Revista Eletrônica
Acervo Saúde
Electronic Journal Collection Health ISSN 2178-2091

Mucosite oral induzida em ratos *wistar* tratados com atorvastatina: determinação do potencial preventivo, número de leucócitos e processo de caquexia

Induced oral mucositis in atorvastatin-treated *wistar* Rats - determination of the preventive potential, leukocyte count and cachexia process

Mucositis oral inducida en ratas *wistar* tratadas con atorvastatina: determinación del potencial preventivo, recuento leucocitario y proceso caquexico

Wellington Dorigheto Andrade Vieira[1], Maria das Graças Afonso Miranda Chaves[1], Maria Inês da Cruz Campos[1].

RESUMO

Objetivo: Estudar a administração da atorvastatina sobre a mucosite oral (MO), avaliando dosagem, estado clínico dos animais, manutenção do número de leucócitos e caquexia em um modelo de MO quimioinduzida pelo quimioterápico 5-Fluorouracil (5-FU). **Métodos:** Foram utilizados 36 ratos *wista*r divididos em Grupo Controle (GC): 5-FU + Solução Salina 0,9%; Grupo I (GI): 5-FU + 1mg de atorvastatina; Grupo II (GII): 5-FU + 5mg de atorvastatina e Grupo III (GIII): 5-FU + 10mg de atorvastatina. **Resultados:** Através das análises histológicas, o GC apresentou perda de epitélio de revestimento; GI manteve a integridade do epitélio de revestimento, porém mais fino; GII apresentou o epitélio de revestimento preservado e Grupo III manteve epitélio de revestimento espesso. Contagem global de leucócitos: GC foi considerada alta; GI com contagem baixa; GII apresentou queda e GIII manteve o leucograma dentro dos valores de normalidade. Após a indução da MO, verificou-se intensa caquexia e perda de peso no GC; GI caquexia menor; Grupos II e III houve caquexia perda de peso, mas melhora mais rápida, com tendência a ganho ponderal. **Conclusão:** O potencial preventivo da atorvastatina em ratos *wistar* foi definida a dose de 10mg/kg/dia como preventiva e mais segura.

Palavras-chave: Mucosite oral, Atorvastatina, Leucopenia, Caquexia, Agente anticancer.

ABSTRACT

Objective: To study the administration of atorvastatin on oral mucositis (OM), evaluating dosage, clinical status of the animals, maintenance of the leukocyte number and cachexia in a model of MO chemoinduced by the chemotherapy drug 5-Fluorouracil (5-FU). **Methods:** Thirty six *wistar* rats were divided into Control Group (CG): 5-FU + 0.9% Saline Solution; Group I (GI): 5-FU + 1mg of atorvastatin; Group II (GII): 5-FU + 5mg of atorvastatin and Group III (GIII): 5-FU + 10mg of atorvastatin. **Results:** Through histological analyzes, CG showed loss of lining epithelium; GI maintained the integrity of the lining epithelium, but thinner; GII presented the preserved lining epithelium and Group III maintained the thick lining epithelium. Global leukocyte count: CG was considered high; GI showed low counts; GII showed a decrease, and GIII maintained a leukogram within normal values. After induction of MO, intense cachexia and weight loss were observed in the CG; GI cachexia was less pronounced; and cachexia and weight loss were observed in Groups II and III, but this

[1] Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora – MG.

SUBMETIDO EM: 9/2025 | **ACEITO EM: 10/2025** | **PUBLICADO EM: 11/2025**

improved more rapidly, with a tendency toward weight gain. **Conclusión:** The preventive potential of atorvastatin in *wistar* rats was defined as a preventive and safer dose of 10 mg/kg/day.

Keywords: Oral mucositis, Atorvastatin, Leukopenia, Cachexia, Anticancer agent.

RESUMEN

Objetivo: Estudiar la administración de atorvastatina en la mucositis oral (MO), evaluando la dosis, el estado clínico de los animales, el mantenimiento del número leucocitario y la caquexia en un modelo de MO quimioinducida por el fármaco quimioterapéutico 5-fluorouracilo (5-FU). **Métodos:** Se utilizaron treinta y seis ratas *wistar* y se dividieron en Grupo Control (GC): 5-FU + Solución Salina al 0,9%; Grupo I (GI): 5-FU + 1 mg de atorvastatina; Grupo II (GII): 5-FU + 5 mg de atorvastatina y Grupo III (GIII): 5-FU + 10 mg de atorvastatina. **Resultados:** A través de análisis histológicos, GC mostró pérdida del epitelio de revestimiento; GI mantiene la integridad del epitelio de revestimiento, pero más delgado; GII presenta o preserva el epitelio de revestimiento y el Grupo III mantiene o engrosa el epitelio de revestimiento. Recuento leucocitario global: El GC se consideró alto; el GI, bajo; el GII estaba presente y el GIII mantuvo el leucograma dentro de dos valores normales. Tras la inducción de la MO, se observó caquexia intensa y pérdida de peso no relacionada con el GC; la caquexia GI fue leve; en los Grupos II y III, la caquexia provocó pérdida de peso, pero más rápida, con tendencia al aumento de peso. **Conclusion:** Recientemente se ha definido el potencial preventivo de la atorvastatina, con una dosis de 10 mg/kg/día como una opción preventiva y más segura.

Palabras clave: Mucositis oral, Atorvastatina, Leucopenia, Caquexia, Agente anticancerígeno.

INTRODUÇÃO

A Mucosite Oral (MO) foi descrita em 1980 como lesões ulcerativas que acometem a cavidade bucal de pacientes sob tratamento antineoplásico. Dentre os principais efeitos colaterais deste tratamento destaca-se a MO que impacta negativamente na qualidade de vida dos pacientes causando, principalmente, dor exacerbada, ardência, sangramento espontâneo, disfagia, odinofagia e disartria. Pode manifestar-se em até 80% dos pacientes sob tratamento quimioterápico e em quase 100% dos pacientes submetidos à radioterapia da região de cabeça e pescoço e aqueles que são submetidos ao tratamento concomitante de quimioterapia e radioterapia ao mesmo tempo (DODD MJ, et al., 2000; SONIS ST, 2004; CAMPOS MIC, et al., 2014; SHIMAMURA Y, et al., 2018; LEGOUTÉ F, et al., 2019).

