

## **FOTOBIOMODULAÇÃO NO TRATAMENTO DA NEUROINFLAMAÇÃO: REVISÃO SISTEMÁTICA DE EVIDÊNCIAS EM MODELOS ANIMAIS E PERSPECTIVAS PARA A CINOMOSE CANINA**

 <https://doi.org/10.56238/arev7n5-202>

**Data de submissão:** 13/04/2025

**Data de publicação:** 13/05/2025

### **Eduardo Glinski**

Graduação em medicina veterinária pelo Centro de Ensino Superior dos Campos Gerais (2012). Atualmente é professor - SEED- Paraná atuando no curso técnico em Agronegócio. Especialidades na área de Medicina Veterinária em Clínica Médica, Clínica Cirúrgica em Animais de pequeno porte e Anestesia em pequenos animais. Mestrando na área de saúde animal Unicentro (2023/2025).

Universidade Estadual do Centro Oeste (Unicentro)  
Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5377057945455383>

### **Milena Andrade**

Graduada em Fisioterapia pela Universidade Estadual do Centro-Oeste. Pós-graduanda em Fisioterapia Neonatal e Pediátrica. Mestranda em Nanociências em Biociências pela Universidade Estadual do Centro Oeste.

Universidade Estadual do Centro Oeste (Unicentro)  
E-mail: [milena19122000@gmail.com](mailto:milena19122000@gmail.com)  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-7413-5121>  
Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7107707626501935>

### **Ivo Ilvan Kerppers**

Fisioterapia pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná (1994). Atualmente é docente do curso de Fisioterapia da Universidade Estadual do Centro- UNICENTRO , Docente do programa de Mestrado em Nanociências e Biociências - Unicentro. Docente do Programa de Mestrado em Ciências Veterinárias - Unicentro. Mestrado em Engenharia Biomédica pela UNIVAP, especialização em Psicopedagogia, atuando principalmente na área da Neuropediatria, com pesquisas em portadores de Paralisia Cerebral, ação de Laser de Baixa Intensidade no processo inflamatório agudo, mecanismos neurais da Dor, Dor Aguda e Crônica.

Universidade Estadual do Centro-Oeste (UNICENTRO)  
E-mail: [ikerppers@unicentro.br](mailto:ikerppers@unicentro.br)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5901-4007>  
Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2107257822885032>

## **RESUMO**

**Introdução:** A neuroinflamação, uma resposta imune no sistema nervoso central, está ligada a várias doenças neurológicas graves, como Alzheimer, Parkinson e esclerose lateral amiotrófica. Quando esse processo inflamatório não é controlado, pode resultar em danos permanentes ao sistema nervoso. A fotobiomodulação (PBM), surge como uma abordagem inovadora e não invasiva, capaz de ajudar a tratar essas condições. Essa técnica utiliza luz em comprimentos de onda entre 600 e 1100 nm para estimular as células, melhorando o fluxo sanguíneo no cérebro, promovendo a regeneração neuronal e oferecendo proteção contra inflamações e danos oxidativos. **Objetivo:** Investigar os mecanismos celulares envolvidos e as possíveis aplicações da terapia com PBM, além de investigar um potencial futuro na medicina veterinária, no tratamento da cinomose canina. **Métodos:** Este estudo trata-se de revisão sistemática da literatura, baseada nas diretrizes do PRISMA. A busca foi realizada nas bases

de dados PubMed, Web of Science, Scopus e Cochrane, com as palavras chave *Photobiomodulation*, *Neuroinflammation* e *Low level light therapy*. **Resultados:** Nesta revisão foi possível observar que a PBM surge como uma modalidade terapêutica promissora no tratamento da neuroinflamação em diversos modelos experimentais de doenças neurológicas, se mostrando capaz de modular múltiplos mecanismos fisiopatológicos, incluindo o aumento da expressão de Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) e sinapsina-1, atenuação do estresse oxidativo, redução da morte neuronal, da ativação glial e da produção de mediadores inflamatórios, demonstrando seu potencial neuroprotetor abrangente. No tratamento da cinomose canina, a PBM sugere um potencial para futuros tratamentos na neuroinflamação causada pelo vírus e na reabilitação de animais sobreviventes da infecção. **Conclusão:** A PBM trouxe benefícios em diversos modelos de lesão, mostrando um efeito neuroprotetor consistente, com potencial para impactar positivamente a função neurológica e comportamental em diferentes condições, de forma segura e sem efeitos adversos, tornando-a uma candidata promissora para futuras terapias neuroprotetoras.

**Palavras-chave:** Fotobiomodulação. Terapia com luz de baixa intensidade. Cinomose Canina. Neuroinflamação.

## 1 INTRODUÇÃO

A neuroinflamação é uma resposta imune no sistema nervoso central (SNC) e representa uma ameaça significativa à saúde quando existe uma falha em limpar esse estímulo inflamatório (Xu, *et al.*, 2024; Hammond, Marsh e Stevens, 2019). Existem consequências imunes, fisiológicas, bioquímicas e psicológicas dessas respostas neuroinflamatórias (DiSabato *et al.*, 2016).

O sistema imunológico desempenha um papel crucial na manutenção da homeostase dos tecidos, na remoção de patógenos e na recuperação de lesões. Essa resposta imune é benéfica e autolimitada e é resolvida uma vez que a lesão tecidual tenha sido reparada ou a infecção tenha sido eliminada. Mas em alguns casos, devido à falha em cessar um estímulo inflamatório, os mecanismos normais de resolução ficam sobrecarregados, resultando em inflamação crônica que pode levar à liberação de fatores neurotóxicos e doença exacerbada (Hanisch & Kettenmann, 2007; Hammond, Marsh e Stevens, 2019; Zhang *et al.* 2023).

A neuroinflamação altamente destrutiva ou patológica está associada à ativação da glia do SNC com produção significativa de citocinas e quimiocinas, infiltração de células imunes periféricas, edema, aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica e degradação (Hawkins e Davis, 2005; DiSabato *et al.*, 2016). Esse alto grau de inflamação tem danos primários e secundários, e também pode ter componentes neuroinflamatórios crônicos que podem nunca se resolver, estando associada em humanos a respostas imunes induzidas por doenças autoimunes como esclerose múltipla (EM), e a progressão da doença de Alzheimer (DA) (Linker *et al.*, 2002; Sokolova *et al.*, 2009).

Em cães, uma doença endêmica no Brasil, causa neuroinflamação semelhante à que ocorre em casos de EM, decorrendo a uma alta taxa de mortalidade. A cinomose, causada por um morbilivírus da família *Paramixoviridae*, corresponde à principal enfermidade infecciosa dos cães, porém ainda existem poucos estudos que investiguem o tratamento da neuroinflamação na cinomose (Orsini e Bondan, 2008).

A fotobiomodulação (PBM), também conhecida como terapia a laser de baixa intensidade (LLLT) e terapia por diodo emissor de luz, surgiu como uma estratégia não invasiva eficaz para melhorar doenças e distúrbios neurológicos, onde aumentou o fluxo sanguíneo cerebral, atividade metabólica, neurogênese e neuroproteção (Yang *et al.*, 2021; Salehpour *et al.*, 2018). Essa modalidade de tratamento promissora é baseada na irradiação de tecido com fôtons no espectro do vermelho ao infravermelho próximo (NIR) (600-1100 nm) e várias fontes de luz, incluindo lasers e diodos emissores de luz (LEDs) (Zein *et al.*, 2018).

