

Ação da terapia com laser de baixa potência nas fases iniciais do reparo tecidual: princípios básicos *

Effect of low-level laser therapy on the initial stages of tissue repair: basic principles

Juliana Aparecida de Almeida Chaves Piva¹
Vanessa dos Santos Silva²

Elizângela Márcia de Carvalho Abreu²
Renata Amadei Nicolau³

Resumo: O objetivo do estudo foi revisar a literatura a respeito da terapia com laser de baixa potência e sua relação com as fases iniciais de reparo. Foram analisados 22 artigos, observando-se a utilização de diferentes doses e comprimentos de ondas (632,8 a 904 nm). Nos estudos in vitro, foram utilizadas doses entre 2,2 e 16 J/cm². A dose de 5 J/cm² tem sido apontada como responsável por mudanças significativas in vitro; porém, a dose de 16 J/cm² promove efeito inibitório sobre o crescimento celular em culturas. Em estudos in vivo, envolvendo animais, foram utilizadas doses entre 0,04 a 21 J/cm². Para estudos em humanos, foram utilizadas doses entre 1,8 a 16 J/cm². Conclui-se que a terapia com laser de baixa potência exerce efeitos anti-inflamatórios importantes nos processos iniciais da cicatrização: redução de mediadores químicos, de citocinas, do edema, diminuição da migração de células inflamatórias e incremento de fatores de crescimento, contribuindo diretamente para o processo de reabilitação tecidual. Porém, a falta de padronização dificulta a escolha de parâmetros ideais.

Palavras-chave: Fatores de crescimento de fibroblastos; Inflamação; Lasers; Mediadores da inflamação; Terapia a laser de baixa intensidade

Abstract: O objetivo do estudo foi realizar uma revisão de literatura a respeito da terapia com laser de baixa potência e sua relação com as fases iniciais de reparo. Foram analisados 22 artigos, observou-se a utilização de diferentes doses e comprimentos de ondas (632,8 a 904 nm). Nos estudos in vitro foram utilizadas doses entre 2,2 e 16 J/cm². A dose de 5 J/cm² tem sido apontada como responsável por mudanças significativas in vitro, porém a dose de 16 J/cm² promove efeito inibitório sobre o crescimento celular em culturas. Em estudos in vivo, envolvendo animais foram utilizadas doses entre 0,04 a 21 J/cm². Para estudos em humanos foram utilizadas doses entre 1,8 a 16 J/cm². Conclui-se que a terapia com laser de baixa potência exerce efeitos anti-inflamatórios importantes nos processos iniciais da cicatrização: redução de mediadores químicos, de citocinas, do edema, diminuição da migração de células inflamatórias e incremento de fatores de crescimento contribuindo diretamente para o processo de reabilitação tecidual. Porém, a falta de padronização dificulta a escolha de parâmetros ideais.

Keywords: Fibroblast growth factors; Inflammation; Inflammation mediators; Laser therapy, Low-level; Lasers

Recebido em 10.08.2010.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 30.11.2010.

* Trabalho realizado no Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento da Universidade do Vale do Paraíba (IP&D - UNIVAP) – São José dos Campos (SP), Brasil.
Suporte Financeiro: Programa de bolsas da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES.
Conflito Interesses: Nenhum.

¹ Mestre em Engenharia Biomédica - Especialista em Fisioterapia Dermato Funcional – São José dos Campos (SP), Brasil.

² Mestre em Engenharia Biomédica - Docente da Universidade Paulista (UNIP) – São José dos Campos (SP), Brasil.

³ Mestre e Doutora em Engenharia Biomédica e Doutora em Ciências Médicas Básicas - Docente da Universidade do Vale do Paraíba (UNIVAP) – São José dos Campos (SP), Brasil.

INTRODUÇÃO

A prática clínica da terapia com laser de baixa potência (TLBP) tem sido investigada e utilizada há aproximadamente 20 anos. O crescente interesse pelos efeitos desta terapia tem sido demonstrado pela significativa quantidade de publicações científicas. Entretanto, pesquisadores e terapeutas têm questionado os benefícios clínicos do laser devido aos resultados divergentes encontrados na literatura, em razão da carência de padronização metodológica nos estudos, bem como de sua aplicabilidade clínica, especialmente em se tratando da utilização deste recurso nas fases iniciais do reparo tecidual.¹⁻⁴

Os efeitos iniciais da interação entre o laser e o tecido biológico podem provocar a liberação de substâncias pré-formadoras, como a histamina, serotonina, bradicinina, e modificar reações enzimáticas normais, acelerando ou retardando estas reações. Pode proporcionar ainda aumento na produção de ATP, o que promoveria um aumento na eficiência da bomba sódio-potássio. Com isso, a diferença de potencial elétrico existente entre o interior e o exterior da célula é mantida com melhores resultados.⁵