Além disso, essas lesões ulcerativas podem servir de entrada para infecções secundárias causadas por vírus, bactérias e fungos (SONIS ST, et al.,1998; BARBER C, et al.,2007; SONIS ST, 2010; DORR W, et al.,2012; STEINMANN D, et al., 2012; HITOMI S, et al.,2017; WHITTAKER et al., 2017).

Macroscopicamente, os primeiros sinais clínicos da MO são áreas eritematosas em uma ou em várias áreas da cavidade oral (bochechas, lábios, assoalho da boca, palato duro, palato mole e dorso da língua). Progressivamente leva à formação de lesões ulcerativas, xerostomia, dor, sangramento espontâneo e emagrecimento. Nestes casos, os pacientes passam a se alimentar por sondas nasogástricas podendo haver a necessidade de interrupção parcial ou total do tratamento até a remissão das lesões. Inúmeros fatores podem exacerbar a formação das lesões como tabagismo, uso de álcool durante o tratamento antineoplásico, próteses mal adaptadas e má higiene oral (KOWANKO I, et al.,1998; SONIS ST, 2004; CINAUSERO M, et al.,2017; OSENG K, JOHNS NP, 2017; KANAGALINGAM J, et al., 2018; WALLADBEGI J, et al.,2018; SONIS ST, VILLA A, 2018; KIRK J, et al., 2018; LEGOUTÉ F, et al., 2019).

Dentre os fármacos antineoplásicos utilizados, o mais utilizado é o 5-Fluorouracil (5-FU), devido à sua aplicação clínica, efetividade e seu baixo custo financeiro. Existem, ainda, outras opções tais como bleomicina, citosina, arabinisida, acitimicina D, daunorubicina, daunomicina e metotrexato (CAMPOS MIC, et al.,2014; SOFIS MF, 2017). O desenvolvimento do ciclo que leva à MO pode ser considerado o mesmo tanto em animais quanto em humanos que recebem tratamento antineoplásico (AHMED AA, et al.,2017).

Existem diversas abordagens terapêuticas para prevenção e tratamento da MO, como fotobiomodulação com emissão de luz vermelha ou infravermelha, bochechos à base de morfina, ingestão de glutamina, crioterapia oral e aplicação tópica de lidocaína, sendo estes fármacos apenas paliativos para a dor. O que se sabe é que não há um protocolo pré-estabelecido para o tratamento da MO, apesar de inúmeras pesquisas em animais (CINAUSERO M, et al., 2017).

Diferentes fármacos e abordagens terapêuticas têm sido utilizados como forma de aliviar a sintomatologia dolorosa da MO, incluindo intensificar cuidados com a higiene bucal, uso de agentes antimicrobianos, de agentes antinflamatórios, citocinas, fatores de crescimento, pomadas de uso tópico com ação imunossupressora e laserterapia no local das lesões como forma de acelerar o processo de cicatrização. Podem ser utilizados, ainda, imunomoduladores com o objetivo de controlar o desenvolvimento de efeitos colaterais durante o tratamento (MEDEIROS CA, et al.,2011; CAMPOS MIC, et al.,2014; CAMPOS MIC, et al.,2015; CAMPOS MIC, et al.,2021).

A atorvastatina é classificada como uma estatina, classe de medicamento utilizada como agentes redutores do colesterol “ruim” ou LDL (baixa densidade de lipoproteína) e triglicerídeos no sangue; age também aumentando os níveis de colesterol “bom” ou HDL (lipoproteína de alta densidade), devido à sua inibição da hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductase (HMG-CoA), enzima limitante da taxa de síntese de colesterol. Pesquisas realizadas anteriormente, destacaram, ainda, que as estatinas possuem efeitos pró-inflamatórios em células mononucleares do sangue ativadas por mitógeno em monócitos (MEDEIROS CA, et al.,2011; CAMPOS MIC, et al.,2014; CAMPOS MIC, et al.,2021).

A atorvastatina também é utilizada para tratar o colesterol alto e diminuir o risco de acidente vascular cerebral, ataque cardíaco ou outras complicações cardíacas em pacientes com diabetes tipo 2 (ANDALIB S, et al.,2018).

Vale ressaltar que a atorvastatina diminui a produção de citocinas pró- inflamatórias como TNF-α (FERRO D, et al.,2000; SOLHEIM S., et al.,2001; AZEVEDO IM, et al.,2010; MEDEIROS CA, et al.,2011; CAMPOS MIC, et al.,2014; CAMPOS MIC, et al.,2021).

Logo, o presente trabalho tem por objetivo estudar o efeito da administração da atorvastatina em diferentes dosagens sobre a MO, avaliando a dosagem de segurança, estado clínico dos animais, manutenção do número de leucócitos e seu processo de caquexia.

MÉTODOS

Aspectos éticos

O projeto experimental foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Pró-Reitoria de Pesquisa da Universidade Federal de Juiz de Fora - UFJF, de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal, adotados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA), em 04 de julho de 2023, sob o número 005/2023.

Animais de experimentação

Foram utilizados nesta pesquisa 36 ratos w*istar* (*Rattus norvegicus*) (N = 36), machos, com seis a oito semanas de vida e peso corporal entre 180 e 250g. Os mesmos foram obtidos e alojados no Biotério do Centro de Biologia da Reprodução (CBR) da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) e divididos em 4 grupos:

