

Efeito da fotobiomodulação na modulação da interleucina-10: revisão narrativa de estudos clínicos

Effect of photobiomodulation on interleukin-10 modulation: narrative review of clinical studies

Amanda Cabral David¹, Stella Regina Zamuner²

Resumo

O sistema imune envolve diversos mecanismos de resposta imunológica que são fundamentais para o organismo se manter em equilíbrio e protegido. Dentre estes mecanismos, há a expressão de citocinas anti-inflamatórias e imunomoduladoras, como a interleucina-10 (IL-10). Esta citocina anti-inflamatória tem um papel crucial no sistema imune, uma vez que desempenha inúmeras funções biológicas. Estudos têm demonstrado que a terapia de fotobiomodulação (TFBM) tem sido eficaz na modulação da citocina IL-10, aumentando sua expressão, em várias doenças de caráter inflamatório. Apesar do mecanismo de ação da TFBM ainda não ser totalmente compreendido, esta vem se mostrando uma terapia promissora para estas doenças. Diante disso, o objetivo deste trabalho foi revisar estudos clínicos em que avaliaram a liberação/expressão da citocina IL-10 em diversas patologias em resposta à TFBM, e discutir as evidências atuais e potenciais da fotobiomodulação.

Palavras-chave: Inflamação; Citocina anti-inflamatória; Resposta imune; *Laser* de baixa intensidade; *LED*.

Abstract

The immune system involves several immune response mechanisms that are essential for the body to remain in balance and protected. Among these mechanisms, there is the expression of anti-inflammatory and immunomodulatory cytokines, such as interleukin-10 (IL-10). This anti-inflammatory cytokine plays a crucial role in the immune system, since it performs numerous biological functions. Studies have shown that photobiomodulation therapy (PBMT) has been effective in modulating the cytokine IL-10, increasing its expression, in various diseases of an inflammatory character. Although the mechanism of action of PBMT is not yet fully understood, it has been shown to be a promising therapy for these diseases. Therefore, the objective of this work was to review clinical studies in which they evaluated the release / expression of the cytokine IL-10 in several pathologies in response to PBMT, and to discuss the current and potential evidences of photobiomodulation.

Keywords: Inflammation; Anti-Inflammatory cytokine; Immune response; Low level laser; LED.

¹ Mestranda do Programa de Pós-graduação em Medicina da Universidade Nove de Julho (UNINOVE), São Paulo, São Paulo, Brasil. *E-mail:* amandacabral96@gmail.com

² Doutorado em Ciências Biomédicas (Farmacologia) pela Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, São Paulo, Brasil. Docente Pesquisadora no Departamento de Pós-graduação em Medicina da Universidade Nove de Julho, São Paulo, São Paulo, Brasil.

Introdução

A resposta do sistema imunológico para toda condição patológica que ocorre em um organismo é de extrema importância, porém, é fundamental que este sistema consiga impedi-la rapidamente para que não haja uma resposta exacerbada capaz de destruir o próprio sistema imunológico do hospedeiro e causar danos a outros tecidos. Existem diversos mecanismos capazes de regular e manter o equilíbrio destas respostas imunológicas e inflamatórias no organismo, com o intuito de protegê-lo. A expressão de citocinas anti-inflamatórias e imunomoduladoras, como a interleucina 10 (IL-10), é um destes mecanismos.⁽¹⁾

A IL-10 é uma citocina anti-inflamatória e imunorreguladora potente, pleiotrópica, do tipo II. Ela é precursora da família de citocinas IL-10, composta por nove moléculas: IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26, IL-28A, IL-28B e IL-29.⁽¹⁻²⁾ Essa família é dividida em três subfamílias, conforme suas funções biológicas, estrutura, localização genômica e receptores. A primeira subfamília, nomeada IL-10, é constituída pela própria IL-10 e esta controla as respostas inflamatórias excessivas. A segunda subfamília, a IL-20, é constituída por IL-19, IL-20, IL-22, IL-24 e IL-26; este grupo de citocinas protege o hospedeiro contra bactérias e leveduras. Já a terceira e última subfamília, nomeada por IFN tipo III (ou IFN λ s), composta por IL-28A, IL-28B e IL-29, é responsável por induzir respostas antivirais.⁽²⁻⁴⁾ A princípio, a IL-10 foi descrita como um fator inibidor da síntese de citocinas (CSIF), secretado por células T *helper* 2 (Th2), com a capacidade de inibir a produção de citocinas pró-inflamatórias como IFN- γ e TNF α , pelas células T *helper* 1 (Th1).⁽³⁻⁴⁾ Após estudos, foi demonstrado que a IL-10 é amplamente expressa por diversas células do sistema imune inato e adaptativo. As células Th2 e as células T reguladoras (T_{Reg}) não são as únicas a produzirem essa citocina, também as células Th1, Th17, T CD8⁺, células B, células dendríticas (DCs), macrófagos, monócitos, mastócitos, células natural killer (NK),

