

UNIVERSIDADE EVANGÉLICA DE GOIÁS - UniEVANGÉLICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MOVIMENTO HUMANO E REABILITAÇÃO - PPGMHR

APLICAÇÕES CLÍNICAS DA TÉCNICA DE ILIB (IRRADIAÇÃO INTRAVASCULAR DO SANGUE COM LASER) MODIFICADO: ESTADO DA ARTE

ISABELA LAGUARDIA COSTA RORIZ DE OLIVEIRA

Anápolis – GO

2023

UNIVERSIDADE EVANGÉLICA DE GOIÁS - UniEVANGÉLICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MOVIMENTO HUMANO E REABILITAÇÃO - PPGMHR

APLICAÇÕES CLÍNICAS DA TÉCNICA DE ILIB (IRRADIAÇÃO INTRAVASCULAR DO SANGUE COM LASER) MODIFICADO: ESTADO DA ARTE

ISABELA LAGUARDIA COSTA RORIZ DE OLIVEIRA

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências do Movimento Humano e Reabilitação da Universidade Evangélica de Goiás, como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Mestre em Ciências do Movimento Humano e Reabilitação.

Orientador

Prof. Dr. Rodrigo Álvaro Brandão Lopes
Martins

Anápolis – GO

2023

O48

Oliveira, Isabela Laguardia Costa Roriz de.

Aplicações clínicas da técnica de ILIB (Irradiação Intravascular do Sangue com Laser) modificado: estado da arte / Isabela Laguardia Costa Roriz de Oliveira - Anápolis: Universidade Evangélica de Goiás - UniEvangélica, 2023.

48p.; il.

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Álvaro Brandão Lopes Martins.

Dissertação (mestrado) – Programa de pós-graduação em Movimento Humano e Reabilitação – Universidade Evangélica de Goiás – UniEvangélica, 2023.

1. ILIB 2. ILIB modificado 3. Fotobiomodulação 4. Laserterapia Sistêmica
I. Martins, Rodrigo Álvaro Brandão Lopes II. Título

CDU 615.8

Catálogo na Fonte

Elaborado por Rosilene Monteiro da Silva CRB1/3038



FOLHA DE APROVAÇÃO

APLICAÇÕES CLÍNICAS DA TÉCNICA DE ILIB (IRRADIAÇÃO INTRAVASCULAR DO SANGUE COM LASER) MODIFICADO: ESTADO DA ARTE
ISABELA LAGUARDIA COSTA RORIZ DE OLIVEIRA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Movimento Humano e Reabilitação -PPGMHR da Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA como requisito parcial à obtenção do grau de MESTRE.

Linha de Pesquisa: _____

Aprovado em 11 de dezembro de 2023.

Banca examinadora



Documento assinado digitalmente
RODRIGO ALVARO BRANDÃO LOPES MARTINS
 Data: 19/01/2024 11:39:24-0300
 Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Prof. Dr. Rodrigo Álvaro Brandão Lopes Martins



Documento assinado digitalmente
JOSANA DE CASTRO PEIXOTO
 Data: 19/01/2024 11:31:59-0300
 Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Profa. Dra. Josana de Castro Peixoto



Documento assinado digitalmente
FLAVIO AIMBIRE SOARES DE CARVALHO
 Data: 19/01/2024 14:30:45-0300
 Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Prof. Dr. Flávio Aimbire Soares de Carvalho

DEDICATÓRIA

Ao meu pai, Eduardo, por ter me ensinado a reconhecer a beleza da inteligência, a relevância do raciocínio lógico e a genuína humildade que naturalmente se manifesta a partir deles.

AGRADECIMENTOS

Ao Senhor Deus, pela sua graça constante e inerrante sobre mim.

Ao meu esposo, Luís Filipe, por transcender seu papel de companheiro.

Aos professores doutor Rodrigo Martins e doutora Patrícia Sardinha, pela perseverança em chegarmos até aqui.

RESUMO

A Irradiação Intravascular do Sangue com Laser (ILIB) é um método inovador de fototerapia que utiliza laser ou LED de baixa potência para terapia sistêmica. Ainda que demonstre resultados promissores em ensaios clínicos, há um déficit de normatização sobre a aplicação dessa terapêutica e, por consequência, a disseminação bem embasada de seu uso. Através de uma revisão narrativa, do tipo estado da arte, que utilizou metodologia sistemática, foi sumarizada a eficácia e o espectro de aplicações da terapia ILIB em diferentes testes clínicos, tanto em humanos quanto em modelos animais. Os resultados indicam que ILIB modifica marcadores moleculares com intenções terapêuticas, reduz o estresse oxidativo, e influencia o aprimoramento do fluxo sanguíneo e a microvasculatura em diversas condições patológicas, desde neurológicas até metabólicas. Há também benefícios significativos desta terapia na reabilitação de lesões musculoesqueléticas, danos cardíacos isquêmicos, doenças pulmonares, cutâneas e manejo da dor. Em conclusão, o ILIB modificado emerge como uma modalidade terapêutica promissora com um espectro amplo de condições clínicas, necessitando de mais estudos clínicos estruturados de maneiras semelhantes entre si, para uma compreensão mais profunda de sua eficácia e normatização da sua aplicação.

Palavras-chave: ILIB, ILIB Modificado, Fotobiomodulação, Laserterapia Sistêmica.

ABSTRACT

Intravascular Blood Irradiation with Laser (ILIB) is an innovative phototherapy method that uses low-power laser or LED for systemic therapy. Although it shows promising results in clinical trials, there is a lack of standardization regarding the application of this therapy and, consequently, the well-founded dissemination of its use. Through a narrative review, a state-of-the-art, using systematic methodology, the efficacy and spectrum of applications of ILIB therapy in different clinical trials, both in humans and animal models, were summarized. The results indicate that ILIB modifies molecular markers with therapeutic intentions, reduces oxidative stress, and influences the improvement of blood flow and microvasculature in various pathological conditions, from neurological to metabolic. There are also significant benefits of this therapy in the rehabilitation of musculoskeletal injuries, ischemic heart damage, pulmonary diseases, skin conditions, and pain management. In conclusion, modified ILIB emerges as a full of potential therapeutic modality with a broad spectrum of clinical conditions, requiring more structured clinical studies for a deeper understanding of its efficacy and standardization of its application.

Key-words: ILIB, Modified ILIB, Photobiomodulation, Systemic lasertherapy.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Intervenções em animais.

Tabela 2 – Intervenções em humanos – via transcutânea.

Tabela 3 – Intervenções em humanos – via intravascular.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ILIB – intravascular laser irradiation of blood.

LED – light-emitting diode.

TNF-alfa – fator de necrose tumor alfa.

MILIB – ILIB modificado.

PRISMA – Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis.

NO – óxido nítrico.

TAC – capacidade total antioxidante.

ROS – radicais livres de oxigênio.

LCAT – lecitina colesterol acetiltransferase.

PON – atividade de paraoxonase.

FRAP – ferric-reducing ability of plasma.

PDT – photodynamic therapy.

AVC – Acidente Vascular Cerebral.

EM – Esclerose múltipla.

FDL – Fluxometria doppler a laser.

PDG – fotopletismografia.

ITI – imagem térmica infravermelha.

PAM – pressão arterial média.

FC – frequência cardíaca.

HRV – heart rate variability (variabilidade da frequência cardíaca).

LPA – lesão pulmonar aguda.

LPS – lipopolissacarídeo.

IL-10 – interleucina 10.

LANSS – Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs.

1. Introdução

A utilização de agentes físicos ou eletrofísicos no tratamento de doenças, especialmente no que diz respeito ao sistema locomotor e à cicatrização de feridas, remonta à antiguidade da humanidade.

Há registros no Egito Antigo, Grécia e China, onde a luz solar era empregada para o tratamento de diversas condições de saúde. Na Europa, este uso evoluiu para a exploração de variações climáticas e de pressão atmosférica com fins terapêuticos.

Além das práticas tradicionais, a eletricidade abriu novas possibilidades de tratamento na área médica. A amplitude dessas vertentes varia pela possibilidade de controle preciso das características da luz utilizada, da intensidade do resistor para aquecimento, comprimento de onda para choque, dentre outros.

Considera-se como agentes eletrofísicos para tratamento a temperatura (calor ou frio), a luz (infravermelho a ultravioleta, laser, LED), ondas de choque, corrente elétrica e ultrassom. Destas, a fototerapia, isto é, a utilização de luz como intervenção terapêutica, é o enfoque deste estudo.

Particularizando, a irradiação intravascular do sangue com laser ou LED (*light-emitting diode*) de baixa potência é uma técnica bastante conhecida que promove efeito generalizado em quase todos os sistemas do corpo humano, por isso essa terapia tem sido empregada no tratamento de diversas doenças²⁴.

Algumas terminologias que se referem a esse procedimento são: como fotobiomodulação sistêmica, ILIB (*intravascular laser irradiation of blood*) e ILIB modificado.

O ILIB modificado difere do método tradicional em aspectos como o comprimento de onda e a potência do laser, proporcionando uma aplicabilidade mais ampla e segura.

Em comparação com as terapias farmacológicas convencionais, a terapia ILIB é ausente em termos de efeitos colaterais severos e é capaz de tratar causas subjacentes de doenças, ao invés de ser apenas sintomática. No entanto, sua aceitação na comunidade médica ainda enfrenta desafios, principalmente devido à necessidade de mais pesquisas que elucidem seus mecanismos de ação.

