

**Fotobiomodulação como coadjuvante no tratamento na lesão pulmonar aguda  
decorrente da sepse**

**Photobiomodulation as an adjunct in the treatment of acute lung injury due to sepsis**

**Fotobiomodulación como coadyuvante en el tratamiento de la lesión pulmonar aguda  
por sepsis**

Recebido: 04/10/2020 | Revisado: 07/10/2020 | Aceito: 08/10/2020 | Publicado: 09/10/2020

**Emanuelle Paiva de Vasconcelos Dantas**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7752-0416>

Instituto Científico e Tecnológico da Universidade Brasil, Brasil

E-mail: [emanuellepaiva@yahoo.com.br](mailto:emanuellepaiva@yahoo.com.br)

**Cintia Cristina Santi Martignago**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3980-6354>

Indústria Brasileira de Equipamentos Eletromédicos, Brasil

E-mail: [csantimartignago@yahoo.com.br](mailto:csantimartignago@yahoo.com.br)

**Carla Roberta Tim**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4745-9375>

Instituto Científico e Tecnológico da Universidade Brasil, Brasil

E-mail: [carla.tim@universidadebrasil.edu.br](mailto:carla.tim@universidadebrasil.edu.br)

**Ricardo João Soares Barros Filho**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8800-0851>

Hospital de Urgências de Teresina Dr. Zenon Rocha, Brasil

E-mail: [ricardo.fisio@yahoo.com.br](mailto:ricardo.fisio@yahoo.com.br)

**Tereza Mara Alcântara Neves**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5177-7739>

Centro Universitário Uninovafapi, Brasil

E-mail: [tereza\\_alcantara@yahoo.com.br](mailto:tereza_alcantara@yahoo.com.br)

**Lívia Assis**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8343-3375>

Instituto Científico e Tecnológico da Universidade Brasil, Brasil

E-mail: [livia.assis@universidadebrasil.edu.br](mailto:livia.assis@universidadebrasil.edu.br)

## Resumo

A sepse é considerada um grande problema de saúde, sendo a lesão pulmonar aguda (LPA) uma das complicações mais graves do choque séptico. Sabe-se que a LPA é uma doença caracterizada por lesão no epitélio alveolar, infiltrado de células inflamatórias, aumento da permeabilidade da barreira alvéolo – capilar, edema intersticial que ocasionam um desequilíbrio na ventilação e perfusão pulmonar, com alta taxa de morbidade e mortalidade nas unidades de terapia intensiva. O tratamento da LPA possui custo elevado e muitas vezes não é suficientemente eficaz, desta forma, a busca por novas terapias são de extrema importância clínica. A fotobiomodulação (PBM) através de lasers e LEDs tem mostrado ser uma ferramenta promissora e com bons resultados para diversas doenças inflamatórias, incluindo as alterações que acometem o sistema respiratório. Dentro deste contexto, o objetivo deste estudo é proporcionar, através de uma revisão narrativa, uma compreensão das evidências atuais disponíveis sobre a importância da PBM no tratamento dos distúrbios respiratórios e sua possível aplicabilidade na LPA decorrente da sepse. As buscas foram realizadas nas bases de dados bibliográficas do *PubMed/MEDLINE*, Biblioteca virtual da saúde (*BVS*), *Web of Science e SciELO*. As evidências encontradas neste estudo direcionam que a PBM pode ser proposta como um suporte para a terapia médica convencional no tratamento LPA oriundas da sepse, devido ao potencial de prevenir a progressão da lesão do parênquima pulmonar, atenuar o quadro inflamatório, otimizar o processo de reparação e reduzir o tempo de recuperação do paciente com LPA decorrente da sepse.

**Palavras-chave:** Fototerapia; Lasers; Sepse; Lesão pulmonar; Reabilitação.

## Abstract

Sepsis is considered a major health problem, with acute lung injury (ALI) being one of the most serious complications of septic shock. It is known that an ALI is a disease characterized by damage to the alveolar epithelium, infiltration of inflammatory cells, increased permeability of the alveolar - capillary barrier, interstitial edema that cause an imbalance in the condition and pulmonary perfusion, with a high morbidity rate and in the units intensive care. The treatment of ALI has a high cost and is often not sufficiently effective and, therefore, the search for new therapies is of extreme clinical importance. Photobiomodulation (PBM) through lasers and LEDs has to be a promising tool with good results for several inflammatory diseases, including changes that affect the respiratory system. Within this context, the objective of this study is to provide, through a narrative review, an understanding of the current available evidence on the importance of PBM in the treatment of respiratory

disorders and its possible applicability in ALI due to sepsis. The searches were performed in the bibliographic databases of PubMed / MEDLINE, Virtual Health Library (VHL), Web of Science and SciELO. The evidence found in this study points out that PBM can be proposed as a support for conventional medical therapy in the treatment of ALI arising from sepsis, due to the potential to prevent the progression of lung parenchyma injury, attenuate the inflammatory condition, reduction process and reduce the recovery time of the patient with APL due to sepsis.

**Keywords:** Phototherapy; Lasers; Sepsis; Lung injury; Rehabilitation.

### **Resumen**

La sepsis se considera un problema de salud importante, y la lesión pulmonar aguda (LPA) es una de las complicaciones más graves del shock séptico. Se sabe que una LPA es una enfermedad caracterizada por daño al epitelio alveolar, infiltración de células inflamatorias, aumento de la permeabilidad de la barrera alveolocapilar, edema intersticial que provocan un desequilibrio en la condición y perfusión pulmonar, con una alta tasa de morbilidad y en las unidades de cuidados intensivos. El tratamiento de la LPA tiene un coste elevado y muchas veces no es lo suficientemente eficaz y, por tanto, la búsqueda de nuevas terapias es de extrema importancia clínica. La fotobiomodulación (PBM) a través de láseres y LED tiene que ser una herramienta prometedora con buenos resultados para varias enfermedades inflamatorias, incluidos los cambios que afectan al sistema respiratorio. En este contexto, el objetivo de este estudio es proporcionar, a través de una revisión narrativa, una comprensión de la evidencia disponible actualmente sobre la importancia de la PBM en el tratamiento de los trastornos respiratorios y su posible aplicabilidad en la LPA por sepsis. Las búsquedas se realizaron en las bases de datos bibliográficas de PubMed / MEDLINE, Virtual Health Library (VHL), Web of Science y SciELO. La evidencia encontrada en este estudio apunta a que el PBM puede proponerse como soporte de la terapia médica convencional en el tratamiento de la LPA derivada de la sepsis, debido al potencial de prevenir la progresión de la lesión del parénquima pulmonar, atenuar la condición inflamatoria, optimizar el proceso de reducción y reducir el tiempo de recuperación del paciente con LPA por sepsis.

