

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

EFEITOS BENÉFICOS E ADVERSOS DA EXPOSIÇÃO À LUZ AZUL

Larissa Cristina Batista Marchioretto

Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia-Bioquímica
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Universidade de São Paulo

Orientador:

Profa. Titular Silvia Berlanga de Moraes Barros

São Paulo

2022

DEDICATÓRIA

Este trabalho é dedicado à minha família, namorado e amigos que sempre me apoiaram e estiveram comigo para tornar esta e todas as minhas conquistas possíveis.

Sumário

LISTA DE ABREVIATURA.....	4
RESUMO.....	5
1. INTRODUÇÃO	7
1.1. Radiação solar – ultravioleta (UV), visível e infravermelha	7
1.2. Luz artificial.....	8
1.3. Aplicações da Fototerapia.....	10
1.4. Perspectivas de impacto fisiopatológico pela exposição à radiação.....	11
2. OBJETIVOS	13
3. MATERIAL E MÉTODO	13
4. RESULTADOS.....	14
5. DISCUSSÃO	15
5.1. Efeitos da radiação proveniente de luz artificial na pele.....	15
5.2. Efeitos da exposição à luz azul na retina.....	16
5.3. Efeitos da luz azul no ritmo circadiano.....	18
5.4. Aplicações terapêuticas da fototerapia com luz azul.....	20
6. CONCLUSÃO	23
7. REFERÊNCIAS.....	25

LISTA DE ABREVIATURAS

UV – Radiação ultravioleta

UVA – Raios Ultravioleta A

UVB– Raios Ultravioleta B

UVC – Raios Ultravioleta C

IV– Radiação infravermelho

EROs – Espécies Reativas de Oxigênio

MMPs – Metaloproteinases de matriz

LED – *Light Emitting Diode*

EPR – Epitélio Pigmentar da Retina

CFLs – *Compact Fluorescent Lamps*

HEV – *High Energy Visible light*

ICNIRP– Comissão Internacional de Proteção contra Radiações Não Ionizantes

MEL – Melatonina

TNF-alfa – Fator de Necrose Tumoral alfa

CGR – Células Ganglionares da Retina

CGRfi – Células Ganglionares Retidianas fotossensíveis intrínsecas

NSQ – Núcleo Supraquiasmático

RESUMO

MARCHIORETTO, L.B. “Efeitos Benéficos e Adversos da exposição à luz azul”. 2022.no.f.Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, ano.2022.

Palavras-chave: radiação solar, luz artificial, luz azul, fototerapia, efeitos biológicos da radiação visível na pele, efeitos da luz azul na retina, luz azul e ritmo circadiano

INTRODUÇÃO: A radiação solar é um fator ambiental que está presente no cotidiano e que influencia consideravelmente a atividade fisiológica do organismo humano. A luz solar contém em seu espectro luz vermelha, violeta, laranja, azul e muitos tons de cada uma dessas cores, dependendo da energia e comprimento de onda dos raios, além das radiações ultravioleta e infravermelho. Observa-se a crescente presença e importância da luz artificial no cotidiano da população e suas consequências têm sido reportadas. O impacto da exposição à luz azul tem sido estudado no âmbito terapêutico, como a fototerapia para o tratamento de acne, como também, a associação da alteração no ritmo circadiano e lesões na retina devido a contínua exposição à luz azul.

OBJETIVO: O presente trabalho tem por objetivo apresentar e discutir, por meio de revisão da literatura, os efeitos benéficos e adversos da exposição à luz azul, compreender quais são os impactos negativos, e suas indicações terapêuticas.

MATERIAL E MÉTODO: Foi realizado uma revisão narrativa da literatura, que avaliou o impacto da exposição à luz azul no cotidiano, considerando os efeitos benéficos e adversos ao ser humano. Foram realizadas pesquisas dentro do horizonte de 2012 até 2022 pelo menos, nas bases de dados Pubmed, Web of Science e Scielo. Foram realizadas as seguintes pesquisas com as palavras-chave: radiação solar, luz artificial, luz azul, fototerapia, efeitos da luz azul na retina, luz azul e ritmo circadiano. Como também, seus cruzamentos em português e inglês: luz azul e pele, luz azul e retina, luz azul retina e ritmo circadiano, fototerapia e acne; *blue light and skin, blue light and retina, blue light and retina and circadian system, phototherapy and acne*.

RESULTADOS: Neste trabalho, foram incluídos 40 artigos para revisão tendo sido identificados 793 trabalhos por meio de pesquisa em banco de dados utilizando palavras chaves e seus cruzamentos. Destes, foram elegíveis 125 trabalhos, os quais foram selecionados 40 que estão estavam diretamente relacionados ao tema deste trabalho de conclusão de curso.

DISCUSSÃO: A radiação visível possui um amplo espectro de comprimentos de ondas que possuem a capacidade de penetrar na derme. Dentro do espectro visível, foram analisados os efeitos da luz azul, que possui alta energia e por isso, conhecida por luz HEV (high energy visible light) e possui pico nos comprimentos de ondas de 400 a 490 nm. Observou-se que a exposição à luz azul pode afetar prejudicialmente o organismo humano induzindo, por exemplo, processos oxidativos que geram espécies reativas de oxigênio (ROs), os quais, estão relacionados ao fotoenvelhecimento da pele, danos em fotorreceptores da retina e alterações no ritmo circadiano. A literatura cita igualmente artigos que abordam o uso

terapêutico da luz azul para tratamento de doenças dermatológicas como acne e psoríase. A fototerapia se mostrou benéfica aos pacientes pois, a exposição controlada à luz azul demonstrou uma melhora da condição clínica, dado que, a luz azul estimula cromóforos na pele, podendo desde modo inibir processos inflamatórios relacionados a acne, como também, foram encontradas evidências de que a exposição à luz azul inibe processos proliferativos de queratinócitos, controlando a condição clínica da psoríase. **CONCLUSÃO:** De acordo com o comprimento de onda da radiação, impactos e consequências diferentes para o organismo humano são esperados. A luz azul pode gerar efeitos prejudiciais ao organismo, como também, pode ser utilizada terapêuticamente de forma controlada. Por estar cada vez mais presente na vida da população, há crescente interesse em aprofundar o entendimento de seus efeitos biológicos. Ademais, existem oportunidades para aprofundamento de estudos que avaliem o impacto de exposição à luz azul no caráter terapêutico como também adverso ao ser humano.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Radiação solar – radiações ultravioleta (UV), visível e infravermelha

O sol produz energia em grande quantidade e é essencial para manutenção da vida terrestre, extremamente necessária para a vida humana (MAGLIO et al, 2016).

A luz solar é dividida em diferentes espectros, pelos comprimentos de onda (λ) e na sua diferenciação dos possíveis efeitos no organismo humano. Seu espectro é amplo e contempla comprimentos de onda de 290 nm a mais de 1.000.000 nm, segmentado da seguinte forma: 6,8% de radiação ultravioleta (UV), 38,9% de radiação visível e 54,3% de radiação infravermelha (BAROLET et al, 2016).

