



# Acesso público do HHS

## Manuscrito do autor

Biofísica AIMS . Manuscrito do autor; disponível no PMC em 24 de julho de 2017.

Publicado em versão final editada como:

Biofísica AIMS . 2017 ; 4(3): 337–361. doi:10.3934/biophy.2017.3.337.

## Mecanismos e aplicações dos efeitos anti-inflamatórios da fotobiomodulação

Michael R Hamblin<sup>1,2,3,\*</sup>

1Centro Wellman de Fotomedicina, Hospital Geral de Massachusetts, BAR414, 40 Blossom  
Rua, Boston, MA 02114, EUA

2Departamento de Dermatologia, Escola de Medicina de Harvard, Boston, MA 02115, EUA

3Divisão de Ciências e Tecnologia da Saúde Harvard-MIT, Cambridge, MA 02139, EUA

### Resumo

A fotobiomodulação (PBM), também conhecida como terapia a laser de baixa intensidade, utiliza luz vermelha e infravermelha próxima para estimular a cicatrização, aliviar a dor e reduzir a inflamação. Os principais cromóforos identificados são a citocromo c oxidase nas mitocôndrias e os canais de íons de cálcio (possivelmente mediados pela absorção de luz pelas opsinas). Os efeitos secundários da absorção de fótons incluem o aumento de ATP, um breve pico de espécies reativas de oxigênio (ROS), um aumento de óxido nítrico e a modulação dos níveis de cálcio. Os efeitos terciários incluem a ativação de uma ampla gama de fatores de transcrição, levando à melhoria da sobrevivência celular, aumento da proliferação e migração, e síntese de novas proteínas. Há uma resposta bifásica pronunciada à dose, em que baixos níveis de luz têm efeitos estimulantes, enquanto altos níveis de luz têm efeitos inibitórios. Foi constatado que a PBM pode produzir ROS em células normais, mas quando utilizada em células sob estresse oxidativo ou em modelos animais de doenças, os níveis de ROS são reduzidos. A PBM é capaz de aumentar as defesas antioxidantes e reduzir o estresse oxidativo. Foi demonstrado que a fotobiomodulação (PBM) pode ativar o NF- $\kappa$ B em células quiescentes normais; no entanto, em células inflamatórias ativadas, os marcadores inflamatórios foram reduzidos. Um dos efeitos mais reprodutíveis da PBM é a redução geral da inflamação, o que é particularmente importante para distúrbios articulares, lesões traumáticas, doenças pulmonares e no cérebro. A PBM demonstrou reduzir marcadores do fenótipo M1 em macrófagos ativados. Muitos estudos mostraram reduções nas espécies reativas de nitrogênio e prostaglandinas em diversos modelos animais. A PBM pode reduzir a inflamação no cérebro, tecido adiposo abdominal, feridas, pulmões e medula espinhal.

### Palavras-chave

fotobiomodulação; terapia com laser de baixa intensidade; cromóforos; inflamação; estudos em animais; ensaios clínicos

---

Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da Licença de Atribuição Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>)

\*Correspondência: hamblin@helix.mgh.harvard.edu.

**Conflito de interesses:** O autor declara não haver conflito de interesses neste artigo.

## 1. Introdução

A fotobiomodulação (PBM) foi descoberta há quase 50 anos por Endre Mester na Hungria [1]. Durante a maior parte desse tempo, a PBM era conhecida como “terapia a laser de baixa intensidade”, visto que o laser de rubi (694 nm) e os lasers HeNe (633 nm) foram os primeiros dispositivos utilizados. Recentemente, chegou-se a um consenso [2] para utilizar a terminologia “PBM”, uma vez que o termo “baixa intensidade” era muito subjetivo, e agora sabe-se que lasers propriamente ditos não são necessários, pois diodos emissores de luz não coerentes (LEDs) funcionam igualmente bem [3]. Durante grande parte desse tempo, o mecanismo de ação da PBM permaneceu obscuro, mas nos últimos anos houve um grande progresso na elucidação dos cromóforos e das vias de sinalização [4].

A maior parte dos trabalhos iniciais nesta área foi realizada com diversos tipos de lasers, e acreditava-se que a luz laser possuía características especiais não encontradas em outras fontes de luz, como a luz solar, lâmpadas fluorescentes ou incandescentes e, atualmente, LEDs. No entanto, todos os estudos que compararam lasers a fontes de luz equivalentes com comprimento de onda e densidade de potência de emissão semelhantes não encontraram diferenças significativas entre eles.

Muitos comprimentos de onda nas regiões espectrais do vermelho (600–700 nm) e do infravermelho próximo (NIR, 770–1200 nm) têm apresentado resultados positivos; no entanto, existe uma região intermediária (700–770 nm) onde, de modo geral, os resultados tendem a ser decepcionantes. Recentemente, comprimentos de onda azuis e verdes também começaram a ser explorados [5], mas apresentam grandes problemas com a profundidade de penetração. É sabido que a penetração da luz no tecido é regida tanto pela absorção quanto pela dispersão pelas moléculas e estruturas presentes no tecido. Tanto a absorção quanto a dispersão diminuem significativamente à medida que o comprimento de onda aumenta, de modo que a profundidade de penetração do NIR é máxima em torno de 810 nm, e em comprimentos de onda maiores a água se torna um importante absorvedor e a profundidade de penetração diminui novamente [6].

A “resposta dose-resposta bifásica” descreve uma situação em que existe um valor ótimo da “dose” de PBM, geralmente definido pela densidade de energia ( $J/cm^2$ ) [7,8]. Tem sido consistentemente observado que, quando a dose de PBM é aumentada, uma resposta máxima é atingida em algum valor e, se a dose for aumentada além desse valor máximo, a resposta diminui, desaparece e é até possível que efeitos negativos ou inibitórios sejam produzidos em fluências muito altas.

## 2. Cromóforos responsáveis pela fotobiomodulação

### 2.1. Citocromo c oxidase nas mitocôndrias

A citocromo c oxidase (CCO) é a unidade IV da cadeia de transporte de elétrons mitocondrial. Ela transfere um elétron (de cada uma das quatro moléculas de citocromo c) para uma única molécula de oxigênio, produzindo duas moléculas de água. Ao mesmo tempo, os quatro prótons necessários são translocados através da membrana mitocondrial, produzindo um gradiente de prótons que a enzima ATP sintase precisa para sintetizar ATP. A CCO possui dois centros heme ( $\gamma$  e  $\delta$ ) e dois centros de cobre (CuA e CuB). Cada um desses centros metálicos pode existir em um estado oxidado ou reduzido, e estes possuem espectros de absorção diferentes, o que significa que a CCO pode absorver luz na região do infravermelho próximo (até 950 nm) [9]. Tiina Karu, da Rússia, foi a primeira a sugerir

[10,11], que o espectro de ação dos efeitos da PBM correspondia ao espectro de absorção da CCO, e essa observação foi confirmada por Wong-Riley et al em Wisconsin [12]. A suposição de que a CCO é um alvo principal da PBM também explica o amplo uso de comprimentos de onda vermelhos/NIR, uma vez que esses comprimentos de onda mais longos têm uma penetração tecidual muito melhor do que, por exemplo, a luz azul ou verde, que são melhor absorvidas pela hemoglobina. A teoria mais popular para explicar exatamente por que a absorção de fótons pela CCO pode levar ao aumento da atividade enzimática, ao aumento do consumo de oxigênio e ao aumento da produção de ATP baseia-se na fotodissociação do óxido nítrico (NO) inibitório [13]. Como o NO está ligado não covalentemente aos centros heme e Cu e bloqueia competitivamente o oxigênio em uma proporção de 1:10, um fóton de energia relativamente baixa pode expulsar o NO e permitir que ocorra muita respiração [14].

## 2.2. Canais iônicos fotossensíveis e opsinas

Mais recentemente, tornou-se evidente que outra classe de fotorreceptores deve estar envolvida na transdução de sinais celulares, particularmente em resposta à luz azul e verde. Esses fotorreceptores foram propostos como membros da família de receptores acoplados à proteína G sensíveis à luz, conhecidos como opsinas (OPN). As opsinas funcionam por meio da fotoisomerização de um cofator cis-retinal, levando a uma mudança conformacional na proteína. A opsina mais conhecida é a rodopsina (OPN1), responsável por mediar a visão nas células fotorreceptoras de bastonetes e cones na retina de mamíferos. Existem outros membros da família das opsinas (OPN2-5), que são expressos em muitos outros tecidos do corpo, incluindo o cérebro [15].

Um dos eventos de sinalização mais bem definidos que ocorre após a ativação de opsinas pela luz é a abertura de canais iônicos fotossensíveis, como os membros da família de canais de cálcio do potencial receptor transitório (TRP) [16]. Sabe-se agora que os canais TRP são sensores celulares pleiotrópicos que medeiam a resposta a uma ampla gama de estímulos externos (calor, frio, pressão, paladar, olfato) e estão envolvidos em muitos processos celulares diferentes [17]. A ativação do TRP causa permeabilização não seletiva (principalmente da membrana plasmática) ao cálcio, sódio e magnésio [18]. Atualmente, sabe-se que as proteínas dos canais TRP são conservadas ao longo da evolução e são encontradas na maioria dos organismos, tecidos e tipos celulares. A superfamília dos canais TRP é agora classificada em sete subfamílias relacionadas: TRPC, TRPM, TRPV, TRPA, TRPP, TRPML e TRPN [19]. Os canais iônicos sensíveis à luz são baseados em um cromóforo de opsina (isomerização de uma molécula cis-retinal para a configuração trans), conforme ilustrado nos fotorreceptores [20].

Drusophila

Mostramos que a luz azul ou verde (mas não a vermelha ou NIR de 810 nm) aumentou o cálcio intracelular em células-tronco derivadas de tecido adiposo, o que pôde ser bloqueado por inibidores de canais iônicos [5].

## 2.3. Flavinas e flavoproteínas

Existe outra família bem conhecida de cromóforos biológicos chamada criptocromos.

Essas proteínas têm alguma semelhança de sequência com as fotolases [21], que são enzimas responsivas à luz azul que reparam danos no DNA em bactérias causados pela exposição aos UV [22].

Os criptocromos dependem de uma flavina (flavina adenina dinucleotídeo, FAD) ou de uma pterina (5,10-ácido meteniltetraidrofólico) para de fato absorver a luz (geralmente azul ou verde).

Os criptocromos têm sido estudados principalmente em plantas e insetos. Evidências recentes sugerem que os criptocromos de mamíferos são importantes na regulação do relógio circadiano.

Acredita-se que os criptocromos humanos (CRY1 e CRY2) enviam sinais através de uma parte do sistema óptico.

nervo para o núcleo supraquiasmático (NSQ) no cérebro, que é o regulador mestre do sistema CLOCK para sincronizar respostas biológicas ao ciclo claro-escuro [23]. No entanto, a situação é complicada porque as células ganglionares da retina que contêm melanopsina (OPN4) também estão envolvidas na fotossincronização [24]. Estudos ainda estão em andamento para investigar essa redundância [25].

Deve-se enfatizar que, em comparação com o CCO e as mitocôndrias, ainda estão surgindo evidências sobre até que ponto as opsinas, os criptocromos e os canais iônicos fotossensíveis (que podem ser amplamente expressos em muitos tipos diferentes de células) podem ser responsáveis pelos efeitos da PBM.

Se seu papel for significativo, provavelmente estará nas regiões espectrais azul e verde. Mais pesquisas serão necessárias para explorar seu papel nos efeitos anti-inflamatórios, na cicatrização de feridas e na regeneração de tecidos.

