

FOTOBIMODULAÇÃO TRANSABDOMINAL COMO TERAPIA SINÉRGICA NO MANEJO DO MICROBIOMA E SUAS POSSÍVEIS APLICAÇÕES EM HARMONIZAÇÃO OROFACIAL

Transabdominal Photobiomodulation as a Synergistic Therapy in Microbiome Management and its Potential Applications in Orofacial Harmonization.

La Fotobiomodulación Transabdominal como Terapia Sinérgica en el Manejo del Microbioma y sus posibles aplicaciones en la Harmonización Orofacial.

Serena Toledo Bello Barizão¹, Liciane Toledo Bello².

RESUMO

O objetivo: A terapia sinérgica sistêmica através da fotobiomodulação transabdominal atua diretamente na regulação do microbioma, contribuindo para diversos ajustes metabólicos que beneficiam pacientes complexos portadores de patologias de curso imunológico e/ou infeccioso ou ainda mediante uso de vacinas (mRNA). **Relato de caso:** Paciente feminino, leucoderma, vacinada com a vacina da Pfizer, apresentou sinais e sintomas (30 dias após preenchimento com ácido hialurônico), como ETIP e sintomas sistêmico caracterizando a ASIA. O protocolo sinérgico é realizado através da fotobiomodulação local e transabdominal da seguinte forma: na irradiação local foi utilizado equipamento com irradiação simultânea do Infravermelho e Âmbar por cinco minutos por terço de face e a irradiação transabdominal utilizou equipamento com 6 diodos de laser sendo que três acionados no Infravermelho na dose de 18J por área. **Conclusão:** O tratamento mostrou-se eficaz, amenizando a manifestação dos sinais e sintomas de forma prolongada e ajustando os marcadores inflamatórios dentro do quartil de normalidade.

Palavras-chave: ácido hialurônico, COVID-19, fotobiomodulação, metaboloma, microbioma

¹Graduanda em Nutrição Unicesumar (Itanhaém)

²Cirurgião Dentista, Especialista em Harmonização Orofacial (CBHOF), Mestre em Lasers Odontológicos USP/Ipen

ABSTRACT

The **objective**: Systemic synergistic therapy through transabdominal photobiomodulation acts directly on the regulation of the microbiome, contributing to various metabolic adjustments that benefit complex patients with immunological and/or infectious pathologies or even through the use of vaccines (mRNA). **Case report**: Female patient, Caucasian, vaccinated with the Pfizer vaccine, presented signs and symptoms (30 days after filling with hyaluronic acid), such as ETIP and systemic symptoms characterizing ASIA. The synergistic protocol is carried out through local and transabdominal photobiomodulation as follows: in local irradiation, equipment was used with simultaneous infrared and amber irradiation for five minutes per third of the face and transabdominal irradiation used equipment with 6 laser diodes, three of which were activated. In Infrared at a dose of 18J per area. **Conclusion**: The treatment proved to be effective, alleviating the manifestation of signs and symptoms on a prolonged basis and adjusting inflammatory markers within the normal quartile.

Key words: Laser, Lasertherapy, metabolomic, Photobiomodulation and microbiome.

RESUMEN

El objetivo: La terapia sistémica sinérgica mediante fotobiomodulación transabdominal actúa directamente sobre la regulación del microbioma, contribuyendo a diversos ajustes metabólicos que benefician a pacientes complejos con patologías inmunológicas y/o infecciosas o incluso mediante el uso de vacunas (ARNm). **Reporte de caso**: Paciente femenina, caucásica, vacunada con la vacuna Pfizer, presentó signos y síntomas (30 días después del llenado con ácido hialurónico), como ETIP y síntomas sistémicos que caracterizan a ASIA. El protocolo sinérgico se realiza mediante fotobiomodulación local y transabdominal de la siguiente manera: en la irradiación local se utilizó un equipo con irradiación infrarroja y ámbar simultánea durante cinco minutos por tercio del rostro y en la irradiación transabdominal se utilizó un equipo con 6 diodos láser, tres de los cuales fueron activados. En Infrarrojos a una dosis de 18J por zona. **Conclusión**: El tratamiento demostró ser eficaz, aliviando la manifestación de signos y síntomas de forma prolongada y ajustando los marcadores inflamatorios dentro del cuartil normal.

Palabras clave: Láser, Laserterapia, metaboloma, Fotobiomodulación y microbioma.

INTRODUÇÃO

A Harmonização Orofacial teve sua introdução no final da segunda década dos anos 2.000, como disciplina odontológica e dentro das intervenções para fim de reposicionar, densificar e modelar os tecidos faciais, preconiza o uso de biomoléculas¹.

