

**UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO
DEPARTAMENTO DE BIOFOTÔNICA APLICADA ÀS CIÊNCIAS DA
SAÚDE**

Simone Klein Martins

**Avaliação da Fotobiomodulação em modelo experimental de Rinite Alérgica Induzida
por Ovoalbumina**

São Paulo, 2021

Simone Klein Martins

**Avaliação da Fotobiomodulação em modelo experimental de Rinite Alérgica Induzida
por Ovoalbumina**

Tese apresentada à Universidade Nove de Julho,
como requisito para obtenção do título de Doutor
em Biofotônica Aplicada às Ciências da Saúde

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Adriana Lino dos Santos Franco

São Paulo, 2021

Klein, Simone.

Avaliação da fotobiomodulação em modelo experimental de rinite alérgica induzida por ovoalbumina. / Simone Klein. 2021.

78 f.

Tese (Doutorado) - Universidade Nove de Julho - UNINOVE, São Paulo, 2021.

Orientador (a): Prof^ª. Dr^ª. Adriana Lino dos Santos Franco.

1. Rinite alérgica. 2. Fotobiomodulação nasal. 3. Diodo emissor de luz. 4. Interleucinas. 5. Mastócitos. 6. Eicosanoides.

I. Franco, Adriana Lino dos Santos. II. Título.

CDU 615.831

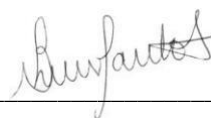
São Paulo, 16 de dezembro de 2021.

TERMO DE APROVAÇÃO

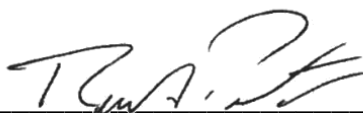
Aluno (a): Simone Klein Martins

Título da Tese: "Avaliação da fotobiomodulação em modelo experimental de rinite alérgica induzida por ovoalbumina".

Presidente: PROF^a. DR^a. ADRIANA LINO DOS SANTOS FRANCO



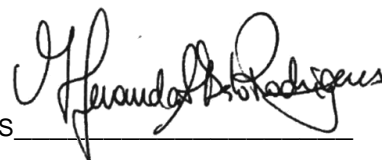
Membro: PROF. DR. RENATO ARAÚJO PRATES



Membro: PROF. DR. HUMBERTO DELLÊ



Membro: PROF^a. DR^a. MARIA FERNANDA SETÚBAL DESTRO RODRIGUES



Membro: PROF^a. DR^a. ANA CRISTINA BREITHAUPT FALOPPA



DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a minha mãe, por ser meu porto seguro.

Ao meu pai, pelo incentivo científico.

Aos meus filhos, Carol e Pedro, por serem seres humanos tão especiais e me mostrarem a vida por uma ótica diferente.

A minha irmã, Tatiana por ter me proporcionado uma grande oportunidade de mudança de vida

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar a Deus que permitiu que tudo isso acontecesse e ao longo da minha vida, fornecendo saúde, conhecimento, determinação e força para superar todas as dificuldades encontradas ao longo desta trajetória.

A minha mãe, Pierina Alves Cassiano, por ter um espírito leve, sempre me mostrar o lado bom da vida e por seu amor e apoio incondicionais.

Ao meu pai, Simão Martin Klein, por me acalmar e sempre me motivar a buscar o conhecimento.

Aos meus filhos, Carol e Pedro, por me apoiarem e compreenderem que em muitos momentos precisei estar ausente e por serem a motivação para eu lutar.

A minha irmã, Tatiana, por ter me proporcionado uma grande oportunidade de mudança de vida.

As minhas companheiras de pesquisa, Adriana Schapochnik e Paula Tatiane Alonso, pela colaboração nos experimentos e dedicação para o bom desempenho deste trabalho.

Aos meus alunos de IC Aline Pires Cimalfi, Gabriel J.C. dos Santos, Lohana C Rocha, Daniel L. de Souza pela colaboração durante os experimentos.

A minha orientadora Profa. Dra. Adriana Lino dos Santos Franco, por sua amizade, paciência, eficiência, conhecimento e inspiração científica transmitidos e pela brilhante orientação deste estudo.

Aos colegas e funcionários do Departamento de Biofotônica Aplicada às Ciências da Saúde, um agradecimento especial a Vanessa por sempre me auxiliar frente às necessidades e solicitações.

A Universidade Nove de Julho por proporcionar a oportunidade de desenvolvimento deste projeto.

E por fim, a todos os colegas e em especial para a Neusinha, que de alguma forma auxiliaram, foram imprescindíveis para o desenvolvimento e finalização do projeto.

Expresso a todos meus sinceros agradecimentos.

LISTA DE ABREVIATURAS

AA	asma alérgica
ARIA	<i>Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma</i> - Rinite Alérgica e seu Impacto na Asma)
ATP	trifosfato de adenosina
C	Celsius
cDNA	DNA complementar
CINC-1 / KC	quimiocina angiogênica
COVID-19	<i>Corona Virus Disease 2019</i>
CXCL1/KC	quimiocina ligante 1
DA	doença atópica
DCs	células dendríticas
DNA	desoxyribonuclease
DPCO	Doença Pulmonar Crônica Obstrutiva
ECP	eosinófilos proteína catiônica
EPM	erro padrão da média
EPO	eosinófilos peroxidase
EROS	espécies reativas de oxigênio
FBM	Fotobiomodulação
FBMV	Fotobiomodulação Vascular
FPS	<i>5 point scale</i> - 5 pontos na escala
GSS	<i>Global Severity Scores</i> - Escore Global de Severidade
ICAM-1	molécula de adesão intercelular-1
IFN- γ	interferon gama
IgG1	subdivisão de imunoglobulina G tipo 1
IgE	imunoglobulina E
IL-10	interleucina 10
IL-12	interleucina 12
IL-13	interleucina 13
IL-1 β	interleucina 1 beta
IL-3	interleucina 3
IL-4	interleucina 4
IL-5	interleucina 5

IL-6	interleucina 6
IL-17	interleucina 17
IL-25	interleucina 25
IL-33	interleucina 33
ILC2	Células linfoides inatas do tipo 2
J	Joule
J/cm ²	Joule por centímetro quadrado
Kg	Quilograma
LASER	<i>Light Amplification by Stimulated Emission os Radiation</i> - Amplificação da Luz por Emissão Estimulada de Radiação
LBA	lavado broncoalveolar
LED	<i>Ligthing Emiting Diode</i> - Diodo Emissor de Luz
LPS	lipopolissacarídeo
LTB	leucotrieno
LTB4	leucotrieno B4
LTRAs	antagonistas dos receptores de leucotrienos
LTs	leucotrienos
mg	Miligrama
min	minutos
mL	mililitros
mm	milímetro
MPO	mieloperoxidase
nm	nanometro
NO	óxido nítrico
NOSE	<i>Nasal Obstruction Symptom Evaluation scale</i> - Escala de Avaliação de Sintomas de obstrução nasal
OVA	ovoalbumina
PBS	Tampão fosfato-salino
PCR	reação da cadeia polimerase
PGE	prostaglandina
pH	Potencial Hidrogeniônico
RA	rinite alérgica
RNA	ácido ribonucleico
RNAM	ácido ribonucleico mensageiro

RNAse	ribonuclease
RQLQ	<i>Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire</i> - Questionário de Qualidade de Vida na Rinoconjuntivite
SDRA	síndrome desconforto respiratório agudo
seg	segundos
SNC	sistema nervoso central
SNOT-20	<i>Sino-Nasal Outcome Test-20</i> - Resultado Sino Nasal)
TARC	quimiocina regulada por ativação e timo
T CD4	grupamento de diferenciação
Th0	linfócito T receptor
Th1	linfócitos T helper 1
Th2	linfócitos T helper 2
TSLP	linfopoiatina do estroma tímico
TNSS	<i>Total Nasal Symptom Score</i> – Escore total de Sintomas Nasais
TNF- α	fator de necrose tumoral α
TXA	tromboxano
TXA2	tromboxano A2
UVA	Ultravioleta A
UVB	Ultravioleta B
VAS	<i>visual analogue scale</i> - escala visual analógica
W/cm ²	watts por centímetro quadrado
μ l	microlitro
μ m	micrometro
λ	Lambda

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Sensibilização Alérgica.....	9
Figura 2: Na reexposição e liberação de mediadores inflamatórios.....	10
Figura 3: Ação dos mediadores inflamatórios.....	11
Figura 4: Mecanismo da FBM na rinite alérgica.....	20
Figura 5: Aparelho para ensaio clínico.....	21
Figura 6: Aparelho para FBM intranasal para ensaio clínico.....	21
Figura 7: Desenho experimental.....	45
Figura 8: A FBM local com LED reduziu a degranulação de mastócitos na nasofaringe.....	50
Figura 9: O papel da FBM local com LED na degranulação de mastócitos na narina.....	52
Figura 10: O papel da FBM local com LED nos níveis de níveis de eicosanoides.....	54
Figura 11: O papel da FBM local com LED nos níveis de citocinas determinados por ELISA na nasofaringe.....	56
Figura 12: O papel da FBM local com LED na expressão gênica de citocinas determinadas por PCR na nasofaringe.....	58

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Classificação da Rinite	8
Quadro 2: Resumo dos ensaios experimentais sobre ação da FBM na RA de 2011 a 2021	26
Quadro 3: Resumo dos ensaios clínicos sobre ação da FBM na RA de 2011 a 2021	38
Quadro 4: Resumos das revisões sobre ação da FBM na RA de 2011 a 2021	42
Quadro 5: Parâmetros dosimétricos do tratamento com FBM	46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Agentes desencadeantes da RA	5
--	---

SUMÁRIO

1 CONTEXTUALIZAÇÃO.....	1
1.1 O trato respiratório.....	1
1.2 Prevalência, causas e sintomas da Rinite Alérgica.....	1
1.3 Fisiopatologia da RA	8
1.4 Tratamento da RA	12
1.5 Fotobiomodulação nas Doenças Respiratórias	15
1.6 Fotobiomodulação na RA.....	18
2 OBJETIVOS.....	43
2.1 Objetivo geral	43
2.2 Objetivos específicos.....	43
3 MATERIAL E MÉTODOS.....	44
3.1 Animais.....	44
3.2 Grupos experimentais	44
3.3 Delineamento experimental.....	45
3.4 Indução da RA experimental	45
3.5 Determinação da degranulação de mastócitos.....	46
3.6 Avaliação da concentração de citocinas e eicosanoides no homogenato da narina e nasofaringe.....	46
3.7 PCR em tempo real para determinação da expressão de citocinas em tecido nasal e nasofaringe dos níveis de eicosanoides e citocinas no tecido nasofaringe.....	47
3.8 Eutanásia.....	48
3.9 Análise estatística	48
4 RESULTADOS.....	49
4.1 A Fotobiomodulação com LED local reduziu a degranulação de mastócitos na nasofaringe em modelo experimental de RA	49
4.2 A Fotobiomodulação com LED local reduziu a degranulação de mastócitos na narina em modelo experimental de RA	51
4.3 A Fotobiomodulação com LED local reduziu os níveis de eicosanoides no homogenato de nasofaringe em modelo experimental de RA.....	53
4.4 A Fotobiomodulação com LED local reduziu os níveis de IL-4, enquanto aumentou de IL-10 no homogenato de nasofaringe em modelo experimental de RA.....	55
4.5 A Fotobiomodulação com LED local reduziu a expressão gênica de IL-4, enquanto aumentou a expressão gênica de IL-10 em modelo experimental de RA.....	57
5 DISCUSSÃO.....	59
6 CONCLUSÃO.....	65
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	66

ANEXO 1: PROTOCOLO APROVADO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EXPERIMENTAL.....	77
ANEXO 2: ARTIGO PUBLICADO.....	78

RESUMO

A rinite alérgica (RA) é uma doença inflamatória da mucosa nasal, considerada um problema de saúde mundial com um impacto significativo na qualidade de vida. O principal objetivo do tratamento da RA é aliviar os sintomas. No entanto, o tratamento padrão possui efeitos colaterais consideráveis ou não são eficazes. A Fotobiomodulação (FBM) tem emergido como um tratamento alternativo. Assim, avaliamos o efeito da FBM local (sobre narinas) utilizando a fonte de luz LED (*Light Emitting-Diode*). Os ratos foram sensibilizados com 7 injeções intradérmicas de ovalbumina (OVA). Após a imunização, foi realizado desafio intranasal de OVA (2%) diariamente, durante 7 dias. Os sintomas e sinais de RA foram então provocados pela instilação intranasal de OVA (1%) diariamente, durante 3 dias. Os animais foram tratados com FBM local após a última instilação de OVA. Nossos resultados mostraram que o tratamento local com FBM (660 nm, 100mW de potência, 15J de emissão radiante total, 5,35J/cm² de exposição radiante, 150 segundos, 3 dias consecutivos, 1 vez ao dia) reduziu a degranulação de mastócitos na nasofaringe e narina, níveis de leucotrieno B₄, tromboxano A₂, interleucina 4 (IL-4) na nasofaringe, bem como expressão gênica de IL-4. Além disso, mostramos maior nível de expressão gênica de IL-10 após tratamento local com FBM. Em conclusão, nossos dados mostraram que o tratamento local com FBM melhora os parâmetros relacionados à RA em um modelo experimental animal e abre possibilidades para ser testado clinicamente.

Palavras-chave: Rinite Alérgica; Fotobiomodulação Nasal; Diodo emissor de luz; Interleucinas; Mastócitos; Eicosanoides

ABSTRACT

Allergic rhinitis (AR) is an inflammatory disorder of the nasal mucosa and is a worldwide health problem with a significant impact on the quality of life. The main goal of AR treatment is to relieve symptoms. However, standard treatments have considerable side effects or are not effective. Photobiomodulation (PBM) has emerged as an alternative treatment. Here, we evaluated the effects of transcutaneous systemic (tail) or local (skin over nostrils) PBM using a light emitting-diode (LED). Adult rats were sensitized with 7 intradermal injections of ovalbumin (OVA) plus alum. After the immunization, a nasal challenge was performed by intranasal instillation of OVA (2%) daily for 7 days. The symptoms and signs of AR were then provoked by intranasal instillation of OVA (1%) daily for 3 days. The animals were treated with PBM (local or systemic) immediately after the last instillation of OVA. Our results showed that local PBM treatment (100mW power, 15J radiant energy, 5,35J/cm² radiant exposure, 150 seconds, 3 consecutive days, 1 time/day) reduced mast cell degranulation in the nasopharynx and nostrils, levels of leukotriene B₄, thromboxane A₂, and interleukin 4 (IL-4) in the nasopharynx, as well as gene expression of IL-4. Moreover, we showed higher levels and gene expression of IL-10 after local PBM treatment. In conclusion, our data showed that local treatment with PBM improved parameters related to AR in an experimental model, and should be tested clinically.

Key words: Allergic rhinitis; Nasal Photobiomodulation; Light Emitting-Diode; Interleukins; Mast cells; Eicosanoids

1 CONTEXTUALIZAÇÃO

1.1 O trato respiratório

Anatomicamente, há uma divisão do sistema respiratório em trato superior e trato inferior. Inclusos no superior estão o nariz, cavidades nasais e orais, faringe e laringe. Enquanto que, no inferior, localizam-se a traqueia e vias aéreas menores como brônquios, bronquíolos e alvéolos. Dentro da fisiologia humana o trato respiratório é o responsável pela troca entre os gases oxigênio e dióxido de carbono.^{1,2}

Funcionalmente, nas cavidades nasais e orais onde ocorre a respiração, há outras finalidades importantes como as olfativas, purificação, umedecimento, aquecimento e absorção aérea. A mucosa nasal quase que integralmente é revestida por uma camada com atividades bastante semelhantes às citadas, além da retenção de partículas, como os patógenos. Portanto, tal complexo constitui-se como uma resposta ativa e eficaz contra a nocividade de agentes externos, inclusive os alérgenos.¹⁻⁴

1.2 Prevalência, causas e sintomas da Rinite Alérgica

Assim como a asma (AA) e a dermatite atópica (DA), a Rinite Alérgica (RA) é considerada uma doença alérgica, mas, dentre estas, a RA é a única do tipo I.⁵

A RA é um problema de saúde mundial em adultos, adolescentes e crianças, com impacto significativo na qualidade de vida e no ônus da assistência médica. Pacientes que sofrem de RA não tratada também podem portar conjuntivite alérgica, gotejamento pós-nasal, tosse não produtiva, disfunção da trompa de Eustáquio e sinusite crônica. Ainda que os sintomas de RA não sejam fatais, podem gerar muitos incômodos, o que afeta negativamente o

cotidiano do paciente como a queda na produtividade.⁶ Tal doença, considerada um distúrbio comum que afeta mundialmente até 40% da população.⁷

Dentre todas as inflamações da mucosa, a RA é uma das condições médicas mais comuns encontradas por diagnósticos e avaliações de profissionais da saúde.⁸⁻¹⁴

A determinação da prevalência precisa é difícil, pois muitos portadores de RA não procuram ajuda profissional, e sim tratam o que percebem como sintomas irritantes. Em geral a prevalência da RA com base no diagnóstico médico é de aproximadamente 15%, no entanto, estima-se que seja tão alta quanto 30% com base em pacientes com sintomas nasais.^{15,16}

Estudo internacional de Asma e Doenças Alérgicas na Infância (por pesquisadores participantes da Pesquisa Nacional da Sociedade Espanhola de Alergologia e Imunologia) realizado em diversos locais brasileiros apresentou um aumento na prevalência de sintomas nasais entre crianças e adolescentes nos últimos anos, chegando a 37,2% e, especificamente, 16,2% para rinoconjuntivite alérgica.^{15,16}

Sobre os fatores de risco para o desenvolvimento de RA incluem idade, histórico familiar de atopia, presença de IgE específica para alérgenos, nível socioeconômico, e fatores ambientais (aeroalérgenos como ácaros do pó domiciliar, poluentes intradomiciliares e extradomiciliares como fumaça de tabaco e irritantes como odores fortes, ar-condicionado). Portanto, a etiologia da RA é determinada por uma combinação de fatores de predisposição genéticos, ambientais e familiares.^{8, 13, 17, 18}

A idade induz mudanças na imunidade, nos padrões de inflamação e na suscetibilidade à RA. Na infância, há uma alta incidência de RA, que pode estar relacionada a rápida evolução do sistema imunológico neste período. Uma resposta de linfócitos Th2 (T helper 2) hiperativa solicita uma reação sistêmica induzida por IgE até que na criança o sistema imunológico amadurece. Uma vez que a alergia se desenvolve, os sintomas geralmente persistem até idade adulta.¹⁸ A doença é conhecida por atingir o pico na segunda / quarta décadas de vida e, em

seguida, diminuir gradualmente. As taxas de auto-relato para RA variam de 10% a 30% para adultos e até 40% na população pediátrica, tornando-se um dos distúrbios pediátricos crônicos mais recorrentes. Segundo dados sobre alergia na infância, 14,6% na faixa etária de 13 a 14 anos e 8,5% na faixa etária de 6 a 7 anos apresentam sintomas de rinoconjuntivite associada à RA. A RA sazonal parece ser mais comum na faixa etária pediátrica, enquanto a rinite crônica, em adultos.^{15,16}

Há uma importante consideração sobre os fatores genéticos e RA. Por exemplo, adultos com história familiar de asma e rinite apresentam um risco três a quatro vezes maior de desenvolver asma, e duas a seis vezes maior de desenvolver rinite do que adultos sem esses antecedentes.¹⁹

Sobre o nível socioeconômico, as hipóteses mais estudadas têm levado em conta as condições de higiene, condições de vida e de saneamento e mudanças nos estilos de vida das famílias, impondo o sistema imune do indivíduo a um perfil caracterizado pela resposta Th2.²⁰⁻²²

Neste contexto, uma das principais linhas de investigação epidemiológica focada no crescimento das doenças alérgicas baseia-se na “Hipótese da Higiene” que estabelece uma explicação etiológica para enfermidades, incluindo as alérgicas.²³ Tal hipótese foi formulada inicialmente a partir da observação de que a presença de infecção no início da infância transmitida por contato não higiênico com irmãos mais velhos ou adquirida durante o período pré-natal poderia prevenir o desenvolvimento de doenças como a RA.²³ O mecanismo plausível considerado para explicar esse modelo está relacionado à estimulação insuficiente das células linfócitos T Helper 1 (Th1). Assim, a exposição a agentes infecciosos nos primeiros anos de vida estaria associada à estimulação das células imunes para uma resposta Th1, que pode ser protetora ao desenvolvimento da RA e de outras manifestações alérgicas. Se o sistema imune da criança estiver imaturo, ou seja, polarizado para uma resposta Th2, porque não houve contato

prévio com bactérias, vírus entre outros, a exposição a algum alérgeno desencadearia a atopia. Nas condições em que há uma exposição prévia a germes e uma estimulação da resposta Th1, o risco de desenvolver doenças alérgicas seria reduzida²⁴ Autores elucidaram que asma e RA foram menos frequentes em indivíduos expostos a infecções de transmissão oro-fecal, tais como o *Toxoplasma gondii* e *Helicobacter pylori*.²⁵ Assim, o estilo de vida familiar de nível social mais elevado influenciaria como fator de proteção “negativos” com relação à exposição de alérgenos na infância.²⁶ Argumenta-se, portanto, sobre a importância de uma exposição mais intensa e prolongada aos agentes infecciosos para que haja um balanço adequado do sistema imune, pelo menos durante as fases da infância e adolescência, momentos em que o organismo humano se encontra em processo de maturação.²²

Sobre os níveis de IgE circulante, é comum que casos de doença alérgica tenham um nível elevado de IgE da mesma. No entanto, falta um limiar para o diagnóstico de doenças alérgicas e um discriminador entre distúrbios específicos, o que significa que raramente é possível diagnosticar distúrbios alérgicos apenas com base no nível de IgE. Segundo dados, se o nível total de IgE exceder 66 UI/mL, o risco de possuir imunoglobulinas IgE específicas para alérgenos inalados aumenta 37 vezes em comparação com quando o nível está no final da faixa de referência.¹⁶

Sobre os fatores ambientais desencadeantes da RA, segue Tabela 1:

Aeroalérgenos	
Ácaros do pó domiciliar	Dermatophagoides pteronyssinus, Dermophagoides farianae, Biomia tropicalis
Fungos	Cladosporium sp, aspergillus sp, Altermaria sp e Pericillium notarum
Baratas	Blatella germânica e Periplaneta americana
Animais	Gato, cão, coelho, cavalo, roedores (hamster, camundongos)
Polens	Gramíneas- Lolium multiflorum
Ocupacionais	Trigo, poeira de madeira, detergentes, látex
Irritantes e poluentes	
Intradomiciliares	Fumaça de cigarro, poluentes ambientais
Extradomiciliares	Ozônio, óxidos do nitrogênio e dióxido de enxofre

Tabela 1: Agentes desencadeantes da RA. Fonte: Adaptado de Sakano et al (2017) ⁶

Além dos agentes desencadeantes acima, há o fator climático do frio natural e ar-condicionado, devido ao resfriamento e ressecamento do ar do ambiente. O ambiente mais frio e seco pode irritar as mucosas e desencadear os sintomas respiratórios. Assim, os doentes alérgicos devem evitar mudanças bruscas de temperatura, que são frequentes desencadeantes de sintomas respiratórios. ²⁷

Outras condições associadas também podem estar associadas aos fatores de risco, como a disfunção estrutural. Estudo observou disfunção em modelo animal de RA, observado pelo teste de capacidade de detecção de odor e pela análise do potencial de campo local do bulbo olfativo. Uma possível função olfativa prejudicada em camundongos com RA aumentou o número e tamanho das glândulas, bem como a citotoxicidade e neurotoxicidade de eosinófilos e macrófagos infiltrados na mucosa olfativa. Também foi relatado que há uma redução no volume e na função do bulbo olfativo em pacientes com RA. Assim, estes resultados indicam que o bulbo olfativo pode ser estrutural e funcionalmente prejudicado em pacientes com RA.