A aplicação da PBM para várias condições cerebrais foi estudada em diferentes modelos animais e em humanos, e os resultados gerais indicam que ela pode melhorar a atividade metabólica

cerebral e o fluxo sanguíneo, estimular a neurogênese e a sinaptogênese, afetar neurotransmissores e fornecer neuroproteção por meio de vias de sinalização antiinflamatórias e antioxidantes (Salehpour *et al.*, 2018).

Servindo como uma abordagem direcionada à mitocôndria, o PBM confere efeitos protetores contra disfunção mitocondrial, neuroinflamação e estresse oxidativo em vários distúrbios. Sendo capaz de induzir uma reação fotoquímica dentro da célula, causando um aumento na função mitocondrial e na síntese de adenosina trifosfato (ATP), sugerindo um efeito neuroprotetor (Blivet *et al.*, 2018).

Com isso, esta revisão surge para investigar os efeitos da PBM na neuroinflamação em modelos experimentais animais, seus mecanismos celulares e investigar o potencial desta terapia no tratamento da cinomose canina na medicina veterinária, visto que não foram encontrados estudos que investiguem a PBM nesta patologia.

## 2 METODOLOGIA

A metodologia adotada neste trabalho foi a revisão sistemática de literatura, descrita como processo de reunião, avaliação crítica e sintética de resultados de diversos estudos. De caráter descritivo-discursivo, a revisão sistemática resume dados existentes, verificando hipóteses através do levantamento da produção científica disponível, ajudando a construir bases de pensamentos, conceitos e saberes na tentativa de trilhar caminhos futuros baseados no objetivo em estudo (Gomes e Caminha, 2013).

Esta revisão foi realizada conforme as diretrizes do PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). O primeiro passo para a elaboração de uma revisão sistemática é a formulação de uma pergunta de pesquisa de forma bem delimitada, além da identificação dos recursos apropriados, visto que a busca por evidências relevantes pode ser demorada (Rorver *et al.*, 2021).

Para isso, é necessária a formulação da pergunta de pesquisa contendo os quatro elementos do acrônimo PICO: P, população ou problema; I, intervenção; C, comparação ou controle e O, de resultado ou desfecho (Rorver *et al.*, 2021). O quadro com os descritores de cada acrônimo do PICO é mostrado na Tabela 1, baseado na pergunta de pesquisa: Quais os efeitos da fotobiomodulação em modelos experimentais de neuroinflamação em animais?

**Tabela 1-** Critério PICO (População, Intervenção, Controle, Resultados) que foram utilizados na revisão sistemática.

<b>População</b>	Modelos experimentais animais com patologias neuroinflamatórias
<b>Intervenção</b>	Fotobiomodulação
<b>Controle</b>	Modelos experimentais animais que não foram expostos a fotobiomodulação
<b>Resultados</b>	Redução da neuroinflamação associada a fotobiomodulação

Fonte: Glinski, Andrade e Kerppers, 2025.

## 2.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA

A busca pelos estudos foi feita nas bases de dados *Pubmed*, *Web of Science*, *Scopus* e *Cochrane*. Os descritores pesquisados foram “Photobiomodulation”, “Neuroinflammation” e “Low level light therapy”, com o auxílio do operador booleano “AND”. Em cada base de dados a estratégia de busca foi montada nos campos correspondentes da forma como segue: uma busca com os descritores (photobiomodulation AND neuroinflammation), e outra busca com os descritores (low level light therapy AND neuroinflammation).

O idioma da busca se limitou ao inglês, e o intervalo de tempo da pesquisa foi de 10 anos, restringindo a busca à artigos publicados de 2014 a 2024.

## 2.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos na revisão: (a) estudos experimentais que usaram a fotobiomodulação em animais com patologias neuroinflamatórias; (b) Estudos em língua inglesa; (c) Estudos que abordem a descrição do tratamento; (d) Estudos que apresentam grupo controle; (e) Artigos publicados de 2014 a 2024.

## 2.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos os artigos que: (a) tem delineamento de revisões, cartas ou em fase de protocolo; (b) usem mais uma forma de tratamento além da fotobiomodulação no protocolo.

## 2.4 PROCEDIMENTO DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A busca dos artigos com a fórmula foi realizada nos bancos de dados por dois revisores independentes (E. G. e M. A.), na segunda quinzena de dezembro de 2024. Na primeira etapa do estudo, foi realizada uma leitura preliminar, focada exclusivamente no título e no resumo dos artigos de forma simplificada. Nesse processo, os artigos foram selecionados com base nas palavras-chave relacionadas

aos domínios do estudo. Os artigos selecionados avançaram para a segunda etapa, que se inicia com a identificação dos trabalhos recuperados em cada base de dados utilizada, consistindo em uma leitura criteriosa dos resumos, além da exclusão dos artigos duplicados selecionados em duas ou mais bases. Por fim, os artigos escolhidos nessa fase foram submetidos à terceira etapa, caracterizada pela leitura integral do conteúdo e seleção dos artigos elegíveis para a revisão conforme os critérios de inclusão e exclusão.

Os avaliadores se reuniram posteriormente para buscar um consenso quanto à inclusão ou exclusão dos estudos na revisão. Em situações de desacordo entre os revisores, previa-se a consulta a um terceiro avaliador para mediar as divergências. Contudo, esse procedimento não foi necessário.

### 3 RESULTADOS

Foram encontrados 359 artigos nas buscas com os descritores mencionados, expressos na Tabela 2, destes, foram selecionados 91 artigos para a segunda fase do estudo, onde foram analisados os resumos e excluídas as duplicatas encontradas em duas ou mais bases.

**Tabela 2 - Retorno das buscas**

Descritores	PubMed	Web of Science	Scopus	Cochrane
<b>Photobiomodulation AND Neuroinflammation</b>	64	67	68	2
<b>Low level light therapy AND Neuroinflammation</b>	42	50	53	13

Fonte: Glinski, Andrade e Kerppers, 2025.