É fundamental entendermos que, ao aprofundarmo-nos no escopo das terapias que fazem uso de agentes eletrofísicos, sobremaneira o ILIB, estamos adotando uma abordagem que se diferencia substancialmente das terapias farmacológicas convencionais, mas que não são inferiores em sua relevância científica.

Uma das distinções é a de não haver interação molécula-receptor que permita clara delimitação dos potenciais benéficos e prejudiciais da intervenção. Sabe-se, contudo, muito bem sobre o mecanismo físico-químico que a laserterapia exerce nos variados tipos teciduais – sobre sanguíneo. A alegação de falta de fundamentação é uma falácia, e nosso objetivo é demonstrar precisamente o contrário.

Realizamos uma revisão, utilizando metodologia sistemática, de estudos em humanos e cobaias, que utilizaram ILIB, traçando, assim, um estado da arte que evidencie e sumarie o que já existe de embasamento científico desta terapia.

2. Revisão de Literatura

A fototerapia é um dos vários meios eletrofísicos de se instituir tratamento, com variadas e robustas evidências científicas que sustentam seu uso.

No que concerne ao histórico desta técnica, há histórias de imperadores romanos que enviavam seus soldados feridos para banhos de sol em ilhas, pois observavam que os soldados se recuperavam mais rapidamente se expostos à luz e ao calor solar. Além disso, na antiga Grécia, anciãos acreditavam que a exposição a um peixe elétrico possuía propriedades curativas.

. O método de irradiação de sangue utilizando um laser intravenoso foi introduzido na clínica médica, pela primeira vez, pelos cientistas soviéticos Meschalkin e Sergiewski em 1981⁵⁹. Ao que se sabe, originalmente, este método foi desenvolvido com o objetivo de tratar doenças cardiovasculares e trombóticas, assim como, na tentativa de controlar a pressão arterial elevada (hipertensão).

Segundo os autores⁵⁹, a técnica de irradiação do sangue circulante seria capaz de alterar ou melhorar algumas propriedades dos componentes sanguíneos como os glóbulos vermelhos (hemácias) e plaquetas. Indicações originais relatam melhoras no carreamento de oxigênio pela hemoglobina, assim como, efeitos anti-trombóticos, melhorias na microcirculação⁶⁰ (vasodilatação periférica) e redução da área de infarto.

A possibilidade de uma redução na agregação plaquetária e uma melhoria na deformabilidade dos glóbulos vermelhos poderiam resultar em um melhor suprimento de oxigênio e, com isso, uma diminuição da pressão parcial do dióxido de carbono, que é particularmente relevante para a cicatrização de ferida.^{61,62}.

Segundo Boev⁶³ e Khotiaintsev⁶⁴, ocorrem também reduções adicionais de arritmia e morte súbita cardiovascular.

No entanto, um grande problema que podemos mencionar dos artigos originais relatados, é que sua grande maioria foi publicada em idioma russo, o que reduz bastante a acessibilidade do real conteúdo deles.

Dentre o que já foi publicado e hipotetizado sobre ILIB, é importante ressaltar uma distinção que redefine nossa perspectiva e conhecimento sobre o tratamento de doenças utilizando agentes eletrofísicos.

Essa diferença se dá entre o paradigma farmacológico clássico – conhecendo precisamente a farmacocinética e farmacodinâmica das moléculas – e a miríade de diferenças metodológicas de agentes eletrofísicos, em especial na fototerapia. Há variabilidade da potência utilizada, categoria de luz (infra-vermelho, ultra-violeta, LED, dentre outros), local de administração e tempo de exposição.

As indicações originais da terapia ILIB incluem uma grande montante de doenças, dentre as quais podemos citar: distúrbios do metabolismo da gordura, diabetes mellitus, síndrome de dor crônica, artrite reumatoide, polineuropatias, doenças intestinais inflamatórias crônicas, fibromialgia, hipertensão arterial sistêmica resistente, degeneração macular, esclerose múltipla, síndrome de fadiga crônica, alergias e eczemas, melhoria significativa do condicionamento físico, melhoria do comportamento de sono e nível de vigília, efeito positivo no humor geral, redução significativa dos marcadores de lesão hepática, atenuação de zumbido, estímulo positivo sobre resposta imune (níveis de imunoglobulinas, interferons, interleucinas, TNF-alfa, linfócitos, atividade macrofágica), redução

de estresse oxidativo, melhoria da regeneração dos eritrócitos e da microcirculação, ação anti-coagulante (redução da ação trombocitária, ativação da fibrinólise, vasodilatação, redução da disfunção endotelial).⁶⁵

A princípio, apenas o laser de hélio-neônio (632,8 nm) foi usado nesta terapia⁵⁹. Para isso, uma potência de 1-3 mW e um período de exposição de 20-60 minutos eram empregados. Os tratamentos foram realizados uma ou duas vezes ao dia em até dez sessões consecutivas. Por isso, muitas pessoas ainda indicam protocolos baseados em blocos de 10 sessões, embora não haja nenhuma necessidade comprovada para tal procedimento. Nos anos que se seguiram vários estudos publicados no idioma russo foram surgindo, mas com uma impossibilidade quase total de disseminação da técnica devido justamente a restrições com o idioma.

Mais recentemente, o ILIB ou a terapia de irradiação sistêmica do sangue tem ganho cada vez novos adeptos, e seus resultados clínicos têm chamado a atenção de pesquisadores ao redor do mundo. Especialmente no Brasil, que é o país com a maior produção científica na área de fotobiomodulação, a técnica do ILIB adaptado tem sido empregada em um número crescente de clínicas e consultórios de medicina, fisioterapia e estética, e profissionais clínicos reportam efeitos benéficos significativos. Entretanto, ainda se fazem necessários estudos clínicos e experimentais científicos para que possamos determinar o mecanismo de ação ou os mecanismos de ação mais exatos deste impressionante tratamento.

Diversos grupos de pesquisa têm registrado protocolos clínicos em andamento, incluindo estudos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo,

visando estudar de forma mais controlada os efeitos e mecanismos do ILIB. Resultados experimentais e clínicos tem sido apresentados, reforçando àqueles observados na prática clínica. Entretanto, problemas de terminologia, por exemplo, ainda dificultam a localização destes estudos. A terapia ILIB, adaptada para a forma de irradiação transdérmica do sangue tem sido denominada por eLIB, fotobiomodulação sistêmica, ILIB adaptado, laserterapia sistêmica, irradiação endovascular entre outras. A falta de padronização tem representado um fator que dificulta a correta disseminação da técnica.

Embora o ILIB tenha sido utilizado no tratamento de diversas doenças e não seja um produto farmacológico, apresenta algumas contraindicações, que devem ser consideradas as mesmas para qualquer terapia a laser³. Segundo Mikhailov¹, são categorizados em absolutos e relativos. Choque cardiogênico, hipotensão arterial manifesta, cardiopatia congestiva, insuficiência circulatória nos estágios II b e III, anemia, síndrome do nó sinusal e coagulopatias sanguíneas são condições agrupadas como contraindicações absolutas.

Doenças oncológicas, formas agudas de doenças infecciosas específicas - como brucelose - dismenorreia e a primeira metade da gravidez são condições agrupadas como contra-indicações relativas.

A irradiação direta do sangue exige um procedimento invasivo e oneroso, e, conseqüentemente, apresenta alguns riscos. Por isso, a entrega indireta de luz ao sangue, seja através da pele (transcutâneo) ou através de uma mucosa, sobre grandes vasos sanguíneos, passou a ser amplamente utilizada e a ser designada como ILIB modificado (mLIB).^{3,4,5}

Predominantemente, o MILIB é aplicado por meio de uma pulseira sobre a artéria radial, com um laser de baixo nível vermelho, em um comprimento de onda de 660nm, com uma potência de 60 a 100 mW, durante 30 minutos contínuos, variando de uma vez por semana durante 10 dias até aplicações diárias por 10 dias³. No entanto, existem estudos que utilizam lasers de diferentes espectros, como azul², verde⁶, ultravioleta⁴ e LED⁷ para irradiar o sangue, como tratamento de diferentes tipos de doenças.

Segundo Tomé e colaboradores⁸, a literatura atual carece de consenso sobre os parâmetros do ILIB e sobre sua eficácia em melhorar a condição clínica dos pacientes que se submetem ao tratamento com esta técnica.

Apesar de haver uma quantidade considerável de dados sobre o ILIB, demonstrando seus efeitos positivos de fotobiomodulação em corpos humanos e experimentos animais, ainda há uma necessidade de estudos mais confiáveis e apropriados, como ensaios clínicos randomizados para indicar a real influência do ILIB nos sistemas biológicos.^{8,9} Já há, pelo menos, 10 anos, Huang et al.¹⁰ vêm alertando a comunidade científica sobre a falta desse tipo de desenho de estudo para o ILIB.

Por isso, essa revisão narrativa visa fornecer uma visão panorâmica de todas as aplicações clínicas do ILIB nos últimos anos, a fim de levantar algumas hipóteses e estimular a comunidade de pesquisa a desenvolver desenhos de estudos mais apropriados sobre esta técnica.

3. Objetivos

O objetivo do estudo foi realizar uma revisão de narrativa, do tipo 'estado da arte', consistindo em um levantamento da literatura científica, de forma sistemática,

para listagem e classificação de todos os estudos experimentais e clínicos utilizando o ILIB ou ILIB Modificado, e suas indicações que possuam um mínimo de evidência científica de qualidade.