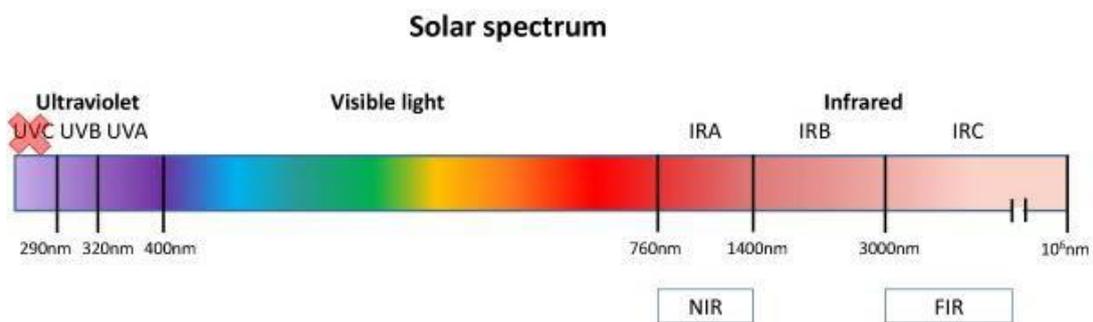


Figura 1: Espectro solar e seus diferentes comprimentos de onda (adaptado de BAROLET et al, 2016).

A radiação UV (290 – 400 nm) representa a parcela de menor comprimento de onda da luz solar. Consiste em três regiões de comprimento de onda: UVC (200 nm a 290 nm), que é absorvida pela camada de ozônio da atmosfera, UVB (290 nm a 320 nm) e UVA (320 nm a 400 nm). Estas duas últimas que não são absorvidas pela camada de ozônio e possuem efeito direto nos seres humanos (LIEBEL et al,). O espectro da radiação infravermelha constitui a banda de maior comprimento de onda de 760 nm até 1 mm. É responsável, por até 40% da radiação solar e é constituído por IR-A (760–1400 nm), IR-B (1400–3000 nm) e IR-C (3000 nm–1 mm) (BAROLET et al, 2016).

O impacto da luz solar nos organismos vivos depende da capacidade celular de absorção dessa energia. Uma vez absorvidas, essas radiações, particularmente a UV, pode estimular diferentes vias celulares, como por exemplo, ser diretamente absorvida pelo DNA, pelas bases pirimidinas, como também pode promover a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), que por sua vez podem causar danos ao DNA. (MAGLIO et al, 2016).

A luz visível é a radiação eletromagnética dentro do espectro, que é o intervalo de todas as frequências de ondas eletromagnéticas existentes, capaz de ser reconhecida pelo olho humano (GÓMEZ et al, 2018).

A luz visível é o componente da radiação solar que chega na superfície terrestre capaz de ser captada pelo olho humano, sendo a porção do espectro visível. Particularmente, os efeitos biológicos cutâneos podem ser gerados pela radiação natural e artificial, implicando em uma produção significativa de EROs, estes que interferem na liberação de citocinas pró-inflamatórias e a expressão de metaloproteinases da matriz (MMPs), a última sendo um importante grupo de enzimas proteolíticas que degradam a matriz extracelular que podem ser negativas para o organismo (LIEBEL et al, 2012).

1.2 Luz artificial

A luz artificial é uma fonte de energia produzida de forma não natural, é amplamente usada nas atividades cotidianas e muitas vezes essencial para a maioria das atividades humanas. A luz artificial não possui uma variedade de cores ou comprimentos de onda como a luz solar. Existem 3 principais tipos de luz artificial descritas a seguir (TOSINI et al, 2016).

Uma lâmpada tem um funcionamento simples, consiste na liberação de energia de um átomo na forma de fótons. Esse processo ocorre quando um elétron recebe energia, é excitado e se desloca para um orbital de maior energia. Quando esse elétron retorna ao seu orbital original, a energia é liberada na forma de fótons, manifestando-se como emissão de luz (ROMANHOLE et al, 2015).

A luz incandescente com filamento de carbono, a mais antiga delas, patenteada por Thomas Edison em 1879, que tem como princípio básico de aquecimento e geração de energia luminosa e térmica foi pioneira no Brasil.

A luz fluorescente, comercializada a partir de 1938, tem como princípio físico a ionização de átomos de gás argônio e vapor de mercúrio. Para a época já foi um grande avanço no que diz respeito a meia vida útil (TOSINI et al, 2016).

Durante a evolução da indústria da iluminação, a luz artificial tornou-se parte do cotidiano da população. Para menor gasto de energia, as lâmpadas incandescentes foram substituídas pelas *compact fluorescent lamps* (CFLs) e pelos LEDs. Além disto, houve um aumento da presença de smartphones, tablets, notebooks e demais aparelhos eletrônicos no dia a dia da população, que também são fontes de radiação e possuem impacto no organismo humano (O'HAGAN et al, 2016).

A tecnologia LED (Light Emitting Diode) surgiu em 1962. Inicialmente foi produzido somente o LED vermelho, de baixa intensidade. Com o passar dos anos, a partir da década de 90, começaram a ser produzidos LEDs de diversas cores incluindo o branco que, atualmente, ilumina telas de TV, smartphones e demais aparelhos. Além do impacto na vida moderna, o LED trouxe um avanço significativo na vida útil das lâmpadas, podendo ultrapassar 50.000 horas (TOSINI et al, 2016).

As consequências da industrialização da vida moderna e as grandes mudanças no estilo de vida da população vem mostrando uma maior exposição à luz artificial pelos seres humanos.

Os avanços recentes na tecnologia de diodos emissores de luz (LEDs) demonstraram um impacto relevante, tanto sustentável, devido ao baixo consumo de energia e a vida útil longa em relação as fontes de luz incandescentes mas, também, preocupantes em relação à saúde dos seres humanos devido a essa contínua exposição à luz artificial . As fontes de LED são amplamente usadas, desde sinais de trânsito até flashes de câmeras e smartphones (ARJMANDI N et al. 2018).

Com o passar dos anos, houve um aumento considerável no uso de dispositivos portáteis como smartphones, tablets e notebooks. A exposição a estes aparelhos se inicia desde a infância permanecendo na vida adulta, o que consequentemente gera impactos na saúde e é alvo de preocupação global. Estes equipamentos podem emitir altos níveis de luz visível de comprimento de onda curto que constituem a região azul do espectro da luz visível (380 até

500nm) (TAHERI et al, 2017).

Com isso, diversos impactos nos seres humanos tem sido estudados, como problemas de visão e alterações na pele, como o desenvolvimento de acne (TAHERI, et al, 2017).

As fontes artificiais, além da radiação UV, infravermelha e visível, geram radiação na região azul do espectro (extremidade de menor comprimento de onda do espectro visível). A luz azul possui alta energia, por isso também é conhecida por luz HEV (high energy visible light) e possui pico nos comprimentos de ondas de 400 a 490 nm (O'HAGAN et al, 2016).

Além disso, a exposição à luz azul, pode afetar o ritmo circadiano, a regulação metabólica e os padrões de sono, que estão relacionados a produção de melatonina(CHUKYO et al 2014).

Embora a exposição à radiação seja abordada muitas vezes como prejudicial ao organismo, observa-se na literatura muitos artigos e revisões sobre o uso da fototerapia com luz azul para doenças de pele como dermatites e acne, contribuindo de forma benéfica a vida do paciente.