28, 29

Ainda, o estresse também foi correlacionado com RA e outros sintomas associados a alergias em adolescentes. Conquanto que uma relação causal não possa ser totalmente

determinada, há uma hipótese de um possível mecanismo através do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal que explica a influência do estresse para distúrbios alérgicos. O aumento da secreção de corticoides no córtex adrenal devido à resposta ao estresse pode desregular os perfis de citocinas, que favorecem as interleucinas IL-4 e IL-13, dentre outras, entretanto, diminuem a IL-12. Tais alterações na liberação de citocinas estimulam as células Th2 e inibem as células Th1, o que traz como resultados reações alérgicas. É relatado que a exposição prolongada ao estresse agrava respostas inflamatórias via conexões entre os sistemas nervoso e imunológico através de neurotransmissores nos mastócitos. As relações entre RA e estresse, incluindo o trabalho/ escola, podem ser fatores estressantes consideráveis que levam a ciclos repetidos.³⁰

Atualmente é considerada uma doença sistêmica e possui íntima associação com outras doenças, historicamente a RA era relatada como uma condição apenas das passagens nasais.^{13,}
²⁷ Pesquisas sobre doenças alérgicas através de estudos transversais e longitudinais sugerem que as mesmas ocorrem em uma ordem baseada no tempo: Associação de Doença Atópica (DA) induzida por alimentos na infância ao desenvolvimento gradual de Asma Alérgica (AA) e/ou RA.¹⁴

Esta progressão de desenvolvimento das doenças atópicas é chamada de “Marcha Atópica” (MA), e geralmente começa na infância e atinge o pico de prevalência nos primeiros dois anos de vida. Este termo descreve que a prevalência de RA continua a aumentar desde a primeira infância até a adolescência.¹⁴

Assim, estudos sugerem que a DA seria como um “ponto de entrada” para doenças alérgicas subsequentes. Tal conceito foi baseado no reconhecimento de que o risco da AA e RA aumentava em crianças que anteriormente tiveram DA.¹⁴

Tal mecanismo do desenvolvimento de comorbidades atópicas após início da DA são mal compreendidos, mas pesquisas trazem alérgenos (incluindo alimentos e aeroalérgenos) como agentes que penetram na pele através da barreira cutânea danificada que estimulam as

células epiteliais a liberar linfopoiatina do estroma tímico (TSLP), interleucina 25 (IL-25) e interleucina 33 (IL-33).¹⁴ Esta ação ativa algumas células imunes na derme (por exemplo, basófilos, mastócitos, células dendríticas, eosinófilos) para secretar citocinas e, subsequentemente, células Th2 são geradas e ocorre a produção de IgE nos linfonodos locais. As células Th2 podem secretar mais citocinas como IL-4 para ativar mais células linfoides inatas do tipo 2 (ILC2) e eosinófilos, e a IgE atuar nos mastócitos e basófilos. Este feedback positivo causa inflamação da pele e DA. Além disso, IgE, Th2, TSLP, IL-25 e IL-33 podem entrar no trato digestivo e respiratório através da circulação sanguínea para facilitar o desenvolvimento de AA, RA e alergia alimentar se os alérgenos forem reencontrados. Portanto, a disfunção da barreira cutânea é considerada um potencial mecanismo ao desenvolvimento da MA.¹⁴

Com relação aos sintomas da RA encontram-se espirros contínuos ou intermitentes, rinorréia, prurido nasal, prurido palatal, congestão nasal, sintomas oculares como prurido, vermelhidão, lacrimejamento e edema palpebral. Esses sintomas repercutem no sono, concentração, aprendizado, atividades de trabalho e lazer, comprometendo a qualidade de vida, além de ser um dos fatores de risco para asma.^{5, 9, 31, 32}

O grupo ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*- Rinite Alérgica e seu Impacto na Asma) em colaboração com a Organização Mundial da Saúde sobre a RA, publicou diretrizes em 2001 que mudaram o paradigma da classificação da mesma como a sazonal ou perene para uma classificação baseada na frequência (persistente ou intermitente, conforme quadro 1) e gravidade (leve ou moderada / grave, com base na existência ou não de sono prejudicado, prejuízo cotidiano ou sintomas incômodos).³³ Definiram RA intermitente como afetando pacientes menos de quatro dias por semana ou menos de quatro semanas consecutivas, enquanto os sintomas em RA persistente duravam mais de quatro dias por semana ou mais de quatro semanas consecutivas.³³ Desde sua publicação inicial, essas diretrizes foram

redesenhadas por várias vezes. Em números, aproximadamente 20% dos casos são as classificadas como intermitentes; 40% persistentes; e 40% com características de ambos.^{17, 32-}

35

Frequência	
Intermitente	Persistente
Sintomas	Sintomas
< 4 dias por semana ou < 4 semanas	4 dias por semana ou 4 semanas
Gravidade	
Leve	Moderada-Grave
Sono normal	Sono comprometido
Atividades normais	Atividades comprometidas
Sintomas não incomodam	Sintomas incomodam

Quadro 1: Classificação da Rinite. Fonte: Adaptado de Bousquet et al (2001)³⁴

Em suma, a classificação da RA reflete os critérios como padrões e dados clínicos, frequência e intensidade dos sintomas, citologia nasal, fenótipos, gravidade, duração, controle, resposta ao tratamento e presença de comorbidades.¹⁵

1.3 Fisiopatologia da RA

A fisiopatologia da RA é complexa, compreendendo uma resposta alérgica de fase inicial e tardia.²⁷ É uma condição inflamatória crônica, cujo processo da doença é caracterizado por uma fase inicial de sensibilização (conforme Figura 1) a um alérgeno específico.^{9, 28} A maioria dos agentes causadores da RA são inalados como *Dermatophagoides* (presente na poeira doméstica), pólenes (árvores, gramíneas e ervas daninhas), fungos e animais de

estimação.^{5, 38} Após a exposição, o indivíduo sensibilizado ao alérgeno apresenta respostas imunológicas específicas.³⁶⁻⁴⁰

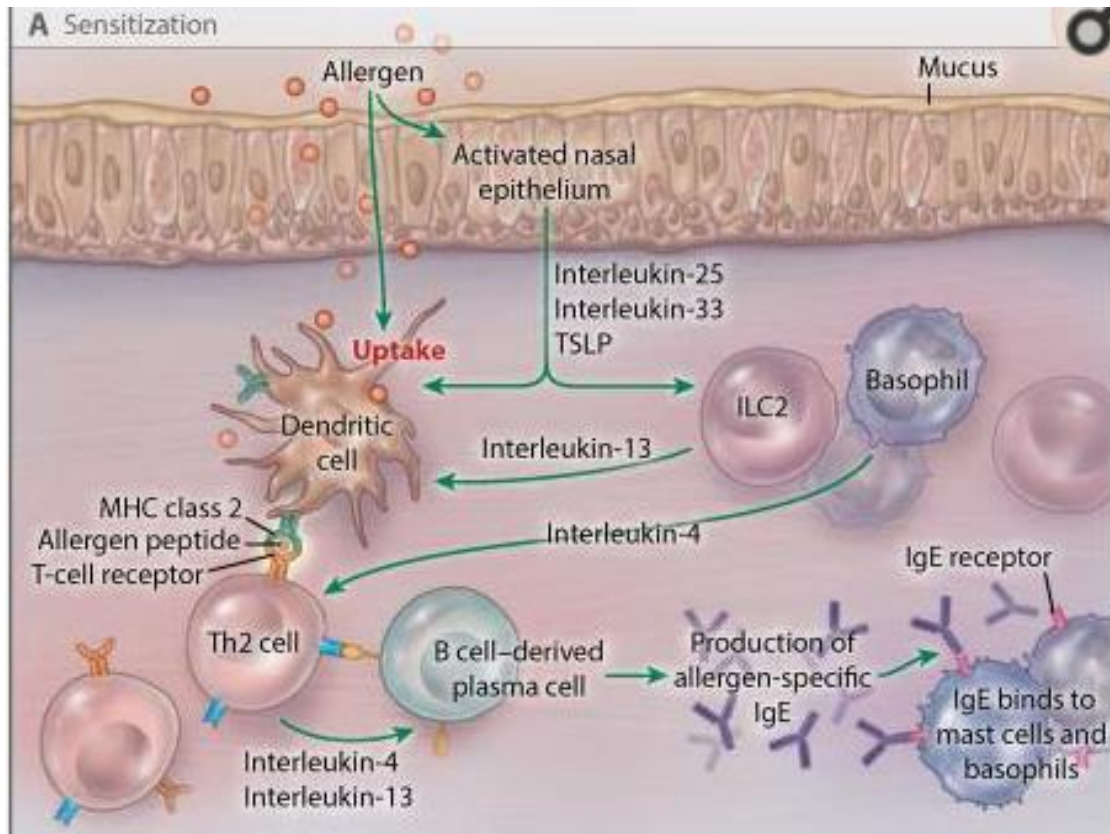


Figura 1: Sensibilização Alérgica. Fonte: Wheatley et al (2015)⁴¹

Em indivíduos alérgicos, células dendríticas capturam e apresentam o antígeno às células T naive, o que induz uma resposta Th2 para produção de IgE relacionada ao respectivo antígeno. Quando há a reexposição, células como mastócitos e basófilos serão ativadas pela IgE específica para o antígeno e degranularão mediadores inflamatórios causando os sintomas já conhecidos. Assim, a IgE é determinante na inflamação da RA.⁴¹ A reação de fase inicial é representada pela figura 2.

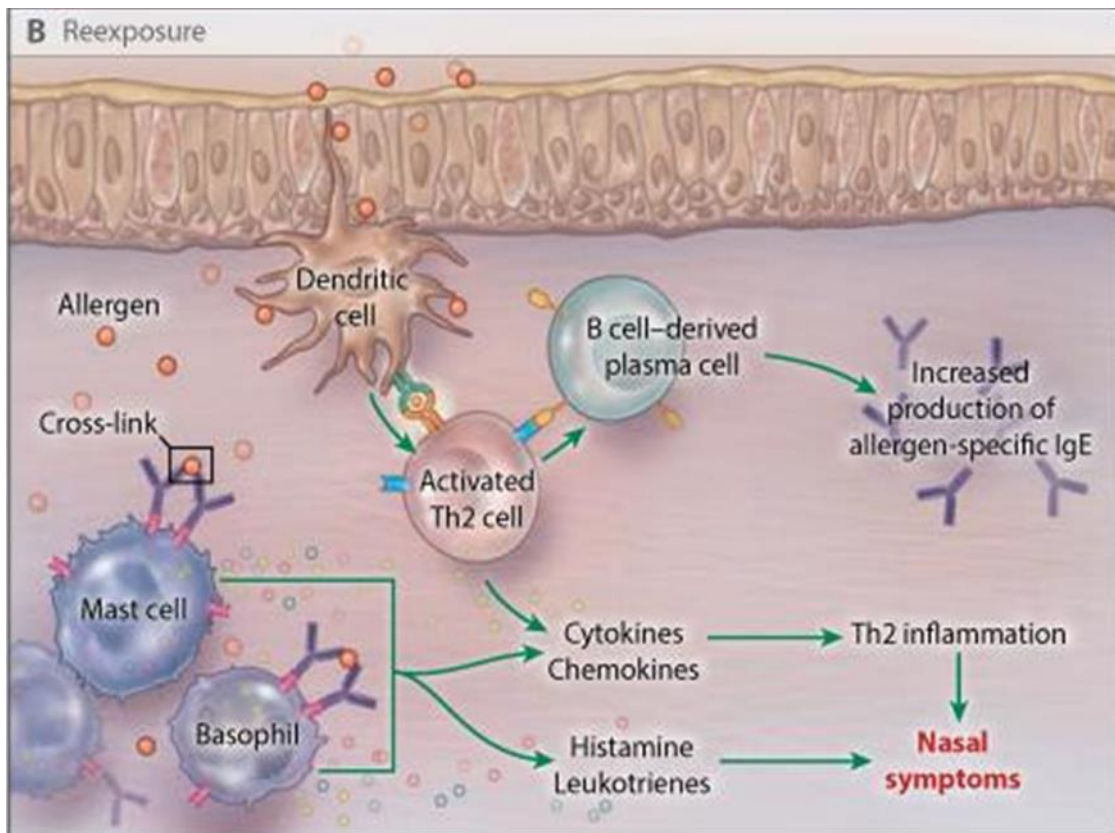


Figura 2: Na reexposição e liberação de mediadores inflamatórios. Fonte: Wheatley et al (2015) ⁴¹

O início e manutenção da doença tem participação da ativação das células T helper 2 (Th2). Células da resposta imune inata (eosinófilos, mastócitos e basófilos) são consideradas as principais células efetoras da RA. ^{31, 32, 36, 40, 41} Tal resposta é derivada de complexos de reticulação de alérgenos IgE sensibilizada com FcεRI (na superfície dos mastócitos e basófilos), resultando na degranulação de mediadores pré-formados como histamina, triptase, leucotrienos (como C₄, D₄ e E₄) e prostaglandinas (D₂). ⁴⁰

Uma vez estimulada a cascata de alergia mediada por IgE, são desencadeados sintomas nasais agudos em minutos (conforme figura 3) como espirros, rinorreia, aparecimento de sintomas oculares (coceira, vermelhidão e lacrimejamento), e tendem ao quadro de resolução dentro de 1 hora. ^{7, 8}

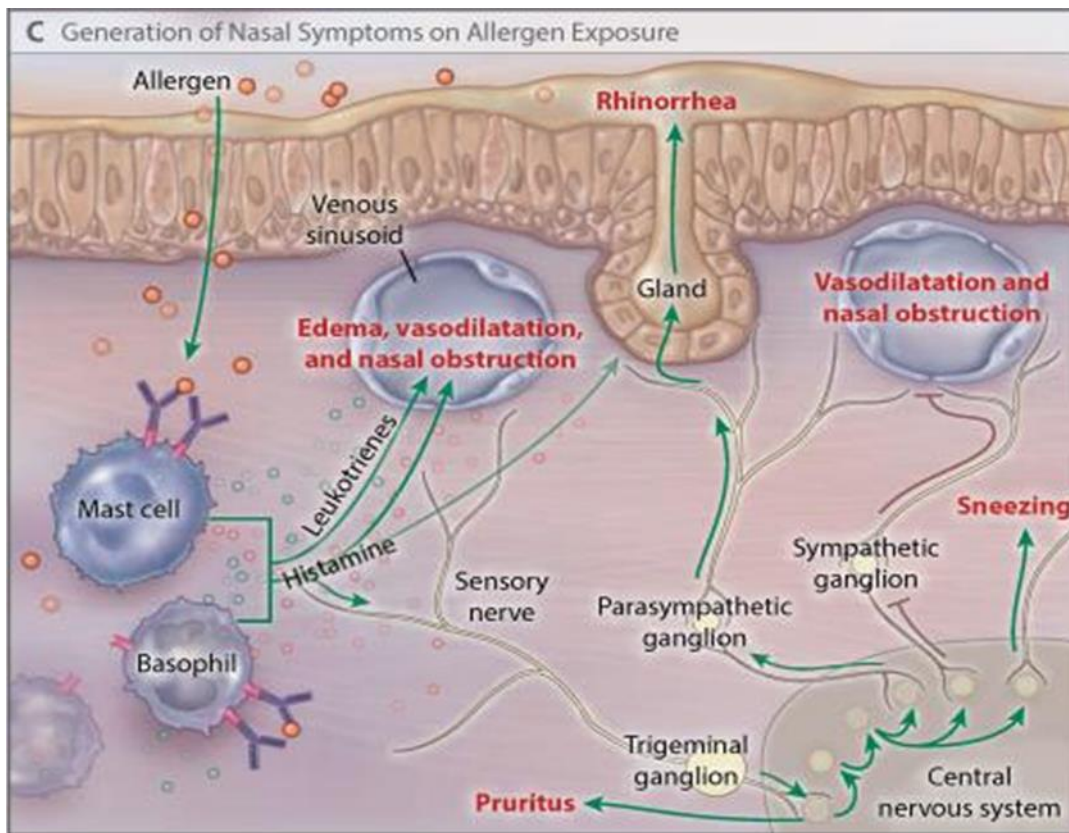


Figura 3: Ação dos mediadores inflamatórios. Fonte: Wheatley et al (2015) ⁴¹

A via definida como clássica ou dependente de célula T da síntese de IgE envolve a presença de alguns tipos de interleucinas na RA ^{13, 32} As células Th2 têm um papel crucial na doença atópica, pois secretam as citocinas pró-inflamatórias como IL-4 e IL-5, dentre outras. Na RA, o percentual de células Th2 aumenta, causando uma resposta imune anormal. ⁴¹

Dentre as citocinas que desempenham ações importantes inclusive na resposta da fase tardia, estão IL-4 e IL-5. Ambas desempenham um papel central no recrutamento e ativação de eosinófilos, levando à liberação de proteínas carregadas positivamente derivadas de grânulos, como eosinófilos proteína catiônica (ECP) e eosinófilos peroxidase (EPO), conhecidos pela toxicidade para epitélio respiratório acarretando aumento do estresse oxidativo, levando a lesão epitelial e dano tecidual. Tal acontecimento leva à liberação de

quimiocinas, citocinas de origem epitelial e fatores de crescimento que facilitam a persistência de respostas da fase tardia.⁴¹

Ainda sobre as citocinas, o IFN- γ (interferon- γ) está envolvido na alteração da capacidade das células dendríticas, durante a apresentação antigênica, polarização de linfócitos TCD4+ para o fenótipo Th1. Assim, está associado à inibição do processo de sensibilização do organismo aos alérgenos, atenuando a resposta Th2 via inibição da produção de IgE.⁴³ As células T auxiliares de tipo 1 (Th1) suprimem as respostas imunitárias Th2, liberando IFN- γ , e o desequilíbrio entre as células Th1 e Th2 desempenham função essencial no desenvolvimento e no agravamento da RA.⁴²⁻⁴⁷

Com relação à citocina IL-10 (Interleucina 10), possui efeitos na supressão das células T efectoras e participam na diminuição de células B produtoras de IgE, assim, diminuem a resposta alérgica.⁴⁸

A reação de fase tardia se desenvolve ao longo de um período de horas após a reexposição a um alérgeno. É representada pelo recrutamento celular de basófilos, neutrófilos, linfócitos T, monócitos e eosinófilos e pela liberação de múltiplos mediadores, incluindo citocinas, prostaglandinas e leucotrienos, que perpetuam a resposta inflamatória.³⁶ Essa reação inflamatória de fase tardia está associada a um maior edema, acarretando no desenvolvimento de mais incômodos característicos da RA.³⁶ Como resultado da inflamação da mucosa, os tecidos ficam preparados e reagem com mais vigor à exposição ao alérgeno. Essas reações de fase tardia podem trazer modificações na responsividade dos tecidos.³⁶

1.4 Tratamento da RA

O objetivo do tratamento da RA é aliviar os sintomas e minimizar os desconfortos cotidianos. É extenso o arsenal disponível para tratar os sintomas da RA, contudo, infelizmente,

como a RA é um processo mediado por hipersensibilidade tipo 1, ou seja, resultam da ação de alérgenos ambientais que interagem com IgE, e não há cura conhecida.⁴⁹ São destacadas como medidas de tratamento a administração de medicamentos, o controle da exposição do indivíduo aos alérgenos, além de terapias como acupuntura e imunoterapia.⁴⁹

Estão inclusas dentre as opções terapêuticas medidas de eliminação e prevenção de antígenos pois, a RA tem como principal desencadeante alguns alérgenos, como os ácaros. Portanto, deve ser aconselhado ao paciente que as medidas de controle devem ser mantidas pelo menos por 3 a 6 meses para que haja possíveis benefícios graduais. Muitos dos consensos para doenças respiratórias como asma e RA recomendam como uma etapa da estratégia terapêutica as medidas de afastamento de alérgenos.^{5, 6, 8, 9, 13}

Dentre as opções medicamentosas estão a irrigação com solução nasal salina, descongestionantes orais e intranasais, anti-histamínicos orais, corticosteroides intranasais, combinação de sprays intranasais de corticosteroides/anti-histamínicos, antagonistas dos receptores de leucotrienos (LTRAs como Montelukaste), imunoterapia com alérgenos administrada por via subcutânea ou sublingual também são utilizados para o tratamento da RA, no entanto, alguns destes fármacos apresentam efeitos colaterais consideráveis, e em casos mais graves de rinite alérgica não são eficazes.^{5, 6, 8, 50}

Ainda que os anti-histamínicos sejam eficazes no alívio de sintomas da RA, demonstraram ter um impacto negativo como sonolência e desempenho prejudicado pois, eles atravessam a barreira hematoencefálica e têm efeitos sobre os receptores de dopamina, serotonina e acetilcolina. Como tal, eles podem causar uma série de efeitos colaterais indesejados, que afetam o sistema nervoso central (SNC) e também atuam em receptores muscarínicos, causando efeitos colaterais como boca seca, retenção urinária, constipação e / ou taquicardia, assim, não são rotineiramente recomendados para o tratamento da RA, com devida cautela na administração.^{5, 8, 9, 13}

Os descongestionantes nasais, drogas pertencentes ao grupo dos estimulantes adrenérgicos ou adrenomiméticos, possuem efeitos colaterais como a vasoconstrição, resultando em agitação, insônia, cefaleia, palpitações. São contraindicados em pacientes com hipertensão não controlada e doença arterial coronariana grave, podendo causar efeitos cardiovasculares importantes, assim como no sistema nervoso central, doses altas podem provocar náuseas, vômitos e até mesmo convulsões e arritmias cardíacas, sendo contraindicados em crianças menores de seis anos de idade.^{5, 8, 13}

Corticosteroides intranasais trazem efeitos adversos comumente relatados como dor de cabeça, irritação da garganta, epistaxe, ardor e secura nasal. São observados resultados não desejados dos corticosteroides tópicos nasais em crianças e em gestantes. A utilização de tal medicamento em gestantes exige maior cuidado.^{5, 6, 9, 13}

Por sua vez, corticosteroides orais e injetáveis demonstraram aliviar os sintomas de RA, contudo não são recomendados para uso rotineiro devido ao perfil de efeitos colaterais significativos.^{5, 8, 9, 13}

Atualmente, a imunoterapia com alérgenos é aceita como tratamento para redução sintomas da RA pois modificam a doença que está associada à produção de bloqueio funcional de imunoglobulinas específicas de alérgenos.⁴⁹

Com relação à alimentação e exposição aos alérgenos, estudos em crianças demonstraram um maior risco de RA em indivíduos com introdução precoce de alimentos ou fórmulas alimentares, assim como exposição excessiva ao tabagismo no primeiro ano de vida.
8, 13, 17, 18

O nível de controle da doença permanece baixo em vários países, mesmo com avanços do manejo farmacológico da RA, o que justifica a necessidade de buscar novas opções de tratamento eficazes e com menos efeitos colaterais. Nesse contexto, novas terapias são

necessárias não apenas para reduzir a inflamação, mas também o desconforto dos sintomas.⁹
49, 50, 51

Assim, a Fotobiomodulação (FBM) emerge como uma terapia coadjuvante, sem efeitos adversos que apresenta bons resultados para diversas doenças com caráter inflamatório, incluindo doenças do trato respiratório. Sendo a RA uma doença respiratória com sintomas locais e sistêmicos, esse estudo tem como proposta investigar e comparar o papel da FBM aplicada na narina (efeito local) sob o percurso da RA em estudo experimental.