4. Metodologia

Cinco bases de dados como PubMed, LILACS, Web of Science, ScienceDirect e Cochrane foram extensivamente pesquisadas, sem data de publicação determinada para reunir tantos estudos disponíveis relacionados às intervenções do ILIB nos últimos anos.

As palavras-chave e termos MeSH utilizados foram: ILIB (*intravascular laser irradiation of blood*), (*systemic photobiomodulation*), (*haemodynamic lasertherapy*), (*vascular photobiomodulation*), (*systemic lasertherapy*), (*hematologic lasertherapy*), (ILIB modificado), (laser transcutâneo irradiação), (irradiação sanguínea com laser intravenoso), ILIB comum.

Mesmo não sendo uma revisão sistemática propriamente dita, seguimos o fluxograma *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA) mostrado na Figura 1, para melhor refinamento do nível científico.

4.1 Critérios de seleção:

Os critérios de inclusão foram todos os estudos em inglês, espanhol ou português, envolvendo experimentos com animais e humanos, utilizando laser ou LED para ILIB com espectro de luz diferente.

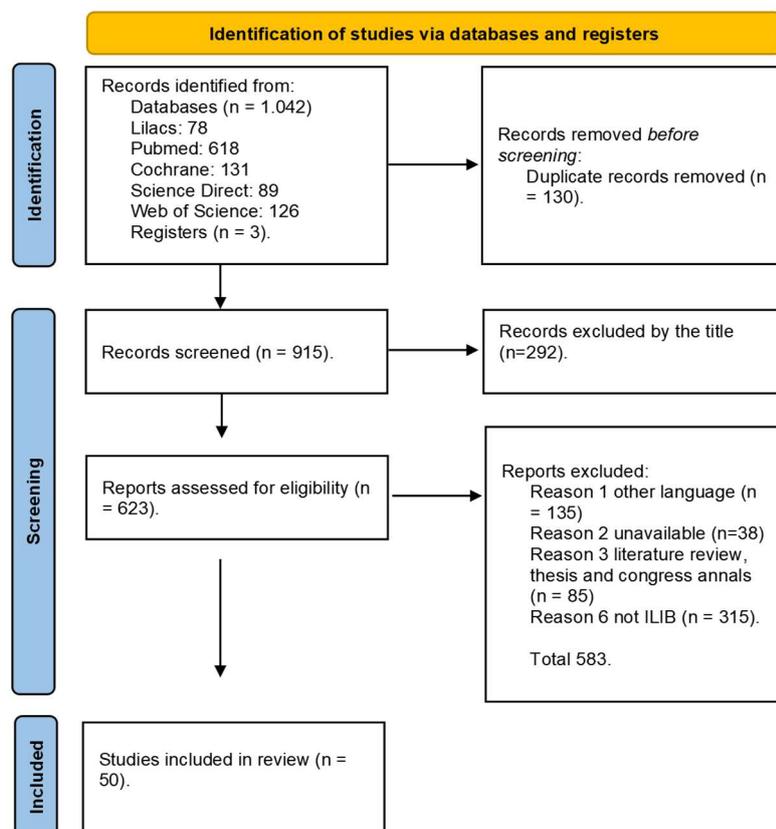
Primeiramente, a seleção foi baseada nos títulos e, em seguida, foram excluídos os estudos duplicados. Em seguida, verificamos a elegibilidade do artigo com base em seu resumo, avaliando se era, efetivamente, um ensaio clínico ou um relato de caso, e se o estudo era, de fato, sobre laserterapia.

4.2 Critérios de exclusão:

Foram excluídos estudos que não estivessem disponíveis integralmente, que fossem revisões de literatura, teses, apenas projetos de pesquisa ou apresentações de conferências.

Após esse *screening*, os resumos foram analisados em uma conferência de qual técnica o laser foi testado, e foram excluídos todos aqueles que não eram irradiação intravascular de sangue.

Figura 01: Fluxograma PRISMA da Busca de Literatura Científica



5. Resultados – Estado da arte

Com o propósito de melhorar a compreensão e categorização do ILIB dada a sua extensa gama de aplicações e resultados, desenvolvemos uma categorização de aplicações clínicas do ILIB.

5.1 Via de administração:

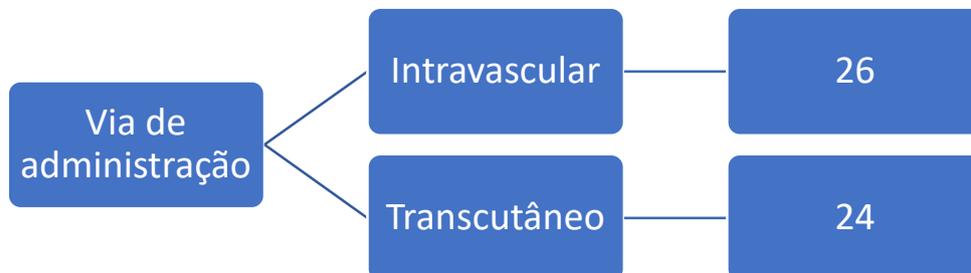
Um total de 24 estudos clínicos administrou o laser por via transcutânea, representando 44% do total de ensaios. Ressalta-se que um estudo não esclareceu o método de aplicação. Dentre estes, a maioria irradiou sobre a topografia da artéria radial.

Esta metodologia é frequentemente preferida por sua praticidade (devido à mínima variabilidade anatômica) e maior conforto do paciente durante o período de aplicação. As demais aplicações transcutâneas foram realizadas na artéria femoral¹¹, artérias coronárias¹², região sublingual¹³ e, quando a amostra do estudo era composta por ratos, na veia ou artéria caudal^{14,15, 16,17,18}.

Os outros 26 ensaios clínicos administraram o laser de forma intravascular. Dentre estes, a maioria focou nos membros superiores, visando uma das seguintes regiões: 1) pulso (sobre a artéria radial); 2) antecubital^{2,10,19,20,21,22,23,24} na veia cefálica, artéria braquial ou seus ramos; ou 3) mão²⁵. Houve apenas um caso no membro superior sem uma localização especificada da veia utilizada²⁶.

Outras irradiações intravasculares visaram as artérias coronárias^{27,28,29}, veia femoral³⁰, artéria femoral²⁹, veia jugular³¹, e até mesmo o cérebro³². Em alguns estudos com amostras de ratos, a veia caudal foi alvo^{33,34,35}. Os estudos restantes não especificaram o vaso sanguíneo utilizado.

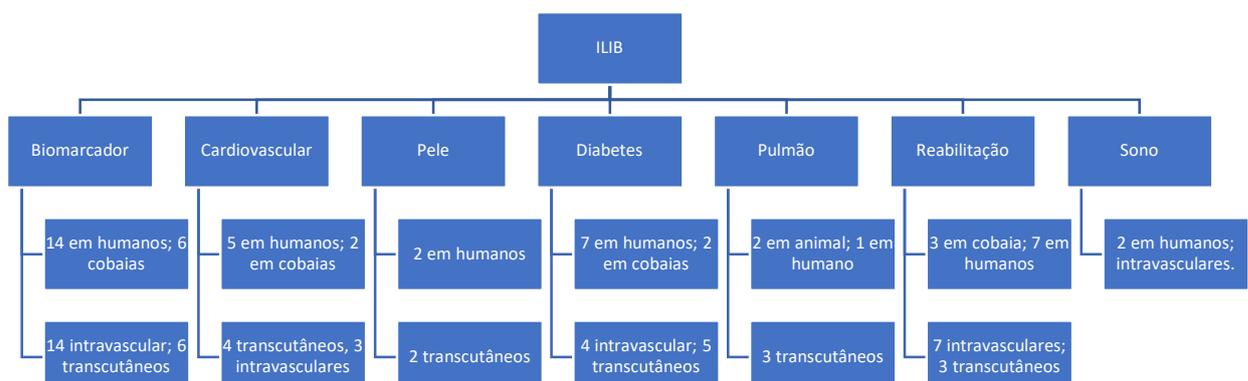
Figura 02: Resultados selecionados de acordo com a via de administração do tratamento.



5.2 Resultado analisado:

Uma categorização de resultados foi desenvolvida para melhor elucidar todas as aplicações potenciais da fotobiomodulação sistêmica. A Figura 3 demonstra a amostragem de cada categoria de intervenção.

Figura 3: Diagrama de estudos encontrados por área de indicação.



5.2.1 Marcadores moleculares:

Nesta categoria foram incluídos todos os estudos que avaliaram a modulação de marcadores moleculares por meio da laserterapia intravascular, os quais contabilizam como 22 dos 50 artigos analisados.

O estresse oxidativo foi um desfecho recorrentemente averiguado. Artigos como o de Derkacz et al.²⁷, averiguaram que a exposição do endotélio ao laser após uma angioplastia coronária percutânea aumentou a concentração bioquímica sérica de óxido nítrico (NO) e endotelina-1, minimizando os radicais livres de oxigênio, otimizando a resposta da intervenção (menor incidência de reestenose por inibir o remodelamento arterial patológico). No mesmo sentido, em pacientes com lesão crônica de medula espinal decorrente de trauma, foi visto que a exposição intravascular ao *low-level* laser aprimorou a capacidade total antioxidante (TAC), reduzindo estresse oxidativo³⁶.