Os biomateriais por sua vez, vem sendo utilizados para uma diversidade de procedimentos médico/odontológicos, como enxertos de pequenas áreas para fins de reconstituição/reparo tecidual apresentando um comportamento biológico seguro, baixa imunogenicidade e citotoxicidade². Grandes empresas desenvolvem biomateriais para contemplar as exigências comerciais, buscando a redução de riscos, visando um mercado altamente lucrativo e ávido por materiais mais eficientes e com resultados duradouros, que podem ser um contraponto à segurança biológica dos mesmos.

Os profissionais e pacientes por sua vez, buscam de forma qualitativa e quantitativa biomateriais para incluir resultados satisfatórios, porém sem embasamento científico quanto à associação de biomoléculas amorfas e bioativas, pondo em risco não só os resultados obtidos, mas a saúde sistêmica dos pacientes submetidos aos procedimentos, acendendo um sinal de alerta em relação a farmacovigilância dos efeitos adversos a longo prazo devido à interação e/ou à associação destes biomateriais principalmente em relação à miscelânea de patologias, medicações e vacinas na qual a população de forma geral acaba sendo exposta.

A SAES-COV 2 mudou o cenário de saúde pública, exigindo da comunidade científica estudos de desenvolvimento e segurança dos imunizantes de uma forma emergencial, mas também denotou a

importância de se aprofundar os estudos em relação à possível estimulação à imunogenicidade pela quantidade de relatos de caso referente à complicações em relação à biomoléculas utilizada em tratamentos estéticos com injetáveis, principalmente referente à complicações referentes ao ETIP (Edema Tardio Intermitente Persistente)³ bem descrito pela literatura sem a associação ao vírus ou à vacina.

O SARS-CoV-2 utiliza a ECA2 (enzima conversora de angiotensina 2) como uma das vias de introdução do material genético nas células humanas e contaminação do organismo, sendo a enzima do sistema regulatório Renina-Angiotensina, que tende ao desequilíbrio biológico, de forma transitória e as vezes persistente devido a infecção^{4,5}. Esta enzima é amplamente sintetizada pelos enterócitos especializados, sendo o intestino um dos órgãos mais comprometidos inicialmente diante do contágio com o SARS-CoV-2.

De acordo com alguns autores, a grande demanda atual por vacinas, aumentou a exposição aos adjuvantes, principalmente alumínio, podendo levar a uma síndrome imunológica, de natureza inflamatória e por ativação exacerbada do sistema complemento, como ASIA (termo em inglês para definir a Síndrome Autoimune Inflamatória por Adjuvantes)⁶, Miofaceíte Macrofágica⁷ e Síndrome da Ativação Macrofágica⁸, que são doenças de curso reumatológico que podem se interrelacionar no adulto, por associar adjuvantes (implantes de silicone, preenchedores faciais, vacinas, entre outros) como possíveis desencadeantes, sendo uma delas (Síndrome da Ativação Macrofágica) potencialmente fatal^{8,9}, que apresentam um aumento significativo em publicações no período atual.

A literatura encontra-se deficiente no cruzamento de dados que direcionam em relação à segurança de tratamentos estéticos nos cenários reais de pacientes portadores de implantes de biomateriais reabsorvíveis ou não, que tenham sido infectados ou vacinados para COVID-19 em associações *in loco* ou à distância.

Os tratamentos propostos se limitam as abordagens imediatistas com o uso de hialuronidase¹⁰, inibidor ECA (enzima conversora de angiotensina)¹¹, corticosteroide, anti inflamatório não esteroidal, antibióticos e imunossuppressores¹² sem, no entanto, apresentar consenso na comunidade científica.

O diagnóstico diferencial exige o conhecimento do profissional dentro de sua área de atuação, e quando detectado p contexto de complexidade a equipe multiprofissional poderá ser necessária para instaurar as devidas intervenções¹³.

Em nossa rotina clínica de atendimento das complicações de COVID-19, assim como em decorrência da COVID LONGA (como vem sendo chamada quando os sintomas são persistentes) ou ainda nas sequelas pós COVID 19 em que os limites diferenciais ainda não bem definidos pela literatura corrente¹⁴, sem ainda provisão do consenso sobre terapias que contemplem os sinais e sintomas de forma universal ou direcionada, inclinando a possibilidade de agregar aos tratamentos o uso da fotobiomodulação, que é uma terapia que utiliza a luz com parâmetros radiométricos como comprimento de onda, fluência e irradiância adequados, propiciando uma série de eventos bioquímicos que regulam o metabolismo e ajudam a homeostase de diversas patologias^{15,16}.