1.5 Fotobiomodulação nas Doenças Respiratórias

A FBM é definida como uma terapia baseada nos efeitos da luz sobre células e tecidos, referindo-se à modulação sobre os mesmos, pois, dependendo dos parâmetros dosimétricos, os efeitos podem ser inibitórios ou estimulantes.⁵²

As bases de dados científicas apresentam a FBM como método no cenário de combate ao estresse oxidativo, devido à sua capacidade de alteração no potencial global redox celular e regulação das vias de sinalização celular (síntese discorde ácidos nucleicos, síntese proteica, ativação enzimática e progressão do ciclo celular).⁵³⁻⁵⁷ Portanto, a FBM pode exercer efeitos com relação aos quadros relacionados à imunidade e processos inflamatórios.⁵³⁻⁵⁷

Sua ação está ligada à absorção da luz pelos tecidos através de fotorreceptores, permitindo eventos como respiração mitocondrial, transporte de cálcio, entre outros - que resulta em atividade celular mais significativa, com ação de reparo e regeneração dos tecidos. A FBM auxilia no processo de recuperação de vários tipos teciduais como nervosos, ósseos, trato respiratório e outras lesões envolvidas na reabilitação funcional, favorecendo a recuperação do paciente. A FBM induz efeitos positivos na regulação de imunoglobulinas e modulação da

inflamação. Portanto, essa técnica pode ser usada para tratar várias doenças, inclusive as inflamatórias.⁵⁸

A FBM possui seu fundamento nos efeitos das fontes de luz LASER (*Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*- Amplificação da Luz por Emissão Estimulada de Radiação) e LED (*Light Emitting Diode* – Diodo emissor de luz).⁵⁸

Pesquisas citam que desde a década de 60 são realizados estudos sobre os efeitos da luz monocromática (LASER e LED) com a FBM, e observaram os efeitos fotoquímicos e fotofísicos da absorção das mesmas pelo tecido biológico. Investigações realizadas a nível celular demonstraram que ambas as fontes de luz, nos mesmos comprimentos de onda, intensidade e tempo de irradiação, têm efeitos biológicos semelhantes.⁵³

O campo das fototerapias cresce numa velocidade elevada, principalmente pelo nível de sofisticação com que se podem ser produzidas.⁵³

As luzes de LED são diodos semicondutores já utilizados experimentalmente para tratamento de diversas doenças respiratórias incluindo asma, fibrose pulmonar e SDRA (Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo). A emissão da luz LED é monocromática, não coerente e não colimada e é bem elucidada na terapia de diversas doenças de caráter inflamatório.⁶⁰⁻⁶³ Esta fonte de luz tem se mostrado eficiente e possibilitou uma alternativa para a luz LASER, uma vez que pode ser produzida através de múltiplos arranjos em forma de cluster, abrangendo desta forma, áreas maiores e com mais potência.⁵³

Hoje em dia, o uso de LEDs na FBM e sua aplicação na saúde é cada vez mais demonstrado e estabelecido na literatura.⁶³

Financeiramente nas indústrias, os LEDs são muito menos onerosos do que os dispositivos de LASER. O custo por mW de potência óptica é aproximadamente cem vezes menor para LEDs em comparação com LASERs. Vários dispositivos domésticos quase monocromáticos baseados em LED estão hoje amplamente disponíveis e os preços parecem

estar caindo constantemente devido ao aumento da demanda e da concorrência entre as empresas. Inclusive nos últimos anos, os próprios pacientes ou mesmo indivíduos saudáveis têm conseguido comprar seus próprios dispositivos LED como nos Estados Unidos, para uso pessoal. ^{53, 63}

Estudos mostram que a FBM com luz LED, em baixa intensidade, influencia as células interferindo na sua permeabilidade, atuando nas mitocôndrias, na síntese de ATP e em proteínas como colágeno e elastina. Age, ainda, como anti-inflamatório e antioxidante. ⁶³⁻⁶⁵

Dentro dos tratamentos com a FBM há necessidade da escolha de parâmetros dosimétricos como a Potência (mW), Comprimento de onda (nm), Energia (J), Tempo de exposição (s), Irradiância (W/cm²), Exposição Radiante (J/cm²), entre outros. ⁵⁹

Nosso grupo de pesquisa orientado pela Prof^{ca}. Dra. Adriana Lino dos Santos Franco no Programa de Pós-Graduação em Biofotônica Aplicada às Ciências da Saúde na UNINOVE (Universidade Nove de Julho) vem avançando e obtendo ótimas respostas com a FBM com LED nas doenças respiratórias. Recentemente mostramos o uso de LED aplicado localmente em modelo experimental de asma, cujos resultados sobre a inflamação são interessantes como a redução no infiltrado celular nos pulmões, produção de muco, edema e da resposta contrátil da traqueia. Esses dados mostraram pela primeira vez, o efeito benéfico do tratamento com LED local sobre a asma induzida por ovalbumina. ⁵⁹

Em outra doença respiratória, a fibrose pulmonar, o estudo com LED em modelo experimental realizado por nosso grupo mostrou que a FBM local melhora os parâmetros inflamatórios e fibróticos, pois reduziu significativamente o número de células inflamatórias no espaço alveolar, espessamento intersticial, elastância pulmonar estática e dinâmica e produção de colágeno. Além disso, observamos menores níveis de IL-6 (interleucina 6) e CXCL1/KC (quimiocina ligante 1) liberados por pneumócitos em cultura. ⁶⁴

Seguindo ainda o tratamento com LED, mas através da FBMV (FBM Vascular) em modelo experimental com asma induzida por OVA, nosso grupo apresentou redução da migração celular e a degranulação dos mastócitos, porém sem alterar a responsividade traqueal e os títulos de anticorpos para ovalbumina. Também, houve aumento dos níveis de interleucina 10 (IL-10) no fluído do lavado broncoalveolar, todavia, sem alterar a expressão gênica de citocinas no tecido pulmonar. Assim, este estudo mostrou que a FBMV teve influência sobre a inflamação.⁶¹

Ainda, pelo nosso grupo, outro estudo com FBM em modelo experimental de SDRA induzida por LPS (Lipopolissacarídeo), mostramos que o tratamento com LED através da FBM Vascular (FBMV), realizada de forma sistêmica e não localmente, reduziu o influxo de neutrófilos migrados para os pulmões, níveis de IL-1 β (interleucina 1 beta), IL-6, IL-17 (interleucina 17) no fluído do lavado broncoalveolar (LBA) e atividade de MPO (Mieloperoxidase).⁶²

Mais recentemente, com o advento da pandemia do COVID-19 (*Corona Virus Disease 2019*), pesquisas sugerem atuação da FBM como uma possibilidade de atenuação da tempestade de citocinas em vários níveis e menores taxas dos principais metabólitos inflamatórios para tratamento em pacientes com COVID-19. A combinação da FBM associada às terapias médicas convencionais teriam potencial na prevenção e principalmente na progressão da doença, reduzindo o tempo com ventilação mecânica, melhora no processo de cicatrização e, ainda, menor tempo na recuperação.⁶⁶⁻⁷⁰

Tais dados apresentados podem ser considerados importantes e neste sentido, propomos aqui, a continuação de estudos das doenças respiratórias, visando maior compreensão da ação do LED focado agora no tratamento da RA.

1.6 Fotobiomodulação na RA

Com o objetivo de trazer uma visão mais específica para RA, diante dos artigos disponíveis em bases de dados como Google Scholar, Pubmed, Scielo, buscamos alguns achados científicos importantes para a realização do presente trabalho, filtrados entre os anos de 2011 a 2021. Tais estudos são interessantes para compreensão da FBM no tratamento da RA, tanto em modelos experimentais, como em modelos clínicos, e até mesmo em revisões de literatura, revisão sistemática e meta análise.

A citada Rinofototerapia, uma terapia com a FBM local, aplicada nas narinas possui efeito imunossupressor, imunomodulador e apresenta-se como opção de tratamento promissora e não invasiva para diversas doenças imunomediadas. Representa também uma opção terapêutica para pacientes com RA, elucidada nas bases científicas.⁵⁹⁻⁶³

A FBM é capaz de atuar na fase efetora das reações alérgicas, como a inibição da apresentação de antígenos por células dendríticas, além da influência na liberação de histamina induzida por antígenos de mastócitos pode induzir apoptose em linfócitos T e inibição da síntese e liberação de mediadores pró-inflamatórios como células eosinofílicas, mastócitos, basófilos, reduzindo, ainda, produção de interleucinas como IL-5, por exemplo.^{71,72}

É reconhecido o papel da FBM e sua ação sobre as células e mediadores inflamatórios, conforme Figura 4:

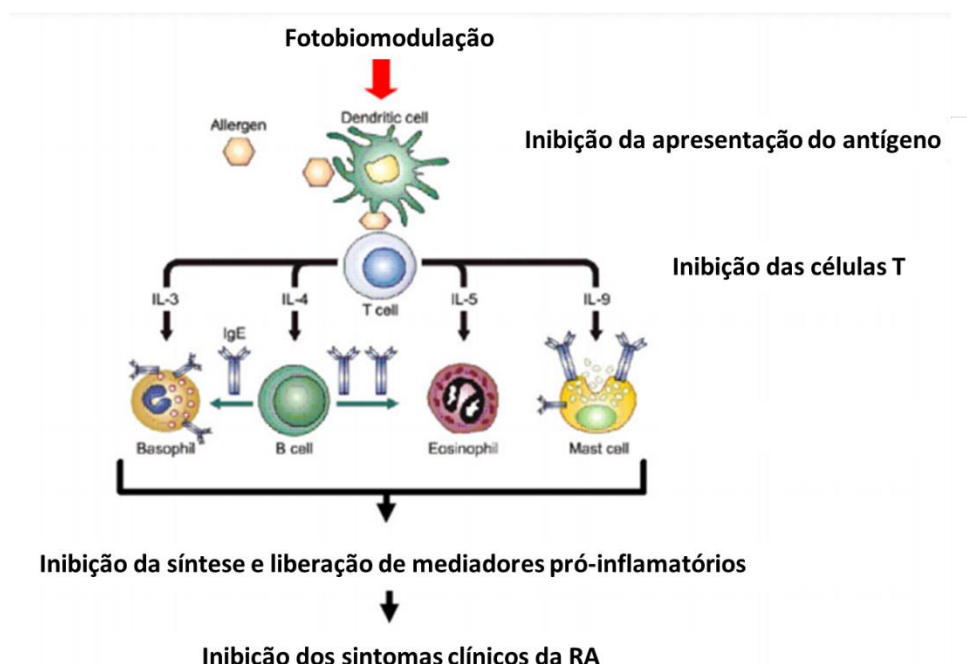


Figura 4: Mecanismo da FBM na rinite alérgica. Fonte: Adaptado de Kemény et al (2007) ⁷²

Embora mencionada na literatura a FBM para tratamento da RA (também chamada de Rinofototerapia como já citada, FBM intranasal, FBM endonasal, fototerapia intranasal, fototerapia ultravioleta, fototerapia endonasal, entre outras) nem sempre se apresenta nas bases de dados em forma de artigo científico completo. ⁷²⁻⁷⁶ Alguns aparecem apenas em forma de resumo, muitas vezes com parâmetros dosimétricos incompletos, nem sempre citam a fonte de luz utilizada (LASER ou LED) e também, com modos de aplicação bastante diferentes como intranasal por aparelhos específicos (como nas figuras 5 e 6), ou até mesmo em pontos de acupuntura com uso da FBM. Ainda, apresenta-se por vezes em linguagem oriental, sem tradução para inglês. Todavia, os resultados e conclusões em sua grande maioria chama a atenção pelos efeitos positivos tanto com relação aos sintomas, como aos marcadores inflamatórios.



Figura 5: Aparelho ensaio clínico. Fonte: JIANG R.S. & WANG J.J. 2018 ⁷³



Figura 6: Aparelho para FBM intranasal para ensaio clínico. Fonte: JIANG R.S. & WANG J.J. 2018 ⁷³

Sobre tais referências, com relação aos ensaios experimentais, em artigo recente, autores mostraram que a irradiação com LED intranasal com UVB (Ultravioleta B), com comprimento de onda de 310nm, com exposição radiante de 600 e 1400 mJ/cm², mas não de 200mJ /cm² inibiu significativamente os espirros e a suprarregulação da expressão do gene H₁ receptor de histaminas (HIR) da mucosa nasal em ratos. Esses achados indicaram que a FBM com UVB (a depender da exposição radiante) pode ser usada com eficácia e segurança para o tratamento de RA. ⁷⁴

Outro estudo em modelo experimental (ratos) com LASER intranasal de 5mW de potência, no comprimento de onda de 650nm, energia de 4,5J, por 15 minutos diários, num total de 10 dias, reduziu os sintomas alérgicos, como esfregar nariz e espirrar, e suprimiu os níveis séricos de imunoglobulina E total (IgE), IgE específica de OVA e IgG1 (subdivisão de imunoglobulina G tipo 1) específica de OVA. Ainda, reduziu significativamente a infiltração de eosinófilos da mucosa nasal e dos linfonodos, reduziu a expressão de IL-4 e IL-17 em linfonodo cervical e sobrenadante de cultura de esplenócitos, bem como seus níveis de RNA mensageiro na mucosa nasal. No entanto, a expressão de IFN- γ (interferon gama) e IL-6 não foi afetada. Observou-se níveis de espécies reativas de oxigênio (EROS) e óxido nítrico (NO) em linfonodos e na mucosa nasal aumentados no grupo induzido à RA, e reduzidos no grupo FBM, sugerindo envolvimento de EROS e NO no mecanismo de ação da FBM.⁷⁵

Grupo de pesquisadores em ensaio experimental (ratos) mostrou que a irradiação intranasal com LED de 310 nm (UVB), 1 a 3 vezes ao dia (a depender do dia do experimento), com dose estimada em 100mJ aliviou os sintomas nasais em ratos em modelo com alergia, a depender da dose. Esses achados sugerem que a irradiação intranasal repetida com menor energia aplicada pode ser considerada importante na FBM para redução de sintomas na RA.⁷⁶

Em trabalho experimental (coelhos) com uso da FBM intranasal, potência de 180mW, comprimentos de onda 5% UVB, 25% UVA (Ultra Violeta A) e 70% “luz visível” (segundo autores), 3 vezes por semana, durante 2 semanas, com exposição radiante iniciada com 1,6 J/cm², por 2 minutos, e aumentada em 0,2 J/cm² para cada tratamento consecutivo, até culminar em 2,6 J/cm², comparou resultados em quatro grupos: RA sem tratamento, RA com tratamento com FBM, RA com medicamento e grupo controle. No grupo RA com tratamento de FBM intranasal e grupo com medicamentos, a inflamação intraepitelial e submucosal foi significativamente menor em relação aos outros grupos. Embora as células caliciformes hipertróficas tenham sido vistas em algumas áreas, foram diminuídas em intensidade e número.

Todavia nenhuma alteração estrutural dos condrócitos foi observada. Realizaram também, ensaio para mostrar apoptose das células epiteliais e no tecido conjuntivo, entretanto, não houve diferença na apoptose entre os grupos. Estes resultados mostram que a FBM intranasal e medicamentosa reduziram inflamação, contudo, não induziram apoptose em células epiteliais e no septo nasal.⁷¹

Em estudo experimental, autores investigaram efeitos da FBM na RA induzida por OVA. Camundongos foram divididos em 2 grupos: grupo chamado pelos autores de “baixa dose” irradiado por 320 seg (1000 mJ/cm^2) e grupo chamado de “alta dose” por 640 seg (2000 mJ/cm^2). O tratamento se deu 1 vez ao dia, durante 7 dias, com LASER contínuo, de potência de 30 mW. Foram medidos IgE total, concentrações de citocinas (IL-4 e IFN- γ). Alterações histológicas no tecido da mucosa nasal por irradiação a LASER foram examinadas. Como resultados, FBM inibiu significativamente a expressão total de IgE, IL-4 e TARC (quimiocina regulada por ativação e timo) no grupo sob irradiação de “baixa dose”, assim como o nível de expressão da proteína de IL-4. Danos histológicos do epitélio no septo nasal foram melhorados pela FBM com melhora acentuada no grupo “baixa dose”. Autores sugerem em sua conclusão que a FBM pode servir como ferramenta terapêutica no tratamento da RA na irradiação de baixa dose (1000 mJ), explicado pela função da FBM na inibição do progresso da RA através a regulação da ativação celular Th2, diferenciação e expressão de moléculas inflamatórias como citocinas e IgE.⁷⁷

Estudo averiguou achados histopatológicos em modelo experimental. Coelhos foram distribuídos em grupo tratado e grupo controle, utilizando a FBM intranasal com UVA, UVB e “luz visível” (citado assim pelos autores, sem o parâmetro dosimétrico). O tratamento demonstrou suprimir os sintomas clínicos de RA, após 2 semanas tratamento. Cada cavidade intranasal foi irradiada 3 vezes por semana durante, sendo o tempo inicial de 2 min com $1,6 \text{ J/cm}^2$, incrementado a cada sessão $0,2 \text{ J/cm}^2$, até chegar no total de $2,6 \text{ J/cm}^2$ no sexto e último

tratamento. Como resultados, observaram que as estruturas do septo nasal, cartilagem hialina, estrutura ou tamanho dos condrócitos e estruturas epiteliais foram semelhantes em ambos os grupos. Como conclusão, sugerem mais estudos futuros. ⁷⁸

Segue em forma de tabela os ensaios experimentais acima citados:

Autor e data	Título do artigo	Parâmetros dosimétricos	Resultados	Conclusão
KAMIMURA S. et al.; 2021 ⁷⁴	Effects of narrow-band UVB on nasal symptom and upregulation of histamine H ₁ receptor mRNA in allergic rhinitis model rats. Laryngoscope Investig Otolaryngol	-dispositivo: -- -fonte de luz: LED -modo de aplicação: intranasal -regime temporal: -- -potência: -energia: -- -tempo: -- -exposição radiante: 200 a1400 mJ / cm ² - λ: 310nm -frequência de aplicação: 1 aplicação	-A FBM inibiu os espirros -FBM inibiu suprarregulação da expressão do gene H ₁ receptor de histaminas (H ₁ R) da mucosa nasal	- A FBM com UVB pode ser usada com eficácia e segurança para o tratamento de RA
BAE J.S. et al. 2019 ⁷⁵	Effects of Low-Level Laser Irradiation in a Mouse Model of Allergic Rhinitis	-dispositivo:-- -fonte de luz: LASER -modo de aplicação: intranasal -regime temporal: contínuo -potência: 5mW -energia de 4,5J -tempo: 15 minutos -exposição radiante: -- - λ: UVB (650nm) -frequência de aplicação: diária. 10 dias totais	- A FBM reduziu os sintomas alérgicos, suprimiu os níveis séricos de imunoglobulina E total (IgE), IgE específica de OVA e IgG1 (subdivisão de imunoglobulina G tipo 1) específica de OVA -FBM reduziu significativamente a infiltração de eosinófilos da mucosa nasal e dos linfonodos, reduziu a expressão de IL-4 e IL-17 em linfonodo cervical e sobrenadante de cultura de esplenócitos - A FBM reduziu níveis de RNA	- A FBM com UVB pode ser usada com eficácia e segurança para o tratamento de RA

			<p>mensageiro na mucosa nasal.</p> <p>- A FBM reduziu níveis de espécies reativas de oxigênio (EROS) e óxido nítrico (NO) em linfonodos e na mucosa nasal</p> <p>-No entanto, a expressão de IFN-γ (interferon gama) e IL-6 não foi afetada</p>	
FUJII T. et al. 2018 ⁷⁶	Effects of irradiation with narrowband-ultraviolet B on up-regulation of histamine H ₁ receptor mRNA and induction of apoptosis in HeLa cells and nasal mucosa of rats	<p>-dispositivo: --</p> <p>-fonte de luz: LED</p> <p>-modo de aplicação: intranasal</p> <p>-regime temporal: --</p> <p>-potência:--</p> <p>-energia: --</p> <p>-tempo:--</p> <p>-exposição radiante: 100 mJ/cm²</p> <p>-λ: --</p> <p>-frequência de aplicação: 1 vez ao dia. 3 dias totais</p>	- A FBM aliviou os sintomas nasais a depender da dose.	-Sugerem que a FBM intranasal repetida com menores energias pode ser considerada importante na para redução de sintomas na RA.
YURTTAS V. 2015 ⁷¹	Histopathological effects of intranasal phototherapy and nasal corticosteroids in allergic rhinitis in a rabbit model	<p>-dispositivo: Rhino-light</p> <p>-fonte de luz: --</p> <p>-modo de aplicação: intranasal</p> <p>-regime temporal:-</p> <p>-potência: 180mW</p> <p>-energia: --</p> <p>-tempo: --</p> <p>-exposição radiante: 1,6 J/cm²- 2,6 J/cm²</p> <p>- λ: 5% UVB, 25% UVA (Ultra Violeta A) e 70% "luz visível"</p> <p>-frequência de aplicação: 3 vezes por semana. 2 semanas totais</p>	<p>-No grupo RA com tratamento de FBM intranasal e grupo com medicamentos, a inflamação intraepitelial e submucosal foi significativamente menor em relação aos outros grupos</p> <p>-células caliciformes hipertróficas, foram diminuídas em intensidade e número</p> <p>-Nenhuma alteração estrutural dos condrócitos foi observada</p> <p>-Não houve diferença na apoptose em células epiteliais e no septo nasal entre os grupos</p>	- A FBM intranasal e medicamentos reduziram inflamação, contudo, não induziram apoptose em células epiteliais e no septo nasal.