eosinófilos e neutrófilos são fontes importantes de citocina IL-10.⁽⁵⁻⁶⁾

A IL-10 possui diversas funções biológicas que agem direta e indiretamente no sistema imune. Ela é capaz de inibir a produção de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas inflamatórias, mediadores secretados por macrófagos e DCs, e a produção de metaloproteases da matriz pelos macrófagos, como também de impedir a diferenciação de DCs de precursores de monócitos e a maturação de DCs. A IL-10 também atua inibindo a função das células apresentadoras de antígenos (APCs), e devido a este efeito nas APCs previne a produção de citocinas relacionadas às células Th1 e Th2. Além disso, ela pode aumentar a diferenciação de células T_{Reg}, e em alguns casos também pode ativar os mastócitos e aumentar a funções das células T CD8⁺, células B e células NK.⁽⁵⁻⁶⁾

A terapia de fotobiomodulação (TFBM) ou terapia de luz de baixa intensidade (TLBI), consiste no uso de fontes de luz de baixa intensidade como *laser* ou diodo emissor de luz (*LED*), com o intuito de promover a reparação tecidual, a regeneração de diferentes tecidos e nervos, reduzir o processo inflamatório e gerar analgesia.⁽⁷⁻⁸⁾ A TFBM é uma terapia não invasiva, quando as células e tecidos são expostos a baixos níveis de luz vermelha ou infravermelha. O *laser* ou *LED* utilizados geralmente possuem uma potência abaixo de 500 mW, com isso, essa terapia não provoca a elevação da temperatura no tecido tratado e desse modo não causa nenhuma mudança significativa na estrutura do tecido.⁽⁸⁻¹⁰⁾

O mecanismo de ação da TFBM ainda não é totalmente compreendido. Sabe-se que os efeitos dessa terapia estão principalmente envolvidos a nível celular, molecular e tecidual. Os parâmetros aplicados, como comprimento de onda, densidade de energia, potência de saída, tempo de radiação e outros, são essenciais para determinar a eficácia do tratamento.⁽⁸⁻⁹⁾

Estudos realizados com doenças inflamatórias utilizando TFBM têm evidenciado que esta terapia modula a resposta inflamatória, e uma de

suas ações é o aumento da expressão de IL-10.⁽¹¹⁾ Portanto, o objetivo desta revisão é descrever estudos clínicos que avaliaram a liberação/expressão da citocina IL-10 em diversas patologias, em resposta à TFBM, e discutir as evidências atuais e potenciais da fotobiomodulação.

Efeitos da fotobiomodulação na modulação da citocina IL-10

Mucosite oral

A mucosite oral (MO) é uma inflamação que ocasiona lesões dolorosas na mucosa, sendo uma condição que pode levar a infecções secundárias. A MO é frequentemente associada ao tratamento com quimioterapia e/ou radioterapia em pacientes com câncer de cabeça e pescoço.⁽¹²⁾ As lesões na mucosa levam a um processo inflamatório, onde citocinas pró-inflamatórias e outros mediadores estão envolvidos. O manejo da MO ainda é limitado e baseia-se em reduzir a dor do paciente, e não é completamente eficaz. Portanto, o uso da TFBM pode ser benéfico para a prevenção e tratamento dessa doença.