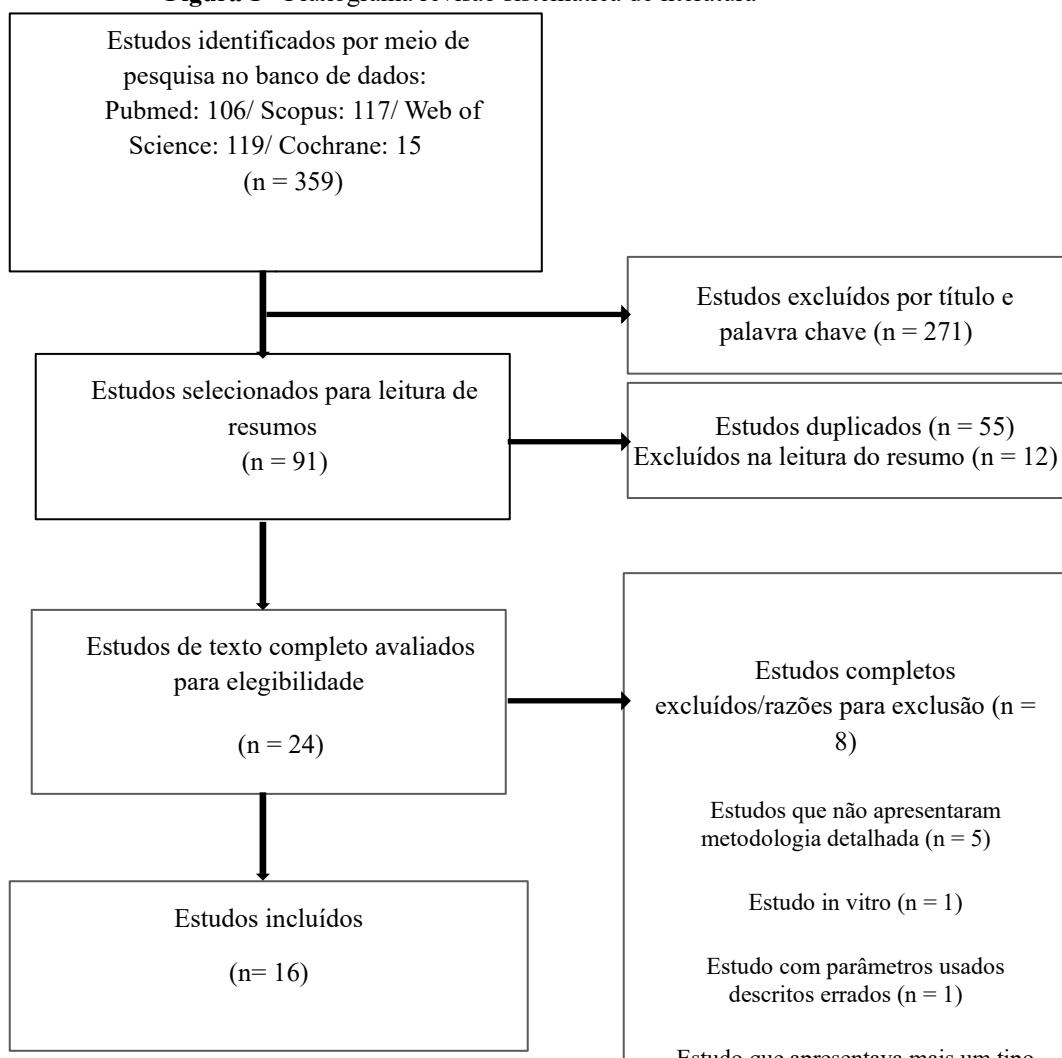
Após a leitura minuciosa dos 91 resumos dos artigos selecionados para a segunda etapa, foram excluídas 55 duplicatas e 12 artigos, por não contemplarem os critérios de inclusão.

Com os 24 artigos restantes, foi realizada a leitura na íntegra, onde 8 foram excluídos e 16 foram selecionados como elegíveis para a realização desta revisão. O fluxograma com a dinâmica da busca está ilustrado na Figura 1.

A Tabela 3 apresenta os artigos selecionados para a revisão, de acordo com nome, autor, ano de publicação, periódico, objetivos e principais resultados.

M E N F E C A  
T R A G P  
E L E G I B L D  
N C L U S A

**Figura 1** - Fluxograma revisão sistemática de literatura



Fonte: Glinski, Andrade e Kerppers, 2025.

**Tabela 3** - Artigos identificados nas bases de dados, de acordo com seus títulos, autores, ano de publicação, periódico, objetivo e principais resultados.

Título do Artigo	Autor, Ano e Periódico	Objetivo do Estudo	Principais Resultados
Low-level laser therapy for traumatic brain injury in mice increases brain derived neurotrophic factor (BDNF) and synaptogenesis	Xuan <i>et al.</i> 2015 <i>Journal of Biophotonics</i>	Investigar os efeitos da terapia com laser de baixa intensidade (LLLT) na promoção da sinaptogênese em modelos animais de traumatismo craniano (TCE).	A LLLT induziu um aumento significativo na expressão de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) no giro dentado e na zona subventricular, além de, promover um aumento na expressão de sinapsina-1 no córtex perilesional e, em menor extensão, na zona subventricular, melhorando a função neurológica de modelos animais de TCE.

<p>Red-Light (670 nm) Therapy Reduces Mechanical Sensitivity and Neuronal Cell Death, and Alters Glial Responses after Spinal Cord Injury in Rats</p>	<p>Hu, Moalem-Taylor e Potas. 2020 <i>Journal of Neurotrauma</i></p>	<p>Investigar o efeito da fotobiomodulação (PBM) com comprimento de onda de 670 nm, em ratos submetidos a lesão medular durante a fase subaguda de recuperação, por meio da avaliação do desenvolvimento de hipersensibilidade mecânica, mielinização e apoptose neuronal e presença de astrócitos e microglia/ macrófagos na medula espinhal.</p>	<p>A (PBM) no comprimento de onda de 670 nm reduz as pontuações de sensibilidade mecânica após lesão medular e lesão simulada. Em relação a mielinização e densidade de axônios, a PBM não alterou significativamente as perdas após a lesão medular, quando comparado ao grupo controle. A PBM causou morte neuronal reduzida, astrogliose reduzida e expressão de óxido nítrico sintase induzível (iNOS) reduzida em microglia/macrófagos na medula espinhal, independentemente da mielinização e expressão de interleucina 1-Beta de células gliais.</p>
<p>Photomodulatory effects in the hypothalamus of sleep-deprived young and aged rats</p>	<p>Lutfy <i>et al.</i> 2024 <i>Behavioural Brain Research</i></p>	<p>Investigar os possíveis efeitos neuroprotetores do tratamento transcraniano com luz no infravermelho próximo (NIR) em ratos Wistar machos jovens e idosos submetidos a privação de sono, através da avaliação do estresse oxidativo, marcadores inflamatórios e moleculares e atividades da citocromo c oxidase.</p>	<p>O tratamento com laser NIR reverteu o nível do marcador de estresse oxidativo malondialdeído (MDA), bem como aumento da atividade de glutatona (GSH) e Superóxido dismutase (SOD). Além disso, o laser NIR melhorou efetivamente os níveis de citocinas fator de necrose tumoral alfa (TNF-<math>\alpha</math>), proteína C-reativa (CRP) e interleucina-6 (IL-6). No entanto, o efeito do tratamento com laser NIR foi mais pronunciado em ratos idosos</p>
<p>Pre-conditioning with transcranial low-level light therapy reduces neuroinflammation and protects blood-brain barrier after focal cerebral ischemia in mice</p>	<p>Lee <i>et al.</i> 2016 <i>Restorative Neurology and Neuroscience</i></p>	<p>Investigar se a LLLT com fonte de luz visível poderia atenuar a neuroinflamação, proteger a integridade da barreira hematoencefálica e melhorar o resultado tecidual e funcional após isquemia cerebral focal em camundongos.</p>	<p>O tratamento com LLLT antes da lesão cerebral isquêmica diminuiu significativamente o volume do infarto e os déficits neurológicos e motores em relação ao grupo controle. Além disso, reduziu a ativação de astrócitos e microglia, além da expressão de mediadores inflamatórios como iNOS, COX-2, TLR-2, TNF-<math>\alpha</math>, IL-1, CCL2 e CXCL10. A LLLT também inibiu vias inflamatórias e a translocação do NF-<math>\kappa</math>B, além de diminuir neutrófilos ativados e proteger contra edema cerebral e ruptura da barreira hematoencefálica, preservando proteínas de junção estreita.</p>