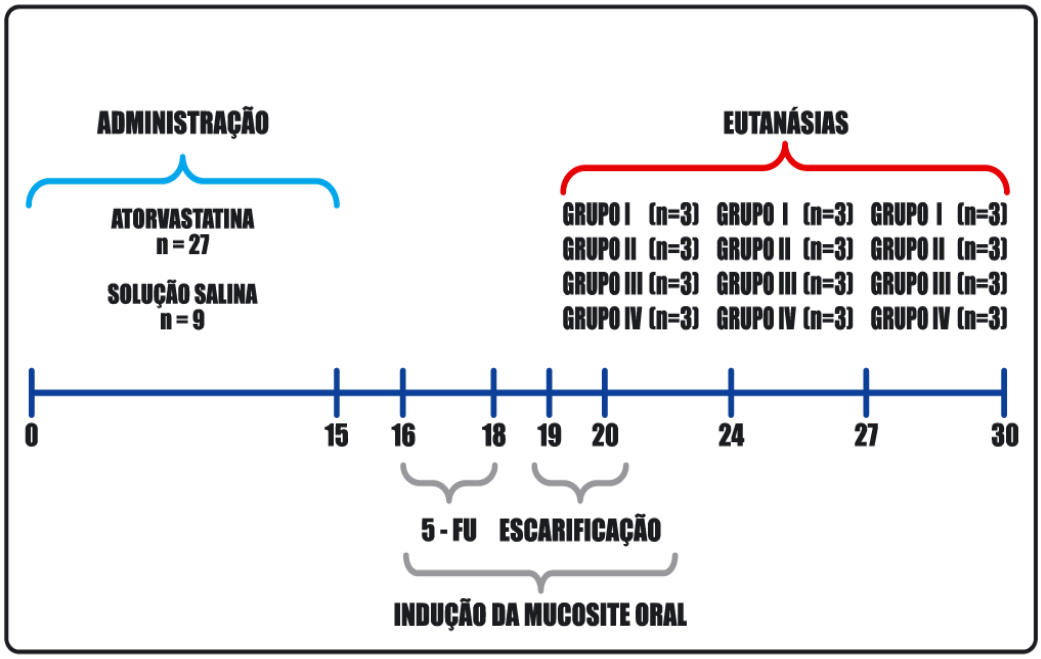
- Grupo Controle (GC) – animais com mucosite quimioinduzida tratados com solução salina ip. (soro fisiológico – 0,5mL) (n = 9);
- Grupo I (GI) – animais com mucosite oral quimioinduzida tratados com atorvastatina ip. 1mg (n = 9);
- Grupo II (GII) – animais com mucosite oral quimioinduzida tratados com atorvastatina ip. 5mg (n = 9);
- Grupo III (GIII) – animais com mucosite oral quimioinduzida tratados com atorvastatina ip. 10mg (n = 9).

Protocolo de administração medicamentosa

A atorvastatina foi administrada nos Grupos I, II e III; cada grupo de animais recebeu 1, 5 ou 10mg/kg/dia, respectivamente, por injeção via intraperitoneal (ip) durante 15 dias. Os animais do GC foram tratados da mesma forma através da administração de solução salina 0,9%, estéril, por 15 dias. Os animais receberam injeções ip. contendo 0,5mL desta solução (SONIS ST, 1990; SONIS ST, 2004; AZEVEDO et al., 2010; MEDEIROS et al., 2011; CAMPOS et al., 2015; CAMPOS MIC, et al.,2021).

A indução da MO, foi realizada em todos os animais, através da administração do quimioterápico 5-FU (Eurofarma®, São Paulo, Brasil) via injeção ip, no dia 16 (dose de 60mg/Kg) e no dia 18 (dose de 40 mg/Kg) do experimento (CAMPOS MIC, et al., 2015; HITOOMI S, et al., 2017), como indicado na **Figura 1** do delineamento experimental.

Figura 1 - Delineamento experimental da pesquisa.



Fonte: Vieira WDA, et al., 2025.

Nos dias 19 e 20, as mucosas jugais dos animais foram escarificadas, bilateralmente, com a ponta de uma agulha estéril, número 18 G (Gaulle), por duas vezes, pelo mesmo operador, sob contenção física, sem uso de anestesia ou sedação.

Acompanhamento dos animais durante o tratamento

Os exames clínicos para constatação do surgimento das lesões na mucosa, segundo as características classicamente descritas na literatura, foram realizados anteriormente à eutanásia dos animais de modo a permitir uma comparação entre os grupos para comprovação da efetividade do medicamento (MEDEIROS CA, et al., 2011; CAMPOS MIC, et al., 2014; CAMPOS MIC, et al., 2021).

Da mesma forma, o consumo de ração foi avaliado diariamente durante o experimento para avaliar a ingestão alimentar, crescente ou decrescente, dos animais. Após cada eutanásia, as regiões anatômicas da mucosa jugal foram evertidas de modo a facilitar a visualização das regiões afetadas, remoção do sangue para exames bioquímicos e remoção das bochechas para confecção de lâminas histológicas.

Leucometria

A contagem global ou total de leucócitos foi realizada no analisador automático de uso veterinário pocH – 100iv, Sysmex® (Kobe, Japão), no Laboratório de Análises Clínicas Animal, do CBR (UFJF, MG, Brasil).