CHOI B. et al. 2013 ⁷⁷	Effects of low level laser therapy on ovalbumin-induced mouse model of allergic rhinitis.	-dispositivo: -- -fonte de luz: LASER -modo de aplicação: superfície da mucosa nasal e ponto de acupuntura EX-HN9 -regime temporal: contínuo -potência: 30 mW -energia:-- -tempo: grupo "baixa dose" 320 seg; grupo "alta dose" por 640 seg -exposição radiante: grupo "baixa dose" 1000 mJ/cm ² ; grupo "alta dose" 2000 mJ/cm ² -λ: -- -frequência de aplicação: 1 vez ao dia. 7 dias totais	- A FBM inibiu significativamente a expressão total de IgE, IL-4 e TARC e expressão da proteína de IL-4 no grupo sob irradiação de "baixa dose" - a FBM no grupo "baixa dose" trouxe melhoras nos danos histológicos do epitélio no septo nasal	- A FBM inibiu a progressão da RA
APUHAN T., et al. 2011 ⁷⁸	Histopathological evaluation of the effect of intranasal phototherapy on nasal mucosa in rabbits.	-dispositivo: -- -fonte de luz:-- -modo de aplicação: intranasal -regime temporal: -- -potência: -- -energia: -- -tempo: 2 min -exposição radiante: 1,6 J / cm ² a 2.6 J/cm ² - λ: UVA, UVB e "luz visível" -frequência de aplicação: 3 vezes por semana. 2 semanas totais	- Todos os grupos tiveram resultados semelhantes estruturais (septo nasal, cartilagem hialina, condrócitos e epitélio)	-Os autores sugerem mais estudos futuros

Quadro 2: Resumo dos ensaios experimentais sobre ação da FBM na RA de 2011 a 2021 (λ =lambda=comprimento de onda)

Com foco mais relacionado aos ensaios clínicos com FBM e RA, pesquisa foi dividida em: grupos controle; grupo FBM aplicada isoladamente; e FBM associada a medicamento

intranasal. Os autores utilizaram a FBM pela mesma via, comprimentos de onda 5% UVB, 25% UVA e 70% “luz visível” (segundo autores), 3 vezes por semana, durante 2 semanas, duração de 2 minutos que gradualmente chegou a 3 minutos ao longo das sessões, iniciando com exposição radiante $1,6 \text{ J/cm}^2$ com aumento progressivo até chegar na última sessão com $2,4 \text{ J/cm}^2$. Após o tratamento, foi observada melhora significativa no grupo FBM associado ao medicamento sobre o score relacionado aos sintomas (NOSE- *Nasal Obstruction Symptom Evaluation scale* - escala de avaliação de sintomas de obstrução nasal) e sua influência no questionário de qualidade de vida (RQLQ - *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire* - Questionário de Qualidade de Vida na Rinoconjuntivite) quando comparado aos outros grupos. Também foram observadas diferenças significativas entre antes e depois do tratamento para a resistência nasal total inspiratória.⁷⁹

Outra pesquisa clínica com uso do LASER intranasal, utilizou um misto de comprimento de onda de 670 nm (com potência de 3 mw) e 830nm (20mW), por 20 minutos, 2 vezes ao dia, durante 4 semanas. Como resultados, no grupo tratado com FBM houve uma menor pontuação da gravidade dos sintomas (TNSS - *Total Nasal Symptom Score* – Escore total de sintomas nasais) e melhoraria a qualidade de vida (RQLQ) significativamente melhor em comparação com o grupo de tratamento placebo. Este ensaio clínico mostrou que a FBM é uma opção eficaz e segura para o manejo da RA no que se refere ao alívio dos sintomas e à melhora da qualidade de vida.⁸⁰

Estudo clínico avaliou sintomas da RA em grupo tratado com FBM e grupo controle. Os dados dos parâmetros dosimétricos apresentados no artigo foram o comprimento de onda misto de 660nm e 8940nm, 3 minutos de aplicação, 2 vezes ao dia, durante 3 semanas. A rinfototerapia melhorou os sintomas nasais de RA decorrentes da exposição a alérgenos internos e externos. Houve pontuação significativamente menor na intensidade dos sintomas

(TNSS) para o grupo FBM. Como conclusão, os autores citam que a FBM pode ser adequada para pacientes como terapia de reposição ou usada junto com medicamentos tradicionais.⁸¹

Pesquisa em crianças com RA, divididas em grupo tratado com FBM e grupo tratado com medicamento, utilizou LASER de 100mW, 904nm, em pontos de acupuntura (um ponto apenas interno à mucosa nasal), com 6J de energia, 1 minuto por ponto, 2 vezes por semana, durante 12 semanas. Como resultado, houve uma melhora significativa nos sintomas do escore de gravidade em ambos (FPS – *5 point scale*- 5 pontos na escala) os grupos. Ainda, melhora significativa nos níveis do marcador inflamatório em ambos os grupos, principalmente no grupo que recebeu FBM. Concluem que a acupuntura a LASER pode ser utilizada como alternativa de tratamento para a RA pediátrica e sugerem novos estudos.⁸²

Um relato de caso com FBM endonasal para RA, no comprimento de onda ultravioleta, após 8 sessões (sendo 3 vezes ao dia por 3 dias, e uma vez ao dia nos restantes), teve como resultados a queda no uso de descongestionante nasal de 2 frascos / dia (durante 4 anos) para 0. A nota dos sintomas que no início do tratamento era de 25, decresceu para 6 após o tratamento. Os autores relataram sucesso da aplicação da fototerapia endonasal como tratamento para RA grave de longa data medicamentosa.⁸³

Pesquisa em pacientes com RA, apresentado apenas em formato de resumo, usou a fonte de luz LED com comprimentos de onda de 660nm e 940nm, 3 vezes por dia (3 minutos por ciclo) durante 2 semanas obteve como resultado após o tratamento o escore total de sintomas de RA reduzido em 67%, o nível de IgE diminuiu 17%. Concluem que a FBM foi eficaz no alívio de sintomas de RA.⁸⁴

Resumo do evento “Laser Florence 2019” apresentou trabalho de autores citando a FBM com LASER com aplicação diretamente no nariz com diferentes sessões em 1 dia. Os autores

apresentaram resultados positivos e bem apreciados pelos pacientes evitando o uso de medicações pesadas. Concluem que a FBM pode ser uma terapia associada ou terapia de suporte para uma alta porcentagem de pacientes, segura, bem tolerada e eficaz na redução dos sintomas.

85

Em formato de resumo também, autores avaliaram a qualidade de vida em pacientes com RA antes e após tratamento com FBM intranasal. Os autores apenas apresentaram no resumo o parâmetro dosimétrico sobre o comprimento de onda utilizado UVA (25%), UVB (5%) e “luz visível” (70%). Avaliaram qualidade de vida (RQLQ), sintomas nasais (TNSS), escala visual analógica (VAS-*visual analogue scale*) antes e após tratamento. Como resultados, houve melhora significativa nos sintomas, escala visual analógica e questionário de qualidade de vida. Como conclusão, trouxeram que a FBM intranasal pode aliviar os sintomas nasais e melhorar a qualidade de vida de pacientes com RA moderada / grave.⁸⁶

Em estudo clínico utilizou LASER intranasal, com comprimentos de onda de 660 nm (± 10 nm), potência máxima de 40 mW, 15 minutos, energia de 36 J. Foram avaliados sintomas, obstrução e resistência observou como resultados melhora significativa em todos os sintomas de rinite, incluindo congestão nasal, 30 min após um único tratamento, mas pioraram os espirros novamente, 2 dias depois. A resistência nasal diminuiu 30 minutos após FBM. Sobre o volume da cavidade nasal, a primeira área transversal mínima não mudou após tratamento, mas a segunda área transversal mínima diminuiu significativamente. Este estudo mostrou que a FBM não melhorou objetivamente a permeabilidade nasal do paciente.⁷³

Pesquisa clínica com RA persistente dividiu os voluntários em 2 grupos: grupo FBM e grupo placebo. O grupo FBM foi irradiado via intranasal, numa combinação de UVA, UVB e luz visível, duração do tratamento foi de 2 a 3 min a depender do dia do desenho clínico do tratamento. Os pacientes receberam um total de 13 tratamentos durante 6 semanas (3 vezes na

semana 1, e depois 2 vezes por semana, durante 5 semanas). Resultados demonstraram todos os escores de sintomas nasais (VAS) e medições de pico de fluxo inspiratório nasal com melhora significativamente no grupo FBM comparados ao grupo placebo, e ainda, persistiu após 4 semanas de acompanhamento após encerrado o tratamento. O olfato e as funções mucociliares não se alteraram significativamente em nenhum dos grupos. O número de células positivas para gene ICAM-1 não diminuiu significativamente no grupo FBM. Os autores sugerem que o tratamento com FBM intranasal como seguro e eficaz na RA persistente.⁸⁷

Outro trabalho sobre RA e FBM, com pacientes divididos em grupo controle e grupo tratamento, sendo este último tratado com FBM intranasal, potência de 180mW, com comprimento de onda 5% UVB, 25% UVA e 70% “luz visível”, 2 a 3 minutos, 3 vezes por semana durante 2 semanas com doses crescentes (exposição radiante inicial, 1,6 J/cm² e a cada tratamento foi elevada em 0,2 J/cm², com dose final e 2,4 J/cm²) e 5 sessões ao todo. Avaliaram sintomas através do TNSS, GSS (*Global Severity Scores*- escore global de severidade) e qualidade de vida (RQLQ). Como resultados, o grupo tratado com FBM teve melhora estatisticamente significativa nos escores totais de sintomas nasais (descarga nasal, obstrução nasal, espirrando, coceira nasal, coceira do paladar e conjuntivite) e escores de gravidade global, quando comparado ao grupo placebo. Apesar do questionário de qualidade de vida não apresentar diferenças significativamente estatísticas entre os grupos, revelaram que a FBM foi eficaz na melhoria da qualidade de vida geral e em sete domínios separados no grupo tratado.

88

Pacientes portadores de RA, em uma pesquisa foram divididos em 2 grupos: o primeiro recebeu medicamento Furoato de Mometasona tópico 200 mg / dia e Levocetirizina oral 5 mg/ dia, durante 1 mês, enquanto que, o outro grupo, com a mesma terapia medicamentosa, recebeu FBM, 2 vezes por semana durante 3 semanas continuamente. Foram avaliados antes do tratamento, no primeiro e terceiro meses após o tratamento, através do questionário de

qualidade de vida (RQLQ), escores de sintomas e escores da escala visual analógica (VAS). Apenas o comprimento de onda foi citado (UVA, UVB e “luz visível”). Concluem que adicionar FBM à terapia médica é mais eficaz do que a terapia médica isolada na RA persistente, e os resultados se refletiram ao longo de 3 meses, porém esse efeito diminuiu quando comparado ao primeiro mês.⁸⁹

Estudo em pacientes pediátricos comparou efeitos do LED intranasal e LASER em pontos de acupuntura. Dividiu a pesquisa em 2 grupos: um com tratamento através de LED intranasal, potência de 7 mW, comprimento de onda de 660 nm, durante 4,5 min, energia de 1,89 J) 4 vezes por sessão, 2 vezes por semana, em 6 semanas, associados à comprimidos de hortelã como um placebo (a fim de evitar recusa psicológica da nova modalidade de tratamento); o outro grupo recebeu tratamento em pontos de acupuntura com FBM através do LASER, de potência 30 W (como descrito pelos autores), frequência 10.000 Hz, por 1,40 min por ponto, energia de 3 J, 2 vezes por semana, totalizando 12 sessões ao longo de 6 semanas. Com relação aos resultados, tanto a FBM intranasal quanto a acupuntura com LASER foram consideradas eficazes, seguras e não invasivas para RA, contudo, o LED intranasal teve efeitos de melhora profunda e duradoura nos sintomas de rinite do que a acupuntura com LASER que pode ser atribuída ao fato de ter sido introduzido internamente e seu efeito foi diretamente sobre a mucosa nasal, o que não aconteceu com acupuntura com LASER com pontos externos. Recomendam o uso das modalidades como opção alternativa em alguns casos de tratamento, embora sejam necessários acompanhamentos mais detalhados e comparações com a terapia convencional.⁹⁰

Outra pesquisa teve como objetivo avaliar o efeito da FBM intranasal na flora microbiana nasal em pacientes com RA. Para o tratamento, cada cavidade intranasal foi irradiada 3 vezes por semana, durante 2 semanas, com tempo de aplicação e exposição radiante crescente (iniciou com 2 min a 1,6 J/cm² na primeira sessão, e alcançou 3 min a 2,4 J/cm², na

6ª sessão). A avaliação se deu através de culturas nasais obtidas das narinas e questionário de sinais de sintomas, antes e após tratamento. O estudo apontou que após a FBM intranasal, as pontuações para o total de sintomas nasais diminuíram significativamente, entretanto, a proliferação bacteriana não foi alterada significativamente. Autores concluem que, pela primeira vez, foi demonstrado que a FBM intranasal não altera a flora microbiana nasal aeróbica, contudo, é uma modalidade eficaz no tratamento dos sintomas de pacientes com RA.

91

Autores avaliaram em estudo indivíduos com RA perene antes e após a tratamento com FBM intranasal, com potência de 5mW, durante 40 seg, energia de 0,195 J em cada narina, exposição radiante de 1.5 J/cm^2 , 2 vezes por dia, durante 4 semanas. Avaliaram sintomas (obstrução nasal, rinorréia, espirros e coceira) e qualidade de vida dos indivíduos (RQLQ). Após o tratamento, houve melhora significativa em todos os sintomas clínicos em 68% dos pacientes. As pontuações gerais do RQLQ melhoraram significativamente em 45% da linha de base com o tratamento após 4 semanas. Assim, concluem que a FBM é uma modalidade livre de esteroides eficaz para o tratamento da RA perene.⁹²

Ainda sobre estudos clínicos, autores observaram eficácia da FBM intranasal comparado ao medicamento Azelastina em pacientes com RA sazonal. Pacientes foram separados em 2 grupos de tratamento: Grupo A (FMB) e Grupo B (Azelastina). O grupo A recebeu como tratamento de FBM no comprimento de onda UVB (5%), UVA (25%) e luz visível (70%), 3 vezes por semana, durante 2 semanas, e em cada cavidade intranasal doses crescentes semanais, sendo a exposição radiante inicial $1,6 \text{ J/cm}^2$, aumentada em $0,25 \text{ J/cm}^2$ a cada tratamento, chegando a dose mais alta de $2,4 \text{ J/cm}^2$. O grupo B, via medicamentosa com spray nasal de Cloridrato de Azelastina, 2 sprays por narina, 1 vez por dia com uma dose total de 1,1 mg. Avaliaram sintomas (TNSS), escores de qualidade de vida (RQLQ) e resistência nasal. Como resultados, tanto a Azelastina quanto a FBM intranasal foram capazes de melhorar

significativamente o TNSS, incluindo sintomas nasais individuais. No entanto, a FBM reduziu a obstrução nasal melhor do que o medicamento. Concluem que ambos os tratamentos foram altamente eficazes na melhoria das pontuações RQLQ em geral. ⁹³

Trabalho turco, em formato apenas de resumo, sem indicar os parâmetros dosimétricos, avaliou o efeito da FBM endonasal na qualidade de vida, obstrução nasal e outros sintomas da RA. Foi utilizada avaliação através da escala visual analógica (VAS), teste de resultado nasossinusal-20 (SNOT-20 (*Sino-Nasal Outcome Test-20*)) e rinometria acústica, antes e um mês após o tratamento. Cada paciente foi submetido a um total de 6 sessões de FBM endonasal, 3 vezes por semana, durante 2 semanas. Sobre os resultados, após o tratamento, o escore médio de VAS e SNOT-20 foram menores do que os números encontrados antes da terapia. Houve diminuição significativa nos escores de espirros, secreção nasal, drenagem pós-nasal, tosse após o tratamento, porém sem diferença estatística significativa na avaliação objetiva da obstrução nasal através da rinometria acústica. Assim, os autores concluíram que a FBM endonasal pode ser uma modalidade eficaz no tratamento da sintomatologia em pacientes com RA. ⁹⁴

Segue em forma de tabela os ensaios clínicos acima citados:

Autor e data	Título do artigo	Parâmetros dosimétricos	Resultados	Conclusão
KARALI E. et al. 2021 ⁷⁹	Effect of rhinophototherapy on nasal congestion in patients with seasonal allergic rhinitis	-dispositivo: Rhinolight III -fonte de luz:-- -modo de aplicação: intranasal -regime temporal:-- -potência: -- -energia:-- -tempo: 2 - 3 min -exposição radiante: 1,6 J/cm ² a 2,4 J/cm ² -λ: 5% UVB, 25% UVA e 70% “luz visível” -frequência de aplicação: 3 vezes por semana. 2 semanas totais	-A FBM associado ao medicamento apresentou melhora sobre o score relacionado aos sintomas -foram observadas diferenças significativas entre antes e depois do tratamento para a resistência nasal total inspiratória	-A FBM intranasal associado ao medicamento promove melhora em pacientes com RA sazonal

JUNG H.J. et al. 2021 ⁸⁰	Clinical Efficacy and Safety of Low-Level Laser Therapy in Patients with Perennial Allergic Rhinitis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.	-dispositivo: Optowell -fonte de luz: LASER -modo de aplicação: intranasal -regime temporal:-- -potência: 3 mW e 20mW -energia:-- -tempo: 20 min -exposição radiante: -- -λ: 670 nm e 830nm -frequência de aplicação: 2 vezes ao dia. 4 semanas totais	-A FBM contribuiu para uma menor pontuação no teste de gravidade dos sintomas e melhoria no teste de qualidade de vida em comparação com o grupo placebo	-A FBM é uma opção eficaz e segura para o manejo da RA no referente ao alívio dos sintomas e à melhora da qualidade de vida
KENNEDY R. & ROBERTSON L. 2020 ⁸¹	Study on the effect of phototherapy for inhibition of symptoms associated with allergic rhinitis	-dispositivo: nos mc0018004 -fonte de luz: -- -modo de aplicação: intranasal -regime temporal: -- -potência: -- -energia:-- -tempo: 3 min -exposição radiante: -- -λ: 660nm e 8940nm -frequência de aplicação: 2 vezes ao dia. 3 semanas totais	-A FBM melhorou sintomas nasais de RA	-A FBM pode ser utilizada como terapia única ou associada a medicamentos tradicionais para RA
MOUSTAFA Y. et al. 2019 ⁸²	Assessment of Allergic Rhinitis among Children after Low-Level Laser Therapy	-dispositivo: Medical-Italia LIS 1050 -fonte de luz: -- -modo de aplicação: pontos de acupuntura -regime temporal: -- -potência: 100 mw -energia: 6J -tempo: 1 min em cada ponto -exposição radiante: -- -λ: 660nm e 8940nm -frequência de aplicação: 2 vezes por semana. 12 sessões totais	-Tanto no grupo tratado com medicamentos, quanto com FBM em pontos de acupuntura trouxe melhora significativa no escore de sintomas e melhora significativa nos níveis do marcador inflamatório, com destaque para o segundo grupo	-A FBM local e em pontos de acupuntura pode ser utilizada como alternativa de tratamento para a RA pediátrica e sugerem novos estudos
CARSON P. & LYONS M. 2019 ⁸³	Severe Rhinitis Medicamentosa Successfully Treated with Rhinolight® Endonasal UV Phototherapy	-dispositivo: Rhinolight -fonte de luz: -- -modo de aplicação: endonasal -regime temporal: -- -potência: -- -energia:-- -tempo:-- -exposição radiante: -- -λ: ultravioleta -frequência de aplicação: --	-A FBM reduziu uso de descongestionante nasal de 2 frascos / dia (durante 4 anos) para 0 -A FBM regrediu a nota dos sintomas do tratamento de 25 para 6	-A FBM pode ser utilizada como tratamento para RA grave de longa data
PARK E.W. 2019 ⁸⁴	Effect of Red and Infrared LED Light	-dispositivo: LumiTherapy NoseCare	-A FBM reduziu escore total de sintomas de RA em	-A FBM foi eficaz no alívio de sintomas da RA

