

# EVIDÊNCIAS DA FOTOBIMODULAÇÃO TRANSCRANIANA EM DESFECHOS CLÍNICOS DE INDIVÍDUOS PÓS AVE

Letícia de Siqueira Napoleão<sup>1</sup>; Gabrielle Cristina Raimundo<sup>2</sup>; Júlia Chaves Volpato<sup>2</sup>; Larissa Macorin<sup>3</sup>; Sabrina da Silva<sup>2</sup>; Isabela Longo de Araujo<sup>2</sup>, Franciane Bobinski (Dra)<sup>4</sup>.

## RESUMO

No tratamento do Acidente Vascular Encefálico (AVE), a fotobiomodulação transcraniana (FBMt) emerge como uma terapia complementar capaz de reduzir os déficits neurológicos e funcionais. Este estudo é uma revisão sistemática, registrada no PROSPERO e conduzida de acordo com as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). Abrangeu um total de nove estudos, cinco foram estudos randomizados e quatro estudos não randomizados, que examinaram os efeitos de diversas terapias utilizando FBMt na reabilitação de indivíduos que sofreram AVE isquêmico. A revisão indica que técnicas como a estimulação transcraniana e a terapia com LED têm potencial para melhorar a neuroplasticidade e reequilibrar as funções cognitivas, como a linguagem e a memória, especialmente em casos de afasia, sugerindo um potencial de melhorar os resultados funcionais em pacientes pós-AVE ao aumentar a conectividade funcional e a recuperação sináptica.

**PALAVRAS-CHAVES:** Fotobiomodulação, Acidente Vascular Encefálico, Reabilitação.

## INTRODUÇÃO

O Acidente Vascular Encefálico (AVE) resulta de alterações no fluxo sanguíneo cerebral, podendo ocorrer por interrupção do suprimento sanguíneo ou por sangramento levando à morte neuronal e neuroinflamação (Chen G, 2018). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o AVE é a segunda principal causa de morte no mundo, responsável por cerca de 11% dos óbitos globais (Guzik A, 2017). A recuperação pós-AVE é complexa, uma vez que o evento gera neuroinflamação, frequentemente resultando em danos cognitivos, incluindo prejuízos à memória (Becker KJ, 2016).

1 – Doutoranda, Laboratório de Neurociências Experimental (LaNEx), Programa de pós-graduação em Ciências da Saúde (PPGCS), Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL).

2 – Graduandas do curso de Medicina, alunas de Iniciação científica do LaNEx, UNISUL.

3 - Graduanda do curso de Naturologia, aluna de Iniciação científica do LaNEx, UNISUL.

4 – Professora Orientadora, LaNEx, PPGCS, UNISUL, E-mail: franciane.bobinski@ulife.com.br

A terapia com laser de baixa potência (LBP) se destaca por seus efeitos anti-inflamatórios, de reparo tecidual e neuroproteção, promovidos pela fotobiomodulação (FBM) (Chu YH, 2018; Chow RT 2009). No AVE, a fotobiomodulação transcraniana (FBMt) pode reduzir neuroinflamação e déficits neurológicos, e funcionais, promovendo alterações químicas no tecido cerebral, especialmente a redução da inflamação (Aimbire F, 2006).

Assim, o objetivo desta revisão foi buscar evidências sobre a eficácia da FBMt nos desfechos clínicos e bioquímicos de indivíduos que sofreram AVE.

## **Metodologia**

Este estudo é uma revisão sistemática, registrada no PROSPERO e conduzida de acordo com as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). A pesquisa foi elaborada utilizando o modelo PICOT (PICOT: P: população; I: intervenção/exposição; C: grupo de comparação; O: desfecho (do inglês, *outcome*); e T: tipo de desenho do estudo).