1.3 Aplicações da Fototerapia

A fototerapia tem como base o uso de uma fonte de luz artificial não térmica e não invasiva que visa alcançar resultados terapêuticos e pode ser aplicada por uma variedade de aparelhos emissores de luz. O avanço crescente nos diodos emissores de luz (LEDs) demonstrou interesse pelos pesquisadores para compreender melhor suas aplicações clínicas (ABLON G et al 2018).

A literatura descreve algumas aplicações terapêuticas do comprimento de onda de luz azul (415nm) (ABLON G et al 2018). A utilização terapêutica da luz azul irá depender do alvo ser cromóforo, ou seja, ter capacidade de absorver luz e desse modo ser capaz de promover uma reação fotodinâmica provocando uma melhora da condição clínica do indivíduo (ARRUDA. L et al 2009).

Uma das aplicações da fototerapia está relacionada aos efeitos antiproliferativo e anti-inflamatório induzidos pela exposição à luz azul. Estas propriedades tem se mostrado benéficas em doenças da pele hiperproliferativas e inflamatórias crônicas como dermatite atópica, eczema e acne (SADOWSKA et al, 2021).

A acne inflamatória é a principal causa pela busca de consultórios médicos dermatológicos. As lesões da acne podem ser inflamatórias e não inflamatórias, estas conhecidas por não serem visíveis a olho nu. O *Simple Grading of Acne*, guia publicado pela *Global Alliance to Improve Outcomes in Acne* (2003), classifica as lesões da acne em cinco graus de acordo com a sua gravidade. Considerando a necessidade de tratamento com menos efeitos colaterais, alternativas foram apresentadas ao longo dos anos. Um exemplo de alternativa segura é a fototerapia (DIOGO et al, 2021).

Ainda que a exposição à luz azul tenha se mostrado agente primário de efeitos biológicos nocivos já conhecidos, a literatura também aborda a fototerapia neste comprimento de onda (415nm) como ferramenta importante no tratamento de doenças dermatológicas, como a acne, psoríase e demais dermatoses. (WALKER et al.) Algumas delas associam a exposição à luz azul ao tratamento de carcinomas superficiais da pele em humanos. (SPARSA et al).

1.4 Perspectivas de impacto fisiopatológico pela exposição à radiação

É de conhecimento comum que a exposição contínua à radiação, sendo ela UV, IV ou visível, tem impacto negativo para o organismo humano. Como já citado anteriormente, a exposição pode ser controlada e utilizada de forma terapêutica porém, esta exposição tem consequências fisiopatológicas como por exemplo, alterações na pele, no ritmo circadiano e na regulação de sono.

A exposição contínua a luz azul por um determinado período prejudica a função e pode induzir dano na maioria dos fotorreceptores da retina (SERLEI et al). Os danos induzidos pela luz sobre a retina pode ser produzidos por meio de três mecanismos: fotomecânico, fototérmico e fotoquímico. (TOSINI et al, 2016).

O dano fotomecânico é causado por um rápido aumento na quantidade de energia capturada pelo epitélio pigmentar da retina (EPR), ocasionando danos irreversíveis aos fotorreceptores. Este tipo de dano na retina depende da quantidade de energia absorvida e não necessariamente da composição espectral da luz (TOSINI et al, 2016). O dano fototérmico está relacionado quando a retina e o EPR são expostos a uma luz intensa por um breve período, induzindo um aumento de temperatura neste tecido com consequente lesão

(TOSINI et al, 2016).

O dano mais comum é o fotoquímico, ocorre quando o EPR é exposto à luz de alta intensidade na faixa visível (390-600 nm) por um período determinado. Desta maneira é possível relacionar a vida moderna e exposições contínuas a aparelhos eletrônicos que irradiam feixes de luz na faixa do visível. Ainda é preciso realizar mais estudos para concluir o grau de gravidade das lesões nos fotorreceptores com base no tempo de duração dessa exposição (TOSINI et al, 2016).

A luz visível impacta diretamente no que é conhecido por relógio biológico humano, denominado de ritmo circadiano. Este é importante por sincronizar as funções fisiológicas e as interrupções circadianas do sono-vigília do organismo. Quando está em funcionamento normal, o seu desempenho saudável está relacionado a qualidade do sono, humor e desempenho cognitivo (SIEGFRIED et al, 2019).

A exposição à luz visível faz parte da regulação normal do ritmo circadiano, onde durante o dia, a exposição à luz azul é importante para suprimir a secreção de melatonina, o hormônio que é produzido pela glândula pineal e desempenha um papel crucial na regulação do ritmo circadiano (SIEGFRIED et al, 2019).

Ainda que a exposição à luz visível seja importante para manter o estado de alerta e o desempenho cognitivo do organismo nas atividades durante o dia, a exposição contínua à luz azul diretamente antes de dormir pode ter sérias implicações na qualidade e duração do sono, pois a luz azul interfere por exemplo, no processo de síntese de melatonina, o hormônio que regula as funções do sono-vigília do ritmo circadiano. Isto está diretamente relacionado aos hábitos da sociedade moderna, onde a exposição a aparelhos eletrônicos emissores de luz azul estão cada vez mais presente (SIEGFRIED et al, 2019).

Ainda sobre impactos fisiopatológicos ao organismo humano, a pele, o maior órgão do corpo, está continuamente exposto à radiação solar e dispositivos eletrônicos, que afetam a fisiologia e o envelhecimento cutâneos (EVAN et al 218).

Diversos artigos foram publicados nos últimos anos, abordando a relação de envelhecimento da pele e os efeitos prejudiciais da radiação do campo eletromagnético (EMFs) e luz visível (VL) (ARJMANDI N et al. 2018).

Desta forma, percebe-se que a exposição à luz azul induzem impactos fisiopatológicos importantes a serem investigados. Por isso, este trabalho visa avaliar quais as consequências para o organismo humano no que diz respeito a fisiopatologia da pele, retina e ritmo circadiano, sabendo que podem existir outros focos de estudo. Além disso, serão também avaliados os aspectos terapêuticos relacionados ao uso de luz azul em determinados tratamentos dermatológicos.

2 OBJETIVOS

O presente trabalho tem por objetivo avaliar, por meio de revisão da literatura, os efeitos benéficos da exposição do ser humano à luz azul, compreender quais os impactos negativos desta exposição, e abordar o os aspectos terapêuticos do uso da luz azul. Com isso, espera-se compreender de forma ampla o impacto da exposição à radiação de luz azul nos seus aspectos terapêuticos e patológicos.

3 MATERIAL E MÉTODO

O presente trabalho foi baseado em uma revisão narrativa da literatura, visando a analisar estudos científicos que avaliam o impacto da exposição de luz azul no cotidiano humano, tanto os efeitos benéficos como adversos aos indivíduos. Foram realizadas pesquisas nas bases de dados Pubmed, Web of Science e Scielo.

Foram selecionados os artigos e informações mais relevantes para a composição do trabalho sendo considerados apenas publicações a partir de 2012.