RESULTADOS

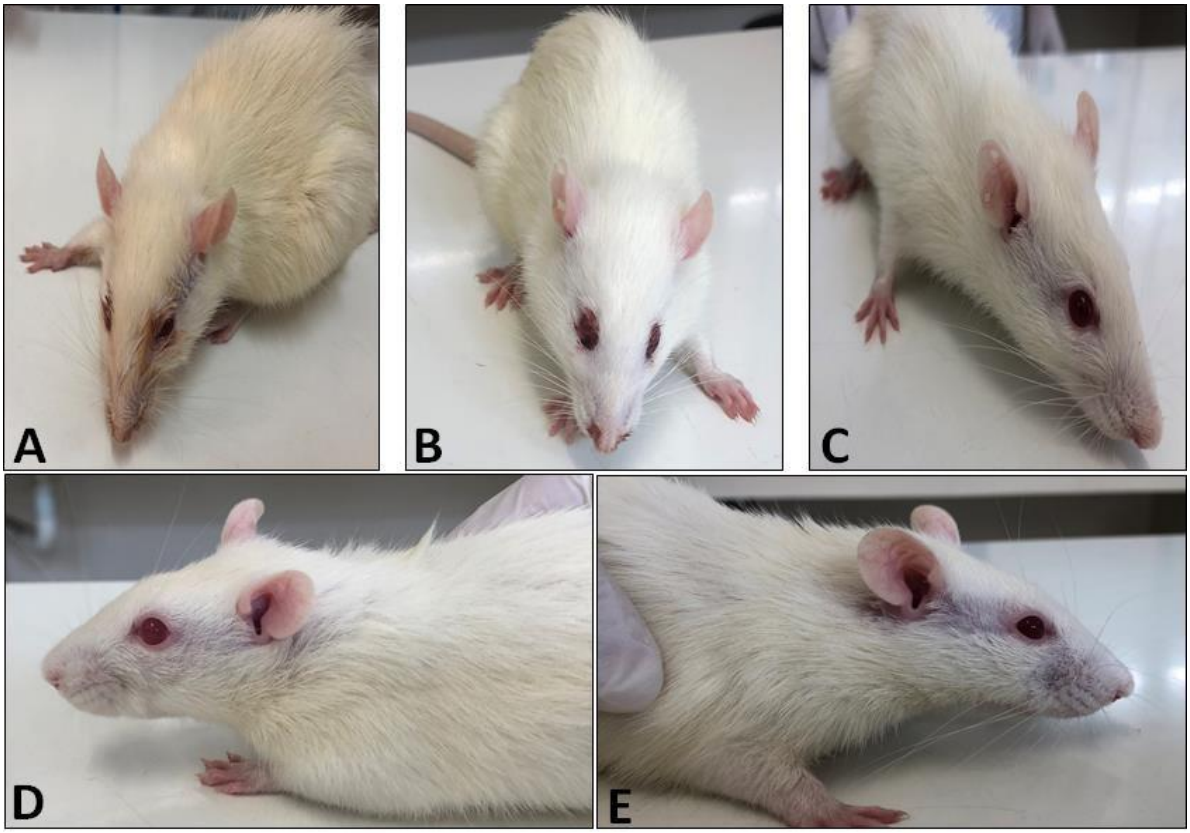
Análise clínica dos animais

Três dias após a indução da MO foi possível observar que os animais do GC, que receberam 0,5mL solução salina ip. apresentaram diarreia constante, extenso sangramento ocular e nasal, pelos ouriçados - sinal clínico característico de dor, caquexia constante e perda de peso. Os animais demonstraram pouca melhora clínica, levando à antecipação de eutanásias previstas (**Figura 2A**).

Também foi possível verificar que os animais do GI apresentaram sangramento nasal e ocular, diarreia, caquexia, porém em menor proporção quando comparados ao GC. Os animais demonstraram pouca melhora clínica e houve óbito de um animal, sendo necessário antecipar a maioria das eutanásias devido à caquexia extrema dos animais deste gupo (**Figuras 2 A/B**).

Os animais dos grupos GII e GIII apresentaram menores efeitos colaterais que todos os outros grupos, não apresentando sangramento nasal e ocular, pouca diarreia, ausência de caquexia, recuperando-se rapidamente (**Figuras 2 C/D**).

Figuras 2A, B, C e D - Fotografia da análise clínica dos animais de experimentação. **A**: GC; **B**: GI; **C**: GII e **D/E**: GIII.



Fonte: Vieira WDA, et al., 2025.

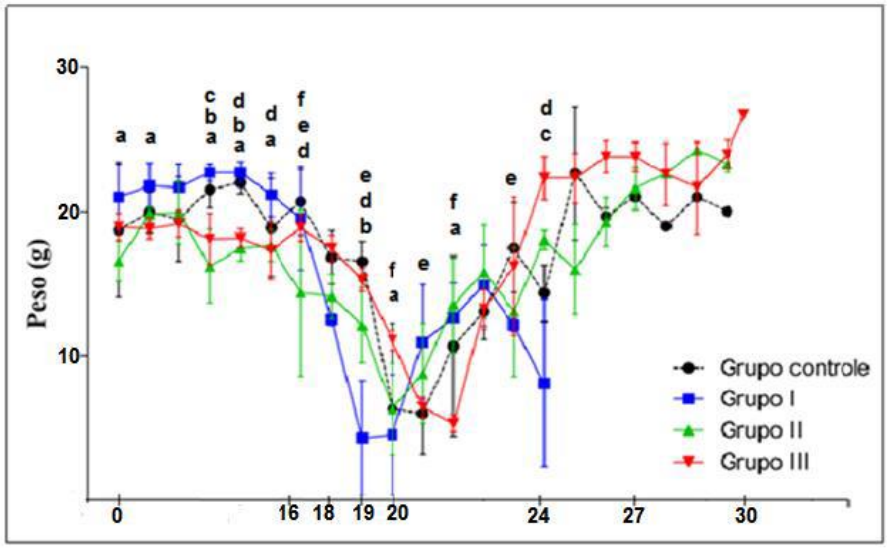
Avaliação do consumo de ração

Comparando o mesmo número de dias, no início do experimento, os animais pertencentes ao GI consumiram mais ração que os demais grupos, até a indução da MO com 5-FU (**Figura 3**).

Nos dois primeiros dias da indução da MO, o GII foi o grupo que menos consumiu ração, melhorando a ingestão, significativamente, após o término da medicação. Vale ressaltar que os animais do GIII foram os que, logo após a aplicação do 5-FU e da escarificação das bochechas, mais consumiram ração,

estendendo-se até o final do experimento, em comparação com todos os demais grupos, além de terem se recuperado mais rapidamente (**Figura 3**).

Figura 3 – Gráfico 1: Avaliação do consumo de ração por meio do peso corporal.
(D1: p < 0,0001 (a – GI e II); **D2**: p < 0,0007 (a – GI e II); **D4**: p < 0,0001 (a – GI e II, b – GC e II, c – GC e III, d – GI e III); **D5**: p < 0,0001 (a – GI e II, b – GI e II, d – GI e III); **D6**: p = 0,0010 (a – GI e II, d – GI e III); **D8**: p < 0,0001 (e – GC e I, d – GI e III, f – GII e III); **D9**: p < 0,0001 (b – GC e II; d – GI e III, e – GI e III); **D10**: p = 0,0027 (a – GI e III, f – GII e III); **D11**: p < 0,0207 (GC e I); **D14**: p = 0,0247 (e – GC e I); **D15**: p = 0,0002 (c – GC e III, d – GI e III)**.**



Fonte: Vieira WDA, et al., 2025.