#### 2.4. A água como cromóforo e canais iônicos sensíveis ao calor

Como os efeitos biológicos da luz continuam a ser observados à medida que o comprimento de onda aumenta na região do infravermelho (>1000 nm), além daqueles que se sabe serem absorvidos pelo CCO, acredita-se agora que um cromóforo alternativo seja o responsável. O candidato óbvio para esse cromóforo alternativo são as moléculas de água, cujo espectro de absorção apresenta picos em 980 nm e também na maioria dos comprimentos de onda maiores que 1200 nm. Além disso, a água é de longe a molécula mais prevalente no tecido biológico (principalmente considerando seu baixo peso molecular = 18). Atualmente, o mecanismo proposto envolve a absorção seletiva de fótons infravermelhos por camadas de água estruturadas (também conhecidas como água interfacial) [26] ou aglomerados de água [27], em níveis de potência insuficientes para causar qualquer aquecimento detectável do tecido.

Um pequeno aumento na energia vibracional por um aglomerado de água formado em ou sobre uma proteína sensível, como um canal iônico dependente de calor, pode ser suficiente para perturbar a estrutura terciária da proteína, abrindo assim o canal e permitindo a modulação dos níveis de cálcio intracelular [28].

Pollack demonstrou que a água interfacial pode sofrer separação de cargas ao absorver luz visível ou NIR [29]. Essa separação de cargas (equivalente a alterações localizadas de pH) pode afetar a conformação de proteínas [30]. Também foi sugerido que a PBM poderia reduzir a viscosidade da água interfacial dentro da mitocôndria e permitir que a ATP sintase F0F1, que gira como um nanomotor, gire mais rapidamente [31]. Deve-se notar aqui que as primeiras aprovações regulatórias da PBM foram obtidas para um dispositivo de 510 K "equivalente a uma lâmpada IR sem aquecimento" [32]. Embora o envolvimento da água como cromóforo ainda possa ser considerado hipotético, é difícil pensar em outra explicação para o benefício da PBM em comprimentos de onda entre 1000 nm e 10.000 nm (laser de dióxido de carbono).

Os cromóforos moleculares discutidos acima estão resumidos graficamente na Figura 1.

### 3. Efeitos da PBM sobre as Espécies Reativas de Oxigênio e o Estresse Oxidativo

#### 3.1. A PBM aumenta a produção de ROS em células normais.

Quando a PBM estimula a atividade da CCO em células normais e saudáveis, o aumento resultante no potencial da membrana mitocondrial (MMP) acima dos níveis basais normais leva a um aumento breve e relativamente modesto na geração de espécies reativas de oxigênio (ROS) [33]. No entanto, esse breve pico de ROS causado por 3 J/cm<sup>2</sup> de laser de 810 nm (Figura 2A) mostrou-se suficiente.

para ativar o fator de transcrição sensível ao redox, NF- $\kappa$ B em fibroblastos embrionários [34] (Figura 2B). A adição do antioxidante N-acetil-cisteína às células pode bloquear a ativação do NF- $\kappa$ B (Figura 2C), mas não o aumento do ATP celular causado pela estimulação mitocondrial (Figura 2D). Em neurônios corticais cultivados primários [35], o laser de 810 nm produziu uma resposta bifásica à dose na produção de ATP (Figura 3A) e MMP (Figura 3B) com um máximo em 3 J/cm<sup>2</sup>.

Em uma dose alta (30 J/cm<sup>2</sup>), o MMP foi, na verdade, reduzido abaixo do nível basal. Curiosamente, a curva dose-resposta entre a fluência (J/cm<sup>2</sup>) e a produção de ROS apresentou dois máximos distintos (Figura 3C). Um desses máximos ocorreu em 3 J/cm<sup>2</sup>, onde o MMP apresentou seu aumento máximo. O segundo máximo na produção de ROS ocorreu em 30 J/cm<sup>2</sup>, onde o MMP havia sido reduzido abaixo do nível basal. Em um valor entre essas duas fluências (10 J/cm<sup>2</sup>), dose na qual o MMP retornou aproximadamente ao nível basal, não houve muita geração de ROS. Esses dados são excelentes exemplos da "resposta dose-resposta bifásica" ou "curva de Arndt-Schulz", frequentemente discutida na literatura sobre PBM [7,8].

Assim, parece que as ROS podem ser geradas dentro das mitocôndrias quando o MMP aumenta acima dos valores normais e também quando diminui abaixo dos valores normais. Resta saber...

É importante verificar se esses dois tipos de ROS gerados por PBM são idênticos ou não. Uma possibilidade intrigante é que o fato de as ROS geradas por PBM serem benéficas ou prejudiciais pode depender da taxa em que são geradas. Se o superóxido for gerado nas mitocôndrias a uma taxa que permita à superóxido dismutase (SOD) detoxificá-lo em peróxido de hidrogênio, o H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> não carregado pode se difundir para fora das mitocôndrias para ativar vias de sinalização benéficas. Por outro lado, se o superóxido for gerado a uma taxa ou em níveis que excedam a capacidade da SOD de lidar com ele, o superóxido carregado pode se acumular dentro das mitocôndrias e danificá-las.

### 3.2. A PBM reduz os ROS em células e tecidos sob estresse oxidativo.

Apesar da capacidade da PBM de produzir um aumento de ROS em células normais, é amplamente aceito que a PBM, quando usada como tratamento para lesões teciduais ou danos musculares, é capaz de reduzir marcadores de estresse oxidativo [36,37,38]. Como conciliar esses achados aparentemente contraditórios? Um estudo tentou responder a essa pergunta [39]. Neurônios corticais cultivados primariamente foram tratados com uma de três intervenções diferentes, todas escolhidas a partir de métodos descritos na literatura para induzir artificialmente estresse oxidativo em cultura de células. A primeira foi o cloreto de cobalto (CoCl<sub>2</sub>), usado como um mimético de hipóxia e que atua por meio de uma reação de Fenton, produzindo radicais hidroxila [40]. A segunda foi o tratamento direto com peróxido de hidrogênio.

O terceiro tratamento consistiu no uso do inibidor do complexo I mitocondrial, rotenona [41]. Todos os três tratamentos aumentaram a produção intracelular de ROS mitocondrial, conforme avaliado pelo Cell-Rox Red (Figura 4A), e simultaneamente reduziram o potencial de membrana mitocondrial (MMP), medido pelo éster metílico de tetrametilrodamina (TMRM) (Figura 4B). A fotobiomodulação (PBM) (3 J/cm<sup>2</sup> de laser de 810 nm) elevou o MMP de volta aos níveis basais, reduzindo simultaneamente a geração de ROS em células sob estresse oxidativo (enquanto aumentava ligeiramente o ROS em células normais). Em células controle (sem estresse oxidativo), a PBM aumentou o MMP acima do nível basal e ainda produziu um aumento modesto no ROS.

Como a maioria dos estudos laboratoriais sobre a terapia com fotobiomodulação (PBM) analisou diversos modelos animais de doenças ou lesões, não é surpreendente que a maioria dos pesquisadores tenha medido a redução do tecido.

marcadores de estresse oxidativo (TBARS) após PBM [36,42]. Muitos estudos têm analisado os músculos. Em humanos, especialmente em atletas, o exercício de alta intensidade produz efeitos nos músculos caracterizados por dor muscular tardia, marcadores de dano muscular (creatina quinase), inflamação e estresse oxidativo.

Um estudo celular realizado por Macedo et al [43] utilizou células musculares isoladas de camundongos com distrofia muscular (mdx LA 24) e constatou que 5 J/cm<sup>2</sup> de 830 nm aumentaram os níveis de expressão da cadeia pesada de miosina e a [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> intracelular. A PBM diminuiu a produção de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e os níveis de 4-HNE, bem como os níveis de GSH e as atividades de GR e SOD. As células mdx apresentaram aumento significativo nos níveis de TNF- $\gamma$  e NF $\kappa$ B, que foram reduzidos pela PBM.

Embora seja altamente provável que os efeitos da fotobiomodulação (PBM) na modulação de espécies reativas de oxigênio (ROS) estejam envolvidos nos efeitos anti-inflamatórios da PBM, seria perigoso concluir que essa é a única explicação. Outras vias de sinalização (óxido nítrico, AMP cíclico, cálcio) também provavelmente estão envolvidas na redução da inflamação.

## 4. Efeitos da PBM no NF- $\kappa$ B

### 4.1. A PBM ativa o NF- $\kappa$ B em células normais.

Como mencionado acima, descobrimos [34] que a PBM (3 J/cm<sup>2</sup> de laser de 810 nm) ativou o NF- $\kappa$ B em fibroblastos embrionários isolados de camundongos geneticamente modificados para expressar luciferase de vaga-lume sob o controle de um promotor de NF- $\kappa$ B. Embora seja bem conhecido que o NF- $\kappa$ B funciona como um fator de transcrição pró-inflamatório, por outro lado, também é bem conhecido que, na prática clínica ou em estudos com animais de laboratório, a PBM tem um profundo efeito anti-inflamatório in vivo. Isso dá origem a outra aparente contradição que deve ser resolvida de forma satisfatória.

### 4.2. A PBM reduz os níveis de citocinas pró-inflamatórias em células inflamatórias ativadas.

Parte da resposta à aparente contradição destacada acima foi abordada em um artigo subsequente [44]. Isolamos células dendríticas (DCs) primárias derivadas da medula óssea do fêmur de camundongos e as cultivamos com GM-CSF. Quando essas células foram ativadas com o

Os agonistas clássicos do receptor toll-like (TLR), LPS (TLR4) e oligodesoxinucleotídeo CpG (TLR9), mostraram regulação positiva de marcadores de superfície celular de ativação e maturação, como MHC classe II, CD86 e CD11c, conforme medido por citometria de fluxo. Além disso, IL-12 foi secretada por DCs estimuladas por CpG. A PBM (0,3 ou 3 J/cm<sup>2</sup> de laser de 810 nm) reduziu todos os marcadores de ativação e também a secreção de IL-12. Figura 5.

Yamaura et al [45] testaram PBM (810 nm, 5 ou 25 J/cm<sup>2</sup>) em sinoviócitos isolados de pacientes com artrite reumatoide. Eles aplicaram PBM antes ou depois da adição de fator de necrose tumoral- $\gamma$  (TNF- $\gamma$ ). Os níveis de mRNA e proteína de TNF- $\gamma$  e interleucinas (IL)-1 $\beta$  e IL-8 foram reduzidos (especialmente por 25 J/cm<sup>2</sup>).

Hwang et al [46] incubaram células do anel fibroso humano com meio condicionado obtido de macrófagos (células THP-1) contendo citocinas pró-inflamatórias IL1 $\gamma$ , IL6, IL8 e TNF- $\gamma$ . Eles compararam 405, 532 e 650 nm em doses de até 1,6 J/cm<sup>2</sup>. Eles descobriram que todos os comprimentos de onda reduziram a expressão de IL8 e 405 nm também reduziu a IL6.

O "Super-Lizer" é um dispositivo japonês que emite luz infravermelha linearmente polarizada. Imaoka et al [47] testaram-no contra um modelo de artrite reumatoide em ratos, envolvendo a imunização dos ratos com colágeno bovino tipo II, após o qual desenvolveram inflamação autoimune em múltiplas articulações. Eles encontraram reduções na expressão de IL20 em cortes histológicos retirados das articulações tratadas com PBM e também em sinoviócitos semelhantes a fibroblastos reumatoides humanos (MH7A) estimulados com IL1 $\gamma$ .

Lim et al [48] estudaram fibroblastos gengivais humanos (FGH) tratados com lipopolissacarídeos (LPS) isolados de *Peptostreptococcus gingivalis*. Eles utilizaram fotobiomodulação (PBM) mediada por um LED de 635 nm e irradiaram as células + LPS direta ou indiretamente (transferindo meio de células tratadas com PBM para outras células com LPS). Ambos os protocolos, direto e indireto, mostraram reduções em marcadores inflamatórios (ciclooxigenase-2 (COX2), prostaglandina E2 (PGE2), fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF), RANTES (proteína regulada expressa e secretada por células T normais ativadas) e CXCL11). No grupo de irradiação indireta, a fosforilação de C-Raf e Erk1/2 aumentou. Em outro estudo [49], o mesmo grupo utilizou um sistema similar (PBM direta em FGH + LPS) e mostrou que a PBM de 635 nm reduziu a fosforilação de IL6, IL8 e p38, e aumentou a fosforilação de JNK. Eles explicaram a ativação de JNK pelos efeitos promotores de crescimento do PBM. Sakurai et al relataram [50] achados semelhantes usando HGF tratado com

*Campylobacter* reto LPS e PBM (830 nm até 6,3 J/cm<sup>2</sup>) para reduzir os níveis de COX2 e PGE2. Em outro estudo [51], o mesmo grupo mostrou uma redução na IL1 $\gamma$  no mesmo sistema.