Photobiomodulation in the infrared spectrum reverses the expansion of circulating natural killer cells and brain microglial activation in Sanfilippo mice	Lau <i>et al.</i> 2024 <i>Journal of Neurochemistry</i>	Avaliar a eficácia da PBM a 670 nm (2 ou 4 J/cm <sup>2</sup> /dia) ou 904 nm (4 J/cm <sup>2</sup> /dia) na influência de marcadores de doenças na retina, no cérebro e no sangue, tanto em situações pré como pós-sintomáticas.	Nenhum parâmetro de PBM foi capaz de reverter o acúmulo de sulfato de heparana (HS) e a ativação dos astrócitos. O PBM no espectro infravermelho (904 nm) foi capaz de reduzir marcadores de ativação microglial, quase normalizar sua morfologia e reverter a sinalização pró-inflamatória de leucócitos e elevar o número de células NK citotóxicas no sangue.
Photobiomodulation Therapy Attenuates Anxious-Depressive-Like Behavior in the TgF344 Rat Model	Yang <i>et al.</i> 2021 <i>Journal of Alzheimer's Disease</i>	Investigar os efeitos do tratamento com PBM no comportamento semelhante à ansiedade/depressão em um modelo de rato transgênico com doença de Alzheimer (DA) e descobrir potenciais mecanismos subjacentes.	O tratamento com PBM conferiu efeitos protetores na redução da apoptose neuronal, degeneração neuronal e dano neuronal, através da melhora da função mitocondrial. A fragmentação mitocondrial, presente em modelos clínicos de DA e experimentais, foi efetivamente attenuada pelo tratamento com PBM. Essas melhorias na função mitocondrial e a manutenção da estrutura mitocondrial aliviam o estresse oxidativo e a neuroinflamação.
Photobiomodulation Therapy at 660 nm Inhibits Hippocampal Neuroinflammation in a Lipopolysaccharide-Challenged Rat Model	Jung <i>et al.</i> 2024 <i>Biomedicines</i>	Verificar os efeitos da PBM com comprimento de onda de 660 nm na neuroinflamação induzida por lipopolissacarídeo (LPS) em cérebros de ratos, especialmente em relação ao tecido hipocampal.	A PBM transcraniana exerce efeitos neuroprotetores ao inibir a apoptose neuronal e alivia a resposta inflamatória ao regular a expressão de citocinas inflamatórias. Em particular, o aumento da expressão de SIRT1 foi associado a funções neurodegenerativas e neuroprotetoras aprimoradas.
Photobiomodulation regulates astrocyte activity and ameliorates scopolamine-induced cognitive behavioral decline	Park <i>et al.</i> 2024 <i>Frontiers in Cellular Neuroscience</i>	Avaliar o tratamento com PBM no modelo animal de disfunção de memória induzida por escopolamina, para melhorar a função cognitiva e a viabilidade neuronal.	O tratamento crônico com PBM após a administração de escopolamina melhorou significativamente a função cognitiva e a viabilidade celular, ao mesmo tempo em que controlou o nível de ativação de fatores de neuroinflamação e reduziu os astrócitos reativos.
Photobiomodulation therapy mitigates depressive-like behaviors by remodeling synaptic links and mitochondrial function	Chen <i>et al.</i> 2024 <i>Journal of Photochemistry &amp; Photobiology</i>	Investigar os efeitos do PBM em mudanças comportamentais, moleculares e neurofisiológicas induzidas pela depressão com base em modelos animais e celulares.	O PBM aumentou a sinalização do BDNF e preveniu a apoptose neuronal do hipocampo modulando a função mitocondrial, mostrando efeitos positivos na restauração de estruturas sinápticas e proteínas relacionadas, que foram observadas como reduzidas em camundongos deprimidos, inibindo assim o crescimento neuronal e reduzindo a densidade espinhosa em seus cérebros. Além disso, houve a redução de comportamentos semelhantes à depressão nos camundongos modelo.

Photobiomodulation inhibits the activation of neurotoxic microglia and astrocytes by inhibiting Lcn2/JAK2-STAT3 crosstalk after spinal cord injury in male rats	Wang <i>et al.</i> 2021 <i>Journal of Neuroinflammation</i>	Investigar se a PBM melhora a neuroinflamação modulando a ativação da microglia e astrócitos após lesão da medula espinhal.	A PBM levou a uma resposta inflamatória moderada, um nível reduzido de apoptose tecidual, um aumento no número de neurônios sobreviventes e recuperação melhorada da função motora após a lesão medular. Podendo inibir a ativação da microglia e astrócitos neurotóxicos ao inibir a interação cruzada Lcn2/JAK2-STAT3.
Transcranial photobiomodulation (808 nm) attenuates pentylenetetrazole-induced seizures by suppressing hippocampal neuroinflammation, astrogliosis, and microgliosis in peripubertal rats	Tsai <i>et al.</i> 2022 <i>Neurophotonics</i>	Avaliar os efeitos do PBM transcraniana na neuroinflamação, astrogliose e microgliose no hipocampo de ratos pré púberes com convulsões induzidas por pentilenetetrazol (PTZ) e status epiléptico (SE).	A PBM transcraniana (808 nm) suprimiu a neuroinflamação, astrogliose e microgliose no hipocampo de ratos pré púberes com SE induzido por PTZ de uma maneira dependente de a citocromo c oxidase (CCO). Além disso, suprimiu a neuroinflamação dos interneurônios GABAérgicos na região CA3 do hipocampo.
Non-invasive photobiomodulation treatment in an Alzheimer Disease-like transgenic rat model	Yang <i>et al.</i> 2022 <i>Theranostics</i>	Avaliar o efeito terapêutico do tratamento de PBM de longo prazo com laser de baixa intensidade de onda contínua na doença de Alzheimer (DA) e seu mecanismo subjacente.	O tratamento com PBM protege contra aspectos fisiopatológicos característicos da DA, incluindo atenuação da deposição de placa amiloide e hiperfosforilação anormal de Tau. Os achados mostram que o tratamento com PBM recruta microglia ao redor das placas amiloides e melhora a depuração de A $\beta$ microglial ao aumentar a expressão de IL-3 astrocítica e IL-3R $\alpha$ microglial; regula o fenótipo microglial e astrocítico de um neurotóxico para um fenótipo neurotrófico e inibe a neuroinflamação; preserva a mitocôndria dinâmica e alivia o estresse oxidativo; e preserva a hemoglobina neuronal.
Effect of Photobiomodulation in Rescuing Lipopolysaccharide-Induced Dopaminergic Cell Loss in the Male Sprague-Dawley Rat	O'Brien e Austin. 2019 <i>Biomolecules</i>	Determinar se a perda de células dopaminérgicas no SNC, após inflamação local e ativação microglial em virtude da microinjeção de e lipopolissacarídeo (LPS) no rato Sprague-Dawley macho, é atenuada por PBM transcraniano.	O PBM foi capaz de proteger totalmente as células dopaminérgicas SNC da degeneração induzida por LPS em 10 $\mu$ g, porém não teve efeito neuroprotetor significativo nos neurônios dopaminérgicos ou na densidade microglial após 20 $\mu$ g LP. Além disso, a PBM teve alguns efeitos positivos no desempenho motor que parecem independentes do grau de perda de células dopaminérgicas SNC, sugerindo possíveis efeitos extranigrais.