Caquexia: Avaliação do peso corporal

Comparando o mesmo número de dias, no início do experimento, os animais pertencentes ao GC conseguiram manter a média de peso até o ínicio da indução da MO (5-FU e escarificação das mucosas). Após, houve queda de peso e caquexia.

Os animais do GI foram os que mais mantiveram seu peso e que apresentaram ganho de peso corporal antes da administração do 5-FU. Apresentaram queda acentuada de peso, caquexia exacerbada e, novamente diminuição do peso corporal. Houve óbito de um animal e a necessidade de antecipação da eutanásia.

O Grupo II foi o que apresentou maior oscilação de ganho de peso, havendo diminuição do mesmo após a indução da MO. Apresentaram ganho de peso após a indução da MO, ou seja, melhora da caquexia até o final da experimentação.

O Grupo III apresentou pouco aumento de peso durante a fase de pré-medicação com atorvastatina, mostrando diminuição do peso após a indução da MO. Após esta etapa, houve rápida melhora da caquexia e ganho de peso. Observou-se neste grupo que os animais ganharam mais peso e melhora da caquexia em comparação com os demais grupos.

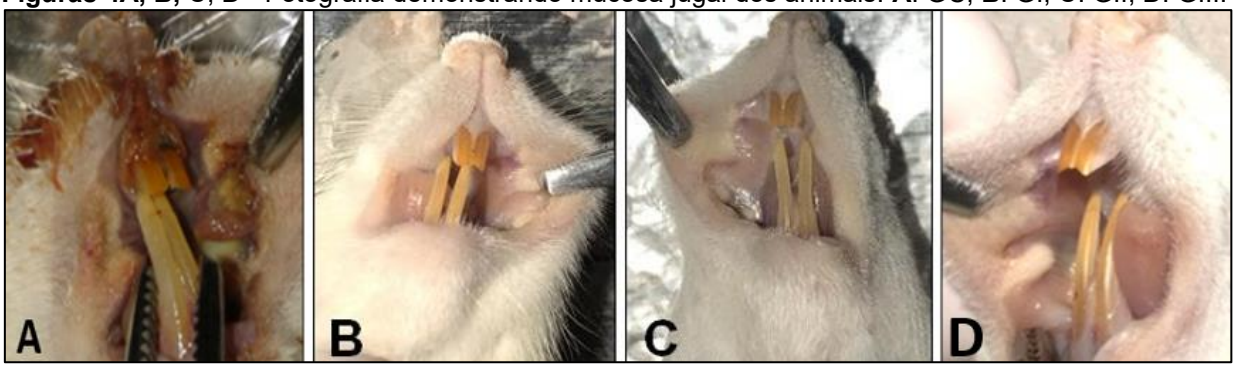
Análise macroscópica: efeito da atorvastatina em diferentes dosagens na prevenção da mucosite oral

O GC demonstrou que o tratamento de ratos *wistar* com 5-FU, sob contenção física, sem necessidade de utilização de anestesia para a realização da escarificação da mucosa jugal, apresentou lesões ulcerativas devido à ausência da medicação de atorvastatina.

Constatou-se presença de áreas eritematosas, hiperemia, ausência de hemorragia e de áreas de necrose, mas com extensa lesão ulcerativa MO. Tais alterações foram confirmadas no ato da eutanásia e no estudo

histopatológico (**Figura 4A**). Os animais do GI, GII e GIII não apresentaram áreas eritematosas, hiperemia ou lesões ulcerativas (**Figuras 4B, C e D**).

Figuras 4A, B, C, D - Fotografia demonstrando mucosa jugal dos animais. **A**: GC; **B**: GI; **C**: GII; **D**: GIII.



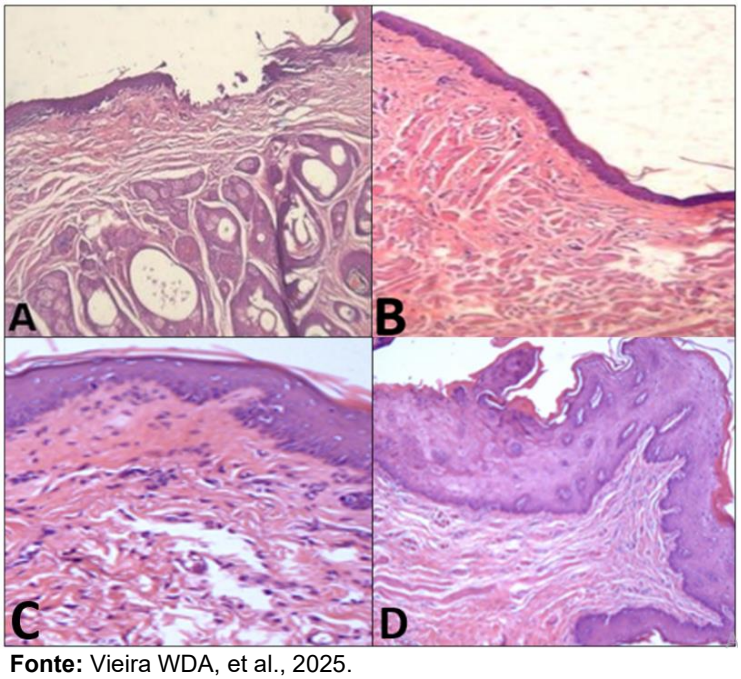
Fonte: Vieira WDA, et al., 2025.

Análise histológicas das mucosas

Os animais do GC apresentaram sinais histológicos de lesões ulcerativas compatíveis com a MO (**Figura 5A**). Os animais do GI não apresentaram sinais histológicos de lesões ulcerativas, apresentando um epitélio de revestimento preservado, porém mais fino (**Figura 5B**).

Os animais do GII mantiveram o epitélio de revestimento íntegro, porém pouco espesso em comparação com GIII (**Figura 5C**). Os animais do GIII, mantiveram o epitélio de revestimento íntegro e muito mais espesso que os demais grupos (**Figura 5D**).

Figuras 5A, B, C e D: Fotomicrografia de cortes histológicos da mucosa jugal corada em HE, em aumento de 40X. **A:** GC; **B:** GI; **C:** GII; **D**: GIII.