Foi realizado um estudo para avaliar a liberação de moléculas pró e anti-inflamatórias salivares, entre elas a IL-10, em pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à quimiorradiação e TFBM e correlacionar com a gravidade da MO.⁽¹²⁾ Os pacientes do grupo *laser* foram irradiados com o *laser* de baixa intensidade (LBI), no comprimento de onda de 660 nm, potência de saída de 25 mW, fluência de 6,2 J/cm², e 0,24 J de energia por ponto. O tratamento com o LBI durou sete semanas; as sessões foram realizadas três vezes por semana, totalizando 35 sessões. Foi verificado que não houve diferença estatística nos níveis séricos da citocina anti-inflamatória IL-10 no grupo que foi tratado com o LBI. Apesar dos resultados não demonstrarem diferença dos níveis de IL-10, os autores verificaram que o TFBM reduziu a gravidade da MO induzida por quimiorradioterapia, o que foi associado à redução da inflamação.⁽¹²⁾

A administração de quimioterapia em altas doses antes do transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) em pacientes oncológicos tem uma ação citotóxica no epitélio oral, causando MO.⁽¹³⁻¹⁴⁾ Silva *et al.*⁽¹⁵⁾ avaliaram o efeito do LBI na gravidade da MO induzida por quimioterapia em pacientes submetidos ao TCTH. Para isso, utilizaram o LBI no comprimento de onda de 660 nm, exposição radiante de 4 J/cm², potência de 40 mW, energia total de 12,8 J e coletaram amostras salivares e de sangue em períodos antes e durante o TCTH. Os resultados demonstraram que nos pacientes que receberam o tratamento com o LBI, houve diminuição significativa da gravidade da MO. Ainda, observaram aumento dos níveis da citocina anti-inflamatória IL-10, tanto na saliva quanto no sangue desses pacientes. Com base nos achados do estudo, os autores concluíram que a TFBM pode ter colaborado na diminuição da inflamação local, o que pode ter levado à redução da gravidade da MO nesses pacientes. No entanto, ainda são necessários mais estudos clínicos com humanos, para obter melhores resultados e melhor compreender o papel da TFBM na modulação dos mediadores inflamatórios nesta patologia.

Doença arterial coronariana

A doença arterial coronariana é frequentemente tratada com a intervenção coronária percutânea (ICP), que é o tratamento não cirúrgico das obstruções das artérias coronárias por meio de cateter balão.⁽¹⁶⁾ Esta intervenção possibilita a dilatação das lesões ateroscleróticas, porém, pode ocorrer reestenose onde houve a dilatação. A inflamação local com liberação de interleucinas é a responsável pelo reaparecimento da estenose nesses segmentos dilatados. Em estudo com a participação de pacientes com doença arterial coronariana estável, avaliou-se a eficácia da irradiação intravascular com o LBI utilizado durante a ICP, e analisaram-se algumas citocinas, como a interleucina 10, 1 β e 6.⁽¹⁷⁾ Os pacientes do grupo *laser* foram submetidos à ICP em conjunto à irradiação

intravascular com o LBI (comprimento de onda de 808 nm, irradiância de 100 mW/cm² e exposição radiante de 9 J/cm²). Para determinar os níveis séricos das interleucinas, as amostras foram coletadas antes da ICP, após seis e doze horas e 30 dias do procedimento. Foi verificado que as concentrações de níveis séricos de IL-10 foram significativamente maiores no grupo *laser* na sexta hora e na décima segunda hora e houve uma diminuição dos níveis da IL-10 no grupo controle; já as concentrações de IL-1 β e IL-6 foram significativamente menores no grupo *laser* e maiores no grupo controle em todos os tempos avaliados. No estudo, o número de pacientes com reestenose foi insuficiente para realizar uma análise estatística adequada e saber se o LBI teve influência ou não na redução da reestenose. Os resultados obtidos sugerem que o LBI pode ter impedido a diminuição da IL-10, observada no grupo controle, e conseqüentemente pode reduzir o risco de reestenose em pacientes submetidos à angioplastia coronária.

Esclerose múltipla recorrente-remitente

A esclerose múltipla (EM) é uma doença autoimune, que afeta o sistema nervoso central (SNC) e tem como uma de suas características principais a atividade inflamatória.⁽¹¹⁾ Essa atividade inflamatória é induzida quando linfócitos Th1 se infiltram na medula espinhal e no cérebro e ativam a microglia e o seu fenótipo M1 (pró-inflamatório). Após essa ativação ocorre a desmielinização, que por consequência causa diversos sintomas característicos da esclerose múltipla.⁽¹⁸⁾ Um mecanismo que é extremamente relevante para o tratamento da EM é a ativação do fenótipo M2 (anti-inflamatório) por citocinas como a IL-10.⁽¹⁹⁾ A EM ainda não tem cura, e os pacientes portadores dessa doença possuem níveis séricos mais baixos de IL-10, comparados a indivíduos saudáveis. Sendo assim, buscar métodos que auxiliam no aumento dos níveis de IL-10, como é o caso da TFBM, é uma estratégia para o tratamento da EM. Em estudo de Silva *et al.*⁽¹¹⁾ um dos objetivos foi avaliar os efeitos da TFBM na expressão de IL-10