<p>Dorsal photobiomodulation therapy safely reduces inflammation and sensorimotor deficits in a mouse model of multiple sclerosis</p>	<p>Escarrat <i>et al.</i> 2024 <i>Journal of Neuroinflammation</i></p>	<p>Avaliar a segurança e eficácia de um dispositivo PBM nos déficits sensório-motores observados no modelo de camundongo com encefalomielite autoimune (EAE) como modelo de esclerose múltipla (EM) e obter insights sobre a dinâmica de seu efeito nas interações celulares neuroinflamatórias.</p>	<p>A PBM transcraniana exibiu um efeito antiinflamatório duplo, tanto na infiltração de células mieloides durante a fase de início quanto na reatividade glial durante a fase de recuperação; protegeu da perda axonal e contrabalançou a hiperexcitabilidade neuronal induzida pela EAE.</p>
<p>Effect of transcranial near-infrared photobiomodulation on cognitive outcomes in D-galactose/AlCl<sub>3</sub> induced brain aging in BALB/c mice</p>	<p>Hosseini <i>et al.</i> 2021 <i>Lasers in Medical Science</i></p>	<p>Investigar os efeitos do tratamento com laser transcraniano infravermelho próximo (NIR) na inflamação induzida por D-galactose (D-gal)/cloreto de alumínio (AlCl<sub>3</sub>), disfunção sináptica e comprometimento cognitivo em camundongos.</p>	<p>A PBM transcraniana com luz NIR em fluências de 16 e 8 J/cm<sup>2</sup> melhorou o aprendizado e a memória em camundongos idosos. Além disso, a aplicação de tPBM atenuou a expressão de TNF-<math>\alpha</math> e IL-6 e aumentou os níveis de GAP-43 e SYN no hipocampo após o envelhecimento induzido por D-gal/AlCl<sub>3</sub>.</p>
<p>Photobiomodulation therapy for repeated closed head injury in rats</p>	<p>Yang <i>et al.</i> 2020 <i>Journal of Biophotonics</i></p>	<p>Investigar os efeitos da PBM em um modelo de rato com lesão cerebral fechada repetida (rCHI).</p>	<p>A PBM pode aumentar significativamente a proteção e a recuperação de neurônios lesionados após rCHI, o que estava relacionado à redução de danos aos neuritos, inibição da hiperplasia das células gliais e prevenção de morte degenerativa neuronal.</p>

Fonte: Glinski, Andrade e Kerppers, 2025.

#### 4 DISCUSSÃO

A neuroinflamação ocorre quando o SNC sofre inflamação devido a processos patológicos como infecções, traumas, isquemia, autoimunidade ou toxinas. Porém este estímulo inflamatório, por motivos ainda não totalmente compreendidos, às vezes transforma a inflamação aguda em um processo tóxico infinitamente autossustentável que danifica o tecido em vez de repará-lo (DiSabato *et al.*, 2016; Herrera *et al.*, 2015; Rodríguez-Gómez *et al.*, 2020). Este mecanismo é um importante fator de distúrbios cognitivos e doenças neurodegenerativas, como a DA, a doença de Parkinson (DP), a doença de Huntington, a EM e a esclerose lateral amiotrófica (ELA) (Zhang *et al.*, 2023).

Os estudos incluídos nesta revisão, trouxeram na sua maioria, investigações sobre os efeitos da PBM (ou LLLT) em doenças neuroinflamatórias, como traumatismo crânioencefálico (TCE), lesão

medular espinhal (LM), isquemia cerebral, DA e EM, investigando a melhora no processo inflamatório mediado pela microglia.

A LLLT transcraniana, quando utilizada em camundongos com TCE, levou a um aumento significativamente grande na expressão de BDNF no giro dentado, quando em comparação ao grupo controle (Xuan et al., 2015). O BDNF é uma neurotrofina de fundamental importância no SNC, sendo crucial para o neurodesenvolvimento, a formação das redes neurais e a plasticidade neural (Martinho Jr et al., 2012). Em seu estudo, Yang et al. (2020), também investigou um tipo de TCE, a lesão cerebral fechada repetida, e ao tratar com PBM, apontaram o papel benéfico de neuroproteção com esta terapia, por meio da redução de danos dendríticos e axonais e protegendo neurônios danificados, além de inibir a astrogliose reativa e microgliose, atenuando significativamente a elevação da astrogliose reativa no córtex e na região CA1 do hipocampo.

Estes achados corroboram os encontrados no estudo de Tsai et al. (2022), onde a PBM transcraniana em ratos pré púberes com convulsões induzidas por pentilenotetrazol, reduziu tanto o número de neurônios Enolase Específica do Neurônio Imunorreativo (NSE-IR), (um biomarcador de neuroinflamação, expresso no citosol dos neurônios) quanto a imunorreatividade dos astrócitos Proteína Ácida Fibrilar Glial (GFAP-IR) na região CA3 do hipocampo, suprimindo a neuroinflamação.

Lee et al. (2016) ao estudar se a LLLT poderia atenuar a neuroinflamação, proteger a integridade da barreira hematoencefálica em isquemia cerebral focal em camundongos, também obteve como resultado a inibição das células de astrócitos e microglia no córtex isquêmico. Além disso, o estudo mostrou que a LLLT reduz a expressão e produção de óxido nítrico sintase induzível (iNOS), ciclooxygenase-2 (COX-2) , TLR-2, citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas, esses resultados ilustram que LLLT é um potente supressor de neuroinflamação induzida por isquemia.

Dos estudos incluídos, dois investigaram o efeito da PBM em ratos submetidos a LM. A pesquisa de Hu, Moalem-Taylor e Potas (2020) trouxe como resultado o número de morte celular neuronal reduzida, expressão iNOS reduzida na Molécula Adaptadora de Ligação a Cálcio Ionizado 1 (IBA1) microglia e macrófagos e ativação reduzida de astrócitos. Wang et al. (2021) encontrou estes mesmos resultados, além de mostrar que a PBM inibiu a ativação da via JAK2- STAT3, o que foi consistente com a supressão de Lipocalina associada à gelatinase neutrofílica (LCN2), um membro da família de proteínas secretadas lipocalinas que é regulada positivamente em doenças do SNC ou contextos de lesão e agrava a neuroinflamação.

Foram incluídos também, dois estudos de Yang et al. (2021/2022) que observaram o tratamento com PBM na DA. No estudo realizado em 2021, a PBM foi utilizada como tratamento em sintomas de ansiedade e depressão em ratos com DA, e após o tratamento foi observada uma supressão da

neuroinflamação e do estresse oxidativo, com um aumento da atividade antioxidante. Na pesquisa de 2022, foi analisado o uso da PBM por um longo prazo nesta doença, obtendo resultados que vão de encontro aos já vistos no estudo anterior, além do recrutamento de microglia ao redor das placas amiloïdes e melhora a depuração de A<sub>β</sub> microglial ao aumentar a expressão de interleucina-3 astrocítica (IL-3R $\alpha$ ) microglial, e da diminuição de citocinas pró-inflamatórias e aumento das citocinas anti-inflamatórias após o tratamento com PBM.