A primeira fase do reparo tecidual é a inflamação, essencial para a preservação da integridade do organismo. Envolve uma interação entre células inflamatórias (neutrófilos, linfócitos, monócitos/macrófagos) e células vasculares (endoteliais e músculo liso). Inicialmente, as células inflamatórias migram para o tecido-alvo por quimiotaxia, induzidas por mediadores químicos (histamina, prostaglandina - PGE₂, leucotrienos - LTD₄, interleucinas - IL1 e IL6, óxido nítrico - ON), que se ligam a receptores celulares e endoteliais, estimulando a resposta inflamatória.² Na sequência, observa-se a ativação de outros mediadores de natureza lipídica (eicosanoides) e peptídica (citocinas, fatores de crescimento e neuropeptídeos) e a externalização de proteínas de adesão para leucócitos nas células endoteliais na superfície da membrana voltada para a luz dos vasos. Como decorrência do próprio trauma, ou da ativação celular, o microambiente tem sua composição físico-química alterada (baixa tensão de O₂, diminuição do pH, presença de espécies reativas de nitrogênio e oxigênio), sendo esta uma outra forma de sinalização que ativa as células envolvidas no processo.⁶

A TLBP tem se mostrado uma alternativa anti-inflamatória com efeitos semelhantes aos observados na terapia com anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), inibindo e/ou diminuindo a concentração de prostaglandina ES₂ (PGE₂), ciclo-oxigenase 2 (COX-2) e histamina.⁷⁻⁹

Mizutani et al. sugerem que a TLBP inibe a cascata do ácido araquidônico em tecidos lesados, levando à diminuição da produção de PGE₂.¹⁰ Este fenôme-

no, posteriormente, altera a produção de bradicinina e de muitos tipos de citocinas inflamatórias. Além disso, o aumento do fluxo sanguíneo local melhora a acidez e, simultaneamente, promove a liberação e remoção de substâncias relacionadas à dor.

Viegas et al. sugerem que a TLBP promove ativação precoce da fase inflamatória do processo de reparo tecidual, causando exacerbação dos sinais da mesma.¹¹ Esta ativação observada ocorreu devido à ativação vascular substancial nas primeiras 36 horas de reparo.

Para Govish, a TLBP demonstrou reduzir a inflamação em uma variedade de situações clínicas.¹² Em seus estudos, foi demonstrado que a TLBP modifica alguns processos fundamentais do aneurisma da aorta, aumentando progressivamente a proliferação celular do músculo liso e da matriz proteica, bem como secreção da matriz metaloproteínase. Também foi observada inibição da expressão gênica de citocinas pró-inflamatórias e interleucinas-1 β , a partir destas células.

Rocha Jr et al. observaram maior quantidade de fibroblastos em células irradiadas, evidenciando um aumento significativo na proliferação fibroblástica e diminuição do infiltrado inflamatório, concluindo que a TLBP acelera o processo de reparação tecidual.¹³

Desta forma, a TLBP parece ser capaz de modular a inflamação em vários tecidos e apresenta vantagens como método não-invasivo, não-farmacológico e com baixo índice de efeitos colaterais.^{3,7,8} Portanto, o presente estudo tem o objetivo de revisar as publicações dos últimos 14 anos, a fim de fornecer embasamento científico para a utilização da radiação tipo laser de baixa potência nos processos que auxiliam a cicatrização tecidual na fase inicial do processo.

MATERIAIS E MÉTODOS

O material utilizado foi obtido por meio de pesquisa em trabalhos científicos nos bancos de dados Medline, Scielo e Lilacs. Foram selecionadas publicações entre os anos de 1995 e 2009. Para realizar a busca, utilizou-se uma combinação das palavras-chave: laser de baixa potência, inflamação, mediadores químicos, fatores de crescimento.

RESULTADOS

Foram analisados 22 artigos. De acordo com os dados da tabela 1, observou-se que as áreas estudadas variam muito, independentemente de serem *in vitro* ou *in vivo* (animais ou seres humanos). Foram encontradas diferenças importantes quanto à área de estudo e a parâmetros de irradiação (comprimento de onda e dose utilizada). Comparando-se os objetos de estudo, notou-se que variam desde células - como monócitos,

macrófagos, fibroblastos, membranas, mucosas, feridas cutâneas e diabéticas, cartilagens, tendões, músculos, fluidos como sangue humano, órgãos - até artéria.

Nos gráficos 1 e 2, pode-se observar que os estudos *in vivo* correspondem a, aproximadamente, 74% do total. Destes, 76,5% foram realizados com animais (5,9% coelhos, 70,6% ratos) e apenas 23,5% foram realizados com humanos. Já os estudos *in vitro* relacionam-se a 26% dos estudos levantados.

Verificou-se nos trabalhos analisados a utilização de diferentes comprimentos de onda ($n=12$), que variaram de 632,8 a 904 nm. O comprimento de onda mais empregado foi o de 830 nm, se comparado isoladamente. Analisando-se por faixa espectral, a mais abordada foi entre 632,8 e 685 nm, *lasers* na região vermelha do espectro eletromagnético.

Os efeitos encontrados foram ligeiramente diferentes, variando segundo área estudada, modelo e comprimento de onda. O efeito foi classificado como positivo (+), negativo (-) ou nulo, sendo que efeito positivo está relacionado à ação anti-inflamatória, efeito negativo está relacionado à ação pró-inflamatória e efeito nulo quando não houve alteração alguma ou quando o efeito não foi significativo. Dos efeitos presentes na tabela 1, dito positivos(+), encontram-se, principalmente, a diminuição de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-6, IL-2) e mediadores químicos como PGE2, bem como o aumento de fatores de crescimento (bFGF, IGF-1).

