

Mediadores do efeito sistêmico do processo inflamatório e terapias fotobiomoduladoras: uma revisão de literatura

Mediators of the systemic effects of inflammation and photobiomodulatory therapies: a literature review

Flávia Villela Chamusca¹, Sílvia Regina Almeida Reis², Denise Lemaire³, Alena Peixoto Medrado⁴
¹Mestre em Estomatologia – EBMS, Doutoranda em Endodontia – PUCRS; ²Doutora em Patologia - Universidade Livre de Berlim, Professora Adjunto da UFBA; ³Instituto de Ciências da Saúde – UFBA; ⁴Professora Adjunto do Departamento de Bionteração: Patologia/ Microbiologia e Imunologia

Resumo

A inflamação é um mecanismo de defesa caracterizado como próprio dos tecidos conjuntivos. Após uma lesão, a formação do exsudato ocorre para manter os fenômenos vasculares deste processo e para atuarem contra o agressor. Os mediadores químicos do exsudato têm grande importância farmacológica e terapêutica e podem ser inibidos ou estimulados, permitindo o controle dos sinais e sintomas da inflamação. A presente revisão de literatura objetiva documentar e descrever os efeitos sistêmicos desencadeados pelo processo inflamatório, contextualizando-o no âmbito da cicatrização de ferimentos assim como também confrontar alguns estudos que relataram a ação local e sistêmica da fotobiomodulação laser em diferentes modelos experimentais. De fato, o laser parece amenizar a resposta inflamatória. No entanto, a literatura reporta poucos dados sobre os efeitos sistêmicos da fotobiomodulação laser, principalmente no que se refere às células mononucleares do sangue, sendo necessário o desenvolvimento de mais estudos nesta área.

Palavras - Chave: Terapia a Laser. Mediadores da inflamação. Cicatrização.

Abstract

Inflammation is a defense mechanism characterized as inherent of connective tissue. After an injury, the formation of the exudate occurs to maintain the vascular phenomena of this process and to act against the aggressor. The chemical mediators of the exudates are of great pharmacological and therapeutic importance and can be inhibited or stimulated, allowing the control of the signs and symptoms of inflammation. The present review aims to document and to describe the systemic effects triggered by the inflammatory process, contextualizing them in the wound healing process as well as confronting some studies that have reported local and systemic action of laser photobiomodulation in different experimental models. In fact, the laser seems to relieve the inflammatory response. However, the literature reports little data on the systemic effects of laser photobiomodulation, especially in relation to blood mononuclear cells, making the development of further studies in this area necessary.

Keywords: Laser Therapy. Inflammation. Mediators. Wound Healing.

INTRODUÇÃO

O processo inflamatório representa uma fase crítica do reparo tecidual, desencadeada em resposta a um determinado agente etiológico. Sendo um mecanismo de defesa, é orquestrado por um amplo contingente de mediadores químicos capazes de agir no local da agressão ou sistemicamente. Além dos mediadores químicos já bem documentados na literatura, assim como o papel biológico desempenhado por cada componente celular em particular, alguns agentes provenientes do meio externo podem modular o processo inflamatório durante a cicatrização de ferimentos. Dentre os fatores externos capazes de interferir no reparo tecidual procedem contaminação bacteriana, deficiências nutricionais e alterações hormonais. No entanto, diversos adjuvantes têm sido utilizados no

intuito de minimizar os efeitos deletérios do processo inflamatório e otimizar o reparo, entre os quais destacam-se o uso de fármacos e as chamadas terapias fotobiomoduladoras.

As terapias fotobiomoduladoras têm sido consideradas alternativas importantes no tratamento dos processos cicatriciais, por apresentarem ação reguladora sobre a resposta inflamatória, reduzindo a dor e estimulando o reparo tecidual, sem os efeitos adversos induzidos por alguns fármacos, a exemplo dos corticóides. Em especial, a fotobiomodulação laser, representada por exemplo pelo laser de Arseneto de Gálio e Alumínio (GaAlAs), tem sido objeto de estudo de muitos investigadores, os quais têm demonstrado que este tipo de terapia luminosa acelera a fase aguda da inflamação, incrementa os fenômenos proliferativos, aumenta a contração de feridas cutâneas e acelera a reepitelização¹. Outros estudos subsequentes têm

Recebido em 08/02/2012; revisado em 26/03/2012.

Correspondência / Correspondence: Alena Peixoto Medrado. Rua Rodolfo Coelho Cavalcante 90/502. Jardim Armação - Salvador- Bahia. CEP 41750-166. Email: alenamedrado@hotmail.com

ratificado estes achados, utilizando inclusive diferentes comprimentos de onda e outras modalidades de luz^{2,3}.

Alguns autores têm sugerido que o laser de baixa potência pode provocar alterações sistêmicas, a exemplo do aumento do nível de endorfinas⁴. Um dos mecanismos sugeridos para a atividade do laser de baixa potência sobre a inflamação é o estímulo à secreção de cortisol endógeno, hormônio liberado pelas glândulas supra-adrenais que age como anti-inflamatório natural⁵. Todavia, não foram encontrados na literatura relatos de estudo que investigassem a ação indireta do laser de baixa potência sobre as diferentes populações de células sanguíneas e outros tipos de mediadores químicos da inflamação.

