



Acesso público do HHS

Manuscrito do autor

Rev Neurosci Manuscrito do autor; disponível no PMC em 28 de abril de 2021.

Publicado em versão final editada como:

Rev Neurosci . 28 de abril de 2020; 31(3): 269–286. doi:10.1515/revneuro-2019-0063.

Potencial terapêutico da terapia de fotobiomodulação intranasal para distúrbios neurológicos e neuropsiquiátricos: uma revisão narrativa.

Farzad Salehpour* ,

Centro de Pesquisa em Neurociências, Universidade de Ciências Médicas de Tabriz, Tabriz 5166614756, Irã

Sevda Gholipour-Khalili,

Centro de Pesquisa em Neurociências, Universidade de Ciências Médicas de Tabriz, Tabriz 5166614756, Irã

Fereshteh Farajdokht,

Centro de Pesquisa em Neurociências, Universidade de Ciências Médicas de Tabriz, Tabriz 5166614756, Irã

Farzin Kamari,

Centro de Pesquisa em Neurociências, Universidade de Ciências Médicas de Tabriz, Tabriz 5166614756, Irã

Tomasz Walski,

Centro de Pesquisa em Dispositivos Médicos (CÚRAM), Universidade Nacional da Irlanda em Galway, Galway H91 W2TY, Irlanda; e Departamento de Engenharia Biomédica, Universidade de Ciência e Tecnologia de Wrocław, Wrocław 50-370, Polónia

Michael R. Hamblin,

Centro Wellman de Fotomedicina, Hospital Geral de Massachusetts, Escola de Medicina de Harvard, 50 Blossom Street, Boston, MA 02114, EUA; Departamento de Dermatologia, Escola de Medicina de Harvard, 40 Blossom St, Boston, MA 02114, EUA; e Centro de Pesquisa a Laser, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Joanesburgo, Doornfontein 2028, África do Sul

José O. DiDuroa,* ,

ProNeuroLIGHT LLC, 3504 W Buckhorn Trail, Phoenix, AZ 85083, EUA; e Neuropathy Treatment Centers of America LLC, Phoenix, AZ, EUA

Paolo Cassanoa

Departamento de Psiquiatria, Escola de Medicina de Harvard, Boston, MA 02114, EUA; Programa Clínico e de Pesquisa em Depressão, Departamento de Psiquiatria, Hospital Geral de Massachusetts, Bowdoin Square, Boston, MA 02114, EUA; e Centro de Ansiedade e Transtornos de Estresse Traumático, Departamento de Psiquiatria, Hospital Geral de Massachusetts, Boston, MA 02114, EUA

Resumo

A aplicação da terapia de fotobiomodulação (PBMT) para estimulação neuronal é estudada em diferentes modelos animais e em humanos, e demonstrou melhorar a atividade metabólica cerebral e o fluxo sanguíneo, além de proporcionar neuroproteção por meio de vias anti-inflamatórias e antioxidantes.

Recentemente, a PBMT intranasal (i-PBMT) tornou-se um método atraente e promissor para o tratamento de diversas condições.

*Autores correspondentes: farzadsalehpour1988@gmail.com, drjoe@proneurolight.com.
aCo-últimos autores.

Tratamento de doenças cerebrais. Neste artigo, apresentamos um resumo de diferentes abordagens de administração de luz intranasal, incluindo um método portátil baseado na narina e métodos implantáveis na região nasal profunda para a irradiação sistêmica ou direta do cérebro. Dispositivos de i-PBMT baseados na narina estão disponíveis, utilizando lasers ou diodos emissores de luz (LEDs), e podem ser aplicados isoladamente ou em combinação com dispositivos transcranianos (estes últimos aplicados diretamente no couro cabeludo) para tratar uma ampla gama de doenças cerebrais, como comprometimento cognitivo leve, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, doenças cerebrovasculares, depressão e ansiedade, bem como insônia. Evidências mostram que a i-PBMT baseada na narina melhora a reologia sanguínea e o fluxo sanguíneo cerebral, de modo que, sem a necessidade de punção de vasos sanguíneos, a i-PBMT pode ter resultados equivalentes a um procedimento de irradiação a laser intravenosa periférica. Até o momento, nenhum estudo foi conduzido para implantar fontes de luz PBMT profundamente no nariz em um ambiente clínico, mas estudos de simulação sugerem que a PBMT nasal profunda através da lâmina cribiforme e do seio esfenoidal pode ser um método eficaz para fornecer luz à parte ventromedial do córtex pré-frontal e orbitofrontal. A i-PBMT domiciliar, utilizando aplicadores de LED de baixo custo, tem potencial como uma nova abordagem para neuroreabilitação; estudos comparativos, testando também PBMT simulada e transcraniana, são necessários.

Palavras-chave

Doença de Alzheimer (DA); irradiação sanguínea; função cerebral; lâmina cribiforme; depressão; fotobiomodulação intranasal; diodos emissores de luz (LEDs); cavidade nasal; seio esfenoidal

Introdução

A terapia de fotobiomodulação (PBMT), anteriormente conhecida como terapia com laser/luz de baixa intensidade, é uma modalidade promissora baseada na irradiação de tecidos com fótons no espectro vermelho ao infravermelho próximo (NIR) (600–1100 nm); diversas fontes de luz, incluindo lasers e diodos emissores de luz (LEDs), podem ser aplicadas (Zein et al., 2018). A PBMT é amplamente utilizada para tratar uma variedade de condições médicas, como cicatrização de feridas, dor e inflamação, úlceras diabéticas, distúrbios sanguíneos, complicações musculoesqueléticas, doença arterial coronariana, bem como reparo e regeneração de tecidos (Chung et al., 2012; Arany et al., 2014). Além disso, a PBMT tem atraído um interesse crescente para uma ampla gama de aplicações no cérebro, que vão desde neurotraumatismos, neurodegeneração e distúrbios neuropsiquiátricos até a melhoria das funções cerebrais em indivíduos saudáveis (Salehpour et al., 2018b; Caldieraro e Cassano, 2019; Chan et al., 2019).

A terapia fotodinâmica cerebral (PBMT) está emergindo como uma técnica terapêutica potencialmente eficaz no tratamento de distúrbios do sistema nervoso central (SNC) (Fitzgerald et al., 2013). A aplicação da PBMT para diversas condições cerebrais foi estudada em diferentes modelos animais e em humanos, e os resultados gerais indicam que ela pode melhorar a atividade metabólica cerebral e o fluxo sanguíneo, estimular a neurogênese e a sinaptogênese, afetar neurotransmissores e fornecer neuroproteção por meio de vias de sinalização anti-inflamatórias e antioxidantes (Grillo et al., 2013; Hamblin, 2016; Hennessy e Hamblin, 2016; Salehpour et al., 2018b). Até o momento, nenhum efeito adverso grave foi relatado para essa modalidade na literatura; no entanto, deve-se ter cautela com dispositivos a laser devido ao risco de lesões maculares. Transcraniana (Michalikova et al., 2008; Naeser et al., 2014; Thunshelle e Hamblin, 2016; Chang et al., 2018; Salehpour et al., 2018b), intranasal (Pitzschke et al., 2015; Saltmarche et al., 2017), intra-auricular (Sun et

al., 2016), intraoral (Burchman, 2011; Pitzschke et al., 2015) e intravascular (Maksimovich, 2004) foram propostas na literatura como possíveis vias não invasivas para administrar a luz na PBMT cerebral. Além disso, recentemente, a viabilidade e a segurança de métodos mais invasivos para PBMT cerebral intracraniana foram demonstradas em modelos de roedores e primatas da doença de Parkinson (DP) (El Massri et al., 2017). No método de PBMT transcraniana (t-PBMT), os fótons vermelhos/NIR devem penetrar em vários tipos de tecido da cabeça, incluindo couro cabeludo, crânio, periosteio, meninge, espaço subdural, aracnoide, espaço subaracnóideo e pia-máter, respectivamente, até que a luz atinja o córtex cerebral (Netter, 2017). Nessa abordagem, devido à baixa transmissão de luz através das camadas mencionadas, apenas uma pequena fração da luz incidente no couro cabeludo atingirá a superfície cortical (Salehpour et al., 2018a). É importante ressaltar que, até o momento, a abordagem transcraniana era o método mais estudado para pesquisas em PBMT cerebral (Salehpour et al., 2018b); no entanto, sua eficiência para a administração de doses de luz bioestimulatórias/terapêuticas às estruturas mais profundas do cérebro (por exemplo, sistema límbico e tronco encefálico) permanece um desafio (Hamblin, 2016). Deve-se considerar também que, devido à atenuação exponencial da transmissão de luz através dos tecidos cerebrais, é improvável que doses de luz bioestimulatórias possam ser administradas em regiões mais profundas sem causar sobredosagem nos tecidos superficiais adjacentes (Caldieraro e Cassano, 2019).

Recentemente, a PBMT intranasal (i-PBMT) foi sugerida como uma alternativa para superar algumas das limitações da PBMT transnasal (t-PBMT), permitindo a irradiação eficaz das áreas pré-frontais e de algumas estruturas límbicas do cérebro (Pitzschke et al., 2015; Cassano et al., 2019). A i-PBMT é uma abordagem terapêutica mediada pelo nariz, baseada na inserção de uma ou duas pequenas sondas portáteis equipadas com laser/LED nas narinas. Foi demonstrado que a aplicação repetida de i-PBMT baseada na narina pode potencialmente melhorar os sintomas associados à disfunção neuronal causada por infarto cerebral (Xiao et al., 2005), lesão cerebral traumática leve (LCT) (Bogdanova et al., 2017), comprometimento cognitivo leve (CCL) (Salehpour et al., 2019), doença de Alzheimer (DA) (Saltmarche et al., 2017; Chao, 2019), DP (Li et al., 1999b), depressão e ansiedade (Caldieraro et al., 2018), esquizofrenia (Liao, 2000) e insônia (Xu et al., 2001; Saltmarche et al., 2017). Os efeitos sistêmicos da irradiação intranasal pelas narinas, através das células e componentes sanguíneos, provavelmente contribuem para os efeitos neuroterapêuticos observados (Hennessy e Hamblin, 2016). O tecido ao redor da cavidade nasal possui abundantes capilares sanguíneos com fluxo sanguíneo relativamente lento. Demonstrou-se que a i-PBMT melhora a reologia sanguínea (Liu et al., 2012), reduz a viscosidade sanguínea (Liu et al., 2012) e melhora o estado de coagulação sanguínea (Gao et al., 2008) em diversas condições médicas. Estudos mostraram associações entre hemorreologia e funções cognitivas (Elwood et al., 2001) e estados de humor (Gao et al., 2004). Sugere-se que os efeitos sistêmicos da i-PBMT, por meio dos mecanismos de irradiação sanguínea, também possam, em última análise, produzir benefícios neuroprotetores no cérebro (Xiao et al., 2005; Hennessy e Hamblin, 2016; Caldieraro et al., 2018). Estudos demonstraram que a irradiação sanguínea intranasal apresenta resultados neurológicos semelhantes aos da terapia a laser intravenosa ou intravascular (Jing, 1999; Dou et al., 2003). A irradiação a laser intravascular demonstrou melhorar o fluxo sanguíneo cerebral regional (FSC) e a função cerebral em pacientes com infarto cerebral (Song-Lin, 1997; Xiao et al., 2001). Portanto, essas evidências sugerem que a irradiação de componentes sanguíneos e do endotélio vascular pode desempenhar um papel nos efeitos sistêmicos induzidos pelo método intranasal (Xiao et al., 2005; Va, 2015).

Além dos aplicadores intranasais portáteis, a i-PBMT, utilizando fontes de luz implantadas na cavidade nasal profunda, foi recentemente sugerida como uma técnica para fornecer energia luminosa suficiente a estruturas profundas do SNC (DiMauro et al., 2014, 2018; Pitzschke et al., 2015; Cassano et al., 2019). Presume-se que, como a lâmina cribiforme do osso etmoide é substancialmente permeável à luz vermelha/NIR, um fluxo terapêutico de fótons poderia facilmente atingir o córtex pré-frontal (CPF) do cérebro por essa via (Cassano et al., 2019). Mais recentemente, a modelagem de simulação de Monte Carlo demonstrou que a colocação da fonte de LEDs adjacente à lâmina cribiforme resulta nos maiores valores de fluência atingindo as áreas do córtex pré-frontal ventromedial (vmPFC) e do córtex orbitofrontal ventromedial (vmOFC), em comparação com o posicionamento transcraniano da fonte de luz na cabeça nos pontos Fp1-Fpz-Fp2 [sistema de eletroencefalograma (EEG)] (Cassano et al., 2019). O posicionamento intranasal da luz próximo à lâmina cribiforme também pode levar à entrega preferencial de luz ao hipocampo e à amígdala, em comparação com a colocação da sonda de luz nas narinas e na região média do nariz (Cassano et al., 2019). Além disso, foi comprovado experimentalmente que a iluminação transesfenoidal da região da substância negra pars compacta (SNpc) é possível quando a fonte de luz é colocada no seio esfenoidal (Pitzschke et al., 2015).

Neste artigo, apresentaremos um resumo da aplicabilidade de diferentes abordagens de irradiação intranasal, incluindo o método portátil baseado na narina e os métodos implantáveis na região nasal profunda, para a iluminação sistêmica ou direta do cérebro. Para o método i-PBMT baseado na narina, serão descritos os possíveis mecanismos de ação propostos por meio das células sanguíneas. Além disso, serão discutidas as questões relativas à distribuição da luz e à dosimetria para ambas as abordagens. Também resumiremos as evidências da eficácia do i-PBMT para distúrbios neurológicos, neurodegenerativos e neuropsiquiátricos.

Terapia de fotobiomodulação intranasal

Terapia de fotobiomodulação intranasal pelas narinas

A administração nasal é reconhecida como uma via promissora para a administração de agentes terapêuticos no tratamento de problemas nasais (como asma, resfriados, tosse e sinusite) (Marianecchi et al., 2017). Além disso, o nariz serve como uma via direta para o cérebro, tornando a administração nasal uma opção eficiente e não invasiva para a administração de moléculas terapêuticas exógenas ao SNC (Frey, 1991). O tecido epitelial da cavidade nasal é relativamente bem vascularizado (Figura 1). Recentemente, a via nasal tem recebido atenção para a administração de agentes terapêuticos sistêmicos, visando o acesso ao cérebro pela circulação sistêmica (Jiang et al., 2015). A terapia fotodinâmica intranasal (i-PBMT) utilizando a abordagem nasal envolve o processo simples de fixação unilateral ou bilateral de um pequeno diodo laser ou LED no nariz (Figura 2). Investigações sobre as aplicações da i-PBMT estão se tornando cada vez mais comuns, e diversos dispositivos intranasais portáteis para uso clínico e domiciliar já estão disponíveis comercialmente. A i-PBMT é uma tecnologia de baixo custo e essencialmente indolor que pode ser facilmente aplicada pelo próprio paciente em casa, sem a necessidade de profissionais médicos treinados, contribuindo para aumentar o conforto e a adesão ao tratamento. Além disso, os dispositivos portáteis de i-PBMT disponíveis comercialmente funcionam com baterias pequenas e recarregáveis, o que torna essa tecnologia adequada para intervenção autoadministrada. Esses dispositivos são acessíveis ao público: ambos com diodos vermelhos e infravermelhos próximos (NIR), emitindo em comprimentos de onda de 600–680 nm e 800–850 nm, respectivamente.