A estratégia de busca envolveu a consulta a bases de dados renomadas, incluindo PubMed, Cochrane, Embase, SciELO, Scopus e Biblioteca Virtual da Saúde (BVS). A busca foi realizada utilizando termos específicos e palavras-chave combinadas, tais como: (("Transcranial photobiomodulation" OR "Transcranial low-level" OR "Low level light therapy" OR "Light emitting diode therapy") AND ("Stroke" OR "Cerebrovascular Accident" OR "Cerebrovascular Apoplexy" OR "Vascular Accident Brain" OR "Brain Vascular Accident" OR "Cerebrovascular Stroke" OR "Stroke, Cerebrovascular" OR "Apoplexy" OR "Cerebral Stroke" OR "Stroke, Acute" OR "Acute Stroke" OR "Cerebrovascular Accident, Acute" OR "Acute Cerebrovascular Accident")) AND "Clinical Trial"). Não foram aplicadas restrições quanto ao idioma ou ao período de publicação dos artigos.

A busca nas bases de dados resultou nos seguintes números de artigos: PubMed (17), Cochrane (36), Embase (353), SciELO (0), Scopus (109) e Biblioteca Virtual da Saúde (108), totalizando 124 artigos após a remoção de duplicatas. Os critérios

de inclusão envolveram indivíduos que sofreram AVE, tanto isquêmico quanto hemorrágico, considerando fases agudas e crônicas. Os critérios de exclusão incluíram indivíduos que passaram por intervenções invasivas na região da cabeça após o AVE, bem como estudos realizados em animais ou in vitro (culturas primárias ou linhagens celulares). Os estudos clínicos randomizados foram avaliados quanto à qualidade utilizando a ferramenta *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (RoB 2.0), e utilizou dois avaliadores independentes.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A revisão sistemática abrangeu um total de nove estudos que examinaram os efeitos de diversas terapias não invasivas na reabilitação de indivíduos que sofreram AVEi. Esses estudos avaliaram a eficácia de técnicas como PBM, estimulação magnética transcraniana rítmica (rTMS), fotocromoterapia (PCT), laser infravermelho e terapia magneto-laser (MLT). Dos nove estudos selecionados, cinco são do tipo estudos randomizados e quatro do tipo de estudo não randomizados. A qualidade metodológica dos estudos selecionados foi considerada moderada.

Quadro 1: Avaliação da Qualidade Metodológica dos Estudos Randomizado (ROBINS 2.0)

Autor e ano	Processo de randomização	Desvios da intervenção pretendida	Dados faltantes	Aferição de desfechos	Relato dos desfechos	Overall Bias
Tereshin <i>et al.</i> , 2022 <sup>14</sup>	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Baixo risco
Zivin <i>et al.</i> , 2009 <sup>16</sup>	Algumas preocupações	Alto risco	Baixo risco	Alto risco	Alto risco	Alto risco
Hacke <i>et al.</i> , 2014 <sup>18</sup>	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Baixo risco	Baixo risco	Alto risco	Algumas preocupações
Paolillo <i>et al.</i> , 2022 <sup>22</sup>	Baixo risco	Alto risco	Baixo risco	Baixo risco	Algumas preocupações	Baixo risco
Lampl <i>et al.</i> , 2007 <sup>23</sup>	Algumas preocupações	Alto risco	Algumas preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Algumas preocupações

Viés no processo de randomização; desvios da intervenção pretendida; Viés devido a dados faltantes; Viés na aferição dos desfechos; Viés no relato dos desfechos.

Quadro 2: Avaliação da Qualidade Metodológica dos Estudos não randomizados (ROBINS- I)

Autor e ano	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
Naeser <i>et al.</i> , 2019 <sup>15</sup>	Baixo risco de viés	Baixo risco de viés	Moderado risco de viés	Baixo risco de viés	Baixo risco de viés	Baixo risco de viés	Moderado risco de viés
Maksimovich <i>et al.</i> , 2019 <sup>17</sup>	Moderado risco de viés	Moderado risco de viés	Baixo risco de viés	Baixo risco de viés	Moderado risco de viés	Baixo risco de viés	Alto risco de viés
Li <i>et al.</i> , 2018 <sup>19</sup>	Alto risco de viés	Moderado risco de viés	Baixo risco de viés	Baixo risco de viés	Baixo risco de viés	Baixo risco de viés	Baixo risco de viés
Von Lühmann <i>et al.</i> , 2017 <sup>21</sup>	Alto risco de viés	Alto risco de viés	Moderado risco de viés	Baixo risco de viés	Baixo risco de viés	Baixo risco de viés	Alto risco de viés