#### 4.3. Efeitos da PBM no fenótipo dos macrófagos

Outra propriedade muito interessante da PBM é a sua capacidade de alterar o fenótipo de células ativadas da linhagem de monócitos ou macrófagos. Essas células podem apresentar dois fenótipos muito diferentes, dependendo da situação patológica que enfrentam. O fenótipo M1 (ativado classicamente) aplica-se a macrófagos que precisam eliminar bactérias ou outros patógenos, ou, alternativamente, destruir células tumorais. A óxido nítrico sintase induzível é uma característica do fenótipo M1 e a secreção de óxido nítrico é frequentemente mensurada. Por outro lado, o fenótipo M2 (ativado alternativamente) aplica-se a macrófagos envolvidos na eliminação de detritos celulares ou proteicos e na estimulação da cicatrização por angiogênese. O fenótipo M2 produz arginase, uma enzima que inibe a produção de NO e permite a produção de ornitina, um precursor da hidroxiprolina e das poliaminas [52]. Os marcadores desses dois fenótipos de macrófagos ativados têm alguns aspectos em comum, mas também mostram muitos aspectos que são muito diferentes [53]. Deve-se notar que esse conceito de estados de ativação M1 e M2 se aplica a outros tipos de células especializadas de macrófagos residentes em diferentes tecidos, como a microglia no cérebro [54], os macrófagos alveolares no pulmão [55], as células de Kupffer no fígado [56], etc.

Fernandes et al. utilizaram células J774 semelhantes a macrófagos, ativadas com interferon- $\gamma$  e LPS, para produzir um fenótipo de infarto do miocárdio e compararam lasers de 660 nm e 780 nm. Eles descobriram que ambos os comprimentos de onda reduziram a expressão de TNF- $\gamma$ , COX-2 e iNOS, sendo o de 780 nm ligeiramente melhor [57]. Silva et al. utilizaram macrófagos RAW264.7 para testar dois comprimentos de onda (660 nm e 808 nm) em uma faixa de fluências (11-214 J/cm<sup>2</sup>) [58]. Eles observaram aumentos na liberação de NO com 660 nm nas fluências mais altas. von Leden et al. realizaram um estudo interessante.



Diferentes modelos animais são produzidos para simular essas doenças, mas uma abordagem comum é injetar a preparação estéril de paredes celulares de levedura, conhecida como zimosano, nas articulações do joelho de animais afetados. ratos.

Castano et al [67] utilizaram este modelo de artrite induzida por zimosano para estudar os efeitos de duas fluências diferentes de laser de 810 nm (3 e 30 J/cm<sup>2</sup>) aplicadas em duas densidades de potência diferentes (5 e 50 mW/cm<sup>2</sup>). A fotobiomodulação (PBM) foi aplicada uma vez ao dia durante 5 dias, iniciando-se após a injeção de zimosano, e o edema no joelho foi medido diariamente. A prostaglandina E2 (PGE2) foi dosada no soro. Os autores constataram que 3 dos 4 conjuntos de parâmetros foram aproximadamente igualmente eficazes na redução do edema e da PGE2, mas o conjunto de parâmetros ineficaz foi o de 3 J/cm<sup>2</sup> aplicado a 50 mW/cm<sup>2</sup>, com um tempo de iluminação de apenas 1 minuto. A conclusão foi que o tempo de iluminação é importante na PBM e, se esse tempo for muito curto, o tratamento pode ser ineficaz.

Moriyama et al [68] utilizaram uma linhagem de camundongos transgênicos (FVB/N-Tg(iNOS-luc)) geneticamente modificada para expressar luciferase sob o controle do promotor da óxido nítrico sintase induzível, permitindo a obtenção de imagens de bioluminescência por fotobiomodulação (PBM) no modelo de artrite induzida por zimosal em joelhos de camundongos. Eles compararam a mesma fluência de 635, 660, 690 e 905 nm (CW e 905 nm (pulso curto)). Animais com menos de 15 semanas de idade apresentaram principalmente redução na expressão de iNOS, enquanto animais mais velhos apresentaram aumento na expressão de iNOS. A aplicação de pulsos de 905 nm também aumentou a expressão de iNOS.

Pallotta et al [69] utilizaram um modelo no qual carragenina foi injetada no joelho de ratos e testaram laser de 810 nm em doses de 1, 3, 6 ou 10 J/cm<sup>2</sup>. Os ratos foram sacrificados após 6 ou 12 horas e o tecido articular foi removido. A fotobiomodulação (PBM) foi capaz de inibir significativamente o número total de leucócitos, bem como a atividade da mieloperoxidase. O extravasamento vascular foi significativamente inibido na dose mais alta de energia, de 10 J. A expressão gênica de COX-1 e COX-2 foi significativamente aumentada pela irradiação a laser, enquanto a produção de PGE2 foi inibida. Esses resultados aparentemente contraditórios requerem mais estudos para uma explicação completa.

### 5.3. Músculos

Uma das aplicações mais robustas da PBM são seus efeitos sobre os músculos [70,71]. A PBM pode potencializar o desempenho muscular, especialmente quando aplicada aos músculos 3 horas antes do exercício [72]. A PBM também pode tornar os regimes de treinamento físico mais eficazes. Portanto, não é surpreendente que a PBM também possa ajudar na recuperação de lesões musculares, além de reduzir a dor e o desconforto muscular após exercícios intensos. Muitos dos estudos em animais realizados analisaram marcadores de inflamação e estresse oxidativo no tecido muscular removido.

de animais sacrificados. Por exemplo, Silveira et al [73] causaram uma lesão muscular traumática por meio de um único impacto contundente no músculo gastrocnêmio de ratos. A PBM (850 nm, 3 ou 5 J/cm<sup>2</sup>) foi iniciada 2, 12 e 24 horas após o trauma muscular e repetida por cinco dias. A locomoção e a função muscular foram melhoradas pela PBM. Os níveis de TBARS, carbonilas proteicas, superóxido dismutase, glutathione peroxidase e catalase aumentaram após a lesão muscular, e esses aumentos foram prevenidos pela PBM. A PBM preveniu o aumento de IL-6 e IL-10 e reverteu a redução induzida pelo trauma nos níveis de BDNF e VEGF.

#### 5.4. Dor inflamatória

Vários estudos analisaram os efeitos da PBM na dor em modelos animais. Alguns estudos analisaram a sensibilidade à dor [74] usando os filamentos de von Frey (um conjunto graduado de fibras de rigidez crescente e quando o animal sente a pressão, ele retira o pé [75]).

Alguns estudos analisaram modelos animais de dor neuropática, como a "lesão nervosa poupada" [76]. Isso envolve a ligadura de dois dos três ramos do nervo ciático em ratos e causa alodinia mecânica de longa duração (>6 meses) [77]. Kobelia Ketz et al. encontraram melhorias nos escores de dor com PBM (980 nm aplicados na pata traseira afetada, 1 W, 20 s, 41 cm acima da pele, densidade de potência 43,25 mW/cm<sup>2</sup>), dose 20 J). Eles também encontraram menor expressão do marcador pró-inflamatório (Iba1) na microglia no gânglio da raiz dorsal, núcleo grácil, coluna dorsal e corno dorsal. O equilíbrio M1/M2 do fenótipo de macrófago foi alterado de M1 para M2 pela PBM, conforme avaliado pela coloração relativa com anti-CD86 (M1) e anti-CD206 (M2).

Martins et al. analisaram o efeito da PBM em um modelo de dor inflamatória [42]. Isso envolveu a injeção de adjuvante completo de Freund (CFA) na pata do camundongo, produzindo hiperalgesia e níveis elevados de citocinas (TNF- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-10). Eles descobriram que a LEDT (950 nm, 80 mW/cm<sup>2</sup>)

A aplicação de pulsos de 1, 2 ou 4 J/cm<sup>2</sup> na face plantar do membro posterior direito reduziu a dor, aumentou os níveis de IL-10, preveniu o aumento de TBARS nas fases aguda e crônica, reduziu os níveis de carbonila proteica e aumentou a atividade de SOD e CAT apenas na fase aguda.

#### 5.5. Inflamação pulmonar

Aimbire e seu laboratório no Brasil realizaram diversos estudos sobre o uso da fotobiomodulação (PBM) para reduzir a inflamação pulmonar aguda (LPA) em vários modelos animais. Em um modelo murino de inflamação pulmonar causada pela inalação de lipopolissacarídeo ou pela administração intranasal de TNF $\gamma$ , eles analisaram o fluido do lavado broncoalveolar (LBA). A PBM (660 nm, 4,5 J/cm<sup>2</sup>) foi administrada na pele sobre o brônquio superior direito 15 minutos após a indução da LPA. A PBM atenuou o influxo de neutrófilos e reduziu os níveis de TNF $\gamma$  no LBA. Nos macrófagos alveolares, a PBM aumentou o cAMP e reduziu o mRNA do TNF $\gamma$ .

Eles também estudaram um modelo diferente de ALI causado por isquemia e reperfusão (I/R) intestinal, que produz um análogo da síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) [78]. Ratos foram submetidos à oclusão da artéria mesentérica superior (45 min) e receberam PBM (660 nm, 7,5 J/cm<sup>2</sup>) realizada por irradiação da pele sobre o brônquio superior direito por 15 e 30 min, sendo os ratos eutanasiados 30 min, 2 ou 4 h depois. A PBM reduziu o edema pulmonar, a atividade da mieloperoxidase, o TNF- $\gamma$  e a iNOS, enquanto a LLLT aumentou a IL-10 nos pulmões dos animais submetidos à I/R.

Um terceiro modelo animal estava relacionado à asma [79]. Camundongos foram sensibilizados à ovalbumina (OVA) e, em seguida, expostos a uma única dose de 15 minutos de OVA aerossolizada. A fotobiomodulação (PBM) foi aplicada conforme descrito anteriormente (660 nm, 30 mW, 5,4 J). A hiper-responsividade brônquica (medida por curvas de dose-resposta à acetilcolina) foi reduzida pela PBM, assim como a redução de eosinófilos e eotaxina. A PBM também diminuiu a expressão da molécula de adesão intracelular e de Th2.

citocinas, bem como níveis de transdutor de sinal e ativador de transdução 6 (STAT6) nos pulmões de camundongos desafiados. Recentemente, Rigonato-Oliveira et al. apresentaram um estudo que concluiu que a redução da inflamação pulmonar e os efeitos positivos da PBM nas vias aéreas parecem ser mediados pelo aumento da secreção da citocina anti-inflamatória IL-10 e pela redução do muco nas vias aéreas [80].

### 5.6. Lesão cerebral traumática

Nos últimos anos, o uso da fotobiomodulação (PBM) como tratamento para lesão cerebral traumática [81,82] e outros distúrbios cerebrais, incluindo acidente vascular cerebral, doenças neurodegenerativas e até mesmo transtornos psiquiátricos, aumentou consideravelmente [83]. Acredita-se que as ações da luz infravermelha próxima (NIR) incidindo sobre a cabeça e penetrando no cérebro sejam multifatoriais, mas um efeito claro é a ação anti-inflamatória da PBM transcraniana. Isso foi demonstrado por uma série de experimentos com camundongos conduzidos por Khuman et al. [84]. Eles utilizaram o modelo de impacto cortical controlado (ICC) de lesão cerebral traumática e a PBM (800 nm) foi aplicada diretamente no parênquima contundido ou transcranialmente em camundongos, iniciando 60 a 80 minutos após o ICC. Camundongos lesionados tratados com 60 J/cm<sup>2</sup> (500 mW/cm<sup>2</sup> × 2 min) apresentaram melhora na latência para a plataforma escondida e no desempenho no teste de sondagem no labirinto aquático de Morris. A PBM em ratos submetidos a craniotomia aberta reduziu o número de microglia ativadas no cérebro após 48 horas (21,8 ± 2,3 versus 39,2 ± 4,2 células Iba-1 +/campo).