O presente manuscrito objetiva documentar e descrever os efeitos sistêmicos desencadeados pelo processo inflamatório, contextualizando-o no âmbito da cicatrização de ferimentos. Adicionalmente, esta revisão se propõe a confrontar alguns estudos que relataram a ação local e sistêmica da fotobiomodulação laser em diferentes modelos experimentais, destacando a escassez de publicações que contemplem o efeito sistêmico indireto desta terapia fotobiomoduladora sozinha ou conjugada ao uso de fármacos ou outras variáveis.

AÇÃO DE MEDIADORES QUÍMICOS NATURALMENTE EXPRESSOS PELO ORGANISMO DURANTE A INFLAMAÇÃO

A inflamação é um mecanismo de defesa caracterizado como próprio dos tecidos conjuntivos, por depender dos vasos para levar até as áreas agredidas os agentes de defesa que atuarão contra o agressor. Os agentes efetores da inflamação fazem parte do exsudato e do infiltrado celular. O exsudato representa o infiltrado do plasma composto por um conjunto de substâncias que extravasam pelas paredes dos vasos da microcirculação na área agredida, enquanto o infiltrado é o conjunto de células que chega até a área agredida por atravessar a parede das vênulas e capilares e se “infiltrar” nos espaços teciduais. Os componentes do exsudato inflamatório incluem mediadores de iniciação e manutenção dos fenômenos vasculares e exsudativos, mediadores com ação direta sobre o agressor e mediadores para a manutenção da inflamação e atração dos leucócitos⁶.

Cascata da coagulação e cascata fibrinolítica

A maioria das formas de lesão a que os organismos vivos estão sujeitos leva a alterações nas junções das células endoteliais. A coagulação inicia-se imediatamente após o surgimento de uma lesão tecidual com a finalidade de formar o coágulo de fibrina no vaso rompido, que é crucial para a manutenção da integridade vascular. As plaquetas formam a primeira resposta a qualquer situação em que haja ruptura da

estrutura endotelial, sendo a sua agregação estimulada por substâncias liberadas pelo próprio endotélio, como por exemplo, a ADP⁷. A agregação plaquetária limita a perpetuação da perda de constituintes circulatórios para os interstícios celulares, bloqueando a ruptura dos vasos sanguíneos. A estimulação das plaquetas permite que seja desencadeado o processo final da hemostasia, a saber, ativação dos fatores da coagulação. Por muitos anos a coagulação foi dividida em duas vias: intrínseca (iniciada por componentes presentes no espaço intravascular) e extrínseca (envolvendo não só os componentes do sangue, mas também elementos que usualmente não estão presentes no espaço intravascular) que convergem na ativação do fator X, desencadeando a geração de trombina, que por proteólise converte o fibrinogênio solúvel em uma rede de fibrina insolúvel. Atualmente, aceita-se que tal separação é entendida como inadequada do ponto de vista fisiológico, tendo em vista que a divisão não ocorre *in vivo*⁸.

A formação de um coágulo de fibrina atua em seguida, como um escudo temporário que protege a lesão vascular e oferece uma matriz provisória através da qual as células podem migrar durante o processo de inflamação. O coágulo também serve como um reservatório de citocinas e fatores de crescimento que são fundamentais para iniciar o processo de cicatrização, proporcionando estímulos quimiotáticos para recrutar células inflamatórias circulantes para o local da lesão, iniciando a reepitelização e contração do tecido conjuntivo, e angiogênese. Em contrapartida, o sistema fibrinolítico ou sistema plasminogênio/plasmina é composto por diversas proteínas, que regulam a geração de plasmina, uma enzima ativa que tem por função degradar a fibrina e ativar metaloproteinases de matriz extracelular. A fibrinólise ocorre como processo altamente específico para a fibrina, cumprindo assim sua função de remover o excesso de fibrina do espaço intravascular de modo equilibrado, promovendo a dissolução do coágulo⁶.

Proteínas plasmáticas de fase aguda

A concentração total de proteínas no plasma é de aproximadamente 6,0 a 8,0 g/dL. As proteínas plasmáticas são classificadas como proteínas de fase aguda quando apresentam sua síntese elevada, pelas células parenquimatosas do fígado, em resposta a estímulos que caracterizam uma agressão ou estresse ao organismo⁹. A reação de fase aguda (RFA) é uma resposta inespecífica à inflamação ou lesões teciduais, na qual as proteínas de fase aguda positivas são representadas por alfa-1- antitripsina (AAT), alfa-1-glicoproteína-ácida (AGA), haptoglobina (Hap), alfa-2-macroglobulina (AMG), ceruloplasmina (Cer), Fibrinogênio, C3, C4 e proteína C reativa (PCR)¹⁰. O início da reação de fase aguda da inflamação geralmente é

determinado pelos macrófagos, fibroblastos e células endoteliais da região agredida. A liberação de mediadores, especialmente as citocinas, por estas células desencadeia uma resposta no organismo quase imediatamente, pelo aumento da síntese hepática destas proteínas, que, por sua vez, irão modular a coagulação sanguínea, a fibrinólise e a função das células do sistema imune. Os principais mediadores indutores da síntese aumentada das proteínas de fase aguda pelo fígado são a interleucina-1, interleucina-6 e o TNF. Entre as reações de fase aguda da inflamação observa-se: febre, neutrofilia, alteração do metabolismo dos lipídios, diminuição do nível sanguíneo de ferro, aumento da glicogênese, aumento do catabolismo muscular e transferência de aminoácidos para o fígado, ativação do sistema complemento e da coagulação sanguínea, alterações hormonais, e síntese de proteínas próprias das reações de fase aguda, especialmente pelo fígado^{6,9}.