A COVID-19 estabeleceu um marco na Harmonização Orofacial. E os profissionais que executam os procedimentos com as biomoléculas precisarão estar atentos aos possíveis sinais locais e sindrômicos em seus pacientes.

Na Revisão de Literatura publicada por PÉREZ de 2022¹⁷, discorre sobre a hipersensibilidade de grau 4 pós vacina, por pacientes portadores de preenchimentos faciais, recomendando que se aguarde pelo menos 21 dias para tais procedimentos, porém baseado na revisão sistemática que realizou reconhece que os mecanismos relacionados com o desequilíbrio do sistema imunológico de infectados e vacinados seguem desconhecidos. Porém uma das possíveis causas seria o desajuste do eixo Renina-angiotensina, descrito na Figura 1.

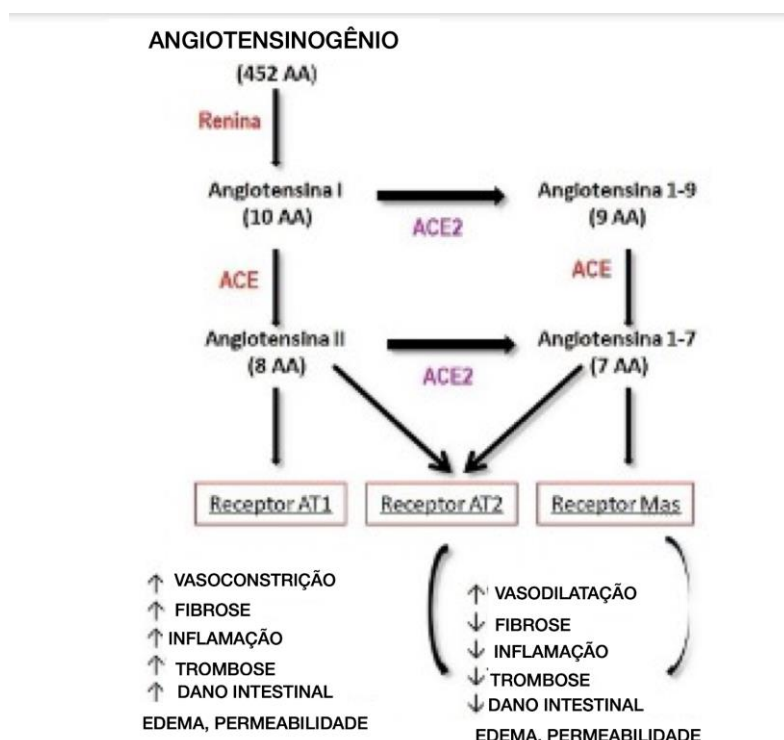


Figura1. Vias de metabolização de angiotensina (adaptado e traduzido - PÉREZ et al, 2022¹⁷).

Durante o curso da doença, a infecção pode ocasionar lesões aparentes com a presença do vírus viável, mas as implicações a longo prazo são potencialmente referentes ao dano neurológico periférico e/ou central e a alteração da microbiota oral e cutânea^{18,19}.

Muitos estudos demonstram a importância do eixo intestino-cérebro no estabelecimento de patologias neurológicas, como Alzheimer, Parkinson, espectro autista entre outros. Sendo que os mecanismos de comunicação do microbioma com o corpo acontece através da resposta imune, sinalização redox, sistema endócrino e caminho entérico/ nervo vago²⁰⁻²².

A integridade da mucosa intestinal é dependente dos ácidos graxos de cadeias curtas produzidas pela microbiota diversificada com baixa quantidade de gram negativas, ou com muita diversidade no microbioma (fungos) e viroma (vírus). Diversos estudos sugerem o diagnóstico não invasivo através da análise da microbiota em várias doenças específicas ou virais, como câncer hepatocelular e artrite reumatóide, e mais recentemente para COVID-19^{23,24}.

O microbioma e os lipídios envolvidos podem afetar a progressão da doença por impactar diretamente na imunidade inata e na diferenciação da adaptativa, inclusive predispondo o hospedeiro a infecções oportunistas, impactando até mesmo para a progressão cariada pelo aumento da genera *Megasphaera*²⁵.

A análise do sequenciamento genômico do microbioma oral evidenciou significantes diferenças nos pacientes infectados pelo COVID 19. A alfa-diversidade foi afetada, e os severamente sintomáticos apresentaram uma inversa correlação entre Alfa-diversidade da microbiota e os sintomas, assim como o aumento do microbioma e viroma²⁶.