Paradoxalmente, o estudo de Ye et colaboradores, em 2014, evidenciou que a exposição a laser vermelho, de 670nm, a 100mW, aumentou os Radicais Livres de Oxigênio (ROS). Contudo, neste estudo, este era o desfecho intencional, propiciando que a toxina ultrapassasse a barreira hematoencefálica para obter propriedades analgésicas. Além disso, e mais importante por ser o que pode justificar essa divergência, é que foi utilizado um fotosensibilizador (feoforbida) no ensaio clínico.

Ainda no que concerne ao estresse oxidativo, um artigo de grande impacto foi o que demonstrou que diferentes comprimentos de onda de laser, assim como LED, aprimoram hemoglobina oxigenada ($\Delta[\text{HbO}]$) e citocromo c oxidase ($\Delta[\text{oxCCO}]$). Pruitt et al., inclusive, faz a ressalva de que devem ser feitos testes

adicionais sobre a ideal dose da fotobiomodulação, seja para estimular a formação de radicais livre de oxigênio, ou para inibi-la.³⁷

Concatenando os achados dos dois parágrafos anteriores, Kilik et al.³⁸ demonstrou em ratos que, ainda que a exposição celular ao laser aumente a formação de ROS, o próprio laser também otimiza a formação de proteínas de fase aguda, que atuam como mecanismo de defesa antioxidante, potencialmente minimizando os efeitos sistêmicos daqueles.

Ainda nesse sentido, lecitina colesterol acetiltransferase (LCAT) possui propriedades antioxidantes pelo transporte junto ao HDL e pode reverter peroxidação do LDL, assim como CAT e atividade de paraoxonase (PON) também tem esse efeito antioxidante, e sobretudo a *ferric-reducing ability of plasma* (FRAP) que sumariza a atividade geral de enzimas antioxidantes e vitaminas. Em ratos diabéticos, após a irradiação com laser, observou-se uma elevação nas atividades das enzimas catalase, LCAT e PON1, bem como a capacidade do FRAP, aproximando-se dos níveis encontrados em ratos não diabéticos.³³

Outros estudos também demonstraram o aumento da atividade de óxido nítrico nos tecidos, melhorando a efeito anti-oxidativo, tanto aprimorando a circulação, secundariamente atenuando sintomas da polineuropatia diabética quanto aumentando a expressão de EGFR o que pode reduzir a neuroinflamação e seus danos secundários²⁴.

5.2.2 Pele e mucosa:

A aplicação da laserterapia sobre pele e mucosa tem sido extensivamente investigada para o tratamento de lesões cutâneas, feridas crônicas, mucosite oral e outras condições dermatológicas.

O ensaio de Nogueira et al.³⁹ foi além do que já havia sido exposto sobre laserterapia local em feridas, a performando na modalidade de irradiação vascular. O desfecho avaliado foi a atenuação de lesões de mamilo em lactantes, demonstrando que há proporcionalidade direta entre tempo de exposição ao laser e redução da área total lesionada. Ficou evidenciado também que o impacto do laser transcutâneo sobre topografia radial foi superior ao do laser diretamente sobre a lesão.

Considerando o reparo de mucosa, foi também demonstrado que, independentemente se sozinho ou associado à *photodynamic therapy* (PDT), o ILIB foi capaz de auxiliar no manejo de mucosite oral de pacientes com câncer.⁴⁰

5.2.3 Diabetes:

A fotobiomodulação sistêmica também tem sido estudada como uma possível intervenção coadjuvante no tratamento do diabetes mellitus. Pesquisas sugerem que a FBS pode ajudar a melhorar a sensibilidade à insulina e a função das células beta pancreáticas, o que pode ter benefícios significativos no controle glicêmico.

Nós encontramos um total de 9 artigos que abordaram o efeito da fotobiomodulação sistêmica sobre o diabetes mellitus. Os seus efeitos foram descritos no tópico acima.

5.2.4 Reabilitação e osteomusculatura:

A reabilitação e as condições musculoesqueléticas são áreas que têm recebido significativa atenção no campo da pesquisa clínica, especialmente no contexto da fotobiomodulação. Sintetizamos as principais descobertas dos dez estudos que atenderam aos nossos critérios de inclusão a seguir:

- Perfunção Cerebral e Recuperação Pós-Acidente Vascular Cerebral (AVC): Yang et al.¹⁹ relataram um caso em que ILIB teve um impacto positivo em um paciente com infarto pós-agudo da artéria cerebral anterior direita. A recuperação foi marcada pelo aprimoramento do diasquise cerebelar cruzado e foi quantificável pelo Índice de Barthel. Além disso, foram observadas mudanças na perfusão cerebral documentadas em imagens SPECT subsequentes.
- Melhorias Hemodinâmicas Pós-AVC: Li et al.⁴⁵ apresentaram um caso com alterações observáveis na perfusão, detectadas de forma semelhante nas imagens SPECT. Os resultados positivos incluíram ligeiros aumentos no fluxo sanguíneo no hemisfério cerebral direito. Funcionalmente, houve uma melhoria notável na força muscular, especialmente no lado esquerdo.
- Resultados Funcionais Pós-AVC com ILIB: Lai et al.⁴⁷ forneceram uma perspectiva mais ampla com um estudo observacional retrospectivo. Pacientes que passaram por ILIB pós-AVC exibiram pontuações significativamente melhores na escala Rankin modificada em comparação com aqueles submetidos apenas à reabilitação convencional. Também foram observadas melhorias em outros testes funcionais, como BI, 6MWT e FMA-UE. No entanto, o grupo controle apresentou melhores pontuações na Escala de Equilíbrio de Berg. Não foram documentados eventos adversos significativos relacionados ao tratamento ILIB.
- Lesões Musculares e de Tendão: Nossa revisão identificou um trio de estudos que se aprofundaram em lesões relacionadas a músculos e ten-

dões. Em uma dessas pesquisas, Araujo et al.⁴⁸ exploraram lesões nervosas em ratos Wistar, avaliando aspectos como marcha, sensibilidade e morfologia muscular pós-lesão. Outras pesquisas^{18,49} reforçaram nossa compreensão nesse domínio, mas exigem uma exploração mais profunda para descobertas e implicações específicas.

- Miastenia Gravis: Lan et al.⁵⁰ documentaram um caso em que ILIB foi empregada para um paciente com miastenia gravis. O estudo sugeriu possíveis melhorias na força e resistência muscular.
- Demência: Maksimovich³² explorou a utilidade da ILIB em pacientes com demência, indicando potenciais melhorias na função cognitiva e memória.
- Sequelas Neurológicas: Liu et al.⁵¹ estudaram os efeitos da ILIB em pacientes com várias sequelas neurológicas, sugerindo melhorias nas funções motoras e redução da dor neuropática.
- Esclerose Múltipla (EM): Silva et al.⁷ estudaram o impacto da ILIB em pacientes com EM, indicando benefícios como redução da espasticidade muscular e aprimoramento da coordenação motora.

5.2.5 Sono:

Já se sabe da influência da luz sobre ritmos circadianos e higiene do sono. No que se refere à atuação da laserterapia sobre esse domínio, encontramos 2 estudos clínicos que averiguaram o papel dela.

Utilizando a *Pittsburgh Sleep Quality Index*, foi visto que o ILIB propiciou uma redução de 12 para 7 pontos (de 21) no score em paciente com síndrome de Guillain Barré pós vacinação.²⁵

Em um estudo realizado no Vietnã, entre 76 pacientes elegíveis para análise estatística, foi avaliado o impacto do ILIB na qualidade do sono em pacientes tratando dor crônica devido a distúrbios musculoesqueléticos (espondilopatias, entesite, tendinite, periostite, osteoartrite), utilizando também o Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh. Curiosamente, mostrou-se que o tratamento com ILIB pode proporcionar uma melhoria de curta duração na qualidade do sono (após cada episódio de exposição) mas não oferece um efeito acumulativo na qualidade do sono após o primeiro curso de tratamento.⁵²

5.2.6 Cardiovascular:

Estudos recentes investigaram os efeitos da fotobiomodulação na saúde cardiovascular, incluindo reduções na pressão arterial, melhoria da função vascular e proteção contra danos cardíacos isquêmicos. Esses resultados sugerem um potencial papel para a fotobiomodulação no tratamento adjuvante de doenças cardiovasculares; no entanto, foram conduzidos usando metodologias distintas da irradiação vascular sistêmica.

Em relação aos efeitos no fluxo sanguíneo e na microvasculatura, o estudo de Gavish et al., realizado em Tel Aviv com 20 adultos saudáveis, abordou todos esses domínios. A fluxometria Doppler a laser (LDF) foi utilizada para avaliar o fluxo sanguíneo capilar, a fotopletismografia (PPG) para mudanças no volume sanguíneo cutâneo e a temperatura usando imagem térmica infravermelha (ITI).⁵³

Estatisticamente, tanto por LDF quanto por PPG, foi constatado que os LEDs NIR induziram um aumento no fluxo sanguíneo da pele e na pulsação do

volume sanguíneo arteriolar durante a irradiação e 20 minutos de acompanhamento, mas os LEDs vermelhos não. Da mesma forma, a amplitude do PPG aumentou mais de 50% durante o PBM e 72% durante o acompanhamento.⁵³

A temperatura da pele da mão aumentou ligeiramente com ambas as luzes (0,2°C e 0,4°C, respectivamente) durante a irradiação e acompanhamento. No entanto, apenas metade dos voluntários mostrou uma resposta estatisticamente significativa à luz, e eles foram principalmente os participantes que tinham temperatura basal da pele normal.⁵³

Em relação aos efeitos já expostos que o NO traz à vasculatura, Baik et al. esclareceram que a fotobiomodulação aumenta o fluxo cerebral (especialmente nas áreas frontais e occipitais) e o desempenho nas funções executivas e cognitivas e na memória ao irradiar a topografia da artéria vertebral e carótida interna.⁵⁴

Em relação à pressão arterial, especialmente para enfatizar a segurança dessa técnica quando usada em pacientes hipertensos, uma vez que o ensaio incluiu pacientes com pressão basal elevada, Lizarelli et al.⁴³ mostrou a tendência geral de manter os níveis de pressão. Este estudo também apresentou uma visão do efeito positivo da fotobiomodulação nos níveis de glicose e lipídios.