Cascata do sistema complemento

O sistema complemento é composto por mais de 25 proteínas diferentes, produzidas por diferentes tecidos e células, incluindo hepatócitos, macrófagos e células epiteliais do intestino. Estas proteínas que integram o sistema complemento estão inativas no sangue como parte do plasma em situações de normalidade. A ativação pode acontecer por uma variedade de agentes, e pode ser dividida em três vias – clássica, da lectina e alternativa (Diagrama 1). Todas as vias podem resultar na ativação de C5 e levarem à ativação da via de ataque à membrana (atividade lítica) e a produção de várias moléculas biologicamente ativas que contribuem para a imunidade inata e inflamação¹¹.

A ativação do sistema complemento geralmente envolve a hidrólise de suas moléculas, resultando em dois fragmentos. Alguns fragmentos, como por exemplo, o C4a, C3a e C5a são solúveis e ficam livres no exsudato

inflamatório onde medeiam fenômenos biológicos, atraindo e induzindo a movimentação dos leucócitos para o local agredido. As atividades biológicas do C5a são mais amplas que as do C3a, atuando como principal mediador quimiotático para os polimorfonucleares. Além disso, possui outras atividades como a de estimular a produção neutrofílica de leucotrienos B4 com prolongamento da permeabilidade vascular aumentada, a de mediar o aumento da permeabilidade vascular, induzir a desgranulação de mastócitos e também estimular a contração dos músculos lisos¹¹.

Cascata das cininas

As cininas pertencem a um grupo de peptídeos com nove a onze aminoácidos, incluindo a bradicinina (BK), calidina, T-cinina e seus metabólitos ativos, as des-Arg-cininas. Esses peptídeos do sistema renina/caliceína são gerados a partir da ação das caliceínas sobre um precursor presente no plasma e nos tecidos, o cininogênio. A BK é gerada pela ação da caliceína do plasma sobre o cininogênio de alto peso molecular, ao passo que a calidina é sintetizada pela hidrólise do cininogênio de baixo peso molecular pela caliceína tissular. Após a liberação, as cininas são rapidamente metabolizadas por um grupo diferente de peptidases. Existem diversas evidências indicando que as cininas são rapidamente geradas após a lesão tecidual e parecem modular a maioria dos eventos observados durante os processos inflamatórios, incluindo vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular, migração celular, dor e hiperalgesia. Além disso, participam da manutenção do processo inflamatório através de inúmeros efeitos sistêmicos, tais como o aumento na migração de leucócitos e a formação do edema tecidual¹².

A partir de uma a duas horas após a ocorrência da agressão, os receptores das células endoteliais ficam hipersensíveis à ação da histamina. A não substituição da histamina por outros mediadores implicaria involução do processo inflamatório, com graves prejuízos ao hospedeiro, principalmente no que se refere aos fenômenos vâsculo-exsudativos. A partir deste período de tempo, a vasodilatação e o aumento da permeabilidade vascular são mediados pelas cininas. O exsudato inflamatório, a partir da ativação do cininogênio plasmático e tecidual, promove a manutenção dos fenômenos vaso-exsudativos, pela ação das cininas sobre as células endoteliais mantendo o aumento da permeabilidade vascular⁶.

Citocinas

Entre os mediadores inflamatórios secretados estão as citocinas, capazes de interagir com receptores específicos de membranas celulares. Ao contrário dos hormônios endócrinos, as citocinas não são produzidas por glândulas especializadas e secretadas na circulação, mas são sintetizadas localmente por uma

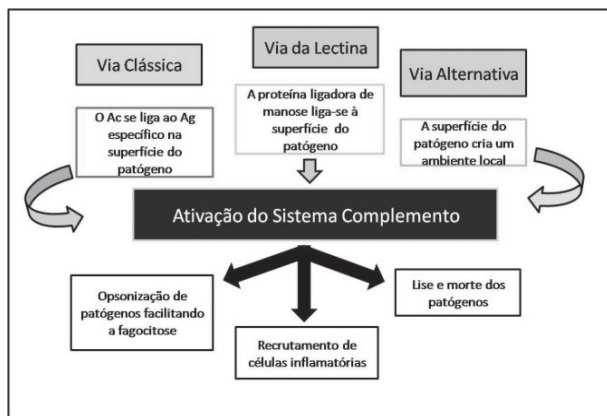


Diagrama 1 - Vias de ativação do sistema complemento e suas respectivas funções biológicas.

variedade de tecidos e células e possuem fundamental importância no processo de cicatrização, contribuindo para o recrutamento dos subtipos de leucócitos, regulação da epitelização, remodelamento tecidual e angiogênese. O quadro 1 descreve as funções de algumas das principais citocinas que participam do processo inflamatório¹³.