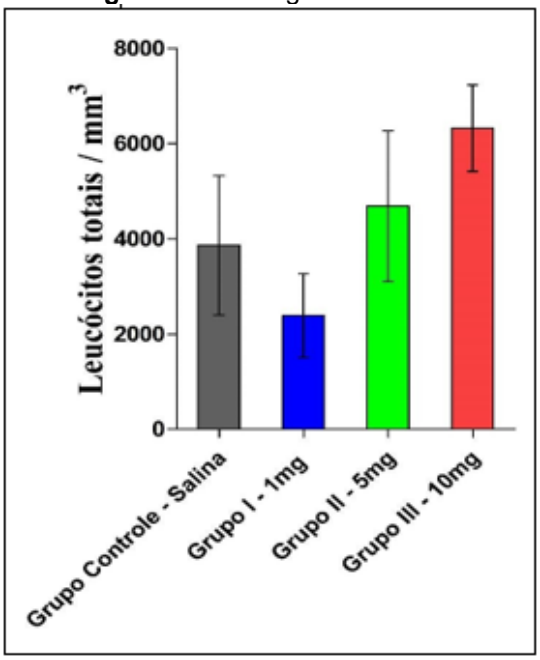
Fonte: Vieira WDA, et al., 2025.

Leucograma

O leucograma dos animais do GC ficou abaixo dos valores mínimos de referência, quase próximos da normalidade, sendo considerados ainda leucopênicos (**Figura 6**). O GI apresentou resultado dentro dos padrões de normalidade. Nos animais do GII houve queda no número de leucócitos, deixando o leucograma deste grupo com valores mínimos de normalidade, porém não sendo ainda considerados leucopênicos. E

observou-se que no GIII houve ligeira queda no número de leucócitos, mantendo o leucograma dentro dos padões de normalidade (**Figura 6**).

Figura 6 – Leucograma.



Fonte: Vieira WDA, et al., 2025.

Os dados são apresentados com a média e desvio padrão (±). Para os dados foi utilizado o teste de *Kruskal-Wallis* por comparação múltipla com o teste *post hoc* de Dunn. Em todos os casos o nível de significância foi de 5% ($p < 0,05$). As análises foram realizadas pelo *software GraphPad Prism* 5:00 para Windows (GraphPad Software, San Diego, California, USA).

DISCUSSÃO

Durante as últimas décadas, a MO tem sido alvo de inúmeras pesquisas, por ser um efeito colateral agudo do tratamento antineoplásico e com alta incidência, porém se faz necessário que estas pesquisas sejam aprofundadas, uma vez que impacta negativamente a qualidade de vida dos pacientes, pois causa sintomatologia extremamente dolorosa, disfagia, odinofagia e disartria, levando estes pacientes a fracionar as doses terapêuticas ou, em muitos casos, interromper o tratamento antineoplásico (MEDEIROS CA, et al., 2011; CAMPOS et al., 2014).

Os achados macroscópicos mostraram presença de pequenas úlceras, hiperemia com extensa área eritematosa que foram confirmados pela análise histopatológica. Esses resultados podem ser explicados pelo início da segunda fase, chamada fase vascular ou inflamatória, onde ocorre a liberação de citocinas inflamatórias que promovem maior dano tecidual e aumento da vascularização (SONIS ST, 1998).

A escolha do 5-FU como fármaco antineoplásico foi baseada em estudos anteriores, que mostraram que o metotrexato (MTX) – outro fármaco quimioterápico muito utilizado – não foi capaz de desenvolver MO em outros animais, uma vez que MTX não é um medicamento exclusivo como o 5-FU para o tratamento antineoplásico, tendo aplicabilidade, como exemplo, para tratamento do lupus eritematoso (SONIS ST, 1990; SONIS ST, 1998; MEDEIROS CA, et al., 2011; CAMPOS MIC, et al.,2015; VIEIRA WDA, et al., 2018).

O esquema de utilização de duas doses de 60 e 40mg/kg de 5-FU associado ao trauma mecânico através da escarificação por agulha romba, teve o objetivo de exacerbar a estomatotoxicidade do medicamento. Outros autores utilizaram doses de 100 e 60mg/kg, o que também é aceitável neste tipo de pesquisa (SONIS ST, 1990, SONIS ST, 1998; MEDEIROS CA, et al., 2011).

Clinicamente, neste experimento, pode-se observar que, em um número de 36 animais, houve sobrevida significativa e óbito de apenas dois animais, apesar da ausência de anestesia para realização das

escarificações das bochechas. Medeiros CA, et al. (2011), em seus estudos, não contiveram manualmente os animais para a realização dos procedimentos e relataram mortalidade de 60% dos animais que foram submetidos a quimioterapia induzida e sedação (Quetamina e Xilazina) para realização da escarificação das mucosas jugais. Pode-se perceber que a sedação potencializa ainda mais os efeitos colaterais do tratamento antineoplásico.

A maioria dos modelos animais para MO publicados anteriormente utilizam sedação, como a Quetamina e Xilazina, para a realização das escarificações das mucosas, porém pode-se observar grande perda de animais e efeitos colaterais da quimioterapia exacerbados. Quando, para a etapa de escarificação realiza-se a contenção física em detrimento da sedação, oberva-se uma perda muito menor de animais e recuperação mais rápida dos efeitos colaterais da quimioterapia (MEDEIROS CA, et al., 2011; ARAUJO AA, et al., 2015; SHIMAMURA Y, et al., 2018; VIEIRA WDA, et al., 2018; CAMPOS MIC, et al., 2021).

A atorvastatina, uma estatina indicada para controle dos níveis de colesterol, foi escolhida por sua ação antinflamatória, ação na inibição da trombogênese e imunomodulação. Durante o desenvolvimento do estudo percebeu-se que os animais tratados com esta medicação não foram acometidos por lesões ulcerativas compatíveis com a MO (MEDEIROS CA, et al., 2011; CAMPOS MIC, et al., 2014; CAMPOS MIC, et al., 2021).

Os animais do GC apresentaram caquexia, sangramento nasal, ocular, secreções, diarreia por vários dias, óbito de um animal e pelos ouriçados, que são considerados características de sinais clínicos de dor. Algumas destas características também foram relatadas por outros autores (MEDEIROS CA, et al., 2011; CAMPOS MIC, et al., 2014; CAMPOS MIC, et al., 2021).