	Therapy on Allergic Rhinitis.	-fonte de luz: LED -modo de aplicação:-- -regime temporal: -- -potência:-- -energia: -- -tempo: 3 min -exposição radiante: -- -λ: 660nm e 940nm -frequência de aplicação: 3 vezes por dia. 2 semanas totais	67% e o nível de IgE em 17%	
BASTIANELLI G., LONGO, L., CONSAGRA, C. 2019 ⁸⁵	Low laser therapy in chronic rhinitis	-dispositivo: -- -fonte de luz: LASER -modo de aplicação: intranasal -regime temporal: -- -potência:-- -energia: -- -tempo: -- -exposição radiante:-- -λ: -- -frequência de aplicação: diferentes sessões em 1 dia	-A FBM trouxe resultados positivos e bem apreciados pelos pacientes evitando o uso de medicações	-A FBM pode ser uma terapia associada ou de suporte na redução dos sintomas de RA
SEMATONYTE J., BAJORIUNIENE I., SITKAUSKIENE B. 2018 ⁸⁶	Effect of intranasal phototherapy on quality- of- life of patients with allergic rhinitis	-dispositivo: -- -fonte de luz: -- -modo de aplicação: intranasal -regime temporal: -- -potência:-- -energia: -- -tempo: -- -exposição radiante:-- - λ: UVA (25%), UVB (5%) e “luz visível” (70%) - frequência de aplicação: 3 vezes por semana. 2 semanas totais	-A FBM melhorou significativamente os sintomas pelo teste de escala visual analógica e pelo questionário de qualidade de vida	-A FBM intranasal pode aliviar os sintomas nasais e melhorar a qualidade de vida de pacientes com RA moderada a grave
JIANG R.S. & WANG J.J. 2018 ⁷³	Effect of Red Light Rhinophototherapy on Nasal Patency in Patients with Allergic Rhinitis.	-dispositivo: Transverse Many Channels Laser Instrument -fonte de luz: LASER -modo de aplicação: intranasal -regime temporal: -- -potência: máxima de 40 mW -energia: 36 J -exposição radiante:-- -λ: 660 nm (±10 nm) -tempo: 15 min -frequência de aplicação:--	-A FBM melhorou significativamente todos sintomas de rinite (congestão nasal e reduziu a resistência nasal) 30 min após um único tratamento -Contudo, pioraram os espirros, 2 dias depois -Com relação ao volume da cavidade nasal, a FBM diminuiu significativamente sua segunda área transversal mínima, sem	-A FBM melhorou significativamente todos sintomas, todavia, não trouxe mudanças na permeabilidade nasal do paciente

			mudança na primeira área transversal mínima	
BELLA Z. et al. 2017 ⁸⁷	Rhinophototherapy in persistent allergic rhinitis.	-dispositivo: Rhinolight -fonte de luz: -- -modo de aplicação: intranasal -potência: máxima de 40 mW -energia: 36 J -tempo: -exposição radiante: -- -λ: UVA, UVB e “luz visível” -tempo: 2 - 3 min -frequência de aplicação: 3 vezes na semana, por 6 semanas; 2 vezes por semana, por 5 semanas	-o grupo FBM melhorou significativamente todos os escores de sintomas nasais (mesmo após 4 semanas do final do tratamento) e trouxe melhora nas medições de pico de fluxo inspiratório nasal, quando comparados ao grupo placebo, e ainda -Entretanto, o olfato e as funções mucociliares não se alteraram significativamente em nenhum dos grupos -A FBM não reduziu significativamente o número de células positivas para gene ICAM-1	-A FBM é sugerida pelos autores como tratamento seguro e eficaz na RA persistente
ALYASIN S. et al. 2016 ⁸⁸	Short Time Efficiency of Rhinophototherapy in Management of Patients with Allergic Rhinitis Resistant to Medical Therapy	-dispositivo: Rhinolight -fonte de luz: -- -modo de aplicação: intranasal -regime temporal: -- -potência: 180mW -energia: -- -tempo: 2-3 min -exposição radiante: inicial de 1,6 J/cm ² e a cada tratamento foi elevada em 0,2 J/cm ² , com dose final e 2,4 J/cm ² -λ: UVA, UVB e “luz visível” -frequência de aplicação: 3 vezes por semana durante 2 semanas. 5 sessões totais	-O grupo FBM teve melhoria estatisticamente significativa nos escores totais de sintomas nasais e escores de gravidade global, quando comparado ao grupo placebo -Apesar do questionário de qualidade de vida não apresentar diferenças significativas entre os grupos, revelaram que o grupo FBM obteve resultados positivos no questionário geral de qualidade de vida e em sete domínios separados	-O grupo FBM apresentou melhores resultados quando comparado ao placebo, no tratamento de RA -Autores recomendam mais investigações
TATAR E.Ç., et al. 2013 ⁸⁹	Effects of rhinophototherapy	-dispositivo: -fonte de luz: --	-O grupo FBM melhorou	-Adicionar FBM à terapia médica é

	on quality of life in persistent allergic rhinitis.	-modo de aplicação: nasal -potência: -- -energia: -- -tempo:-- -exposição radiante: -- -λ: UVA, UVB e “luz visível” -frequência de aplicação: --	significativamente os sintomas e as respostas de avaliação do questionário de qualidade de vida	considerada mais eficaz do que a terapia médica isolada na RA persistente
MOUSTAFA Y. et al. 2013 ⁹⁰	Comparative study in the management of allergic rhinitis in children using LED phototherapy and laser acupuncture	Grupo FBM intranasal: -dispositivo: Bionase -fonte de luz: LED -modo de aplicação: intranasal -potência: 7 mW -regime temporal:-- -energia: 1,89 J -tempo: 4,5 min -λ: 660 nm -frequência de aplicação: 4 vezes por sessão, 2 vezes por semana. 6 semanas totais Grupo FBM em pontos de acupuntura: -dispositivo: spA version 2, 0, 2 Model Giotto (Italy) -fonte de luz: LASER -modo de aplicação: pontos de acupuntura -potência: 30 W -regime temporal: pulsado, com frequência 10.000 Hz, -energia: 3 J por ponto -tempo: 1,40 min por ponto -exposição radiante: -λ: -- -frequência de aplicação: 2 vezes por semana, por 6 semanas. 12 sessões totais	-Ambos os grupos foram considerados eficazes, seguros e não invasivos para tratar a RA -Contudo, o LED intranasal teve melhor desempenho na melhora profunda e duradoura dos sintomas da RA	-Os autores sugerem o uso das modalidades como alternativa de tratamento da RA -Recomendam acompanhamento mais detalhado em comparação com a terapia convencional
YILDIRIM Y.S., APUHAN T., KOÇOĞLU E. 2013 ⁹¹	Effects of intranasal phototherapy on nasal microbial flora in patients with allergic rhinitis	-dispositivo: Rhinolight III -fonte de luz: -- -modo de aplicação: intranasal -regime temporal:-- -potência:-- -energia:-- -tempo: 2 -3 min -exposição radiante: 1,6 J/cm ² a 2,4 J/cm ²	-A FBM diminuiu significativamente as pontuações totais - A FBM não alterou significativamente a proliferação bacteriana	-A FBM intranasal não altera a flora microbiana nasal aeróbica, contudo, é uma modalidade eficaz no tratamento dos sintomas da RA

		-λ: -- -frequência de aplicação: 3 vezes por semana, por 2 semanas. 6 aplicações totais		
LEE H.-M. et al. 2013 ⁹²	A Comparative Pilot Study of Symptom Improvement Before and After Phototherapy in Korean Patients with Perennial Allergic Rhinitis.	-dispositivo: -- -fonte de luz: LASER -modo de aplicação: intranasal -regime temporal: contínuo -potência: 5mW -energia: 0,195 J em cada narina -tempo: 40 seg -exposição radiante: 1.5 J/cm ² -λ: 650 nm -frequência de aplicação: 2 vezes por dia, por 4 semanas	- A FBM melhorou significativamente todos os sintomas clínicos em 68% dos pacientes e as pontuações gerais do teste de qualidade de vida em 45% da linha de base	-A FBM é uma modalidade eficaz para o tratamento da RA perene e livre de esteroides
ALBU S. & BASCHIR S. 2013 ⁹³	Intranasal phototherapy versus azelastine in the treatment of seasonal allergic rhinitis	-dispositivo: Rhinolight -fonte de luz: -- -modo de aplicação: intranasal -regime temporal: -- -potência:-- -energia:-- -tempo:-- -exposição radiante: 1,6 J/cm ² - 2,4 J/cm ² -λ: UVB (5%), UVA(25%) e luz visível (70%) -frequência de aplicação: 3 vezes por semana. 2 semanas totais	-O grupo FBM e o grupo Azelastina foram capazes de melhorar significativamente os sintomas nasais individuais -A FBM reduziu a obstrução nasal melhor do que o medicamento	-Ambos os tratamentos foram altamente eficazes na melhoria dos sintomas e aspectos da qualidade de vida dos portadores de RA
DEMIRBAŞ D., et al. 2011 ⁹⁴	Endonasal phototherapy in the treatment of allergic rhinitis	-dispositivo: Rhinolight -fonte de luz: -- -modo de aplicação: endonasal -regime temporal: -- -potência:-- -energia:-- -tempo:-- -exposição radiante: -- - λ: -- -frequência de aplicação: 6 sessões de FBM, 3 vezes por semana, durante 2 semanas	-A FBM diminuiu significativamente os escores de espirros, secreção nasal, drenagem pós-nasal, tosse -Porém, a FBM não trouxe diferença estatística significativa na avaliação objetiva da obstrução nasal (rinometria acústica)	-A FBM endonasal pode ser uma modalidade eficaz no tratamento de sintomas em pacientes com RA

Quadro 3: Resumo dos ensaios clínicos sobre ação da FBM na RA de 2011 a 2021

Com um foco mais direcionado às revisões de literatura, revisões sistemáticas e meta-análises, uma revisão sistemática demonstrou dentre suas buscas, que a FBM revelou efeitos mais significativos na RA perene do que no tipo sazonal. Seus autores consideraram que dentre os resultados estatisticamente significantes alcançados nos estudos que observaram, a rinofototerapia mostrou-se um tratamento eficaz para a redução dos escores de sintomas nasais desencadeados pela RA.⁴⁹

Revisão asiática do ano de 2017, com apenas resumo em inglês, teve como objetivo averiguar eficácia e segurança da FBM endonasal no tratamento da RA para aplicação clínica. Dentre os artigos encontrados, observaram que a FBM endonasal reduziu significativamente os escores de score total de sintomas (TNSS) como coceira, melhorou aspectos relacionados ao questionário de qualidade de vida (RQLQ), em comparação com os grupos placebo e anti-histamínicos. A taxa de ressecamento severo da mucosa nasal foi maior com a FBM, mas a diferença não foi estatisticamente significativa. Concluem então que, a FBM endonasal pode melhorar os sintomas dos pacientes com RA.⁹⁵

Outra meta-análise, cujo objetivo foi analisar os efeitos da FBM endonasal nos sintomas de RA e na qualidade de vida dos pacientes. Dentre os ensaios clínicos observados, a FBM reduziu significativamente os sintomas nasais em comparação com os valores pré-tratamento e melhorou os escores de qualidade de vida. Os achados de exames endoscópicos também melhoraram significativamente após a FBM. Assim, segundo os autores, a FBM pode proporcionar alívio dos sintomas nasais e melhorar a qualidade de vida relacionada à RA.³²

Outra revisão de literatura teve objetivo de avaliar a FBM intranasal no tratamento da RA, com ênfase na eficácia clínica. Dentre toda busca, 14 artigos completos foram filtrados para para revisão, com 3 dispositivos diferentes: Bionase, Allergy Reliever SN206 e Rhinolight. Quanto aos parâmetros dosimétricos citados de cada um, o Bionase possuía comprimento de luz vermelha (660 ± 5 nm), com tratamentos recomendados pela indústria de 4-5 min. Já o

Allergy Reliever SN206, teria o comprimento de onda infravermelho (940 nm) e vermelho (652 nm), com exposição radiante de 0,54 J/cm² quando aplicado em 3 min de tratamento. O Rhinolight seria composto por 70% de luz visível, 25% UVA e 5% UVB. Segundo a comparação entre os aparelhos, os autores sugerem que o uso clínico de FBM intranasal parece ser seguro e bem tolerado. A maioria dos estudos selecionados para a revisão demonstrou melhora sintomática e escores de qualidade de vida, apesar dos efeitos benéficos da FBM nos marcadores inflamatórios permanecem ambíguos. Nenhuma melhora nas medidas objetivas do fluxo aéreo nasal foi demonstrada. Ainda, segundo a pesquisa, o tratamento com FBM resultaria em modificação do DNA, mas não parece predispor à carcinogênese. A qualidade dos estudos publicados foi variável e, portanto, a força atual de recomendação de FBM intranasal foi fraca. Concluem que estudos prospectivos de longo prazo são necessários para verificar isso.⁹⁶

Segue em forma de tabela os achados científicos acima citados:

Autor e data	Título do artigo	Parâmetros dosimétricos	Resultados	Conclusão
COSTA T.M.R. et al. 2021 ⁴⁹	Rhinophototherapy, an alternative treatment of allergic rhinitis: Systematic review and meta-analysis.	-dispositivo:-- -fonte de luz: -- -modo de aplicação: -- -regime temporal:-- -potência:-- -energia:-- -tempo:-- -exposição radiante: -- -λ: -- -frequência de aplicação--	-A FBM revelou efeitos mais significativos na RA perene do que na sazonal	-A FBM é sugerida como tratamento eficaz para a redução dos escores de sintomas nasais desencadeados pela RA
SUN L.N. et al. 2017 ⁹⁵	Efficacy and safety of endonasal phototherapy in the treatment of adult allergic rhinitis: A Meta-analysis	-dispositivo:-- -fonte de luz: -- -modo de aplicação: -- -regime temporal:-- -potência:-- -energia:-- -tempo:-- -exposição radiante: --	-A FBM endonasal reduziu significativamente o escore total de sintomas e melhorou aspectos relacionados ao questionário de qualidade de vida em comparação com	-A FBM endonasal pode melhorar os sintomas dos pacientes com RA

		-λ: -- -frequência de aplicação--	os grupos placebo e anti-histamínicos. -A FBM trouxe maior taxa de ressecamento severo da mucosa nasal, mas não foi estatisticamente significativa	
CHO H.K. et al. 2015 ³²	Efficacy of endonasal phototherapy for relieving the symptoms of allergic rhinitis: Meta-analysis.	-dispositivo:-- -fonte de luz: -- -modo de aplicação: endonasal -regime temporal:-- -potência:-- -energia:-- -tempo:-- -exposição radiante: -- - λ: -- -frequência de aplicação--	-A FBM reduziu significativamente os sintomas nasais, melhorou os escores de qualidade de vida e melhorou significativamente os exames endoscópicos em comparação com os valores pré-tratamento	-A FBM pode proporcionar alívio dos sintomas nasais e melhorar a qualidade de vida em pacientes com RA
LEONG S.C. 2011 ⁹⁶	Rhinophototherapy: gimmick or an emerging treatment option for allergic rhinitis?	-dispositivo: Bionase -fonte de luz: -- -modo de aplicação: intranasal -regime temporal:-- -potência:-- -energia:-- -tempo: 4-5 min -exposição radiante: -- - λ: 660 (± 5 nm) -frequência de aplicação: -- -dispositivo: Allergy Reliever SN206 -fonte de luz: -- -modo de aplicação: intranasal -regime temporal:- -potência:-- -energia:-- -tempo: 3 min -exposição radiante: 0,54 J/cm ² -λ: 940 nm, 652 nm -frequência de aplicação:-- -dispositivo: Rhinolight: -fonte de luz: --	-A FBM demonstrou melhorar sintomas e escores de questionários de qualidade de vida, na maioria dos estudos -os efeitos benéficos nos marcadores inflamatórios permanecerem ambíguos -A FBM não melhorou as medidas objetivas do fluxo aéreo nasal -A FBM o resultaria em modificação do DNA, mas não parece predispor à carcinogênese	-Os autores sugerem estudos prospectivos de longo prazo são necessários

		-modo de aplicação: intranasal -regime temporal:-- -potência:-- -energia:-- -tempo: 3 min -exposição radiante: -- -λ: 70% de luz visível, 25% UVA e 5% UVB -frequência de aplicação:--		
--	--	--	--	--

Quadro 4: Resumos das revisões sobre ação da FBM na RA de 2011 a 2021

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Tendo em vista que a RA é uma importante doença respiratória e que a Fotobiomodulação com LED é uma ferramenta de tratamento promissora, o presente projeto teve como objetivo avaliar o efeito da Fotobiomodulação com LED sobre o desenvolvimento da RA.

2.2 Objetivos específicos

- Avaliação da concentração de citocinas (IL-4, IL-5, IL-10, IFN- γ) e eicosanoides (LTB₄ e TXA₂) no homogenato da narina e nasofaringe
- PCR em tempo real para determinação da expressão gênica de citocinas (IL-4, IL-5, IL-10, IFN- γ) em tecido nasal e nasofaringe
- Determinação da degranulação mastocitária

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Animais

Ratos Wistar machos adultos (180g, n=24) provenientes do biotério de criação da Universidade Nove de Julho foram mantidos no biotério de experimentação da mesma Universidade sob condições controladas de umidade (50%-60%), luminosidade (12h claro/12h escuro) e temperatura (22°C - 25°C).

3.2 Grupos experimentais

Os animais foram distribuídos em 3 grupos:

Grupo Basal (B): Consistiu em ratos não manipulados (n=6)

Grupo RA: Consistiu em ratos submetidos à RA (n=8)

Grupo RA+LED: Consistiu em ratos submetidos à RA e tratados locais diretamente na cavidade nasal com LED (n=10)

3.3 Delineamento experimental

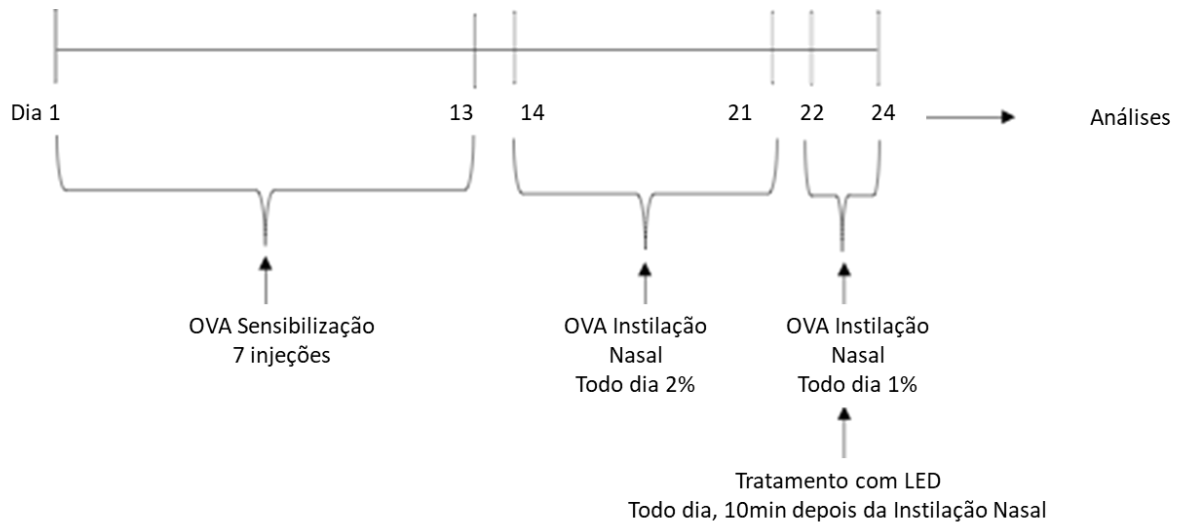


Figura 7: Desenho experimental

3.4 Indução da RA experimental

De acordo com o método descrito em literatura os ratos foram sensibilizados com 7 injeções intradérmicas de 0,3 mg de ovalbumina (OVA) acrescida de 30 mg de hidróxido de alumínio como um adjuvante dissolvido em 0,5 ml de solução salina (a cada dois dias do dia 1 ao 13). Após a imunização, um desafio foi realizado diariamente entre os dias 14 e 21 por via intranasal de 50 μ L de OVA (2%). Nos animais do grupo controle, foi administrado o mesmo volume de solução salina. Os sintomas e sinais de RA foram finalmente provocados pela instilação intranasal de 80 μ L de OVA (1%) diariamente por 3 dias consecutivos (do dia 22 ao 24).

Os ratos receberam tratamento com FBM via fonte de luz LED, durante 3 dias consecutivos, imediatamente após a provocação com OVA 1%. Foram realizadas irradiações locais diretamente na cavidade nasal. Os parâmetros dosimétricos estão descritos conforme quadro 5:

Aparelho	BIOLAMBDA LEDsabr- BLACKBOX MINI, São Paulo, Brasil
Potência	100 mW
Regime Temporal	Contínua (Cw)
Comprimento de onda	660±10nm
Emissão Radiante Total	15 J
Feixe de saída	2,8 cm ²
Exposição radiante	5,35 J/cm ²
Irradiância	33,3 W/cm ²
Tempo total	150 segundos
Método de Irradiação	Pontual, diretamente na cavidade nasal
Frequência de tratamento	3 dias consecutivos, 1 vez por dia

Quadro 5: Parâmetros dosimétricos do tratamento com FBM

3.5 Determinação da degranulação de mastócitos

Amostras de tecido de nasofaringe e narina foram fixadas em paraformaldeído a 4% em tampão de fosfato de Sorensen (0,1 M, pH 7,4) a 4 ° C por 24 h. Os tecidos foram desidratados com solução alcoólica seguida de diafanização com xileno. Os espécimes foram incluídos em parafina, seccionados a 5 µm em micrótomo HYRAX M60 (Zeiss, GR) e desparafinados. Em seguida, as lâminas foram coradas com azul de toluidina para análise de mastócitos. Todas as imagens estão com a mesma ampliação. Analisamos 10 campos com aumento de 40X para avaliar a degranulação dos mastócitos. A quantificação foi realizada usando o software Image J.

3.6 Avaliação da concentração de citocinas e eicosanóides no homogenato da narina e nasofaringe

Eicosanóides (LTB₄ e TXA₂) e citocinas (IL-4, IL-5, INF-gama e IL-10) foram investigados em homogenatos de nasofaringe. Após 10 min da última instilação do OVA, as amostras de tecido foram congeladas em nitrogênio líquido e para a preparação dos homogenatos, homogeneizamos os tecidos em PBS com o uso do homogeneizador Polytron e, em seguida, realizamos a centrifugação (1500 rpm, 15 min). Finalmente, coletamos o sobrenadante para análise. Os níveis de citocinas e eicosanóides foram medidos por ELISA, de

acordo com as instruções do respectivo fabricante (Cayman Chemical, Michigan, EUA e BD® Biosciences, New Jersey, EUA). Os resultados foram expressos como pg de citocina produzida por mg de tecido.