O estudo de Lutfy et al. (2024) também encontrou uma redução no estresse oxidativo ao investigar o uso da PBM em ratos submetidos à privação do sono, juntamente com a diminuição de marcadores inflamatórios como o TNF $\alpha$  e Proteína c-reativa (PCR). Além disso, o tratamento melhorou significativamente o nível de citocromo c oxidase (CCO) no hipotálamo de ratos, que serve como um marcador valioso para a atividade metabólica aeróbica neuronal endógena.

Jung et al. (2024) e O'Brien e Austin (2019) investigaram a eficácia da PBM em neuroinflamação induzida por lipopolissacarídeo (LPS), que expresso na microglia do SNC ativa a produção de citocinas inflamatórias. O estudo de Jung et al, investigou a eficácia anti-inflamatória da PBM no hipocampo dos ratos após a indução com LPS, sugerindo que a PBM manteve efetivamente a integridade estrutural das células piramidais, reduzindo a infiltração de linfócitos, a condensação nuclear e a vacuolização citoplasmática induzidas por LPS. Resultados esses que supõem que a fototerapia protege as estruturas neurais contra a neuroinflamação. Em contrapartida, o estudo de O'Brien e Austin, usou o LPS como modelo experimental da doença de Parkinson, analisando a perda dopaminérgica, onde a PBM foi capaz de proteger totalmente as células dopaminérgicas SNC da degeneração induzida por LPS em 10  $\mu$ g, porém, neste estudo a PBM não exerceu seu efeito neuroprotetor modulando o número de microglia reativa.

Park et al. 2024, induziu a disfunção de memória em ratos por meio da escopolamina, e após tratar com PBM avaliou a função cognitiva e a viabilidade neuronal. Como principal achado, obteve uma diminuição da atividade da proteína quinase ativada por mitógeno p38 (MAPK p38) nos ratos com disfunção de memória induzida por escopolamina tratados com PBM, quando comparado com o grupo não tratado. A fosforilação de MAPK p38 leva à indução da produção de citocinas em células gliais e induz o acúmulo de GFAP em astrócito, estando presente em níveis aumentados em neurônios de pacientes com DA.

Já Escarrat et al. (2024) usou camundongos com encefalomielite autoimune (EAE) como modelo de EM, e avaliou a segurança e eficácia do tratamento com PBM, onde foi possível observar que a perda de axônios foi reduzida em quase 50% nos camundongos tratados com PBM transcraniano,

além disso, as densidades axonais também foram consistentemente aumentadas em toda a medula espinhal durante a fase de recuperação, quando comparado ao grupo controle.

Ao avaliar a eficácia da PBM na influência de marcadores de doenças na retina, no cérebro e no sangue, tanto em situações pré como pós-sintomáticas em camundongos com síndrome de Sanfilippo, Lau et al. (2024) não encontrou em nenhum dos parâmetros utilizados a reversão do acúmulo de sulfato de heparana (HS) e a ativação dos astrócito. Mas, em contrapartida, o tratamento com PBM levou a efeitos anti-inflamatórios, como diminuições nas cascatas de sinalização pSTAT1 e -p38-MAPK nos camundongos jovens, além disso, quando modulado no espectro infravermelho, foi capaz de amortecer a ativação microglial no cérebro e reverter um aumento nas células NK circulantes no sangue de camundongos mais velhos.

No estudo de Chen et al. (2024) foi observado a influência da PMB em mudanças mudanças comportamentais, moleculares e neurofisiológicas induzidas pela depressão, sendo possível observar um aumento na sinalização do BDNF e prevenção da apoptose neuronal do hipocampo modulando a função mitocondrial, além de diminuir o estresse oxidativo por meio da diminuição das células HT22, que em determinadas condições, pode levar a excitotoxicidade.

Hosseini et al. (2021), investigou em seu estudo o efeito da PBM no espectro NIR na inflamação induzida por D-galactose (D-gal)/cloreto de alumínio (AlCl3). Seu resultados mostram uma atenuação na expressão de TNF- $\alpha$  e interleucina - 6 (IL-6) e aumentou os níveis de proteína associada ao crescimento 43 (GAP-43) que contribui para o surgimento de axônios e plasticidade do terminal nervoso, e sua regulação positiva pode representar aumento da sinaptogênese, e aumento da sinaptofisina (SYN) no hipocampo, que desempenha um papel crítico no tráfego vesicular, encaixe, integridade sináptica e função, e demonstrou melhorar a memória de trabalho.

Em conjunto, os resultados apresentados nesta revisão revelam que a PBM surge como uma modalidade terapêutica promissora no tratamento da neuroinflamação em diversos modelos experimentais de doenças neurológicas. A PBM se mostrou capaz de modular múltiplos mecanismos fisiopatológicos, incluindo o aumento da expressão de BDNF e sinapsina-1, atenuação do estresse oxidativo, redução da morte neuronal, da ativação glial e da produção de mediadores inflamatórios, como iNOS, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6, demonstrando seu potencial neuroprotetor abrangente.

#### 4.1 PBM COMO PERSPECTIVA NO TRATAMENTO DA CINOMOSE CANINA

Nos últimos anos a PBM vem ganhando visibilidade dentre os veterinários de animais de companhia em uma ampla variedade de condições, tendo como benefício a diminuição da dor e inflamação, bem como tempos de cura mais rápidos. Em uma revisão sistemática sobre a utilização de

PBM na medicina veterinária, grande parte dos estudos experimentais, incluem seu uso em dor, feridas, condições musculoesqueléticas, patologias neurológicas (Pryor E Darryl, 2015).

No tratamento de distúrbios neurológicos a PBM é usada como uma estratégia multimodal para controlar a possível dor e disfunção de mobilidade, bem como promover o reparo e a regeneração do tecido nervoso, estando entre as patologias tratadas a lesão da medula espinhal, doença do disco intervertebral toracolombar e danos nos nervos periféricos, com benefícios incluindo a diminuição da formação de cicatrizes no local da lesão, o aumento do crescimento axonal e da mielinização, a redução da degeneração dos neurônios motores correspondentes na medula espinhal e a proliferação de células de Schwann (Hochman, 2018).

A cinomose é uma enfermidade infectocontagiosa sistêmica, evoluindo com afecção do sistema nervoso frequentemente letal em cães e outros carnívoros não domésticos e alguns mamíferos marinhos, acarretando sinais neurológicos leves a severos (Rego *et al.*, 2021). Acomete animais de ambos sexos, raça e idade, além de apresentar sinais clínicos diversos, dificultando o diagnóstico favorecendo para a alta taxa de mortalidade (Afonso *et al.*, 2024). No cérebro o vírus causa encefalite e a principal característica é a desmielinização causada pela ação do vírus no SNC (Fighera *et al.*, 2008).

A desmielinização gerada no SNC se assemelha em muitos aspectos àquela encontrada em diversas doenças humanas, como a EM. Na sua fase crônica, além da desmielinização severa e da reação astrocitária intensa, observam-se dispersão de células inflamatórias pelo parênquima nervoso e presença de manguitos perivasculares, constituídos por plasmócitos, monócitos e linfócitos, e também diminuição na expressão de proteínas virais pelas células infectadas. Além disso, os astrócitos são o principal tipo celular infectado pelo vírus da cinomose e parecem desempenhar importantes funções na desmielinização, visto que reagem vigorosamente a uma ampla variedade de insultos ao SNC, ativando genes para a produção e para a liberação de uma diversidade de elementos, como citocinas e fatores tróficos (Orsini e Bondan, 2008; Vandevelde e Zurbriggen, 2005;).