Os animais do GI também apresentaram os mesmos efeitos colaterais, porém em maior proporção apesar da ausência de lesões ulcerativas. Houve óbito de apenas um animal antes da data prevista. Os animais dos GII e GIII apresentaram sangramento nasal e ocular discreto, diarreia por poucos dias, não houve óbito de nenhum animal, com melhora rápida do quadro de caquexia. Porém, os animais do GIII apresentaram alopecia ao redor da face, fato não apresentado pelos animais dos demais grupos e poucos artigos descrevem óbitos de animais (MEDEIROS CA, et al., 2011).

No presente estudo, o uso do 5-FU causou lesões significativas nas mucosas jugais dos ratos pertencentes ao Grupo Controle quando eutanasiados nos dias 24, 27 e 30, após o início da quimioterapia, atingindo maior tamanho de lesão na eutanásia do 27º dia.

O estágio anterior, conhecido como fase epitelial ou fase primária, é instalado logo após o contato do medicamento quimioterápico sobre o epitélio, promovendo redução nas taxas de divisão celular do epitélio basal bucal. Como consequência, há uma diminuição da renovação celular levando a uma atrofia do epitélio tornando-o vulnerável a ulcerações (CAMPOS MIC, et al., 2014; VIEIRA WDA, 2018; CAMPOS MIC, et al., 2021).

Foram avaliados diariamente o peso corporal e consumo de ração dos animais submetidos ao tratamento quimioterápico. Como era de se esperar, após a indução da MO o consumo de ração foi reduzido pela dificuldade de mastigação e ingestão da mesma (VIEIRA WDA, et al., 2018; CAMPOS MIC, et al., 2021).

Os animais do GC mantiveram o consumo de ração e manutenção do peso até o final do experimento. Já nos animais do GI houve consumo normal de ração e manutenção do peso, porém após a indução da MO pode-se observar queda acentuada de peso e extrema caquexia. Os animais do GII consumiram menos ração e tiveram oscilação de peso, diminuindo após a medicação e escarificação, melhorando a ingestão com consequente aumento de peso e diminuição da caquexia. Já os animais pertencentes ao GIII, apresentaram consumo normal de ração e manutenção do peso, queda de consumo e de peso corporal após a indução e melhora siginificativa, inclusive da caquexia, até o final da experimentação (VIEIRA WDA, et al. ,2018; CAMPOS MIC, et al., 2021).

Para análise dos aspectos sistêmicos, foi avaliada a leucopenia dos animais já que é sabido que a medicação quimioterápica reduz o número de leucócitos levando o paciente a um risco relativamente maior

de desenvolver uma septicemia quando comparado aos animais sem mucosite (LAUF U, et al., 1997; VIEIRA WDA, et al., 2018).

Tão logo os níveis das células brancas se normalizam, os processos de proliferação e diferenciação celulares tornam-se presentes e a fase de cicatrização das lesões é estabelecida. Realmente, a quimioterapia que levou ao desenvolvimento da mucosite alterou a contagem total de leucócitos, provando que o agente quimioterápico leva à mielossupressão (SONIS et al., 1990; CAMPOS et al., 2015).

A atorvastatina na dosagem de 10mg mostrou um efeito preventivo em comparação às outras dosagens, conseguindo evitar queda acentuada nos níveis de leucócitos, ou seja, houve uma manutenção no número de leucócitos, dados que foram confirmados nas pesquisas Carranza FA, et al. (2007), Medeiros CA et al. (2011); Campos MIC, et al. (2014) e Campos MIC, et al. (2021). O GII apresentou discreta manutenção do número de leucócitos em comparação ao GIII. Esses valores são próximos de serem considerados leucopênicos, dados que não são compatíveis com os resultados obtidos por Medeiros CA, et al. (2011); Campos MIC, et. (2021). No GI houve queda acentuada de leucócitos em relação aos demais grupos, sendo que o trabalho de MEDEIROS CA, et al. (2011) obteve um índice maior.

Clinicamente, os animais dos Grupos II e III, apresentaram-se melhores. Os animais do GI, apresentaram-se clinicamente piores em comparação com o GC e no início do experimento. Esta avaliação clínica é possível através da avaliação de prostração, movimentação dos animais, pelos ouriçados, presença de sangramento e diarreia.

A administração de 5-FU seguida de escarificação das mucosas jugais dos animais que receberam apenas solução fisiológica 0,9% causou lesão ulcerativa característica de MO. Entretanto, seu estado clínico e leucograma se mostraram bastante alterados.

Os outros grupos tratados previamente com atorvastatina como medicação profilática – GI, GII e GIII não apresentaram lesões ulcerativas características de MO já que as mucosas de todos os animais se apresentaram íntegras.

CONCLUSÃO

Mediante os resultados, pode-se concluir que a dosagem de atorvastatina ip. 10mg/kg/dia associada a contenção física influencia diretamente na melhora clínica dos animais. É considerada uma dosagem segura para tratamento, evita o surgimento da MO, melhora a caquexia e mantém o leucograma dentro dos padrões de normalidade.

AGRADECIMENTOS E FINANCIAMENTO

Os autores desejam agradecer aos Professores: Akinori Cardozo Nagato, Martha de Oliveira Guerra e Vera Maria Peters (Universidade Federal de Juiz de Fora - UFJF) e aos Programas de Pos-Graduação em Saúde e em Odontologia da Universidade Federal de Juiz de Fora – UFJF pelo apoio. Agradecimento pelo financiamento: Rede de Bioterismo de Minas Gerais/Fundação de Apoio à Investigação do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) 31/11, TOXIFAR 26/11 e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

REFERÊNCIAS

1. ARAÚJO AA. et al. Azilsartan reduced TNF-α and IL-1β levels, increased IL-10 levels and upregulated VEGF, FGF, KGF, and TGF-α in an oral mucositis model. Plos One, 2015; 10(2).
2. ANDALIB S, et al. In vitro and in vivo delivery of atorvastatin: A comparative study of anti-inflammatory activity of atorvastatin loaded copolymeric micelles. J Biomater Appl, 2018; 32(8): 1127-1138.
3. AHMED AA, et al. α-Lipoic acid ameliorates oral mucositis and oxidative stress induced by methotrexate in rats. Histological and immunohistochemical study. Life Sci, 2017; 171:51-9.
4. AZEVEDO IM, et al. Effect of simvastatin in attenuation of mucositis induced by methotrexate in rats. J Surg Clin Res, 2010; 1:22-32.