### 5.7. Lesão medular

A lesão medular (LM) é outra área promissora de lesão do sistema nervoso central que poderia se beneficiar da fotobiomodulação (PBM). Veronez et al [85] utilizaram um modelo de LM em ratos envolvendo uma contusão produzida por um impactor mecânico (entre a nona e a décima vértebras torácicas), com uma pressão de 150 kdyn. Três doses diferentes de PBM (laser de 808 nm) foram testadas: 500 J/cm<sup>2</sup> , Doses de 750 J/cm<sup>2</sup> e 1000 J/cm<sup>2</sup> foram aplicadas diariamente durante sete dias. O desempenho funcional e a sensibilidade tátil melhoraram após a fotobiomodulação (PBM) com a dose de 1000 J/cm<sup>2</sup> . A fotobiomodulação (PBM) com energias de 750 e 1000 J/cm<sup>2</sup> reduziu o volume da lesão e também os marcadores de inflamação (menor expressão da proteína CD-68).

### 5.8. Doenças autoimunes

A encefalomielite autoimune experimental (EAE) é o modelo animal mais comumente estudado para esclerose múltipla (EM), uma doença autoimune desmielinizante crônica do sistema nervoso central. As terapias imunomoduladoras e imunossupressoras atualmente aprovadas para o tratamento da EM retardam a progressão da doença, mas não a previnem. Lyons et al [86] estudaram um modelo murino de EAE envolvendo a imunização com a glicoproteína oligodendrócita da mielina (MOG35-55). Eles trataram camundongos fêmeas C57BL/6 com fotobiomodulação (PBM) (670 nm) por vários dias em diferentes regimes. Além da melhora da função muscular, eles encontraram uma regulação negativa da expressão do gene da óxido nítrico sintase induzível (iNOS) na medula espinhal dos camundongos, bem como uma regulação positiva do gene antiapoptótico Bcl-2, um aumento na razão Bcl-2:Bax e redução da apoptose na medula espinhal dos animais ao longo da doença. A terapia com luz de 670 nm não conseguiu atenuar a EAE induzida por MOG em camundongos deficientes em iNOS, confirmando o papel da remediação do estresse nitrosativo na atenuação da EAE induzida por MOG pela fotobiomodulação mediada por 670 nm.

### 5.9. Gordura abdominal

Yoshimura et al [87] analisaram um modelo murino de obesidade e diabetes tipo 2 [87]. Camundongos machos adultos C57BL/6 de quatro semanas de idade foram alimentados com uma dieta hipercalórica rica em gordura (40% das calorias provenientes de gordura) durante oito semanas para induzir obesidade e hiperglicemia. Ao longo de quatro semanas, os camundongos foram expostos a seis sessões de irradiação utilizando um LED de 843 nm (5,7 J cm<sup>-2</sup>, 19 mW cm<sup>-2</sup>). Os camundongos do grupo controle não irradiado apresentaram áreas de inflamação na gordura abdominal quase cinco vezes maiores do que o grupo PBM. O grupo PBM apresentou níveis de glicose no sangue significativamente menores 24 horas após a última sessão.

## 6. Aplicações Clínicas da PBM para Inflamação

Dentre as centenas de relatos de aplicações clínicas da PBMT, destacaremos aqui alguns que parecem ser especialmente relevantes para a inflamação e distúrbios inflamatórios.

### 6.1. Tendinopatia de Aquiles

Bjordal et al., na Noruega, realizaram um ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, de fotobiomodulação (PBM) (904 nm, 5,4 J por ponto, 20 mW/cm<sup>2</sup>) para tendinite de Aquiles ativada [88]. Além da avaliação clínica, eles utilizaram a medição por microdiálise das concentrações de prostaglandina E2 peritendinosa. As medições por ultrassonografia Doppler na linha de base mostraram inflamação leve, evidenciada pelo aumento do fluxo sanguíneo intratendinoso e um índice de resistência mensurável. As concentrações de PGE2 foram significativamente reduzidas com a PBM em comparação com o placebo. O limiar de dor à pressão também aumentou significativamente.

### 6.2. Tireoidite

Chavantes e Chammas, no Brasil, estudaram a fotobiomodulação (PBM) para tireoidite autoimune crônica. Um estudo piloto inicial [89] utilizou 10 aplicações de PBM (830 nm, 50 mW, 38–108 J/cm<sup>2</sup>), duas vezes por semana, utilizando a técnica pontual (8 pacientes) ou a técnica de varredura (7 pacientes). Os pacientes necessitaram de uma dose menor de levotiroxina e apresentaram aumento da ecogenicidade ao ultrassom. O estudo seguinte [90] foi um ensaio randomizado, controlado por placebo, com 43 pacientes e acompanhamento de 9 meses. Além da melhora da função tireoidiana, observou-se redução da autoimunidade, evidenciada por níveis mais baixos de anticorpos anti-tireoperoxidase (TPOAb) e anticorpos anti-tireoglobulina (TgAb). Um terceiro estudo [91] utilizou ultrassonografia Doppler colorida para demonstrar melhora da vascularização normal no parênquima tireoidiano. Finalmente [92], observou-se um aumento estatisticamente significativo nos níveis séricos de TGF- $\gamma$ 1 30 dias após a intervenção no grupo PBM, confirmando, assim, o efeito anti-inflamatório. Recentemente, um estudo de acompanhamento de longo prazo desses pacientes com tireoidite (6 anos depois) foi apresentado, mostrando que a PBM foi segura a longo prazo e demonstrou benefícios duradouros [93].

### 6.3. Músculos

A fotobiomodulação (PBM) para músculos visa beneficiar o desempenho e o treinamento atlético, reduzir a dor muscular tardia (DOMS), bem como atenuar os sinais de danos musculares (creatina quinase) após exercícios intensos ou prolongados. Além disso, a PBM também pode ser usada para tratar lesões musculares evidentes causadas por distensões ou traumas musculares. O Comitê Olímpico Internacional e a Agência Mundial Antidoping não podem proibir a terapia com luz para atletas, considerando que (1) a intensidade é semelhante à da luz solar e (2) não existe um teste forense para exposição à luz.

Diversos ensaios clínicos foram realizados no Brasil com atletas como corredores de elite [94], jogadores de vôlei [95] e jogadores de rúgbi [96]. Ferraresi et al. conduziram um estudo caso-controle com gêmeos idênticos [97]. Eles utilizaram uma matriz de LEDs flexível (850 nm, 75 J, 15 s) aplicada em ambos os músculos quadríceps femorais (real em um gêmeo e placebo no outro) imediatamente após cada sessão de treinamento de força (3 vezes/semana durante 12 semanas), consistindo em exercícios de leg press e extensão de pernas com carga de 80% e 50% do teste de 1 repetição máxima, respectivamente. A fotobiomodulação (PBM) aumentou a carga máxima no exercício e reduziu a fadiga, a creatina quinase e a escala visual analógica (DOMS) em comparação com o placebo. Biópsias musculares foram coletadas antes e depois do programa de treinamento e mostraram que a PBM diminuiu marcadores inflamatórios como a interleucina 1 $\gamma$  e a atrofia muscular (miostatina). A síntese de proteínas (alvo da rapamicina em mamíferos) e a defesa contra o estresse oxidativo (SOD2, superóxido dismutase mitocondrial) foram reguladas positivamente.

#### 6.4. Psoríase

A psoríase é uma doença autoimune crônica da pele. Caracteriza-se pelo crescimento anormalmente excessivo e rápido de queratinócitos (em vez de serem substituídos a cada 28-30 dias, como na pele normal, na pele psoriásica são substituídos a cada 3-5 dias). Essa hiperproliferação é causada por uma cascata inflamatória na derme, envolvendo células dendríticas, macrófagos e células T que secretam TNF- $\gamma$ , IL-1 $\gamma$ , IL-6, IL-17, IL-22 e IL-36 $\gamma$  [98]. A fotobiomodulação (PBM) tem sido utilizada para o tratamento da psoríase devido aos seus efeitos anti-inflamatórios, uma abordagem diferente da fototerapia com raios UV, que tende a destruir as células T circulantes. Ablon [99] testou PBM usando LEDs (830 nm, 60 J/cm<sup>2</sup> e 633 nm, 126 J/cm<sup>2</sup>) em duas sessões de 20 minutos ao longo de 4 ou 5 semanas, com 48 h entre as sessões em 9 pacientes com psoríase crônica resistente ao tratamento. As taxas de sucesso ao final do período de acompanhamento variaram de 60% a 100%. A satisfação foi universalmente muito alta.

Choi et al [100] testaram a PBM em um relato de caso de uma paciente com outra doença inflamatória da pele chamada acrodermatite contínua, que também tinha um histórico de 10 anos de psoríase em placas nos joelhos e cotovelos. Como ela estava grávida e não era candidata à terapia farmacológica, recebeu tratamento com PBM (luz polarizada de banda larga, 480–3.400 nm, 10 J/cm<sup>2</sup>). Em duas semanas (após apenas 4 tratamentos), a resolução clínica foi impressionante e nenhuma pústula foi encontrada. O creme tópico de aceponato de metilprednisolona foi substituído por um hidratante, e ela foi tratada com PBM duas vezes por semana ou uma vez por semana até o nascimento de um bebê saudável.

#### 6.5. Artrite

Como pode ser observado na seção de estudos com animais, a artrite é uma das indicações clínicas mais importantes para a fotobiomodulação (PBM) [101,102]. As duas formas mais comuns de artrite são a osteoartrite (doença articular degenerativa que afeta principalmente os dedos, joelhos e quadris) e a artrite reumatoide (inflamação articular autoimune que frequentemente afeta as mãos e os pés). A osteoartrite (OA) afeta mais de 3,8% da população, enquanto a artrite reumatoide (AR) afeta cerca de 0,24%. Ambos os tipos têm sido tratados com sucesso com PBM. Revisões sistemáticas da Cochrane encontraram boas evidências de sua eficácia na AR [103] e algumas evidências no caso da OA [104]. A maioria dos estudos clínicos utilizou escalas de dor e escores de amplitude de movimento para testar a eficácia, em vez de medidas de inflamação, que são difíceis de realizar em seres humanos.

Barabas e colaboradores [105] fizeram uma tentativa testando PBM em amostras ex vivo de tecido sinovial removidas cirurgicamente de pacientes submetidos a artroplastia total do joelho. As amostras de membrana sinovial foram expostas à PBM (810 nm, 448 mW, 25 J/cm<sup>2</sup>, área de 1 cm<sup>2</sup>). A PBM causou um aumento na proteína de choque térmico mitocondrial 1 de 60 kD e diminuições na subunidade pequena 1 da calpaína, tubulina alfa-1C, beta-2, variante 3 da vimentina, anexina A1, anexina A5, cofilina 1, transgelina e precursor da cadeia alfa 2 do colágeno tipo VI, todos significativamente reduzidos em comparação com o controle.