Ainda sobre a pressão arterial, em 2014 foi mostrado, ao irradiar a cauda de ratos espontaneamente hipertensos durante 7 semanas, que a fotobiomodulação reduziu de 182 para 169 a pressão arterial média (PAM) e de 361 para 312 a frequência cardíaca (FC) com relevância estatística.⁵⁵

No entanto, foi demonstrado que o laser intravascular modulou a frequência cardíaca (HR), a variabilidade da frequência cardíaca (HRV) e a relação baixa

frequência/alta frequência, observada pelo eletrocardiograma (ECG), indicando um aumento no tom simpático. O laser causou uma mudança significativa na relação baixa frequência/alta frequência⁰⁰⁶¹ e não alterou estatisticamente o eletroencefalograma.⁵⁶

5.2.7 Sistema respiratório:

Foram buscados artigos sobre os efeitos pulmonares do ILIB, encontrando-se três. No contexto da lesão pulmonar aguda (LPA), particularmente devido à sua alta morbidade e mortalidade, o efeito da fotobiomodulação foi testado em ratos Wistar, utilizando como justificativa as evidências anteriores que esta intervenção tem sobre a inflamação (ver tópico 5.2.1) e a fisiopatologia da condição.

O estudo destacou os efeitos benéficos da fotobiomodulação sistêmica sobre a LPA induzida por lipopolissacarídeo (LPS), visto que reduziu o número de neutrófilos recrutados para o lavado broncoalveolar e a atividade da mieloperoxidase, bem como reduziu as interleucinas 1 β , 6 e 17 no pulmão⁴¹, portanto, atenuando os impactos nocivos da LPA. Isso oferece fundamentação para estudos subsequentes em humanos, visando reduzir o impacto exuberante à saúde que esta condição acarreta.

No contexto da COVID-19, cujos danos pulmonares são frequentemente devido à sua capacidade de induzir LPA, Miachon et al., em 2022⁵⁷, mostraram que a irradiação LED sobre os vasos sublinguais reduziu o número de dias que oxigênio suplementar foi necessário, com todos os pacientes no grupo de intervenção não mais necessitando deste suporte, enquanto um quarto do grupo placebo ainda o necessitava até a alta hospitalar.

Um outro estudo em ratos, relacionado à asma, outra doença pulmonar, mostrou que a fotobiomodulação, aplicada sobre a cauda, foi capaz de reduzir a degranulação de mastócitos e o infiltrado inflamatório perivascular⁵⁸. Um possível mecanismo para essa descoberta foi que a irradiação também aumentou a interleucina-10 (IL-10) no líquido do lavado broncoalveolar, uma importante citocina anti-inflamatória.

5.2.8 Dor:

A dor é um significativo problema de saúde pública, sendo causa frequente de afastamento do trabalho e morbidade, independentemente de sua origem. Distúrbios musculoesqueléticos são uma das principais etiologias da dor, e o criterioso ensaio clínico que Fu et al.⁵² conduziram em pacientes com dor crônica (devido a entesopatia espinhal, periostite, radiculopatia, osteoartrite ou outras condições) demonstrou uma expressiva redução na intensidade.

Antes do ILIB, a média da Escala Visual Analógica (VAS) de dor era 5,35. Após o primeiro ciclo, ela reduziu para 3,09 e após o terceiro (e último), para 2,2. Demonstrou-se assim a eficácia do ILIB em aliviar a dor imediatamente e a longo prazo. A análise estatística também evidenciou que o tratamento com ILIB trouxe um benefício maior para os grupos de dor moderada e severa, comparado ao grupo de dor leve⁵².

Já expusemos os efeitos benéficos que o ILIB tem sobre a qualidade de vida dos pacientes com neuropatia diabética, no tópico 5.2.3. Contudo, o mesmo estudo destacou seus efeitos sobre a dor através de 3 diferentes escalas: VAS, *Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs* (LANSS) e a escala PAIN DETECT⁴¹.

As Tabelas 1, 2 e 3 resumam os estudos científicos selecionados para esta revisão, especificando o tipo de aplicação e a categorização de intervenção de cada estudo.

Tabela 1: Intervenções Em Cobaias.

<i>AUTOR</i>	<i>TIPO DE ESTUDO</i>	<i>VIA</i>	<i>CATEGORIA</i>
<i>SILVA ET AL., 2022</i>	Intervenção e placebo	Transcutânea	Biomarcador
<i>DA SILVA ET AL., 2021</i>	Intervenção e placebo	Transcutânea	Pulmão
<i>ALONSO ET AL., 2022</i>	Intervenção e placebo	Transcutânea	Pulmão
<i>YE ET AL., 2014</i>	Intervenção sem placebo	Intravascular	Biomarcador
<i>ARAUJO ET AL., 2023</i>	Intervenção sem placebo	Transcutânea	Reabilitação/musculatura
<i>MARTINELLI ET AL., 2022</i>	Intervenção sem placebo	Intravascular	Reabilitação/musculatura
<i>LO ET AL., 2022</i>	Intervenção sem placebo	Transcutânea	Reabilitação/musculatura
<i>KILIK ET AL., 2019</i>	Intervenção sem placebo	Transcutânea	Biomarcador
<i>HE ET AL., 2013</i>	Intervenção sem placebo	Intravascular	Parâmetro cardiovascular
<i>AMJADI ET AL., 2020</i>	Intervenção sem placebo	Intravascular	Biomarcador e diabetes
<i>KULYNCH ET AL., 2019</i>	Intervenção sem placebo	Intravascular	Biomarcador
<i>TOMIMURA ET AL., 2014</i>	Intervenção e placebo	Transcutânea	Parâmetro cardiovascular
<i>SCHAPPOHNIK ET AL., 2022</i>	Intervenção e placebo	Transcutânea	Biomarcador

Tabela 2: Intervenções em humanos – Via transcutânea.

<i>AUTOR</i>	<i>TIPO DE ESTUDO</i>	<i>DESFECHO</i>	<i>ESPECIFICAÇÃO</i>
<i>Nogueira et al., 2021</i>	Trial com placebo randomizado	Positivo	Melhora no desfecho de trauma de Fornipple
<i>LIMA et al., 2022</i>	Trial com placebo randomizado	Positivo	Redução dos efeitos adversos hematopoiéticos dos quimioterápicos
<i>RANGEL; PINHEIRO, 2021</i>	Trial com placebo randomizado	Positivo	Ansiedade dentária em crianças
<i>SILVA; PINHEIRO, 2021</i>	Ensaio clínico sem placebo	Positivo	Redução de mucosite
<i>DA SILVA LEAL et al., 2020</i>	Trial com placebo randomizado	Positivo	Redução de dor e qualidade de vida
<i>PRUITT et al., 2022</i>	Ensaio clínico sem placebo	Positivo	Melhora no metabolismo e oxigenação de hemoglobina
<i>SILVA et al., 2020</i>	Trial com placebo randomizado	Positivo	Aumento de IL10
<i>GAVISH et al., 2020</i>	Trial com placebo randomizado	Positivo	Melhora na perfusão
<i>BAIK et al., 2021</i>	Ensaio clínico sem placebo	Positivo	Melhora na perfusão cerebral
<i>MIACHON et al., 2022</i>	Relato de caso	Positivo	Melhora da perfusão em pacientes internados com COVID19
<i>LIZARELLI et al., 2021</i>	Trial com placebo randomizado	Positivo	Melhora na pressão, glicose e níveis lipídicos
<i>LO SCHIAVO ARISAWA et al., 2022</i>	Trial com placebo randomizado	Positivo	Dor e qualidade de vida neuropatia diabética
<i>SILVA JÚNIOR et al., 2022</i>	Trial com placebo randomizado	Sem efeito	Controle glicêmico e parâmetros clínicos periodontais em pacientes diabéticos
<i>LAASO et al., 2021</i>	Relato de caso	Sem efeito	Glicose pós prandial em indivíduo hígidos
<i>SILVA et al., 2022</i>	Ensaio clínico sem placebo	Sem efeito	Fadiga na esclerose múltipla

Tabela 3: Intervenções em humanos – Via intravascular.