3.7 PCR em tempo real para determinação da expressão de citocinas em tecido nasal e nasofaringe

Para realização do PCR em tempo real foram utilizados fragmentos de narina e nasofaringe obtidos dos animais após o delineamento citado acima. Tais fragmentos foram colocados em tubos eppendorfs DNase RNase *free* e mantidos em Trizol até a extração do RNA. Nas amostras foram adicionadas 200 µl de clorofórmio e incubadas por 3 minutos em temperatura ambiente. Esta solução foi centrifugada (12.000g, 15 minutos a 4°C) e o sobrenadante contendo o RNA foi transferido para um novo tubo e adicionado 0,5 ml de isopropanol. Em seguida, esta solução foi incubada por 1 hora e então centrifugada novamente (12.000g, 15 minutos a 4°C). O sobrenadante foi removido cuidadosamente e adicionado 1 ml de etanol 75% e centrifugado (7500g, 5 minutos a 4°C). O sobrenadante foi removido e o pellet ressuspenso em 25 µl de água livre de RNase e DNase. A síntese de cDNA foi feita através de uma reação de transcrição reversa a partir do RNA total purificado. Para cada amostra, foram realizadas soluções contendo 100 µg/ml de RNA total, e 10 µl dessa solução foi adicionada de 1 µl de oligo (dT)₁₂₋₁₈ (50 µM) e 1 µl de água livre de RNase, sendo incubados em seguida por 10 minutos à 70°C. A seguir, foram então adicionados a cada tubo 4 µl de tampão específico para a reação (5X), 1µl de dNTP (10 µM) e 2 µl de DTT (0,1 M) seguindo-se de incubação a 42°C. Foi adicionado 1 µl da enzima SuperScript III (200 U/µl) por tubo, seguindo nova incubação a 42°C por 50 minutos. A reação foi bloqueada por uma incubação por 15 minutos a 70°C. Para a realização do PCR em tempo real foi utilizado o kit Taqman Fast Universal Master Mix, também da Applied Biosystems®. Para tanto, 1µL de cada primer específico para cada citocina e enzima, 4 µL de amostra contendo o cDNA, 5µL de água e juntamente com 10µL de *master mix* Taqman® foram colocados em placas de 96 poços seladas. As placas foram levadas ao termociclador Applied Biosystems 7900HT Fast Real-Time PCR System®. Os ensaios foram realizados com primers da taqman para as seguintes moléculas: IL-4 (Rn00561420_m1), IL-5 (Rn01459975_m1), IFN-γ (Rn02395770_g1), IL-10 (Rn00563409_m1).

3.8 Eutanásia

Os ratos foram eutanasiados por secção da aorta abdominal sob anestesia profunda com cetamina (100 mg/kg, Dopalen®, Ceva Saúde Animal Ltda, Paulínia, São Paulo, Brasil) e xilazina (20 mg/kg, Xilazin®, Syntec do Brasil Ltda, Cotia, São Paulo, Brasil) por via intraperitoneal. Amostras de tecido da nasofaringe e narinas dos ratos foram removidas na necropsopia para posterior avaliação.

3.9 Análise estatística

O teste de Kolmogorov-Smirnov mostrou que os dados obtidos eram paramétricos ($p > 0,05$). Os dados foram expressos como média \pm EPM (erro padrão da média), e as comparações entre os grupos experimentais foram analisadas pela ANOVA One Way, seguida pelo teste t Student-Newman-Keuls para múltiplas comparações usando o software de prisma GraphPad V.5. Os valores p inferiores a 0,05 foram considerados estatisticamente significativos.

4 RESULTADOS

4.1 A Fotobiomodulação com LED local reduziu a degranulação de mastócitos na nasofaringe em modelo experimental de RA

A Figura 8 (painéis A, B, C) mostra a coloração azul toluidina para visualização da degranulação de mastócitos na nasofaringe. O grupo Basal (painel A) mostrou mastócitos intactos (ponta da seta). No painel B, podemos observar mais mastócitos degranulados (ponta da seta) após a indução de RA. Por outro lado, podemos notar a redução da degranulação de mastócitos (ponta da seta) após o FBM local (painel C). O painel D representa a porcentagem de degranulação dos mastócitos.

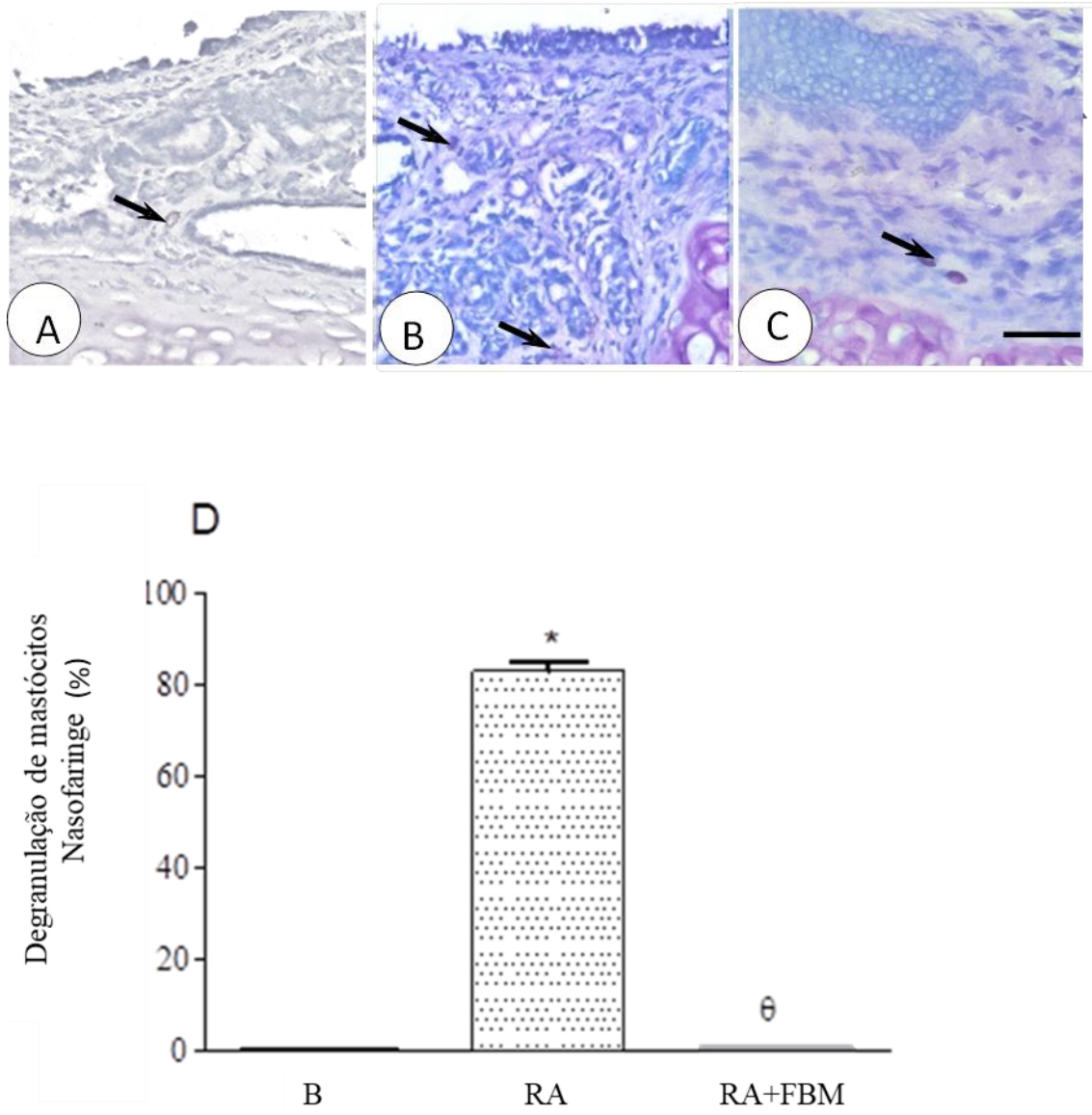


Figura 8: O papel da FBM local com LED na degranulação de mastócitos da nasofaringe. Os ratos foram submetidos ou não à RA e tratados ou não com FBM 10 min após instilação com OVA. Os dados representam a média \pm de 6 animais por grupo. * $P < 0,05$ em relação ao grupo B; $\theta P < 0,05$ em relação ao grupo RA (One-way ANOVA)

4.2 A Fotobiomodulação com LED local reduziu a degranulação de mastócitos na narina em modelo experimental de RA

A Figura 9 mostra que os resultados da degranulação de mastócitos nas narinas foram notavelmente semelhantes aos encontrados na nasofaringe (painel A, B, C). O painel A mostra o grupo controle com mastócitos intactos (ponta da seta). No painel B, havia mastócitos degranulados (ponta da seta) após RA. No painel C houve redução da degranulação de mastócitos (ponta da seta) após a FBM local. No painel D, mostramos a porcentagem de degranulação de mastócitos. Além disso, também mostramos aumento da degranulação de mastócitos no grupo RA quando comparado ao grupo B.

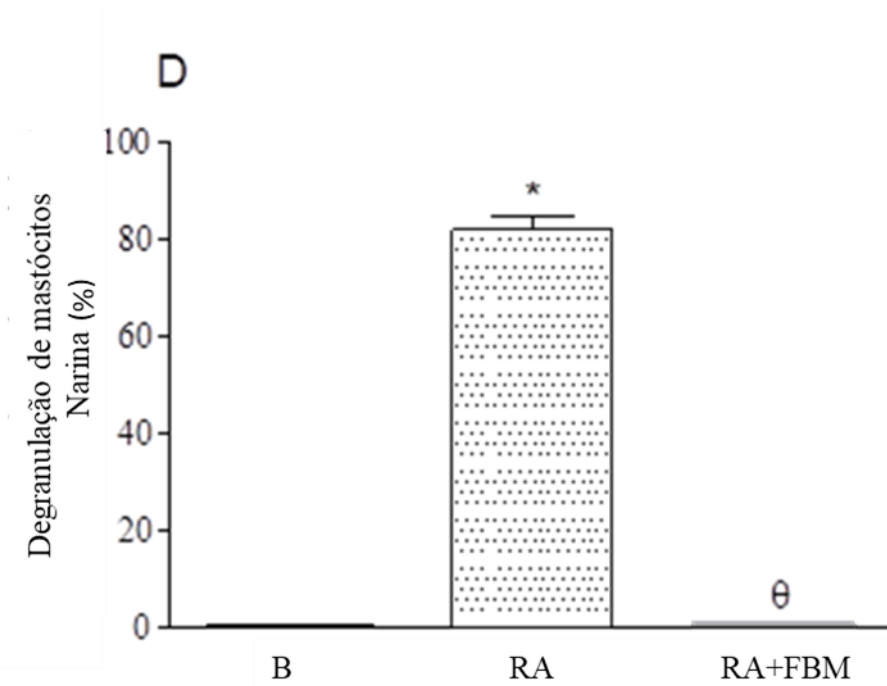
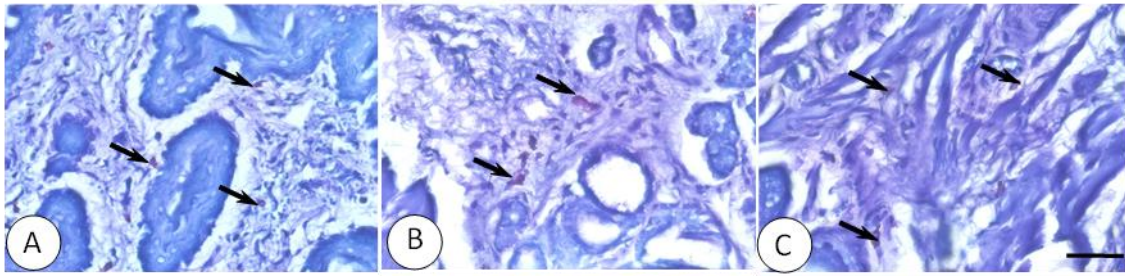


Figura 9: O papel da FBM local com LED na degranulação de mastócitos na narina. Os ratos foram submetidos ou não à RA e tratados ou não com FBM 10 min após instilação com OVA. Os dados representam a média \pm de 6 animais por grupo. * $P < 0,05$ em relação ao grupo B; $\theta P < 0,05$ em relação ao grupo RA (One-way ANOVA)

4.3 A Fotobiomodulação com LED local reduziu os níveis de eicosanoides no homogenato de nasofaringe em modelo experimental de RA

Na Figura 10 (A e B) são apresentados os níveis de eicosanoides medidos por ELISA os espécimes de nasofaringe dos grupos. Na Figura A e B, o nível de LTB₄ e TXA₂ foram significativamente maior tanto em grupos RA em comparação com o grupo controle B. O tratamento FBM local reduziu significativamente os níveis de LTB₄ e TXA₂ em comparação com outros grupos (Figura 10 B).

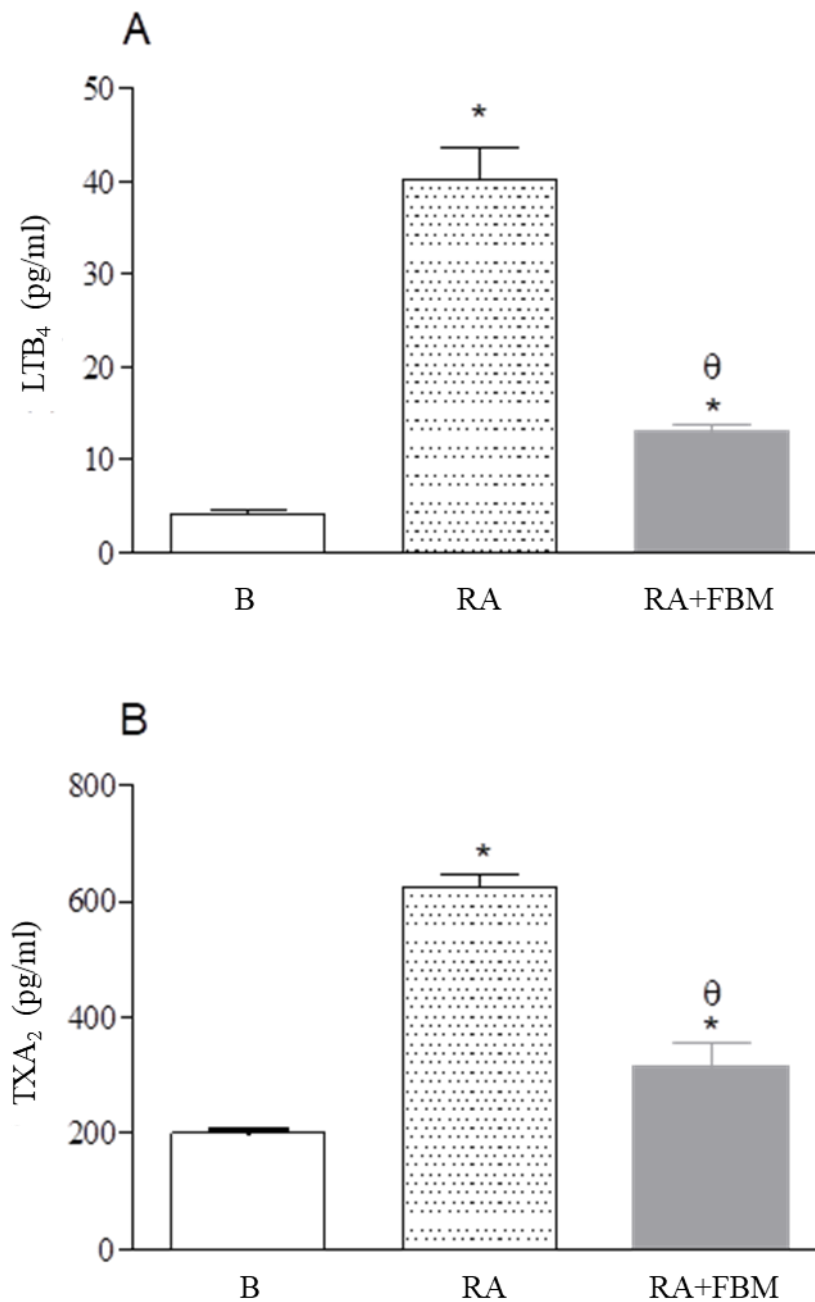


Figura 10: O papel da FBM local com LED nos níveis de níveis de eicosanoides. Os ratos foram submetidos ou não à RA e tratados ou não com FBM 10 min após instilação com OVA. Os níveis de eicosanoides LTB₄ e TXA₂ foram determinados por ELISA. Os dados representam a média \pm de 6 animais por grupo. *P < 0,05 em relação ao grupo B; θ P < 0,05 em relação ao grupo RA (One-way ANOVA)

4.4 A Fotobiomodulação com LED local reduziu os níveis de IL-4, enquanto aumentou de IL-10 no homogenato de nasofaringe em modelo experimental de RA

A Figura 11 (A, B, C, D) mostra níveis de quatro citocinas diferentes medidos por ELISA nas amostras de nasofaringe dos grupos. O tratamento FBM local reduziu os níveis de IL-4 no homogenato da nasofaringe em comparação com o grupo RA (Figura A). O grupo RA apresentou níveis mais elevados de IL-4 em comparação com o grupo B. A Figura B demonstra que não houve alteração de nível de IL-5 após tratamento com FBM. A Figura D mostra que a FBM aumentou o nível de IL-10 em comparação com os outros grupos.

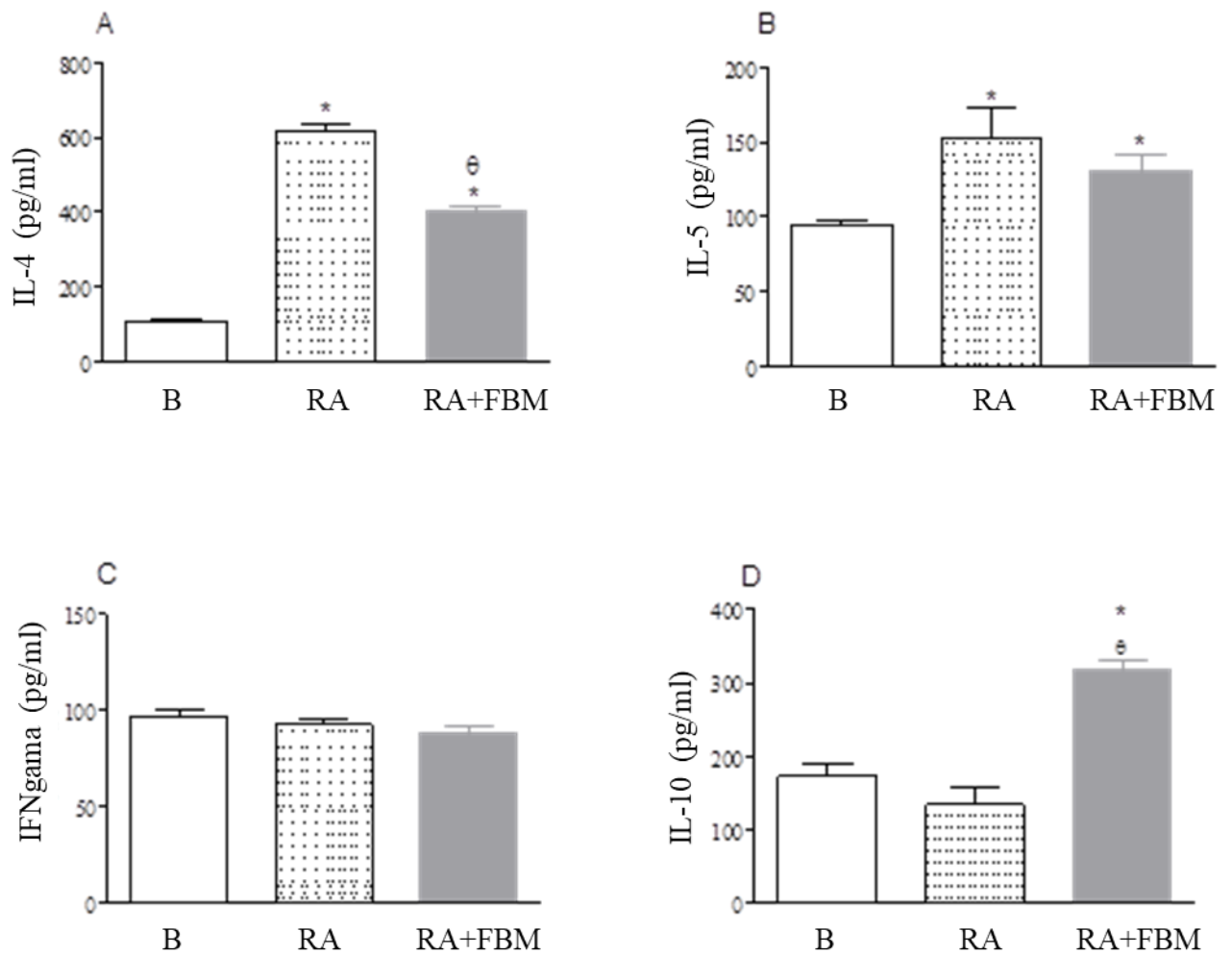


Figura 11: O papel da FBM local com LED nos níveis de citocinas determinados por ELISA na nasofaringe. Os ratos foram submetidos ou não à RA e tratados ou não com FBM 10 min após instilação com OVA. Os níveis das citocinas IL-4, IL-5, FN- γ , IL-10 foram determinados por ELISA da nasofaringe. Os dados representam a média \pm de 6 animais por grupo. * $P < 0,05$ em relação ao grupo B; $\theta P < 0,05$ em relação ao grupo RA (One-way ANOVA)

4.5 A Fotobiomodulação com LED local reduziu a expressão gênica de IL-4, enquanto aumentou a expressão gênica de IL-10 em modelo experimental de RA

A Figura 12 (A, B, C, D) mostra os níveis de expressão gênica de quatro citocinas diferentes medidos por PCR nas amostras nasofaringe dos grupos, e é amplamente semelhante aos valores ELISA encontrados na nasofaringe mostrada na Figura. A Figura A mostra que o grupo RA apresentou níveis elevados de IL-5 em comparação com o grupo B, mas o tratamento de FBM local não teve efeito significativo com relação ao grupo RA. A Figura B mostra que a FBM local reduziu os níveis elevados de expressão gênica de IL-4, quando comparado ao grupo RA. A Figura C mostra que todos os grupos apresentaram níveis semelhantes de IFN- γ . A Figura D mostra que a FBM aumentou a expressão gênica de IL-10 em comparação com os outros grupos.