Esses tipos de aplicadores são geralmente ajustáveis para a seleção da duração do tratamento, bem como para a escolha do modo de irradiação contínua ou pulsada. Na i-PBMT, a irradiação em modo de onda pulsada (PW) apresenta algumas vantagens. Primeiro, como uma fonte de luz em contato direto com a cavidade nasal e os tecidos pode causar aquecimento excessivo, a PW pode reduzir o calor associado à iluminação, pausando e permitindo que o tecido esfrie. Segundo, descobertas recentes revelaram efeitos neurobiológicos benéficos de frequências de luz específicas, como 10, 40 e 100 Hz (Salehpour et al., 2018b). A PBMT em PW de 10 Hz demonstrou ter efeitos neuroterapêuticos em pacientes com problemas cognitivos e de humor (Morries et al., 2015; Berman et al., 2017; Saltmarche et al., 2017). Terceiro, a taxa de pulso de 40 Hz pode aumentar as ondas gama cerebrais; Uma melhora semelhante com o espectro visível foi demonstrada e mostrou reduzir os níveis de β -amiloide (A β) e a fosforilação da proteína tau em um modelo animal de DA (Iaccarino et al., 2016). Dispositivos portáteis de i-PBMT, especificamente para o modo PW de 40 Hz, foram testados para melhorar a concentração e o funcionamento cognitivo em pacientes com DA (Chao, 2019) e para modular as oscilações neurais em indivíduos saudáveis (Zomorodi et al., 2019). Em quarto lugar, pacientes com DP tratados com estimulação cerebral profunda na frequência de 60 Hz apresentaram melhorias significativas na deglutição e nos sintomas motores (Xie et al., 2015). O i-PBMT em PW de 60 Hz deve ser mais investigado para doenças neurodegenerativas em estudos clínicos.

Os dispositivos portáteis disponíveis no mercado permitem a fixação de uma fonte de luz na narina. Devido à localização da fonte de luz na ponta interna do nariz, espera-se que a luz emitida por essa tecnologia seja absorvida principalmente de forma superficial pela mucosa nasal e pelos tecidos circundantes (Figura 2). Um estudo de simulação (Cassano et al., 2019) utilizando luz de 810 nm demonstrou que, entre as estruturas do SNC, o córtex pré-frontal ventromedial (vmPFC) e o córtex orbitofrontal ventromedial (vmOFC) recebem a maior parte da luz, mas ainda assim apenas uma fração insignificante dos fótons primários (~0,001%) é emitida por esse método de irradiação. Em outras palavras, em termos de fluência luminosa máxima com um dispositivo comercialmente disponível, apenas 0,014 e 0,025 J/cm² atingiram o vmPFC e o vmOFC, respectivamente. Simulações adicionais revelaram que o fluxo de fótons na amígdala e no hipocampo foi duas ordens de magnitude menor do que o do vmPFC e do vmOFC. Em conjunto, esses resultados mostram a inadequação da i-PBMT baseada na narina para fornecer luz às estruturas cerebrais, especialmente às estruturas límbicas (Cassano et al., 2019).

Os efeitos sistêmicos da i-PBMT baseada na narina, por meio da irradiação de células sanguíneas ou componentes sanguíneos, foram sugeridos como um possível mecanismo de ação dessa intervenção (Xiao et al., 2005; Hamblin, 2016; Hennessy e Hamblin, 2016; Caldieraro et al., 2018). Considerando sua natureza não invasiva e relativamente barata, a PBMT intranasal pode apresentar o mesmo resultado terapêutico que a irradiação sanguínea intravenosa (Xiao et al., 2005). Por exemplo, demonstrou-se que a irradiação a laser intranasal foi tão eficaz quanto a irradiação sanguínea intravascular na melhora do fluxo sanguíneo cerebral regional e da função cerebral de pacientes que sofreram infarto cerebral (Xiao et al., 2005). Mais recentemente, foi demonstrado que 10 dias de pré-condicionamento remoto com PBMT (670 nm, 4,5 J/cm²; aplicado no dorso e membros posteriores) protegeram contra a neuropatologia induzida por metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina em camundongos, por meio da modulação de diversas vias moleculares no cérebro, incluindo a regulação positiva da sinalização e migração celular (incluindo sinalização de células-tronco CXCR4+ e adipocitocinas), vias de resposta ao estresse oxidativo e modulação da barreira hematoencefálica (Ganeshan et al., 2019). Isso é mais uma evidência de que o sangue pode ser o mecanismo crucial responsável pelos efeitos neuroprotetores da i-PBMT realizada pelas narinas.

Com relação à irradiação sanguínea direta, a cavidade nasal possui uma rica vascularização arterial, fornecida pelas artérias carótidas interna e externa (Figura 1). Anatomicamente, os ramos da artéria carótida interna incluem as artérias etmoidais anterior e posterior. As artérias etmoidais são ramos da artéria oftálmica que descem para a cavidade nasal através da lâmina cribiforme, irrigando a parte superior do septo nasal e as paredes laterais do nariz. Os ramos da carótida externa consistem na artéria esfenopalatina, artéria palatina maior, artéria labial superior e artérias nasais laterais. A artéria esfenopalatina, ramo terminal da artéria maxilar, é a principal artéria da cavidade nasal posterior, entrando pelo forame esfenopalatino e irrigando uma porção substancial do septo e da parede lateral. O ramo labial superior da artéria facial irriga a parte anterior do nariz e o septo nasal. Além disso, o vestíbulo nasal recebe sangue da artéria nasal lateral (Moore et al., 1999; MacArthur e McGarry, 2017). Ademais, essas artérias formam anastomoses entre si, principalmente na porção anterior do nariz, na área que constitui o plexo de Kiesselbach. O plexo de Kiesselbach é uma região vascular rica em anastomoses, localizada no quadrante anteroinferior do septo nasal, sobre a cartilagem septal, onde todas as artérias mencionadas se anastomosam. As veias do nariz acompanham as artérias e drenam para o vestíbulo nasal.

no plexo pterigoide, seio cavernoso e veia oftálmica (Ritter, 1970; Koh et al., 2000; Rajagopal e Paul, 2005).

Sabe-se que a fototerapia com PBMT (terapia fotodinâmica com luz) aplicada pelas narinas melhora a oxigenação e leva ao aumento dos níveis de adenosina trifosfato (ATP) em diversos tecidos, incluindo o cérebro. A PBMT absorvida pelo sangue, tanto na faixa da luz visível quanto na do infravermelho próximo (NIR), leva à dissociação fotoquímica parcial dos complexos hemoglobina-ligante [por exemplo, O₂, dióxido de carbono, óxido nítrico (NO)] (Komorowska et al., 2002; Vladimirov et al., 2004; Lohr et al., 2009; Walski et al., 2015). O resultado da fotodissociação da oxiemoglobina induzida pela luz é uma diminuição na saturação arterial de oxigênio (SpO₂) nos vasos capilares sanguíneos, seguida por um aumento significativo da oxigenação tecidual local (Asimov et al., 2007; Yesman et al., 2016; Gisbrecht et al., 2017). Evidências também sugerem que a hemoglobina pode absorver fótons de 660 nm e amplificar o efeito da irradiação a laser sobre os linfócitos sanguíneos (Stadler et al., 2000). Além disso, a liberação de pequenas quantidades de NO (um dos fatores mais importantes que afetam a microcirculação) aumenta a vasodilatação e, conseqüentemente, melhora a perfusão, o que contribui para uma melhor oxigenação dos tecidos. Isso sugere que a fotobiomodulação intranasal (i-PBM) pode ser um método atraente e potencialmente eficaz para o tratamento de lesões cerebrais hipóxico-isquêmicas, bem como de doenças neurodegenerativas e neuropsiquiátricas. De fato, a produção de NO pelo endotélio é reduzida em pacientes deprimidos (Chrapko et al., 2006). Da mesma forma, a hipertensão induz estresse oxidativo nas células endoteliais e diminui a biodisponibilidade de NO, prejudicando, conseqüentemente, a função cognitiva (Bombei et al., 2010). A PBMT aplicada pelas narinas pode modular a liberação de NO tanto do endotélio quanto das plaquetas e, por sua vez, melhorar a circulação cerebrovascular nas doenças mencionadas. Por outro lado, o efeito sistêmico da PBMT sanguínea na circulação pode ser consequência de alterações conformacionais nas propriedades da membrana dos glóbulos vermelhos (GV). A absorção de luz vermelha/NIR perturba as ligações de hidrogênio, o que, por sua vez, leva à sua ruptura e ao aumento da dissociação de moléculas de água nas interfaces da membrana (Natzle et al., 1981; Natzle e Moore, 1985; Szyborska-Majek et al., 2018), induzindo alterações estruturais nas proteínas da membrana dos GV e na fluidez das bicamadas lipídicas, modulando assim a atividade de

As bombas iônicas da membrana nos eritrócitos (Komorowska et al., 2002; Kujawa et al., 2004; Chludzińska et al., 2005; Walski et al., 2015) contribuem para a melhoria da deformabilidade dos eritrócitos, do conteúdo de ATP e para a normalização das propriedades osmóticas (Itoh et al., 1996; Walski et al., 2014; Wang et al., 2016). Além disso, o aumento do potencial eletrocinético da membrana pode contribuir diretamente para a melhoria da reologia sanguínea, reduzindo os agregados e, conseqüentemente, melhorando a circulação. A agregação faz com que os eritrócitos formem rouleaux, estruturas semelhantes a pilhas de moedas que obstruem fisicamente o fluxo capilar (Komorowska et al., 2001; Mi et al., 2004; Chludzińska et al., 2005). Foi relatado que a absorção de laser de 810 nm por hemácias leva a um aumento na atividade da ATPase e à alteração das proteínas da membrana eritrocitária (Kujawa et al., 2004). A transformação das membranas das hemácias é considerada um mecanismo para a melhora a longo prazo da viscosidade sanguínea e da circulação após a PBMT (Komorowska et al., 2002; Kujawa et al., 2004; Walski et al., 2015).

É sabido que a hemoglobina, assim como outras metaloporfirinas, pode emitir fluorescência quando excitada por luz laser pulsada de femtosegundos visível. Em um estudo de Zheng et al. (2011), luz em uma faixa de comprimento de onda de 600 a 750 nm foi testada, e a maior fluorescência da hemoglobina foi emitida quando o comprimento de onda de excitação estava abaixo de 700 nm. Biofótons de comprimento de onda azul foram emitidos como bioluminescência pelos eritrócitos. É possível que a PBMT sanguínea usando luz vermelha também induza a emissão de bioluminescência de luz azul pela hemoglobina, o que, por sua vez, poderia aumentar significativamente o fluxo sanguíneo, melhorar a vasodilatação mediada pelo fluxo e liberar NO e compostos nitrosos circulantes, como demonstrado recentemente por Stern et al. (2018).

Além das alterações descritas na oxigenação tecidual e nas modificações da estrutura dos eritrócitos, o efeito sistêmico da PBMT administrada por via nasal, através da irradiação de células sanguíneas, pode estar diretamente relacionado ao mecanismo de modulação da homeostasia. Por um lado, foi relatada a supressão reversível da sensibilidade das plaquetas a diferentes agonistas e a redução da atividade de enzimas na cascata do ácido araquidônico de forma dose-dependente pela PBMT (Brill et al., 2000; Rola et al., 2017; Drohomirecka et al., 2018), levando à conclusão de que a PBMT pode prevenir a apoptose plaquetária e prolongar a vida útil das plaquetas em condições patológicas (Yang et al., 2016; Zhang et al., 2016, 2018). Evidências mostram que a taxa respiratória mitocondrial e os níveis de ATP estão comprometidos nas plaquetas sanguíneas de pacientes com depressão (Hroudová et al., 2013). Considerando o mecanismo central da PBMT através do aumento do metabolismo energético celular, a irradiação das mitocôndrias das plaquetas circulantes pela via intranasal poderia ser uma possível explicação para os efeitos fora do alvo ou abscopais observados em um tratamento sistêmico, possivelmente especificamente para melhorar a depressão (Sommer e Trelles, 2014).

Uma ampla gama de estudos sobre células imunes demonstrou que a exposição direta do tecido à luz vermelha/NIR pode reduzir o influxo de leucócitos polimorfonucleares em um local específico de inflamação, diminuindo assim a explosão oxidativa (de Lima et al., 2011; Oliveira et al., 2014; Walski et al., 2018). A ação neuroprotetora remota dos efeitos mediados pelo sangue da i-PBMT realizada nas narinas pode estar paradoxalmente relacionada à modulação da formação de espécies reativas de oxigênio (ROS) (Karu et al., 2005). As ROS desempenham um papel importante na regulação das vias de transdução de sinal e na expressão gênica. O papel das ROS é crucial para a reprogramação.

de polarização de macrófagos para o fenótipo M2, que libera mediadores anti-inflamatórios relacionados à recuperação tecidual (Zhang et al., 2013; Cheon et al., 2017). Esse mecanismo está de acordo com relatos anteriores que mostraram que, em um modelo de lesão medular em ratos, a PBMT de 810 nm alterou o estado de polarização de macrófagos/micróglia para um fenótipo M2 e elevou a expressão de citocinas anti-inflamatórias, como interleucina (IL)-4 e IL-13 (Song et al., 2017), mas suprimiu a IL-6 pró-inflamatória (Byrnes et al., 2005), resultando em ativação alternativa de macrófagos.

Além dos efeitos sistêmicos nos componentes sanguíneos, várias outras vias possíveis foram propostas como mediadoras da i-PBMT, incluindo o comprometimento do nervo e bulbo olfatório, do endotélio olfatório, do sistema nervoso autônomo e do sistema linfático (Liu et al., 2007, 2010). A ativação sistêmica de células-tronco mesenquimais/células estromais da medula óssea (MSCs) na medula óssea nasal (Liu et al., 2012) e de células de revestimento olfatório (outro tipo de célula-tronco) na mucosa nasal (Hennessy e Hamblin, 2016) foram sugeridas como possíveis vias.

Terapia de fotobiomodulação intranasal a partir da cavidade nasal e do espaço submucoso nasal.