<i>AUTOR</i>	<i>TIPO DE ESTUDO</i>	<i>DESFECHO</i>	<i>ESPECIFICAÇÃO</i>
<i>DERKACZ et al., 2017</i>	Trial com placebo randomizado	Positivo	Aumento de nitrato e endotelina; melhor percentual de re-estenose
<i>YANG et al., 2017</i>	Relato de caso	Positivo	Melhora da perfusão cerebral após diásguise cerebral cruzada
<i>KHOO et al., 2013</i>	Ensaio clínico sem placebo	Positivo	Melhora dos metabólitos da diabetes
<i>HUANG et al., 2012</i>	Trial com placebo	Positivo	Redução do estresse oxidativo e disfunção mitocondrial
<i>LAI et al., 2022</i>	Observacional retrospectivo	Positivo	Melhora na independência e reabilitação após AVC
<i>FU et al., 2022</i>	Ensaio clínico sem placebo	Positivo	Melhora na dor e qualidade do sono
<i>RAZZAGHI et al., 2021</i>	Trial com placebo randomizado	Positivo	Redução em NGAL em pacientes com injúria renal
<i>LAN et al., 2022</i>	Relato de caso	Positivo	Melhora da performance em pacientes com miastenia gravis
<i>CHANG; CHANG, 2022</i>	Relato de caso	Positivo	Melhora no sono após Guillain Barré
<i>KAZEMIKHOO; ANSARI, 2015</i>	Ensaio clínico sem placebo	Positivo	Melhora da glicemia em diabéticos
<i>LI et al., 2022</i>	Relato de caso	Positivo	Melhora da perfusão cerebral após AVC
<i>LIU et al., 2021</i>	Relato de caso	Positivo	Melhora de sequela após intoxicação
<i>TIMOFEYEV et al., 2001</i>	Ensaio clínico sem placebo	Positivo	Efeito imunotrópico em artrite reumatoide
<i>DERKACZ et al., 2014</i>	Trial com placebo	Positivo	Reduz nível de tgfb1 e FGF2
<i>DERKACZ et al., 2013</i>	Trial com placebo	Positivo	Redução em IL1 e IL6 e aumento de IL10
<i>MAKSIMOVICH, 2019</i>	Trial com placebo	Positivo	Fluxo cerebral em demência
<i>CHIRAN et al., 2014</i>	Relato de caso	Positivo	Melhora no tratamento de artrite idiopática juvenil
<i>CHIRAN et al., 2013</i>	Trial com placebo	Positivo	Melhora no tratamento de artrite idiopática juvenil
<i>KAZEMIKHOO et al., 2016</i>	Ensaio clínico sem placebo	Positivo	Melhora no padrão de fatores de crescimento em pacientes diabéticos

<i>DERKACZ et al., 2013</i>	Ensaio clínico sem placebo	Positivo	Redução de IL1 e IL6, melhorando percentual de reestenose
<i>MOSKVIN et al., 2021</i>	Ensaio clínico sem placebo	Positivo	Prevenção de disfunção endotelial na COVID19
<i>KAZEMIKHOO et al., 2021</i>	Trial com placebo randomizado	Positivo	Redução de complicações pós cirurgia bariátrica

6. Discussão:

A terapia ILIB, ao longo dos anos, demonstrou ser uma técnica eficiente e segura para diversas condições médicas. Conforme evidenciado por estudos anteriores, esta terapia pode alterar propriedades dos componentes sanguíneos, como os glóbulos vermelhos e plaquetas, proporcionando efeitos benéficos como a melhoria na microcirculação e no carreamento de oxigênio pela hemoglobina^{59,60}. Além disso, o ILIB modificado, com suas variações em comprimento de onda e potência do laser, expande a aplicabilidade do método, tornando-o mais versátil e acessível^{3,4,5}.

A aplicação da terapia ILIB em diferentes doenças e condições médicas é notável. Sua eficácia no tratamento de doenças cardiovasculares, diabetes mellitus, distúrbios do metabolismo, doenças inflamatórias intestinais e até condições neurodegenerativas, como a esclerose múltipla, ilustra sua vasta aplicabilidade e potencial⁶⁵. Em particular, os estudos em diabetes mellitus revelam como o ILIB pode melhorar a sensibilidade à insulina e a função das células beta pancreáticas, contribuindo significativamente para o controle glicêmico.

Comparativamente às terapias farmacológicas convencionais, a terapia ILIB destaca-se pela ausência de efeitos colaterais severos e por tratar causas subjacentes de doenças²⁴. Isso sugere uma abordagem mais holística e menos sintomática no tratamento de doenças crônicas e agudas.

Apesar dos avanços e da eficácia demonstrada, a terapia ILIB ainda enfrenta desafios em termos de aceitação na comunidade médica. Erroneamente, esta modalidade de tratamento é categorizada junto com outras que, estas sim, carecem de evidências científicas robustas e são utilizadas incautelamente por profissionais imperitos na área.

A variedade de protocolos e metodologias no uso do ILIB, embora seja um ponto forte em termos de adaptabilidade, também representa um desafio. A falta de padronização nos protocolos e na terminologia utilizada pode levar a discrepâncias nos resultados e dificultar a comparação entre estudos e a replicabilidade dos tratamentos^{8,52}.

É crucial estabelecer protocolos padronizados e consensos sobre os parâmetros ideais do ILIB para diferentes condições. Isso permitirá a realização de ensaios clínicos mais robustos, fundamentais para validar a técnica, propiciar comparações e ampliar sua aceitação.

Explorar novas aplicações da terapia ILIB, especialmente em doenças raras ou em condições para as quais as terapias convencionais são limitadas, pode ser uma direção frutífera. Além disso, adaptar os tratamentos ILIB para atender às necessidades individuais dos pacientes pode maximizar os benefícios e minimizar os riscos.

Com intenção de favorecer a disseminação a normatização da técnica, resumimos a aplicação que foi usada nos estudos em humanos, de forma transcutânea (Tabela 4). Os estudos de Baik et al., Laakso et al. e de Silva Júnior et al., não especificaram a potência usada e tempo de exposição.

<i>Link do Estudo</i>	<i>Potência do Laser</i>	<i>Tempo de Exposição</i>	<i>Quantidade de Sessões</i>	<i>Tamanho da Amostra</i>
<i>Nogueira et al., 2021</i>	100mW	30 minutos (ILIB)	3	54 mulheres (101 lesões)
<i>LIMA et al., 2022</i>	100mW	30 e 60 minutos (grupos diferentes)	Variável (ciclo de 10 dias com intervalos)	55 (Controle: 21, ILIB 30': 21, ILIB 60': 13)
<i>Rangel; Pinheiro, 2021</i>	100mW	Não especificado	Não mencionado	84 crianças (5-10 anos)
<i>Silva; Pinheiro, 2021</i>	100mW	Não especificado	Semanal por 5 semanas	36 pacientes
<i>Da Silva Leal et al., 2020</i>	100mW	30 minutos, diariamente	30 aplicações em 3 estágios	30 voluntários diabéticos
<i>Pruitt et al., 2022</i>	Variado (0.1 W, 310 e 330 mW/cm ²)	Não especificado	Múltiplas	20 sujeitos saudáveis
<i>Silva et al., 2020</i>	100mW	360 segundos	24 sessões (2x/semana)	14 indivíduos com EM
<i>Gavish et al., 2020</i>	70 W/cm ² e 55 mW/cm ²	5 minutos	Sessão única	20 voluntários saudáveis
<i>Miachon et al., 2022</i>	Não especificado (LED)	Diariamente	Não especificado	14 pacientes com COVID-19
<i>Lizarelli et al., 2021</i>	100mW	30 minutos (2x/semana)	Variável (4 semanas, 10 dias consecutivos)	36 pacientes femininas
<i>Lo Schiavo Arisawa et al., 2022</i>	100mW	30 minutos, diariamente	30 aplicações em 3 estágios	30 pacientes diabéticos

<i>Silva et al., 2022</i>	Não especificado	360 segundos	24 sessões em 12 semanas	15 indivíduos
---------------------------	------------------	--------------	--------------------------	---------------

7. Conclusão:

A revisão sistemática abordou extensivamente a eficácia da laserterapia intravascular (ILIB) em diversos contextos clínicos, revelando que essa modalidade terapêutica pode influenciar positivamente uma gama de desfechos biomédicos. Foi constatado que o ILIB pode modular marcadores moleculares, reduzir o estresse oxidativo, aprimorar a capacidade antioxidante e até mesmo alterar o fluxo sanguíneo e a microvasculatura em condições patológicas variadas. A terapia se mostrou promissora na melhoria de desfechos clínicos em pacientes com lesões musculoesqueléticas, danos cardíacos isquêmicos, doenças pulmonares e sequelas neurológicas, como esclerose múltipla. Além disso, os resultados sugerem potenciais benefícios no manejo da dor e na reabilitação pós-AVC, destacando a necessidade de uma compreensão mais aprofundada da dosagem ideal e dos mecanismos subjacentes à sua eficácia terapêutica.

7. Referências Bibliográficas

1. Mikhailov V. Development and Clinical Applications of Intravenous Laser Blood Irradiation (ILIB). *Laser Therapy*. 2009;18(2):69-83. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/islsm/18/2/18_2_69/_article/-char/ja/.
2. KazemiKhoo N, Ansari F. Blue or red: which intravascular laser light has more effects in diabetic patients? *Lasers in Medical Science* [Internet]. 2015 Jan 1;30(1):363–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25304768/>.
3. Meneguzzo DT, Ferreira LS, de Carvalho EM, Nakashima CF. Handbook of Low-Level Laser Therapy [Internet]. Penthouse Level, Suntec Tower 3, 8 Temasek Boulevard, Singapore 038988: Pan Stanford Publishing Pte. Ltd.; 2016. Chapter 46 Intravascular Laser Irradiation of Blood; p. 933-52. Disponível em: <https://doi.org/10.1201/9781315364827-47>.
4. Moskvina SV. Low-Level Laser Therapy in Russia: History, Science and Practice. *Journal of Lasers in Medical Sciences*. 2017 Mar 28;8(2):56–65.
5. Leite GMA, Leite MMP, Dantas JB de L, Martins GB, Medrado ARAP. Clinical applications of ILIB technique in Dentistry – State of Art. *Research, Society and Development*. 2022 Apr 12;11(5):e45111528295.
6. Momenzadeh S, Abbasi M, Ebadifar A, Aryani M, Bayrami J, Nematollahi F. The intravenous laser blood irradiation in chronic pain and fibromyalgia. *Journal of Lasers in Medical Sciences* [Internet]. 2015;6(1):6–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25699161/>
7. Silva T, Fragoso YD, Destro Rodrigues MFS, Gomes AO, da Silva FC, Andreo L, et al. Effects of photobiomodulation on interleukin-10 and nitrites in individuals

with relapsing-remitting multiple sclerosis – Randomized clinical trial. Friede T, editor. PLOS ONE. 2020 Apr 7;15(4):e0230551.