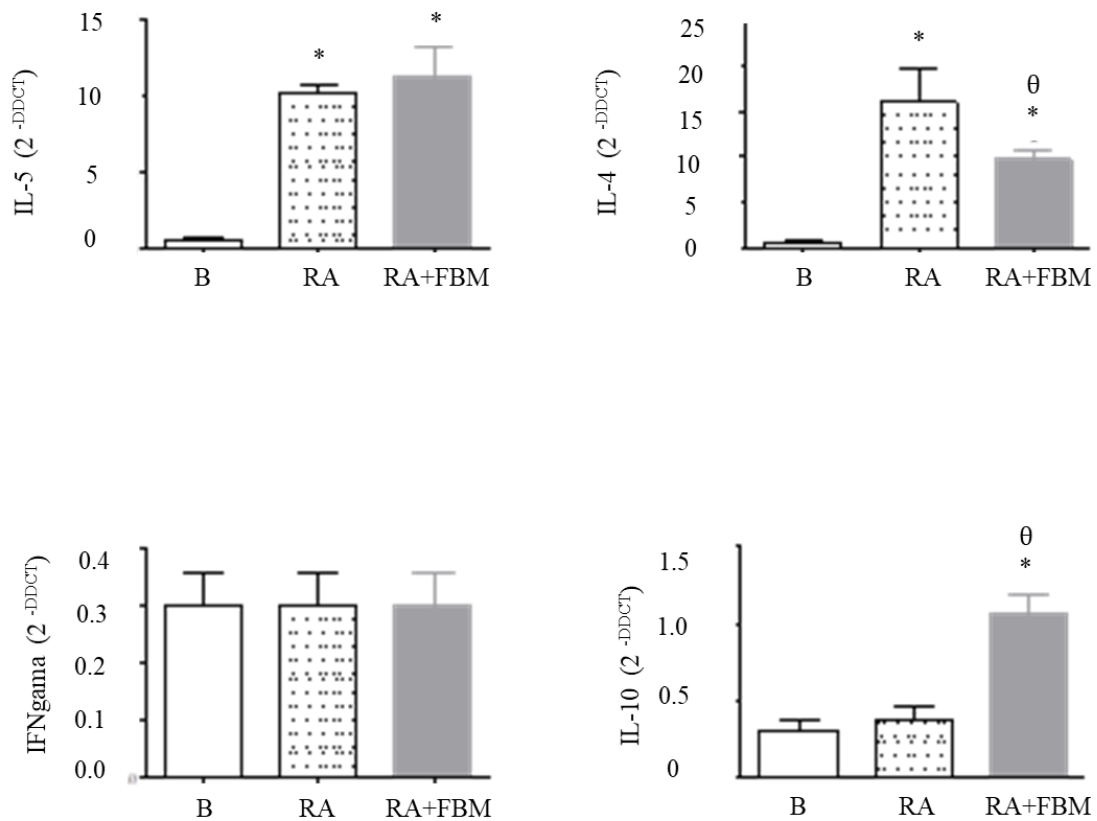


Figura 12: O papel da FBM local com LED na expressão gênica de citocinas determinadas por PCR na nasofaringe. Os ratos foram submetidos ou não à RA e tratados ou não com FBM 10 min após instilação com OVA. A expressão gênica de IL-4, IL-5, FN- γ , IL-10 foi determinada por PCR na nasofaringe. Os dados representam a média \pm de 6 animais por grupo. * $P < 0,05$ em relação ao grupo B; $\theta P < 0,05$ em relação ao grupo RA (One-way ANOVA).

5 DISCUSSÃO

A RA é um dos problemas de saúde mais comuns, com um grande efeito na qualidade de vida do indivíduo.⁶ Devido à gravidade com relação ao extenso número de portadores da doença há necessidade de encontrar novas abordagens terapêuticas ou alternativas de tratamentos que apresentem mais eficiência e, principalmente, menos efeitos colaterais.⁷ Neste contexto, o tratamento com FBM emerge como uma abordagem promissora para várias patologias, cujo processo da inflamação é o pilar principal da sua sustentação.

Já é bem elucidada na literatura que diferentes perfis de mediadores inflamatórios definem os prognósticos e que existe uma correlação importante entre sintomas, presença de células e citocinas inflamatórias. Há uma forte relação entre exposição a alérgenos e a inflamação nasal. Hoje em dia, já é reconhecida a mucosa nasal como localização do recrutamento de células associadas à inflamação da mesma, bem característica da RA.⁹⁷⁻⁹⁹

A fisiopatologia da RA está baseada no processo iniciado por um estímulo alérgico desencadeante, sucedido por uma interação entre alérgeno com as IgEs de mastócitos e uma resposta rápida mediada por mediadores inflamatórios. Se o estímulo for continuado, a inflamação alérgica perpetuar-se-á.¹⁰⁰

Vários estudos têm sido investigados com uso da FBM no tratamento de doenças inflamatórias respiratórias em modelos experimentais e também ensaios clínicos.^{56, 101-105} Com dados promissores relatados anteriormente por nosso grupo em outras doenças respiratórias e efeitos benéficos da FBM, despertou-se o interesse para estudarmos e entendermos os efeitos da mesma na RA. Portanto, no presente trabalho, pesquisamos se a FBM local com LED influenciaria no controle do desenvolvimento e resolução do processo inflamatório da RA em ensaio experimental.

A RA é uma importante doença inflamatória crônica, caracterizada por sintomas como rinorreia, espirros e obstrução nasal.³⁷ Tal doença pode coexistir outras como AA, sinusite, otite média, dentre outras descritas na literatura.⁸ Importante salientar que há evidências de que a AA e a RA são manifestações de uma mesma enfermidade, inclusive há grande impacto da RA sobre a AA. Pacientes com rinite alérgica persistente devem ser avaliados para asma e vice-versa.³³

A mucosa do trato respiratório é rica em mastócitos, vasos sanguíneos, glândulas e nervos. Também, é rica em células inflamatórias como macrófagos, células dendríticas, linfócitos, entre outras. Estas estruturas e células colaboram em conjunto para fornecer a resposta nasal.^{37, 38} Reconhecendo o importante papel dos mastócitos no desenvolvimento da RA, avaliamos o grau de degranulação dos mesmos na nasofaringe e narina em modelo de ratos sensibilizados com OVA.

É bem estabelecido na literatura que quando moléculas de IgE se ligam aos seus antígenos cognatos em indivíduos sensibilizados, interagem com receptores da região de Fc presentes na superfície das mastócitos, culminando na liberação de vários mediadores inflamatórios, dentre estes, histaminas, leucotrienos, quimiocinas e citocinas.²⁸ Os mesmos são responsáveis pela modulação na vasodilatação, recrutamento celular, produção de muco e edema nasal.³⁷

Nossos resultados mostraram que a FBM com LED aplicada de forma local foi eficaz na redução da degranulação de mastócitos tanto na nasofaringe quanto na narina. De acordo com nossos estudos antecedentes, a FBM local também reduziu a degranulação de mastócitos. Demonstramos anteriormente que, o tratamento de LED em camundongos asmáticos reduziu a infiltração de células pulmonares, produção de muco, edema e resposta de contração traqueal modulada por IL- 10, IFN- γ e mastócitos.⁵⁹ Também é importante destacar a semelhança e a diferença na resposta desencadeante entre AA e RA. Outros autores, porém, utilizando a fonte

de luz LASER em modelo de inflamação pulmonar induzida por exposição ao formaldeído, demonstraram assim como em nossos resultados, redução na degranulação de mastócitos após tratamento com FBM. Observaram ainda, diminuição no número de leucócitos, atividade de mieloperoxidase, permeabilidade pulmonar microvascular e liberação de citocinas inflamatórias.¹⁰⁵

No presente estudo investigamos também os efeitos da FBM local nos níveis de liberação eicosanoide. Após a degranulação de mastócitos, vários mediadores são liberados, incluindo histaminas, leucotrienos (LTB), tromboxanos (TX) e prostaglandinas (PG), que podem atuar nos vasos sanguíneos para causar congestão nasal.¹⁰⁶ Nossos dados mostraram níveis mais baixos tanto de LTB₄, quanto de TXA₂ após o tratamento FBM local. Essa redução pode estar ligada à redução da degranulação de mastócitos.

A RA é caracterizada por uma resposta imune típica de T helper 2 (Th2), envolvendo uma cascata complexa de mediadores moleculares como as interleucinas IL-4, IL-5, entre outras. As mesmas induzem a ativação de linfócitos B, diferenciação em células plasmáticas e produção de IgE específico contra o alérgeno, levando ao recrutamento e ativação de eosinófilos para o local inflamatório do tecido.⁴¹ Tais dados são importantes, pois sabe-se que a IL-4 desempenha papel importante no desenvolvimento do estágio inicial da inflamação na RA e sustenta o processo inflamatório por meio da indução da diferenciação e função das células Th2. Por outro lado, IFN- γ que é secretado de células Th1 estimula a produção de anticorpos de células B e induz respostas imunes mediadas por IgG. Também, o aumento do nível de IFN- γ pode reduzir os estágios inicial e tardio da reação alérgica e aliviar o sintoma. Assim, o mesmo tem ação antagônica contra a função de IL-4 e produção de IgE.^{38, 43, 77, 98}

Neste sentido, quantificamos tanto os níveis, quanto a expressão gênica de citocinas IL-4, IL-5, IFN- γ e IL-10.

Nossos resultados mostraram que o tratamento FBM local reduziu os níveis de proteína e expressão gênica do IL-4 sem alterar o IL-5 ou IFN- γ . Dados que corroboram um estudo em modelo experimental com LASER na RA, que avaliou efeitos da FBM no mRNA, níveis de citocinas pró-inflamatórias no sobrenadante de cultura de esplenócitos, mucosa nasal e linfócitos cervicais. Os autores observaram níveis e mRNA da citocina IL-4 diminuídos significativamente após tratamento com FBM, enquanto o da IL-5 não apresentou diferença significativa, assim em como nosso estudo. Os mesmos autores demonstraram também que os níveis de mRNA de IFN- γ da mucosa nasal também não foram significativamente influenciados pela FBM, o que concorda com nosso trabalho. ⁷⁴

Observamos em nosso estudo aumento no nível de IL-10, sem alterar a IL-5 ou IFN- γ . O aumento no nível de IL-10 concorda com pesquisa anterior realizada por nosso grupo para investigar a luz LED no processo inflamatório, porém na doença da AA. Todavia, no mesmo estudo além de apresentarmos nos resultados o acréscimo no nível de IL-10 do fluido ao lavado bronco alveolar, obtivemos aumento no nível de IFN- γ , o que discorda dos dados do nosso presente estudo. ⁵⁹

Outra pesquisa corrobora os nossos achados com a influência do aumento dos níveis de IL-10 após tratamento com FBM, porém utilizando LASER em modelo experimental de inflamação pulmonar induzido por formaldeído.¹⁰⁵ Tal pesquisa observou elevada expressão gênica de IL-10 no tecido pulmonar, observada após o tratamento com LASER, e concluem sobre a importante participação da FBM na inflamação pulmonar com uma via pré-transcricional, uma vez que a expressão do gene IL-10 foi aumentada. Citam que tal inflamação sofre ação da degranulação de mastócitos, considerados células “sentinela imunológica” e, uma vez ativadas, liberam um amplo espectro de mediadores inflamatórios e anti-inflamatórios no caso da IL-10 com papel importante na interrupção do processo inflamatório. Assim, consideraram o efeito reduzido da degranulação de mastócitos pela ação da FBM. ¹⁰⁵

Ainda, o aumento de IL-10 corrobora a pesquisa experimental na DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica), cuja ação da FBM com LASER foi capaz de aumentar níveis da citocina anti-inflamatória, assim como reduziu significativamente os níveis das citocinas pró-inflamatórias IL-6, IL-1 β , IL-17, TNF- α e CINC-1 / KC (quimiocina angiogênica) em sobrenadantes no fluido do lavado bronco alveolar.¹⁰³

Continuando, sobre a relação do aumento na expressão gênica de IL-10 após tratamento com FBM, corrobora o estudo anterior do nosso grupo, cuja investigação se deu sobre os efeitos do tratamento com LED vermelho em modelo experimental no processo inflamatório na doença da lesão pulmonar aguda induzida por sepse. Averiguamos naquele estudo níveis mais elevados de mRNA de IL-10 e IFN- γ no pulmão dos camundongos após terapia com LED local. Esses efeitos podem ser consequência das pronunciadas repercussões anti-inflamatórias da IL-10 nos neutrófilos. Haveria bloqueio da quimiotaxia induzida por citocinas e o burst oxidativo e, portanto, interfere nas lesões teciduais mediadas por neutrófilos. Assim, reforça-se que a FBM teria papel importante sobre a produção de citocinas anti-inflamatórias.^{60, 107, 108}

Ainda, é importante destacar o papel do equilíbrio Th1/Th2 no desenvolvimento da RA. As células Th2 produzem IL-4, IL-5, IL10, entre outras, que estimulam outras células na participação da reação alérgica. Estas células incluem, por exemplo, mastócitos e eosinófilos, e além das células, interleucinas como IFN- γ , dentre outras, características da resposta imune tipo 1 (Th1).⁴⁰ Mostramos que a FBM local reduziu as citocinas Th2 provavelmente contribuindo para a redução nos sintomas da RA, dados que corroboram a pesquisa experimental em camundongos alérgicos, cuja conclusão foi que a FBM pode mediar a inibição da resposta Th2 e mediadores outros mediadores inflamatórios.¹⁰⁹

Estudos clínicos e experimentais mostraram efeitos benéficos da FBM para tratar RA, principalmente no que diz respeito aos sintomas, o que reflete na qualidade de vida do indivíduo.^{31, 48, 71-96} Embora nosso estudo tenha usado a fonte de luz LED, assumimos que as

fontes de luz LASER e LED teriam efeitos semelhantes com relação aos aspectos inflamatórios da RA, uma vez que estão bem estabelecidos seus efeitos biológicos são similares, apesar das diferenças físicas nos mecanismos de produção de luz, principalmente no quesito da propriedade Coerência.⁵³

6 CONCLUSÃO

Em conclusão, nossos dados mostraram que o tratamento local com FBM foi eficaz para amenizar parâmetros inflamatórios importantes observados na RA. Tal tratamento localizado na narina poderia ser utilizado como terapia coadjuvante para controle da doença por ser indolor, não invasivo, de fácil aplicabilidade, e, diferentemente dos medicamentos, sem observação de efeitos colaterais quando utilizado a longo prazo.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WEYAND N.J. Neisseria models of infection and persistence in the upper respiratory tract. *Pathog Dis.* 2017 Apr 1;75(3). doi: 10.1093/femspd/ftx031. PMID: 28369241.
2. MAN W.H., DE STEENHUIJSEN PITERS W.A., BOGAERT D. The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health. *Nat Rev Microbiol.* 2017 May;15(5):259-270. doi: 10.1038/nrmicro.2017.14. Epub 2017 Mar 20. PMID: 28316330.
3. KARIYAWASAM H.H. & ROTIROTI G. Allergic rhinitis, chronic rhinosinusitis and asthma: unravelling a complex relationship. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013 Feb;21(1):79-86. doi: 10.1097/MOO.0b013e32835ac640. PMID: 23241653.
4. DE STEENHUIJSEN PITERS W.A., SANDERS E.A., BOGAERT D. The role of the local microbial ecosystem in respiratory health and disease. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2015 Aug 19;370(1675):20140294. doi: 10.1098/rstb.2014.0294. PMID: 26150660.
5. OKUBO K. et al. Japanese Society of Allergology. Japanese guidelines for allergic rhinitis 2020. *Allergol Int.* 2020; 69(3):331-345. doi: 10.1016/j.alit.2020.04.001. Epub 2020 May 27. PMID: 32473790.
6. SAKANO E. et al. IV Brazilian Consensus on Rhinitis – an update on allergic rhinitis. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology.* 2018; 84(1), 3–14. doi:10.1016/j.bjorl.2017.10.006.
7. YANG Q. et al. The efficacy and safety of ciclesonide for the treatment of perennial allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2019; 85(3):371-378. doi: 10.1016/j.bjorl.2018.10.008. Epub 2018 Nov 22. PMID: 30522830.
8. SMALL P., KEITH P.K., KIM H. Allergic rhinitis. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018; 14(Suppl 2): 51. doi: 10.1186/s13223-018-0280-7. PMID: 30263033.
9. KAKLI H.A. & RILEY T.D. Allergic Rhinitis. *Prim Care.* 2016 Sep;43(3):465-75. doi: 10.1016/j.pop.2016.04.009. PMID: 27545735.
10. BOZEK A. Pharmacological Management of Allergic Rhinitis in the Elderly. *Drugs Aging.* 2017 Jan;34(1):21-28. doi: 10.1007/s40266-016-0425-7. PMID: 27913982.

11. BERGER W.E. & MELTZER E.O. Intranasal spray medications for maintenance therapy of allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2015 Jul-Aug;29(4):273-82. doi: 10.2500/ajra.2015.29.4215. Epub 2015 Jun 29. PMID: 26132312.
12. SHAO Y.Y. et al. The Anti-Allergic Rhinitis Effect of Traditional Chinese Medicine of Shenqi by Regulating Mast Cell Degranulation and Th1/Th2 Cytokine Balance. *Molecules*. 2017 Mar 22;22(3):504. doi: 10.3390/molecules22030504. PMID: 28327534.
13. IZQUIERDO-DOMINGUEZ A. et al. Allergy rhinitis: similarities and differences between children and adults. *Rhinology*. 2017 Dec 1;55(4):326-331. doi: 10.4193/Rhin17.074. PMID: 28887880.
14. YANG L., FU J., ZHOU Y. Research Progress in Atopic March. *Front Immunol*. 2020 Aug 27;11:1907. doi: 10.3389/fimmu.2020.01907. PMID: 32973790.
15. COLÁS C., et al. Rhinoconjunctivitis Committee of the Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology. Estimate of the total costs of allergic rhinitis in specialized care based on real-world data: the FERIN Study. *Allergy*. 2017 Jun;72(6):959-966. doi: 10.1111/all.13099. Epub 2017 Jan 22. PMID: 27886391.
16. OJEDA P., et al. Alergológica 2015: A National Survey on Allergic Diseases in the Spanish Pediatric Population. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018 Oct;28(5):321-329. doi: 10.18176/jiaci.0308. PMID: 30350783.
17. BAYAR MULUK N., BAFAQEEH S.A., CINGI C. Anti-IgE treatment in allergic rhinitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2019; 127:109674. doi: 10.1016/j.ijporl.2019.109674. Epub 2019 Sep 10. PMID: 31526939.
18. NELSON H.S. Ragweed allergy immunotherapy tablet MK-3641 (Ragwitek®) for the treatment of allergic rhinitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018 Dec;14(12):1003-1011. doi: 10.1080/1744666X.2018.1538788. Epub 2018 Nov 8. PMID: 30345820.
19. RODITI R.E. & SHIN J.J. The Influence of Age on the Relationship Between Allergic Rhinitis and Otitis Media. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2018 Oct 20;18(12):68. doi: 10.1007/s11882-018-0826-2. PMID: 30343453.
20. CAMARGOS P.A., RODRIGUES M.E., SOLÉ D., et al. Asma e rinite alérgica como expressão de uma única doença: um paradigma em construção [Asthma and allergic rhinitis as symptoms of the same disease: a paradigm under construction]. *J Pediatr (Rio*

- J). 2002;78 Suppl 2:S123-8. Portuguese. PMID: 14676851.
21. CZERESNIA D. The hygienic hypothesis and transformations in etiological knowledge: from causal ontology to ontogenesis of the body. *Cad Saude Publica*. 2005; 21(4):1168-76. doi: 10.1590/s0102-311x2005000400019. Epub 2005 Jul 11. PMID: 16021254.
 22. VALDIVIA G. Transición epidemiológica: la otra cara de la moneda [Epidemiological transition: the other side of the coin]. *Rev Med Chil*. 2006; 134(6): 675-8. Spanish. doi: 10.4067/s0034-98872006000600001. Epub 2006 Aug 14. PMID: 17130940.
 23. STANWELL-SMITH, R., BLOOMFIELD, S. The hygiene hypothesis and implications for home hygiene. A report commissioned by The International Scientific Forum on Home Hygiene (IFH). 2004. Milano: Arti Grafiche Mario Bazzi.
 24. STRACHAN D.P. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 1989; 299 (6710):1259-60. doi: 10.1136/bmj.299.6710.1259. PMID: 2513902; PMCID: PMC1838109.
 25. RAUTAVA S., et al. The hygiene hypothesis of atopic disease--an extended version. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004; 38(4):378-88. doi: 10.1097/00005176-200404000-00004. PMID: 15085015.
 26. MATRICARDI P.M., et al. Cross sectional retrospective study of prevalence of atopy among Italian military students with antibodies against hepatitis A virus. *BMJ*. 1997; 314(7086): 999-1003. doi: 10.1136/bmj.314.7086.999. PMID: 9112843.
 27. ALM J.S., SWARTZ J., LILJA G., et al. Atopy in children of families with an anthroposophic lifestyle. *Lancet*. 1999 May 1;353(9163):1485-8. doi: 10.1016/S0140-6736(98)09344-1. PMID: 10232315.
 28. ZHU R. et al. The Allergic Rhinitis Control Test Questionnaire Is Valuable in Guiding Step-Down Pharmacotherapy Treatment of Allergic Rhinitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 Jan;7(1):272-278. doi: 10.1016/j.jaip.2018.05.028. Epub 2018 Jun 7. Erratum in: *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019; 7(5):1709. PMID: 29886146.
 29. SEE K.C., PHUA J., LIM T.K. Trigger factors in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a single-centre cross-sectional survey. *Singapore Med J*. 2016 Oct;57(10):561-565. doi: 10.11622/smedj.2015178. Epub 2015 Nov 25. PMID: 26768322.
 30. PARSAZADEGAN T. et al. Cognitive disorders in allergic rhinitis may be induced by decline of respiration entrained rhythm in the brain. *Med Hypotheses*. 2018; 121:89-90. doi: 10.1016/j.mehy.2018.09.037. Epub 2018 Sep 22. PMID: 30396502.