A IL-1 e o TNF são conhecidos como citocinas pró-inflamatórias, por induzirem a expressão de outras citocinas, como por exemplo a IL-2, e de mediadores que promovem a inflamação. Entretanto, sua principal importância na imunidade reside em sua capacidade de intensificar a ativação dos linfócitos T auxiliares por células apresentadoras de antígeno. Adicionalmente, promovem a diferenciação das células B, ativam neutrófilos, macrófagos e estimulam a hematopoiese⁹. São importantes indutores da resposta de fase aguda e estimulam a secreção do fator de liberação da corticotrofina, o qual ativa a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) da hipófise, induzindo por sua vez, a produção de glicocorticóides pelas glândulas supra-renais.

A IL-6 proporciona efeitos sinérgicos com a IL-1 e o TNF, porém não induz a produção de qualquer outra citocina e possui efeito direto relativamente pequeno sobre as células imunes em concentrações fisiológicas. Alguns autores sugerem que sua principal função imunológica consiste em potencializar os efeitos de outras citocinas¹⁴.

A IL-17, citocina produzida pelas células Th17 e pelos neutrófilos, é de fundamental importância na regulação da imunidade inata. Estudos *in vivo* indicam que esta é uma citocina potente ativadora de neutrófilos, além de ser também reguladora da expressão de quimiocinas. Adicionalmente, a IL-17 estimula a expressão de vários genes relacionados com a produção das proteínas de fase aguda¹⁵.

Quimiocinas

As quimiocinas são pequenos polipeptídeos (90-130 resíduos de aminoácidos) que fazem parte de um subgrupo de citocinas. As quimiocinas controlam a adesão, quimiotaxia e ativação de vários tipos de leucócitos e desempenham papel fundamental na resposta inflamatória, recrutando células inflamatórias para o local da lesão por quimiotaxia. Elas são divididas em quatro subfamílias baseadas nas suas propriedades estruturais e sua sequência primária de aminoácidos: CXC, CC, C ou CX3C. O quadro 2, representa as propriedades de algumas quimiocinas humanas descritas na literatura⁹.

Mais de 50 quimiocinas e pelo menos 15 receptores já foram descritos. A ação das quimiocinas é mediada por receptores transmembranares acoplados à proteína G. A maioria dos receptores se liga a mais de uma quimiocina e uma mesma quimiocina pode ligar-se a mais de um receptor. Após a ligação da quimiocina

com seu receptor específico, ocorre a ativação de proteínas G, iniciando uma cascata de transdução de sinais que gera segundos mensageiros como AMPc (adenosina monofosfato cíclico), IP3 (inositol trifosfato) e cálcio. As vias de transdução de sinais ativadas pelas quimiocinas promovem a ativação de integrinas nos leucócitos, levando a adesão à parede do endotélio, geração de radicais livres por fagócitos, liberação de histamina dos basófilos, e ativação de proteases de neutrófilos.

Óxido Nítrico

Dentre os vários agentes produzidos pelas diversas células envolvidas na cicatrização, está o óxido nítrico (NO). Duas isoformas da enzima NO sintase (NOS), produzidas por diferentes genes nos neurônios (nNOS; NOS1) e pelas células endoteliais (eNOS; NOS3) são expressas para a produção de pequenas quantidades de NO, em resposta à inflamação. A maioria das células podem também produzir NO, pela indução da NOS (iNOS; NOS2), estimuladas por citocinas e/ou produtos bacterianos. A expressão inicial da iNOS chega ao pico 48hs após o início da lesão, o que sugere que esta enzima está predominantemente ativa durante a inflamação e como consequência dos efeitos primários promove vasodilatação, atividade antimicrobiana, efeito antiplaquetário e indução da permeabilidade vascular¹⁸.

Algumas citocinas suprimem a expressão da iNOS, no intuito de favorecer a homeostasia. Por sua vez, o NO é também um modulador da produção de muitas citocinas. A IL-8 é estimulada pela presença de NO, assim como também modula TGF- β 1, o TNF, IL-1 e a IL-6¹⁹.

Derivados do Ácido Araquidônico

O ácido araquidônico é um ácido graxo de 20 carbonos com quatro dupla ligações, que pode ser liberado dos fosfolipídios da membrana através da ação sequencial da fosfolipase C e diacilglicerol-lipase, ou através da ação direta da fosfolipase A2 sobre os fosfolipídios da membrana. Uma vez liberado, o ácido araquidônico pode ser metabolizado pela via da cicloxigenase ou da lipoxigenase, produzindo respectivamente as prostaglandinas e os leucotrienos, como metabólitos finais²⁰.

As prostaglandinas são pequenas moléculas lipídicas que regulam numerosos processos no organismo, incluindo a função renal, a agregação plaquetária, a liberação de neurotransmissores e a modulação da função imune. São produzidas a partir da degradação do ácido araquidônico pelas enzimas COX-1, COX-2 (Cyclooxygenase enzyme) em PGH₂ que por sua vez é o precursor da síntese de todas as prostaglandinas, como a PGI₂, TXA₂, PGF_{2 α '}, PGD₂ e PGE₂. A COX-1 está presente na maioria dos tecidos e está mais relacionada aos processos homeostáticos, como

Quadro 1- Principais Citocinas, seus alvos e efeitos biológicos.