#### 6.6. Alopecia areata

A alopecia areata (AA) é um dos três tipos comuns de queda de cabelo, sendo os outros dois a alopecia androgenética (AGA, calvície de padrão masculino) e a alopecia induzida por quimioterapia. A alopecia areata (AA) é uma doença autoimune comum resultante de danos causados aos folículos pilosos (FPs) por células T. Evidências de autoanticorpos contra estruturas de FPs na fase anágena são encontradas em humanos afetados e em modelos experimentais de camundongos. Amostras de biópsia de indivíduos afetados demonstram um infiltrado inflamatório peri e intrafolicular característico ao redor dos FPs na fase anágena, constituído por linfócitos T CD4 e CD8 ativados [106]. A fotobiomodulação (PBM) é um excelente tratamento para a queda de cabelo em geral e para a alopecia androgenética (AGA) em particular [107,108]. Yamazaki et al [109] relataram o uso do "Super-Lizer", que emite luz linearmente polarizada entre 600 e 1600 nm com potência de 1,26 W nas áreas de queda de cabelo no couro cabeludo (pulsos de 4 segundos aplicados em intervalos de 1 segundo durante 3 minutos a cada 1 ou 2 semanas até que o crescimento capilar fosse observado). Em todos os 15 casos, houve crescimento de pelos velos em mais de 50% das áreas afetadas. A frequência de irradiação até o crescimento variou de uma a 14 vezes, e a duração do tratamento com laser de baixa intensidade (SL) foi de 2 semanas a 5 meses.

## 7. Conclusão e Estudos Futuros

As aplicações clínicas da fotobiomodulação (PBM) têm aumentado rapidamente nos últimos anos. A recente adoção de matrizes de LEDs de grande área e baixo custo, que substituíram os feixes de laser de pequena área e alto custo, com risco de danos oculares, acelerou esse aumento de popularidade. Os avanços na compreensão dos mecanismos de ação da PBM em nível molecular e celular forneceram uma base científica para seu uso em diversas doenças. Muitos pacientes se desiludiram com as abordagens farmacêuticas tradicionais para uma série de doenças crônicas, com seus efeitos colaterais incômodos, e recorreram à medicina complementar e alternativa em busca de remédios mais naturais. A PBM apresenta uma quase completa ausência de efeitos adversos relatados, desde que os parâmetros sejam compreendidos, pelo menos em um nível básico. A notável gama de benefícios médicos proporcionados pela PBM levou alguns a sugerir que ela pode ser "boa demais para ser verdade". No entanto, um dos benefícios mais gerais da PBM que emergiu recentemente são seus pronunciados efeitos anti-inflamatórios. Embora as vias de sinalização celular exatas responsáveis por essa ação anti-inflamatória ainda não sejam completamente compreendidas, está se tornando claro que mecanismos locais e sistêmicos estão em operação. A redução local do edema e a diminuição dos marcadores de estresse oxidativo e citocinas pró-inflamatórias estão bem estabelecidas. No entanto, também parece haver um efeito sistêmico, no qual a luz que atinge o corpo pode beneficiar positivamente tecidos e órgãos distantes.

Há um vasto campo para pesquisas futuras sobre a fotobiomodulação (PBM) e a inflamação. Os benefícios intrigantes da PBM em algumas doenças autoimunes sugerem que essa área pode representar um campo fértil para pesquisadores. Pode haver alguma sobreposição entre a capacidade da PBM de ativar e mobilizar células-tronco e células progenitoras e sua ação anti-inflamatória, considerando que um dos principais benefícios da terapia com células-tronco exógenas tem sido seu efeito anti-inflamatório. Os diversos benefícios da PBM no cérebro e no sistema nervoso central incentivam o estudo aprofundado de sua capacidade de reduzir a neuroinflamação. Doenças crônicas da era moderna que envolvem inflamação sistêmica, como diabetes tipo II, obesidade, doença de Alzheimer, doenças cardiovasculares e disfunção endotelial, merecem ser investigadas no contexto da PBM.

## Agradecimentos

MRH recebeu apoio financeiro das bolsas R01AI050875 e R21AI121700 do NIH dos EUA.

## Referências

1. Hamblin, MR. História da terapia com laser (luz) de baixa intensidade. Em: Hamblin, MR. de Sousa, MVP. Agrawal, T., editor. Manual de terapia a laser de baixa intensidade. Singapura: Pan Stanford Publishing; 2017.
2. Anders JJ, Lanzafame RJ, Arany PR. Terapia com luz/laser de baixa intensidade versus fotobiomodulação terapia. *Photomed Laser Surg.* 2015; 33:183–184. [PubMed: 25844681]
3. Hamblin, MR., de Sousa, MVP., Agrawal, T. Manual de terapia a laser de baixa intensidade. Singapura: Pan Stanford Publishing; 2017.
4. de Freitas LF, Hamblin MR. Mecanismos propostos de fotobiomodulação ou luz de baixa intensidade. *terapia. IEEE J Sel Top Quantum Electron.* 2016; 22:348–364.
5. Wang Y, Huang YY, Wang Y, et al. A fotobiomodulação (luz azul e verde) estimula Diferenciação osteoblástica de células-tronco derivadas do tecido adiposo humano: papel do cálcio intracelular e dos canais iônicos fotossensíveis. *Sci Rep.* 2016; 6:33719. [PubMed: 27650508]
6. Wang L, Jacques SL, Zheng L. MCML—Modelagem de Monte Carlo do transporte de luz em multicamadas tecidos. *Comput Meth Prog Bio.* 1995; 47:131–146.
7. Huang YY, Chen AC, Carroll JD, et al. Resposta bifásica à dose na terapia com luz de baixa intensidade. *Dose Response.* 2009; 7:358–383. [PubMed: 20011653]
8. Huang YY, Sharma SK, Carroll JD, et al. Resposta bifásica à dose na terapia com luz de baixa intensidade — uma atualização. *Dose Response.* 2011; 9:602–618. [PubMed: 22461763]
9. Mason MG, Nicholls P, Cooper CE. Reavaliação dos espectros de infravermelho próximo de mitocôndrias citocromo c oxidase: Implicações para o monitoramento não invasivo in vivo de tecidos. *Biochim Biophys Acta.* 2014; 1837:1882–1891. [PubMed: 25175349]
10. Karu TI, Pyatibrat LV, Kolyakov SF, et al. Medidas de absorção de uma monocamada celular relevantes para a fototerapia: redução da citocromo c oxidase sob radiação infravermelha próxima. *J Photochem Photobiol B.* 2005; 81:98–106. [PubMed: 16125966]
11. Karu TI. Múltiplas funções da citocromo c oxidase em células de mamíferos sob a ação da radiação vermelha e IR-A. *radiação. IUBMB Life.* 2010; 62:607–610. [PubMed: 20681024]
12. Wong-Riley MT, Liang HL, Eells JT, et al. A fotobiomodulação beneficia diretamente os neurônios primários funcionalmente inativados por toxinas: papel da citocromo c oxidase. *J Biol Chem.* 2005; 280:4761–4771. [PubMed: 15557336]
13. Lane N. Biologia celular: jogos de poder. *Nature.* 2006; 443:901–903. [PubMed: 17066004]
14. Pannala VR, Camara AK, Dash RK. Modelagem da cinética detalhada da citocromo c oxidase mitocondrial: mecanismo catalítico e inibição do óxido nítrico. *J Appl Physiol.* 2016; 121:1196–1207. [PubMed: 27633738]

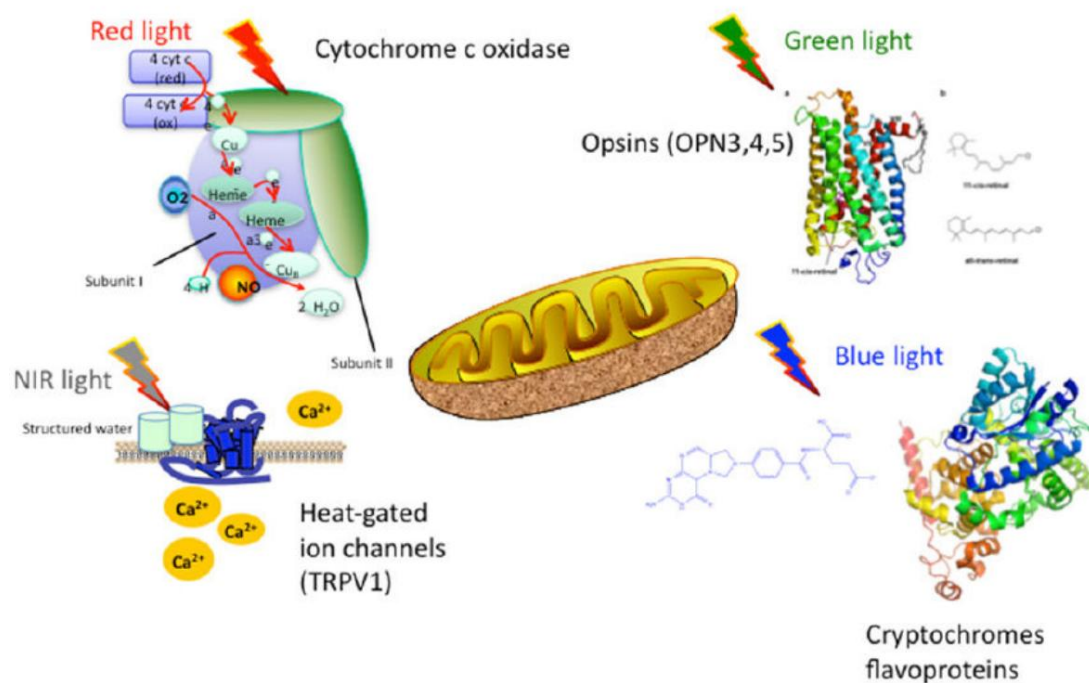
15. Fernandes AM, Fero K, Driever W, et al. Iluminando o cérebro: conectando a fotorrecepção cerebral profunda com o comportamento e a fisiologia. *Bioessays*. 2013; 35:775–779. [PubMed: 23712321]
16. Poletini MO, Moraes MN, Ramos BC, et al. Canais TRP: uma ligação perdida no mecanismo de sincronização dos relógios periféricos ao longo da evolução. *Temperatura*. 2015; 2:522–534.
17. Caterina MJ, Pang Z. Canais TRP na biologia e fisiopatologia da pele. *Produtos Farmacêuticos*. 2016; 9:77.
18. Montell C. A história dos canais TRP, um comentário e reflexão. *Pflugers Arch*. 2011; 461:499–506. [PubMed: 21287198]
19. Smani T, Shapovalov G, Skryma R, et al. Implicações funcionais e fisiopatológicas dos canais TRP. *Biochim Biophys Acta*. 2015; 1853:1772–1782. [PubMed: 25937071]
20. Cronin MA, Lieu MH, Tsunoda S. Duas etapas de translocação do canal TRPL dependente da luz em fotorreceptores de *Drosophila*. *J Cell Sci*. 2006; 119:2935–2944. [PubMed: 16787936]
21. Sancar A. Criptocromo: o segundo pigmento fotoativo no olho e seu papel na fotorrecepção circadiana. *Annu Rev Biochem*. 2000; 69:31–67. [PubMed: 10966452]
22. Weber S. Catálise enzimática fotocatalítica do reparo do DNA: uma revisão de estudos biofísicos recentes sobre fotoliase. *Biochim Biophys Acta*. 2005; 1707:1–23. [PubMed: 15721603]
23. Gillette MU, Tischkau SA. Núcleo supraquiasmático: o relógio circadiano do cérebro. *Recent Prog Horm Res*. 1999; 54:33–58. [PubMed: 10548871]
24. Kofuji P, Mure LS, Massman LJ, et al. Células ganglionares petinais intrinsecamente fotossensíveis (ipRGCs) são necessárias para o sincronismo dos relógios periféricos com a luz. *PLoS One*. 2016; 11:e0168651. [PubMed: 27992553]
25. Sexton T, Buhr E, Van Gelder RN. Melanopsina e mecanismos de fotorrecepção ocular não visual. *J Biol Chem*. 2012; 287:1649–1656. [PubMed: 22074930]
26. Com MW. Iluminando a água e a vida: Emilio Del Giudice. *Electromagn Biol Med*. 2015; 34:113–122. [PubMed: 26098522]
27. Inoue S, Kabaya M. Atividades biológicas causadas pela radiação infravermelha distante. *Int J Biometeorol*. 1989; 33:145–150. [PubMed: 2689357]
28. Damodaran S. Água em limites de fase biológicos: seu papel na ativação interfacial de enzimas e vias metabólicas. *Subcell Biochem*. 2015; 71:233–261. [PubMed: 26438268]
29. Chai B, Yoo H, Pollack GH. Efeito da energia radiante na água próxima à superfície. *J Phys Chem B*. 2009; 113:13953–13958. [PubMed: 19827846]
30. Pollack GH, Figueroa X, Zhao Q. Moléculas, água e energia radiante: novas pistas para a origem da vida. *Int J Mol Sci*. 2009; 10:1419–1429. [PubMed: 19468316]
31. Sommer AP, Haddad M, Fecht HJ. Efeito da luz na viscosidade da água: implicações para o ATP biossíntese. *Sci Rep*. 2015; 5:12029. [PubMed: 26154113]
32. FDA. Código de Regulamentos Federais 21CFR890.5500. 2016; 8 Título 21.
33. Chen ACH, Huang YY, Arany PR, et al. Papel das espécies reativas de oxigênio na terapia com luz de baixa intensidade. *Proc SPIE*. 2009; 7165:716502–716511.
34. Chen AC, Arany PR, Huang YY, et al. A terapia com laser de baixa intensidade ativa o NF-κB por meio da geração de espécies reativas de oxigênio em fibroblastos embrionários de camundongos. *PLoS One*. 2011; 6:e22453. [PubMed: 21814580]
35. Sharma SK, Kharkwal GB, Sajo M, et al. Efeitos da resposta à dose da luz laser de 810 nm em neurônios corticais primários de camundongos. *Lasers Surg Med*. 2011; 43:851–859. [PubMed: 21956634]
36. Tatmatsu-Rocha JC, Ferraresi C, Hamblin MR, et al. A terapia com laser de baixa intensidade (904 nm) pode aumentar o colágeno e reduzir o estresse oxidativo e nitrosativo na pele ferida de camundongos diabéticos. *J Photochem Photobiol B*. 2016; 164:96–102. [PubMed: 27661759]
37. De Marchi T, Leal Junior EC, Bortoli C, et al. Terapia com laser de baixa intensidade (LLLT) em humanos Corrida de intensidade progressiva: efeitos no desempenho do exercício, estado do músculo esquelético e estresse oxidativo. *Lasers Med Sci*. 2012; 27:231–236. [PubMed: 21739259]
38. Fillipin LI, Mauriz JL, Vedovelli K, et al. A terapia com laser de baixa intensidade (LLLT) previne o estresse oxidativo e reduz a fibrose no tendão de Aquiles traumatizado de ratos. *Lasers Surg Med*. 2005; 37:293–300. [PubMed: 16196040]