Foram pesquisados os termos, em português e inglês. Na base Scielo foram usados termos em ambos os idiomas, porém nos indexadores Pubmed e Web Science somente em inglês. Os termos pesquisados foram: radiação solar, luz artificial, luz azul, luz azul e pele, luz azul na retina, luz azul e ritmo circadiano, luz azul e cromóforos, fototerapia e acne, fototerapia e doenças dermatológicas. Como também, seus cruzamentos: *solar radiation*, *artificial light*, *blue light*, *blue*

light and skin, blue light and retina, blue light and circadian system, blue light and chromophores, phototherapy and acne, phototherapy and dermatological disease.

4 RESULTADOS

A presente revisão foi composta por 40 artigos. Em sua maioria, as publicações incluídas foram em língua inglesa entre os anos de 2018 e 2022. A pesquisa foi feita com base nas palavras chaves e cruzamentos citados anteriormente. Os critérios e racional para seleção dos artigos está exposto na figura 2.

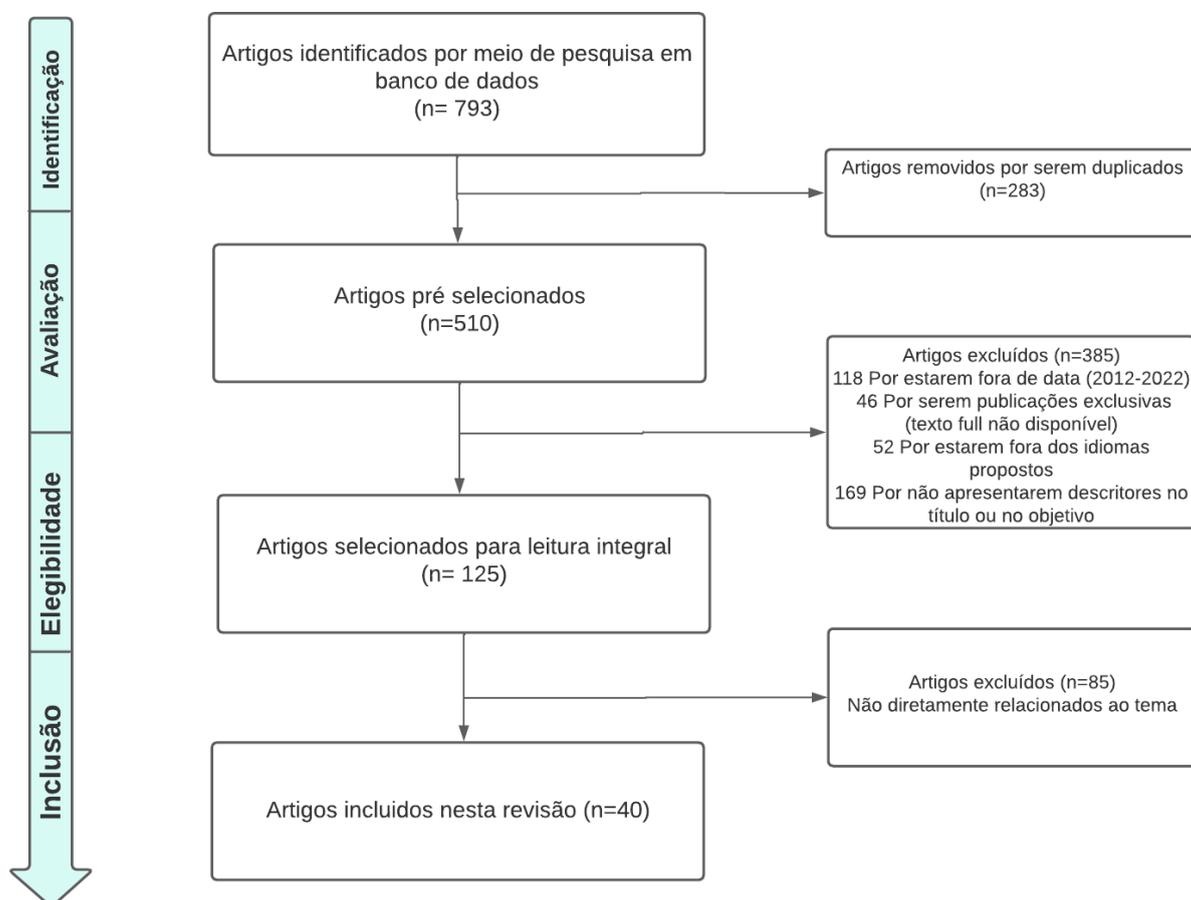


Figura 2: Resultados da pesquisa e seleção dos artigos para revisão

5 DISCUSSÃO

5.1 Efeitos da radiação proveniente de luz artificial na pele

O espectro da luz visível (400 - 700 nm) representa cerca de 40% da energia que atinge a superfície terrestre. A exposição à destes comprimentos de onda induz na pele pigmentações conhecidas pelo bronzeamento devido ao aumento da concentração de melanina. A luz visível penetra profundamente na derme, gerando sensação de calor, porém, há poucos estudos que elucidam seus efeitos biológicos na pele (SKLAR et al; 2013; LIEBEL et al, 2012). Embora com restrita abordagem na literatura que possua foco apenas no espectro da luz visível, sabe-se da importância e o impacto que esta exposição causa aos indivíduos.

Por ser um espectro de intervalo grande de comprimentos de onda, desde o espectro azul-violeta até o vermelho, é esperado que a luz visível tenha impactos fotobiológicos diferentes na pele.

Um estudo publicado em 2012 (LIEBEL et al, 2012) que avaliou em equivalentes de pele humana a resposta fisiológica da pele à luz visível (400 - 700 nm), demonstrou o aumento de peróxido de hidrogênio intracelular relacionado com a produção de EROs, que pode induzir a formação de MMPs (metaloproteinase de matriz) e citocinas pró-inflamatórias epidérmicas, como IL-1 alfa, IL-6 e IL-8. Neste mesmo ensaio, foi realizado o estímulo com radiação UV, a qual induziu a produção de fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), o que não ocorreu com a exposição a luz visível. Além disso, neste estudo, a luz visível não induziu a formação de dímeros de timina, relacionada aos danos do DNA de células epidérmicas (LIEBEL et al, 2012)

A pele está continuamente exposta à radiação emitida por aparelhos eletrônicos, que pode afetar a fisiologia e o envelhecimento da pele. As alterações fisiopatológicas advindas da radiação solar ultravioleta (UV) na pele estão consolidadas na literatura. Em um estudo, Austin e colaboradores (2018), publicaram sobre o interesse significativo de estudar os efeitos da exposição à luz gerada por dispositivos eletrônicos na pele (AUSTIN et al, 2018).

Os dados demonstraram que, fontes de LED elevaram a concentração de EROs em fibroblastos epidérmicos humanos (AG13145 in vitro). Estas espécies

reativas, atuando sobre os fibroblastos, podem prejudicar a produção de colágeno I e expressão do fator de crescimento do tecido conjuntivo, além de induzir danos no DNA mitocondrial, e podem estar relacionadas ao fotoenvelhecimento da pele e mecanismos inflamatórios. O método deste ensaio usou como fonte de emissão dispositivos eletrônicos como tablets e smartphones da empresa Apple durante uma hora, em culturas de fibroblastos epidérmicas humanas (AUSTIN et al, 2018). Os resultados obtidos sugerem um aumento significativo de EROs em relação ao grupo controle, mas os efeitos a longo prazo associados a exposições repetidas de dispositivos eletrônicos são desconhecidos. Ao passo que esses aparelhos são amplamente utilizados e integrados à sociedade globalmente, espera-se que surjam mais pesquisas científicas voltadas aos efeitos da exposição por radiação visível na pele por dispositivos eletrônicos (AUSTIN et al, 2018).