Conforme mencionado acima, o uso de aplicadores portáteis baseados nas narinas parece fornecer apenas uma quantidade insignificante de energia luminosa nas estruturas mais profundas do cérebro (Cassano et al., 2019). Além disso, no que diz respeito ao método transcraniano, a penetração limitada da luz através do crânio permanece um grande obstáculo para a estimulação de neurônios subcorticais por meio da t-PBMT. Foi relatado que apenas 2% da luz laser de 1064 nm consegue atravessar o osso frontal supraorbital humano (Barrett e Gonzalez-Lima, 2013). Aproximadamente 0,5% da luz LED de 633 nm e 2,1% da luz LED de 830 nm demonstraram penetrar 1 cm do crânio frontal e do tecido adjacente, em um modelo cadavérico (Jagdeo et al., 2012). Além disso, 2,9% da luz de 810 nm proveniente de um dispositivo laser de alta potência demonstrou penetrar 3 cm do couro cabeludo, crânio e tecido cerebral (Henderson e Morries, 2015). Diante dessas medidas, a atenuação significativa do fluxo luminoso resultará em uma dose insuficiente de luz intracraniana e, conseqüentemente, em uma fotoestimulação inadequada da substância cinzenta e branca subcortical.

Recentemente, dispositivos i-PBMT implantáveis foram sugeridos e descritos como uma forma de superar as limitações dos dispositivos portáteis, bem como do método de irradiação transcraniana. Com o uso de um dispositivo de luz intranasal implantável, não haveria necessidade de consultas frequentes para tratamento em pacientes que requerem protocolos de tratamento de longo prazo. Um procedimento simples foi proposto para implantar LEDs miniaturizados em bolsas submucosas em áreas acessíveis do nariz (Figura 2). Este procedimento requer apenas anestesia local, cirurgia ambulatorial e permite a colocação (bem como a remoção) de um LED submucoso permanente (Cassano et al., comunicação pessoal). A colocação submucosa de LEDs miniaturizados é, no entanto, potencialmente limitada pela sua relativa proximidade com a lâmina cribiforme.

A lâmina cribiforme faz parte do osso etmoide e separa o cérebro da cavidade nasal (Figura 1). Localiza-se entre a fossa craniana anterior e a cavidade nasal, estendendo-se anteroposteriormente do córtex pré-frontal (CPF) até o córtex pré-frontal (CPF) e formando o plano esfenoidal. Com uma espessura de cerca de 1 mm, a lâmina cribiforme da cavidade nasal. Cerca de metade de sua superfície é composta por pequenas perfurações, que fornecem suporte através das quais...

As fibras do nervo olfatório entram e saem (Erdem et al., 2004). O bulbo olfatório é a parte do cérebro localizada acima da cavidade nasal, na superfície superior da lâmina cribriforme e inferiormente ao lobo frontal basal (Masurkar e Chen, 2009). A disfunção olfativa prediz um risco de ocorrência de algumas doenças neurodegenerativas, como comprometimento cognitivo leve (CCL), demência, doença de Parkinson (DP) e complicações neuropsiquiátricas da DP (Wilson et al., 2010). Acredita-se que, em mamíferos adultos, a neurogênese ocorra apenas no bulbo olfatório e no giro denteado do hipocampo; e, em humanos, apenas no hipocampo (Bergmann et al., 2015). Foi demonstrado que a t-PBMT de 810 nm estimula notavelmente a neurogênese e regula positivamente as células neuroprogenitoras migratórias no giro denteado e na zona subventricular em um modelo de TCE em camundongos (Xuan et al., 2014). Embora até o momento nenhum estudo tenha demonstrado a indução de neurogênese no bulbo olfatório após PBMT, a irradiação direta dessa área pode ter o potencial de ativar células-tronco neurais.

O complexo IV mitocondrial [citocromo c oxidase (CCO)] é um local primário para a absorção inicial de fótons vermelhos/NIR (Karu, 2010). Acredita-se que a absorção de luz pela CCO leve ao aumento da produção de ATP, modulação do NO e aumento da oxigenação tecidual e do fluxo sanguíneo (de Freitas e Hamblin, 2016). Os comprimentos de onda de 650 e 850 nm, emitidos por uma tecnologia de fibra óptica, podem potencialmente penetrar profundamente na cavidade nasal (Zubia e Arrue, 2001). A luz visível no espectro azul e verde (400–540 nm) apresenta valores de penetração <0,1% através do osso do crânio humano; uma penetração muito menor no cérebro seria esperada se todos os tecidos intermediários fossem considerados (Litscher e Litscher, 2013).

Portanto, esses comprimentos de onda geralmente não são considerados apropriados para t-PBMT em humanos; no entanto, a aplicação de diodos azuis ou verdes para i-PBMT poderia ser uma opção alternativa devido aos seus efeitos biológicos benéficos. Um laser de 532 nm tem uma profundidade de penetração de apenas 0,8 mm no tecido mole (Te Alexis, 2006). Pode-se imaginar que, se a fonte de laser de 532 nm for implantada próxima à lâmina cribriforme, a luz verde poderia irradiar adequadamente o tecido de fibras nervosas dentro da lâmina cribriforme (com uma espessura de 1 mm). No entanto, é duvidoso que todo o bulbo olfatório (com uma espessura de 3 mm) possa ser suficientemente irradiado por esse comprimento de onda. Estudos demonstraram que o laser verde de 532 nm pode aumentar os níveis de ATP e a produção celular, provavelmente através da modulação da atividade do complexo III mitocondrial (citocromos b, c1 e c) (Fukuzaki et al., 2013). A irradiação com um laser de 532 nm também demonstrou promover a migração de células-tronco/progenitoras neurais GABAérgicas para camadas mais profundas do neocórtex do rato (Fukuzaki et al., 2015). Além disso, foi sugerido que a luz azul de 420 nm poderia aumentar efetivamente a síntese de ATP, provavelmente através da regulação do complexo I mitocondrial (NADH-desidrogenase) (Karu, 1988).

Como mencionado anteriormente, devido à existência de perfurações muito pequenas na lâmina cribriforme, é possível que uma porção excepcionalmente grande dos fótons, emitidos por uma fonte de luz posicionada próxima à lâmina cribriforme, possa atingir diretamente as fibras do nervo olfatório e o bulbo olfatório, bem como o córtex pré-frontal (CPF) (Figura 2). O CPF está bem conectado a estruturas cerebrais envolvidas na memória, percepção sensorial e emoção, como o tálamo, os gânglios da base, o hipotálamo, a amígdala e o hipocampo. O CPF ventromedial (vmPFC) está localizado na parte inferior dos hemisférios cerebrais, abaixo do CPF dorsomedial, e refere-se a toda a área do CPF, tanto na posição ventral quanto medial, aproximadamente abaixo do joelho do corpo caloso (Netter, 2017) (Figura 1). Existem estruturas anatômicas e/ou funcionais

sub-regiões especializadas dentro do córtex pré-frontal ventromedial (vmPFC), que estão associadas aos seus domínios funcionais. O córtex pré-frontal ventromedial anterior/pré-genua e o estriado ventral estão envolvidos na tomada de decisões, o córtex pré-frontal ventromedial posterior/subgenua e a amígdala estão envolvidos na emoção, e o córtex pré-frontal ventromedial anterior/pré-genua está envolvido na regulação emocional. O córtex pré-frontal ventromedial (vmPFC) pré-genua, o córtex pré-frontal dorsomedial, o precuneus e o córtex temporoparietal estão envolvidos na cognição social (Myers-Schulz e Koenigs, 2012; Roy et al., 2012). De fato, a sub-região anterior/perigenua do vmPFC está associada à valência positiva, como o valor das recompensas, e a sub-região posterior/subgenua está associada à valência negativa, como ameaça e medo (Hiser e Koenigs, 2018). O córtex orbitofrontal (OFC) está localizado na superfície ventral do lobo frontal, diretamente acima das órbitas, onde os olhos estão posicionados, e se estende posteriormente do polo frontal até a ínsula e ventralmente, do sulco rostral na parede medial até a convexidade ventrolateral, formando a base frontal do cérebro. O córtex orbitofrontal (COF) recebe projeções da amígdala, do córtex de associação temporal, do sistema visual, do paladar, do olfato, do córtex somatossensorial, do núcleo dorsomedial do tálamo e do hipotálamo (Rudebeck et al., 2013). O COF está envolvido na aprendizagem (recompensas e punições), no controle emocional e em comportamentos guiados por emoções, na tomada de decisões e no processamento socioemocional (Rolls e Grabenhorst, 2008; Clark et al., 2018).

O epitélio olfatório é um tecido epitelial especializado que reveste a cavidade nasal, cerca de 7 cm acima e atrás das narinas. A camada epitelial tem cerca de 60 μ m de espessura e é delimitada pela lâmina cribriforme, que separa as cavidades nasais do cérebro. Dada a sua posição dentro do nariz, em contato próximo com a lâmina cribriforme, pode ser proposto como um possível local para implantação de uma sonda i-PBMT. É de grande importância notar que, como esse epitélio possui células sensíveis envolvidas na olfação (Choi e Goldstein, 2018), deve-se ter cautela ao utilizar esse tecido como local para implantação de sondas de luz. Se o dispositivo de luz implantável for localizado ao nível da lâmina cribriforme, o bulbo olfatório e o córtex pré-frontal ventromedial (vmPFC) poderão ser irradiados de forma eficaz (Figura 2). Estudos em cabeças de cadáveres demonstraram que a aplicação intranasal de luz vermelha/NIR pode iluminar as porções anteromedial e posteromedial do córtex orbitofrontal (OFC) (DiMauro et al., 2018). Simulações de Monte Carlo também mostraram que, quando a fonte de luz é posicionada próxima à lâmina cribriforme, a deposição de energia no córtex pré-frontal ventromedial (vmPFC) é 46 vezes maior e 658 vezes maior do que quando a fonte de luz é implantada na região média do nariz ou na narina, respectivamente (Cassano et al., 2019). Além disso, o posicionamento da fonte de luz na lâmina cribriforme resultou em uma fluência de luz aplicada maior (em pelo menos duas ordens de magnitude) no vmPFC e no vmOFC, em comparação com o córtex pré-frontal dorsolateral. O estudo também sugeriu que, embora as estruturas do sistema límbico, como a amígdala e o hipocampo, recebam apenas uma quantidade insignificante de energia luminosa de uma fonte posicionada na narina, tanto a região central do nariz quanto a lâmina cribriforme poderiam permitir uma deposição de luz ligeiramente maior, mas ainda totalmente insuficiente (~0,01% dos fótons primários), para as regiões mencionadas (Cassano et al., 2019).

Terapia de fotobiomodulação intranasal a partir do seio esfenoidal

Uma fibra óptica implantável pode ser avançada através da cavidade nasal e posicionada no seio esfenoidal (DiMauro et al., 2008, 2014, 2018; Pfeleiderer et al., 2017) (Figura 2). Por exemplo, a ponta da fibra óptica conectada a uma fonte portátil de laser/LED poderia ser inserida e posicionada, como um dispositivo permanente, no osso esfenoidal sob visualização endoscópica direta (DiMauro et al., 2008). No entanto, esse procedimento exigiria uma estrutura complexa.

A cirurgia de nariz [otorrinolaringologia (ORL)] é realizada sob anestesia geral para a colocação do dispositivo em uma estrutura óssea de difícil acesso e muito frágil. Os seios esfenoidais são espaços pares localizados no corpo do osso esfenóide, que se abrem no teto da cavidade nasal através do recesso esfenóetmoidal, cuja parede anterior é representada pelo recesso esfenóetmoidal (Wiebracht e Zimmer, 2014) (Figura 1). Localizam-se superiormente ao teto do seio etmoidal, ao seio cavernoso, ao nervo óptico, ao nervo olfatório e à sela túrcica; inferiormente às cavidades nasais; anteriormente às cavidades nasais e às células aéreas etmoidais posteriores; posteriormente ao conteúdo da fossa craniana média; e lateralmente ao seio cavernoso e à cavidade craniana (Budu et al., 2013).

O seio esfenoidal também se situa adjacente a importantes estruturas do sistema límbico (por exemplo, a glândula pituitária, a amígdala, o hipotálamo e o hipocampo) (Figura 1). A glândula pituitária está suspensa na parte mais inferior do hipotálamo (sob o cérebro) pela haste hipofisária ou infundíbulo. A glândula pituitária está localizada na fossa hipofisária do osso esfenoidal e é circundada pela sela túrcica (Amar e Weiss, 2003). A glândula pituitária é considerada a glândula mestra do corpo, pois regula a atividade da maioria das outras glândulas secretoras de hormônios. A amígdala está localizada profundamente e medialmente nos lobos temporais do cérebro e anteriormente ao hipocampo. A amígdala reside lateralmente e um pouco posteriormente ao seio esfenoidal. A amígdala possui projeções para diversas estruturas, incluindo o tálamo dorsomedial, o núcleo reticular talâmico, o hipotálamo, os núcleos do nervo trigêmeo e do nervo facial, o locus coeruleus, a área tegmental ventral e o núcleo tegmental laterodorsal, permitindo-lhe influenciar uma variedade de funções comportamentais (Gloor, 1978). A amígdala está envolvida no processamento de respostas emocionais como medo, ansiedade e agressão, na memória, na percepção de expressões faciais e na tomada de decisões (Sah et al., 2003; LeDoux, 2007; Ehrlich et al., 2009). O hipotálamo está localizado adjacente à glândula pituitária, em ambos os lados do terceiro ventrículo e logo acima e ligeiramente posterior ao seio esfenoidal. O hipotálamo está interligado com o tronco encefálico e a formação reticular, estruturas límbicas, incluindo a amígdala e o septo, e áreas do sistema nervoso autônomo (Freeman, 2003; Parent e Perkins, 2018). O hipotálamo está envolvido na regulação do sistema endócrino, da temperatura corporal, da ingestão de alimentos e água, da reprodução e do comportamento sexual, dos ritmos circadianos, da fadiga, do sono, das respostas emocionais e da função da memória (Parent e Perkins, 2018). O hipocampo é uma estrutura convexa composta de tecido de substância cinzenta no giro parahipocampal, localizado no lobo temporal, abaixo do córtex cerebral, e forma as paredes mediais dos cornos inferiores dos ventrículos laterais. A porção mais anterior do hipocampo está localizada no lobo temporal, abaixo do córtex cerebral, e forma as paredes mediais dos cornos inferiores dos ventrículos laterais.

Uma porção do hipocampo também se estende acima e posteriormente ao seio esfenoidal (Netter, 2017). O hipocampo medeia diversas funções cognitivas superiores, como aprendizagem, memória (em particular a memória de longo prazo), navegação espacial, regulação das funções hipotalâmicas e emoções (Anand e Dhikav, 2012; Insausti e Amaral, 2012).