39. Huang YY, Nagata K, Tedford CE, et al. A terapia com laser de baixa intensidade (LLLT) reduz o estresse oxidativo em neurônios corticais primários in vitro. *J Biophotonics*. 2013; 6:829–838. [PubMed: 23281261]
40. Hervouet E, Cizkova A, Demont J, et al. HIF e espécies reativas de oxigênio regulam a fosforilação oxidativa no câncer. *Carcinogenesis*. 2008; 29:1528–1537. [PubMed: 18515279]
41. Madungwe NB, Zilberstein NF, Feng Y, et al. O papel crítico das ROS mitocondriais depende do seu local de produção na cadeia de transporte de elétrons no coração isquêmico. *Am J Cardiovasc Dis*. 2016; 6:93–108. [PubMed: 27679744]
42. Martins DF, Turnes BL, Cidral-Filho FJ, et al. A terapia com diodo emissor de luz reduz a dor inflamatória persistente: papel da interleucina 10 e enzimas antioxidantes. *Neuroscience*. 2016; 324:485–495. [PubMed: 27001179]
43. Macedo AB, Moraes LH, Mizobuti DS, et al. Terapia com laser de baixa intensidade (LLLT) na distrofia muscular. Células musculares deficientes: efeitos na capacidade de regeneração, resposta inflamatória e estresse oxidativo. *PLoS One*. 2015; 10:e0128567. [PubMed: 26083527]
44. Chen AC, Huang YY, Sharma SK, et al. Efeitos do laser de 810 nm em células dendríticas derivadas da medula óssea de camundongos. *Photomed Laser Surg*. 2011; 29:383–389. [PubMed: 21214383]
45. Yamaura M, Yao M, Yaroslavsky I, et al. Efeitos da luz de baixa intensidade sobre citocinas inflamatórias produzidas por sinoviócitos da artrite reumatoide. *Lasers Surg Med*. 2009; 41:282–290. [PubMed: 19347944]
46. Hwang MH, Shin JH, Kim KS, et al. A terapia com luz de baixa intensidade modula os mediadores inflamatórios secretados pelas células do anel fibroso humano durante a degeneração do disco intervertebral in vitro. *Fotoquímica Fotobiol*. 2015; 91:403–410. [PubMed: 25557915]
47. Imaoka A, Zhang L, Kuboyama N, et al. Redução da expressão de IL-20 na artrite reumatoide por irradiação com luz infravermelha polarizada linearmente. *Laser Ther*. 2014; 23:109–114. [PubMed: 25071309]
48. Lim W, Choi H, Kim J, et al. Efeito anti-inflamatório da irradiação de 635 nm na inflamação direta in vitro/ modelo de irradiação indireta. *J Oral Pathol Med*. 2015; 44:94–102. [PubMed: 25066944]
49. Choi H, Lim W, Kim I, et al. As citocinas inflamatórias são suprimidas por diodos emissores de luz. Irradiação de fibroblastos gengivais humanos tratados com LPS de *P. gingivalis*: alterações de citocinas inflamatórias por irradiação de LED. *Lasers Med Sci*. 2012; 27:459–467. [PubMed: 21814735]
- [Artigo gratuito do PMC] [PubMed] [CrossRef] 50. Sakurai Y, Yamaguchi M, Abiko Y. Efeito inibitório da irradiação a laser de baixa intensidade sobre LPS-1 produzida estimulada de prostaglandina E2 e ciclooxigenase-2 em fibroblastos gengivais humanos. *Eur J Oral Sci*. 2000; 108:29–34. [PubMed: 10706474]
51. Nomura K, Yamaguchi M, Abiko Y. Inibição da produção de interleucina-1 beta e da expressão gênica em fibroblastos gengivais humanos por irradiação a laser de baixa energia. *Lasers Med Sci*. 2001; 16:218–223. [PubMed: 11482821]
52. Briken V, Mosser DM. Editorial: ativação da arginase em macrófagos M2. *J Leukoc Biol*. 2011; 90:839–841. [PubMed: 22045920]
53. Whyte CS, Bishop ET, Ruckerl D, et al. O supressor da sinalização de citocinas (SOCS)1 é um fator chave determinante da ativação e função diferencial dos macrófagos. *J Leukoc Biol*. 2011; 90:845–854. [PubMed: 21628332]
54. Xu H, Wang Z, Li J, et al. Os estados de polarização da microglia no TCE: um novo paradigma para intervenção farmacológica. *Neural Plast*. 2017; 2017:5405104. [PubMed: 28255460]
55. Lu J, Xie L, Liu C, et al. PTEN/I3k/AKT regula a polarização de macrófagos no enfisema camundongos. *Scand J Immunol*. 2017
56. Saha B, Kodys K, Szabo G. A diferenciação de monócitos induzida pelo vírus da hepatite C em macrófagos M2 polarizados promove a ativação de células estreladas via TGF-beta. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2016; 2:302–316. [PubMed: 28090562]
57. Fernandes KP, Souza NH, Mesquita-Ferrari RA, et al. Fotobiomodulação com 660 nm e 780 nm Laser de nm em células J774 semelhantes a macrófagos ativadas: Efeito em marcadores inflamatórios M1. *J Photochem Photobiol B*. 2015; 153:344–351. [PubMed: 26519828]
58. Silva IH, de Andrade SC, de Faria AB, et al. Aumento na liberação de óxido nítrico sem alterações na viabilidade celular de macrófagos após terapia a laser com lasers de 660 e 808 nm. *Lasers Med Sci*. 2016; 31:1855–1862. [PubMed: 27638147]

59. von Leden RE, Cooney SJ, Ferrara TM, et al. A luz com comprimento de onda de 808 nm induz uma alteração dose-dependente na polarização da microglia e consequente crescimento de neuritos induzido pela microglia. *Lasers Surg Med.* 2013; 45:253–263. [PubMed: 23619903]
60. Sousa KB, de Santana Araujo L, Pedrosa NM, et al. Efeitos da fotobiomodulação no gene e Expressão proteica de quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias por macrófagos J774 polarizados para o fenótipo M1. *Lasers Surg Med.* 2017; 49:36.
61. de Lima FJ, de Oliveira Neto OB, Barbosa FT, et al. Existe um protocolo em pele experimental? Tratamento de feridas em ratos utilizando terapia com laser de diodo de baixa intensidade (LLDLT) combinando ou não comprimentos de onda vermelhos e infravermelhos? Revisão sistemática. *Lasers Med Sci.* 2016; 31:779–787. [PubMed: 26861987]
62. Tchanque-Fossuo CN, Ho D, Dahle SE, et al. Terapia com luz de baixa intensidade para o tratamento de úlcera do pé diabético: uma revisão de experiências clínicas. *J Drugs Dermatol.* 2016; 15:843–848. [PubMed: 27391634]
63. Gupta A, Keshri GK, Yadav A, et al. A terapia com laser de baixa intensidade (LLLT) superpulsado (Ga-As, 904 nm) atenua a resposta inflamatória e melhora a cicatrização de queimaduras. *J Biophotonics.* 2015; 8:489–501. [PubMed: 25207838]
64. Weylandt KH, Chiu CY, Gomolka B, et al. Ácidos graxos ômega-3 e seus mediadores lipídicos: em direção a uma compreensão da formação de resolvinas e protectinas. *Prostag Oth Lipid M.* 2012; 97:73–82.
65. Tang Y, Zhang MJ, Hellmann J, et al. Terapia pró-resolução para o tratamento da cicatrização tardia de feridas diabéticas. *Diabetes.* 2013; 62:618–627. [PubMed: 23043160]
66. Bohr S, Patel SJ, Sarin D, et al. Resolvin D2 previne trombose secundária e necrose em um modelo de ferida por queimadura em camundongos. *Wound Repair Regen.* 2013; 21:35–43. [PubMed: 23110665]
67. Castano AP, Dai T, Yaroslavsky I, et al. Terapia com laser de baixa intensidade para artrite induzida por zimosano em ratos: importância do tempo de iluminação. *Lasers Surg Med.* 2007; 39:543–550. [PubMed: 17659584]
- [Artigo gratuito do PMC] [PubMed] 68. Moriyama Y, Moriyama EH, Blackmore K, et al. Estudo in vivo da modulação inflamatória Efeitos da terapia com laser de baixa intensidade na expressão de iNOS usando imagens de bioluminescência. *Photochem Photobiol.* 2005; 81:1351–1355. [PubMed: 16076245]
69. Pallotta RC, Bjordal JM, Frigo L, et al. Terapia com laser de baixa intensidade no infravermelho (810 nm) em ratos. Inflamação experimental do joelho. *Lasers Med Sci.* 2012; 27:71–78. [PubMed: 21484455]
70. Ferraresi C, Hamblin MR, Parizzotto NA. Terapia com laser de baixa intensidade (LLLT) no tecido muscular: desempenho, fadiga e reparo beneficiados pelo poder da luz. *Photonics Lasers Med.* 2012; 1:267–286. [PubMed: 23626925]
71. Ferraresi C, Huang YY, Hamblin MR. Fotobiomodulação no tecido muscular humano: uma vantagem no desempenho esportivo? *J Biophotonics.* 2016
72. Ferraresi C, de Sousa MV, Huang YY, et al. Resposta temporal do aumento de ATP e músculo Resistência à fadiga após terapia com laser (luz) de baixa intensidade (LLLT) em camundongos. *Lasers Med Sci.* 2015; 30:1259–1267. [PubMed: 25700769]
73. Silveira PC, Scheffer Dda L, Glaser V, et al. A terapia com laser de baixa intensidade atenua a fase aguda Resposta inflamatória induzida por lesão traumática muscular. *Free Radic Res.* 2016; 50:503–513. [PubMed: 26983894]
74. Pires de Sousa MV, Ferraresi C, Kawakubo M, et al. A terapia transcraniana com laser de baixa intensidade (810 nm) inibe temporariamente a nocicepção periférica: fotoneuromodulação de receptores de glutamato, fosfatase ácida prostática e trifosfato de adenosina. *Neurophotonics.* 2016; 3:015003. [PubMed: 26835486]
75. de Sousa MV, Ferraresi C, de Magalhaes AC, et al. Construção, teste e validação de um conjunto de filamentos de von Frey caseiros: uma alternativa precisa, acurada e de baixo custo para avaliação da nocicepção. *J Neurosci Methods.* 2014; 232:1–5. [PubMed: 24793398]
76. Kobiela Ketz A, Byrnes KR, Grunberg NE, et al. Caracterização de Macrófagos/Microglia Ativação e efeito da fotobiomodulação no modelo de lesão nervosa poupada em dor neuropática. *Pain Med.* 2016:pnw144.
77. Decosterd I, Woolf CJ. Lesão nervosa poupada: um modelo animal de neuropatia periférica persistente. *Dor.* 2000; 87:149–158. [PubMed: 10924808]
78. de Lima FM, Vitoretto L, Coelho F, et al. Efeito supressor da terapia a laser de baixa intensidade na traqueia Hiperresponsividade e inflamação pulmonar em ratos submetidos a isquemia e reperfusão intestinal. *Lasers Med Sci.* 2013; 28:551–564. [PubMed: 22562449]