31. KIM S.Y. et al. Allergic rhinitis, atopic dermatitis, and asthma are associated with differences in school performance among Korean adolescents. *PLoS One*. 2017 Feb 16;12(2):e0171394. doi: 10.1371/journal.pone.0171394. PMID: 28207843.
32. CHO H.K. et al. Efficacy of endonasal phototherapy for relieving the symptoms of allergic rhinitis: Meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy*. 2015 Jul-Aug;29(4):283-91. doi: 10.2500/ajra.2015.29.4190. PMID: 26163248.
33. BROŽEK J.L. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Oct;140(4):950-958. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.050. Epub 2017 Jun 8. PMID: 28602936.
34. BOUSQUET J., VAN CAUWENBERGE P., KHALTAEV N. Aria Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Nov;108(5 Suppl):S147-334. doi: 10.1067/mai.2001.118891. PMID: 11707753.
35. BOUSQUET J. et al. World Health Organization Collaborating Center for Asthma and Rhinitis. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Nov;130(5):1049-62. doi: 10.1016/j.jaci.2012.07.053. Epub 2012 Oct 4. Erratum in: *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Feb;131(2):618. Burney, P G [added]; Johnston, S L [added]; Warner, J O [added]. PMID: 23040884.
36. HOYTE F.C.L. & Nelson H.S. Recent advances in allergic rhinitis. *F1000Res*. 2018 Aug 23;7:F1000 Faculty Rev-1333. doi: 10.12688/f1000research.15367.1. PMID: 30210782; PMCID: PMC6107993.
37. BJERMER L. et al . The complex pathophysiology of allergic rhinitis: scientific rationale for the development of an alternative treatment option. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019 Apr 16;15:24. doi: 10.1186/s13223-018-0314-1. PMID: 31015846; PMCID: PMC6469109.
38. BERNSTEIN D.I., SCHWARTZ G., BERNSTEIN J.A. Allergic Rhinitis: Mechanisms and Treatment. *Immunol Allergy Clin North Am* [Internet]. 2016;36(2):261–78. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2015.12.004>.
39. REITSMA S. et al. Recent developments and highlights in rhinitis and allergen immunotherapy. *Allergy*. 2018c;73(12):2306-2313. doi: 10.1111/all.13617. PMID: 30260494.

40. BOUSQUET J., et al. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 145(1):70-80.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2019.06.049. Epub 2019 Oct 15. PMID: 31627910.
41. WHEATLEY L.M. & TOGIAS A. Clinical practice. Allergic rhinitis. *N Engl J Med.* 2015 Jan 29;372(5):456-63. doi: 10.1056/NEJMcp1412282. PMID: 25629743.
42. EIFAN A. O. & DURHAM S.R. Pathogenesis of rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2016;46(9):1139–51.
43. ROSENWASSER L.J. Mechanisms of IgE Inflammation. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2011 Apr;11(2):178-83. doi: 10.1007/s11882-011-0179-6. PMID: 21302007.
44. DI LORENZO G. et al. Immunological and non-immunological mechanisms of allergic diseases in the elderly: biological and clinical characteristics. *Immun Ageing.* 2017 Dec 20;14:23. doi: 10.1186/s12979-017-0105-4. PMID: 29296117.
45. ZHU X., et al Exosomal long non-coding RNA GAS5 suppresses Th1 differentiation and promotes Th2 differentiation via downregulating EZH2 and T-bet in allergic rhinitis. *Mol Immunol.* 2020 Feb;118:30-39. doi: 10.1016/j.molimm.2019.11.009. Epub 2019 Dec 13. PMID: 31841965.
46. SHIRKANI A. et al. The Role of Interleukin-4 and 13 Gene Polymorphisms in Allergic Rhinitis: A Case Control Study. *Rep Biochem Mol Biol.* 2019 Jul;8(2):111-118. PMID: 31832433.
47. PERIĆ A., MIRKOVIĆ C.Š., VOJVODIĆ D. Clara cell protein 16 release from the nasal mucosa in allergic rhinitis, chronic rhinosinusitis, and exposure to air pollutants. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2018;69(3):215–9. doi: 10.2478/aiht-2018-69-3081. PMID: 30285942
48. SHAMJI M.H., DURHAM S.R. Mechanisms of allergen immunotherapy for inhaled allergens and predictive biomarkers. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Dec;140(6):1485-1498. doi: 10.1016/j.jaci.2017.10.010. PMID: 29221580.
49. COSTA T.M.R. et al. Rhinophototherapy, an alternative treatment of allergic rhinitis: Systematic review and meta-analysis. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2021 Feb 16;S1808-8694(21)00014-8. doi: 10.1016/j.bjorl.2020.12.016. Epub ahead of print. PMID: 33663975.
50. SPETH M.M. et al. Treatment history and association between allergic rhinitis symptoms and quality of life. *Ir J Med Sci.* 2019 May;188(2):703-710. doi: 10.1007/s11845-018-1866-2. Epub 2018 Jul 21. PMID: 30032479.

51. ANDREU N., ZELMER A., WILES S. Andreu N, Zelmer A, Wiles S. Noninvasive biophotonic imaging for studies of infectious disease. *FEMS Microbiol Rev.* 2011 Mar;35(2):360-94. doi: 10.1111/j.1574-6976.2010.00252.x. Epub 2010 Oct 19. PMID: 20955395.
52. KARU T.I. Cellular and Molecular Mechanisms of Photobiomodulation (Low-Power Laser Therapy). *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics.* 2014; 20(2): 143-148, doi: 10.1109/JSTQE.2013.2273411.
53. HEISKANEN V., HAMBLIN M.R. Photobiomodulation: lasers vs. light emitting diodes? *Photochem Photobiol Sci.* 2018 Aug 8;17(8):1003-1017. doi: 10.1039/c8pp90049c. Erratum in: *Photochem Photobiol Sci.* 2018; 18(1):259-259. PMID: 30044464.
54. LAVI R. et al. Low energy visible light induces reactive oxygen species generation and stimulates an increase of intracellular calcium concentration in cardiac cells. *J Biol Chem.* 2003; 278(42):40917-22. doi: 10.1074/jbc.M303034200. Epub 2003 Jul 7. PMID: 12851407.
55. ZHANG J., XING D.; GAO X. Low-power laser irradiation activates Src tyrosine kinase through reactive oxygen species-mediated signaling pathway. *J Cell Physiol.* 2008; 217(2):518-28. doi: 10.1002/jcp.21529. PMID: 18615581.
56. HAMBLIN M.R. Mechanisms and applications of the anti-inflammatory effects of photobiomodulation. *AIMS Biophys.* 2017; 4(3):337-361. doi: 10.3934/biophy.2017.3.337. Epub 2017 May 19. PMID: 28748217.
57. DE MATOS B.T.L. et al. Photobiomodulation Therapy as a Possible New Approach in COVID-19: A Systematic Review. *Life (Basel).* 2021; 11(6):580. doi: 10.3390/life11060580. PMID: 34207199.
58. FERNANDES K.P.S., FERRARI R.A.M., FRANÇA C.M.O. *Biofotônica: conceitos e aplicações.* São Paulo: Universidade Nove de Julho - UNINOVE; 2017.
59. SIQUEIRA V.P.C. et al. Light-Emitting Diode treatment ameliorates allergic lung inflammation in experimental model of asthma induced by ovalbumin. *J Biophotonics.* 2017; 10(12):1683-1693. doi: 10.1002/jbio.201600247. Epub 2017 Apr 18. PMID: 28417574.
60. COSTA S.G. et al. Beneficial effects of Red Light-Emitting Diode treatment in experimental model of acute lung injury induced by sepsis. *Sci Rep.* 2017; 7(1): 12670. doi: 10.1038/s41598-017-13117-5. PMID: 28978926.

61. ALONSO P. T. et al. Transcutaneous systemic photobiomodulation reduced lung inflammation in experimental model of asthma by altering the mast cell degranulation and interleukin 10 level. *Lasers Med Sci.* 2021 Jun 19. doi: 10.1007/s10103-021-03359-1. Epub ahead of print. PMID: 34146193.
62. DA SILVA J.G.F. et al. Effect of systemic photobiomodulation in the course of acute lung injury in rats. *Lasers Med Sci.* 2021; 36(5): 965-973. doi: 10.1007/s10103-020-03119-7. Epub 2020 Aug 19. PMID: 32812131.
63. KIM W.S. & CALDERHEAD R.G. Is light-emitting diode phototherapy (LED-LLLT) really effective? *Laser Ther.* 2011;20(3):205-15. doi: 10.5978/islsm.20.205. PMID: 24155530.
64. BROCHETTI R.A., LEAL M.P., RODRIGUES R., et al. Photobiomodulation therapy improves both inflammatory and fibrotic parameters in experimental model of lung fibrosis in mice. *Lasers Med Sci.* 2017 Nov;32(8):1825-1834. doi: 10.1007/s10103-017-2281-z. Epub 2017 Jul 16. PMID: 28712048.
65. SILVA MACEDO R. et al. Photobiomodulation Therapy Decreases Oxidative Stress in the Lung Tissue after Formaldehyde Exposure: Role of Oxidant/Antioxidant Enzymes. *Mediators Inflamm.* 2016; 9303126. doi: 10.1155/2016/9303126. Epub 2016 May 17. PMID: 27293324.
66. NEJATIFARD M., ASEFI S., JAMALI R., et al. Probable positive effects of the photobiomodulation as an adjunctive treatment in COVID-19: A systematic review. *Cytokine.* 2021 Jan;137:155312. doi: 10.1016/j.cyto.2020.155312. Epub 2020 Oct 12. PMID: 33128927.
67. SABINO C.P., BALL A.R., BAPTISTA M.S., et al. Light-based technologies for management of COVID-19 pandemic crisis. *J Photochem Photobiol B.* 2020 Nov;212:111999. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2020.111999. Epub 2020 Aug 19. PMID: 32855026.
68. SOHEILIFAR S., FATHI H., NAGHDI N. Photobiomodulation therapy as a high potential treatment modality for COVID-19. *Lasers Med Sci.* 2021; 36(5): 935-938. doi: 10.1007/s10103-020-03206-9. Epub 2020 Nov 25. PMID: 33241526.
69. VETRICI M.A. et al. Evaluation of Adjunctive Photobiomodulation (PBMT) for COVID-19 Pneumonia via Clinical Status and Pulmonary Severity Indices in a Preliminary Trial. *J Inflamm Res.* 2021; 14:965-979. doi: 10.2147/JIR.S301625. PMID: 33776469.

70. LIEBERT A. et al. A Potential Role for Photobiomodulation Therapy in Disease Treatment and Prevention in the Era of COVID-19. *Aging Dis.* 2020; 11(6): 1352-1362. doi: 10.14336/AD.2020.0901. PMID: 33269093.
71. YURTTAS V. et al. Histopathological effects of intranasal phototherapy and nasal corticosteroids in allergic rhinitis in a rabbit model *J Photochem Photobiol B*, 149 (2015), pp. 289-291
72. KEMÉNY L. & KORECK A. (2007). Ultraviolet light phototherapy for allergic rhinitis. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 87(1), 58–65. doi:10.1016/j.jphotobiol.2007.01.
73. JIANG R.S. & WANG J.J. Effect of Red Light Rhinophototherapy on Nasal Patency in Patients with Allergic Rhinitis. *Int J Otolaryngol.* 2018 Dec 17;2018:6270614. doi: 10.1155/2018/6270614. PMID: 30647740; PMCID: PMC6311790.
74. KAMIMURA S. et al. Effects of narrow-band UVB on nasal symptom and upregulation of histamine H₁ receptor mRNA in allergic rhinitis model rats. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2021 Jan 8;6(1):34-41. doi: 10.1002/lio2.518. PMID: 33614927; PMCID: PMC7883611.
75. BAE J.S. et al. Effects of Low-Level Laser Irradiation in a Mouse Model of Allergic Rhinitis. *Lasers Surg Med.* 2020 Apr;52(4):347-357. doi: 10.1002/lsm.23141. Epub 2019 Jul 23. PMID: 31338850.
76. FUJII T. et al. Effects of irradiation with narrowband-ultraviolet B on up-regulation of histamine H₁ receptor mRNA and induction of apoptosis in HeLa cells and nasal mucosa of rats. *J Pharmacol Sci.* 2018 Sep;138(1):54-62. doi: 10.1016/j.jphs.2018.08.011. Epub 2018 Sep 10. PMID: 30301597.
77. CHOI B. et al. Effects of low level laser therapy on ovalbumin-induced mouse model of allergic rhinitis. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:753829. doi: 10.1155/2013/753829. Epub 2013 Nov 11. PMID: 24319484.
78. APUHAN T., et al. Histopathological evaluation of the effect of intranasal phototherapy on nasal mucosa in rabbits. *J Photochem Photobiol B.* 2011; 105(1): 94-7. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2011.07.006. Epub 2011 Aug 18. PMID: 21890373.
79. KARALI E. et al. Effect of rhinophototherapy on nasal congestion in patients with seasonal allergic rhinitis. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2021 Apr;41(2):151-158. doi: 10.14639/0392-100X-N0907. PMID: 34028460.

80. JUNG H.J. et al. Clinical Efficacy and Safety of Low-Level Laser Therapy in Patients with Perennial Allergic Rhinitis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Med*. 2021 Feb 15;10(4):772. doi: 10.3390/jcm10040772. PMID: 33671931.

81. KENNEDY R. & ROBERTSON L. Study on the effect of phototherapy for inhibition of symptoms associated with allergic rhinitis. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2020 Mar;52(2):66-73. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.111. Epub 2019 Oct 8. PMID: 31594294.

82. MOUSTAFA Y. et al. Assessment of Allergic Rhinitis among Children after Low-Level Laser Therapy. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019 Jun 30;7(12):1968-1973. doi: 10.3889/oamjms.2019.477. PMID: 31406538.

83. CARSON P. &, LYONS M. Severe Rhinitis Medicamentosa Successfully Treated with Rhinolight® Endonasal UV Phototherapy. *Ir Med J*. 2019 Feb 14;112(2):874. PMID: 30875167. Acesso em: 21 agosto de 2021. Disponível em: <Severe Rhinitis Medicamentosa Successfully Treated with Rhinolight® Endonasal UV Phototherapy â€“ Irish Medical Journal (lenus.ie)>

84. PARK E.W. Effect of Red and Infrared LED Light Therapy on Allergic Rhinitis. *Journal of Biomedical Engineering Research*. 2019; 40: 125-31.

85. BASTIANELLI G., LONGO, L., CONSAGRA, C. Low laser therapy in chronic rhinitis Abstracts Laser Florence 2019. *Lasers Med Sci*. 2020; 35(1): 233-293. doi: 10.1007/s10103-019-02900-7. PMID: 31845040.

86. SEMATONYTE; BAJORIUNIENE I., SITKAUSKIENE B. Effect of intranasal phototherapy on quality- of- life of patients with allergic rhinitis Abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress, 26-30 May 2018, Munich, Germany. *Allergy*. 2018 Aug;73 Suppl 105:3-859. doi: 10.1111/all.13535. PMID: 30393929.

87. BELLA Z. et al. Rhinophototherapy in persistent allergic rhinitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017; 274(3): 1543-50. doi: 10.1007/s00405-016-4358-x. Epub 2016 Nov 18. PMID: 27864672.

88. ALYASIN S. et al. Short Time Efficiency of Rhinophototherapy in Management of Patients with Allergic Rhinitis Resistant to Medical Therapy. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2016; 15(4): 317-27. PMID: 27921413.

89. TATAR E.Ç., et al. Effects of rhinophototherapy on quality of life in persistent allergic rhinitis. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2013; 6(2): 73-7. doi: 10.3342/ceo.2013.6.2.73. Epub 2013 Jun 14. PMID: 23799163; PMCID: PMC3687065.
90. MOUSTAFA Y. et al. Comparative study in the management of allergic rhinitis in children using LED phototherapy and laser acupuncture. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology.* 2013; 77(5), 658–65. doi:10.1016/j.ijporl.2013.01.006
91. YILDIRIM Y.S., APUHAN T., KOÇOĞLU E. Effects of intranasal phototherapy on nasal microbial flora in patients with allergic rhinitis. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2013; 12(3): 281-6. PMID: 23893813.
92. LEE H.-M. et al. A Comparative Pilot Study of Symptom Improvement Before and After Phototherapy in Korean Patients with Perennial Allergic Rhinitis. *Photochemistry and Photobiology.* 2013; 89(3), 751–757. doi:10.1111/php.12032
93. ALBU S. & BASCHIR S. Intranasal phototherapy versus azelastine in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Auris Nasus Larynx.* 2013; 40(5):447-51. doi: 10.1016/j.anl.2012.10.005. Epub 2012 Dec 7. PMID: 23228884.
94. DEMIRBAŞ D., et al. Alerjik rinit tedavisinde endonazal fototerapi [Endonasal phototherapy in the treatment of allergic rhinitis]. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg.* 2011 Jul-Aug;21(4):198-203. Turkish. doi: 10.5606/kbbihtisas.2011.026. PMID: 21762049.
95. SUN L.N. et al. Efficacy and safety of endonasal phototherapy in the treatment of adult allergic rhinitis: A Meta-analysis. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2017; 31(24): 1896-1903;1909. Chinese. doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2017.24.008. PMID: 29798312.
96. LEONG S.C. Rhinophototherapy: gimmick or an emerging treatment option for allergic rhinitis? *Rhinology.* 2011 Dec;49(5):499-506. doi: 10.4193/Rhino11.118. PMID: 22125778.
97. YANG S. et al. Allergic Rhinitis in Rats Is Associated with an Inflammatory Response of the Hippocampus. *Behav Neurol.* 2018; 2018:8750464. doi: 10.1155/2018/8750464. PMID: 29849816.
98. KIRTSREESAKUL V., et al. Clinical efficacy of nasal steroids on nonallergic rhinitis and the associated inflammatory cell phenotypes. *Am J Rhinol Allergy.* 2015 Sep-Oct;29(5):343-9. doi: 10.2500/ajra.2015.29.4234. PMID: 26358345.
99. CIPRANDI G., et al. Nasal eosinophils display the best correlation with symptoms, pulmonary function and inflammation in allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2005 Mar;136(3):266-72. doi: 10.1159/000083953. Epub 2005 Feb 17. PMID: 15722636.

100.MIMAN M. C., ET al. The sensitivity of nasal eosinophilia in allergic rhinitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2007 Sep;264(9):1013-8. doi: 10.1007/s00405-007-0310-4. Epub 2007 Apr 28. PMID: 17468876.

101.CARVALHO J.L. et al. Beneficial effect of low-level laser therapy in acute lung injury after i-I/R is dependent on the secretion of IL-10 and independent of the TLR/MyD88 signaling. *Lasers Med Sci.* 2017; 32(2):305-315. doi: 10.1007/s10103-016-2115-4. Epub 2016 Dec 6. PMID: 27924419.

102.DA-PALMA-CRUZ M. et al. Photobiomodulation modulates the resolution of inflammation during acute lung injury induced by sepsis. *Lasers Med Sci.* 2019; 34(1):191-199. doi: 10.1007/s10103-018-2688-1. Epub 2018 Nov 15. PMID: 30443882

103.DA CUNHA MORAES G. et al. Low-Level Laser Therapy Reduces Lung Inflammation in an Experimental Model of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Involving P2X7 Receptor. *Oxid Med Cell Longev.* 2018: 6798238. doi: 10.1155/2018/6798238. PMID: 29686745

104.DE BRITO A.A. et al. Low-level laser therapy attenuates lung inflammation and airway remodeling in a murine model of idiopathic pulmonary fibrosis: Relevance to cytokines secretion from lung structural cells. *J Photochem Photobiol B.* 2020; 203:111731. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2019.111731. Epub 2019 Dec 4. PMID: 31935633.

105.MIRANDA DA SILVA C. et al. Low Level Laser Therapy Reduces the Development of Lung Inflammation Induced by Formaldehyde Exposure. *PLoS One.* 2015; 10(11):e0142816. doi: 10.1371/journal.pone.0142816. PMID: 26569396; PMCID: PMC4646654.

106.IBIAPINA C. et al. Rinite alérgica: aspectos epidemiológicos, diagnósticos e terapêuticos. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 34(4), 230–40. doi:10.1590/s1806-37132008000400008, (2008).

107.CAPSONI F. et al. Interleukin-10 down-regulates oxidative metabolism and antibody-dependent cellular cytotoxicity of human neutrophils. *Scand J Immunol.* 1997;45(3):269-75. doi: 10.1046/j.1365-3083.1997.d01-393.x. PMID: 9122616.

108.CALANDRA, T. & HEUMANN, D. Inhibitory cytokines. In: Marshall, JC, Cohen, J., editors. *Resposta imunológica em pacientes criticamente doentes*. Berlim: Springer. 2000; 67–83.

109.RYU, J. H. et al Light- emitting diode- based photobiomodulation reduces features of allergic asthma in mice. *Allergy.* 2019; 00:1–5. doi:10.1111/all.13929.

ANEXO 1: PROTOCOLO APROVADO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EXPERIMENTAL



Comissão de Ética no
Uso de Animais

CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "Avaliação da irradiação local e sistêmica com fotobiomodulação em modelo experimental de rinite alérgica induzida por ovoalbumina", protocolada sob o CEUA nº 3542110419 (ID 000151), sob a responsabilidade de **Adriana Lino dos Santos Franco** - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovada** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Nove de Julho (CEUA/UNINOVE) na reunião de 21/05/2019.

We certify that the proposal "Evaluation of local and systemic irradiation with photobiomodulation in an experimental model of allergic rhinitis induced by ovalbumin", utilizing 108 Heterogenics rats (108 males), protocol number CEUA 3542110419 (ID 000151), under the responsibility of **Adriana Lino dos Santos Franco** - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **approved** by the Ethic Committee on Animal Use of the Nove de Julho University (CEUA/UNINOVE) in the meeting of 05/21/2019.

Finalidade da Proposta: Pesquisa (Acadêmica)

Vigência da Proposta: de 05/2019 a 05/2022

Área: Biofotônica Aplicada Às Ciências da Saúde

Origem: Biotério - Unidade Vergueiro

Espécie: Ratos heterogênicos

sexo: Machos

idade: 2 a 3 meses

N: 108

Linhagem: Wistar

Peso: 160 a 180 g

Local do experimento: Laboratório de Pesquisa da Universidade Nove de Julho -Vergueiro

São Paulo, 03 de junho de 2019

Prof. Dr. Rodrigo Labat Marcos
Coordenador da Comissão de Ética no Uso de Animais
Universidade Nove de Julho

Profa. Dra. Stella Regina Zamuner
Vice-Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais
Universidade Nove de Julho

ANEXO 2: ARTIGO PUBLICADO

➤ [Lasers Med Sci.](#) 2021 Nov 3. doi: 10.1007/s10103-021-03456-1. Online ahead of print.

Local (but not systemic) photobiomodulation treatment reduces mast cell degranulation, eicosanoids, and Th2 cytokines in an experimental model of allergic rhinitis

Adriana Schapochnik ¹, Simone Klein ¹, Robson Brochetti ¹, Paula Tatiane Alonso ¹, Amílcar Sabino Damazo ², Maria Fernanda de Souza Setubal Destro ¹, Michael R Hamblin ³, Adriana Lino-Dos-Santos-Franco ⁴

Affiliations [+](#) expand

PMID: 34731332 DOI: [10.1007/s10103-021-03456-1](#)