Nos estudos *in vitro*, foram utilizadas doses de 2,2; 5,0; 6,32 e 16 J/cm², sendo que a dose de 5 J/cm² não promoveu nenhuma mudança significativa. Entretanto, quando as feridas diabéticas e as células de feridas foram irradiadas com 16 J/cm², elas sofreram efeito inibitório, apresentando diminuição significativa na proliferação celular. Em estudos empregando-se ratos, observou-se uma maior variedade de doses (0,04 a 21 J/cm²), sendo a dose mais utilizada a de 7,5 J/cm². Para estudos em humanos, foram utilizadas doses de 1,8; 5,0; 8,7 e 16 J/cm². Para as doses de 8,7 e 16 J/cm², os resultados apresentaram-se nulos. Observou-se que diferentes doses produziram resultados fisiológicos semelhantes. Foi evidente o efeito positivo, ou seja, o efeito anti-inflamatório da TLBP sobre as fases iniciais do reparo tecidual; contudo, a grande variedade de doses utilizadas demonstra a falta de padronização dos estudos e, conseqüentemente, a dificuldade na comparação dos resultados obtidos.

DISCUSSÃO

Para investigar o mecanismo de ação do laser sobre edema experimental (carragenina), Albertini et al. realizaram estudos com ratos com adrenal intacta e adrenalectomizados, tratados com diclofenaco de

sódio e TLBP.¹⁴ As doses que produziram efeito anti-inflamatório foram 1 e 2,5 J/cm², reduzindo o edema em 27% e 45,4%, respectivamente. O melhor resultado para redução do edema foi irradiação após 1 hora da indução da inflamação. A densidade de energia de 2,5 J/cm² produziu efeitos anti-inflamatórios similares aos produzidos pelo diclofenaco de sódio com dose de 1 mg/kg. Em animais adrenalectomizados, a TLBP não conseguiu inibir o edema, sugerindo que a irradiação com laser de baixa potência, possivelmente, exerce os seus efeitos anti-inflamatórios estimulando a liberação de hormônio corticosteroide adrenal. Em um outro estudo, Albertini et al. demonstraram que o edema foi significativamente menor nos grupos tratados com TLBP comparados ao grupo-controle.² O percentual foi de 65,3% para o grupo tratado com comprimento de onda de 660 nm e 54,5% para o grupo de 684 nm, em comparação com o grupo-controle, em 4 horas após a indução da inflamação por carragenina. Também foi demonstrada uma redução significativa de células inflamatórias nos grupos irradiados.

Zhevago e Samoilova concluíram, em seus estudos, que um dos principais mecanismos responsável pelos efeitos anti-inflamatórios da TLBP é a diminuição do teor plasmático de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-6, e IL-2).¹⁵

Estudos de Saygun et al. sugerem que os efeitos biomoduladores da TLBP podem estar associados ao aumento da produção de fatores de crescimento, tais como bFGF, IGF-1.¹⁶ Estes estudos confirmam os achados observados na tabela 1, em que a ação da TLBP e seus efeitos anti-inflamatórios estão diretamente relacionados à diminuição das citocinas pró-inflamatórias, bem como da quantidade de mediadores químicos. Outros itens relevantes demonstrados por Albertini et al. foram observados, tais como, a diminuição da expressão mRNA de TNF α , IL-1 β e IL-6 após laserterapia, tanto em comprimentos de onda 660 nm quanto em 684 nm.¹⁷ A IL-1 β é uma citocina do tipo 1 e que está entre os mais importantes marcadores de indução da resposta inflamatória. Assim sendo, estes resultados indicam que a TLBP induz a uma reação anti-inflamatória que pode modular fatores de transcrição ligados à expressão mRNA de citocinas pró-inflamatórias. Estes dados são corroborados por estudos prévios realizados por Nomura, Yamaguchi e Abiko, que já sugeriam a capacidade de o laser reduzir a produção de mediadores inflamatórios e eventos que contribuam com a inibição de IL-1 β .¹⁸ Os resultados dos estudos de Aimbire et al. confirmam estes dados, demonstrando em seus estudos que a TLBP reduziu significativamente os níveis de TNF α em comparação ao grupo-controle.⁷ Os autores sugerem que o potencial terapêutico da TLBP, na supressão de TNF α , é necessário em várias patologias inflamatórias na clínica.

TABELA 1: Efeito da TLBP sobre fatores de crescimento e mediadores químicos relacionados às fases iniciais do processo de reparo tecidual