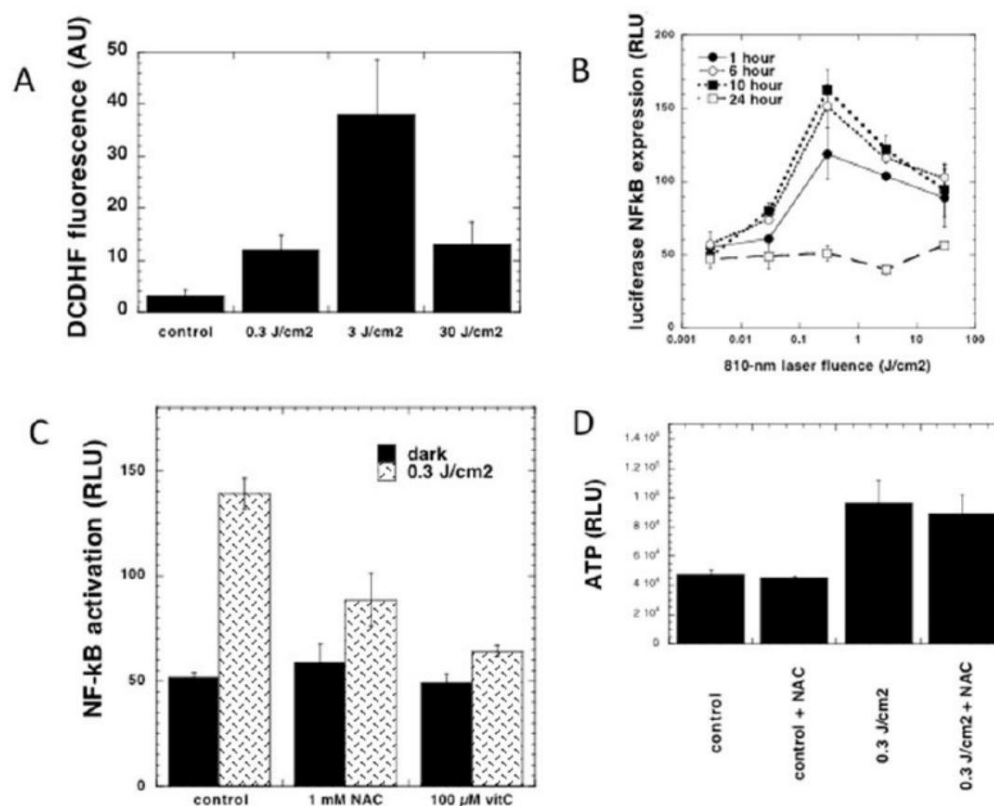
79. Silva VR, Marcondes P, Silva M, et al. A terapia com laser de baixa intensidade inibe a broncoconstrição, Th2 Inflamação e remodelamento das vias aéreas na asma alérgica. *Respir Physiol Neurobiol.* 2014; 194:37–48. [PubMed: 24486607]
80. Rigonato-Oliveira N, Brito A, Vitoretto L, et al. Efeito da terapia com laser de baixa intensidade na inflamação pulmonar crônica em modelo experimental de asma: um estudo comparativo de doses. *Lasers Surg Med.* 2017; 49:36.
81. Huang YY, Gupta A, Vecchio D, et al. Terapia transcraniana com laser (luz) de baixa intensidade para lesão cerebral traumática. *J Biophotonics.* 2012; 5:827–837. [PubMed: 22807422]
82. Thunshelle C, Hamblin MR. Terapia transcraniana com laser (luz) de baixa intensidade para lesão cerebral. *Photomed Cirurgia a laser.* 2016; 34:587–598. [PubMed: 28001759]
83. Hamblin MR. Iluminando a cabeça: Fotobiomodulação para distúrbios cerebrais. *BBA Clin.* 2016; 6:113–124. [PubMed: 27752476]
84. Khuman J, Zhang J, Park J, et al. A terapia com laser de baixa intensidade melhora os déficits cognitivos e inibe a ativação microglial após impacto cortical controlado em camundongos. *J Neurotrauma.* 2012; 29:408–417. [PubMed: 21851183]
85. Veronez S, Assis L, Del Campo P, et al. Efeitos de diferentes fluências de terapia a laser de baixa intensidade em um modelo experimental de lesão medular em ratos. *Lasers Med Sci.* 2017; 32:343–349. [PubMed: 27909916]
86. Muili KA, Gopalakrishnan S, Eells JT, et al. A fotobiomodulação induzida por luz de 670 nm atenua a EAE induzida por MOG35-55 em camundongos fêmeas C57BL/6: um papel para a remediação do estresse nitrosativo. *PLoS One.* 2013; 8:e67358. [PubMed: 23840675]
87. Yoshimura TM, Sabino CP, Ribeiro MS. A fotobiomodulação reduz o infiltrado inflamatório do tecido adiposo abdominal de camundongos obesos e hiperglicêmicos induzidos por dieta. *J Biophotonics.* 2016; 9:1255–1262. [PubMed: 27635634]
88. Bjordal JM, Lopes-Martins RA, Iversen VV. Um ensaio randomizado, controlado por placebo, de terapia a laser de baixa intensidade para tendinite de Aquiles ativada com medição por microdiálise das concentrações de prostaglandina E2 peritendinosa. *Br J Sports Med.* 2006; 40:76–80. [PubMed: 16371497]
89. Hofling DB, Chavantes MC, Juliano AG, et al. Terapia com laser de baixa intensidade na tireoidite autoimune crônica: um estudo piloto. *Lasers Surg Med.* 2010; 42:589–596. [PubMed: 20662037]
90. Hofling DB, Chavantes MC, Juliano AG, et al. Laser de baixa intensidade no tratamento de pacientes com hipotireoidismo induzido por tireoidite autoimune crônica: um ensaio clínico randomizado controlado por placebo. *Lasers Med Sci.* 2013; 28:743–753. [PubMed: 22718472]
91. Hofling DB, Chavantes MC, Juliano AG, et al. Avaliação dos efeitos da terapia a laser de baixa intensidade na vascularização da tireoide de pacientes com hipotireoidismo autoimune por ultrassonografia Doppler colorida. *ISRN Endocrinol.* 2012; 2012:126720. [PubMed: 23316383]
92. Hofling DB, Chavantes MC, Acencio MM, et al. Efeitos da terapia a laser de baixa intensidade nas concentrações séricas de TGF-beta1 em indivíduos com tireoidite autoimune. *Photomed Laser Surg.* 2014; 32:444–449. [PubMed: 25101534]
93. Hofling D, Chavantes MC, Buchpiguél CA, et al. Acompanhamento a longo prazo de pacientes com Hipotireoidismo induzido por tireoidite autoimune submetido à terapia com laser de baixa intensidade. *Lasers Surg Med.* 2017; 49:36.
94. Ferraresi C, Beltrame T, Fabrizzi F, et al. Pré-condicionamento muscular usando terapia com diodo emissor de luz (LEDT) para exercício de alta intensidade: um ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo com um único corredor de elite. *Physiother Theory Pract.* 2015:1–8. [PubMed: 25083579]
95. Ferraresi C, Dos Santos RV, Marques G, et al. Terapia com diodo emissor de luz (LEDT) antes A prática de jogos previne o aumento da creatina quinase com uma resposta dose-dependente leve em jogadores de voleibol. *Lasers Med Sci.* 2015; 30:1281–1287. [PubMed: 25722067]
96. Pinto HD, Vanin AA, Miranda EF, et al. A terapia de fotobiomodulação melhora o desempenho e acelera a recuperação de jogadores de rugby de alto nível em testes de campo: um estudo clínico randomizado, cruzado, duplo-cego e controlado por placebo. *J Strength Cond Res.* 2016; 30:3329–3338. [PubMed: 27050245]
97. Ferraresi C, Bertucci D, Schiavinato J, et al. Efeitos da terapia com diodo emissor de luz na hipertrofia muscular, expressão gênica, desempenho, danos e dor muscular tardia: estudo de caso-

- Estudo de controle com um par de gêmeos idênticos. *Am J Phys Med Rehabil.* 2016; 95:746–757. [PubMed: 27088469]
98. Johnston A, Xing X, Wolterink L, et al. IL-1 e IL-36 são citocinas dominantes na DPOC generalizada. *Psoríase pustulosa. J Allergy Clin Immunol.* 2016
99. Ablon G. A fototerapia combinada com diodos emissores de luz de 830 nm e 633 nm mostra-se promissora no tratamento da psoríase recalcitrante: resultados preliminares. *Photomed Laser Surg.* 2010; 28:141–146. [PubMed: 19764893]
100. Choi M, Na SY, Cho S, et al. A luz de baixa intensidade pode atuar em doenças inflamatórias da pele: um relato de caso de acrodermatite contínua refratária. *J Korean Med Sci.* 2011; 26:454–456. [PubMed: 21394319]
101. Hamblin MR. A osteoartrite pode ser tratada com luz? *Arthritis Res Ther.* 2013; 15:120. [PubMed: 24286607]
102. Ip D. A adição da terapia a laser de baixa intensidade (LLLT) ao tratamento conservador da artrite do joelho é benéfica? adiar com sucesso a necessidade de substituição articular? *Lasers Med Sci.* 2015; 30:2335–2339. [PubMed: 26420240]
103. Brosseau L, Robinson V, Wells G, et al. Terapia com laser de baixa intensidade (classes I, II e III) para o tratamento da artrite reumatoide. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; 19:CD002049.
104. Brosseau L, Welch V, Wells G, et al. Terapia com laser de baixa intensidade (classes I, II e III) para o tratamento de osteoartrite. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004:CD002046. [PubMed: 15266461]
105. Barabas K, Bakos J, Zeitler Z, et al. Efeitos do tratamento a laser na expressão de citosólicos proteínas na sinóvia de pacientes com osteoartrite. *Lasers Surg Med.* 2014; 46:644–649. [PubMed: 24909318]
106. Gregoriou S, Papafragkaki D, Kontochristopoulos G, et al. Citocinas e outros mediadores na alopecia areata. *Mediators Inflamm.* 2010; 2010:928030. [PubMed: 20300578]
107. Avci P, Gupta GK, Clark J, et al. Terapia com laser (luz) de baixa intensidade (LLLT) para o tratamento da queda de cabelo. *Lasers Surg Med.* 2014; 46:144–151. [PubMed: 23970445]
108. Gupta AK, Foley KA. Uma avaliação crítica das evidências para a terapia a laser de baixa intensidade no tratamento da queda de cabelo. *Dermatol Surg.* 2017; 43:188–197. [PubMed: 27618394]
109. Yamazaki M, Miura Y, Tsuboi R, et al. A irradiação infravermelha polarizada linearmente usando Super Lizer é um tratamento eficaz para alopecia areata de múltiplos tipos. *Int J Dermatol.* 2003; 42:738–740. [PubMed: 12956694]