No Brasil, milhares de cães ainda morrem todos os anos devido à cinomose, sendo considerado um país endêmico para a doença, isso se deve principalmente aos baixos índices de vacinação e as falhas vacinais, à falta de informação e de conhecimento do responsável em relação a gravidade da doença e aos métodos preventivos. A reabilitação das funções neurológicas decorrentes das lesões da substância branca no SNC e da desmielinização no sistema nervoso periférico também é um grande desafio para o tratamento de animais sobreviventes da infecção pelo vírus da cinomose (Ferreira *et al.*, 2023; Rego *et al.*, 2021).

Porém, apesar da grande relevância e frequência na clínica de pequenos animais, ainda existem poucos estudos que abordem tratamentos para a neuroinflamação causada por essa doença, e não existe nenhum estudo que investigue a PBM como forma de tratamento nesses cães.

Os resultados encontrados nesse estudo sugerem uma forte influência do PBM em processos neurodegenerativos e neuroinflamatórios, apesar da diversidade de modelos e parâmetros de PBM utilizados nos estudos analisados, a convergência dos resultados aponta para um efeito neuroprotetor consistente da PBM, com potencial para impactar positivamente a função neurológica.

Dentre os principais achados, estão a reatividade glial que favorece a recuperação, além da supressão da neuroinflamação, astrogliose e microgliose que por sua vez, quando não suprimidos, podem levar a danos consideráveis às células oligodendrogliais, e consequentemente ao dano de mielina na cinomose canina.

No entanto, é fundamental reconhecer as limitações desta revisão, incluindo a heterogeneidade dos estudos incluídos e a necessidade de mais pesquisas para elucidar os mecanismos moleculares precisos da PBM e otimizar os protocolos de tratamento. Estudos clínicos bem desenhados são essenciais para confirmar a eficácia da PBM em cães e determinar sua aplicabilidade na cinomose canina.

## 5 CONCLUSÃO

Este estudo buscou encontrar na literatura evidências do uso da fotobiomodulação transcraniana em modelos experimentais de doenças neuroinflamatórias, além de trazer uma perspectiva sobre o uso futuro da PBM na cinomose canina. Os estudos encontrados sugerem uma nova esperança no tratamento de doenças neurológicas, oferecendo uma abordagem terapêutica não invasiva e promissora para modular a neuroinflamação e promover a recuperação neuronal.

Seus efeitos benéficos foram observados em diferentes modelos de lesão, incluindo TCE, lesão medular, isquemia cerebral e modelos de doenças neurodegenerativas, como Alzheimer e Parkinson. Mostrando um efeito neuroprotetor consistente, com potencial para impactar positivamente a função neurológica e comportamental em diferentes condições, de forma segura e sem efeitos adversos, tornando-a uma candidata promissora para futuras terapias neuroprotetoras.

## REFERÊNCIAS

AFONSO Marcos. V.; SILVA Paulo.; SOUZA Rejane. V.; RIBEIRO Gabriela. B. R.. Cinomose Canina – Métodos De Diagnóstico Laboratoriais . Revista Vitae - Educação, Saúde & Meio Ambiente , v. 1, n. 14, p. 863–877, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.17648/vitae.v1i14.159>

BLIVET, Guillaume, MEUNIER, Johann ; ROMAN, Francois J.. Neuroprotective effect of a new photobiomodulation technique against A $\beta$ 25–35 peptide–induced toxicity in mice: Novel hypothesis for therapeutic approach of Alzheimer's disease suggested. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, v. 4, n. 1, p. 54–63, 2018. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1016/j.trci.2017.12.003>

CHEN, Hongli, et al.. Photobiomodulation therapy mitigates depressive-like behaviors by remodeling synaptic links and mitochondrial function. *Journal of photochemistry and photobiology. B, Biology*, v. 258, p. 112998, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2024.112998>

DISABATO, Damon J., QUAN, Ning ; GODBOUT, Jonathan P.. Neuroinflammation: the devil is in the details. *Journal of Neurochemistry*, v. 139, n. S2, p. 136–153, 2016. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1111/jnc.13607>

ESCARRAT, Vincent; REATO, Davide; BLIVET, Guillaume. Dorsoventral photobiomodulation therapy safely reduces inflammation and sensorimotor deficits in a mouse model of multiple sclerosis. *Journal of Neuroinflammation*, v. 21, n. 1, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12974-024-03294-2>

FERREIRA, Anna Carolina Nogueira, MENDES JUNIOR, Aguinaldo Francisco ; MOTHÉ, Gabriele Barros. A ação do vírus da cinomose sobre o sistema nervoso de cães: Revisão de literatura. *Research, Society and Development*, v. 12, n. 13, p. e120121344295, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.33448/rsd-v12i13.44295>

FIGHERA, Rafael A., SOUZA, Tatiana M. ; SILVA, Marcia C.. Causas de morte e razões para eutanásia de cães da Mesorregião do Centro Ocidental Rio-Grandense (1965-2004). *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 28, n. 4, p. 223–230, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2008000400005>

GOMES, Isabelle Sena; CAMINHA, Iraquitan De Oliveira. Guia Para Estudos De Revisão Sistemática: Uma Opção Metodológica Para As Ciências Do Movimento Humano. *Movimento*, v. 20, n. 1, p. 395, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.22456/1982-8918.41542>

HANISCH, Uwe-Karsten ; KETTENMANN, Helmut. Microglia: active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologic brain. *Nature Neuroscience*, v. 10, n. 11, p. 1387–1394, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nn1997>

HAMMOND, Timothy R., MARSH, Samuel E. ; STEVENS, Beth. Immune Signaling in Neurodegeneration. *Immunity*, v. 50, n. 4, p. 955–974, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.016>

HAWKINS, Brian T. ; DAVIS, Thomas P.. The Blood-Brain Barrier/Neurovascular Unit in Health and Disease. *Pharmacological Reviews*, v. 57, n. 2, p. 173–185, 2005. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1124/pr.57.2.4>

HERRERA, Antonio J.; ESPINOSA-OLIVA, Ana M.; OLIVA-MARTIN, Maria J.; CARRILLO-JIMENEZ, Alejandro; VENERO, Jose L.; DE PABLOS, Rocio M.. Collateral Damage: Contribution of Peripheral Inflammation to Neurodegenerative Diseases. *Current topics in medicinal chemistry*, v. 15, n. 21, p. 2193–2210, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/1568026615666150610142027>

HOCHMAN, Lindsay. Photobiomodulation Therapy in Veterinary Medicine: A Review. *Topics in Companion Animal Medicine*, v. 33, n. 3, p. 83-88, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2018.06.004>.