Citocina	Células Produtoras	Alvos e Efeitos
TNF	Macrófagos, Células dendríticas Células endoteliais	Vasos (indução da inflamação); fígado (indução de proteínas de fase aguda); caquexia; morte celular; ativação de neutrófilos
IL-1	Monócitos, Macrófagos, células endoteliais e epiteliais	Vasos (indução da inflamação); hipotálamo (febre); fígado (indução de proteínas de fase aguda)
IL-2	Macrófagos, Células dendríticas	Ativa células NK, promove a diferenciação de células Th1
IL-6 *	Macrófagos, Células endoteliais, fibroblastos	Fígado (indução de proteínas de fase aguda); promove proliferação de células B e secreção de anticorpos, inibe diferenciação das células Treg
IFN- α	Macrófagos	Induz resposta antiviral, aumenta a expressão de MHC classe I e ativa células NK
IL-23	Macrófagos	Promove a diferenciação de células Th17
IL-2	Células T	Induz proliferação das células T e B, ativação de células NK e pode promover morte induzida por ativação
IFN- γ	Células Th1, células T CD8+, células NK	Ativa macrófagos, induz a expressão de MHC classe I e classe II, aumenta apresentação de antígenos
IL-5*	Células Th2	Promove diferenciação e ativação de eosinófilos
IL-4	Células Th2, mastócitos	Promove a diferenciação de células Th2 e mudança de classe de anticorpos para IgE
IL-17	Células Th17, neutrófilos	Promove inflamação induzindo a produção de citocinas inflamatórias como IL-6, IL-1 e TNF
IL-10	Macrófagos, Células dendríticas, Linfócitos Treg	Inibe a proliferação de células Th1
TGF- β	Células T, macrófagos, fibroblastos	Inibe a proliferação de células T e B, inibe ativação de macrófagos, promove mudança de classe de anticorpos para IgE e diferenciação de células Treg
Eritropoietina	Hepatócitos	Estimula a produção de eritrócitos
IL-11	Macrófagos, células endoteliais, fibroblastos	Estimula a produção de plaquetas
GM-CSF	Células Th1 e Th2, macrófagos e mastócitos	Estimula a produção de granulócitos e macrófagos, maturação e ativação de células dendríticas
G-CSF	Macrófagos, células endoteliais, fibroblastos	Estimula a produção de neutrófilos

Abreviações: IL, interleucina; IFN, interferon; TNF, fator de necrose tumoral; TGF, fator transformador de crescimento; G-CSF, fator estimulador de colônias granulocíticas; GM-CSF, fator estimulador de colônias de granulocíticas e de macrófagos; Th1, células T auxiliares tipo 1; Th2, células T auxiliares tipo 2; Th17, células T produtoras de IL-17; Treg, células T reguladoras; * IL-6 e IL-5, interleucina 6 e interleucina 5, também consideradas citocinas hematopoiéticas. Adaptada de Goldsby et al.¹⁶

por exemplo, a secreção das mucosas. Ao contrário, a COX-2 é uma enzima induzida por um estímulo externo, como nos processos inflamatórios e estímulos neoplásicos e representa uma enzima de fundamental importância na regulação da permeabilidade vascular, da febre e do fluxo sanguíneo. Recentemente foi descoberta a COX-3, que em estudos animais revelaram um papel importante no mecanismo da dor e da febre,

porém ainda não foi comprovada este mecanismo em humanos²¹.

Durante a fase inicial da inflamação, a PGE₂ é a mais amplamente produzida e representa a principal causa do eritema observado na inflamação aguda. Muitas são as células do corpo que metabolizam o ácido araquidônico gerando prostaglandinas, a exemplo dos fibroblastos, células endoteliais, macrófagos e alguns

Quadro 2- Propriedades das quimiocinas humanas descritas na literatura.

Quimiocinas	Células Quimioatraídas	Outras Atividades Biológicas
Subfamília C-X-C (α)		
IL-8	N,T,Mc,NK,Ec,Bs,Es,K,Ms	Estimula a desgranulação ,adesão e efeitos microbicidas dos neutrófilos.
GRO-α	N,T,Mc, F	Angiogênese
GRO-β ENA 78 GPC-2 NAP-2	N	Ativa neutrófilos
PF-4	N, Ec, F	Antiangiogênica
Mig	T, Ec, F	Efeitos antiangiogênicos e antitumorais
IP-10	T, NK, Ec, M	Efeitos antiangiogênicos e antitumorais Desenvolvimento Cardíaco e das células B
SDF	N, T, B, M	Inibe competitivamente a entrada do HIV -1 nas células T
Subfamília C-C (β)		
MIP-1α	M, T, NK, Bs, Es, Ms, Dc, B	Ativa as células T e a adesão de β-integrina Suprime a formação de colônias mielóides
MIP-1β	M, T, NK, Dc	Ativa as células T e a adesão de β-integrina
MCP-1	M, T, NK, Bs, Ms, Dc	Ativa Macrófagos Ativa a desgranulação de Basófilos
MCP-2	M, T, Es, Ms	Ativa Macrófagos Ativa a desgranulação de Basófilos
MCP-3	M, T, Bs, Es, Dc, N	Ativa Macrófagos Ativa a desgranulação de Basófilos
RANTES	M, T, NK, Bs, Es, Ms, Dc	Ativa as células T e a adesão de β-integrina Ativa a desgranulação de Basófilos Efeitos antitumorais
I-309	M	Ativa macrófagos
Eotaxina	M, T, Es, N	Quimioatração dos eosinófilos