**Palabras clave:** Fototerapia; Láseres; Septicemia; Lesión pulmonar; Rehabilitación.

## 1. Introdução

A sepse é um grande problema de saúde sendo a principal causa de morbidade e mortalidade nas unidades de terapia intensiva, superando o infarto e o câncer (Stanski et al., 2020; Borge et al., 2020; Barreto et al., 2016). É uma condição clínica definida como uma resposta inflamatória sistêmica à eventos infecciosos ou não infecciosos que se manifesta por sintomas relacionados a alterações na temperatura corporal (febre), taquicardia, taquipnéia e leucocitose (Abrahan et al., 2000; Matioli et al., 2019). Embora haja um progresso da ciência médica, a sepse continua sendo um potente instigador de comprometimento de múltiplos órgãos e sistemas. Os pulmões são particularmente suscetíveis a lesões durante a sepse, e mais de 50% dos pacientes desenvolvem lesão pulmonar aguda (LPA) e consequente síndrome do desconforto respiratório (SDRA), complicações mais devastadoras do choque séptico (Opal & Wittebole, 2020; Kim et al., 2016).

Levantamentos epidemiológicos relatam 190.000 pacientes hospitalizados anualmente, trazendo um grande gasto para o sistema de saúde. A incidência de LPA aumenta com a idade, em indivíduos de 75 a 84 anos, chega a afetar 306 a cada 100.000 pessoas por ano. A mortalidade é alta atingindo até 45% (Rello et al., 2017; Sevransky et al., 2009; Rubenfeld et al., 2007).

A infiltração de neutrófilos nos pulmões é a principal marca fisiopatológica da LPA, sendo considerado um dos biomarcadores da gravidade da doença. Essas células contribuem para a lesão alveolar através da secreção de oxidantes e proteases no epitélio alveolar e endotélio, levando a uma maior tensão superficial dos alvéolos e uma maior propensão ao colapso (Li et al., 2015; Huang et al., 2020)

O restabelecimento da função pulmonar normal é baseado na redução do edema, controle da inflamação pulmonar, reparo da barreira alvéolo-capilar, reconstituição da homeostasia do tecido, entre outros. Atualmente, os tratamentos disponíveis para essa disfunção grave ainda são considerados como um problema clínico, uma vez que as terapias exigem custos elevados e muitas vezes ineficazes (Esposito & Principi 2020).

Diante deste contexto, é de extrema importância a busca por alternativas terapêuticas que possam mitigar o dano pulmonar, bem como amenizar os impactos inerentes à doença.

Dentre os recursos terapêuticos disponíveis, a fotobiomodulação (PBM) através de lasers (amplificação de luz por emissão estimulada de luz) e LEDs (diodos emissores de luz) tem sido usado para o tratamento de diversas condições de saúde por médicos, fisioterapeutas e enfermeiras em todo o mundo há décadas. A técnica baseia-se nos efeitos positivos da luz

no tecido danificado e tem mostrado ser uma ferramenta promissora em modular a resposta inflamatória, reduzir o infiltrado de células inflamatórias a atenuar a síntese de mediadores químicos em diversos modelos experimentais, incluindo lesões relacionadas ao parênquima pulmonar (de Lima et al., 2013; Assis et al., 2012; de Lima et al., 2011a; de Lima et al., 2011b; Mafra de Lima et al., 2010; Aimbiri et al., 2006).

Considerando que a LPA resultante da sepse, é uma doença pulmonar com alta taxa de morbidade e mortalidade e os tratamentos disponíveis são muitas vezes ineficazes, o objetivo deste estudo é proporcionar uma compreensão das evidências atuais disponíveis a respeito da importância PBM no tratamento dos distúrbios respiratórios e sua possível aplicabilidade na LPA decorrente da sepse.

## **2. Referencial Teórico**

A sepse é uma condição clínica caracterizada como uma resposta inflamatória sistêmica causada por eventos infecciosos bactérias (gram-negativa e/ou positiva), vírus, fungos ou protozoários e, até mesmo eventos não infecciosos como a pancreatite, queimaduras extensas, cirurgias e politraumatismo, dentre outros (Stanski et al., 2020). Manifesta-se pela presença de pelo menos dois sintomas: febre (acima de 38°C); taquicardia (frequência cardíaca acima de 90 bpm); taquipnéia (aumento da frequência respiratória acima de 20 respirações por minuto) e leucocitose (contagem de leucócitos sanguíneos acima de 1200 menor que 4000/mm<sup>3</sup>) (Sun et al., 2014; Opal & Wittebole, 2020).

A fisiopatologia da sepse é mediada por uma cascata de citocinas produzidas por células inflamatórias (neutrófilos e macrófagos), destacando o fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), interleucina 1 (IL-1 $\beta$ ), interleucinas (IL-6) e interleucina 8 (IL-8), as quais são responsáveis por estimular a liberação de outras citocinas e mediadores inflamatórios adicionais, tais como o óxido nítrico (NO), bradicinina, fator ativador de plaqueta (PAF), derivados do ácido araquidônico (PGE2), dentre outros (Stanski et al., 2020). Essas citocinas são responsáveis por recrutar leucócitos para o foco inflamatório com intuito de realizar atividades antimicrobianas, sendo essa função de extrema importância no controle da infecção. Entretanto, a liberação excessiva e sistêmica de citocinas pro-inflamatórias e de outros mediadores citotóxicos, tais como as espécies reativas de oxigênio (ROS) e nitrogênio (RNS) influenciam diretamente no prognóstico e evolução da doença, pois podem ocasionar lesões teciduais difusas e comprometimento de múltiplos órgãos e sistemas, representando um dos subgrupos da Síndrome inflamatória Sistêmica (SIRS) (Li et al., 2015).