A fotobiomodulação tem muito a contribuir no restabelecimento da homeostase do paciente em diversas patologias, inclusive no COVID-19, seja em seu curso, na COVID longa ou em suas sequelas, como as intercorrências ocasionadas mediante a presença ou implantação dos preenchedores estéticos ou biomoléculas para densificação tecidual. O argumento biológico é sua melhor apresentação, pois, a interação da luz terapêutica com a célula atua na modulação de alguns fatores de transcrição como HIF-alfa e o NFκB, impactando na expressão gênica dos marcadores pró-inflamatórios, intensificando a expressão dos

antioxidantes e atuando sobre o ritmo na formação dos substratos inerentes a fosforilação oxidativa, fundamentais para gerar energia intracelular e alterando o potencial elétrico dos canais iônicos, permitindo um influxo dos íons pertinentes a diversas "conversas" metabólicas²⁷.

Além destas propriedades, a luz sub terapia modulatória com baixa potência, alterou o microbioma e promoveu efeitos no metaboloma, incluindo a modulação do ciclo circadiano sugerindo o conceito de fotobioma²⁸. Alterações da microbiota ficaram mais evidentes através da irradiação do infravermelho, por ser potencialmente o comprimento de maior penetração e alteração da diversidade do microbioma²⁹.

Não obstante, a relação do homem com a luz remonta sua própria existência. Desde as antigas civilizações, os médicos da época prismavam a luz solar em câmaras para tratamentos de saúde. Com as poucas escrituras que sobraram dessa época, foi possível identificar esta terapia empírica com luz, que ficou conhecida como Helioterapia, umas das primeiras terapias para o tratamento das leucodermias³⁰.

De fato, a área que estuda a luz para aplicações biológicas e suas interações com os tecidos vivos é muito ampla, e está intimamente relacionada com a regulação dos ciclos metabólicos conhecidos como ciclo circadiano. Secreções hormonais e absorção de micronutrientes são exemplos de metabolismos regidos pela presença/ausência da luz³¹.

No entanto, foi com a Fotobiomodulação, que as evidências científicas se tornaram fortes no esclarecimento do mecanismo fotoquímico envolvido nos eventos metabólicos desencadeados pela luz em baixa potência, porém com os dados radiométricos específicos. Através desta terapia, é possível modular a emissão nervosa do sinal doloroso, assim como induzir a diferenciação das células em fenótipos ativos no controle do processo inflamatório e regenerativo³².

Por isso a fotobiomodulação pode melhorar tanto o reparo tecidual de uma queimadura, como estimular a melhora do suporte e relevo tegumentar nos tratamentos em Harmonização Orofacial³³.

A terapia é conduzida através de comprimentos na faixa visível e infravermelho próximo, que quando irradiadas no tecido biológico são absorvidos pelo fotoceptores intracelulares, que estão localizados na mitocôndria Citocromo C Oxidase para o vermelho, Canais iônicos no infravermelho próximo, nas criptocromos e opsinas presentes na pele para luzes azul e verde respectivamente, entre outros complexos protéicos intracelulares, metais e a própria água molecular³⁴.

DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente M.C. dos Santos, 51 anos, leucoderma, procurou atendimento após 3 meses da realização de preenchimento de 1 seringa de ácido hialurônico na região do sulco nasogeniano, apresentando edema local, intensificação da sensação de boca seca e extrema fadiga. Ao investigar, a paciente relatou ter boa saúde geral, histórico médico sem doenças autoimunes e sem alterações prévias ao contaminar-se com COVID-19, que manifestou em 6 meses antes do preenchimento, tendo recebido a inoculação do protocolo vacinal (Pfizer) em média um ano antes do procedimento, a partir de então relatando uma fadiga mais evidente em conjunto com quadro depressivo inicial, e desenvolvimento da Síndrome de Sjögren e Raynaud.

No exame sérico foi detectado proteína C reativa, d-dímero, fibrinogênio, creatinoquinase e hemoglobina glicada acima dos padrões de normalidade caracterizando um quadro inflamatório sistêmico, porém com o índice de hormônio vitamina D acima dos valores de toxicidade referido em literatura.

O protocolo estabelecido foi sinérgico, na localização do depósito do ácido hialurônico na face e no abdômen da paciente, como mostra nas figuras abaixo.