Domínios:

D1:Viés por confundimento; D2: Viés na seleção dos participantes; D3: Viés na classificação das intervenções; D4: Viés por desvio das intervenções pretendidas; D5: Viés por dados faltantes; D6: Viés na medida dos desfechos; D7: Viés na seleção dos resultados reportados. Classificação: baixo risco de viés, moderado risco de viés, grave risco de viés, crítico risco de viés ou sem informação.

Sabe-se que após isquemia cerebral, a concentração de BDNF, o fator neurotrófico derivado do cérebro, capaz de modular as sinapses em resposta à atividade neuronal, aumenta no tecido isquêmico e sangue periférico. No entanto, após a recuperação inicial do AVE, observa-se uma diminuição nos níveis de BDNF abaixo dos valores basais, o que pode indicar o esgotamento das reservas de ativação da neuroplasticidade sináptica (Voznyuk IA, 2021).

Outro artigo, que incluiu cinco participantes na fase crônica pós-AVE, utilizou técnicas não invasivas para monitorar e controlar a neuroenergética. A espectroscopia de infravermelho próximo (NIRS), em combinação com eletroencefalografia (EEG), foi empregada para monitorar o status neuroenergético do córtex cerebral, com NIBS servindo como intervenção terapêutica. A combinação dessas abordagens mostrou potencial na restauração da função cerebral comprometida pela insuficiência energética, beneficiando participantes com doenças cerebrovasculares (Hamblin MR, 2016). Segundo Paolillo em 2022, demonstraram que o uso da PBM melhora as funções cognitivas relacionadas ao córtex pré frontal, como a atenção, memória e estado afetivo, bem como a melhora da função motora (Von Luhmann A, 2017).

O benefício do LED de 500 mW na afasia crônica após 2 a 18 anos do AVE esquerdo, quando posicionado apenas no lado ipsilesional do hemisfério esquerdo, nas áreas de córtex pré-frontal medial e precuneus, foi questionado em uma análise de casos, mostrando uma significativa melhora na nomeação de palavras e no aumento da conectividade funcional, que não foi visto quando colocado o LED apenas na área do córtex pré-frontal (Naeser MA, 2020). Tanto frequências altas ou baixas de rTMS aplicadas somente a um hemisfério demonstraram eficácia no tratamento da afasia após AVE, por meio da excitabilidade do córtex cerebral e ativação da função bilateral do hemisfério cerebral (Starosta M, 2022). Logo, é sugestivo que o LED possa aumentar a conectividade funcional por meio da aplicação direcionada em pelo menos duas áreas corticais e melhorar os resultados funcionais após AVE (Khedr EM, 2014).

Em outro estudo com 1708 participantes, a PBM resultou em melhora de 22% no suprimento sanguíneo cerebral, medido por ressonância magnética funcional (fMRI), além de uma redução de 30% na incidência de demência pós-AVE após 6 meses de tratamento. Tendo em vista que, esses parâmetros de energia são os comprimentos de onda mais efetivos clinicamente, nas hipóteses criadas, a energia de laser presente na PBM ao influenciar a troca de ATP nas mitocôndrias dos neurônios, melhora o metabolismo celular e tecidual, o que indica a restauração dos processos metabólicos no tecido cerebral isquêmico (Hamblin MR, 2018).