É concebível que o seio esfenoidal possa ser potencialmente utilizado como local para uma fonte de luz implantada, capaz de fornecer quantidades terapêuticas de luz às estruturas límbicas (DiMauro et al., 2014) (Figura 2). Pitzschke et al. (2015) realizaram um esforço para examinar experimentalmente a possibilidade de fornecimento de luz e distribuição de fótons por via transesfenoidal, a fim de obter irradiação suficiente da SNpc em um cadáver humano. Eles acoplaram um difusor de luz baseado em fibra óptica a um diodo laser emitindo diferentes comprimentos de onda de 671 ou 808 nm, e então a sonda foi introduzida na cavidade nasal e

posicionada no seio esfenoidal em direção à SNpc sob orientação endoscópica. Suas medições mostraram que 0,03% da luz de 671 nm e 0,36% da luz de 808 nm emitida pela fibra óptica conseguiram atingir a SNpc (Pitzschke et al., 2015). Com o uso de fontes de luz com potência suficiente, essas porcentagens de luz emitida provavelmente poderiam fornecer uma fluência fotoestimuladora suficiente para o tecido alvo da SNpc. A SNpc é a principal via de saída do circuito dos gânglios da base. Os neurônios dopaminérgicos da SNpc projetam-se para o estriado dorsal através da via nigroestriatal, bem como para o pálido lateral e medial do sistema dos gânglios da base, a SNpr e o núcleo subtalâmico (Lavoie et al., 1989; Hajos e Greenfield, 1994; Cragg et al., 2004). A SN desempenha um papel importante na busca por recompensa, no planejamento motor e no movimento (DeLong et al., 1983; Ilango et al., 2014). É provável que, usando iluminação transesfenoidal, uma fração razoável da energia luminosa primária possa ser depositada na glândula pituitária e possivelmente até na amígdala, no hipotálamo e na porção anterior do hipocampo, antes de atingir a SNpc.

Terapia de fotobiomodulação intranasal para doenças cerebrais

A i-PBMT foi introduzida em 1998 por pesquisadores chineses que relataram as primeiras evidências sobre os efeitos terapêuticos da irradiação intranasal com laser vermelho em pacientes com cefaleia (Li et al., 1998a,b). A maioria dos estudos clínicos sobre i-PBMT para o cérebro foi realizada na China e na Rússia (Liu et al., 2007). Tradicionalmente, a i-PBMT era aplicada para tratar uma ampla gama de condições cerebrais, como comprometimento cognitivo leve (CCL) (Jin et al., 2000), doença de Alzheimer (DA) (Xu et al., 2002b), doença de Parkinson (DP) (Li et al., 1999a-c; Xu et al., 2003; Zhao et al., 2003), trombose cerebral (Li et al., 1999a), doenças cerebrovasculares (Jianbo et al., 1999) e depressão pós-AVC (Xu et al., 2002a), bem como insônia (Xu et al., 2001, 2002c), e os resultados clínicos gerais parecem promissores. Vale ressaltar que, como a maioria dos estudos foi publicada em chinês (até os últimos anos), a i-PBMT permaneceu geralmente desconhecida na América do Norte e em países europeus (Jiao et al., 2006). Recentemente, a administração intranasal de luz para PBMT tem atraído a atenção de pesquisadores ocidentais como uma potencial alternativa.

A abordagem complementar, geralmente aplicada isoladamente ou em conjunto com uma abordagem transcraniana (utilizando uma sonda craniana ou um capacete de luz), será revisada e resumida neste artigo, juntamente com as evidências mais recentes disponíveis para a aplicação clínica da i-PBMT em condições relacionadas ao cérebro.

Doenças neurodegenerativas

Comprometimento cognitivo leve

Recentemente, Salehpour et al. (2019) relataram a rápida reversão do declínio cognitivo e da disfunção olfativa em um paciente com Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) após um mês de Terapia de Modulação Psicomotora (TMP) transcraniana e intranasal. O CCL é definido como um declínio leve (mas perceptível e mensurável) nas habilidades cognitivas, incluindo memória e funções executivas (Ritchie e Touchon, 2000). Em seu estudo (Salehpour et al., 2019), além de um capacete de luz, um dispositivo intranasal foi colocado na narina esquerda e uma fluência de 10,65 J/cm² de luz LED de 810 nm em modo pulsado (PW) de 10 Hz foi administrada duas vezes ao dia pela cavidade nasal. A melhora cognitiva foi observada por meio de melhorias na função executiva/habilidade visoespacial, habilidade matemática e orientação, conforme mensurado pela Avaliação Cognitiva de Montreal (MoCA). O paciente também apresentou uma melhora significativa em

A memória de trabalho, a atenção e as funções executivas foram avaliadas pelo Questionário de Memória de Trabalho. Além disso, os dados do Teste de Olfato de Alberta e do teste de detecção do odor de manteiga de amendoim mostraram a reversão completa do comprometimento olfativo.

doença de Alzheimer

Xu et al. (2002b) demonstraram que a PBMT intracraniana (i-PBMT) utilizando um laser vermelho de 633 nm melhorou as funções cognitivas, conforme mensurado pelo Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) e pela Escala de Memória de Wechsler (EMW), em pacientes com doença de Alzheimer (DA). Além disso, recentemente, o grupo de pesquisa de Lew Lim, do Canadá, avançou no tratamento da DA utilizando PBMT transcraniana e/ou intranasal. No primeiro relato (Lim, 2014), Lim descreveu que a i-PBMT de modalidade única (LED de 810 nm, pulso de 10 Hz) aplicada uma vez ao dia durante um ano melhorou significativamente as funções cognitivas e de memória de dois pacientes com DA, conforme mensurado pelo MEEM. Em uma série de casos recente (Saltmarche et al., 2017), eles mostraram que três meses de PBMT transcraniana combinada com PBMT intranasal melhoraram significativamente o desempenho cognitivo em cinco pacientes com demência leve a moderadamente grave. Juntamente com um dispositivo transcraniano vestível, eles aplicaram um aplicador de LED intranasal (810 nm, 10 Hz PW) na narina esquerda uma vez ao dia, fornecendo uma fluência de 13,8 J/cm² na cavidade nasal. Além da melhora nas habilidades cognitivas, avaliada pelo MMSE e pela Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer (ADAS-cog), observou-se também aumento na qualidade do sono e redução nos níveis de ansiedade, explosões de raiva e deambulação. Em outro estudo (Zomorodi et al., 2017), os autores relataram que a aplicação simultânea de PBMT transcraniana e intranasal (810 nm, 40 Hz PW) por 6 dias/semana durante 2 semanas resultou em uma melhora notável da função cognitiva em um paciente com DA, avaliada pelas escalas MMSE e ADAS-cog, bem como pela Escala de Atividades da Vida Diária do Estudo Cooperativo de DA. Essas rápidas melhorias cognitivas também foram acompanhadas por um aumento geral na potência absoluta do sinal de EEG em todas as oscilações cerebrais. Da mesma forma, em um estudo mais recente, Chao (2019) também aplicou o dispositivo Vielight Neuro Gamma em quatro pacientes diagnosticados com demência ou DA. Juntamente com um dispositivo de implante transcraniano, o aplicador de LED intranasal (810 nm, 40 Hz PW, 15 J/cm²) foi administrado na narina esquerda por 3 dias/semana durante 12 semanas em casa.

De acordo com as pontuações do ADAS-cog e do Inventário Neuropsiquiátrico, as funções cognitivas e comportamentais apresentaram melhora. Além disso, com base em seus dados de imagem, a PBMT multimodal aumentou a perfusão cerebral e a conectividade entre o córtex cingulado posterior e os nós parietais laterais dentro da rede de modo padrão (RMP) (Chao, 2019). Estudos de neuroimagem com pacientes com DA têm demonstrado consistentemente uma diminuição da conectividade funcional na RMP, em ressonância magnética funcional em repouso (Greicius et al., 2004). Portanto, o uso da PBMT transcutânea (t-PBMT) para melhorar a conectividade funcional na RMP em pacientes com DA seria muito importante. Deve-se ressaltar que, nos estudos conduzidos por Saltmarche et al. (2017), Chao (2019) e Salehpour et al. (2019), um lado da cavidade nasal, do sistema olfatório e, possivelmente, de estruturas do SNC foi irradiado preferencialmente pelo dispositivo intranasal, visto que o tratamento foi unilateral (uma única narina). A aplicação bilateral de dispositivos i-PBMT é recomendada para uniformidade do tratamento neste tipo de estudo.

doença de Parkinson

Alguns pesquisadores chineses testaram o potencial neuroterapêutico da i-PBMT para pacientes com DP. No primeiro relato, Li et al. (1999b) mostraram que a i-PBMT (laser de 633 nm, 3,5–5,5 mW por 30 min), aplicada uma vez ao dia durante 10 dias, resultou em uma diminuição significativa dos níveis séricos de iodo radioativo.

Os níveis de colecistoquinina-octapeptídeo foram acompanhados por melhorias nos sintomas da DP em 60% dos pacientes (26 de 43), conforme medido pelos escores da Escala de Webster. Da mesma forma, utilizando os mesmos parâmetros de tratamento descritos acima (Li et al., 1999b; Zhao et al., 2003), foi relatada redução nos sintomas da DP em 89% dos pacientes (31 de 36). Desses pacientes, 28% apresentaram melhorias significativas e 58% apresentaram melhorias graduais. Xu et al. (2003) também demonstraram que a i-PBMT (laser de 633 nm, 3,5–4,5 mW por 30 min), uma vez ao dia durante 20 dias, resultou em uma diminuição do malondialdeído e um aumento dos níveis de superóxido dismutase e melatonina, acompanhados por melhorias nos sintomas da DP em 66% dos pacientes (31 de 47).

Lesões cerebrais traumáticas

Lesão cerebral traumática

Dou et al. (2003) administraram uma sonda intranasal (laser de 650 nm, 2,4 mW, 30 min) durante 10 dias em 50 pacientes com infarto cerebral e TCE e encontraram uma diminuição significativa nos escores da Escala de Movimento de Fugl-Meyer e do Índice de Barthel (atividades da vida diária). Além disso, juntamente com a redução da lesão cerebral e do edema, as medidas de colesterol, triglicerídeos, lipoproteína de baixa densidade, velocidade de sedimentação eritrocitária e hematócrito diminuíram significativamente. Deve-se notar que o córtex pré-frontal e o giro do cíngulo anterior são duas regiões dentro dos lobos frontais que são particularmente suscetíveis a danos durante o TCE. Danos ao bulbo e trato olfatório também podem ocorrer concomitantemente com danos frontais ventrais no TCE (Levin et al., 1985; Cicerone e Tanenbaum, 1997). Além disso, em um estudo piloto randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, realizado com oito veteranos com TCE leve. Bogdanova et al. (2017) relataram que a aplicação combinada do capacete de LED transcraniano e do aplicador de LED intranasal por 2 dias/semana durante 8 semanas resultou em melhorias significativas na atenção e na função executiva, bem como na qualidade do sono, 1 semana após o tratamento.

lesão cerebral isquêmica

Xiao et al. (2005) relataram o efeito benéfico imediato da i-PBMT na função cerebral e no fluxo sanguíneo, utilizando o método de imagem de perfusão cerebral por tomografia computadorizada por emissão de fóton único em 21 pacientes com infarto cerebral. Eles descobriram que uma única sessão de i-PBMT, utilizando um laser de 650 nm (3,5–4 mW, por 15 min/narina), melhorou significativamente o fluxo sanguíneo cerebral regional e global. De acordo com os dados de um dos pacientes que apresentava infarto cerebral associado à doença de Parkinson, a aplicação de i-PBMT por 30 minutos aumentou o suprimento sanguíneo e a função do lobo temporal esquerdo e da área dos gânglios da base (Xiao et al., 2005). Irradiação a laser intranasal (650 nm, 8,38 mW/cm² , 30 min) durante 10 dias também foi demonstrado para melhorar a viscosidade do sangue e do plasma, a agregação de hemácias, bem como os lipídios sanguíneos em pacientes com infarto cerebral (Liu et al., 2012).

Transtornos neuropsiquiátricos e insônia

Depressão e ansiedade

Mais recentemente, Caldieraro et al. (2018) relataram o efeito terapêutico geral da PBMT de longo prazo em um paciente com depressão maior e ansiedade. Durante os primeiros 22 meses, a PBMT de modalidade única (LED de 810 nm, PW de 10 Hz) foi aplicada em ambas as narinas, proporcionando um efeito de 10,65

Fluência de J/cm^2 por narina. Com o aumento progressivo da frequência das sessões de i-PBMT, de duas vezes por semana para diariamente e depois para duas vezes ao dia, os sintomas de ansiedade regrediram de forma constante, com uma redução de aproximadamente três vezes nos escores do Questionário de Sintomas de Ansiedade. No entanto, a i-PBMT isoladamente não aliviou os sintomas depressivos até que um sistema adicional de laser transcraniano de 830 nm fosse aplicado na testa pelos 9 meses seguintes. De acordo com a hipótese dos autores, os efeitos sistêmicos da i-PBMT por meio das células sanguíneas possivelmente contribuíram para o efeito ansiolítico observado (Caldieraro et al., 2018).

Insônia

Há evidências emergentes da aplicação terapêutica da PBMT em distúrbios do sono. Um 2- Um programa de irradiação com luz vermelha (658 nm , 30 J/cm^2) durante uma semana, utilizando um aparelho de tratamento de corpo inteiro, demonstrou melhorar a qualidade do sono e os níveis séricos de melatonina em adultos saudáveis (Zhao et al., 2012). A perturbação do sono é o efeito colateral mais comum observado em pacientes com TCE. Em estudos sobre a aplicação da t-PBMT em pacientes com TCE, muitos pacientes relataram melhora no sono (Naeser et al., 2011, 2014; Morries et al., 2015). Uma abordagem combinada de PBMT, utilizando um dispositivo transcraniano e um aplicador portátil intranasal, também resultou em melhor qualidade do sono em pacientes diagnosticados com DA (Saltmarche et al., 2017) e TCE (Bogdanova et al., 2017). De acordo com relatos individuais, a sonolência é um efeito colateral comum após o uso de dispositivos portáteis intranasais de 10 Hz, possivelmente devido à taxa de pulso da luz que induz ondas alfa cerebrais (8–12 Hz), além de produzir estimulação neuronal (Salehpour et al., 2019). Ademais, em alguns estudos realizados na China, foram demonstrados os efeitos terapêuticos da i-PBMT de modalidade única ($632,8\text{ nm}$) na qualidade do sono de pacientes com insônia (Xu et al., 2001, 2002c; Chen e Cheng, 2004). Embora os mecanismos de ação envolvidos na PBMT para a melhoria do sono ainda permaneçam em grande parte desconhecidos, a modulação dos ritmos circadianos por meio de um aumento nos níveis séricos de melatonina (Xu et al., 2001; Liu et al., 2010; Zhao et al., 2012) e a estimulação da resposta homeostática sistêmica por meio do sistema circulatório sanguíneo (Moshkovska e Mayberry, 2005) foram postuladas como possíveis vias mecânicas.