Na **Figura 2.**, observa-se o Protocolo Facial para o procedimento de fotobiomodulação em Edema Tardio Intermitente. na presença de biomoléculas. A associação de 2 comprimentos de onda (590nm/808nm), no modo VITAL (equipamento Vênus/MMOptics), com distribuição em varredura lenta com o dispositivo encostados na pele, em cada terço de face acometida pelos sinais e sintomas, a cada 72 horas, protocolo mínimo de 10 sessões.

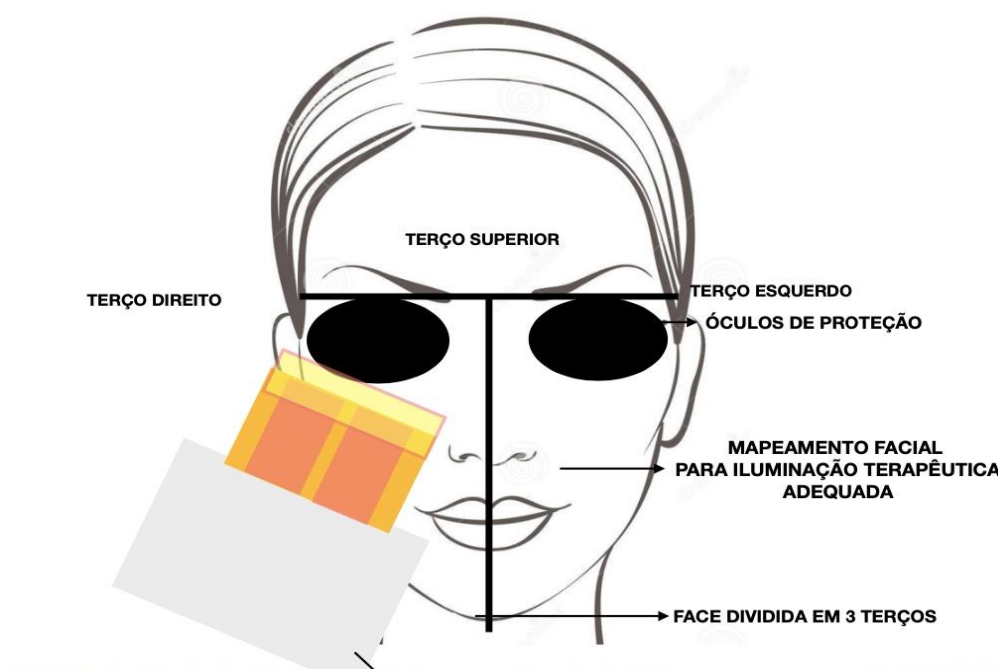


Figura 2. Protocolo Facial para o procedimento de fotobiomodulação em Edema Tardio Intermitente.

Na **Figura 3.**, observa-se o esquema terapêutico realizado com o equipamento VacuumLaser/MMOptics, com energia de 18J de LASER infravermelho por área contemplada pela manopla do equipamento (com disposição de 6 diodos intercalados de laser Vermelho [660nm] e infravermelho [808nm]). Em um protocolo mínimo de 20 sessões a serem realizadas a cada 48h.

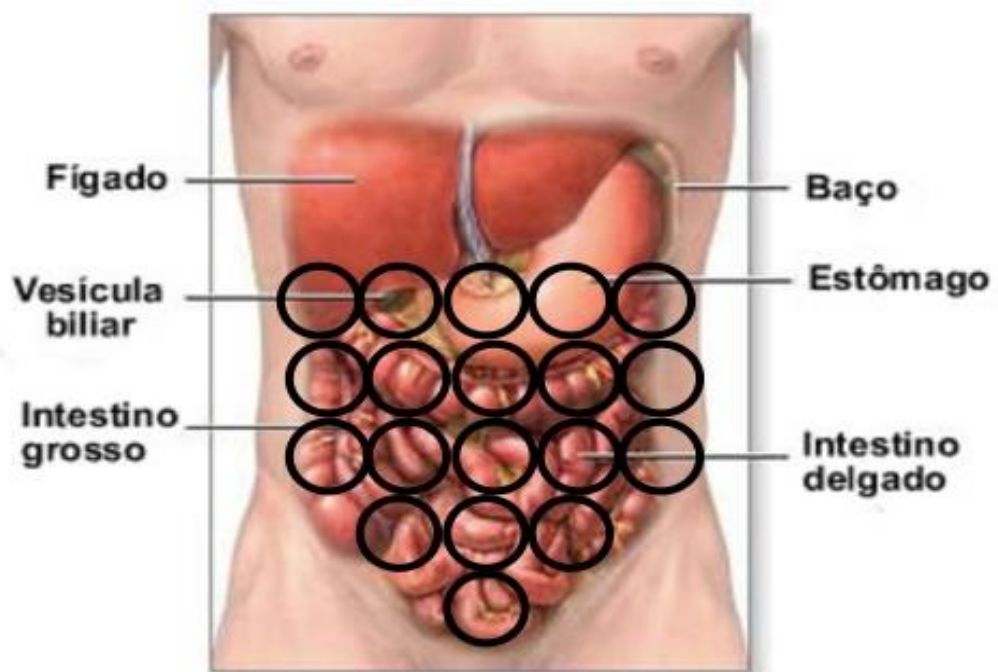


Figura 3. Esquema com as áreas, círculos com contorno preto, contemplada pela manopla terapêutica.