Em uma revisão de Romanhole e colaboradores (2015), foi analisado o efeito da radiação de fontes artificiais, como lâmpadas comerciais (incandescentes e fluorescentes), e sua relação prejudicial para indivíduos fotossensíveis através da associação da intensidade e distância dessa fonte de energia. Os resultados demonstraram que, lâmpadas comerciais de baixa energia (também conhecidas como fluorescentes compactas – CFLs) emitem radiação UVA, UVB, visível e infravermelha significativas que podem causar eritemas na pele principalmente em indivíduos que já possuem alguma alteração na pele como fotodermatoses, e sugerem o uso de protetores solares em ambientes fechados com iluminação artificial (ROMANHOLE et al, 2015).

5.2 Efeitos da exposição à luz azul na retina

O dano mais comum devido à exposição à luz azul no epitélio pigmentar da retina (EPR) é o dano fotoquímico, que ocorre quando os olhos são expostos à luz de alta intensidade na faixa visível (300-600nm), estando o dano associado a intensidade e tempo de exposição à luz. A exposição curta (até 12h) à luz azul pode induzir danos no EPR e existe uma relação entre a extensão do dano e processos oxidativos na retina (TOSINI et al, 2016).

A Comissão Internacional de Proteção contra Radiações Não Ionizantes (ICNIRP da sigla em inglês) revisa periodicamente diretrizes que avaliam

evidências biológicas de possíveis impactos ao organismo humano, neste contexto, é conhecido que a luz azul é fototóxica para a retina (O'HAGAN et al, 2016).

Existem evidências que a exposição à luz azul na atividade mitocondrial das células do EPR induz aumentos na produção de EROs como resultado da estimulação da cadeia de transporte de elétrons. As mitocôndrias são abundantes no tecido da retina e possuem cromóforos que são capazes de absorver luz azul e passíveis de danos fotoquímicos. Logo, a exposição excessiva à luz azul pode causar acúmulo de EROs e estresse oxidativo que afeta a estrutura e função das mitocôndrias da retina (TAO et al; 2019)

O processo de formação de EROs em células pode ser extremamente prejudicial pois gera peroxidação lipídica, o qual danifica as estruturas membranosas com a quebra da ligação dos ácidos graxos, podendo também ser indutor de mutações genéticas. (TAO et al; 2019)

O processo oxidativo de dano na retina consequente a exposição à luz azul gera um acúmulo de lipofuscina no EPR. Alguns estudos sugerem que a lipofuscina é o cromóforo envolvido na mediação do dano retiniano induzido pela exposição à luz azul. A lipofuscina, é um pigmento citoplasmático amarelo-marrom formado por lipídeos e fosfolipídeos oxidados complexados com proteínas, o que sugere seja derivado de reações de lipoperoxidação de membranas sub celular. A lipofuscina. está presente em diversas células do organismo, mas é mais evidente em indivíduos mais velhos ou naqueles acometidos por má nutrição ou caquexia, sendo conhecido como pigmento de desgaste (TOSINI et al, 2016)

O acúmulo deste pigmento, pode afetar a capacidade do EPR de fornecer nutrientes aos fotorreceptores afetando sua funcionalidade (TOSINI et al, 2016). A lipofuscina se acumula no EPR na forma de grânulos localizados nos lisossomos do tecido. Quando a lipofuscina absorve a luz azul, EROs são produzidas, e esses radicais livres são responsáveis pelo dano oxidativo que ocorre na retina. Existem associações do acúmulo de lipofuscina e à DMRI (doença macular relacionada a idade) pois, a quantidade desse pigmento

aumenta com a idade sugerindo o potencial de dano da exposição à luz azul com a idade (TOSINI et al, 2016).

5.3 Efeitos da luz azul no ritmo circadiano

O ritmo circadiano compreende ciclos biológicos a cada 24h controlado pelo hipotálamo. Estão envolvidos nesse sistema, a temperatura corporal, níveis hormonais, desempenho cognitivo e duração e qualidade do sono que oscilam diariamente.

Um dos principais fotorreceptores relacionados ao ritmo circadiano está no olho humano. As células ganglionares da retina (CGR) se comunicam diretamente com o cérebro e são sensíveis à luz azul. As células ganglionares retidianas que contém melanopsina são chamadas de células ganglionares retidianas fotossensíveis intrínsecas (CGRfi), e são responsáveis por processar e enviar sinais para o núcleo supraquiasmático (NSQ) (SIEGFRIED et al, 2019).

As células de fotorrecepção circadiana são diferentes dos fotorreceptores formadores de imagem (cones e bastonetes), sendo a melanopsina o único pigmento presente na retina com esta função. A exposição contínua à luz provoca uma despolarização orientada em CGRfi que codifica o estímulo. Logo, essa capacidade de codificar a intensidade de luz gerando estímulos para o cérebro as diferenciam dos fotorreceptores de imagem (cones e bastonetes). (SIEGFRIED et al, 2019).

A figura 5 mostra o percurso onde um sinal induzido por melanopsina das CGRfis é transmitido para gerar uma informação circadiana, o qual passa através do trato retino-hipotalâmico (na Figura 5 em azul) para os neurônios marca-passo hipotalâmicos no núcleo supraquiasmático (na Figura 5 em verde), o “relógio biológico” humano. A informação circadiana é transmitida posteriormente através do núcleo paraventricular (na Figura 5 em amarelo), coluna celular intermediolateral na substância cinzenta vertebral, gânglio cervical superior (na Figura 5 em marrom) para a glândula pineal (na Figura 5 em roxo), que é responsável pela secreção de melatonina (MEL).

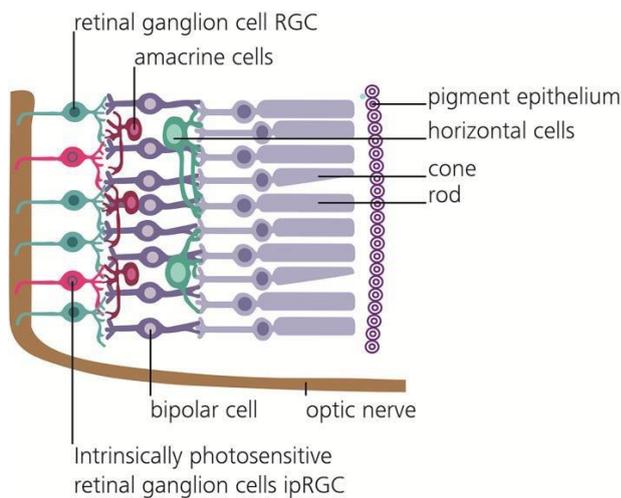


Figura 4: Mecanismo de transdução para captação de luz (vista transversal). A luz atravessa os, cones e bastonetes, transmitem informações visuais através das células bipolares, células amácrinas e células ganglionares para o nervo óptico. O subconjunto de células fotossensíveis intrínsecas da retina pode induzir sinais por si mesmos, devido a um fotopigmento separado, a melanopsina. (extraído de SIEGFRIED et al, 2019).