HOSSEINI, Leila, FARAZI, Narmin ; ERFANI, Marjan. Effect of transcranial near-infrared photobiomodulation on cognitive outcomes in D-galactose/AlCl<sub>3</sub> induced brain aging in BALB/c mice. *Lasers in Medical Science*, v. 37, n. 3, p. 1787–1798, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10103-021-03433-8>

HU, Di, MOALEM-TAYLOR, Gila ; POTAS, Jason R.. Red-Light (670 nm) Therapy Reduces Mechanical Sensitivity and Neuronal Cell Death, and Alters Glial Responses after Spinal Cord Injury in Rats. *Journal of Neurotrauma*, v. 37, n. 21, p. 2244–2260, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/neu.2020.7066>

JUNG, Tae-Mi, LEE, Jong-Ha ; HEO, Jin-Chul. Photobiomodulation Therapy at 660 nm Inhibits Hippocampal Neuroinflammation in a Lipopolysaccharide-Challenged Rat Model. *Biomedicines*, v. 12, n. 11, p. 2514, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biomedicines12112514>

LAU, A. A., JIN, K. ; BEARD, H.. Photobiomodulation in the infrared spectrum reverses the expansion of circulating natural killer cells and brain microglial activation in Sanfilippo mice. *Journal of Neurochemistry*, v. 168, n. 9, p. 2791–2813, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jnc.16145>

LEE, Hae I., et al.. Pre-conditioning with transcranial low-level light therapy reduces neuroinflammation and protects blood-brain barrier after focal cerebral ischemia in mice. *Restorative neurology and neuroscience*, v. 34, n. 2, p. 201–214, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.3233/RNN-150559>

LINKER, Ralf A., MÄURER, Mathias; GAUPP, Stefanie. CNTF is a major protective factor in demyelinating CNS disease: A neurotrophic cytokine as modulator in neuroinflammation. *Nature Medicine*, v. 8, n. 6, p. 620–624, 2002. <https://doi.org/10.1038/nm0602-620>

LUTFY, Radwa. H.; SALAM, Sherine. A.; MOHAMMED, Haitham S.. S.; SHAKWEER, M. M.; ESSAWY, A. E.. Photomodulatory effects in the hypothalamus of sleep-deprived young and aged rats. *Behavioural brain research*, v. 458, p. 114731, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2023.114731>

MARTINHO JR, Eduardo, et al. BDNF Gene Polymorphism, Cognition and Symptom Severity in a Brazilian Population-Based Sample of First-Episode Psychosis Subjects. *Brazilian Journal of Psychiatry*, v. 34, p. 219–232, 2012. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1016/j.rbp.2012.06.004>

O'BRIEN, Jayden A.; AUSTIN, Paul J.. Effect of Photobiomodulation in Rescuing Lipopolysaccharide-Induced Dopaminergic Cell Loss in the Male Sprague-Dawley Rat. *Biomolecules*, v. 9, n. 8, p. 381, 2019. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.3390/biom9080381>

ORSINI, Heloisa ; BONDAN, Eduardo F.. Participação astrocitária na desmielinização do sistema nervoso central (SNC) de cães com cinomose – revisão da literatura. *Revista do Instituto de Ciências da Saúde*, v. 26, n. 4, p. 438-442, 2008.

PARK, Ji On, HONG, Namgue ; LEE, Min Young. Photobiomodulation regulates astrocyte activity and ameliorates scopolamine-induced cognitive behavioral decline. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, v. 18, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fncel.2024.1448005>

PRYOR, Brian, and DARRYL L Millis. Therapeutic laser in veterinary medicine. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, v. 45, n. 1, p. 45-56, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2014.09.003>

REGO, Michelle Suassuna Azevedo, DA SILVA, Vanessa Carla Lima ; MARINHO, Melânia Loureiro. A utilização da acupuntura na reabilitação em cão acometido por cinomose canina – Relato de caso / The use of acupuncture on rehabilitation in dog with canine distemper – Case report. *Brazilian Journal of Animal and Environmental Research*, v. 4, n. 3, p. 3777–3782, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.34188/bjaerv4n3-083>

RODRÍGUEZ-GÓMEZ, José A., KAVANAGH, Edel ; ENGSKOG-VLACHOS, Pinelopi. Microglia: Agents of the CNS Pro-Inflammatory Response. *Cells*, v. 9, n. 7, p. 1717, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cells9071717>

ROEVER Leonardo, et al. Compreendendo o GRADE: PICO e qualidade dos estudos. *Revista Sociedade Brasileira de Clínica Médica*. v. 19, n. 1, p. 24 -61, 2021.

SALEHPOUR, Farzad, MAHMOUDI, Javad ; KAMARI, Farzin. Brain Photobiomodulation Therapy: a Narrative Review. *Molecular Neurobiology*, v. 55, n. 8, p. 6601–6636, 2018. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1007/s12035-017-0852-4>

SOKOLOVA, Anna; HILL, Michelle. D; RAHIMI, Farid ., WARDEN, Lolita. A.; HALLIDAY, Glenda. M.; SHEPHERD, Claire. E.. Monocyte chemoattractant protein-1 plays a dominant role in the chronic inflammation observed in Alzheimer's disease. *Brain pathology*, v. 19, n. 3, p. 392–398, 2009. Disponivel em: <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2008.00188.x>

TSAI, Chung-Min, CHANG, Shwu-Fen ; LI, Chih-Chuan. Transcranial photobiomodulation (808 nm) attenuates pentylenetetrazole-induced seizures by suppressing hippocampal neuroinflammation, astrogliosis, and microgliosis in peripubertal rats. *Neurophotonics*, v. 9, n. 01, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1117/1.NPh.9.1.015006>

VANDEVELDE, Marc ; ZURBRIGGEN, Andreas. Demyelination in canine distemper virus infection: a review. *Acta Neuropathologica*, v. 109, n. 1, p. 56–68, 2005. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1007/s00401-004-0958-4>

WANG, Xuankang, LI, Xin; ZUO, Xiaoshuang. Photobiomodulation inhibits the activation of neurotoxic microglia and astrocytes by inhibiting Lcn2/JAK2-STAT3 crosstalk after spinal cord injury in male rats. *Journal of Neuroinflammation*, v. 18, n. 1, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02312-x>

XU, Yue, LIN, Feng; LIAO, Guolei. Ripks and Neuroinflammation. *Molecular Neurobiology*, v. 61, n. 9, p. 6771–6787, 2024. <https://doi.org/10.1007/s12035-024-03981-4>

XUAN, Weijun, AGRAWAL, Tanupriya ; HUANG, Liyi. Low-level laser therapy for traumatic brain injury in mice increases brain derived neurotrophic factor (BDNF) and synaptogenesis. *Journal of Biophotonics*, v. 8, n. 6, p. 502–511, 2015. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1002/jbio.201400069>

YANG, Baocheng et al. “Photobiomodulation therapy for repeated closed head injury in rats.” *Journal of biophotonics*, v. 13, n. 2, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jbio.201960117>

YANG, Luodan, et al. Photobiomodulation Therapy Attenuates Anxious-Depressive-Like Behavior in the TgF344 Rat Model. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, v. 83, n. 4, p. 1415–1429, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3233/JAD-201616>

YANG, Luodan, WU, Chongyun ; PARKER, Emily. Non-invasive photobiomodulation treatment in an Alzheimer Disease-like transgenic rat model. *Theranostics*, v. 12, n. 5, p. 2205–2231, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.7150/thno.70756>

ZEIN, Randa; SELTING, Wayne; HAMBLIN, Michael R.. Review of light parameters and photobiomodulation efficacy: dive into complexity. *Journal of Biomedical Optics*, v. 23, n. 12, p. 1, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1117/1.JBO.23.12.120901>

ZHANG, Weifeng; XIAO, Dan; MAO, Qinwen; XIA, Haibin. Role of neuroinflammation in neurodegeneration development. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, v. 8, n. 1, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01486-5>