



Acesso público do HHS

Manuscrito do autor

J Biofotônica Manuscrito do autor; disponível no PMC em 1 de dezembro de 2017.

Publicado em versão final editada como:

J Biofotônica · dezembro de 2016; 9(11-12): 1122–1124. doi:10.1002/jbio.201670113.

Fotobiomodulação ou terapia com laser de baixa intensidade

Michael R. Hamblin, Ph.D.

Centro Wellman de Fotomedicina, Hospital Geral de Massachusetts, Boston, MA, EUA

Departamento de Dermatologia, Escola de Medicina de Harvard, Boston, MA, EUA

Divisão Harvard-MIT de Ciências e Tecnologia da Saúde, Cambridge, MA, EUA

Não é comum que o nome globalmente aceito de uma área científica mude entre o momento em que uma revista encomenda uma edição especial e o momento em que a edição propriamente dita vai para a gráfica. Mas foi o que aconteceu aqui. A terapia com laser de baixa intensidade (anteriormente abreviada como LLLT) está se aproximando do seu 50º aniversário. A LLLT foi descoberta em 1967 por Endre Mester na Universidade Médica Semmelweis, na Hungria. Mester estava tentando repetir um experimento realizado inicialmente por Paul McGuff em Boston, EUA, que havia usado com sucesso o recém-descoberto laser de rubi para curar tumores malignos em ratos [1]. No entanto, o laser de rubi personalizado de Mester possuía apenas uma fração muito pequena da potência do laser de McGuff. Apesar de não ter curado nenhum tumor com seu feixe de laser de baixa potência, ele observou um aumento na taxa de crescimento capilar e uma melhor cicatrização de feridas nos ratos nos quais havia implantado tumores cirurgicamente. Esta foi a primeira indicação de que a luz laser de baixo nível (em vez de lasers térmicos de alta potência) poderia ter suas próprias aplicações benéficas na medicina [2, 3].

Desde aqueles primeiros tempos, constatou-se consistentemente que, na verdade, não era necessário usar um laser monocromático coerente para obter esses efeitos biológicos benéficos, mas sim diodos emissores de luz (LEDs) não coerentes com parâmetros comparáveis aos lasers de baixa potência apresentavam desempenho igualmente bom. Considerando que os lasers se mostraram desnecessários, o fato de que “baixo nível” era considerado um termo subjetivo e ninguém sabia exatamente o que o termo “baixo” realmente significava, e o fato de que tanto a inibição quanto a estimulação de processos biológicos poderiam ser terapeuticamente úteis, a decisão foi finalmente tomada de mudar o nome para “fotobiomodulação (terapia)”, abreviado como PBM(T), dependendo se o processo ou o tratamento está sendo discutido [4].

A fotobiomodulação tem obtido, e continua a obter, um progresso significativo no reconhecimento por parte de autoridades em faculdades de medicina, revistas científicas, imprensa popular e mídia, médicos, terapeutas e outros órgãos ligados à ciência biomédica.

Esse progresso era muito necessário, pois há apenas cerca de dez anos o consenso geral era de que a terapia a laser de baixa intensidade (LLLT) era “pura charlatanismo” e praticada somente por incompetentes. Diversas revisões sistemáticas influentes, incluindo a da Cochrane Database Organization, concluíram que a LLLT não havia encontrado “nenhuma evidência confiável” de eficácia em doenças como osteoartrite, artrite reumatoide, etc. [5]. Outro problema envolveu o uso predominante de uma grande variedade de diferentes tipos de fontes de luz (dispositivos médicos) e protocolos de tratamento, incluindo parâmetros de iluminação (como: comprimento de onda, fluência, densidade de potência, estrutura do pulso, etc.) e o fato de não haver consenso sobre o cronograma de tratamento. Infelizmente, essas variações nos desenhos dos estudos levaram a

um aumento no número de ensaios negativos que foram publicados e criaram alguma controvérsia, apesar do número esmagador de resultados clínicos positivos que também foram obtidos [6].

Essa mudança de percepção ocorrida nos últimos anos pode ser atribuída a diversos fatores, mas talvez o mais importante entre essas considerações seja o progresso alcançado na compreensão dos mecanismos de ação em nível molecular, celular e tecidual [7]. O trabalho de Tiina Karu, na Rússia, foi fundamental para fundamentar o mecanismo ao identificar a citocromo c oxidase na cadeia respiratória mitocondrial como um cromóforo primário e introduziu o conceito de "sinalização mitocondrial retrógrada" para explicar como uma única exposição relativamente breve à luz poderia ter efeitos no organismo que duravam horas, dias ou até semanas [8].

Diversas sociedades profissionais e científicas dedicam-se agora inteiramente à fotobiomodulação: Associação Mundial de Terapia a Laser (WALT); Associação Norte-Americana de Terapia de Fotobiomodulação (NAALT); ou parcialmente: SPIE Photonics West; Sociedade Americana de Lasers em Medicina e Cirurgia (ASLMS); e (em breve) Sociedade Óptica da América (OSA).