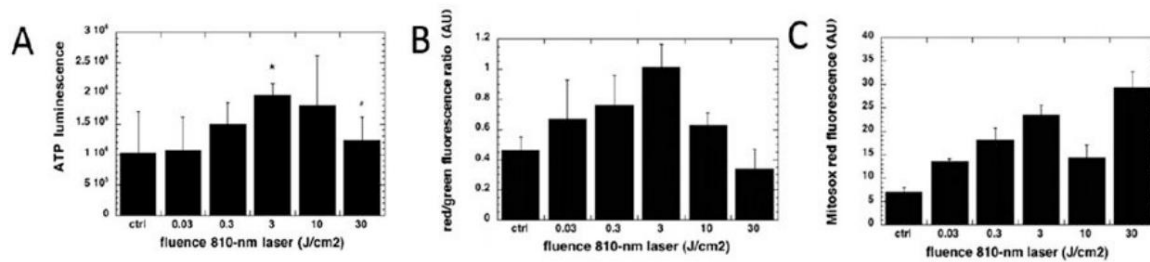


**Figura 1.**

Cromóforos em PBM. A citocromo c oxidase na cadeia respiratória absorve principalmente luz vermelha (e NIR) por meio do heme e do cobre; os canais iônicos TRP sensíveis ao calor absorvem NIR (e luz azul) por meio da água estruturada; as opsinas absorvem principalmente luz azul/verde por meio do cis-retinal; as flavoproteínas e os criptocromos absorvem principalmente luz azul por meio da pterina.

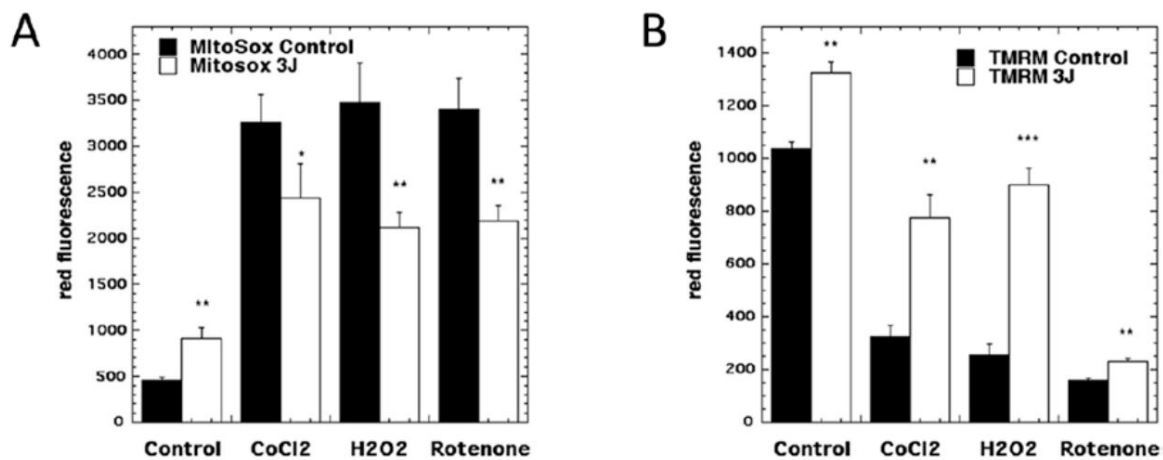
**Figura 2.**

O NF- $\kappa$ B é ativado por ROS induzido por PBM em fibroblastos embrionários. (A) ROS intracelular medido por fluorescência de DCDHF; (B) Ativação de NF- $\kappa$ B medida por um ensaio de luciferase; (C) A ativação de NF- $\kappa$ B é inibida por antioxidantes; (D) O aumento de ATP não é afetado por antioxidantes. Figura adaptada de dados em [34].



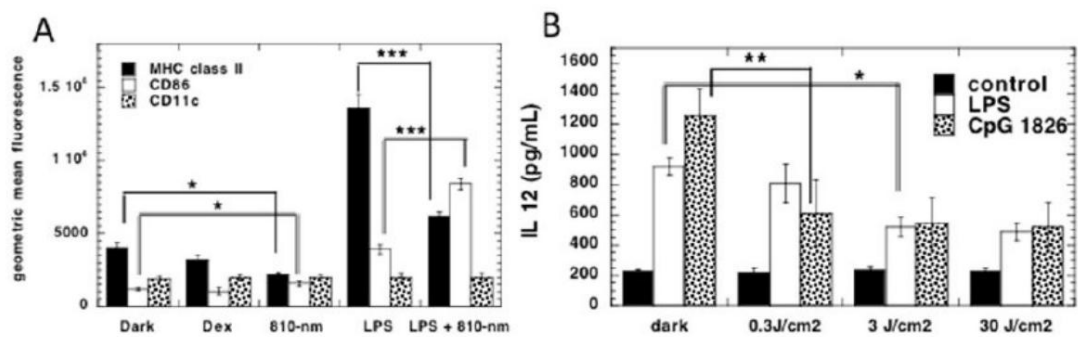
**Figura 3.**

Resposta à dose de laser de 810 nm em neurônios corticais. (A) Produção de ATP em função da fluência; (B) Potencial de membrana mitocondrial (razão vermelho/verde JC1); (C) ROS mitocondrial. Figura adaptada de dados em [35].



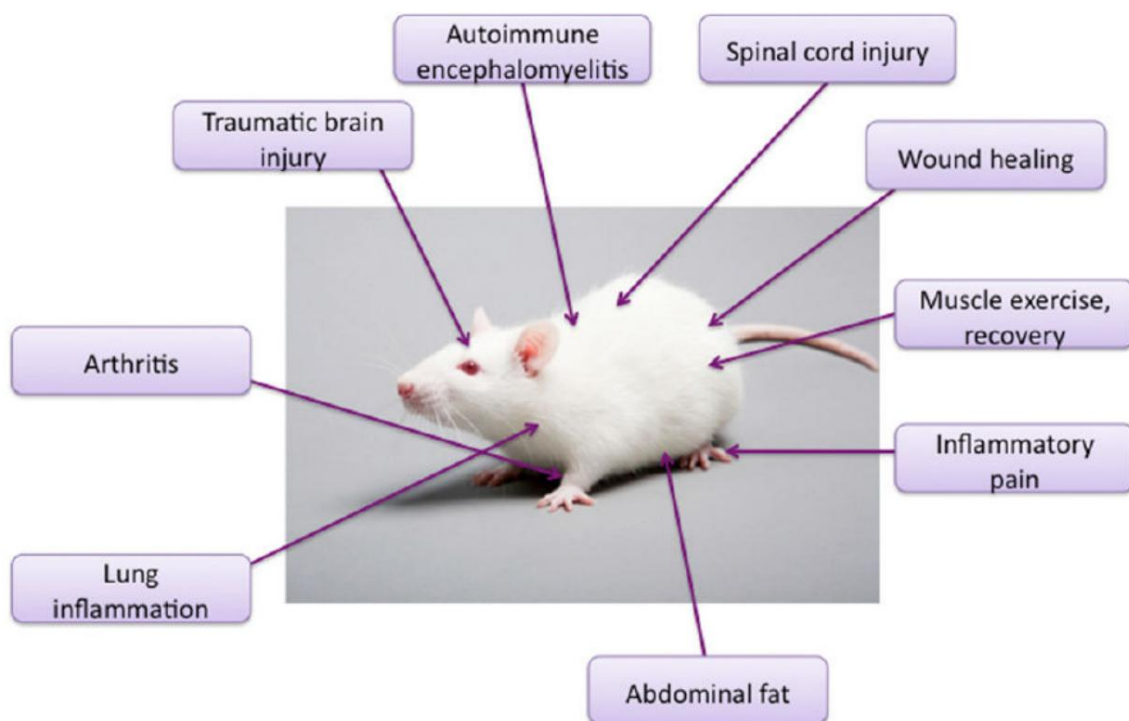
**Figura 4.**

A PBM reduz o estresse oxidativo em neurônios corticais. O estresse oxidativo foi induzido por três tratamentos diferentes (cloreto de cobalto, peróxido de hidrogênio, rotenona) e as células foram tratadas com 3 J/cm<sup>2</sup> 810 nm. (A) ROS mitocondrial, (B) Potencial de membrana mitocondrial (éster metílico de tetrametilrodamina). Figura adaptada de dados em [39].



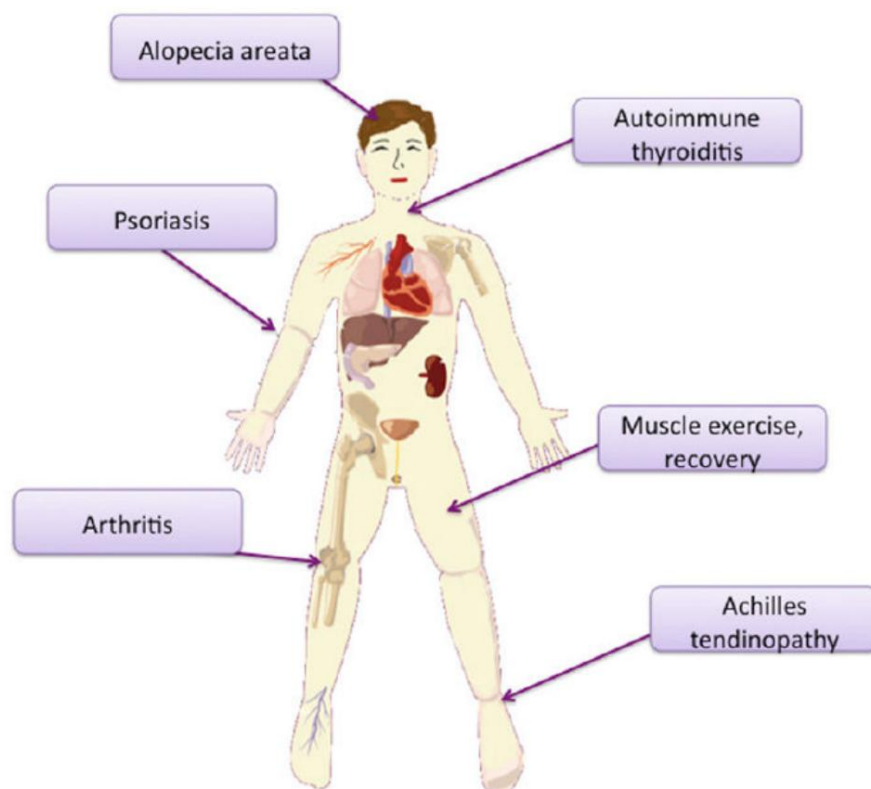
**Figura 5.**

A PBM reduz os marcadores inflamatórios em DCs murinas ativadas in vitro. (A) A citometria de fluxo foi usada para medir MHC classe II, CD86, CD11c (dexametasona foi usada como controle positivo); (B) IL12 secretada medida por ELISA. Figura adaptada de dados em [44].



**Figura 6.**

Modelos animais nos quais os efeitos anti-inflamatórios da PBM foram demonstrados. Lesão cerebral traumática aguda; encefalomielite autoimune experimental; lesão medular; cicatrização de feridas; exercício e recuperação muscular; dor inflamatória na pata; gordura abdominal; inflamação pulmonar; artrite no joelho.



**Figura 7.** Indicações clínicas em humanos com foco nos efeitos anti-inflamatórios. Tireoidite autoimune; exercício e recuperação muscular; tendinopatia de Aquiles; artrite do joelho; psoríase; alopecia areata.