8. Tomé RFF, Silva DFB, dos Santos CAO, de Vasconcelos Neves G, Rolim AKA, de Castro Gomes DQ. ILIB (intravascular laser irradiation of blood) as an adjuvant therapy in the treatment of patients with chronic systemic diseases—an integrative literature review. *Lasers in Medical Science*. 2020 Jul 12;35(9):1899–907.

9. Gonçalves RG, Cruz AVGOC, Nunes LS, Ferreira LD, Darienso D, Monteiro ESL, Ferreira EDS, Eneas IS, Costa PGC, Lima TCG, Neri ES, Oliveira JDQ, Barcessa ARP. Ilib lasertherapy and its systemic effect markers: integrative review. *Int J Dev Res*. 2022 May;12(05):55942-55946. Disponível em: <https://doi.org/10.37118/ijdr.24459.05.2022>.

10. Huang SF, Tsai YA, Wu SB, Wei YH, Tsai PY, Chuang TY. Effects of Intravascular Laser Irradiation of Blood in Mitochondria Dysfunction and Oxidative Stress in Adults with Chronic Spinal Cord Injury. *Photomedicine and Laser Surgery*. 2012 Oct;30(10):579–86.

11. Silva PH, Silva PH, Facco GG, Corazza AV, Silva JG da, Silva IS. Effect of electrophysical resources on healing of neurotendinous injury in an experimental model of type I diabetes and kidney disease. *Acta Cirúrgica Brasileira*. 2022;37(4).

12. Kilik R, Bober P, Ropovik I, Beňačka R, Genči J, Nečas A, et al. Proteomic analysis of plasma proteins after low-level laser therapy in rats. *Physiological Research*. 2019;S399–404.

13. Miachon MD, Pinto NC, Zamuner SR, Chavantes MC. Analysis of the Potential of Blood Transvascular Sublingual with Light-Emitting Diode Irradiation in COVID-19 Patients: A Pilot Clinical Study. *Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery*. 2022 Sep 1;40(9):622–31.
14. da Silva JGF, dos Santos SS, de Almeida P, Marcos RL, Lino-dos-Santos-Franco A. Effect of systemic photobiomodulation in the course of acute lung injury in rats. *Lasers in Medical Science*. 2020 Aug 19;36(5):965–73.
15. Alonso PT, Schapochnik A, Klein S, Brochetti R, Damazo AS, de Souza Setubal Destro MF, et al. Transcutaneous systemic photobiomodulation reduced lung inflammation in experimental model of asthma by altering the mast cell degranulation and interleukin 10 level. *Lasers in Medical Science* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2023 Oct 11];37(2):1101–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34146193/>.
16. Schapochnik A, Klein S, Brochetti R, Alonso PT, Damazo AS, de Souza Setubal Destro MF, et al. Local (but not systemic) photobiomodulation treatment reduces mast cell degranulation, eicosanoids, and Th2 cytokines in an experimental model of allergic rhinitis. *Lasers in Medical Science* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2023 Oct 11];37(3):1953–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34731332/>.
17. Araujo T, Andreo L, Daysi, Silva T, Caroline, Andréia S.A. Martinelli, et al. Effects of systemic vascular photobiomodulation using LED or laser on sensory–motor recovery following a peripheral nerve injury in Wistar rats. 2022 Nov 9;22(3):567–77.

18. Lopez TCC, Malavazzi TCDS, Rodrigues MFSD, Bach EE, Silva DT, Hi EMB, et al. Histological and biochemical effects of preventive and therapeutic vascular photobiomodulation on rat muscle injury. *Journal of Biophotonics* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2023 Oct 11];15(5):e202100271. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34978386/>
19. Yang WH, Lin SP, Chang ST. Case report. *Medicine*. 2017 Jan;96(2):e5646.
20. Kazemi Khoo N, Iravani A, Arjmand M, Vahabi F, Lajevardi M, Akrami SM, et al. A metabolomic study on the effect of intravascular laser blood irradiation on type 2 diabetic patients. *Lasers in Medical Science*. 2013 Jan 29;28(6):1527–32.
21. Timofeyev VT, Poryadin GV, Goloviznin MV. Laser irradiation as a potential pathogenetic method for immunocorrection in rheumatoid arthritis. *Pathophysiology*. 2001 Aug;8(1):35–40.
22. Chiran DA, Weber M, Ailioaie LM, Moraru E, Ailioaie C, Litscher D, et al. Intravenous laser blood irradiation and tocilizumab in a patient with juvenile arthritis. *Case Reports in Medicine* [Internet]. 2014 [cited 2023 Oct 11];2014:923496. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24715926/>.
23. Chiran DA, Litscher G, Weber M, Ailioaie LM, Ailioaie C, Litscher D. Intravenous Laser Blood Irradiation Increases Efficacy of Etanercept in Selected Subtypes of Juvenile Idiopathic Arthritis: An Innovative Clinical Research Approach. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2013;2013:1–9.
24. Kazemikhoo N, Sarafnejad AF, Ansari F, Mehdipour P. Modifying effect of intravenous laser therapy on the protein expression of arginase and epidermal growth factor receptor in type 2 diabetic patients. *Lasers in Medical Science*. 2016 Jul 12;31(8):1537–45.

25. Chang YL, Chang ST. The effects of intravascular photobiomodulation on sleep disturbance caused by Guillain-Barré syndrome after Astrazeneca vaccine inoculation. *Medicine [Internet]*. 2022 Feb 11 [cited 2023 Sep 24];101(6):e28758–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8830854/>.
26. Razzaghi MR, Ghanei E, Malekian S, Mazloomfard MM. Intravenous Laser Therapy in Patients With Acute Kidney Injury: A Randomized Clinical Trial. *Journal of Lasers in Medical Sciences [Internet]*. 2021;12:e49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34733772/>.
27. Derkacz A, Szymczyszyn A, Szahidewicz-Krupska E, Protasiewicz M, Poręba R, Doroszko A. Effect of endovascular coronary low-level laser therapy during angioplasty on the release of endothelin-1 and nitric oxide. *Advances in Clinical and Experimental Medicine: Official Organ Wroclaw Medical University [Internet]*. 2017 Jul 1 [cited 2023 Oct 11];26(4):595–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28691417/>.
28. Derkacz A, Protasiewicz M, Rola P, Podgorska K, Szymczyszyn A, Gutherc R, et al. Effects of intravascular low-level laser therapy during coronary intervention on selected growth factors levels. *Photomedicine and Laser Surgery [Internet]*. 2014 Oct 1 [cited 2023 Oct 11];32(10):582–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25302462/>.
29. Derkacz A, Protasiewicz M, Poręba R, Doroszko A, Andrzejak R. Effect of the intravascular low energy laser illumination during percutaneous coronary intervention on the inflammatory process in vascular wall. *Lasers in Medical Science [Internet]*. 2013 May 1 [cited 2023 Oct 11];28(3):763–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22733406/>.

30. He W, Litscher G, Wang X, Jing X, Shi H, Shang H, et al. Intravenous laser blood irradiation, interstitial laser acupuncture, and electroacupuncture in an animal experimental setting: preliminary results from heart rate variability and electrocorticographic recordings. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM* [Internet]. 2013 [cited 2023 Oct 11];2013:169249. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23476681/>.
31. Kulynych SM, Bublyk OO, Yurchenko II, Panasova TG, Omelchenko GO, Kravchenko SO, et al. Efficiency of Intravascular Laser Blood Irradiation in Cattle with Inflammatory Surgical Pathology. 2019 [cited 2023 Oct 11]; Available from: <https://dspace.pdau.edu.ua/items/484ee6ae-4913-4786-aa3b-f7ae0cfbb599>.
32. Maksimovich IV. Intracerebral Transcatheter Laser Photobiomodulation Therapy in the Treatment of Binswanger's Disease and Vascular Parkinsonism: Research and Clinical Experience. *Photobiomodul Photomed Laser Surg*. 2019 Oct;37(10):606-614. doi: 10.1089/photob.2019.4649.
33. Amjadi A, Mirmiranpour H, Sobhani SO, Moazami Goudarzi N. Intravenous laser wavelength radiation effect on LCAT, PON1, catalase, and FRAP in diabetic rats. *Lasers in Medical Science*. 2019 Jun 10;35(1):131–8.
34. Martinelli A, Andreo L, Dos Santos Malavazzi TC, Terena SML, da Cruz Toledo D, Bussadori SK, et al. Vascular photobiomodulation increases muscle fiber diameter and improves the gait during compensatory hypertrophy of plantar muscle in rats. *Journal of Biophotonics* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Oct 11];15(12):e202200192. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36054438/>.