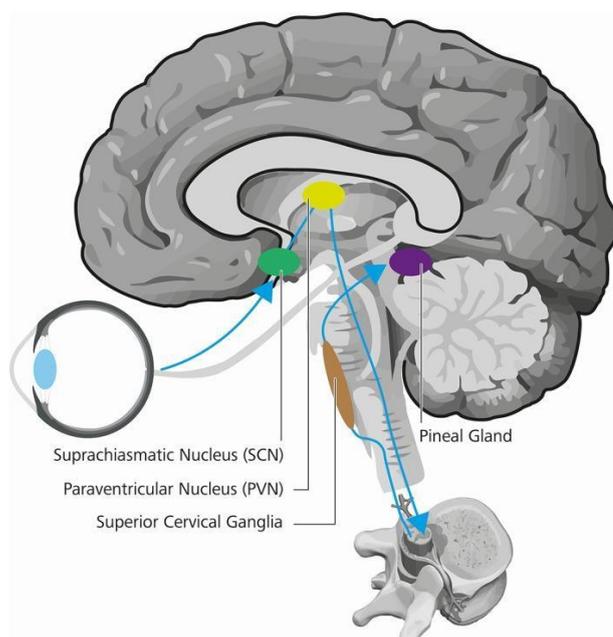


Figura 5: Processo de transdução do sinal de informação circadiana (adaptado de SIEGFRIED et al, 2019).

As células ganglionares retidianas fotossensíveis intrínsecas (CGRfi) são fortemente sensibilizadas pela luz azul, mesmo frente a exposição a níveis baixos como os emitidos por smartphones e outros dispositivos eletrônicos.

Essa emissão de luz está associada a interrupções no ritmo circadiano. A presença de smartphones na vida moderna está aumentando cada vez mais e os tempos médios de tela mais longos demonstraram resultar em menor duração e pior eficiência do sono (OSTRIN et al, 2019).

Um importante fotopigmento encontrado nos fotorreceptores da retina é a melanopsina, que desempenha um importante papel na mediação dos ritmos circadianos humanos. Vários estudos relataram que em humanos, o espectro de ação para a supressão da melatonina tem um λ max (λ max) de cerca de 460 nm, que coincide com a faixa de espectro da luz azul (TOSINI et al, 2016).

A melatonina (MEL) ou N-acetil-5-metoxitriptamina, o principal hormônio sintetizado pela glândula pineal, é liberada pela estimulação luminosa da retina, particularmente através das células ganglionares da retina intrinsecamente fotossensíveis. Sabe-se que a MEL é o “tradutor neuroendócrino” conhecido por modular uma ampla gama de funções circadianas, incluindo o sono (OSTRIN et al, 2019).

A exposição a baixos níveis de luz azul, durante a noite ou antes de dormir, pode perturbar o ritmo circadiano com graves implicações para a saúde geral dos indivíduos (OSTRIN et al, 2019).

5.4 Aplicações terapêuticas da fototerapia com luz azul

Assim como a radiação UV, a luz visível também pode ser utilizada em terapias de tratamento para dermatite atópica, eczema e infecções microbianas devido à sua absorção pelos cromóforos da pele (LIEBEL et al, 2012; MAHMOUD et al, 2010).

De acordo com a literatura, o termo fototerapia e fotobiomodulação são sinônimos, mas há uma preferência atual pela terminologia de fotobiomodulação. A aplicação de radiação artificial já vem sendo estudada desde a década de 70, onde um estudo de Mester e colaboradores (1968) estava investigando sobre carcinogenicidade em camundongos que foram expostos a laser vermelho (comprimento de onda de 694nm) e perceberam que o pelo nas costas dos

camundongos que foram irradiados voltou a crescer mais rápido em comparação ao grupo controle não irradiado. (SERRAGE et al, 2019).

Os autores chamaram esse fenômeno de fotobioestimulação, e desde então, artigos foram publicados usando outros comprimentos de onda para investigar a eficácia do uso terapêutico da fotobiomodulação. Existe uma preocupação dos pesquisadores devido à falta de conhecimento sobre como a fotobiomodulação com radiação do espectro visível pode afetar estruturas moleculares como o DNA, já que os mecanismos ainda são desconhecidos. (SERRAGE et al, 2019).

Existem cromóforos na pele que possuem a capacidade de absorver energia de diferentes comprimentos de onda. Os cromóforos primários da pele sensibilizados pela luz visível são os fotorreceptores de melanina, heme e opsina (OPN) (AUSTIN et al, 2021).

As opsinas são receptores acoplados à proteína G que são sensíveis à luz azul. Na figura 6 é possível observar o mecanismo intracelular estimulado pela luz azul na fotobiomodulação. (SERRAGE et al, 2019).

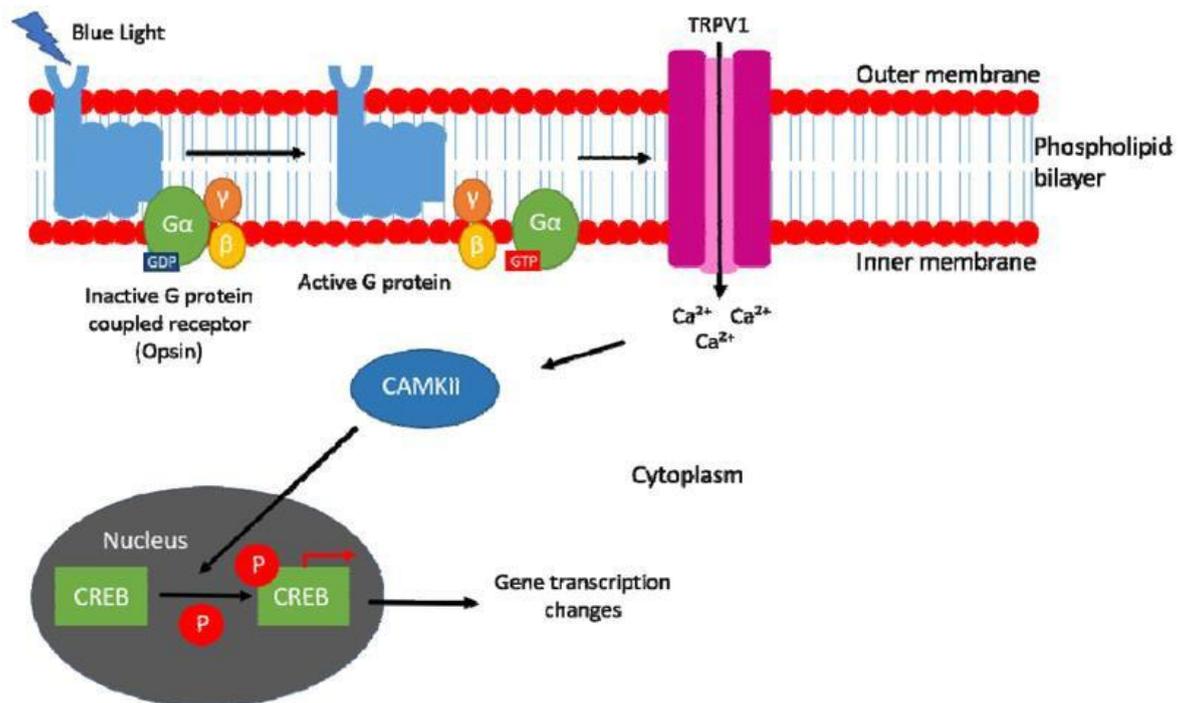


Figura 6: Ilustração do mecanismo molecular estimulado pela luz azul onde um receptor de opsina é ativado por luz azul, que induz uma mudança conformacional da proteína G, estimulando a subunidade G α . Por sua vez, isso fornece a energia de ativação para permitir uma série de vias, incluindo as vias de AMPc e fosfatidilinositol. Desta forma, a sinalização induz vias de atividade dos canais da proteína receptora transitória (TRP) que causa uma inundação de íons de cálcio no espaço intracelular, resultando na ativação da proteína quinase II dependente de cálcio/calmodulina (CAMKII) (extraído e adaptado de SERRAGE et al, 2019).