Conclusões e perspectivas futuras

Após nossa revisão abrangente da literatura sobre i-PBMT, não deve ser surpresa que, devido às limitadas evidências científicas para o uso de i-PBM, ainda não exista nenhuma indicação aprovada para o uso clínico dessa modalidade.

No entanto, dispositivos i-PBMT para serem colocados na narina já estão disponíveis no mercado para fins de bem-estar (sem indicação específica para alguma doença). Esses dispositivos são extremamente convenientes; podem ser facilmente fixados na narina e são portáteis, fáceis de usar e adequados para uso doméstico, permitindo a autoadministração de luz vermelha e NIR. Além disso, são relativamente baratos quando comparados a outros dispositivos disponíveis no mercado para uso de t-PBMT. Representam um primeiro passo ideal para usuários de luz vermelha e NIR, especialmente para aqueles interessados em aproveitar os efeitos sistêmicos da fotobiomodulação para o bem-estar. Os mecanismos envolvidos no benefício neuroterapêutico do i-PBMT nasal ainda estão sendo compreendidos. Um efeito sistêmico via células e componentes sanguíneos é o mecanismo mais provável. A liberação de NO induzida nas artérias nasais pela irradiação intranasal com luz vermelha/NIR pode aumentar a microcirculação.

A PBMT intranasal, realizada por meio da inibição da agregação plaquetária e da adesão de leucócitos, também melhora a hemorreologia e a saturação local de O₂ no sangue, o que pode levar a uma melhor circulação cerebral e função cerebral. Discutimos diversas vias adicionais possíveis, incluindo efeitos sobre os nervos e bulbo olfatórios, o endotélio, o sistema nervoso autônomo e o sistema linfático. Além disso, especulou-se sobre a ativação sistêmica das células-tronco mesenquimais (MSCs) residentes na medula óssea nasal e das células de revestimento olfatório na mucosa nasal. Devido à crescente conscientização da sociedade sobre a necessidade de promover e manter a saúde cerebral – para combater a ameaça de doenças neurodegenerativas e reduzir o impacto incapacitante dos transtornos neuropsiquiátricos – a PBMT intranasal para o bem-estar deve ser atraente para muitos. Cabe ressaltar que, embora vários efeitos sistêmicos tenham sido postulados, ainda não há comprovação de que eles se traduzam em maior bem-estar físico e mental ou na prevenção de distúrbios cerebrais. Devido à praticidade e intuitividade do uso do i-PBMT intranasal, ele representa uma intervenção inicial ideal para o tratamento de distúrbios cerebrais com PBMT. Este uso clínico é considerado off-label e deve ser avaliado apenas quando os pacientes não respondem ou não toleram as intervenções aprovadas disponíveis, recusam essas intervenções ou quando não existem intervenções baseadas em evidências. A desvantagem e limitação do i-PBMT intranasal é a ausência de um controle direto.

Espera-se neuromodulação cerebral, com base em estudos de dosimetria que demonstraram deposição de luz insignificante no cérebro.

No que diz respeito a dispositivos implantáveis para i-PBMT, uma distinção fundamental deve ser feita com base nos avanços tecnológicos atuais. As intervenções de i-PBMT mais futuristas, como dispositivos implantáveis no seio esfenoidal ou no espaço submucoso adjacente à lâmina cribriforme, são impraticáveis. De fato, ambas são atualmente inatingíveis. As intervenções cirúrgicas necessárias para inserir um dispositivo de LED na parte posterior ou superior do nariz são limitadas pelas cavidades intranasais, extremamente finas, curvas e rígidas, o que é inviável com as ferramentas cirúrgicas atuais, a menos que haja demolição cirúrgica das estruturas ósseas. As estruturas ósseas nasais são extremamente finas – também com espessura de milímetros – e o espaço é altamente vascularizado, o que acarreta risco de sangramentos profusos, danos ao nervo olfatório, vazamento de líquido cefalorraquidiano e, potencialmente, danos a estruturas cerebrais (como a hipófise). Portanto, é compreensível que essas aplicações futuristas de i-PBMT profunda sejam atualmente inviáveis. Consequentemente, as alegações de que a i-PBMT nasal profunda proporciona uma fluência de luz superior às regiões vmPFC e vmOFC, e teoricamente até mesmo ao sistema límbico, ainda são altamente especulativas.

Pelo contrário, dispositivos i-PBMT submucosos implantados na região média do nariz, bem como dispositivos i-PBMT no seio frontal (Figura 2), são viáveis e oferecem diversas vantagens em comparação com a PBM intranasal e a PBM transnasal. Mais importante ainda, esses dispositivos implantados exigiriam cirurgias otorrinolaringológicas minimamente invasivas, equivalentes à septoplastia, podendo, portanto, ser implantados em regime ambulatorial. Embora a emissão de luz NIR para o córtex pré-frontal ventromedial (vmPFC) e o córtex orbitofrontal ventromedial (vmOFC) seja equivalente à deposição obtida com a PBM transnasal – equivalente a fontes de luz externas colocadas na pele próximas aos polos frontais –, os dispositivos i-PBMT implantados apresentam vantagens potenciais em comparação com a PBM transnasal. De fato, algumas limitações da PBM transnasal já foram identificadas devido ao seu uso off-label em clínicas de PBM neuropsiquiátricas e de neuroreabilitação. Primeiramente, a PBM transnasal requer consultas presenciais para a aplicação da luz laser ou autoadministração com dispositivos de LED; Ambos os cenários são demorados, já que mesmo em casa a autoadministração com dispositivos LED pode exigir até 60 minutos de sessões diárias para atingir o obje

efeitos neuroterapêuticos (já que muitos dos dispositivos de LED t-PBMT para uso domiciliar têm baixa irradiância). Esse tempo de dedicação exigido pelo t-PBMT é proibitivo para pacientes que ainda possuem alto nível de funcionalidade. O i-PBMT implantado na região média do nariz ou no seio frontal contornaria essa limitação, pois os tratamentos poderiam ser programados e administrados automaticamente, sem interferir na rotina do usuário. Em segundo lugar, no caso de pacientes com comprometimento cognitivo ou físico, o t-PBMT – mesmo em casa – requer a assistência de familiares ou outros cuidadores para a colocação e o monitoramento da emissão de luz. Esse ônus adicional para os cuidadores, geralmente sobrecarregados pelos cuidados com pacientes com atraso no desenvolvimento ou demência, também seria compensado pelos dispositivos i-PBMT implantados. Em terceiro lugar, uma nova geração de dispositivos neuromoduladores inteligentes que podem tanto "ler" o estado do cérebro quanto "escrever" nele – Caso contrário, respondem com estímulos adequados para apoiar a função cerebral – estão sendo desenvolvidas. A t-PBMT é a modalidade mais imediata e lógica para esta nova geração de dispositivos de circuito fechado, integrando sensores de atividade cerebral e estimulações vermelhas/NIR ao cérebro. Não obstante, os dispositivos implantáveis de i-PBMT oferecem uma oportunidade adicional, pois podem permitir intervenções automatizadas em tempo real, como a aplicação de luz, quando a t-PBMT pode ser impraticável ou quando exige um esforço consciente do paciente. Isso pode incluir cenários críticos, como o surgimento de desejos súbitos por substâncias viciantes ou impulsos para automutilação ou suicídio. Vale ressaltar que, apesar das vantagens mencionadas da i-PBMT sobre a t-PBMT, ainda não foi demonstrado se as duas modalidades têm efeitos terapêuticos equivalentes para distúrbios cerebrais; alguns mecanismos de ação putativos da NIR podem se aplicar exclusivamente à t-PBMT (Herisson et al., 2018).

Em geral, embora a PBMT intranasal para o bem-estar esteja disponível, sua eficácia na obtenção ou manutenção da saúde cerebral ainda não foi comprovada. A PBMT intranasal e frontal permanente tem potencial como uma nova modalidade neuroterapêutica; no entanto, nenhum dos dispositivos está disponível no mercado, nem há evidências científicas que sustentem seu uso. A PBMT intranasal profunda (lâmina cribriforme ou seio esfenoidal) permanente ainda é especulativa e não é viável com a tecnologia e os procedimentos cirúrgicos atuais.

Agradecimentos

Declaração de conflito de interesses: FS faz parte do Conselho Consultivo Científico e é consultor da Niraxx Light Therapeutics Inc., além de consultor da ProNeuroLIGHT LLC. TW recebeu apoio do Programa Horizonte 2020 da União Europeia para a Investigação e Inovação, ao abrigo do Acordo de Subvenção Marie Skłodowska-Curie n.º 713690, e da Science Foundation Ireland (SFI) e do Fundo Europeu de Desenvolvimento Regional (Subvenção n.º 13/RC/2073). O salário de PC foi financiado pelo Departamento de Psiquiatria de Harvard (Bolsa Dupont-Warren e Prêmio Livingston), pela Fundação de Pesquisa do Cérebro e Comportamento (Prêmio NARSAD para Jovens Investigadores) e por uma doação irrestrita da Photothera Inc. Doação de medicamentos da TEVA. Reembolso de despesas de viagem da Pharmacia-Upjohn. A PC recebeu honorários de consultoria da Janssen Research and Development. A PC registrou uma patente provisória relacionada ao uso de luz infravermelha próxima em psiquiatria. A PhotoMedex, Inc. forneceu quatro dispositivos para um estudo clínico. PC é/tem: 1. Recebido financiamento irrestrito da Litecure Inc. para conduzir um estudo sobre fotobiomodulação transcraniana para o tratamento do transtorno depressivo maior; 2. Recebido financiamento irrestrito da Cerebral Sciences para conduzir um estudo sobre fotobiomodulação transcraniana para o tratamento do transtorno de ansiedade generalizada; 3. Cofundador, membro do conselho administrativo e consultor da Niraxx Light Therapeutics Inc., empresa focada no desenvolvimento de novas modalidades de tratamento baseadas em luz infravermelha próxima. MRH recebeu apoio financeiro das bolsas R01AI050875 e R21AI121700 do NIH (Institutos Nacionais de Saúde dos EUA). MRH integra os seguintes conselhos consultivos científicos: Transdermal Cap Inc., Cleveland, OH, EUA; Photothera Inc., Carlsbad, CA, EUA; BeWell Global Inc., Wan Chai, Hong Kong; Hologenix Inc., Santa Monica, CA, EUA; LumiThera, Inc., Poulsbo, WA, EUA; Vielight, Toronto, ON, Canadá; Bright Photomedicine, São Paulo, Brasil; Quantum Dynamics LLC, Cambridge, MA, EUA; Global Photon Inc, Bee Cave, TX, EUA; Medical Coherence, Boston, MA, EUA; NeuroThera, Newark, DE, EUA. JOOVV Inc., Minneapolis–Saint Paul, MN, EUA; AIRx Medical, Inc., Pleasanton, CA, EUA; FIR Industries, Inc., Ramsey, NJ, EUA; UVLRx Therapeutics, Oldsmar, FL, EUA; Ultralux UV Inc., Lansing, MI, EUA; Illumiheal&Petthera, Shoreline, WA, EUA; MB Laser Therapy, Houston, TX, EUA. MRH atuou como consultor para: Lexington int.,

Boca Raton, FL, EUA; USHIO Corp., Japão; Merck KGaA, Darmstadt, Alemanha; Philips Electronics Nederland BV; Johnson & Johnson Inc., Filadélfia, PA; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt, Alemanha. MRH é acionista da Global Photon Inc., Bee Cave, TX, EUA e da Mitonix, Newark, DE, EUA. JOD foi consultor de negócios remunerado da ProNeuroLIGHT LLC, Kerrville, TX, EUA. Os demais autores não têm conflitos de interesse a declarar.

Referências

- Amar AP e Weiss MH (2003). Anatomia e fisiologia da hipófise. *Neurosurg. Clin* 14, 11–23.
- Anand KS e Dhikav V (2012). Hipocampo na saúde e na doença: uma visão geral. *Ann. Ind. Acad. Neurol* 15, 239–246.
- Arany PR, Cho A, Hunt TD, Sidhu G, Shin K, Hahm E, Huang GX, Weaver J, Chen AC-H, Padwa BL, et al. (2014). A fotoativação do fator de crescimento transformador- β 1 latente endógeno direciona a diferenciação de células-tronco dentárias para regeneração. *Sci. Transl. Med* 6, 238ra269.
- Asimov M, Korolevich A e Konstantinova E (2007). Cinética da oxigenação do tecido cutâneo exposto à radiação laser de baixa intensidade. *J. Appl. Spectrosc* 74, 133–139.
- Barrett DW e Gonzalez-Lima F (2013). A estimulação transcraniana por laser infravermelho produz efeitos cognitivos e emocionais benéficos em humanos. *Neuroscience* 230, 13–23. [PubMed: 23200785]
- Bergmann O, Spalding KL e Frisén J (2015). Neurogênese adulta em humanos. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol* 7, a018994. [PubMed: 26134318]
- Berman MH, Halper JP, Nichols TW, Jarrett H, Lundy A e Huang JH (2017). Fotobiomodulação com capacete de luz infravermelha próxima em um estudo clínico piloto, controlado por placebo, em pacientes com demência, testando memória e cognição. *J. Neurol. Neurosci* 8, 171–178.
- Bogdanova Y, Ho V, Martin P, Ho M, Yee M, Hamblin M e Naeser M (2017). Tratamento transcraniano com LED para disfunção cognitiva e sono em TCE crônico: estudo piloto randomizado controlado. *Arch. Phys. Med. Rehabil* 98, e122–e123.
- Bombi G, Castello L, Cosentino F, Giubilei F, Orzi F e Volpe M (2010). Doença de Alzheimer e disfunção endotelial. *Neurol. Sci* 31, 1–8. [PubMed: 19838624]
- Brill AG, Shenkman B, Brill GE, Tamarin I, Dardik R, Kirichuk VF, Savion N e Varon D (2000). A irradiação do sangue por laser He-Ne induz uma diminuição nas respostas das plaquetas a agonistas fisiológicos e um aumento no GMP cíclico das plaquetas. *Plaquetas* 11, 87–93. [PubMed: 10938886]
- Budu V, Mogoanta CA, Fanuta B e Bulescu I (2013). As relações anatómicas do esfenóide. seio e suas implicações na cirurgia endoscópica do esfenóide. *Rom. J. Morphol. Embryol* 54, 13–16. [PubMed: 23529304]
- Burchman MA (2011). Utilizando fotobiomodulação em um paciente com Parkinson grave para possibilitar extrações, tratamento de canal radicular e fabricação de prótese parcial. *J. Laser Dent* 19, 297–300.
- Byrnes KR, Waynant RW, Ilev IK, Wu X, Barna L, Smith K, Heckert R, Gerst H e Anders JJ (2005). A luz promove a regeneração e a recuperação funcional e altera a resposta imune após lesão medular. *Lasers Surg. Med* 36, 171–185. [PubMed: 15704098]
- Caldieraro MA e Cassano P (2019). Fotobiomodulação transcraniana e sistêmica para doenças graves. Transtorno depressivo: uma revisão sistemática de eficácia, tolerabilidade e mecanismos biológicos. *J. Affect. Disord* 243, 262–273. [PubMed: 30248638]
- Caldieraro MA, Sani G, Bui E e Cassano P (2018). Fotobiomodulação de longo prazo com infravermelho próximo para depressão ansiosa complicada por cardiomiopatia de Takotsubo. *J. Clin. Psychopharmacol* 38, 268–270. [PubMed: 29601319]
- Cassano P, Tran AP, Katnani H, Bleier BS, Hamblin MR, Yuan Y e Fang Q (2019). Seletivo Fotobiomodulação para regulação emocional: estudo de dosimetria baseado em modelo. *Neurophotonics* 6, 015004. [PubMed: 30796882]
- Chan AS, Lee TL, Yeung MK e Hamblin MR (2019). A fotobiomodulação melhora a função cognitiva frontal de adultos mais velhos. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 34, 369–377. [PubMed: 30474306]
- Chang J, Wang R, Li C, Wang Y e Chu XP (2018). Terapia a laser transcraniana de baixa intensidade para depressão e doença de Alzheimer. *Neuropsychiatry* 8, 477–483.