Área estudada	Fator de crescimento / Mediador	Modelo	Comprimento de onda (nm)	Efeito	Autor (es)
Músculo subplantar	↓ edema, TNF α , IL-1 β , IL-6, Citocina mRNA	Rato	660 e 684	+	Albertini et al. ¹⁷
Músculo subplantar	↓ Cinina, Receptores B2 mRNA	Rato	660 684	+	Bortone et al. ²³
Músculo gastrocnêmio	↓ edema, ↓ n° de leucócitos e polimorfonucleares	Rato	685	+	Barbosa et al. ²⁴
Monócitos e macrófagos	↓ MCP-1, IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-10; ↑ ON; TNF α .	<i>In vitro</i>	780	+ + Nulo	Gavish et al. ¹²
Pleurite aguda	↓ proteína, exsudato, leucócitos, neutrófilos, ON, MCP-1, IL-6, IL-10, TNF α .	Rato	660	+	Boschi et al. ²⁵
Fibroblastos gengivais	↑ b FGF, IGF-1, IGFBP3, proliferação de fibroblastos	<i>In vitro</i>	685	+	Saygun et al. ¹⁶
Feridas cirúrgicas	Citocina mRNA pró-inflamatória IL-1 α , IL-1 β	Rato	685 830	Nulo	Viegas et al. ¹¹
Feridas diabéticas	↓ IL-6	<i>In vivo-humano</i>	632, 8	+	Hourelid e Abrahamse ²²
Células de feridas diabéticas	↓ proliferação e migração celular; ↑ IL-6	<i>In vitro</i>		-	
Músculo gastrocnêmico	↓ células inflamatórias	Rato	660 e 684	+	Albertini et al. ²
Gengiva e mucosa labial	↓ IL-1 β , IFN- γ ↑ PDGE, TGF- β TNF- α , bFGF	Rato	632,8	+ + Nulo	Safavi et al. ²⁶
Peritônio	↓ células inflamatórias	Camundongo	904	+	Correa et al. ⁸
Feridas cirúrgicas	↑ FGF	Rato	870	+	Rocha Jr et al. ¹³
Sangue humano periférico	↓ citocinas pró-inflamatórias TNF- α , IL-6, IL-12 e IFN- γ ; ↑ TGF- β	<i>In vitro</i>	340 e 480	+	Zhevago e Samoilova ¹⁵
Pulmão	↓ TNF α	Rato	650	+	Aimbire et al. ⁷
Tendinite de Aquiles	↓ PGE2	Humano	904	+	Bjordal et al. ²⁷
Fluido gengival cervical	MMP-8, IL-1 e elastase	Humano	635 e 830	Nulo	Qadri et al. ²⁰
Artéria femoral	↑ adenosina, GH e FGF	Coelho	904	+	Ihsan ²⁸
Músculo subplantar	↓ edema	Rato	650	+	Albertini et al. ¹⁴
Patologias ortopédicas e reumatológicas	↓ PGE2	Humano	830	+	Mizutani et al. ¹⁰
Fibroblastos gengivais	IL-1 β	<i>In vitro</i>	830	-	Nomura, Yamaguchi e Abiko ¹⁸
Epitélio gengival	↓ PGE2	<i>In vitro</i>	830	+	Sakurai et al. ²⁹
Orelha	↓ histaminas	Rato	632,8	-	Sakihama ⁹

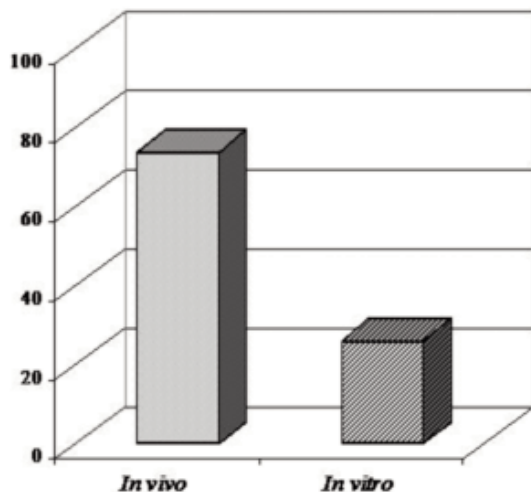


GRÁFICO 1: Percentual de estudos realizados in vitro e in vivo

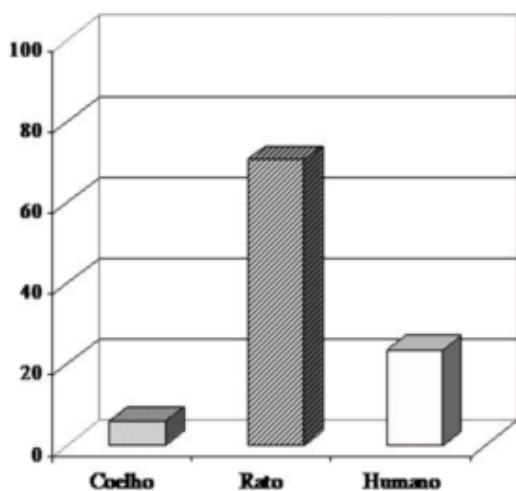


GRÁFICO 2. Percentual de estudos realizados in vivo

ca médica. E ressaltam ainda que é importante observar que este efeito é altamente dependente da dose utilizada.