A fotobiomodulação com radiação azul vem sendo usada como terapia antienvhecimento através da ativação de vias de sinalização do Ca²⁺ e vias estimuladoras de colágeno. (DIOGO et al, 2021 e SADOWSKA et al, 2021). Isto é possível pois, a opsina é excitada pela luz azul e estimula os canais potenciais do receptor transitório e, em seguida, causa um aumento de cálcio intracelular (SERRAGE et al, 2019).

Um estudo publicado por Vandersee e colaboradores (2015), avaliou o impacto da concentração de carotenoides na pele após exposição à radiação azul-violeta ($\lambda = 380-495$ nm), muito utilizada no tratamento de acne, psoríase, dermatite atópica. Os ensaios demonstraram que houve degradação dose-dependente de carotenoides da pele. Esta substância tem o papel de neutralizar o efeito de radicais livres e pode ser um marcador do potencial antioxidante da pele. Desta forma, a diminuição de concentração de carotenoides na pele pós

exposição à radiação azul-violeta, indiretamente, indicou a geração de EROs , similar ao que ocorre com a exposição à radiação infravermelha e UV (VANDERSEE S et al; 2015).

Em outras análises, constatou-se que é possível tratar acne leve a moderada através da exposição a luz azul na faixa de 400-445 nm, por meio do monitoramento da diminuição de colonização de *Cutibacterium acnes*, o tamanho dos poros e a inflamação. Constatou-se que o uso de luz azul pode reduzir a inflamação em tecidos superficiais e promover a cicatrização de feridas, além de ser capaz de limitar o crescimento bacteriano sendo eficaz no tratamento da acne (SERRAGE et al, 2019). (VANDERSEE S et al, 2015).

Já é conhecido o uso de UVB banda estreita no tratamento de psoríase, porém análises foram conduzidas para explorar o uso de luz visível no tratamento dessa doença. A fototerapia com LED azul pode ser mais adequada para reduzir o eritema psoriático uma vez que essa abordagem demonstrou que o uso de luz visível inibe a proliferação de queratinócitos. (DIOGO et al, 2021 e SADOWSKA et al, 2021)

A psoríase é uma doença crônica inflamatória e hiperproliferativa que leva a formação de eritemas, espessamento e descamação na epiderme devido a hiperproliferação por conta do encurtamento do ciclo evolutivo dos queratinócitos. Estudos investigaram o efeito da luz azul nos queratinócitos e mostraram uma redução na proliferação dessas células fazendo com que o ciclo evolutivo dessas células seja equilibrado (CASTILHO et al; 2021 e AUSTIN et al; 2021).

6 CONCLUSÃO

Sabe-se que as radiações interagem com o organismo humano distintamente e com intensidades particulares. A radiação solar é composta por um amplo espectro que consiste na radiação UV (UVB e UVA), infravermelho e visível. A radiação UV (UVB e UVA), a mais robusta de dados na literatura, pode causar formação de eritema, pigmentação, fotoenvelhecimento, produção de EROs, formação de citocinas e redução de MMPs e danos no DNA. A luz visível

representa 40% da radiação solar que é captada pelo olho humano e pode gerar EROs, pigmentação, formação de citocinas e redução de MMPs.

Observou-se que a exposição contínua à luz azul pode promover danos severos nos fotorreceptores “tradicionais” (cones e bastonetes) da retina, com geração de EROs e hiperpigmentação que são efeitos prejudiciais mais relevantes em indivíduos mais velhos.

Analisou-se também que a exposição à dispositivos eletrônicos emissores de luz azul na hora de dormir pode afetar negativamente o sono e o ritmo circadiano, através da estimulação de células fotorreceptoras sensíveis à luz. Assim, exposições contínuas à luz azul antes de dormir podem induzir a mudança de fase do sistema circadiano, não permitindo a sincronização com as condições ambientais externas afetando por exemplo, a síntese de melatonina que está relacionada a indução de sono no organismo.

No entanto, também foi objeto de estudo neste trabalho a busca de artigos que analisassem a aplicação terapêutica de luz azul. Nesse sentido, foram encontrados artigos que, em sua grande maioria abordaram o uso de luz azul em tratamentos dermatológicos, como por exemplo, acne e psoríase. A fotomodulação foi a principal técnica abordada que utilizou luz azul para controlar processos oxidativos geradores de EROs na pele para tratamento de acne. Para o tratamento da psoríase, o uso de luz azul está relacionado com a inibição da proliferação de queratinócitos.

Por fim, é necessário um maior investimento em estudos sobre a segurança da exposição prolongada de luz azul para entender os efeitos no organismo humano, visto que, cada vez mais a rotina dos indivíduos está relacionada a exposições desta radiação. Como também, espera-se que mais estudos sejam realizados para compreender os efeitos cutâneos da luz artificial em maior profundidade, devido à sua crescente importância na vida da população.

7 REFERÊNCIAS

ABLON G. Phototherapy with Light Emitting Diodes: Treating a Broad Range of Medical and Aesthetic Conditions in Dermatology. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2018 Feb;11(2):21-27. Epub 2018 Feb 1. PMID: 29552272; PMCID: PMC5843358.

ARJMANDI N, Mortazavi G, Zarei S, Faraz M, Mortazavi SAR. Can Light Emitted from Smartphone Screens and Taking Selfies Cause Premature Aging and Wrinkles? *J Biomed Phys Eng*. 2018 Dec 1;8(4):447-452. PMID: 30568934; PMCID: PMC6280109.

AUSTIN E, Huang A, Adar T, Wang E, Jagdeo J. Electronic device generated light increases reactive oxygen species in human fibroblasts. *Lasers Surg Med*. 2018 Feb 5. doi: 10.1002/lsm.22794. Epub ahead of print. PMID: 29399830.

AUSTIN E, Geisler AN, Nguyen J, Kohli I, Hamzavi I, Lim HW, Jagdeo J. Visible light. Part I: Properties and cutaneous effects of visible light. *J Am Acad Dermatol*. 2021 May;84(5):1219-1231. doi: 10.1016/j.jaad.2021.02.048. Epub 2021 Feb 25. PMID: 33640508; PMCID: PMC8887026.