- Chao LL (2019). Efeitos dos tratamentos de fotobiomodulação domiciliar na função cognitiva e comportamental, perfusão cerebral e conectividade funcional em repouso em pacientes com demência: um estudo piloto. *Fotobiomodulação. Fotomed. Cirurgia a Laser* 37, 133–141. [PubMed: 31050950]
- Chen Y e Cheng H (2004). Observação clínica da terapia integrada de terapia com laser He-Ne de baixa intensidade intranasal e terapia com ervas na insônia. *J. Tradit. Chin. Med* 24, 38.
- Cheon SY, Kim EJ, Kim JM, Kam EH, Ko BW e Koo BN (2017). Regulação da microglia e Polarização de macrófagos via silenciamento da quinase 1 reguladora do sinal de apoptose após lesão isquêmica/hipóxica. *Front. Mol. Neurosci* 10, 261. [PubMed: 28855861]
- Chludzińska L, Ananicz E, Jarosawska A e Komorowska M (2005). A radiação infravermelha próxima protege a membrana dos glóbulos vermelhos contra a oxidação. *Blood Cells Mol. Dis* 35, 74–79. [PubMed: 15919217]
- Choi R e Goldstein BJ (2018). Epitélio olfatório: células, distúrbios clínicos e perspectivas de um Nicho de células-tronco adultas. *Laryngoscope Investig. Otolaryngol* 3, 35–42.
- Chrapko W, Jurasz P, Radomski MW, Archer SL, Newman SC, Baker G, Lara N, e Le Mellédo JM (2006). Alteração da diminuição dos metabólitos plasmáticos de NO e da atividade da NO sintase plaquetária pela paroxetina em pacientes deprimidos. *Neuropsychopharmacology* 31, 1286. [PubMed: 16319917]
- Chung H, Dai T, Sharma SK, Huang YY, Carroll JD e Hamblin MR (2012). Os fundamentos da terapia com laser (luz) de baixa intensidade. *Ann. Biomed. Eng* 40, 516–533. [PubMed: 22045511]
- Cicerone KD e Tanenbaum LN (1997). Distúrbio da cognição social após trauma orbitofrontal. lesão cerebral. *Arch. Clin. Neuropsychol* 12, 173–188. [PubMed: 14588429]
- Clark DL, Boutros NN e Mendez MF (2018). Lobo frontal. Em: *O Cérebro e o Comportamento: Uma Introdução à Neuroanatomia Comportamental*. Clark DL, Mendez MF e Boutros NN, eds. (Cambridge: Cambridge University Press). pp. 73–102.
- Cragg SJ, Baufreton J, Xue Y, Bolam JP e Bevan MD (2004). Liberação sináptica de dopamina no núcleo subtalâmico. *Eur. J. Neurosci* 20, 1788–1802. [PubMed: 15380000]
- de Freitas LF e Hamblin MR (2016). Mecanismos propostos de fotobiomodulação ou baixo nível terapia de luz. *IEEE J. Sel. Top. Quantum Electron* 22, 348–364.
- de Lima FM, Villaverde A, Albertini R, Corrêa J, Carvalho R, Munin E, Araújo T, Silva J e Aimbire F (2011). Efeito duplo da terapia com laser de baixa intensidade (LLLT) na inflamação pulmonar aguda induzida por isquemia e reperfusão intestinal: ação em citocinas anti e pró-inflamatórias. *Lasers Surg. Med* 43, 410–420. [PubMed: 21674546]
- Delong MR, Crutcher MD e Georgopoulos AP (1983). Relações entre movimento e descarga de células individuais na substância negra do macaco em comportamento. *J. Neurosci* 3, 1599–1606. [PubMed: 6875659]
- DiMauro TM, Attawia M, Lilienfeld S e Holy C (2008). Sonda de luz vermelha intranasal para tratamento Doença de Alzheimer. Patentes do Google.
- DiMauro TM, Attawia M, Lilienfeld S e Holy C (2014). Sonda de luz vermelha intranasal para tratamento Doença de Alzheimer. Patentes do Google.
- DiMauro TM, Wildenhaus K, Pracyk J e Luedtke M (2018). Inseto intranasal para OFC Neuroproteção. Patentes do Google.
- Dou Z, Xiquan H e Zhu H (2003). Os efeitos de dois tipos de irradiação a laser em pacientes com lesão cerebral. *Chin. J. Phys. Med. Rehabil* 2, 38–43.
- Drohomyrecka A, Iwaszko A, Walski T, Pliszczak-Król A, Wjy G, Graczyk S, Gaýecka K, Czernski A, Bujok J e Komorowska M (2018). A fototerapia de baixa intensidade reduz a destruição plaquetária durante a circulação extracorpórea. *Ciência. Representante* 8, 16963. [PubMed: 30446721]
- Ehrlich I, Humeau Y, Grenier F, Ciochi S, Herry C e Lüthi A (2009). Circuitos inibitórios da amígdala e o controle da memória do medo. *Neuron* 62, 757–771. [PubMed: 19555645]
- El Massri N, Lemgruber AP, Rowe IJ, Moro C, Torres N, Reinhart F, Chabrol C, Benabid AL e Mitrofanis J (2017). Alterações induzidas por fotobiomodulação em um modelo de doença de Parkinson em macacos: alterações nas células de tirosina hidroxilase e na expressão de GDNF no estriado. *Exp. Brain Res* 235, 1861–1874. [PubMed: 28299414]
- Elwood PC, Pickering J e Gallacher JE (2001). Função cognitiva e reologia sanguínea: resultados da coorte de Caerphilly de homens idosos. *Age Ageing* 30, 135–139. [PubMed: 11395343]
- Erdem G, Erdem T, Miman MC e Ozturan O (2004). Um estudo anatômico radiológico do Placa cribiforme comparada com estruturas constantes. *Rinologia* 42, 225–229. [PubMed: 15626256]

- Fitzgerald M, Hodgetts S, Van Den Heuvel C, Natoli R, Hart NS, Valter K, Harvey AR, Vink R, Provis J e Dunlop SA (2013). Terapia de irradiação vermelha/infravermelha próxima para o tratamento de lesões e distúrbios do sistema nervoso central. *Rev. Neurosci* 24, 205–226. [PubMed: 23492552]
- Freeman JL (2003). Anatomia e embriologia do hipotálamo em relação ao hipotálamo hamartomas. *Epileptic Disord.* 5, 177–186. [PubMed: 14975786]
- Frey W (1991). Agentes neurológicos para administração nasal ao cérebro. *World Intellect. Prop. Organ* 5, 89.
- Fukuzaki Y, Sugawara H, Yamanoha B e Kogure S (2013). Irradiação laser de baixa potência de 532 nm Recupera a supressão do crescimento celular mediada pelo inibidor da γ -secretase e promove a proliferação celular via sinalização Akt. *PLoS One* 8, e70737. [PubMed: 23950991]
- Fukuzaki Y, Shin H, Kawai HD, Yamanoha B e Kogure S (2015). A irradiação com laser de baixa potência de 532 nm facilita a migração de células-tronco/progenitoras neurais GABAérgicas no neocórtex de camundongos. *PLoS One* 10, e0123833. [PubMed: 25919297]
- Ganeshan V, Skladnev NV, Kim JY, Mitrofanis J, Stone J e Johnstone DM (2019). O pré-condicionamento com fotobiomodulação remota modula o transcriptoma cerebral e protege contra o insulto MPTP em camundongos. *Neuroscience* 400, 85–97. [PubMed: 30625333]
- Gao ZS, Zhang L e Qin C.-I. (2004). A relação entre alterações hemorreológicas e a Sintomas de ansiedade e depressão na esquizofrenia. *Chin. J. Hemorheol* 1.
- Gao X, Zhi P e Wu X (2008). Irradiação intranasal do sangue com laser semiconductor de baixa energia. melhora o estado de coagulação sanguínea na gravidez normal a termo. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 28, 1400–1401. [PubMed: 18753070]
- Gisbrecht A, Mamilov S, Esman S e Asimov M (2017). Estimativa da eficiência quântica da fotodissociação de HbO₂ e HbCO. 19ª Conferência e Escola Internacional sobre Eletrônica Quântica: Física de Laser e Aplicações, Sociedade Internacional de Óptica e Fotônica, p. 1022619.
- Gloor P (1978). Entradas e saídas da amígdala: o que a amígdala está tentando dizer ao resto do corpo. *Mecanismos Límbicos do Cérebro* (Boston, MA, EUA: Springer), pp. 189–209.
- Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL e Menon V (2004). Atividade da rede no modo padrão distingue a doença de Alzheimer do envelhecimento saudável: evidências de ressonância magnética funcional. *Proc. Natl Acad Sci. USA* 101, 4637–4642. [PubMed: 15070770]
- Grillo SL, Duggett NA, Ennaceur A e Chazot PL (2013). A terapia infravermelha não invasiva (1072 nm) reduz os níveis da proteína γ -amiloide no cérebro de um modelo de camundongo com doença de Alzheimer, TASTPM. *J. Fotoquímica. Fotobiologia. B Biol* 123, 13–22.
- Hajos M e Greenfield S (1994). Conexões sinápticas entre pars compacta e pars reticulata. neurônios: evidências eletrofisiológicas de módulos funcionais dentro da substância negra. *Brain Res.* 660, 216–224. [PubMed: 7820690]
- Hamblin MR (2016). Iluminando a cabeça: fotobiomodulação para distúrbios cerebrais. *BBA Clin.* 6, 113–124. [PubMed: 27752476]
- Henderson TA e Morries LD (2015). Penetração de energia fotônica no infravermelho próximo: o infravermelho pode penetrar? A fototerapia atinge efetivamente o cérebro humano? *Neuropsychiatr. Dis. Treat* 11, 2191. [PubMed: 26346298]
- Hennessy M e Hamblin MR (2016). Fotobiomodulação e o cérebro: um novo paradigma. *J. Opt* 19, 013003. [PubMed: 28580093]
- Herisson F, Frodermann V, Courties G, Rohde D, Sun Y, Vandoorne K, Wojtkiewicz GR, Masson GS, Vinegoni C, Kim J, et al. (2018). Canais vasculares diretos conectam a medula óssea do crânio e a superfície do cérebro, permitindo a migração de células mieloides. *Nat. Neurosci* 21, 1209–1217. [PubMed: 30150661]
- Hiser J e Koenigs M (2018). O papel multifacetado do córtex pré-frontal ventromedial na emoção, tomada de decisão, cognição social e psicopatologia. *Biol. Psychiatr* 83, 638–647.
- Hroudová J, Fišar Z, Kitzlerová E, Zvěřová M e Raboch J (2013). Respiração mitocondrial em plaquetas sanguíneas de pacientes depressivos. *Mitochondria* 13, 795–800. [PubMed: 23688905]
- Iaccarino HF, Singer AC, Martorell AJ, Rudenko A, Gao F, Gillingham TZ, Mathys H, Seo J, Kritskiy O, e Abdurrob F (2016). O sincronismo da frequência gama atenua a carga amiloide e modifica a microglia. *Nature* 540, 230. [PubMed: 27929004]