Fukuda e Malfatti descreveram que um dos aspectos relevantes, e ponto de maior divergência, é a dose.¹⁹ Dose pode ser definida como a quantidade de radiação oferecida ao tecido. Ainda, segundo os autores, a dose ideal a ser utilizada deve ser baseada em pesquisas na literatura, que descrevem práticas laboratoriais de sucesso, sendo estimada de acordo com o tecido a ser irradiado e conforme a energia absorvida para cada tecido, tempo de irradiação e tamanho da área afetada. Este dado confirma estudo realizado por Qadri et al. em que foi observado que não houve alterações da IL-1 e da elastase, provavelmente, segundo os autores, por não terem sido utilizados os parâmetros mais adequados.²⁰ Ainda com relação à dose,

Correa et al. demonstraram que os melhores resultados com a TLBP foram obtidos utilizando-se dose de 3 J/cm², 24 horas após a indução da inflamação por lipopolissacarídeos (LPS) em peritônio de ratos, com redução de 77% em neutrófilos e 49% em leucócitos.⁸

A TLBP também exerce efeito estimulador sobre TGF- α e PDGF, sendo que o estímulo a estes fatores de crescimento relaciona-se diretamente ao processo de reparo. Em um estudo realizado por Numata et al. foram avaliados os aspectos específicos do processo de cicatrização da ferida, que se refere à infiltração macrófágica, migração de queratinócitos, angiogênese, fibroblasto e fator de crescimento (bFGF), sob o efeito da histamina.²¹ Os autores observaram que, clinicamente, é importante reduzir a área da ferida de forma tão rápida quanto possível, a fim de aliviar o estresse e reduzir a possibilidade de infecção. Especificamente, a cicatrização de feridas cutâneas é um processo complexo, englobando uma série de sobreposições de eventos que incluem recrutamento de leucócitos, deposição de matriz, epitelização e, em última instância, a resolução da inflamação com a formação de uma cicatriz madura. A reparação normal da ferida inclui uma resposta vigorosa angiogênica, que entrega nutrientes para as células inflamatórias e para o tecido lesionado.

Para Houreld e Abrahamse, o uso de lasers para estimular a cicatrização *in vivo* e *in vitro* de feridas diabéticas e em células de feridas diabéticas promoveram proliferação e migração celular, estimulação de citocina (IL-6) e fibroblastos (WS1) pós-irradiação.²² O objetivo do estudo foi determinar a importância das proteases e dos fatores de crescimento na regulação e equilíbrio do processo de reparação tecidual que, segundo os autores, se for interrompida, pode atrasar a cura e ocasionar a degradação, que é uma característica de feridas crônicas. Ainda, segundo os autores, as citocinas estão envolvidas em todas as fases da ferida, desde a migração, proliferação, diferenciação e metabolismo celular até a cicatrização. Nesse estudo, os autores relatam que a correta fluência da fototerapia estimula a expressão IL-6, proliferação e migração celular em células de feridas diabéticas. Uma fluência de 5 J/cm² estimula a cicatrização de feridas diabéticas *in vitro*, enquanto 16 J/cm² é inibitória. Os autores acreditam que os parâmetros de laser podem ser otimizados e padronizados e os mecanismos subjacentes, melhor compreendidos. A fototerapia pode tornar-se uma alternativa segura para o tratamento e cicatrização de feridas lentas, como, por exemplo, em pacientes com diabetes.

Em seus estudos, Bortone et al. utilizaram a ação do laser sobre edema experimental (carragenina) para promover um processo inflamatório no músculo subplantar de ratos, e, após laserterapia, observaram

que houve uma diminuição da expressão do mRNA dos receptores de B2 cininas, tanto em comprimentos de onda 660 nm quanto em 684 nm. Experimental groups were designed as followed: A1 (Control-saline), A2 (Carrageenan-only), A3 (Carrageenan+laser 660 nm) and A4 (Carrageenan+laser 684 nm). Seus resultados sugerem que a expressão de ambos os receptores de cininas é modulada por TLBP, possivelmente contribuindo para o seu efeito anti-inflamatório.²³

Barbosa et al. relatam o efeito da TLBP na formação de edema e do influxo leucocitário causado por veneno de cobra jararacuçu (espécie *Bothrops jararacussu*) em ratos. The inflammatory reaction was induced by injection of 0.6 mg/kg of *B. jararacussu* venom, in gastrocnemius muscle. Os Mice were irradiated at the site of injury by a low-level laser (685 nm) with a dose of 4.2J/cm². animais foram irradiados no local da lesão com um comprimento de onda de 685 nm e com uma dose de 4,2 J/cm². Uma terapia combinada de TLBP e soro também foi estudada. *B. jararacussu* venom caused a significant edema formation 3 and 24h after its injection, and a prominent leukocyte infiltrate composed predominantly of neutrophils at 24h after venom inoculation. Os resultados mostraram LLLT significantly reduced edema formation by 53% and 64% at 3 and 24h, respectively, and resulted in a reduction of neutrophils accumulation (P<0.05). que a TLBP reduziu significativamente a formação de edema em 53% e 64% com 3 e 24h, respectivamente, e resultou em uma redução do acúmulo de neutrófilos (P <0,05). The combined therapy showed to be more efficient than each therapy acting separately. A terapia combinada mostrou-se mais eficiente do que a terapia utilizada separadamente. In conclusion, LLLT significantly reduced the edema and leukocyte influx into the envenomed muscle, suggesting that LLLT should be considered as a potentially therapeutic approach for the treatment of the local effects of *Bothrops* species. Em conclusão, a TLBP reduziu significativamente o edema e o influxo de leucócitos no músculo do estudo, sugerindo que a TLBP deve ser considerada como uma abordagem potencialmente terapêutica para o tratamento dos efeitos locais de espécies *Bothrops*.²⁴

Boschi et al. investigaram os possíveis efeitos da TLBP na modulação dos mediadores pró-inflamatórios e anti-inflamatórios em modelo de ratos com pleurisia. A inflamação foi induzida por carragenina injetada na cavidade pleural. Após 1, 2 e 3 horas da indução inflamatória de uma onda contínua (20 mW), o laser de diodo com um comprimento de onda de 660 nm foi utilizado em 4 grupos, com diferentes doses e formas de tratamento. Um grupo recebeu uma dose única de 2,1 J e os outros três grupos receberam um total de energia de 0,9; 2,1 e 4,2 J.

