicz CK, Magnusson AS, Marques MM, et al. Influence of different energy densities of laser phototherapy on oral wound healing. *J Biomed Opt.* 2013; 18(12): 128002.
140. Kuffler DP. Photobiomodulation in promoting wound healing: a review. *Regen Med.* 2016; 11(1): 107-22.
141. Damante CA, De Micheli G, Miyagi SP, Feist IS, Marques MM. Effect of laser phototherapy on the release of fibroblast growth factors by human gingival fibroblasts. *Lasers Med Sci.* 2009; 24(6): 885-91.
142. Gao X, Xing D. Molecular mechanisms of cell proliferation induced by low power laser irradiation. *J Biomed Sci.* 2009; 16(1): 4.
143. Marques MM, Pereira AN, Fujihara NA, Nogueira FN, Eduardo CP. Effect of low-power laser irradiation on protein synthesis and ultrastructure of human gingival fibroblasts. *Lasers Surg Med.* 2004; 34(3): 260-5.

144. Posten W, Wrone DA, Dover JS, Arndt KA, Silapunt S, Alam M. Low-level laser therapy for wound healing: mechanism and efficacy. *Dermatol Surg.* 2005; 31(3): 334-40.
145. Gavish L, Perez LS, Reissman P, Gertz SD. Irradiation with 780 nm diode laser attenuates inflammatory cytokines but upregulates nitric oxide in lipopolysaccharide-stimulated macrophages: implications for the prevention of aneurysm progression. *Lasers Surg Med.* 2008; 40(5): 371-8.
146. Kreisler M, Christoffers AB, Al-Haj H, Willershausen B, d'Hoedt B. Low level 809-nm diode laser-induced in vitro stimulation of the proliferation of human gingival fibroblasts. *Lasers Surg Med.* 2002; 30(5): 365-9.
147. Frigo L, Fávero GM, Lima HJ, Maria DA, Bjordal JM, Joensen J, et al. Low-level laser irradiation (InGaAlP-660 nm) increases fibroblast cell proliferation and reduces cell death in a dose-dependent manner. *Photomed Laser Surg.* 2010; 28 Suppl 1: S151-6.
148. AlGhamdi KM, Kumar A, Moussa NA. Low-level laser therapy: a useful technique for enhancing the proliferation of various cultured cells. *Lasers Med Sci.* 2012; 27(1): 237-49.
149. Aparecida Da Silva A, Leal-Junior EC, Alves AC, Rambo CS, Dos Santos SA, Vieira RP, et al. Wound-healing effects of low-level laser therapy in diabetic rats involve the modulation of MMP-2 and MMP-9 and the redistribution of collagen types I and III. *J Cosmet Laser Ther.* 2013; 15(4): 210-6.
150. Alves AC, Albertini R, dos Santos SA, Leal-Junior EC, Santana E, Serra AJ, et al. Effect of low-level laser therapy on metalloproteinase MMP-2 and MMP-9 production and percentage of collagen types I and III in a papain cartilage injury model. *Lasers Med Sci.* 2014; 29(3): 911-9.
151. Lemos GA, Rissi R, de Souza Pires IL, de Oliveira LP, de Aro AA, Pimentel ER, et al. Low-level laser therapy stimulates tissue repair and reduces the extracellular matrix degradation in rats with induced arthritis in the temporomandibular joint. *Lasers Med Sci.* 2016; 31(6): 1051-9.
152. de Medeiros ML, Araújo-Filho I, da Silva EM, de Sousa Queiroz WS, Soares CD, de Carvalho MG, et al. Effect of low-level laser therapy on angiogenesis and matrix metalloproteinase-2 immunoexpression in wound repair. *Lasers Med Sci.* 2017; 32(1): 35-43.
153. Basso FG, Pansani TN, Turrioni AP, Bagnato VS, Hebling J, de Souza Costa CA. In vitro wound healing improvement by low-level laser therapy application in cultured gingival fibroblasts. *Int J Dent.* 2012; 2012: 719452.