Muitas doenças, condições e áreas de tratamento médico diferentes estão agora se tornando suscetíveis aos efeitos benéficos da PBM [9]. Diversas dessas aplicações inovadoras são discutidas em artigos incluídos nesta edição especial do Journal of Biophotonics. Fica abundantemente claro, ao analisar os países de origem de muitos dos artigos incluídos nesta edição, que o Brasil (11 de 15 contribuições) possui um número notável de laboratórios produtivos que investigam tópicos relacionados à PBM.

Estudos em cultura de células avançaram significativamente na elucidação dos mecanismos de ação da fotobiomodulação (PBM), anteriormente considerada uma "caixa-preta". Essa falta de mecanismos era frequentemente citada por detratores como motivo para não levar a PBM a sério. Diversos estudos relacionados à cultura de células estão presentes nesta edição especial. Uma contribuição do *in vitro* estudos em células laboratório de Rogers, da Escola de Saúde Pública de Harvard, analisa as células ciliadas da cóclea, de importância crucial para a perda auditiva, doença cada vez mais tratada com PBM [p. 1125]. Um estudo do Programa de Biofotônica da UNINOVE, no Brasil, demonstra que células de carcinoma espinocelular oral podem ser induzidas pela luz a se tornarem osteoclastos, células capazes de destruir o osso [p. 1136]. Um artigo de Praveen Arany, da Faculdade de Odontologia da Universidade de Buffalo, investiga as diferenças na resposta das células à luz, analisando queratinócitos e fibroblastos submetidos à PBM em diferentes densidades de potência que poderiam causar danos [p. 1148]. O estudo de Martha Ribeiro, também no Brasil, relata que a PBM pode ser capaz de melhorar o tratamento de radioterapia de células cancerígenas [p. 1157]. Outro estudo de Jared Jagdeo na UC Davis mostrou que o uso de PBM (especialmente em altas fluências) em fibroblastos pode ser capaz de reduzir a *in vitro* fibrose da pele [p. *in vitro*

1167]. Um estudo interessante de Felipe Sperandio mostrou que, quando neutrófilos humanos foram tratados com PBM, sua capacidade de matar células fúngicas pela produção de reagentes aumentou.

As espécies reativas de oxigênio aumentaram [p. 1180]. Portanto, o PBM pode desempenhar um papel no aumento da resistência do hospedeiro a infecções fúngicas.

Outra contribuição brasileira, de Antonio Tedesco, analisa os efeitos da terapia fotodinâmica com uma nanoemulsão de ftalocianina de cloroalumínio em biópsias de pele humana explantadas (p. 1189). Como os efeitos encontrados foram amplamente comparáveis aos encontrados com a fotobiomodulação (apenas luz), esses dados reforçam o papel das espécies reativas de oxigênio no mecanismo da fotobiomodulação.

Um artigo de Vivian Cury (também de São Paulo) mostra que a PBM pode ser eficaz em um modelo murino de inflamação pulmonar causada por lipopolissacarídeo intratraqueal [p. 1199]. Outro estudo de São Paulo (Flavio Aimbire) abordou o mesmo problema de inflamação pulmonar utilizando um modelo murino diferente, a sensibilização alérgica com ovalbumina [p. 1208]. Os autores constataram que a PBM reduziu as quimiocinas que atraem leucócitos e aumentou os antioxidantes endógenos. Um segundo artigo do laboratório de Ribeiro investiga o uso da PBM na área da odontologia, analisando a movimentação ortodôntica dentária e o metabolismo ósseo em ratos [p. 1222].

A fotobiomodulação (PBM) está se tornando uma plataforma promissora para mitigar os efeitos colaterais da terapia contra o câncer (radioterapia e/ou quimioterapia). Um dos efeitos colaterais mais debilitantes é a mucosite oral, que pode ser extremamente dolorosa e impedir que os pacientes se alimentem normalmente. Um estudo de Alyne Simões demonstrou que a PBM (usando laser de alta potência ou LEDs) pode mitigar a mucosite oral induzida por quimioterapia em hamsters [p. 1236].

Dois artigos abordam um dos problemas médicos de crescimento mais rápido no mundo moderno: o problema do diabetes, que está rapidamente assumindo proporções epidêmicas. Um segundo estudo de Alyne Simões utilizou PBM nas glândulas salivares de ratos diabéticos e mostrou que os níveis de glicose no sangue foram reduzidos e a resistência à insulina diminuiu [p. 1246]. Um terceiro artigo do laboratório de Ribeiro utilizou PBM direcionado à área abdominal de camundongos obesos hiperglicêmicos e encontrou infiltrado inflamatório reduzido no tecido adiposo [p.