Posteriormente, o volume do exsudato, leucócitos totais e diferenciais, concentração de proteína, NO, IL-6, IL-10, TNF-alfa, e MCP-1 foram medidos a partir do líquido aspirado. Os resultados mostraram LLLT significantly reduced edema formation by 53% and 64% at 3 and 24h, respectively, and resulted in a reduction of neutrophils accumulation (P<0.05). que a TLBP, em um comprimento de onda de 660 nm, reduziu significativamente o volume de exsudato, induzindo a um efeito anti-inflamatório caracterizado pela inibição total ou diferencial no influxo de leucócitos, exsudação, proteínas totais, NO, IL-6, MCP-1, IL-10 e TNF-alfa, de modo dose-dependente. Ou seja, o tratamento a laser com 2,1 J foi mais eficaz do que 0,9 e 4,2 J.²⁵

O efeito da TLBP na expressão gênica de mediadores na gengiva de ratos e tecidos da mucosa foi investigado por Safavi et al. Dos dois grupos estudados, um grupo foi irradiado por 2 vezes com intervalo de 24 horas, enquanto os tecidos inflamados do outro grupo foi irradiado 3 vezes, com laser He-Ne, com um comprimento de onda de 632,8 nm e dose de 7,5 J/cm² por 300 segundos. Notou-se que a expressão gênica de IL-1beta e IFN-gama foi significativamente inibida em ambos os grupos estudados, enquanto a expressão gênica de PDGF e TGF-beta foi significativamente aumentada. Estes achados sugerem que a TLBP diminui a quantidade de inflamação e acelera o processo de cicatrização de feridas, alterando a expressão de genes responsáveis pela produção de citocinas inflamatórias.²⁶

Em outro estudo, Bjordal et al. estudaram os efeitos da TLBP em um grupo de 7 indivíduos com tendinite de Aquiles. Ao todo, foram estudados 14 tendões. Os indivíduos tiveram seus sintomas previamente agravados, propositalmente, antes de se iniciar o tratamento. O tratamento foi realizado em 2 etapas: primeiramente, eles foram tratados com TLBP em um comprimento de onda de 904 nm e 5,4 J por ponto, com uma densidade de potência de 20 mW/cm². Depois, a TLBP placebo (0 J) foi administrada a ambos os tendões de Aquiles. Após o tratamento, os autores observaram que as concentrações de prostaglandina E2 foram significativamente reduzidas 75, 90 e 105 minutos após TLBP ativa em comparação com as concentrações antes do tratamento (p = 0,026) e após TLBP placebo (p = 0,009). Segundo relatos dos pacientes, o limiar de dor à pressão tinha aumentado de forma significativa (p = 0,012) após TLBP ativa em comparação com TLBP placebo: a diferença média na mudança entre os grupos foi de 0,40 kg/cm² (95% intervalo de confiança, 10-0,70). Os autores sugerem que o potencial terapêutico da TLBP na dose de 5,4 J por ponto pode reduzir a inflamação e a dor aguda da tendinite de Aquiles. E concluem que a TLBP tem um grande potencial no tratamento de doenças com um componente inflamatório.²⁷

Ihsan, com o objetivo de avaliar a eficácia da TLBP na circulação colateral e microcirculação de um vaso sanguíneo obstruído, tratou 34 coelhos com comprimento de onda de 904 nm e potência de 10 mW e comparou com os achados de 2 coelhos de um grupo-controle. Cada coelho teve a porção medial de cada coxa cortada e a artéria femoral, exposta e obstruída (presa). As amostras de sangue coletadas da artéria femoral foram examinadas para determinar os níveis de hormônio do crescimento, de adenosina e do fator de crescimento fibroblástico. Amostras de tecido do local da operação, ou seja, da artéria e suas fibras musculares circundantes, foram enviadas para exame histopatológico para determinar a proporção de fibra/capilar (F/C) e o diâmetro capilar. Os resultados indicaram que a circulação colateral foi acelerada e a microcirculação, melhorada com a utilização da TLBP. Além disso, o autor concluiu que houve normalização das características funcionais da área lesada.²⁸

Para Sakurai et al., o uso da TLBP estimulou a produção de prostaglandina E2 e da ciclo-oxigenase-2 em fibroblastos gengivais humanos. O objetivo do presente estudo foi determinar o efeito da irradiação laser sobre a produção da prostaglandina-2 (PGE2), ciclooxigenase-1(COX-1) e a ciclooxigenase-2 (COX-2) (que são mediadores da destruição tecidual na periodontite), bem como a expressão gênica, a partir da estimulação de LPS (lipopolissacarídeo) em células in vitro de fibroblastos humanos gengivais (HGF). As células HGF foram preparadas a partir de tecidos gengivais saudáveis e estimuladas com LPS. As células