O órgão mais acometido na sepse é o pulmão, caracterizado por infiltrado inflamatório neutrofílico, células responsáveis por ocasionar lesão do parênquima pulmonar e perpetuar o início da LPA, visto que essas liberarem uma série de mediadores inflamatórios, incluindo as citocinas pró-inflamatórias, quimioquinas, mieloperoxidases (MPO), proteases, elastases, ROS e NO (Rao, 2014). A lesão no epitélio alveolar desempenha um papel crítico na patogênese da LPA, que se caracteriza pelo aumento da permeabilidade da barreira alvéolo-capilar com consequente edema intersticial, morte de pneumócitos, infiltrado de fibroblastos e deposição de colágeno (Sun et al., 2014). Todas estas alterações morfofuncionais ocasionam um desequilíbrio na ventilação e perfusão pulmonar e contribuem para síndrome do desconforto respiratório (SDRA) que é a forma mais grave da LPA (Abraham et al., 2000). É registrado que a falência respiratória ocorre em mais de 50% dos casos de sepse e representa uma das complicações mais frequentes (Kim et al., 2016; Gu et al., 2014; Borges et al., 2020).

É importante destacar que, *American European Consensus Conference* (Artigas et al., 1998; Bernard et al., 1994) definiu a LPA como uma falência respiratória aguda caracterizada por infiltrado pulmonar bilateral em radiografia de tórax, compatível com edema pulmonar. Na presença de hipoxemia grave, a relação entre o oxigênio arterial e a fração inspirada de oxigênio ( $PaO_2 / FiO_2$ ) deve ser igual ou inferior a 300 mmHg, independentemente do nível de pressão expiratória final positiva (PEEP), além da pressão de oclusão da artéria pulmonar igual ou inferior a 18 mmHg e ausência de sinais clínicos ou ecocardiográficos de hipertensão atrial esquerda. Já, a SDRA tem uma definição semelhante à LPA, com a  $PaO_2 / FiO_2$  igual ou inferior a 200 mmHg. Ainda, baseado na definição de Berlim e na taxa de mortalidade, classificam a SDRA em leve ( $200 < PaO_2/FiO_2 \leq 300$  mmHg), moderada ( $100 < PaO_2/FiO_2 \leq 200$  mmHg) e grave ( $PaO_2/FiO_2 \leq 100$  mmHg) (da Silva Sergio et al., 2019; Artigas et al., 1998).

Diversas estratégias terapêuticas que visam atenuar o edema, controlar o quadro inflamatório pulmonar, reparo da barreira alvéolo-capilar e restaurar a homeostasia tecidual vêm sendo empregadas no tratamento da LPA/SDRA decorrentes da sepse. Destaca-se a utilização de potentes reguladores de citocinas, inibidores da endotoxina, bloqueadores de NO, além de abordagens adicionais como a ventilação mecânica com baixo volume, posição prona e oxigenação por membrana extracorpórea, entretanto, estudos clínicos apontam que muitas vezes essas estratégias não minimizam a mortalidade (Esposito & Principi 2020).

Diante deste contexto, baseado na constante busca por tratamentos cada vez mais seguros e efetivos para o tratamento da LPA, foi levantada a hipótese de que a PBM poderia

constituir uma ferramenta terapêutica promissora para o tratamento de doenças que têm o processo inflamatório como principal pilar (Costa et al., 2017).

A PBM emprega a utilização de recursos a lasers e LEDs na faixa do vermelha ou infravermelha próxima do espectro de radiação eletromagnética, atérmico, não ionizante, e não invasiva que têm sido utilizado com sucesso para reduzir a dor, modular a inflamação, regenerar o tecido danificado e proteger o tecido de lesões adicionais (de Lima et al., 2013; Assis et al., 2012; de Lima et al., 2011a; de Lima et al., 2011b; Mafra de Lima et al., 2009; Aimbire et al., 2006). Vale a pena destacar que essa tecnologia é aprovada pela *Food and Drug Administration* e *Health Canada* para o tratamento de várias condições agudas e crônicas (Hamblin 2017; Hamblin, Nelson & Strahan 2018).

A literatura indica que os fótons emitidos por essas fontes luminosas são absorvidos por vários cromóforos celulares, incluindo enzimas mitocondriais, para desencadear os efeitos biológicos da PBM (Karu, 1999). O citocromo c oxidase (isto é, unidade IV na cadeia respiratória mitocondrial) parece desempenhar um papel principal neste processo (Chung et al., 2012). É importante mencionar que outros cromóforos moleculares incluem os canais iônicos sensíveis à luz, que após ativação levam à mudanças nas concentrações de cálcio e a água nanoestruturada também pode atuar como um cromóforo (Hamblin, 2017). Sabe-se que após a irradiação, o potencial da membrana mitocondrial é aumentado e o consumo de oxigênio e a geração de ATP otimizados. A ativação subsequente de vias de sinalização e fatores de transcrição ocasionam efeitos terapêuticos razoavelmente duradouros, mesmo após exposição relativamente breve do tecido à luz (Hamblin, Nelson & Strahan 2018).

Ainda, têm sido mostrado que a PBM é capaz de reduzir o NF-kB, um complexo proteico que controla a transcrição do DNA, em condições de afecções teciduais, reduzir o influxo celular de neutrófilos, bem como a síntese de citocinas pró-inflamatória, aumentar as defesas imunológicas e antioxidantes, atenuando estresse oxidativo (Hamblin, 2017; Assis et al., 2012; Bjordal et al., 2010; Macedo et al., 2020).

Baseado nos mecanismos de ação supracitados, implica-se que a PBM possa ser uma ferramenta promissora para o tratamento de diversas doenças inflamatórias, que acometem o sistema respiratório, incluindo lesões a LPA resultando da sepse.

### **3. Metodologia**

Foi realizado uma revisão de literatura narrativa de caráter descritiva, exploratória e qualitativa através da discussão dos seguintes pontos: os impactos da PBM no tratamento da

LPA ocasionada pela sepse. Desta forma, a revisão de literatura narrativa é caracterizada com publicações amplas, apropriadas para descrever e discutir o desenvolvimento de um determinado assunto, sob o ponto de vista teórico ou contextual (Macedo et al., 2020). A pesquisa foi realizada nas bases de dados *PubMed/MEDLINE*, Biblioteca Virtual de Saúde (*BVS*) e *SciELO*. A busca foi realizada até o período de 30 de setembro de 2020, utilizando os seguintes descritores: Fotobiomodulação; Laser; Diodo Emissor de luz; LED; sepse; lesão pulmonar aguda; distúrbios pulmonares. Foram escolhidas as referências que tratavam dos assuntos relacionados ao tema proposto, logo após foram submetidos à análise crítica pessoal do autor.