154. Basso FG, Pansani TN, Soares DG, Scheffel DL, Bagnato VS, de Souza Costa CA, et al. Biomodulation of inflammatory cytokines related to oral mucositis by low-level laser therapy. *Photochem Photobiol.* 2015; 91(4): 952-6.

155. Pansani TN, Basso FG, Turrioni AP, Soares DG, Hebling J, de Souza Costa CA. Effects of low-level laser therapy and epidermal growth factor on the activities of gingival fibroblasts obtained from young or elderly individuals. *Lasers Med Sci.* 2017; 32(1): 45-52.
156. Basso FG, Pansani TN, Cardoso LM, Citta M, Soares DG, Scheffel DS, et al. Epithelial cell-enhanced metabolism by low-level laser therapy and epidermal growth factor. *Lasers Med Sci.* 2018; 33(2): 445-9.
157. Basso FG, Pansani TN, Soares DG, Hebling J, de Souza Costa CA. LLLT effects on oral keratinocytes in an organotypic 3D model. *Photochem Photobiol.* 2018; 94(1): 190-4.
158. Pansani TN, Basso FG, Soares DG, Turrioni APDS, Hebling J, de Souza Costa CA. Photobiomodulation in the metabolism of lipopolysaccharides-exposed epithelial cells and gingival fibroblasts. *Photochem Photobiol.* 2018; 94(3): 598-603.
159. Cardoso LM, Pansani TN, Hebling J, de Souza Costa CA, Basso FG. Photobiomodulation of inflammatory-cytokine-related effects in a 3-D culture model with gingival fibroblasts. *Lasers Med Sci.* 2020; 35(5): 1205-12.
160. Rech CA, Pansani TN, Cardoso LM, Ribeiro IM, Silva-Sousa YTC, de Souza Costa CA, et al. Photobiomodulation using LLLT and LED of cells involved in osseointegration and peri-implant soft tissue healing. *Lasers Med Sci.* 2022; 37(1): 573-80.
161. El Mobadder M, Farhat F, El Mobadder W, Nammour S. Photobiomodulation therapy in the treatment of oral mucositis, dysphagia, oral dryness, taste alteration, and burning mouth sensation due to cancer therapy: a case series. *Int J Environ Res Public Health.* 2019; 16(22): 4505.
162. Zhang QY, Wang FX, Jia KK, Kong LD. Natural product interventions for chemotherapy and radiotherapy-induced side effects. *Front Pharmacol.* 2018; 9: 1253.
163. Sanders K, Moran Z, Shi Z, Paul R, Greenlee H. Natural products for cancer prevention: clinical update 2016. *Semin Oncol Nurs.* 2016; 32(3): 215-40.
164. Souza Almeida JC, Melazzo MM. Produtos naturais no tratamento da mucosite oral: revisão narrativa da literatura [Trabalho de Conclusão de Curso de Odontologia]. Uberaba: Uniube; 2021. Disponível em: <http://dspace.uniube.br:8080/jspui/handle/123456789/1490>.
165. Bagchi D, Bagchi M, Stohs Sj, Ray SD, Sen CK, Preuss HG. Cellular protection with proanthocyanidins derived from grape seeds. *Ann N Y Acad Sci.* 2002; 957: 260-70.

166. Bagchi D, Bagchi M, Stohs SJ, Das DK, Ray SD, Kuszynski CA, et al. Free radicals and grape seed proanthocyanidin extract: importance in human health and disease prevention. *Toxicology*. 2000; 148(2-3): 187-97.
167. Bagchi D, Sen CK, Ray SD, Das DK, Bagchi M, Preuss HG, et al. Molecular mechanisms of cardioprotection by a novel grape seed proanthocyanidin extract. *Mutat Res*. 2003; 523-524: 87-97.
168. Villas Boas SB, Sousa LS, Cardoso LM, Tavella-Silva NC, de Souza Costa CA, Basso FG. Grape seed extract down-modulates oxidative and inflammatory responses of oral mucosa cells. *J Int Acad Periodontol*. 2021; 23(3): 301–7.