HGF foram preparadas a partir de tecidos gengivais saudáveis e estimuladas com LPS. Laser de diodo (Ga-Al-As), em um comprimento de onda 830 nm, foi irradiado nas células dos HGF. A irradiação com TLBP inibiu significativamente a produção de PGE2 de uma forma dose-dependente, o que levou a uma redução de COX-2 níveis de RNAm. Em conclusão, baixo nível de irradiação a laser inibiu a PGE2 por LPS nas células HGF por meio de uma redução de COX-2 nível RNAm. As descobertas sugerem que a TLBP pode ser uma terapêutica benéfica contra o agravamento da gengivite e periodontite por infecção bacteriana.²⁹

Em suma, a TLBP tem demonstrado ser capaz de modular a inflamação em vários tecidos e apresenta vantagens como método não-invasivo, não-farmacológico e com baixo índice de efeitos colaterais, tanto em organismos saudáveis quanto em diabéticos.^{1,3,4,7,8}

CONCLUSÃO

Por meio de pesquisa realizada em trabalhos científicos conclui-se que a TLBP exerce efeitos anti-inflamatórios importantes nos processos iniciais da cicatrização, como a redução de mediadores químicos (PGE2, histamina), de citocinas (IL-1, IL-2, IL-6, IL-10, TNF α), diminuição da migração de células inflamatórias (leucócitos, neutrófilos), redução do edema e incremento de fatores de crescimento (FCF, bFGF, IGF-1, IGFBP3), contribuindo diretamente para o processo de reabilitação tecidual. Porém, a falta de padronização dificulta a escolha dos parâmetros a ser utilizados na aplicação da terapia. □