#### **4. Resultados e Discussão**

A PBM tem sido usado em doenças do trato respiratório desde 1901. Finsen mostrou que a PBM foi efetivo na atenuação de infecções pulmonares decorrente do vírus da varíola, evidenciado pela recuperação significativamente mais rápida quando comparado aos indivíduos que não receberam a terapia (Finsen, 1901).

A prática empírica em diversos pacientes produziu dados relativos à pneumonia crônica, pneumonia aguda, asma e bronquite crônica em crianças, adultos e idosos (Erkinoyna & Tulkunoyna, 2006; Ostronosova, 2006; Amirov, 2002). Os achados comuns incluem redução da dor no peito e peso, normalização da função respiratória, parâmetros sanguíneos, imunológicos e radiológicos melhorados e tempos de recuperação reduzidos. Na pneumonia adquirida na comunidade, a PBM intravenoso de sangue adicionado ao tratamento convencional promoveu significativamente melhora da imunidade e função respiratória (Amirov, 2002). Na asma, a adição de PBM foi mais eficaz do que o tratamento médico sozinho e encurtou a duração do tratamento e recuperou a sensibilidade brônquica aos simpaticomiméticos (Ostronosova, 2006). Em recém-nascidos com pneumonia, a PBM combinada com tratamentos médicos convencionais otimizou o tratamento de doenças infecciosas e inflamatórias, reduziu a incidência de complicações e encurtou os períodos de recuperação (Erkinoyna & Tulkunoyna, 2006).

Atualmente, é possível identificar diversos estudos sobre a PBM relativos a LPA, (Sergio et al., 2018), inflamação pulmonar (de Brito et al., 2020; de Lima et al., 2011), SDRA (Oliveira et al., 2014), estresse oxidativo pulmonar e alergia (Costa et al., 2016), asma (Rigonato-Oliveira et al., 2019), doença pulmonar obstrutiva crônica (da Cunha et al., 2018)

dentre outros, devido à sua capacidade de reduzir substancialmente múltiplos marcadores moleculares e celulares da inflamação preservando a função pulmonar.

Em modelos experimentais de doenças pulmonar a PBM a laser aplicada transcutâneamente sobre a traqueia diminui a permeabilidade microvascular no parênquima pulmonar e brônquios (Miranda et al., 2015; Aimbire et al., 2008;), níveis de IL-1 $\beta$  (da Cunha et al., 2018; Aimbire et al., 2008), IL-6 (da Cunha et al., 2018; Oliveira et al., 2014), expressão de proteínas pró-inflamatórias e produção de ROS intracelular (Aimbire et al., 2008). Ainda, a PBM reduz o hipereatividade traqueal e o influxo de neutrófilos por meio da inibição dos metabólitos derivados da COX-2 (da Cunha et al., 2018; Aimbire et al., 2008; Aimbire et al., 2005; de Lima et al., 2011). Ainda, a PBM a laser também contribui para a resolução da inflamação pulmonar ao regular positivamente a IL-10, conhecida como fator inibidor da síntese de citocinas humanas (de Brito et al., 2020; da Cunha et al., 2018; Miranda et al., 20018).

Na SDRA, a PBM eleva os níveis de monofosfato de adenosina cíclico, uma molécula sinalizadora que estimula a expressão de IL-10 (citocina anti-inflamatória) e bloqueia TNF- $\alpha$  e quimiocinas pro-inflamatórias (Oliveira et al., 2014). Ainda, a PBM também mostra-se eficiente em reduzir os níveis de TNF- $\alpha$  no fluido broncoalveolar e macrófagos alveolares (da Cunha et al., 2018; Miranda et al., 2015; Oliveira et al., 2014; de Lima et al., 2011; Aimbire et al., 2005;). Em lesões hemorrágicas dos pulmões, a PBM atenuou significativamente o índice hemorrágico e a atividade da mieloperoxidase, para níveis comparáveis ao Celecoxib (Aimbire et al., 2007).

A PBM a laser também contribui para o reparo pulmonar, promovendo a morte de células inflamatórias, ao mesmo tempo que suprime as vias apoptóticas no tecido pulmonar. Em um modelo de LPA, a PBM reduziu a fragmentação de DNA e as vias apoptóticas de células epiteliais alveolares, enquanto promove a fragmentação de DNA em células inflamatórias (Sergio et al., 2018). Na fibrose idiopática pulmonar, a PBM atenua a remodelamento das vias aéreas equilibrando as citocinas pró e anti-inflamatórias no tecido pulmonar e inibindo a secreção citocinas que induzem estímulos pró-fibrótico (de Brito 2020; Rigonato-Oliveira et al., 2015), assim como diminui a deposição de colágeno (da Cunha et al., 2018).

Efeitos benéfico no tratamento da LPA induzida por sepse também são evidenciados com a PBM a LED na modulação do processo inflamatório favorecendo o restabelecimento da homeostase pulmonar. A terapia reduziu o influxo de neutrófilos induzido por LPS, diminuiu os níveis de IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-17A e aumento dos níveis de IFN- $\gamma$  no fluido do

lavado broncoalveolar. Além disso, o tratamento de PBM a LED aumentou os níveis de mRNA de IL-10 e IFN- $\gamma$ , reduziu ROS e aumentou a expressão de anexina V, contribuindo para a menor migração de neutrófilos (da Silva et al., 2020; Costa et al., 2017).

Consideramos que o sistema vascular tem importantes funções regulatórias, incluindo a transferência de oxigênio para os tecidos, fornecimento de nutrientes, drenagem de fluidos e toxinas, além de exercer importante papel no sistema imunológico pela ativação e mobilização de células imunocompetentes para os diversos órgãos, acredita-se que o PBM sistêmica possa alterar a atividade de células imunocompetentes encontradas no sistema vascular, a fim de melhorar a resposta pulmonar. Por outro lado, no tratamento local, as células já migraram para o pulmão quando os animais foram tratados. Infere-se que a irradiação dessas células antes de chegarem aos pulmões podem representar uma importante estratégia de tratamento (da Silva et al., 2020; Milkhaylov et al., 2015). Dessa forma, tem sido relatado os efeitos sistêmicos do PBM no curso da LPA com base em estudos que utilizaram a irradiação intravenosa por laser de baixa intensidade (ILIB), e por sua fácil aplicação e baixo custo.