169. Olaitan PB, Adeleke OE, Ola IO. Honey: a reservoir for microorganisms and an inhibitory agent for microbes. *Afr Health Sci*. 2007; 7(3): 159-65.
170. de la Iglesia R, Milagro FI, Campión J, Boqué N, Martínez JA. Healthy properties of proanthocyanidins. *Biofactors*. 2010; 36(3): 159-68.
171. Raza SS, Khan MM, Ahmad A, Ashafaq M, Islam F, Wagner AP, et al. Neuroprotective effect of naringenin is mediated through suppression of NF- κ B signaling pathway in experimental stroke. *Neuroscience*. 2013; 230: 157-71.
172. Tutunchi H, Naeini F, Ostadrahimi A, Hosseinzadeh-Attar MJ. Naringenin, a flavanone with antiviral and anti-inflammatory effects: a promising treatment strategy against COVID-19. *Phytother Res*. 2020; 34(12): 3137-47.
173. Clementi N, Scagnolari C, D'Amore A, Palombi F, Criscuolo E, Frasca F, et al. Naringenin is a powerful inhibitor of SARS-CoV-2 infection in vitro. *Pharmacol Res*. 2021; 163: 105255.
174. Grimm C, Tang R. Could an endo-lysosomal ion channel be the Achilles heel of SARS-CoV2? *Cell Calcium*. 2020; 88: 102212.
175. Ou X, Liu Y, Lei X, Li P, Mi D, Ren L, et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun*. 2020; 11(1): 1620.
176. Vassileva K, Marsh M, Patel S. Two-pore channels as master regulators of membrane trafficking and endocytic well-being. *Curr Opin Physiol*. 2020; 17: 163-8.
177. Jin L, Zeng W, Zhang F, Zhang C, Liang W. Naringenin ameliorates acute inflammation by regulating intracellular cytokine degradation. *J Immunol*. 2017; 199(10): 3466-77.
178. Zeng W, Jin L, Zhang F, Zhang C, Liang W. Naringenin as a potential immunomodulator in therapeutics. *Pharmacol Res*. 2018; 135: 122-6.

179. Kapoor R, Sirohi VK, Gupta K, Dwivedi A. Naringenin ameliorates progression of endometriosis by modulating Nrf2/Keap1/HO1 axis and inducing apoptosis in rats. *J Nutr Biochem*. 2019; 70: 215-26.
180. Singh P, Bansal S, Kuhad A, Kumar A, Chopra K. Naringenin ameliorates diabetic neuropathic pain by modulation of oxidative-nitrosative stress, cytokines and MMP-9 levels. *Food Funct*. 2020; 11(5): 4548-60.
181. Chen YY, Chang YM, Wang KY, Chen PN, Hseu YC, Chen KM, et al. Naringenin inhibited migration and invasion of glioblastoma cells through multiple mechanisms. *Environ Toxicol*. 2019; 34(3): 233-9.
182. Liao AC, Kuo CC, Huang YC, Yeh CW, Hseu YC, Liu JY, et al. Naringenin inhibits migration of bladder cancer cells through downregulation of AKT and MMP-2. *Mol Med Rep*. 2014; 10(3): 1531-6.
183. Xu Z, Huang B, Liu J, Wu X, Luo N, Wang X, et al. Combinatorial anti-proliferative effects of tamoxifen and naringenin: the role of four estrogen receptor subtypes. *Toxicology*. 2018; 410: 231-46.
184. Shi X, Luo X, Chen T, Guo W, Liang C, Tang S, et al. Naringenin inhibits migration, invasion, induces apoptosis in human lung cancer cells and arrests tumour progression in vitro. *J Cell Mol Med*. 2021; 25(5): 2563-71.
185. Hernández-Aquino E, Zarco N, Casas-Grajales S, Ramos-Tovar E, Flores-Beltrán RE, Arauz J, et al. Naringenin prevents experimental liver fibrosis by blocking TGF β -Smad3 and JNK-Smad3 pathways. *World J Gastroenterol*. 2017; 23(24): 4354-68.