Abrev GCP= proteína quimiotática de granulócito; NAP= peptídeo ativador de neutrófilo; PF= fator plaquetário; Mig=monocina induzida por interferon gama;IP= proteína induzível por interferon ã; SDF=fator derivado do estroma; HIV= vírus da imunodeficiência humana; MIP= proteína inflamatória de macrófagos; MCP= proteína quimioatraente de monócitos; RANTES= regulado por ativação, expresso e secretado por células T normal; N= neutrófilo; T= célula T; B= célula B; NK= célula natural kiler; Ec= célula endotelial; F= fibroblasto; M= monócito; Mc= célula de melanoma; Bs= basófilo; Ms= mastócito; Es= eosinófilo; DC= célula dendrítica; K= queratinócito. Adaptada de Stites *et al.*¹⁷

tipos de células malignas. Possui diversos efeitos na regulação das células T, principalmente nas células T CD4⁺, sendo um destes efeitos a diminuição da proliferação. Em relação às células TH1, a PGE₂ inibe drasticamente a produção de interferon ã (IFN ã) e IL-2, por estas células.

Os quatro principais produtos da via da lipoxigenase são os leucotrienos LTB₄, LTC₄, LTD₄ e LTE₄. Os leucotrienos induzem recrutamento de leucócitos, extravasamento de plasma, secreção de muco, relaxamento vascular, vasoconstrição e

broncoconstrição em diferentes processos inflamatórios, infecciosos ou alérgicos. Além disso, os leucotrienos têm importante papel modulador na síntese e liberação de citocinas que participam das respostas imune inata e adquirida, da ativação celular e/ou produção de anticorpos²². Também estes mediadores lipídicos modulam a fagocitose de microrganismos por células do sistema imune e são essenciais para a liberação de citocinas, como IL-2, IL-12, IFN γ, e também do óxido nítrico. Tratam-se dos principais metabólitos do ácido araquidônico liberados

pelos mastócitos das mucosas. O LTB4 é um importante agente quimiotático. O LTC4, LTD4 e LTE4 são responsáveis pela reação de anafilaxia, promovendo contração do músculo liso, broncoconstrição, e secreção de muco nas vias aéreas, além de reação de pápula e eritema na pele¹⁷.

Eixo hipófise-adrenal e produção de cortisol endógeno

As glândulas adrenais situam-se nos pólos superiores de ambos os rins, sendo constituídas por duas partes distintas, a medula e o córtex. A medula supra-renal localiza-se na parte central e secreta os hormônios epinefrina e norepinefrina enquanto o córtex secreta os corticosteróides. Os corticosteróides principais são os mineralocorticóides e os glicocorticóides, existindo, além destes, pequenas quantidades de hormônios sexuais, em particular os androgênicos. Os mineralocorticóides exercem efeitos principalmente sobre os eletrólitos dos líquidos extracelulares, em particular o sódio e o potássio. Aproximadamente 95% dos glicocorticóides, provém das secreções de cortisol, o qual desempenha importantes efeitos anti-inflamatórios frente a diferentes tipos de estresse, como por exemplo, traumatismos, infecções e intervenções cirúrgicas, além de ter um papel fundamental no controle da glicemia e no metabolismo das gorduras e das proteínas¹⁷.

A secreção de cortisol é controlada quase que exclusivamente pelo hormônio corticotrópico (ACTH), também chamado de corticotropina, secretado pelo lobo anterior da hipófise o qual, por sua vez, é controlado pelo fator de liberação da corticotropina (CRF), secretado no plexo capilar principal do sistema porta-hipofisário. Algumas citocinas ativam o eixo hipófise-adrenal para a liberação de cortisol, entre estas estão incluídas a IL-1 α e IL-6. Os sistemas imune e neuroendócrino estão interligados como mecanismo de regulação recíproca. Após a exposição à citocinas inflamatórias o eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA) é estimulado a liberar o cortisol, que, por sua vez, irá regular a resposta imune²³.

É inquestionável o papel do glicocorticóide endógeno no desenvolvimento e manutenção da resposta imune e, conseqüentemente, sua influência na resposta inflamatória. A ativação do Hipotálamo-Pituitário-Adrenal (HPA) resulta na supressão de TNF. Um estudo realizado em animais adrenalectomizados demonstraram uma correlação com o aumento das concentrações de TNF além de maior susceptibilidade a infecção bacteriana e à morte²⁴. Adicionalmente, a insuficiência do cortisol endógeno diminui a quimiotaxia celular e a liberação das enzimas mieloperoxidase e lisozima pelos macrófagos²³. Cavalcanti e colaboradores²⁵ mostraram que o glicocorticóide controla também fisiologicamente a

adesão fraca dos neutrófilos, através da modulação das funções endoteliais, afetando sua aderência na parede dos vasos e dificultando a sua transmigração para o local da lesão.