A técnica de ILIB tem sido estudado desde 1981 e foi desenvolvido para o tratamento de doenças cardiovasculares devido aos seus efeitos nas propriedades reológicas do sangue e na microcirculação (Isabella et al., 2019). A técnica ILIB foi realizada em sua origem, introduzindo-se um cateter intravenoso em um dos membros superiores, geralmente na artéria radial, acoplado a uma fibra óptica que irradiava o sangue com lasers no comprimento de onda vermelho. Porém, o método ILIB foi limitado devido a sua característica invasiva, restringindo sua aplicação. Atualmente, a técnica foi modificada, ou seja, um método não invasivo e relativamente simples de irradiação transcutânea por lasers ou LED na artéria radial (Isabella et al., 2019; Moskvin, Konchugova, Khadartsev, 2017). Estudos sugeriram efeitos semelhantes usando irradiações intravasculares e transcutâneas devido à alta permeabilidade da pele e tecidos hipodérmicos para irradiação de comprimento de onda vermelho (Isabella et al., 2019; da Silva et al., 2020).

Um estudo com ILIB mostrou a eficácia do tratamento em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. Dentre as ações da irradiação sanguínea, os autores citaram a redução da inflamação, normalização do transporte mucociliar, ativação da fagocitose e defesa imunológica. Além disso, este estudo revelou redução da obstrução das vias aéreas e manejo eficaz das exacerbações (Burduli & Aksenova 2007). Além disso, a inclusão de ILIB por via intravenosa no tratamento combinado de pacientes com pneumonia adquirida na comunidade promoveu apreciavelmente a normalização da atividade bactericida dos

neutrófilos (Burduli & Aksenova 2007). Ademais, o estudo conduzido por Weber et al. 2007 descreveram os diferentes efeitos da ILIB por via intravenosa, incluindo efeitos moduladores da inflamação, vasodilatação, redução da agregação de trombócitos e melhora da oxigenação.

Considerando que a LPA é uma doença pulmonar com alta mortalidade e os tratamentos disponíveis não são eficientes, da Silva et al., (2020) objetivaram avaliar o efeito do tratamento sistêmico com PBM por irradiação transcutânea na cauda de ratos. O estudo priorizou a avaliação do influxo de células no pulmão, sangue e medula óssea, a atividade da mieloperoxidase e o nível, bem como a expressão gênica de citocinas. Em conclusão, os resultados apontaram efeitos benéficos da PBM sistêmica na LPA induzida por LPS, pois reduziu o número de neutrófilos recrutados para o lavado broncoalveolar e a atividade da mieloperoxidase e também reduziu as IL-1 $\beta$ , 6 e IL-17 no pulmão.

Ainda, têm sido demonstrado que a PBM fornece sinergia em combinação com o tratamento médico. O estudo de Mafra et al., 2010 evidenciou que a PBM possui ação anti-inflamatória sinérgica sobre macrófagos alveolares pré-tratados com o N-acetil cisteína, um medicamento oral eficaz para tosse e algumas doenças pulmonares. Os efeitos sinérgicos da PBM combinados com tratamentos convencionais foram relatados em mais de 1000 pacientes em estudos russos (Amirov, 2002; Derbenev, Mikhailov & Denisov 2000).

A PBM também mostrou ser efetiva em atenuar os efeitos colaterais da ventilação pulmonar induzida. Em modelos experimentais de lesão pulmonar induzida por ventilador, a PBM resultou em escores de lesão mais baixos, diminuição da contagem de células totais e contagem de neutrófilos no lavado broncoalveolar e redução da infiltração de neutrófilos alveolar (Mafra et al., 2010).

Embora a PBM seja uma técnica segura, não invasiva e sem relatos de mutagenicidade, genotoxicidade ou carcinogenicidade após 60 anos de uso, existem algumas contraindicações referente ao utilizar a técnica. Não é recomendando utiliza a PBM em regiões de tumores e câncer; tumores benignos com possibilidade de conversão em tumores malignos; nos primeiros 3 meses de gravidez (no segundo e terceiro trimestres, evite trabalhar na região abdominal e na coluna); e condições de sensibilidade à luz. Ainda, devido à alta absorção de fótons por diferentes partes do sistema ocular, existe a possibilidade de danos aos olhos. Desta forma, é importante a utilização de óculos de proteção que possam absorver o comprimento de onda específico, tanto por quem aplica como por quem recebe a irradiação (Tumer & Hode 2002).

Assim, baseado em todas as evidências demonstradas, acredita-se que a PBM pode ser proposta como uma terapia coadjuvante à terapia medicamentosa para o tratamento da LPA oriundas da sepse, justificada pelo seu mecanismo de ação e à patogênese da doença.

## 5. Considerações Finais

A sepse é potencialmente letal devido à tempestade de citocinas que ocasionam a LPA. A modulação de fatores inflamatórios e um impulso à cura são necessários para a reabilitação do paciente. Baseado nas evidências demonstradas, é plausível concluir que a PBM é uma modalidade segura, eficaz e de baixo custo, sem quaisquer efeitos colaterais que comprometer o tratamento convencional da LPA decorrente da sepse.

Desta forma, PBM combinada com à terapia médica convencional tem o potencial de prevenir a progressão da LPA, atenuar o quadro inflamatório, melhorar o processo de reparo e encurtar o tempo de recuperação dos pacientes com LPA decorrente da sepse. Mesmo considerando os resultados promissores da PBM, destacamos a importância de novos estudos para o entendimento dos mecanismos envolvidos, e principalmente da dosimetria, para que em futuro próximo possamos aplicar esse conhecimento na prática clínica.