1255]. A inflamação crônica é uma das anormalidades patológicas responsáveis por muitos dos efeitos adversos da obesidade mórbida na saúde.

Um relatório do meu laboratório, de autoria de Weijun Xuan, deu continuidade a uma série de estudos que realizamos em modelos murinos de lesão cerebral traumática [p. 1263]. Inicialmente, uma série de 14 tratamentos diários com fotobiomodulação (PBM) pareceu excessiva, mas os efeitos benéficos não foram completamente anulados, apenas retardados por algumas semanas. A razão para esse atraso na resposta foi identificada como um aumento temporário da neuroinflamação causado pelo excesso de PBM tratamentos.

Por fim, uma revisão de Cleber Ferraresi (também no Brasil) analisa um grande número de artigos que investigaram a PBM para aumentar o desempenho muscular em humanos [p. 1273]. Muitos desses estudos foram conduzidos com atletas, nos quais a PBM pode melhorar o desempenho muscular agudo e reduzir os danos musculares após o exercício. A PBM também pode ser usada com vantagem durante um programa de treinamento atlético.

Em conclusão, pode-se afirmar com justiça que, após décadas relegada ao "deserto científico", a PBM pode finalmente estar emergindo para a luz do dia (trocadilho intencional).

Biografia



Michael R. Hamblin, Ph.D., é pesquisador principal no Centro Wellman de Fotomedicina do Hospital Geral de Massachusetts, professor associado de dermatologia na Escola de Medicina de Harvard e membro do corpo docente afiliado à Divisão de Ciências e Tecnologia da Saúde de Harvard-MIT. Seus interesses de pesquisa abrangem as áreas de terapia fotodinâmica (PDT) para infecções, câncer e estimulação do sistema imunológico, bem como terapia com luz de baixa intensidade ou fotobiomodulação para cicatrização de feridas, lesões cerebrais traumáticas, doenças neurodegenerativas e transtornos psiquiátricos. Ele dirige um laboratório com cerca de uma dúzia de pós-doutorandos, cientistas visitantes e estudantes de pós-graduação. Seu programa de pesquisa é financiado pelo NIH, CDMRP, USAFOSR e CIMIT, entre outras agências de fomento. Ele publicou mais de 340 artigos revisados por pares e mais de 150 trabalhos apresentados em congressos, capítulos de livros e resumos internacionais, além de possuir 8 patentes. É editor associado e membro do conselho editorial de diversos periódicos e atua em comissões de estudo do NIH. Nos últimos anos, o Dr. Hamblin presidiu a conferência anual da SPIE Photonics West intitulada "Mecanismos para terapia de fotobiomodulação" e editou anais, volumes e importantes livros didáticos sobre PDT e fotomedicina. Em 2011, o Dr.

Hamblin foi homenageado com a eleição como membro da SPIE.

Referências

1. McGuff PE, Deterling RA Jr, Gottlieb LS. Efeito tumoricida da energia do laser em tumores malignos experimentais e humanos. *The New England journal of medicine*. 1965; 273:490–492. [PubMed: 5318702]
2. Mester E, Ludany G, Selyei M, Szende B, Total GJ. O efeito estimulante dos raios laser de baixa potência em sistemas biológicos. *Laser Rev*. 1968; 1:3.
3. Mester E, Szende B, Gartner P. O efeito de feixes de laser no crescimento de pelos em camundongos. *Radiobiol Radiother (Berl)*. 1968; 9:621–626. [PubMed: 5732466]
4. Anders JJ, Lanzafame RJ, Arany PR. Terapia com luz/laser de baixa intensidade versus fotobiomodulação terapia. *Photomed Laser Surg*. 2015; 33:183–184. [PubMed: 25844681]
5. Brosseau L, Welch V, Wells G, deBie R, Gam A, Harman K, Morin M, Shea B, Tugwell P. Terapia com laser de baixa intensidade (classes I, II e III) para o tratamento da osteoartrite. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;CD002046. [PubMed: 12804422]
6. Tuner J, Hode L. Tudo está nos parâmetros: uma análise crítica de alguns estudos negativos bem conhecidos sobre terapia a laser de baixa intensidade. *J Clin Laser Med Surg*. 1998; 16:245–248. [PubMed: 9893504]
7. De Freitas LF, Hamblin MR. Mecanismos propostos de fotobiomodulação ou terapia com luz de baixa intensidade. *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics*. 2016; 22:7000417.
8. Karu TI. Sinalização mitocondrial em células de mamíferos ativada por radiação vermelha e infravermelha próxima. *Fotoquímica Fotobiol*. 2008; 84:1091–1099. [PubMed: 18651871]
9. Hamblin, MR.; de Sousa, MVP.; Agrawal, T. Manual de terapia a laser de baixa intensidade. Pan Stanford; Nova Iorque, NY: 2016.