Embora a PBM seja amplamente reconhecida como um tratamento benéfico, ainda existe ceticismo de que a terapia com luz, especialmente lasers vermelhos de baixa energia, pode ser utilizada apenas para tratar condições superficiais, devido à suposta incapacidade da luz de penetrar profundamente. No entanto, ondas de luz do vermelho distante e do infravermelho próximo conseguem penetrar nos tecidos até certo ponto. Além disso, lasers vermelhos também são capazes de produzir efeitos benéficos que vão além do tratamento de condições superficiais (Grover et al., 2017; Maksimovich, 2019).

É evidente que o mecanismo terapêutico da PBM é tão complexo quanto a farmacocinética de muitos medicamentos, que na maior parte das vezes, tem aplicabilidade apenas de diminuir os sintomas, ao invés de uma remissão completa dos mesmos (Shanks S, 2018). Por fim, não houve resultados adversos

que possam ser atribuídos ao procedimento terapêutico a laser, e os resultados sugerem que a PBM pode beneficiar um grande espectro de pacientes que sofreram AVE (Paolillo FR, 2023).

## **CONCLUSÕES**

Publicações acerca de novos conhecimentos da FBM estão demonstrando os efeitos benéficos em diversas patologias, inclusive no AVE, além de ser uma terapia totalmente segura. A revisão indica que técnicas como a estimulação transcraniana e a terapia com LED têm potencial para melhorar a neuroplasticidade e reequilibrar as funções cognitivas, como a linguagem e a memória, especialmente em casos de afasia. O LED aplicado a áreas específicas do córtex parece favorecer a conectividade funcional e melhora na nomeação de palavras em pacientes com afasia crônica. Já a estimulação transcraniana mostrou-se eficaz tanto em baixa quanto em alta frequência, ao atuar na excitabilidade do córtex e promover a ativação bilateral, sugerindo que essas terapias têm potencial de melhorar os resultados funcionais em pacientes pós-AVE ao aumentar a conectividade funcional e a recuperação sináptica.

## **REFERÊNCIAS**

- Chen G, Leak RK, Sun Q, Zhang JH, Chen J. Neurobiology of stroke: Research progress and perspectives. *Progress in Neurobiology*. 2018; 163-164:1–4.
- Guzik A, Bushnell C. Stroke Epidemiology and Risk Factor Management. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology* [Internet]. 2017;23(1):15–39.
- Becker KJ. Inflammation and the Silent Sequelae of Stroke. *Neurotherapeutics*. 2016;13(4):801–10.
- Chu YH, Chen SY, Hsieh YL, Teng YH, Cheng YJ. Low-level laser therapy prevents endothelial cells from TNF- $\alpha$ /cycloheximide-induced apoptosis. *Lasers in Medical Science*. 2018;33(2):279–86
- Chow RT, Johnson MI, Lopes-Martins RA, Bjordal JM. Efficacy of low-level laser therapy in the management of neck pain: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo or active-treatment controlled trials. *The Lancet* [Internet]. 2009;374(9705):1897–908.
- Aimbire F, Albertini R, Pacheco MTT, Castro-Faria-Neto HC, Leonardo PSLM, Iversen VV, et al. Low-Level Laser Therapy Induces Dose-Dependent Reduction

of TNF $\alpha$  Levels in Acute Inflammation. Photomedicine and Laser Surgery. 2006;24(1):33–7.

Voznyuk IA, Вознюк Игорь Алексеевич, Ponomarev GV, Пономарев Григорий Вячеславович, Kharitonova TV, Харитоновна Татьяна Витальевна, et al. The diagnostic value of NR2 antibodies level in patients with chronic cerebral ischemia. Annals of Clinical and Experimental Neurology. 2021;15(2):5–12.

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: the PRISMA Statement. PLoS Medicine [Internet]. 2009;6(7).

Hamblin MR. Photobiomodulation and the brain – has the light dawned? The Biochemist. 2016;38(6):24–8.

## **FOMENTO**

O trabalho teve a concessão de Bolsa pelo Programa Ânima de Iniciação Científica – Pró-Ciência, Edital 2024-1.