DISCUSSÃO

Estudos indicam que doenças autoimunes e respostas imunológicas insuficientes tem forte ligação com a microbiota intestinal, com significativas alterações em comparação a outras patologias, impulsionando e estimulando a progressão de doenças³⁵. O sistema imune/ microbiano tem como algumas das principais funções a produção e sinalização de ácidos graxos de cadeia curta, metabolismo do triptofano, sinalização de nucleosídeos no intestino, ativação do receptor intestinal de histamina-2 e além disso a ativação de receptores de hidrocarboneto aril (AhR)³⁶, esse receptor quando ligado a um composto xenobiótico é ativado e assim permitida sua deslocação ao núcleo, regulando a transcrição dos genes envolvidos com estresse oxidativo, inflamações, imunossupressão, pigmentação, alterações essas que podem levar ao envelhecimento precoce³⁷. Com o desequilíbrio da microbiota intestinal é acometido a inibição dos ativadores de receptores dos genes mediados pelo AhR, onde pode ocorrer significativamente os sinais de envelhecimento e carcinogênese³⁸.

No COVID-19, há uma séria disbiose intestinal relacionada com a decadência de cepas benéficas e aumento de patógenos. Os danos causados pelo SARS-CoV-2 diretamente nos enterócitos em conjunto com o desequilíbrio do microbioma podem facilitar a translocação de sinais recebidos pelos receptores do sistema padrão (PRRs) como os Receptores Toll-Like (TLR) iniciando reações imunológicas. A barreira intestinal é violada resultando em inflamações sistêmicas causadas pela presença de patógenos oportunistas³⁹.

Desde tempos antigos, os probióticos são utilizados como tratamento dos sintomas gastrointestinais. Nos últimos 40 anos tem sido observado que eles possuem impacto no sistema imune.

Methnickoff levantou uma hipótese, há mais de um século, que o consumo de "LAB" (laticínios e bactérias) nos iogurtes podem favorecer a saúde e aumentar a expectativa de vida humana⁴⁰. E em 1965 foi utilizada a palavra "probiótico" pela primeira vez por Lilly e Stillwell para denominar substâncias que são secretadas por organismos estimulando o crescimento de outros organismos⁴¹. Ainda que, os probióticos tenham seus benefícios comprovados, é necessário ser discutido dos seus efeitos indesejáveis e mesmo que raros, podem acometer quem utiliza. Devido a seu uso acessível e comum, é necessário que cepas probióticas disponíveis para venda estejam em quantidade segura⁴², apesar de não haver regulamentação sobre a dose máxima que pode ser utilizada com segurança⁴³. Pacientes que estão hospitalizados em estado grave, com doenças avançadas ou pacientes com comprometimento imunológico podem ter os efeitos colaterais potencializados pelo uso do probiótico⁴² por não conseguirem manter a estabilidade intestinal, com diarreias constantes e dificuldade de absorção de nutrientes.

Estudos científicos recentes vem corroborando sobre a utilidade da fotobiomodulação em alterar de forma significativa e positiva a diversidade microbiana e produzir uma mudança observável no metaboloma contribuindo para uma regulação dos mecanismos pertinentes na homeostase inclusive aumentando na proporção do benefício da bactéria *Allobacum*, em 10.000 vezes, na microbiota de camundongos após 14 dias de tratamento com a luz NIR 51, tendo em visto que a bactéria *Allobacum* tem expressiva relação positiva com o aumento da Interleucina-7 (responsável pela produção de muco e indução da expressão da de quimiocinas e citocinas)⁴³.

CONCLUSÃO

O tratamento mostrou-se eficaz, amenizando a manifestação dos sinais e sintomas de forma prolongada e ajustando os marcadores inflamatórios dentro do quartil de normalidade. Diante dos achados prévios, é importante estudos clínicos bem delineados para que as evidências se tornem mais robustas.