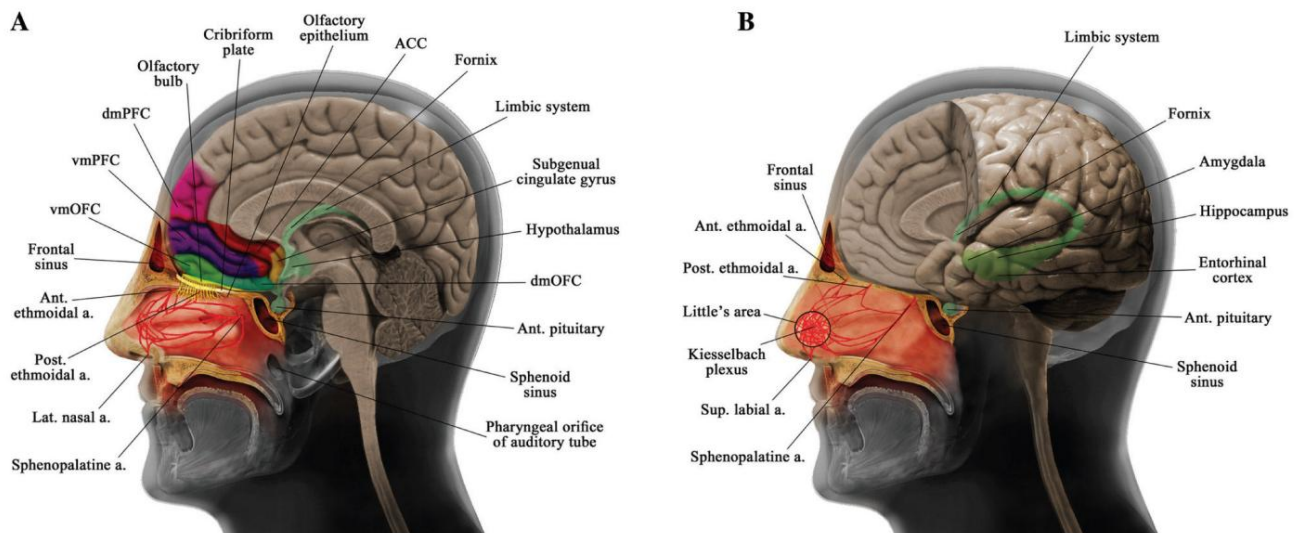
- Ilango A, Kesner AJ, Keller KL, Stuber GD, Bonci A e Ikemoto S (2014). Funções semelhantes de Neurônios dopaminérgicos da substância negra e da área tegmental ventral na recompensa e na aversão. *J. Neurosci* 34, 817–822. [PubMed: 24431440]
- Insausti R e Amaral DG (2012). Capítulo 24 – formação do hipocampo. Em: *O Sistema Nervoso Humano. Sistema (Terceira Edição)*. Mai JK e Paxinos G, eds. (San Diego: Academic Press). pp. 896–942.
- Itoh T, Murakami H, Orihashi K, Sueda T e Matsuura Y (1996). O efeito protetor do laser He-Ne de baixa potência contra danos eritrocíticos causados por máquinas de coração-pulmão artificiais. *Hiroshima J. Med. Sci* 45, 15–22. [PubMed: 8984101]
- Jagdeo JR, Adams LE, Brody NI e Siegel DM (2012). Transmissão transcraniana de luz vermelha e infravermelha próxima em um modelo cadavérico. *PLoS One* 7, e47460. [PubMed: 23077622]
- Jianbo X, Qiuyun C e Jianxin X (1999). Efeitos da terapia de irradiação a laser através da cavidade nasal na viscosidade em baixas taxas de cisalhamento e no hematócrito em pacientes com doença cerebrovascular isquêmica aguda (DCVIA). *J. Binzhou Med. Coll* 6, 006.
- Jiang Y, Li Y e Liu X (2015). Administração intranasal: contornando a cortina de ferro para tratar distúrbios neurológicos. *Expert. Opin. Drug Deliv* 12, 1717–1725. [PubMed: 26206202]
- Jiao JL, Liu TC-Y, Liu J, Cui LP e Liu SH (2006). Avanços na terapia de irradiação a laser endonasal de baixa intensidade. *Conferência Internacional de Xangai de Medicina e Cirurgia a Laser de 2004, Sociedade Internacional de Óptica e Fotônica*, p. 59671C.
- Jin L, Shi B e Zhou C (2000). O efeito da terapia com laser semiconductor na proteína beta amiloide sérica de pacientes com comprometimento cognitivo leve. *Acta Acad. Med. Qingdao Univ* 36, 175–176.
- Jing WYZ (1999). Terapia vascular com laser de baixa intensidade no tratamento de lesões cerebrais. *Acta Laser Biol. Pecado* 8.
- Karu T (1988). Mecanismo molecular do efeito terapêutico da radiação laser de baixa intensidade. *Lasers Ciências da Vida* 2, 53–74.
- Karu TI (2010). Múltiplas funções da citocromo c oxidase em células de mamíferos sob a ação de corantes vermelhos e Radiação IR-A. *IUBMB Life* 62, 607–610. [PubMed: 20681024]
- Karu TI, Pyatibrat LV e Afanasyeva NI (2005). Os efeitos celulares da terapia a laser de baixa potência podem ser mediados pelo óxido nítrico. *Lasers Surg. Med* 36, 307–314. [PubMed: 15739174]
- Koh E, Frazzini VI e Kagetsu NJ (2000). Epistaxe: anatomia vascular, origens e endovascular tratamento. *Am. J. Roentgenol. Radium* 174, 845–851.
- Komorowska M, Cuissot A, Czarnoleski A e Bialas W (2001). Resposta eritrocitária a quase radiação infravermelha. *Cell. Mol. Biol. Lett* 6, 212. [PubMed: 11544665]
- Komorowska M, Cuissot A, Czarnoyński A e Białas W (2002). Resposta eritrocitária a quase radiação infravermelha. *J. Photochem. Photobiol. B Biol* 68, 93–100.
- Kujawa J, Zavadnik L, Zavadnik I, Buko V, Lapsyhina A e Bryszewska M (2004). Efeito de baixa Intensidade (3,75–25 J/cm²) da radiação laser no infravermelho próximo (810 nm) sobre as atividades da ATPase e a estrutura da membrana dos glóbulos vermelhos. *J. Clin. Laser Med. Surg* 22, 111–117. [PubMed: 15165385]
- Lavoie B, Smith Y e Parent A (1989). Inervação dopaminérgica dos gânglios da base no macaco-esquilo, revelada pela imunohistoquímica da tirosina hidroxilase. *J. Comp. Neurol* 289, 36–52. [PubMed: 2572613]
- LeDoux J (2007). A amígdala. *Curr. Biol* 17, R868–R874. [PubMed: 17956742]
- Levin H, High W e Eisenberg H (1985). Comprometimento do reconhecimento olfativo após oclusão da cabeça. *lesão. Cérebro* 108, 579–591. [PubMed: 4041775]
- Li Q, Guo K, Kang J e Jiang B (1998a). Análise clínica do tratamento endonasal com laser He-Ne de baixa energia de 39 casos de cefaleia intratável. *Acta Acad. Med. Universidade Qingdao* 1, 53.
- Li Q, Guo K, Kang J, Jiang B e Wang Y (1998b). Pesquisa sobre γ -endorfina para tratamento endonasal com laser He-Ne de baixa energia para dor de cabeça ou face. *Chin. J. Neurol* 31, 91.
- Li Q, Kang J, Song Y, Shen L, Liu Z e Tan J (1999a). Observação ao microscópio eletrônico de Eritrócitos de trombose cerebral tratados com laser He-Ne endonasal de baixa energia. *Shandong Med. Farmacologia* 39, 3–4.
- Li Q, Song L, Guo K, Yu Y, Ma S e Shen L (1999b). O efeito do tratamento endonasal com laser He-Ne de baixa energia na doença de Parkinson sobre o conteúdo de CCK-8 no sangue. *Chin. J. Neurol* 32, 364.

- Li QM, Guo K e Tang JQ (1999c). Efeitos no conteúdo plasmático de CCK-8 da irradiação direcional da cavidade nasal com laser de baixa potência no tratamento de Parkinson. *Chin. J. Neurol* 32, 364.
- Liao Z (2000). Cuidados de enfermagem a pacientes com esquizofrenia tratados com terapia a laser He-Ne intranasal de baixa energia. Universidade J. Jiangxi. Traduzido. *Queixo. Med* 12, 140.
- Lim L (2014). A fotobiomodulação intranasal melhora o desempenho cognitivo e da memória de pacientes com doença de Alzheimer em estudos de caso (NAALT/WALT, Arlington, Virgínia, EUA).
- Litscher D e Litscher G (2013). Terapia a laser e acidente vascular cerebral: quantificação dos requisitos metodológicos em consideração ao laser amarelo. *Int. J. Photoenergy* 575798, 1–4.
- Liu TC-Y, Jiaob JL, Lianga J e Liu SH (2007). Mecanismo de Laser Intranasal de Baixa Intensidade Terapia de Irradiação. Simpósio Mundial de Acupuntura e Moxabustão da Medicina Tradicional Chinesa, Tarragona, Espanha.
- Liu TC-Y, Wu DF, Gu ZQ e Wu M (2010). Aplicações da terapia a laser intranasal de baixa intensidade em medicina esportiva. *J. Innov. Opt. Health Sci* 3, 1–16.
- Liu TC-Y, Cheng L, Su WJ, Zhang YW, Shi Y, Liu AH, Zhang LL e Qian ZY (2012). Relato clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo da terapia a laser intranasal de baixa intensidade em doenças vasculares. *Int. J. Photoenergy* 489713, 1–5.
- Lohr NL, Keszler A, Pratt P, Bienengraber M, Wartier DC e Hogg N (2009). Aumento da liberação de óxido nítrico da hemoglobina nitrosilada e da mioglobina nitrosilada pela radiação vermelha/infravermelha próxima: papel potencial na cardioproteção. *J. Mol. Cell. Cardiol* 47, 256–263. [PubMed: 19328206]
- MacArthur FJ e McGarry GW (2017). O suprimento arterial da cavidade nasal. *Eur. Arch. Otorrinolaringol* 274, 809–815. [PubMed: 27568352]
- Maksimovich IV (2004). Angioplastia transluminal a laser no tratamento de lesões isquêmicas do cérebro. Dissertação de doutorado (Universidade Russa da Amizade dos Povos, Moscou).
- Marianecchi C, Rinaldi F, Hanieh PN, Di Marzio L, Paolino D e Carafa M (2017). Administração de medicamentos na superação da barreira hematoencefálica: papel do enxerto de mucosa nasal. *Drug Des. Devel. Ther* 11, 325.
- Masurkar AV e Chen WR (2009). Fisiologia do bulbo olfatório. In: *Enciclopédia de Neurociência*. Squire LR, ed. (Oxford: Academic Press). pp. 77–86.
- Mi X, Chen J, Cen Y, Liang Z e Zhou L (2004). Um estudo comparativo de lasers de 632,8 e 532 nm. irradiação em alguns fatores reológicos no sangue humano in vitro. *J. Photochem. Photobiol. B, Biol* 74, 7–12.
- Michalikova S, Ennaceur A, van Rensburg R e Chazot PL (2008). Respostas emocionais e desempenho de memória de camundongos CD1 de meia-idade em um labirinto 3D: efeitos da luz infravermelha baixa. *Neurobiol. Learn. Mem* 89, 480–488. [PubMed: 17855128]
- Moore K, Dalley A e Agur A (1999). *Anatomia clinicamente orientada* (Filadélfia: Lippincott, Williams & Wilkins).
- Morries LD, Cassano P e Henderson TA (2015). Tratamentos para lesão cerebral traumática com ênfase na fototerapia transcraniana com laser de infravermelho próximo. *Neuropsychiatr. Dis. Treat* 11, 2159. [PubMed: 26347062]
- Moshkovska T e Mayberry J (2005). É hora de testar a terapia a laser de baixa intensidade na Grã-Bretanha. *Postgrad. Med. J* 81, 436–441. [PubMed: 15998818]
- Myers-Schulz B e Koenigs M (2012). Anatomia funcional do córtex pré-frontal ventromedial: implicações para transtornos de humor e ansiedade. *Mol. Psychiatr* 17, 132–141.
- Naeser MA, Saltmarche A, Krengel MH, Hamblin MR e Knight JA (2011). Melhora cognitiva Função após tratamentos transcranianos com diodo emissor de luz em lesão cerebral traumática crônica: relato de dois casos. *Photobiomodul. Photomed. Laser Surg* 29, 351–358.
- Naeser MA, Zafonte R, Krengel MH, Martin PI, Frazier J, Hamblin MR, Knight JA, Meehan III WP e Baker EH (2014). Melhorias significativas no desempenho cognitivo após bloqueio neuromuscular transcraniano. Tratamentos com diodos emissores de luz infravermelha próxima em lesão cerebral traumática crônica leve: estudo de protocolo aberto. *J. Neurotrauma* 31, 1008–1017. [PubMed: 24568233]
- Natzle WC e Moore CB (1985). Recombinação do íon hidrogênio (H+) e hidróxido em água líquida pura. *J. Phys. Chem* 89, 2605–2612.
- Natzle WC, Moore CB, Goodall D, Frisch W e Holzwarth J (1981). Ionização dissociativa da água induzida por excitação vibracional de um único fóton. *J. Phys. Chem* 85, 2882–2884.

- Netter FH (2017). Atlas de Anatomia Humana E-Book (Elsevier Health Sciences, Filadélfia, PA, EUA), pp. 61–64.
- Oliveira MC Jr, Greiffo FR, Rigonato-Oliveira NC, Custódio RWA, Silva VR, Damaceno-Rodrigues NR, Almeida FM, Albertini R, Lopes-Martins RÁB e de Oliveira LVF (2014). A terapia com laser de baixa intensidade reduz a inflamação pulmonar aguda em um modelo de SDRA induzida por LPS pulmonar e extrapulmonar. *J. Photochem. Photobiol. B, Biol* 134, 57–63.
- Parent AD e Perkins E (2018). Capítulo 30 – o hipotálamo. Em: *Neurociência Fundamental para Aplicações Básicas e Clínicas (Quinta Edição)*. Haines DE e Mihailoff GA, eds. (Elsevier). pp. 442–456.
- Pfleiderer M, Tardy YS e Lovisa B (2017). Administração transnasal de luz de baixa intensidade via nervo esfenoidal. Seio para irradiar a substância negra. Patentes do Google.
- Pitzschke A, Lovisa B, Seydoux O, Zellweger M, Pfeleiderer M, Tardy Y e Wagnières G (2015). Vermelho e dosimetria de luz NIR no cérebro humano profundo. *Phys. Med. Biol* 60, 2921. [PubMed: 25789711]
- Rajagopal M e Paul J (2005). Anatomia e fisiologia aplicadas das vias aéreas e da respiração. *Ind. J. Anestesia* 49, 251–256.
- Ritchie K e Touchon J (2000). Comprometimento cognitivo leve: base conceitual e nosologia atual. *status. Lancet* 355, 225–228. [PubMed: 10675135]
- Ritter FN (1970). A vascularização do nariz. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol* 79, 468–474. [PubMed: 5426877]
- Rola P, Doroszko A, Szahidewicz-Krupska E, Rola P, Dobrowolski P, Skomro R, Szymczyszyn A, Mazur G e Derkacz A (2017). A irradiação a laser de baixa intensidade exerce efeito antiagregante em plaquetas humanas independentemente do metabolismo do óxido nítrico e da liberação de marcadores de ativação plaquetária. *Oxid. Med. Cell. Longev* 2017,
- Rolls ET e Grabenhorst F (2008). O córtex orbitofrontal e além: do afeto à decisão. *fazendo. Prog. Neurobiol* 86, 216–244. [PubMed: 18824074]
- Roy M, Shohamy D e Wager TD (2012). Sistemas pré-frontais-subcorticais ventromediais e a geração de significado afetivo. *Trends Cogn. Sci* 16, 147–156. [PubMed: 22310704]
- Rudebeck PH, Mitz AR, Chacko RV e Murray EA (2013). Efeitos de lesões da amígdala na codificação do valor de recompensa no córtex pré-frontal orbital e medial. *Neuron* 80, 1519–1531. [PubMed: 24360550]
- Sah P, Faber EL, Lopez de Armentia M, e Power J (2003). O complexo amigdalóide: anatomia e fisiologia. *Physiol. Rev* 83, 803–834. [PubMed: 12843409]
- Salehpour F, De Taboada L, Cassano P, Kamari F, Mahmoudi J, Ahmadi-Kandjani S, Rasta SH e Sadigh-Eteghad S (2018a). Um protocolo para terapia de fotobiomodulação transcraniana em camundongos. *J. Vis. Exp* e59076.
- Salehpour F, Mahmoudi J, Kamari F, Sadigh-Eteghad S, Rasta SH e Hamblin MR (2018b). Terapia de fotobiomodulação cerebral: uma revisão narrativa. *Mol. Neurobiol* 55, 6601–6636. [PubMed: 29327206]
- Salehpour F, Hamblin MR e DiDuro JO (2019). Reversão rápida do declínio cognitivo, olfativo Disfunção e qualidade de vida utilizando terapia fotobiomoduladora multimodal: relato de caso. *Fotobiomodulação. Fotomed. Cirurgia a Laser* 37, 159–167. [PubMed: 31050946]
- Saltmarche AE, Naeser MA, Ho KF, Hamblin MR e Lim L (2017). Melhora significativa na cognição em casos de demência leve a moderadamente grave tratados com fotobiomodulação transcraniana e intranasal: relato de série de casos. *Photobiomodul. Photomed. Laser Surg* 35, 432–441.
- Sommer AP e Trelles MA (2014). A luz bombeia energia para as mitocôndrias do sangue: uma nova tendência contra a depressão? *Fotobiomodul. Fotomed. Laser Surg* 32, 59–60.
- Song JW, Li K, Liang ZW, Dai C, Shen XF, Gong YZ, Wang S, Hu XY e Wang Z (2017). Nível baixo O laser facilita a polarização alternativa de macrófagos/micróglia ativadas e promove a recuperação funcional após lesão medular por esmagamento em ratos. *Sci. Rep* 7, 620. [PubMed: 28377600]
- Song-Lin X (1997). *Medicina a laser. Chin. Med. J* 76, 939–940.
- Stadler I, Evans R, Kolb B, Naim JO, Narayan V, Buehner N e Lanzafame RJ (2000). In vitro Efeitos da irradiação a laser de baixa intensidade a 660 nm sobre os linfócitos do sangue periférico. *Lasers Surg. Med* 27, 255–261. [PubMed: 11013387]