BAROLET, D; FRANÇOIS, C; HAMBLIN, M. Infrared and skin: Friend or foe. *Journal of Photochemistry & Photobiology, B: Biology* v. 155 p. 78–85, 2016.

CASTILHO, AC da S.; LOPES, C. de OP.; SALLES, BCC Fisiopatologia da psoríase e seus aspectos imunológicos: uma revisão sistemática. *Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento*, [S. l.], v. 10, n. 11, pág. e256101119346, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i11.19346.

DIOGO MLG, CAMPOS TM, FONSECA ESR, PAVANII C, HORLIANA ACRT, FERNANDES KPS, BUSSADORI SK, FANTIN FGMM. Effect of Blue Light on Acne Vulgaris: A Systematic Review. *Sensors (Basel)*. 2021 Oct 19;21(20):6943. doi: 10.3390/s21206943. PMID: 34696155; PMCID: PMC8537635.

EVAN A, AMY H, TONY A, ERICA W, JARED J. Eletronic device generated light

increases reactive oxygen species in human fibroblasts. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2018. Volume 50, Issue 6. <https://doi.org/10.1002/lsm.22794>.

HOLICK, M. F. Biological effects of sunlight, ultraviolet radiation, visible light, infrared radiation and vitamin d for health. *Anticancer Research* v. 36, p. 1345-1356, 2016.

ICHIKAWA, on behalf of the CHUKYO study investigators. Changes in blood pressure and sleep duration in patients with blue light-blocking/yellow-tinted intraocular lens (CHUKYO study). *Hypertens Res* 37, 659–664 (2014). <https://doi.org/10.1038/hr.2014.50>

LIEBEL, F.; KAUR S.; RUVOLO, E.; KOLLIAS, N.; SOUTHALL M. C. Irradiation of skin with visible light induces reactive oxygen species and matrix-degrading enzymes. *Journal of Investigative Dermatology*, v. 132, Issue 7, p. 1901-1907, 2012.

MAGLIO, D. H. G.; PAZ, M. L.; LEONI, J. Sunlight effects on immune system: is there something else in addition to UV-Induced Immunosuppression? *Biomed Research International*, 2016. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5187459/>>. Acesso em: 29 janeiro 2019.

O'HAGAN JB, Khazova M, Price LL. Low-energy light bulbs, computers, tablets and the blue light hazard. *Eye (Lond)*. 2016 Feb;30(2):230-3. doi: 10.1038/eye.2015.261. Epub 2016 Jan 15. PMID: 26768920; PMCID: PMC4763136.

OSTRIN LA. Ocular and systemic melatonin and the influence of light exposure. *Clin Exp Optom*. 2019 Mar;102(2):99-108. doi: 10.1111/cxo.12824. Epub 2018 Aug 3. PMID: 30074278.

PÉREZ-FERRIOLS A, Aranegui B, Pujol-Montcusí JA, Martín-Gorgojo A, Campos-Domínguez M, Feltes RA, Gilaberte Y, Echeverría-García B, Alvarez-

Pérez A, García-Doval I. Phototherapy in atopic dermatitis: a systematic review of the literature. *Actas Dermosifiliogr.* 2015 Jun;106(5):387-401. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2014.12.017. Epub 2015 Feb 27. PMID: 25728564.

ROMANHOLE, R. C.; ATAIDE, J. A.; MORIEL, P.; MAZZOLA, P. G. Update on ultraviolet A and B radiation generated by the sun and artificial lamps and their effects on skin. *international Journal of Cosmetic Science*, v. 37, p. 366–370, 2015.

SADOWSKA M, Narbutt J, Lesiak A. Blue Light in Dermatology. *Life (Basel)*. 2021 Jul 8;11(7):670. doi: 10.3390/life11070670. PMID: 34357042; PMCID: PMC8307003.

SEILER MJ, Liu OL, Cooper NG, Callahan TL, Petry HM, Aramant RB. Selective photoreceptor damage in albino rats using continuous blue light. *A protocol useful for retinal degeneration and transplantation research*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000;238(7):599–607.

SERRAGE H , Heiskanen V , Palin WM , Cooper PR , Milward MR , Hadis M , Hamblin MR . Under the spotlight: mechanisms of photobiomodulation concentrating on blue and green light. *Photochem Photobiol Sci.* 2019 Aug 1;18(8):1877-1909. doi: 10.1039/c9pp00089e. Epub 2019 Jun 11. PMID: 31183484; PMCID: PMC6685747.

SIEGFRIED W ,Moritz E ,Patrick S, Christian L,Iliya V. Ivanov. The inner clock – Blue light sets the human rhythm. *Journal of Biophotonics*. 2019. Volume 12, Issue 12. <https://doi.org/10.1002/jbio.201900102>

SKLAR, L. R.; ALMUTAWA, F.; LIM, H. M.; HAMZAVI, I. Effects of ultraviolet radiation, visible light, and infrared radiation on erythema and pigmentation: a review. *Photochemical & Photobiological Sciences*, v. 12, p. 54-64, 2013.

SPARSA A, Faucher K, Sol V, Durox H, Boulinguez S, Doffoel-Hantz V, et al. Blue light is phototoxic for B16F10 murine melanoma and bovine endothelial cell

lines by direct cytotoxic effect. *Anticancer Res.* 2010;30:143–7.

TAHERI, M.; DARABYAN, M.; IZADBAKHSH, E.; NOURI, F., HAGHANI, M.; MORTAZAVI S.A.R.; MORTAZAVI, G.; MORTAZAVI, S.M.J.; MORADI, M. Exposure to visible light emitted from smartphones and tablets increases the proliferation of staphylococcus aureus: can this be linked to acne?. *J Biomed Phys Eng.* p. 163–168, 2017.

TAO JX, Zhou WC, Zhu XG. Mitochondria as Potential Targets and Initiators of the Blue Light Hazard to the Retina. *Oxid Med Cell Longev.* 2019 Aug 21;2019:6435364. doi: 10.1155/2019/6435364. PMID: 31531186; PMCID: PMC6721470.

TOSINI G, Ferguson I, Tsubota K. Effects of blue light on the circadian system and eye physiology. *Mol Vis.* 2016 Jan 24;22:61-72. PMID: 26900325; PMCID: PMC4734149.

TORDJMAN S, Chokron S, Delorme R, Charrier A, Bellissant E, Jaafari N, Fougere C. Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits. *Curr Neuropharmacol.* 2017 Apr;15(3):434-443. doi: 10.2174/1570159X14666161228122115. PMID: 28503116; PMCID: PMC5405617.

VANDERSEE S, Beyer M, Lademann J, Darvin ME. Blue-violet light irradiation dose dependently decreases carotenoids in human skin, which indicates the generation of free radicals. *Oxid Med Cell Longev.* 2015;2015:579675. doi: 10.1155/2015/579675. Epub 2015 Feb 9. PMID: 25741404; PMCID: PMC4337113.

WALKER DP, Vollmer-Snarr HR, Eberting CL. Ocular hazards of blue-light therapy in dermatology. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66:130–5. doi: 10.1016/j.jaad.2010.11.040.

DocuSigned by:

Larissa Cristina Batista Marchioretto

77B58615893143A...

Data: 18-10-2022

Larissa Cristina Batista Marchioretto



Data:18-10-2022

Silvia Berlanga de Moraes Barros