REFERÊNCIAS

1. RESOLUÇÃO CFO-198, de 29 de janeiro de 2019.
2. Sorg H, Tilkorn DJ, Hauser J, Ring A. Improving Vascularization of Biomaterials for Skin and Bone Regeneration by Surface Modification: A Narrative Review on Experimental Res Bioengineering 2022, 9, 298

3. Cavallieri FA, Balassiano LKA, Fontoura FHM, De Almeida AT. Persistent, Intermittent Delayed Swelling PIDS: Late Adverse Reaction to Hyaluronic Acid Fillers. **Surg Cosmet Dermatol** 2017; 9(3):218-22.
4. Wentao N, Xiuwen Y, Deqing Y, Jing B, Ran L, Yongjiu X, et al. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19 **Critical Care** 2020 24:422
5. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid—mechanisms, risk factors, and management **BMJ** 2021;374:1648.
6. Shoenfeld Y & Agnon-Levin N. "ASIA - Autoimmune/Autoinflammatory Syndrome Induced by Adjuvantes. **J. Autoimmun.** 2011 36: 4-8.
7. Santos DS, Santos A, Rebelo O, Santos RM. Macrophagic Myofasciitis: A Challenging Diagnosis. **Bmj CASE REPORT** 2018.
8. Alijotas-R, Fernandes-Figueiras MT. Late-Onset Inflammatory Adverse Reactions Related Soft Tissue Filler Injections. **Clinic. Rev. Allerg. Immunol.** 2013; 45:97-108.
9. Owczarczyksaczonek A, Zdanowska N, Wygonowska E, Placek W. The Immunogenicity of Hyaluronic Fillers and Its Consequences Clinical, **Cosmetic and Investigational Dermatology** 2021;14 921–934
10. Munavalli GG, Guthridge R, Knutsenlarson S, Brodsky A, Matthew E., Landau M. COVID19/SARSCoV2 virus spike proteinrelated delayed inflammatory reaction to hyaluronic acid dermal fillers: a challenging clinical conundrum in diagnosis and treatment **Archives of Dermatological Research** 2022 314:1–15.
11. Munavalli GG, Knutsen-Larson S, Lupo MP, Geronemus RG. Oral angiotensin-converting enzyme inhibitors for treatment of delayed inflammatory reaction to dermal hyaluronic acid fillers following COVID-19 vaccination-a model for inhibition of angiotensin II-induced cutaneous inflammation. **JAAD Case Reports.** 2021; 10:63-8.
12. Philipp-Dormston WG, Goodman GJ, De Boule K, Swift A, Delorenzi C, Jones D, et al. Global Approaches to the Prevention and Management of Delayed-onset Adverse Reactions with Hyaluronic Acid-based Fillers **PRS Global Open** 2020
13. Suárez JEP, Salazar MC, Rizo VZ. Classification for Staging and Managing Patients with Biopolymer-induced Human Adjuvant Disease **PRS Global Open** 2022
14. Proal AD & Vanelzakker MB. Long COVID or Post-acute Sequelae of COVID-19 (PASC): An Overview of Biological Factors That May Contribute to Persistent Symptoms. **Front. Microbiol.** 12:698169.
15. Fekrazad R, Fekrazad S. The Potential Role of Photobiomodulation in Long COVID-19 Patients Rehabilitation **Photobio Photomed Laser Surg** 2021; 39(4):229-231.
16. Dias LD, Blanco KC, De Faria CMG, Dozza C, Zanchin E.M., Paolillo FR, et al. Perspectives on photobiomodulation and combined light-based therapies for rehabilitation of patients after COVID-19 recovery. **Laser Phys.Lett.** 2022.
17. Pérez VL. COVID y rellenos faciales ¿realmente debemos preocuparnos? **Actas Dermos.** 2022
18. Venegasborsellino C, Kumar S, Raman S, Kroche R, Burns J, Landis RM. Impact of COVID19 on the Intestinal Microbiome **Current Nutrition Reports** 2021 10:300–306
19. Cryan JF, O'riordan K.J, Sandhu K, Peterson V, Dinan TG. The gut microbiome in neurological disorders. **Lancet Neurol.** 2020 Feb;19(2):179-194.
20. Fulling G, Dinan TG, Cryan JF. Gut Microbe to Brain Signaling: What Happens in Vagus. **Neuron** 2019
21. Rajputi S., Paliwal D, Naithani M, Kothar A, Meena K, Rana S. COVID-19 and Gut Microbiota: A Potential Connection Ind **J Clin Biochem** 36(3):266–277.
22. Shengli Ma, Fan Zhang, Fengxia Zhou, Hui Li, Wenyu Ge, Rui Gan, et al. Metagenomic analysis reveals oropharyngeal microbiota alterations in patients with COVID-19 **Signal Transduction and Targeted Therapy** 2021 6:191
23. Zhigang Ren, Haiyu Wang, Guangying Cui, Haifeng Lu, Ling Wang, Hong Luo, et al.. Alterations in the human oral and gut microbiomes and lipidomics in COVID-19. **Gut** 2021; 70: 1253–1265.
24. Soffritti I, D'accolti M, Fabbri C, Passaro A, Manfredini R, Zuliani G, et al. Oral Microbiome Dysbiosis Is Associated with Symptoms Severity and Local Immune/Inflammatory Response in COVID-19 Patients: A Cross-Sectional Study **Front. Microbiol.** 2021 12:687513.
25. Hamblin MR. Mechanisms and applications of the anti-inflammatory effects of photobiomodulation **AIMS Biophys.** 2017; 4(3): 337–361.
26. Liebert A, Bicknell B, Johnstone DM, Gordon LC, Kiat H. Hamblin MR. "Photobiomics": Can Light, Including Photobiomodulation, Alter the Microbiome? **Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery** 37: 11, 2019
27. Hönigsmann H. History of phototherapy in dermatology. **Photochem Photobiol Sci.** 2013;12(1):16-21.
28. Adafer R, Messaadi W, Meddahl M, Patey A, Haderbach A, Bayen S, et al. Food Timing, Circadian Rhythm and Chrononutrition: A Systematic Review of Time-Restricted Eating's Effects on Human Health. **Nutrients** 2020, 12, 3770.