- Stern M, Broja M, Sansone R, Gröne M, Skene SS, Liebmann J, Suschek CV, Born M, Kelm M e Heiss C (2018). A exposição à luz azul diminui a pressão arterial sistólica, a rigidez arterial e melhora a função endotelial em humanos. *Eur. J. Prev. Cardiol* 25, 1875–1883. [PubMed: 30196723]
- Sun L, Peräkylä J, Kovalainen A, Ogawa KH, Karhunen PJ e Hartikainen KM (2016). O cérebro humano reage à luz extraocular transcraniana. *PLoS Um* 11, e0149525. [PubMed: 26910350]
- Szymborska-Majęk K, Komorowska M e Gysior-Gyogowska M (2018). Efeitos do infravermelho próximo radiação no DNA. Estudo de DLS e ATR-FTIR. *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc* 188, 258–267. [PubMed: 28723592]
- Te Alexis E (2006). A próxima geração em tratamentos a laser e o papel do laser de sistema de alto desempenho de luz verde. *Rev. Urol* 8, S24. [PubMed: 17173099]
- Thunshelle C e Hamblin MR (2016). Terapia transcraniana com laser (luz) de baixa intensidade para lesão cerebral. *Fotobiomodulação. Fotomedicina. Cirurgia a Laser* 34, 587–598.
- Va M (2015). O uso da irradiação sanguínea intravenosa a laser (ILBI) a 630-640 nm para prevenir doenças vasculares e aumentar a expectativa de vida. *Laser Ther* 24, 15–26. [PubMed: 25941421]
- Vladimirov YA, Osipov A e Klebanov G (2004). Princípios fotobiológicos das aplicações terapêuticas da radiação laser. *Bioquímica (Mosc)* 69, 81–90. [PubMed: 14972023]
- Walski T, Chludzińska L, Komorowska M e Witkiewicz W (2014). Distribuição individual da fragilidade osmótica: um novo parâmetro para a determinação das propriedades osmóticas dos glóbulos vermelhos humanos. *Biomed. Res. Int* 2014, 162102. [PubMed: 24527436]
- Walski T, Dyrda A, Dzik M, Chludzińska L, Tomków T, Mehl J, Detyna J, Gałęcka K, Witkiewicz W e Komorowska M (2015). A luz infravermelha próxima induz modificações pós-traducionais nas proteínas dos glóbulos vermelhos humanos. *Fotoquímica. Fotobiol. Ciência* 14, 2035–2045. [PubMed: 26329012]
- Walski T, Drohomirecka A, Bujok J, Czernski A, Wjy G, Trochanowska N, Gorczykowski M, Cichoż R, e Komorowska M (2018). A terapia com luz de baixa intensidade protege os glóbulos vermelhos contra o estresse oxidativo e a hemólise durante a circulação extracorpórea. *Front. Physiol* 9, 647. [PubMed: 29904353]
- Wang H, Deng J, Tu W, Zhang L, Chen H, Wu X, Li Y e Sha H (2016). Os efeitos hematológicos da irradiação a laser de baixa intensidade de 650 nm em coelhos com hipercolesterolemia. *Am. J. Transl. Res* 8, 2293. [PubMed: 27347336]
- Wiebracht ND e Zimmer LA (2014). Anatomia complexa do seio esfenoidal: um estudo radiográfico. e revisão da literatura. *J. Neurol. Surg. B Skull Base* 75, 378–382. [PubMed: 25452894]
- Wilson RS, Yu L e Bennett DA (2010). Identificação de odores e mortalidade na velhice. *Chem. Senses* 36, 63–67. [PubMed: 20923931]
- Xiao XC, Jia SW e Zheng XY (2001). Estudo sobre SPECT para tratamento de irradiação a laser intravascular em infarto cerebral. *Chin. J. Phys. Ther* 24, 133–135.
- Xiao X, Guo Y, Chu X, Jia S, Zheng X e Zhou C (2005). Efeitos da irradiação a laser de baixa potência em Cavidade nasal na perfusão do fluxo sanguíneo cerebral de pacientes com infarto cerebral. *Chin. J. Phys. Med* 27, 418–420.
- Xie T, Vigil J, MacCracken E, Gasparaitis A, Young J, Kang W, Bernard J, Warnke P e Kang UJ (2015). A estimulação de baixa frequência do DBS-STN reduz a aspiração e o congelamento da marcha em pacientes com DP. *Neurology* 84, 415–420. [PubMed: 25540305]
- Xu C, Wang L, Liu J, Tan Y e Li Q (2001). Tratamento endonasal com laser He-Ne de baixa energia de insônia. *Qian. Wei. J. Med. Farmácia* 18, 337–338.
- Xu C, Wang L e Lu C (2002a). Tratamento endonasal com laser He-Ne de baixa energia da depressão pós-AVC. *Prac. J. Med. Pharm* 19, 893.
- Xu C, Wang L, Shang X e Li Q (2002b). Tratamento endonasal com laser He-Ne de baixa energia da doença de Alzheimer. *Prac. J. Med. Pharm* 19, 647–648.
- Xu C, Wu Z, Wang L, Shang X e Li Q (2002c). Os efeitos do laser He-Ne de baixa energia endonasal tratamento da insônia no EEG do sono. *Prac. J. Med. Pharm* 19, 407–408.
- Xu C, Lu C, Wang L e Li Q (2003). Os efeitos da terapia com laser He-Ne de baixa energia endonasal na antioxidante da doença de Parkinson. *Prac. J. Med. Pharm* 20, 816–817.

- Xuan W, Vatansever F, Huang L e Hamblin MR (2014). Terapia a laser transcraniana de baixa intensidade Aprimora o aprendizado, a memória e as células neuroprogenitoras após lesão cerebral traumática em camundongos. *J. Biomed. Opt* 19, 108003. [PubMed: 25292167]
- Yang J, Zhang Q, Li P, Dong T e Wu MX (2016). O tratamento com luz de baixa intensidade melhora a trombocitopenia imune. *Sci. Rep* 6, 38238. [PubMed: 27901126]
- Yesman S, Mamilov S, Veligotsky D e Gisbrecht A (2016). Alterações locais na oxigenação arterial Saturação induzida por radiação de luz visível e infravermelha próxima. *Lasers Med. Sci* 31, 145–149. [PubMed: 26637304]
- Zein R, Selting W e Hamblin MR (2018). Revisão dos parâmetros de luz e eficácia da fotobiomodulação: mergulhando na complexidade. *J. Biomed. Opt* 23, 120901.
- Zhang Y, Choksi S, Chen K, Pobezinskaya Y, Linnoila I e Liu ZG (2013). ROS desempenham um papel crítico na diferenciação de macrófagos ativados alternativamente e na ocorrência de macrófagos associados a tumores. *Cell Res.* 23, 898. [PubMed: 23752925]
- Zhang Q, Dong T, Li P e Wu MX (2016). Terapia a laser de baixa intensidade não invasiva para trombocitopenia. *Sci. Transl. Med* 8, 349ra101.
- Zhang Q, Lu M e Wu MX (2018). Prolongamento da vida útil das plaquetas por laser de baixa intensidade. Mecanismos da Terapia de Fotobiomodulação XIII Proc SPIE, Sociedade Internacional de Óptica e Fotônica 10477, 104770D.
- Zhao G, Guo K e Dan J (2003). Análise de casos de doença de Parkinson tratados com baixa dose de insulina por via endonasal. energia do laser He-Ne. *Acta. Acad. Med. Q+ ingdao Univ* 39, 398.
- Zhao J, Tian Y, Nie J, Xu J e Liu D (2012). Luz vermelha e a qualidade e duração do sono. desempenho de jogadoras chinesas de basquete. *J. Athl. Train* 47, 673–678. [PubMed: 23182016]
- Zheng W, Li D, Zeng Y, Luo Y e Qu JY (2011). Fluorescência de hemoglobina excitada por dois fótons. *Biomed. Opt. Exp* 2, 71–79.
- Zomorodi R, Saltmarche AE, Loheswaran G, Ho KF e Lim L (2017). Evidências complementares de EEG para um caso de doença de Alzheimer significativamente melhorado após tratamento de fotobiomodulação. Conferência Internacional da Associação de Alzheimer, p. P621.
- Zomorodi R, Genane L, Abhiram P e Lew L (2019). Pulsado próximo ao infravermelho transcraniano e A fotobiomodulação intranasal modula significativamente as oscilações neurais: um estudo exploratório piloto. *Sci. Rep* 9, 6309. [PubMed: 31004126]
- Zubia J e Arrue J (2001). Fibras ópticas plásticas: uma introdução aos seus processos tecnológicos e aplicações. *Opt. Fiber Technol* 7, 101–140.



Figura

1: Representações esquemáticas da anatomia das estruturas nasais e cerebrais.

(A) Anatomia da cavidade nasal, irrigação sanguínea nasal lateral, lâmina cribriforme, seios frontal e esfenoidal, estruturas do córtex pré-frontal e giro do cíngulo subgenual. (B) Anatomia da irrigação sanguínea do septo nasal e algumas estruturas do sistema límbico. ACC, córtex cingulado anterior; ant., anterior; a., artéria; dmOFC, córtex orbitofrontal dorsomedial; dmPFC, córtex pré-frontal dorsomedial; lat., lateral; post., posterior; sup., superior; vmOFC, córtex orbitofrontal ventromedial; vmPFC, córtex pré-frontal ventromedial.

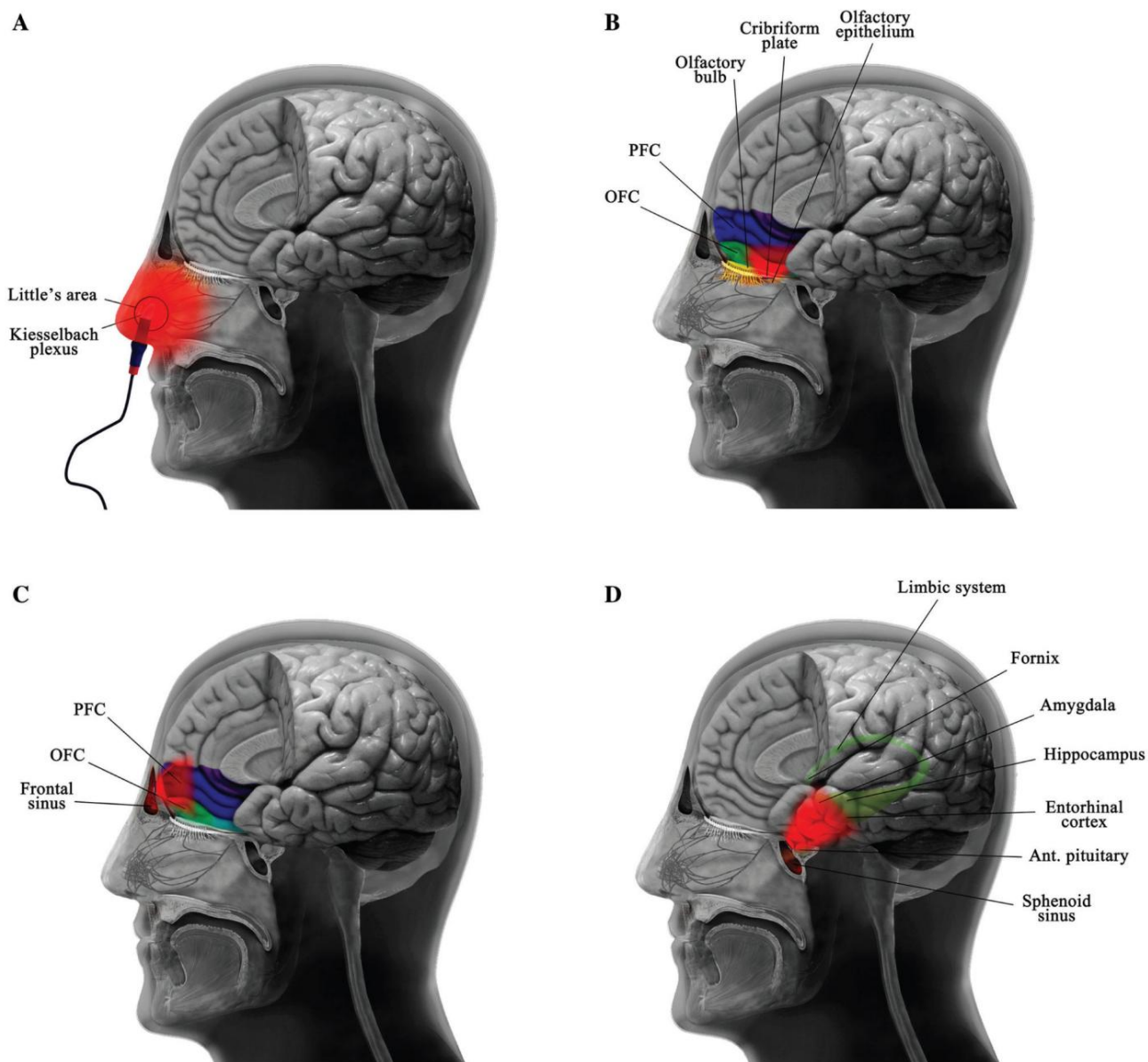


Figura 2:

Diferentes abordagens para a administração de luz visando a terapia de fotobiomodulação intranasal. A terapia de fotobiomodulação intranasal pode ser aplicada usando: (A) um aplicador portátil baseado na narina ou por meio de fontes de luz implantadas na (B) lâmina cribriforme, (C) seio frontal e (D) seio esfenoidal. ant., Anterior; OFC, córtex orbitofrontal; PFC, córtex pré-frontal.