5. BARBER C, et al. Comparing pain control and ability to eat and drink with standard therapy vs. Gelclair: a preliminary, double centre, randomized controlled trial on patients with radiotherapy induced oral mucositis. Support Care Cancer, 2007; 15(4):427 40.
6. CAMPOS MIC, et al. Oral mucositis in cancer treatment: natural history, prevention and treatment (Review). Mol Clin Oncol, 2014; 2(3):337-340.
7. CAMPOS MIC, et al. Atorvastatin and trans-caryophyllene for the prevention of leukopenia in an experimental chemotherapy model in Wistar rats. Mol Clin Oncol, 2015; 3(4):825-8.
8. CAMPOS MIC, et al. Induced oral mucositis in Wistar rats treated with different drugs: Preventive potential in cytokine production. Mol Clin Oncol, 2021; 14(6):127.
9. CINAUSERO CM, et al. New frontiers in the pathobiology and treatment of cancer regimen-related mucosal injury. Front Pharmacol, 2017; 8:354.
10. CHAVELI-LÓPEZ B, BAGÁN-SEBASTIÁN JV. Treatment of oral mucositis due to chemotherapy. J Clin Exp Dent, 2016; 8(2):201-9.
11. DODD MJ, et al. Randomized clinical trial of the effectiveness of 3 commonly used mouthwashes to treat chemotherapy induced mucositis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2000; 90(1):39 47.
12. DÖRR W, et al. Radiation induced changes in cellularity and proliferation in human oral mucosa. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002; 52(4):911 7.
13. FERRO D, et al. Sinvastatin inhibits the monocyte expression of proinflammatory cytokines in patients with hypercholesterolemia. J Am Coll Cardiol, 2000; 36(2):427-31.
14. HITOMI S, et al. [6]-gingerol and [6]-shogaol, active ingredients of the traditional Japanese medicine hangeshashinto, relief oral ulcerative mucositis-induced pain via action on Na(+) channels. Pharmacol Res, 2017; 117:288-302.
15. KANAGALINGAM J, et al. Patient and oncologist perceptions regarding symptoms and impact on quality-of-life of oral mucositis in cancer treatment: results from the Awareness Drives Oral Mucositis Percep Tion (ADOPT) study. Support Care Cancer, 2018; 26(7):2191-2200.
16. KIRK J, et al. Text mining-based in silico drug discovery in oral mucositis caused by high-dose cancer therapy. Support Care Cancer, 2018; 26(8):2695-705.
17. KOWANKO I, et al. The effec¬tiveness of strategies for preventing and treating chemotherapy and radiation induced oral mucositis in patients with cancer. Australia: Joanna Briggs Institute for Evidence Based Nursing and Midwifery, Systemic Review, 1998; 2.
18. LAUF U, et al. Inhibition of 3-Hydroxy-3-methylglutaryl (HMG) - CoA reductase blocks hypoxia-mediated down-regulation of endothelial nitric oxide synthase. J Biol Chem, 1997; 12, 272(50):31725-9.
19. LEGOUTÉ F, et al. Low-level laser therapy in treatment of chemoradiotherapy-induced mucositis in head and neck cancer: results of a randomised, triple blind, multicentre phase III trial. Radiat Oncol, 2019; 14(1):83.
20. MEDEIROS CA, et al. Effect of atorvastatin on 5-fluorouracil experimental oral mucositis. Cancer Chemother Pharmacol, 2011; 67(5):1085-100.
21. ONSENG K, et al. Beneficial effect of adjuvant melatonin in minimizing oral mucositis complications in head and neck cancer patients receiving concurrent chemoradiation. J Altern Complement Med, 2017; 23(12):957-6.
22. SOLHEIM S, et al. Seljeflot I, Arnesen H, Elkvar L. Reduced levels of TNF-α in hypercholesterolemic individuals after treatment with pravastatin for 8 weeks. Atheroclerosis, 2001; 157(2):411-5.
23. SONIS ST. An animal model for mucositis induced by cancer chemotherapy. Oral Surgery Oral Med Oral Pathol, 1990; 69(4):437-443.
24. SONIS ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy induced stomatotoxicity. Oral Oncol, 1998; 34(1):39 43.
25. SONIS ST. New thoughts on the initiation of mucositis. Oral Dis, 2010; 16(7):597-600.
26. SONIS ST, Villa A. Phase II investigational oral drugs for the treatment of radio/chemotherapy induced oral mucositis. Expert Opin Investig Drugs, 2018; 27(2):147-54.
27. SOFIS MJ, et al. KU32 prevents 5-fluorouracil induced cognitive impairment. Brain Res, 2017; 30:186-190.
28. SHIMAMURA Y, et al. Takeuchi I, Terada H, Makino K. A mouse model for oral mucositis induced by cancer chemotherapy. Anticancer Res, 2018; 38(1):307-312.
29. STEINMANN D, et al. Eilers V, Beynenson D, Buhck H, Fink M. Effect of Traumeel Son pain and discomfort in radiation induced oral mucositis: a preliminary observational study. Altern Ther Health Med, 2012; 18(4):12-8.
30. VIEIRA WDA, et al. Modelo experimental de Mucosite Oral e intestinal em ratos Wistar. Rev Int Est Exp, 2018; 10:01-60.
31. WALLADBEGI J, et al. Smith SA, Grayson AK, Murdoch C, Jontell M, Colley HE. Cooling of the oral mucosa to prevent adverse effects of chemotherapeutic agents: An in vitro study. J Oral Pathol Med, 2018; 47(5):477-83.
32. WHITTAKER AL, et al. Wirthensohn MG. Effects of commercially produced almond by-products on chemotherapy-induced mucositis in rats. J Gastrointest Pathophysiol, 2017; 8(4):176-87.