## Referências

Abraham, E., Matthay, M. A., Dinarello, C. A., Vincent, J. L., Cohen, J., Opal, S. M., Glauser, M., Parsons, P., Fisher, C. J., Jr. & Repine, J. E. (2000). Consensus conference definitions for sepsis, septic shock, acute lung injury, and acute respiratory distress syndrome: time for a reevaluation. *Critical care medicine*, 28(1), 232–235. <https://doi.org/10.1097/00003246-200001000-00039>

Aimbire F., Santos F. V., Albertini R., Castro-Faria-Neto H. C., Mittmann J. & Pacheco-Soares C. (2008) Low-level laser therapy decreases levels of lung neutrophils anti-apoptotic factors by a NF-kappaB dependent mechanism. *Int Immunopharmacol.* Apr;8(4):603-5. doi: 10.1016/j.intimp.2007.12.007. Epub 2008 Jan 15. PMID: 18328453.

Aimbire, F., Albertine, R., de Magalhães, R. G., Lopes-Martins, R.A., Castro-Faria-Neto, H. C., Zângaro, R. A., Chavantes, M. C. & Pacheco, M. T. (2005). Effect of LLLT Ga-Al-As

(685 nm) on LPS-induced inflammation of the airway and lung in the rat. *Lasers in medical science*, 20(1), 11–20. <https://doi.org/10.1007/s10103-005-0339-9>

Aimbire, F., Albertini, R., Pacheco, M. T., Castro-Faria-Neto, H. C., Leonardo, P. S., Iversen, V. V., Lopes-Martins, R. A., & Bjordal, J. M. (2006). Low-level laser therapy induces dose-dependent reduction of TNF $\alpha$  levels in acute inflammation. *Photomedicine and laser surgery*, 24(1), 33–37. <https://doi.org/10.1089/pho.2006.24.33>

Aimbire, F., Lopes-Martins, R. A., Albertini, R., Pacheco, M. T., Castro-Faria-Neto, H. C., Martins, P. S. & Bjordal, J. M. (2007). Effect of low-level laser therapy on hemorrhagic lesions induced by immune complex in rat lungs. *Photomedicine and laser surgery*, 25(2), 112–117. <https://doi.org/10.1089/pho.2006.1041>

Amirov N. B. (2002). Pokazateli membrannoï pronitsaemosti, mikrotsirkuliatsii, funktsii vneshnegio dykhaniia i sodержanie mikroélementov pri medikamentozno-lazernoï terapii pnevmonii [Parameters of membrane permeability, microcirculation, external respiration, and trace element levels in the drug-laser treatment of pneumonia]. *Terapevticheskii arkhiv*, 74(3), 40–43.

Artigas, A., Bernard, G. R., Carlet, J., Dreyfuss, D., Gattinoni, L., Hudson, L., Lamy, M., Marini, J. J., Matthay, M. A., Pinsky, M. R., Spragg, R. & Suter, P. M. (1998). The American-European Consensus Conference on ARDS, part 2: Ventilatory, pharmacologic, supportive therapy, study design strategies, and issues related to recovery and remodeling. Acute respiratory distress syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 157(4 Pt 1), 1332–1347. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.157.4.ats2-98>

Assis, L., Moretti, A. I., Abrahão, T. B., Cury, V., Souza, H. P., Hamblin, M. R. & Parizotto, N. A. (2012). Low-level laser therapy (808 nm) reduces inflammatory response and oxidative stress in rat tibialis anterior muscle after cryolesion. *Lasers in surgery and medicine*, 44(9), 726–735. <https://doi.org/10.1002/lsm.22077>

Barreto, M. F., Dellaroza, M. S., Kerbauy, G & Grion, C. M. (2016). Sepsis in a university hospital: a prospective study for the cost analysis of patients' hospitalization. *Revista da*

*Escola de Enfermagem da U S P*, 50(2), 302–308. <https://doi.org/10.1590/S0080-623420160000200017>

Bernard, G. R., Artigas, A., Brigham, K. L., Carlet, J., Falke, K., Hudson, L., Lamy, M., Legall, J. R., Morris, A., & Spragg, R. (1994). The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 149(3 Pt 1), 818–824. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.149.3.7509706>

Bjordal, J. M., Lopes-Martins, R. A. B., & Iversen, V. V. (2010) The anti-inflammatory mechanism of low level laser therapy and its relevance for clinical use in physiotherapy. *Medicine* 2010. 15: 286–293 Corpus ID: 27687471. doi: 10.1179/1743288X10Y.0000000001.

Borges, A. C. do N., Costa, A. L., Bezerra, J. B., Araújo, D. S., Soares, M. A. A., Gonçalves, J. N. de A., Rodrigues, D. T. da S., Oliveira, E. H. S. de, Luz, L. E. da, Silva, T. R., & Silva, L. G. de S. (2020). Epidemiology and pathophysiology of sepsis: an review. *Research, Society and Development*, 9(2), e187922112. <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i2.2112>

Burduli, N. M., & Aksenova, I. Z. (2007). *Klinicheskaiia meditsina*, 85(9), 58–61.

Chung, H., Dai, T., Sharma, S. K., Huang, Y. Y., Carroll, J. D., & Hamblin, M. R. (2012). The nuts and bolts of low-level laser (light) therapy. *Annals of biomedical engineering*, 40(2), 516–533. <https://doi.org/10.1007/s10439-011-0454-7>

Costa, S. G., Barioni, É. D., Ignácio, A., Albuquerque, J., Câmara, N., Pavani, C., Vitorette, L. B., Damazo, A. S., Farsky, S. & Lino-Dos-Santos-Franco, A. (2017). Beneficial effects of Red Light-Emitting Diode treatment in experimental model of acute lung injury induced by sepsis. *Scientific reports*, 7(1), 12670. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13117-5>

da Cunha Moraes, G., Vitorette, L. B., de Brito, A. A., Alves, C. E., de Oliveira, N., Dos Santos Dias, A., Matos, Y., Oliveira-Junior, M. C., Oliveira, L., da Palma, R. K., Candeo, L. C., Lino-Dos-Santos-Franco, A., Horliana, A., Gimenes Júnior, J. A., Aimbire, F., Vieira, R. P., & Ligeiro-de-Oliveira, A. P. (2018). Low-Level Laser Therapy Reduces Lung