em pacientes com EM recorrente-remitente, visto que esse biomarcador é importante na fisiopatologia dessa doença. Em um grupo de pacientes a TFBM com o LBI foi administrada via sublingual, e em outro grupo via transcutânea sobre a artéria radial, utilizando comprimento de onda de 808 nm, potência de 100 mW, diâmetro de 0,40 cm, área: 0,13 cm², irradiância: 0,80 W/cm², uma exposição radiante de 287,00 J/cm², energia: 36,05 J e tempo de irradiação de 360 segundos, com um total de 24 sessões durante 12 semanas. Após cada sessão da TFBM foi realizado também um protocolo de fisioterapia, com exercícios de equilíbrio estático e dinâmico, envolvendo estímulos cognitivos e sensoriais. Esses autores verificaram que a TFBM com o LBI foi capaz de aumentar significativamente os níveis de IL-10 em ambos os grupos de tratamento (sublingual e artéria radial), e que não houve diferença significativa entre os dois locais que receberam a irradiação. Com esses resultados, demonstraram que a FBM pode ser uma ferramenta complementar promissora para o tratamento da EM, porém os autores sugerem que novos estudos utilizando um grupo controle e uma amostra maior são necessários.

Danos musculares e inflamação por exercícios físicos de alta intensidade

O treinamento para atletas de esportes competitivos de alto nível, como o polo aquático, pode ser um forte agente estressor sistêmico.⁽²⁰⁾ Atletas geralmente são expostos a exercícios de alta intensidade e sem tempo de recuperação suficiente, podendo causar excesso de treinamento. Destarte, os atletas se tornam mais suscetíveis à piora dos seus desempenhos, além de poderem sofrer lesões musculoesqueléticas, com inflamação e perda de função.⁽²¹⁾ No caso do polo aquático, os jogadores têm fadiga elevada em seus membros inferiores, condição esta que pode ser tratada com alguns métodos que envolvem acelerar a recuperação pós-exercícios, como a TFBM. Foi realizado um estudo com jogadores de polo aquático para avaliar os efeitos da irradiação do LBI sobre marcadores

de danos musculares e inflamatórios após cinco dias de alta intensidade de treinamento.⁽²⁰⁾ A irradiação com o *laser* foi feita em oito pontos distribuídos em duas linhas paralelas nos músculos adutor magno e adutor longo de cada perna, totalizando 16 pontos irradiados. Foi utilizado um comprimento de onda de 810 nm, potência de 100 mW, densidade de potência de 3,57 W/cm², densidade de energia de 107,14 J/cm², energia total de 48 J e tempo de irradiação de trinta segundos por ponto. Nesse estudo não foi observada alteração no marcador inflamatório IL-10. Para os autores do estudo,⁽²⁰⁾ os resultados não significativos podem ter relação com a pequena área que foi coberta pela irradiação. Assim, novas análises utilizando grupos musculares adicionais ou até mesmo utilizando um *laser* multímodo podem trazer resultados positivos.

O “sprint interval training” (SIT) é um modelo de treinamento de alta intensidade, que pode estar ligado a um maior risco de lesões musculares e processos inflamatórios em seus praticantes.⁽²²⁾ Malta *et al.*⁽²³⁾ avaliaram os efeitos da TFBM na recuperação muscular frente à inflamação sistêmica após o SIT. Mais, compararam a TFBM com intervenções como a recuperação ativa (RA) e a imersão em água fria (IAF). A TFBM com o *LED* foi aplicada nas duas pernas do participante simultaneamente, sendo irradiado em dois pontos do músculo quadríceps, em dois pontos do bíceps femoral e em um ponto entre os músculos sóleo e gastrocnêmio. Os parâmetros utilizados do *LED* foram: comprimento de onda de 660 nm e 850 nm, saída óptica de 10 mW e 30 mW, densidade de potência de 50 mW/cm² e 150 mW/cm², densidade de energia de 1,5 J/cm² e 4,5 J/cm², total de energia de 600 J (300 J por perna), tempo de irradiação de trinta segundos por ponto, totalizando dois minutos e trinta segundos de irradiação, e foram avaliados os marcadores inflamatórios (IL-10 e TNF- α). Após as análises, os autores observaram que não houve diferença estatística entre a TFBM, placebo, RA e IAF sobre a liberação dos marcadores inflamatórios. Este estudo mostrou que a TFBM não teve uma efetividade relevante na inflamação sistêmica desencadeada após exercícios de alta intensidade.