186. Bai Y, Peng W, Yang C, Zou W, Liu M, Wu H, et al. Pharmacokinetics and metabolism of naringin and active metabolite naringenin in rats, dogs, humans, and the differences between species. *Front Pharmacol*. 2020; 11: 364.
187. Rebello CJ, Beyl RA, Lertora JLL, Greenway FL, Ravussin E, Ribnicky DM, et al. Safety and pharmacokinetics of naringenin: a randomized, controlled, single-ascending-dose clinical trial. *Diabetes Obes Metab*. 2020; 22(1): 91-8.
188. Salehi B, Fokou PVT, Sharifi-Rad M, Zucca P, Pezzani R, Martins N, et al. The therapeutic potential of naringenin: a review of clinical trials. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2019; 12(1): 11.
189. Freshney RI. *Culture of animal cells: a manual of basic technique*. 6th ed. New York: Wiley-Blackwell; 2010.
190. Lins EC, Oliveira CF, Guimarães OC, Costa CA, Kurachi C, Bagnato VS. A novel 785-nm laser diode-based system for standardization of cell culture irradiation. *Photomed Laser Surg*. 2013; 31(10): 466-73.

191. Basso FG, Pansani TN, de Oliveira CF, Turrioni AP, Soares DG, Hebling J, et al. Cytotoxic effects of zoledronic acid on human epithelial cells and gingival fibroblasts. *Braz Dent J.* 2013; 24(6): 551-8.
192. Cardoso LM, Pansani TN, de Souza Costa CA, Basso FG. Regulation of interleukin-6 and matrix metalloproteinases syntheses by bioflavonoids and photobiomodulation in human gingival fibroblasts. *Lasers Med Sci.* 2022; May 25. doi: 10.1007/s10103-022-03579-z. Epub ahead of print. PMID: 35612681.
193. Basso FG, Cardoso LM, Ribeiro IM, Rizzi E, Pansani TN, Hebling J, et al. Influence of bisphosphonates on oral implantology: sodium alendronate and zoledronic acid enhance the synthesis and activity of matrix metalloproteinases by gingival fibroblasts seeded on titanium. *Arch Oral Biol.* 2021; 127: 105134.
194. Sorsa T, Tjäderhane L, Salo T. Matrix metalloproteinases (MMPs) in oral diseases. *Oral Dis.* 2004; 10(6): 311-8.
195. Mengshol JA, Vincenti MP, Coon CI, Barchowsky A, Brinckerhoff CE. Interleukin-1 induction of collagenase 3 (matrix metalloproteinase 13) gene expression in chondrocytes requires p38, c-Jun N-terminal kinase, and nuclear factor kappaB: differential regulation of collagenase 1 and collagenase 3. *Arthritis Rheum.* 2000; 43(4): 801-11.
196. Tak PP, Firestein GS. NF-kappaB: a key role in inflammatory diseases. *J Clin Invest.* 2001; 107(1): 7-11.
197. Vincenti MP, Brinckerhoff CE. Transcriptional regulation of collagenase (MMP-1, MMP-13) genes in arthritis: integration of complex signaling pathways for the recruitment of gene-specific transcription factors. *Arthritis Res.* 2002; 4(3): 157-64.
198. Masson-Meyers DS, Andrade TAM, Caetano GF, Guimaraes FR, Leite MN, Leite SN, et al. Experimental models and methods for cutaneous wound healing assessment. *Int J Exp Pathol.* 2020; 101(1-2): 21-37.
199. de Souza Costa CA, Hebling J, Scheffel DL, Soares DG, Basso FG, Ribeiro AP. Methods to evaluate and strategies to improve the biocompatibility of dental materials and operative techniques. *Dent Mater.* 2014; 30(7): 769-84.
200. Jensen C, Teng Y. Is it time to start transitioning from 2D to 3D cell culture? *Front Mol Biosci.* 2020; 7: 33.
201. Moharamzadeh K, Colley H, Murdoch C, Hearnden V, Chai WL, Brook IM, et al. Tissue-engineered oral mucosa. *J Dent Res.* 2012; 91(7): 642-50.