Fotobiomodulação laser como agente capaz de modular o processo inflamatório

Efeitos locais da fotobiomodulação

Acredita-se que a ação do laser de baixa potência sobre o tecido esteja relacionada à possibilidade desta terapia inibir o aparecimento de fatores quimiotáticos nos estágios iniciais da inflamação. Uma característica peculiar da terapia fotobiomoduladora é a capacidade de melhorar e acelerar o processo de cicatrização, reduzir a dor e o edema²⁶. Muitos autores já demonstraram que estes benefícios são promovidos por uma série de fenômenos induzidos pelo laser, como por exemplo, o aumento local do infiltrado de leucócitos, da atividade dos macrófagos, da neovascularização e da proliferação dos fibroblastos e queratinócitos. Além disso, estimula a regeneração epitelial minimizando as escaras e as infecções oportunistas. Os fatores de crescimento também são estimulados assim como também o aumento do número de miofibroblastos^{1,2,27}.

Efeitos sistêmicos da laserterapia

Apesar de muitos estudos com laser de baixa potência, com comprimento de onda situada entre 630nm – 690nm, como os já citados anteriormente, demonstrarem eficiência em cicatrização de feridas cutâneas, poucos estudos relatam os impactos sistêmicos provocados pelas terapias fotobiomoduladoras, e seus efeitos sobre as diferentes populações de células sanguíneas.

Gulsoy e colaboradores²⁸ avaliaram, in vitro, o efeito do laser de He-Ne (632nm) sobre as células monomorfonucleares do sangue periférico observando um aumento da proliferação celular significativa, porém com ações de curta duração. Outros autores sugerem que a bioestimulação pode comprometer a estabilidade do sistema imune, podendo levar, em casos de uso prolongado, à imunossupressão, sensibilizando diferentemente as populações celulares, principalmente os linfócitos T, por representarem as células mais responsivas²⁹.

O aumento da temperatura da microcirculação da pele de pacientes portadores de microangiopatia, irradiados pelo laser de He-Ne (632.8nm) foi interpretado por Schindl e colaboradores³⁰ como conseqüência do efeito sistêmico desta terapia. Mais recentemente, Albertini e colaboradores²⁶ verificaram a diminuição da expressão de RNAm para a COX-2 após a terapia com laser de baixa potência em tecido subplantar de ratos submetidos ao modelo de inflamação aguda induzida por carragenina.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A terapia a laser de baixa potência (LBP) mostra-se capaz de interferir em distintos níveis celulares. Evidências clínicas têm mostrado a eficácia do laser em diferentes processos de indução da inflamação, aliviando a dor e reduzindo o edema. De fato, o laser parece estabilizar a resposta inflamatória e acelerar os eventos iniciais da inflamação, possibilitando o rápido estabelecimento dos fenômenos proliferativos no tecido.

No entanto, a literatura relata poucos dados sobre os efeitos sistêmicos da fotobiomodulação laser, principalmente no que se refere às células monomorfonucleares do sangue, sendo necessário o desenvolvimento de mais estudos nesta área. De fato, muito pouco se sabe sobre o mecanismo de ação sistêmica do LBP. Sua possível relação com a ativação do eixo hipotálamo-pituitário-adrenal e consequentemente com os níveis de cortisol endógeno que atuam como anti-inflamatórios naturais urge ser investigada. Por esse motivo, é relevante a necessidade do conhecimento dos processos biológicos desencadeados pela inflamação e a possível interferência do laser nestes.