Periodontite agressiva generalizada

A periodontite agressiva generalizada (PAG) é uma doença periodontal em que há uma rápida perda da inserção periodontal e destruição progressiva dos tecidos de suporte do dente.⁽²⁴⁾ Um dos principais responsáveis por esta doença é o biofilme microbiano. O tratamento convencional é a raspagem e alisamento radicular (RAR), que tem como finalidade remover o biofilme patogênico, porém este tratamento não é capaz de remover por completo os periodontos patógenos, e por consequência podem ocorrer infecções.⁽²⁵⁾ A TFBM já vem sendo usada em estudos associados à RAR para o tratamento da doença periodontal, e essa combinação tem levado a resultados benéficos. Para melhor entender o processo pelo qual a TFBM melhora a doença periodontal, Matarese *et al.*⁽²⁶⁾ avaliaram os níveis de IL-10 em pacientes com PAG e tratados com RAR e o LBI nos seguintes parâmetros: comprimento de onda de 810 nm, densidade de energia de 24,84 J/cm², potência de 1 W, modo pulsante em 50 Hz, e tempo de irradiação de vinte segundos em cada dente do quadrante incluído, em uma única sessão. As avaliações foram feitas no início do estudo, aos 15, 30, 60, 180 e 365 dias após o tratamento. Os resultados mostraram que o tratamento conjunto de TFBM com o RAR induziram níveis maiores de IL-10 no 30º dia e no 60º dia quando comparados ao grupo RAR sozinho, podendo os níveis aumentados dessa citocina ser um mecanismo importante no tratamento do LBI na doença periodontal.

Extração dentária

De acordo com Mozzati *et al.*⁽²⁷⁾ o processo de cicatrização alveolar após a extração dentária em indivíduos saudáveis é complexo e envolve a migração e proliferação de células epiteliais e produção óssea. Os substitutos ósseos podem ser utilizados para ajudar a acelerar o reparo ósseo quando há a extração de dente, porém, pode-se também buscar meios como a TFBM, que possam contribuir ainda mais nesse processo e ajudar na

cicatrização. Neste sentido, foi realizado um estudo que avaliou os efeitos do LBI com irradiação superpulsada nos processos de cura após extração dentária, no qual alguns parâmetros foram analisados incluindo a inflamação. Foram avaliados 10 indivíduos saudáveis, que tinham indicação de extração bilateral de molares.⁽²⁷⁾ Cada paciente passou por uma cirurgia, quando foram extraídos dois molares, um de cada lado. Um dos lados recebeu o tratamento com a TFBM, enquanto o outro lado não recebeu tratamento (controle), e todos os pacientes receberam tratamento com antibiótico e anti-inflamatório oral. O tratamento com o *laser* superpulsado foi realizado logo após a extração e, também, no terceiro dia e no quinto dia, e os parâmetros utilizados foram: comprimento de onda de 904-910 nm, potência média de saída 200 mW, potência de pico mínima de 33 W, frequência de 30 kHz, irradiância de 200 mW/cm², energia total de 180 J, dose administrada de 180 J/cm² e tempo de irradiação de quinze minutos. Amostras de tecido mole ao redor dos dentes tratados e controles foram coletadas antes e após sete dias da extração e foram analisados fatores biológicos envolvidos no processo de inflamação, como a citocina IL-10. Foi observado que a expressão da IL-10 teve redução inesperada no local que foi tratado com o *laser* no sétimo dia após a extração, porém, essa redução não causou o aumento do processo inflamatório, uma vez que as citocinas pró-inflamatórias avaliadas também tiveram redução nos seus níveis séricos no mesmo intervalo de tempo. Apesar dos níveis de IL-10 diminuírem de forma inesperada, os achados deste trabalho mostraram que a TFBM teve uma influência significativa na parte clínica e que pode ser um tratamento de escolha benéfico e seguro para essa área.