Inflammation in an Experimental Model of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Involving P2X7 Receptor. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2018, 6798238. <https://doi.org/10.1155/2018/6798238>

da Silva Sergio, L. P., Thomé, A., da Silva Neto Trajano, L. A., Vicentini, S. C., Teixeira, A. F., Mencialha, A. L., de Paoli, F. & de Souza da Fonseca, A. (2019). Low-power laser alters mRNA levels from DNA repair genes in acute lung injury induced by sepsis in Wistar rats. *Lasers in medical science*, 34(1), 157–168. <https://doi.org/10.1007/s10103-018-2656-9>

da Silva, J., Dos Santos, S. S., de Almeida, P., Marcos, R. L. & Lino-Dos-Santos-Franco, A. (2020). Effect of systemic photobiomodulation in the course of acute lung injury in rats. *Lasers in medical science*, 10.1007/s10103-020-03119-7. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s10103-020-03119-7>

de Brito, A. A., da Silveira, E. C., Rigonato-Oliveira, N. C., Soares, S. S., Brandao-Rangel, M., Soares, C. R., Santos, T. G., Alves, C. E., Herculano, K. Z., Vieira, R. P., Lino-Dos-Santos-Franco, A., Albertini, R., Aimbire, F. & de Oliveira, A. P. (2020). Low-level laser therapy attenuates lung inflammation and airway remodeling in a murine model of idiopathic pulmonary fibrosis: Relevance to cytokines secretion from lung structural cells. *Journal of photochemistry and photobiology. B, Biology*, 203, 111731. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2019.111731>

de Lima, F. M., Albertini, R., Dantas, Y., Maia-Filho, A. L., Santana, C., Castro-Faria-Neto, H. C., França, C., Villaverde, A. B. & Aimbire, F. (2013). Low-level laser therapy restores the oxidative stress balance in acute lung injury induced by gut ischemia and reperfusion. *Photochemistry and photobiology*, 89(1), 179–188. <https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.2012.01214.x>

de Lima, F. M., Moreira, L. M., Villaverde, A. B., Albertini, R., Castro-Faria-Neto, H. C. & Aimbire, F. (2011a). Low-level laser therapy (LLLT) acts as cAMP-elevating agent in acute respiratory distress syndrome. *Lasers in medical science*, 26(3), 389–400. <https://doi.org/10.1007/s10103-010-0874-x>

de Lima, F. M., Villaverde, A. B., Albertini, R., Corrêa, J. C., Carvalho, R.L., Munin, E., Araújo, T., Silva, J. A. & Aimbire, F. (2011b). Dual Effect of low-level laser therapy (LLLT) on the acute lung inflammation induced by intestinal ischemia and reperfusion: Action on anti- and pro-inflammatory cytokines. *Lasers in surgery and medicine*, 43(5), 410–420. <https://doi.org/10.1002/lsm.21053>

Derbenev V. A., Mikhailov V. A. & Denisov I. N. (2000). Use of low-level laser therapy (LLLT) in the treatment of some pulmonary diseases: ten-year experience. *Proc SPIE* 2000;4166:323–5. doi: 10.1117/12.389506.

Erkinovna T. B., & Tulkunovna M. H. (2006) Efficacy of laser therapy in infants with infectious-inflammatory respiratory diseases. *АКРОНИМ: European Science Review*. ISSN: Печатный: 2310-5577. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/efficacy-of-laser-therapy-in-infants-with-infectious-inflammatory-respiratory-diseases> [Accessed 1 April 2020.]

Esposito, S., & Principi, N. (2020). Adjunctive therapy to treat neonatal sepsis. *Expert review of clinical pharmacology*, 13(1), 65–73. <https://doi.org/10.1080/17512433.2020.1699790>

Finsen, N. (1991). *Phototherapy*, Edward Arnold, London.

Hamblin M. R. (2017). Mechanisms and applications of the anti-inflammatory effects of photobiomodulation. *AIMS biophysics*, 4(3), 337–361. <https://doi.org/10.3934/biophy.2017.3.337>

Hamblin, M. R., Nelson, S. T., & Strahan, J. R. (2018). Photobiomodulation and Cancer: What Is the Truth?. *Photomedicine and laser surgery*, 36(5), 241–245. <https://doi.org/10.1089/pho.2017.4401>

Huang, Z., Fu, Z., Huang, W., & Huang, K. (2020). Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in sepsis: A meta-analysis. *The American journal of emergency medicine*, 38(3), 641–647. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2019.10.023>

Isabella, A., Silva, J., da Silva, T., Rodrigues, M., Horliana, A., Motta, L. J., Bussadori, S. K., Pavani, C. & Silva, D. (2019). Effect of irradiation with intravascular laser on the

hemodynamic variables of hypertensive patients: Study protocol for prospective blinded randomized clinical trial. *Medicine*, 98(14), e15111. <https://doi.org/10.1097/MD.000000000015111>

Karu T. (1999). Primary and secondary mechanisms of action of visible to near-IR radiation on cells. *Journal of photochemistry and photobiology. B, Biology*, 49(1), 1–17. [https://doi.org/10.1016/S1011-1344\(98\)00219-X](https://doi.org/10.1016/S1011-1344(98)00219-X)

Kim, W. Y. & Hong, S. B. (2016). Sepsis and Acute Respiratory Distress Syndrome: Recent Update. *Tuberculosis and respiratory diseases*, 79(2), 53–57. <https://doi.org/10.4046/trd.2016.79.2.53>

Li, J. T., Melton, A. C., Su, G., Hamm, D. E., LaFemina, M., Howard, J., Fang, X., Bhat, S., Huynh, K. M., O'Kane, C. M., Ingram, R. J., Muir, R. R., McAuley, D. F., Matthay, M. A. & Sheppard, D. (2015). Unexpected Role for Adaptive  $\alpha\beta$ Th17 Cells in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 195(1), 87–95. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1500054>

Macedo, D. B., Tim R. C., Macedo, J. B. S. C., Macedo, G. M., Martignago, C. C. S., & Assis, L. (2020). Therapeutic perspective of light for coronavirus treatment. *Research, Society and Development*, 9(8), e766986320. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i8.6320>

Mafra de Lima, F., Naves, K. T., Machado, A. H., Albertini, R., Villaverde, A. B. & Aimbire, F. (2009). Lung inflammation and endothelial cell damage are decreased after treatment with phototherapy (PhT) in a model of acute lung injury induced by Escherichia coli lipopolysaccharide in the rat. *Cell biology international*, 33(12), 1212–1221. <https://doi.org/10.1016/j.cellbi.2009.04.025>