29. Dompe C, Moncrieff L Matys J, Grzech-Le'Sniak K, Kocherova I, Bryja A, et al. Photobiomodulation—Underlying Mechanism and Clinical Applications **J. Clin. Med.** 2020, 9, 1724.
30. Simões TMS, Fernandes Neto JA, De Oliveira TKB, Nonaka CFW, Catão MHCV. Photobiomodulation of red and green lights in the repair process of third-degree skin burns. **Lasers Med Sci.** 2020;35(1):51-61
31. Glass GE. Photobiomodulation: The Clinical Applications of Low-Level Light Therapy. **Aesthet Surg J.** 2021; 18;41(6):723-738
32. Ruff WE, Greiling TM, Kriegel MA. Host-microbiota interactions in immune-mediated diseases. **Nat Rev Microbiol** 2020;18: 521–38
33. Liu Y, Alookaran J.J, Rhoads J.M. Probiotics in Autoimmune and Inflammatory Disorders. 2018
34. Krutmann J, Liu W, Li L, Pan X, Crawford M, Sore G, et al. Pollution and skin: from epidemiological and mechanistic studies to clinical implications. **J Dermatol Sci.** 2014 ;76(3):163-8.
35. Morita A, Torii K, Maeda A, Yamaguchi Y. Molecular basis of tobacco smoke-induced premature skin aging. **J Invest Dermatol Symp Proc.** 2009;14(1):53-5.
36. Wang B, Zhang L, Wang Y, Dai T, Qin Z, Zhou F, et al. Alterations in microbiota of patients with covid-19: potential mechanisms and therapeutic interventions. **Signal Transduct Target Ther** (2022) 7(1):143.
37. Metchnikoff II, Mitchell PC. Nature of Man or Studies in Optimistic Philosophy. **Kessinger Publishing; Whitefish, MT, USA:** 1910.
38. Priyanka P, Miral P, Krishnamurthy R. *Saccharomyces boulardii*—A probiotic of choice. **J. Biotechnol.** 2013
39. Allende A, Bolton D, Chemaly M, Davies R, Escámez PSF, Girones R, et al. Update of the list of QPS-recommended biological agents intentionally added to food or feed as notified to EFSA 5: Suitability of taxonomic units notified to EFSA until September 2016. **EFSA J.** 2017;15: 466349.
40. de Simone C. The Unregulated Probiotic Market. **Clin. Gastroenterol. Hepatol.** 2019;17: 809–817.
41. Didari T, Solki S, Mozaffari S, Nikfar S, Abdollahi M. A systematic review of the safety of probiotics. *Expert Opin. Drug Saf.* 2014; 13:227–239.
42. El Ansary A, Balto H, Al-Hadlaq SM. Gut-lung cross Talk in COVID-19 pathology and fatality rate. 2022
43. Bicknell B, Liebert A, Johnstone D, Kiat H. Photobiomodulation of the microbiome implications for metabólico and inflamatório diseases. **Lasers Med Sci,** 2019