Conclusão

Dentro das limitações desta revisão de estudos clínicos, verificamos que a TFBM tem se mostrado uma alternativa eficaz no tratamento de diversas doenças inflamatórias. Apesar da heterogeneidade dos dados, bem como dos intervalos e

períodos de observação serem diferentes dentre os estudos, os efeitos positivos em relação à redução do processo inflamatório não podem ser negligenciados. As evidências sugerem que um dos mecanismos envolvidos na redução do processo inflamatório decorrente do uso da fotobiomodulação deve ser a modulação positiva da citocina IL-10, uma citocina indispensável para restaurar o estado imune quiescente e homeostase do tecido após uma resposta inflamatória. No entanto, mais estudos devem ser conduzidos a fim de confirmar os efeitos da TFBM sobre a IL-10 e seus benefícios na resposta inflamatória.

Agradecimentos

As autoras agradecem o financiamento concedido pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP (2019/20890-7) e pela Universidade Nove de Julho - UNINOVE.

Referências

- 1 Kotenko SV. The family of IL-10-related cytokines and their receptors: related, but to what extent? *Cytokine Growth Factor Rev.* 2002;13(3):223-40. doi: 10.1016/s1359-6101(02)00012-6
- 2 Sziksz E, Pap D, Lippai R, Béres NJ, Fekete A, Szabó AJ, *et al.* Fibrosis Related inflammatory mediators: role of the IL-10 cytokine family. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:764641. doi: 10.1155/2015/764641
- 3 Saxena A, Khosraviani S, Noel S, Mohan D, Donner T, Hamad ARA. Interleukin-10 paradox: a potent immunoregulatory cytokine that has been difficult to harness for immunotherapy. *Cytokine.* 2015;74(1):27-34. doi: 10.1016/j.cyto.2014.10.031
- 4 Ouyang W, Rutz S, Crellin NK, Valdez PA, Hymowitz SG. Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease. *Annu Rev Immunol.* 2011;29:71-109. doi: 10.1146 / annurev-immunol-031210-101312

- 5 Saraiva M, O'Garra A. The regulation of IL 10 production by immune cells. *Nat Rev Immunol*. 2010;10(3):170-81. doi: 10.1038/nri2711
- 6 Mosser DM, Zhang X. Interleukin-10: new perspectives on an old cytokine. *Immunol Rev*. 2008;226:205-18. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00706.x
- 7 Lins RDAU, Dantas EM, Lucena KCR, Catão MHCV, Granville-Garcia AF, Carvalho LG Neto. Efeitos bioestimulantes do *laser* de baixa potência no processo de reparo. *An Bras Dermatol*. 2010;85(6):849-55. doi:10.1590/S0365-05962010000600011
- 8 Avci P, Gupta A, Sadasivam M, Vecchio D, Pam Z, Pam N, *et al*. Low-level laser (light) therapy (LLLT) in skin: stimulating, healing, restoring. *Semin Cutan Med Surg*. 2013;32(1):41-52.
- 9 Dompe C, Moncrieff L, Matys J, Grzech-Le'sniak K, Kocherova L, Bryja A, *et al*. Photobiomodulation-underlying mechanism and clinical applications. *J Clin Med*. 2020; 9(6):1724. doi: 10.3390/jcm9061724
- 10 Freitas LF, Hamblin MR. Proposed mechanisms of photobiomodulation or low-level light therapy. *IEEE J Sel Top Quantum Electron*. 2016;22(3):7000417. doi: 10.1109/JSTQE.2016.2561201
- 11 Silva T, Fragozo YD, Rodrigues MFSD, Gomes AO, Silva FC, Andreo L, *et al*. Effects of photobiomodulation on interleukin-10 and nitrites in individuals with relapsing-remitting multiple sclerosis - Randomized clinical trial. *PLoS One*. 2020 Apr;15(4):e0230551. doi: 10.1371/journal.pone.0230551
- 12 Oton-Leite AF, Silva GBL, Morais MO, Silva TA, Leles CR, Valadares MC, *et al*. Effect of low level laser therapy on chemoradiotherapy induced oral mucositis and salivary inflammatory mediators in head and neck cancer patients. *Lasers Surg Med*. 2015 Apr;47(4):296-305. doi: 10.1002/lsm.22349
- 13 Papas AS, Clark RE, Martuscelli G, O'Loughlin KT, Johansen E, Miller KB. A prospective, randomized trial for the prevention of mucositis in patients undergoing hematopoietic stem cell trans-plantation. *Bone Marrow Transplant*. 2003 Apr;31(8):705-12. doi: 10.1038/sj.bmt.1703870
- 14 Blijlevens NM, Donnelly JP, De Pauw BE. Mucosal barrier injury: biology, pathology, clinical counterparts and consequences of intensive treatment for haematological malignancy: an overview. *Bone Marrow Transplant*. 2000 Jun;25(12):1269-78. doi: 10.1038/sj.bmt.1702447
- 15 Silva GBL, Sacono NT, Othon-Leite AF, Mendonça EF, Arantes AM, Bariani C, *et al*. Effect of low-level laser therapy on inflammatory mediator release during chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized preliminary study. *Lasers Med Sci*. 2015;30(1):117-26. doi: 10.1007/s10103-014-1624-2
- 16 Jukema JW, Verschuren JJW, Ahmed TAN, Quax PHA. Restenosis after PCI. Part 1: pathophysiology and risk factors. *Nat Rev Cardiol*. 2011 Sep 13;9(1):53-62. doi: 10.1038/nrcardio.2011.132
- 17 Derkacz A, Protasiewicz M, Poręba R, Doroszko A, Andrzejak R. Effect of the intravascular low energy laser illumination during percutaneous coronary intervention on the inflammatory process in vascular wall. *Lasers Med Sci*. 2013 May;28(3):763-8. doi: 10.1007/s10103-012-1142-z
- 18 Von Leden RE, Cooney SJ, Ferrara TM, Zhao Y, Dalgard CL, Anders JJ, *et al*. 808 nm Wavelength light induces a dose-dependent alteration in microglial polarization and resultant microglial induced neurite growth. *Lasers Surg Med*. 2013 Apr;45(4):253-63. doi: 10.1002/lsm.22133
- 19 Wang K, Song F, Fernandez-Escobar A, Luo G, Wang JH, Sun Y. The properties of cytokine in multiple sclerosis: pros and cons. *Am J Med Sci*. 2018 Dec;356(6):552-60. doi: 10.1016/j.amjms.2018.08.018
- 20 Zagatto AM, Ramos SP, Nakamura FY, Lira FS, Lopes-Martins RAB, Carvalho RLP. Effects of low-level laser therapy on performance, inflammatory markers, and muscle damage in young water polo athletes: a double-blind,