Mafra de Lima, F., Villaverde, A. B., Salgado, M. A., Castro-Faria-Neto, H. C., Munin, E., Albertini, R., & Aimbire, F. (2010). Low intensity laser therapy (LILT) in vivo acts on the neutrophils recruitment and chemokines/cytokines levels in a model of acute pulmonary inflammation induced by aerosol of lipopolysaccharide from Escherichia coli in rat. *Journal of photochemistry and photobiology. B, Biology*, 101(3), 271–278. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2010.07.012>

Matioli, M. R., Sonobe, H. M., Sato, S., & Stabile, A. M. (2019). The experience of sepsis and the health-related quality of life. *Research, Society and Development*, 8(11), e328111477. <https://doi.org/10.33448/rsd-v8i11.1477>

Mikhaylov V. A. (2015). The use of Intravenous Laser Blood Irradiation (ILBI) at 630-640 nm to prevent vascular diseases and to increase life expectancy. *Laser therapy*, 24(1), 15–26. <https://doi.org/10.5978/islsm.15-OR-02>

Miranda da Silva, C., Peres Leal, M., Brochetti, R. A., Braga, T., Vitoretti, L. B., Saraiva Câmara, N. O., Damazo, A. S., Ligeiro-de-Oliveira, A. P., Chavantes, M. C. & Lino-Dos-Santos-Franco, A. (2015). Low Level Laser Therapy Reduces the Development of Lung Inflammation Induced by Formaldehyde Exposure. *PloS one*, 10(11), e0142816. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142816>

Moraes, J. P., Tim R. C., & Assis, L. (2020). Considerations about the use of Ozone therapy (O<sub>3</sub>) in the treatment of Endometriosis. *Research, Society and Development*, 9(9), e403997616. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i9.7616>

Moskvin, S. V., Konchugova, T. V. & Khadartsev, A. A. (2017). *Voprosy kurortologii, fizioterapii, i lechebnoi fizicheskoi kultury*, 94(5), 10–17. <https://doi.org/10.17116/kurort201794510-17>

Oliveira, M. C., Jr, Greiffo, F. R., Rigonato-Oliveira, N. C., Custódio, R. W., Silva, V. R., Damaceno-Rodrigues, N. R., Almeida, F. M., Albertini, R., Lopes-Martins, R. Á., de Oliveira, L. V., de Carvalho, P., Ligeiro de Oliveira, A. P., Leal, E. C., Jr, & Vieira, R. P. (2014). Low level laser therapy reduces acute lung inflammation in a model of pulmonary and extrapulmonary LPS-induced ARDS. *Journal of photochemistry and photobiology. B, Biology*, 134, 57–63. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2014.03.021>

Opal, S M., & Wittebole, X. (2020). Biomarkers of Infection and Sepsis. *Critical care clinics*, 36(1), 11–22. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2019.08.002>

Ostronosova N. S. (2006). *Terapevticheskii arkhiv*, 78(3), 41–44.

Pereira, A. S., et al. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. [e-book]. Santa Maria. Ed. UAB/NTE/UFSM. Recuperado de [https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic\\_Computacao\\_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1](https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1).

Rao M. H., Muralidhar, A., & Reddy, A. K. S. (2014) Acute respiratory distress syndrome. *J Clin Sci Res* 3,114–134

Rello, J., Valenzuela-Sánchez, F., Ruiz-Rodríguez, M., & Moyano, S. (2017). Sepsis: A Review of Advances in Management. *Advances in therapy*, 34(11), 2393–2411. <https://doi.org/10.1007/s12325-017-0622-8>

Rigonato-Oliveira, N. C., de Brito, A. A., Vitoretti, L. B., de Cunha Moraes, G., Gonçalves, T., Herculano, K. Z., Alves, C. E., Lino-Dos-Santos-Franco, A., Aimbire, F., Vieira, R. P., & Ligeiro de Oliveira, A. P (2019). Effect of Low-Level Laser Therapy (LLLT) in Pulmonary Inflammation in Asthma Induced by House Dust Mite (HDM): Dosimetry Study. *International journal of inflammation*, 2019, 3945496. <https://doi.org/10.1155/2019/3945496>

Rubinfeld, G. D., & Herridge, M. S. (2007). Epidemiology and outcomes of acute lung injury. *Chest*, 131(2), 554–562. <https://doi.org/10.1378/chest.06-1976>

Sergio, L., Thomé, A., Trajano, L., Mencialha, A. L., da Fonseca, A. S., & de Paoli, F. (2018). Photobiomodulation prevents DNA fragmentation of alveolar epithelial cells and alters the mRNA levels of caspase 3 and Bcl-2 genes in acute lung injury. *Photochemical & photobiological sciences : Official journal of the European Photochemistry Association and the European Society for Photobiology*, 17(7), 975–983. <https://doi.org/10.1039/c8pp00109j>

Stanski, N. L., & Wong, H. R. (2020). Prognostic and predictive enrichment in sepsis. *Nature reviews. Nephrology*, 16(1), 20–31. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0199-3>

Sun, W., Wang, Z. P., Gui, P., Xia, W., Xia, Z., Zhang, X. C., Deng, Q. Z., Xuan, W., Marie, C., Wang, L. L., Wu, Q. P., Wang, T., & Lin, Y. (2014). Endogenous expression pattern of resolvin D1 in a rat model of self-resolution of lipopolysaccharide-induced acute respiratory distress syndrome and inflammation. *International immunopharmacology*, 23(1), 247–253.

Tuner J., & Hode L. (2002) *Laser therapy. Clinical practice and scientific background*. BookGra ñgesberg, Sweden: Prima Books AB; 2002. ISBN: 91-631-1344-9

Weber, M. H., Fußgänger-May, T. H., & Wolf, T. (2007) The intravenous laser blood irradiation. Introduction of a new therapy. *German J Acupunct Relat Tech* 12–23.

**Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito**

Emanuelle Paiva de Vasconcelos Dantas – 30 %

Cintia Cristina Santi Martignago – 10 %

Carla Roberta Tim – 10%

Ricardo João Soares Barros Filho – 10%

Tereza Mara Alcântara Neves – 10%

Lívia Assis – 30%