REFERÊNCIAS

- Rabelo SB, Villaverde AB, Nicolau R, Salgado MC, Melo Mda S, Pacheco MT. Comparison between wound healing in induced diabetic and nondiabetic rats after low-level laser therapy. *Photomed. Laser Surg.* 2006;24:474-9.
- Albertini R, Villaverde AB, Aimbire F, Salgado MA, Bjordal JM, Alves LP, et al. Anti-inflammatory effects of low-level laser therapy (LLLT) with two different red wave lengths (660 nm and 684 nm) in carrageenan-induced rat paw edema. *J Photochem Photobiol B.* 2007;89:50-5.
- Dall Agnol MA, Nicolau RA, de Lima CJ, Munin E. Comparative analysis of coherent light action (laser) versus non-coherent light (light-emitting diode) for tissue repair in diabetic rats. *Lasers Med Sci.* 2009;24:909-16.
- Medeiros JL, Nicolau RA, Nicola EM, dos Santos JN, Pinheiro AL. Healing of Surgical Wounds Made with lambda970-nm Diode Laser Associated or Not with Laser Phototherapy (lambda 655 nm) or Polarized Light (lambda 400-2000 nm). *Photomed Laser Surg.* 2010;28:489-96.
- Rocha JCT. Terapia laser, cicatrização tecidual e angiogênese. *Rev Bras Promoção Saúde.* 2004;17:44-8.
- Balbino CA, Pereira LM, Curi R. Mecanismos envolvidos na cicatrização: uma revisão. *Braz J Pharm Sci.* 2005;41:27-51.
- Aimbire F, Albertini R, Pacheco MT, Castro-Faria-Neto HC, Leonardo PS, Iversen VV, et al. Low-Level Laser Therapy Induces Dose-Dependent Reduction of TNF Levels in Acute Inflammation. *Photomed Laser Surg.* 2006;24:33-7.
- Correa F, Martins RABL, Correa JC, Iversen VV, Joenson J, Bjordal JM. Low-Level Laser Therapy (GaAs =904 nm) Reduces Inflammatory Cell Migration in Mice with Lipopolysaccharide-Induced Peritonitis. *Photomed Laser Surg.* 2007;25:245-9.
- Sakihama H. Effect of a helium-neon laser on cutaneous inflammation. *Kurume Med J.* 1995;42:299-305.
- Mizutani K, Musya Y, Wakae K, Kobayashi T, Tobe M, Taira K, et al. A Clinical Study on Serum Prostaglandin E2 with Low-Level Laser Therapy. *Photomed Laser Surg.* 2004;22:537-9.
- Viegas VN, Abreu ME, Viezzer C, Machado DC, Filho MS, Silva DN, et al. Effect of Low-Level Laser Therapy on Inflammatory Reactions during Wound Healing: Comparison with Meloxicam. *Photomed Laser Surg.* 2007;25:467-3.
- Gavish L, Perez LS, Reissman P, Gertz SD. Irradiation with 780 nm Diode Laser Attenuates Inflammatory Cytokines but Upregulates Nitric Oxide in Lipopolysaccharide-Stimulated Macrophages: Implications for the Prevention of Aneurysm Progression. *Lasers Surg Med.* 2008;40:371-8.
- Rocha Jr AM, Oliveira RG, Farias RE, Andrade LCF, Aarestrup FM. Modulação da proliferação fibroblástica e da resposta inflamatória pela terapia a laser de baixa intensidade no processo de reparo tecidual. *An Bras Dermatol.* 2006;81:150-6.
- Albertini R, Aimbire FS, Correa FI, Ribeiro W, Cogo JC, Antunes E, et al. Effects of different protocol doses of low power gallium-aluminum-arsenate (Ga-Al-As) laser radiation (650 nm) on carrageenan induced rat paw oedema. *J Photochem Photobiol B.* 2004;74:101-7.
- Zhevago N, Samoilova K. Pro-and Anti-inflammatory Cytokine Content in Human Peripheral Blood after Its Transcutaneous (in Vivo) and Direct (in Vitro) Irradiation with Polychromatic Visible and Infrared Light. *Photomed. Laser Surg.* 2006;24:129-39.
- Saygun I, Karacay S, Serdar M, Ural AU, Sencimen M, Kurtis B. Effects of laser irradiation on the release of basic fibroblast growth factor (bFGF), insulin like growth factor-1 (IGF-1), and receptor of IGF-1 (IGFBP3) from gingival fibroblasts. *Lasers Med Sci.* 2008;23:211-5.
- Albertini R, Villaverde AB, Aimbire F, Bjordal J, Brugnera A, Mittmann J, et al. Cytokine mRNA expression is decreased in the subplantar muscle of rat paw subjected to carrageenan-induced inflammation after low-level laser therapy. *Photomed Laser Surg.* 2008;26:19-24.
- Nomura K, Yamaguchi M, Abiko Y. Inhibition of interleukin-1beta production and gene expression in human gingival fibroblasts by low-energy laser irradiation. *Lasers Med Sci.* 2001;16:218-23.
- Fukuda TY, Malfatti CA. Análise da dose do laser de baixa potência em equipamentos nacionais. *Rev Bras Fisioter.* 2008;12:70-4.
- Qadri T, Miranda L, Tunér J, Gustafsson A. The short-term effects of low-level lasers as adjunct therapy in the treatment of periodontal inflammation. *J Clin Periodontol.* 2005;32:714-9.
- Numata Y, Terui T, Okuyama R, Hirasawa N, Sugiyama Y, Miyoshi I, et al. The Accelerating Effect of Histamine on the Cutaneous Wound-Healing Process Through the Action of Basic Fibroblast Growth Factor. *J Invest Dermatol.* 2006;126:1403-9.
- Hourelid N, Abrahamse H. Irradiation with a 632.8 nm Helium-Neon Laser with 5 J/cm² stimulates Proliferation and Expression of Interleukin-6 in Diabetic Wounded Fibroblast Cells. *Diabetes Technol Ther.* 2007;9:451-9.
- Bortone F, Santos HA, Albertini R, Pesquero JB, Costa MS, Silva JA Jr. Low level laser therapy modulates kinin receptors mRNA expression in the subplantar muscle of rat paw subjected to carrageenan-induced inflammation. *Int Immunopharmacol.* 2008;8:206-10.
- Barbosa AM, Villaverde AB, Guimarães-Souza L, Ribeiro W, Cogo JC, Zamuner SR. Effect of low-level laser therapy in the inflammatory response induced by Bothrops jararacussu snake venom. *Toxicon.* 2008;51:1236-44.
- Boschi ES, Leite CE, Saciura VC, Caberlon E, Lunardelli A, Bitencourt S, et al. Anti-Inflammatory Effects of Low-Level Laser Therapy (660 nm) in the Early Phase in Carrageenan-Induced Pleurisy in Rat. *Lasers Surg Med.* 2008;40:500-8.
- Safavi SM, Kazemi B, Esmaeili M, Fallah A, Modarresi A, Mir M. Effects of low-level He-Ne laser irradiation on the gene expression of IL-1, TNF-, IFN-, TGF-, bFGF, and PDGF in rat's gingival. *Lasers Med. Sci.* 2007;23:331-5.
- Bjordal JM, Lopes-Martins RAB, Iversen VV. A randomised, placebo controlled trial of low level laser therapy for activated Achilles tendinitis with microdialysis measurement of peritendinous prostaglandin E2 concentrations. *Br J Sports Med.* 2006;40:76-80.
- Ihsan FRM. Low-Level Laser Therapy Accelerates Collateral Circulation and Enhances Microcirculation. *Photomed Laser Surg.* 2005;23:289-94.
- Sakurai Y, Yamaguchi M, Abiko Y. Inhibitory effect of low-level laser irradiation on LPS-stimulated prostaglandin E2 production and cyclooxygenase-2 in human gingival fibroblasts. *Eur J Oral Sci.* 2000;108:29-34.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:

Juliana Aparecida de Almeida Chaves Piva
Av. Shishima Hifumi, 2911- Urbanova
12244 000 São José dos Campos - SP
Tel.: (12) 3947-1000
E-mail: juliana.piva@yaboo.com.br

Como citar este artigo/How to cite this article: Piva JAAC, Abreu EMC, Silva VS, Nicolau RA. Ação da terapia com laser de baixa potência nas fases iniciais do reparo tecidual: princípios básicos. *An Bras Dermatol.* 2011;86(5):947-54.