35. Ye Y, Li Y, Fang F. Opening of brain blood barrier induced by red light and central analgesic improvement of cobra neurotoxin. *Journal of Photochemistry and Photobiology B, Biology* [Internet]. 2014 May 5 [cited 2022 May 23];134:16–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24792470/>.
36. Huang SF, Tsai YA, Wu SB, Wei YH, Tsai PY, Chuang TY. Effects of Intravascular Laser Irradiation of Blood in Mitochondria Dysfunction and Oxidative Stress in Adults with Chronic Spinal Cord Injury. *Photomedicine and Laser Surgery*. 2012 Oct;30(10):579–86.
37. Pruitt T, Carter C, Wang X, Wu A, Liu H. Photobiomodulation at Different Wavelengths Boosts Mitochondrial Redox Metabolism and Hemoglobin Oxygenation: Lasers vs. Light-Emitting Diodes In Vivo. *Metabolites*. 2022 Jan 23;12(2):103.
38. Kilik R, Bober P, Ropovik I, Beňačka R, Genči J, Nečas A, et al. Proteomic analysis of plasma proteins after low-level laser therapy in rats. *Physiological Research*. 2019;S399–404.
39. Nogueira DNG, Curan FM da S, Cardelli AAM, Ferrari RAP, Tokushima T, Andraus RAC. Low-level laser: cost of therapy for nipple trauma. *Rev Bras Saúde Mater Infant (Online)* [Internet]. 2021 [cited 2023 Oct 11];151–9. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1250680>.
40. Silva LA da, Pinheiro SL. Clinical Evaluation of Intravascular Blood Irradiation with Laser, Photobiomodulation, and Photodynamic Therapy in Cancer Patients with Mucositis. *Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery*. 2021 Nov 1;39(11):687–95.

41. da Silva Júnior FL, de Araújo Silva DN, da Silva Azevedo ML, da Silva NT, Almeida HC, da Silva RCM, et al. Efficacy of ILIB on periodontal clinical parameters and glycemic control in patients with periodontitis and type II diabetes-randomized clinical trial. *Lasers in Medical Science* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2023 Oct 11];37(3):1945–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34787762/>.
42. Laakso E-Liisa, Hona TWPT, Gabrielli Vassão P, Griffin A. Effect of Transcutaneous Radial Artery Photobiomodulation on Continuous Measures of Interstitial Glucose in a Single Subject: A Brief Report. *Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery*. 2021 Oct 1;39(10):637–41.
43. Lizarelli R de FZ, Grecco C, Regalo SCH, Esteban Florez FL, Bagnato VS. A pilot study on the effects of transcutaneous and transmucosal laser irradiation on blood pressure, glucose and cholesterol in women. *Heliyon*. 2021 May;7(5):e07110.
44. Lo Schiavo Arisawa EA, Da Silva Leal MV, De Oliveira Lima M, Nicolau RA, Teles De Carvallho TM, De Carvalho Abreu JA, Pessoa DR. *Lasers in medical science*, 2020, 35(1), 283.
45. Li SWA, Lin YP, Hsieh SP, Chang ST. Binary effects of intravascular laser irradiation of blood on motor recovery and homocysteine reduction in a case with ischemic hemiparesis: portrayed with brain perfusion images. *BMC neurology* [Internet]. 2022 Sep 27 [cited 2023 Oct 11];22(1):370. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36162998/>.
46. Oliveira De Lima T, Spin M, De Fátima Zanirato Lizarelli R, Maria Minicucci E, Batista Da Silva Freitas KA, Mangini Bocchi SC. *Laserterapia transcutânea*

para efeitos adversos hematopoiéticos de quimioterápicos antineoplásicos: Ensaio clínico randomizado. *Nursing (São Paulo)*. 2022 May 20;25(288):7826–40.

47. Lai MW, Yang CH, Sung PY, Tsai SW. Intravascular Laser Irradiation of Blood Improves Functional Independence in Subacute Post-Stroke Patients: A Retrospective Observational Study from a Post-Stroke Acute Care Center in Taiwan. *Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery* [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2023 Oct 11];40(10):691–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36219758/>.

48. Araujo T, Andreo L, Daysi, Silva T, Caroline, Andréia S.A. Martinelli, et al. Effects of systemic vascular photobiomodulation using LED or laser on sensory–motor recovery following a peripheral nerve injury in Wistar rats. 2022 Nov 9;22(3):567–77.

49. Martinelli A, Andreo L, Dos Santos Malavazzi TC, Terena SML, da Cruz Toledo D, Bussadori SK, et al. Vascular photobiomodulation increases muscle fiber diameter and improves the gait during compensatory hypertrophy of plantar muscle in rats. *Journal of Biophotonics* [Internet]. 2022 Dec 1;15(12):e202200192. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36054438/>.

50. Lan CH, Wu YC, Chiang CC, Chang ST. Effects of intravascular photobiomodulation on motor deficits and brain perfusion images in intractable myasthenia gravis: A case report. *World Journal of Clinical Cases* [Internet]. 2022 Aug 26 [cited 2023 May 13];10(24):8718–27. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9453358/>

51. Liu CC, Hsu CS, He HC, Cheng YY, Chang ST. Effects of intravascular laser phototherapy on delayed neurological sequelae after carbon monoxide intoxication as evaluated by brain perfusion imaging: A case report and review of the literature. *World Journal of Clinical Cases* [Internet]. 2021 May 6;9(13):3048–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33969090/>.
52. Fu JCM, Wang NK, Cheng YY, Chang ST. The Adjuvant Therapy of Intravenous Laser Irradiation of Blood (ILIB) on Pain and Sleep Disturbance of Musculoskeletal Disorders. *Journal of Personalized Medicine* [Internet]. 2022 Aug 19 [cited 2023 Oct 14];12(8):1333. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36013282/>.
53. Gavish L, Hoffer O, Rabin N, Halak M, Shkilevich S, Yuval Shayovitz, et al. Microcirculatory Response to Photobiomodulation—Why Some Respond and Others Do Not: A Randomized Controlled Study. 2020 Feb 17;52(9):863–72.
54. Baik JS, Lee TY, Kim NG, Pak K, Ko SH, Min JH, et al. Effects of Photobiomodulation on Changes in Cognitive Function and Regional Cerebral Blood Flow in Patients with Mild Cognitive Impairment: A Pilot Uncontrolled Trial. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2021 Oct 12;83(4):1513–9.
55. Tomimura S, Silva BPA, Sanches IC, Canal M, Consolim-Colombo F, Conti FF, et al. Hemodynamic Effect of Laser Therapy in Spontaneously Hypertensive Rats. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2014 Aug;103(2):161-4. doi: 10.5935/abc.20140117.
56. He W, Litscher G, Wang X, Jing X, Shi H, Shang H, et al. Intravenous laser blood irradiation, interstitial laser acupuncture, and electroacupuncture in an an-

imal experimental setting: preliminary results from heart rate variability and electrocorticographic recordings. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM* [Internet]. 2013;2013:169249. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23476681/>.

57. Miachon MD, Pinto NC, Zamuner SR, Chavantes MC. Analysis of the Potential of Blood Transvascular Sublingual with Light-Emitting Diode Irradiation in COVID-19 Patients: A Pilot Clinical Study. *Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery*. 2022 Sep 1;40(9):622–31.

58. Alonso PT, Schapochnik A, Klein S, Brochetti R, Damazo AS, de Souza Setubal Destro MF, et al. Transcutaneous systemic photobiomodulation reduced lung inflammation in experimental model of asthma by altering the mast cell degranulation and interleukin 10 level. *Lasers in Medical Science* [Internet]. 2022 Mar 1;37(2):1101–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34146193/>.

59. Meshalkin E. (Ed.) *Application Of Direct Laser Irradiation In Experimental And Clinical Heart Surgery* [In Russian], Novosibirsk: Nauka, 1981.

60. Kipshidze N, Chapidze G, Bokhua M, Marsagishvili L. Effectiveness Of Blood Irradiation Using A Helium-Neon-Laser In The Acute Period Of Myocardial Infarction. *Sov-Med*. 1990; 3:9-12.

61. Funk J, Kruse A, Kirchner H. Cytokine Production After Helium-Neon Laser Irradiation In Cultures Of Human Peripheral Blood Mononuclear Cells. *Journal Photochem. Photobiol. Biology*, 1992; 16, 3-4: 347-355.

62. Mi X, Chen J, Cen Y, Liang Z, Zhou L. A Comparative Study Of 632,8 And 532 Nm Laser Irradiation On Some Rheological Factors In Human Blood In Vitro. *J. Photochem. Photobiol. B.*, 2004; 74,1:7-12.

63. Boev S, Selivonenko V. The Impact Of The Intravenous He-Ne-Laser Therapy On The Antioxidant System In Patients With Stable Insertion Angina And Postinfarkt Cardiosclerosis. *Klin-Med-Mosk*, 1997; 75,12:30-3.
64. Khotiaintsev K, Doger-Guerrero E, Glebova I, Svirid V, Sirenko J. Laser Blood Irradiation Effect On Electrophysiological Characteristics Of Acute Coronary Syndrome Patients. *Proc. SPIE*. 2929: 1996:132-137.
65. Santos MLS. Eficácia do uso do ILIB: uma revisão sistemática da literatura [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Escola Paulista de Enfermagem, Universidade Federal de São Paulo; 2021.