REFERÊNCIAS

- MEDRADO, A.P. et al. Influence of laser photobiomodulation upon connective tissue remodeling during wound healing. **J. Photochem. Photobiol. B.**, Lausanne, v. 92, n. 3, p. 144-52, Sept. 2008.
- REIS, S.R. et al. Effect of 670 nm laser therapy and dexamethasone on tissue repair: a histological and ultrastructural study. **Photomed. Laser Surg.**, Larchmont, v. 26, n. 4, p. 307-13, Aug. 2008.
- PINHEIRO, A.L. et al. Polarized Light (400-2000 nm) and Non-ablative Laser(685nm): A description of the Wound Healing Process using Immunohistochemical analysis. **Photomed. Laser Surg.**, Larchmont, v.23, n. 5, p. 485-92, Oct. 2005.
- BARROS, FC. et al. Laser de baixa intensidade na cicatrização periodontal., **Rev. ciênc. méd. biol.**, Salvador, v.7, n.1, p.85-89, 2008.
- LOPES-MARTINS, R.A.B. et al. Steroid Receptor Antagonist Mifepristone Inhibits the Anti-inflammatory Effects of Photoradiation. **Photomed. Laser Surg.**, Larchmont, v. 24, n. 2, p. 197-201, Apr. 2006.
- CONSOLARO, Alberto. **Inflamação e Reparo**. 1. ed. Maringá: Dental Press,19. 22 p. 2009.
- LAURENS, N; KOOLWIJK, P; MAAT, MPM. Fibrin Structure and Wound healing. **J. Thromb. Haemost.**, Oxford, v. 4, n.5, p. 932-939, May. 2006.
- HOFFMAN, M; MONROE, DM. Coagulation 2006: A modern view of hemostasis. **Hamatol. Oncol. Clin. North Am.**, Philadelphia, v. 21, n. 1, p. 1-11, Feb. 2007.
- BILATE, A.M.B. Inflamação, proteínas de fase aguda, citocinas e quimiocinas. **Temas de Reumatologia Clínica**, v. 8, n. 3, p. 86-90, set. 2007.
- SILVA, D.G.K.C. et al. Electrophoretic profile of plasmatic proteins: study in children assisted at the pediatric hospital – HOSPED/UFRN in Natal city. **Rev. Bras. Anal. Clin.** Rio de Janeiro, v. 37, n. 4, p. 239-42, 2005.
- CARROLL, Michael C. Complement and humoral immunity. **Vaccine**, Kidlington, v. 26, p. 128-133, 2008.
- CALIXTO, J.B. et al. Kinin B1 receptors: key G-protein-coupled receptors and their role in inflammatory and painful processes. **Br. J. Pharmacol.** London, v. 143, n. 7, p. 803-18, 2004.
- GILLITZER, Reinhard; GOEBELER, Matthias. Chemokines in cutaneous wound healing. **J. Leukoc. Biol.**, Winston-Salem, v. 69, n. 4, p. 513-520, 2001.
- SIMPSON, R.J. et al. Interleukin-6: Structure-function relationships. **Protein Sci.** New York. v. 6, n.5, p. 929-955, May. 1997.
- LEMO, H.P. et al. Prostaglandin mediates IL-23/IL-17-induced neutrophil migration in inflammation by inhibiting IL-12 and IFN α production. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, Washington, v. 106, n.14, p.5954-5959, Apr. 2009.
- GOLDSBY, R.A. et al. **Kuby Immunology**. 4.ed. New York: W.H. Freeman and Company, 2000.
- STITES, D; TERR, AI; PARLOW, TG. **Imunologia Médica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2001.
- RAWLINGSON, Andrew. Nitric Oxide, inflammation and acute burn injury. **Burns**, Guildford, v. 29, n. 7, p. 631-640, 2003.
- OPAL, Steven M.; DE PALO, Vera A. Anti-inflammatory cytokines. **Chest**, Park Ridge, v. 117, n. 4, p. 1162-72, 2000.
- LEE, J.L. et al. Cyclooxygenases in the skin; pharmacological and toxicological implications. **Toxicol. Appl. Pharmacol.** New York, v. 192, n. 3, p. 294-06, 2003.
- DINCHUCK, J.E; LIU, R.Q; TRZASKOS, J.M. COX-3: in the wrong frame in mind. **Immunol. Lett.** Amsterdam, v. 86, n. 1, p. 121, 2003.
- FELTENMARK, S. et al. Eoxins are proinflammatory arachidonic acid metabolites produced via the 15-lipoxygenase-1 pathway in human eosinophils and mast cells. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.**, v.105, n. 2, p. 680-685, jan. 2008.
- BISWADEV, Bishayi; GHOSH, Soumya. Immunobiological changes of in vivo glucocorticoid depleted male Swiss albino rats. **Immunobiology**, Stuttgart, v. 212, n. 1, p. 19-27, 2007.
- PAPASIAN, C.J; QURESHI, N; MORRISON, D.C. Endogenous and Exogenous Glucocorticoids in Experimental Enterococcal Infection. **Clin. Vaccine Immunol.**, Washington, v. 13, n. 3, p. 349-355, 2006.
- CAVALCANTI, D.M.H. et al. Endogenous glucocorticoids control neutrophil mobilization from bone marrow to blood and tissues in non-inflammatory conditions. **Br. J. Pharmacol.**, London, v. 152, n. 8, p. 1291-1300, dec. 2007.
- ALBERTINI, R. et al. Cox-2 mRNA expression decreased in the subplantar muscle of rat paw subjected to carrageenan-induced inflammation after low level laser therapy. **Inflamm. Res.**, Basel, v. 56, n. 6, p. 228-229, jun 2007.
- YU, W.; NAIM, J.O; LANZAFAME, R.J. Expression of Growth Factors in Early Wound Healing in Rat Skin. **Lasers Surg. Med.**, New York, v.15, n.3, p. 281-289, 1994.

28. GULSOY, M. et al. The biological effects of 632.8nm low energy He-Ne laser on peripheral blood mononuclear cells in vitro. **J. Photochem. Photobiol. B.**, Lausanne, v. 82, n. 3, p. 199-202, mar. 2006.

29. NOVOSELOVA, E.G. et al. Effects of low-power laser radiation on mice immunity. **Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.**, Copenhagen, v.22, n. 1, p. 33-38, feb. 2006.

30. SCHINDL, A. et al. Systemic effects of low-intensity laser irradiation on Skin Microcirculation in Patients with Diabetic Microangiopathy. **Microvasc. Res.**, New York, v. 64, p. 240-246, 2002.