- randomized, placebo-controlled study. *Lasers Med Sci.* 2016 Apr;31(3):511-21. doi: 10.1007/s10103-016-1875-1
- 21 Cox AJ, Pyne DB, Saunders PU, Callister R, Gleeson M. Cytokine responses to treadmill running in healthy and illness-prone athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39(11):1918-26. doi: 10.1249/mss.0b013e318149f2aa
- 22 Harnish CR, Sabo RT. Comparison of two different sprint interval training work-to-rest ratios on acute inflammatory responses. *Sports Med Open.* 2016;2:20. doi: 10.1186/s40798-016-0044-1
- 23 Malta ES, Lira FS, Machado FA, Zago AS, Amaral SL, Zagatto AM. Photobiomodulation by led does not alter muscle recovery indicators and presents similar outcomes to cold-water immersion and active recovery. *Front Physiol.* 2019;9:1948. doi: 10.3389/fphys.2018.01948
- 24 Albandar JM. Aggressive periodontitis: case definition and diagnostic criteria. *Periodontol 2000.* 2014;65(1):13-26. doi:10.1111/prd.12014
- 25 Gonçalves PF, Huang H, McAninley S, Alfant B, Harrison P, Aukhil I, *et al.* Periodontal treatment reduces matrix metalloproteinase levels in localized aggressive periodontitis. *J Periodontol.* 2013 Dec;84(12):1801-8. doi: 10.1902/jop.2013.130002
- 26 Matarese G, Ramaglia L, Cicciù M, Cordasco G, Isola G. The effects of diode laser therapy as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of aggressive periodontitis: A 1-Year randomized controlled clinical trial. *Photomed Laser Surg.* 2017 Dec;35(12):702-9. doi: 10.1089/pho.2017.4288
- 27 Mozzati M, Martinasso G, Cocero N, Pol R, Maggiora M, Muzio G, *et al.* Influence of superpulsed laser therapy on healing processes following tooth extraction. *Photomed Laser Surg.* 2011 Aug;29(8):565-71. doi: 10.1089/pho.2010.2921

Recebido em: 15 fev. 2021

Aceito em: 28 abr. 2021