

**Fotobiomodulação na prevenção e tratamento de sintomas neurológicos decorrentes da COVID-19: perspectivas a partir da literatura científica**

**Photobiomodulation in the prevention and treatment of neurological symptoms arising from COVID-19: perspectives from scientific literature**

DOI:10.34119/bjhrv4n2-117

Recebimento dos originais: 15/02/2021

Aceitação para publicação: 15/03/2021

**Bruno Sant' Ana Costa**

Técnico em Química, Acadêmico de Medicina

Instituição atual: Universidade Federal do Rio de Janeiro - Campus Macaé

E-mail: brunoscosta@ufrj.br

**Guilherme de Aguiar Moraes**

Acadêmico de Medicina

Instituição: Universidade Federal do Rio de Janeiro - Campus Macaé

E-mail: guiaguarmoraes@gmail.com

**Cecília Tavares Borges**

Mestre em Saúde Pública (Fiocruz)

Instituição atual: Universidade Santa Cecília (UNISANTA)

E-mail: abizzettoneto@gmail.com

**Daiane Thais Meneguzzo**

Doutora pelo Ipen, Cnen, USP-SP

Instituição atual: Instituição São Leopoldo Mandic

E-mail: laserconsultoria@gmail.com

**Vivian de Oliveira Sousa Corrêa**

Doutora em Ciências Morfológicas (UFRJ), Professora do Campus UFRJ-Macaé

Instituição atual: Universidade Federal do Rio de Janeiro - Campus Macaé

E-mail: viviancorrea@macae.ufrj.br

**RESUMO**

A pandemia por COVID-19 trouxe muitas perguntas, mas poucas apresentam respostas. Médicos e pesquisadores afirmam que o vírus causa uma reação exagerada do sistema imunológico conhecida como "tempestade de citocinas". Sabe-se do alto tropismo do vírus pelo aparelho respiratório, mas sintomas neurológicos também são relatados em pacientes infectados. A fotobiomodulação (PBM) refere-se ao uso de lasers para modular uma função biológica. Buscou-se levantar informações a partir de bancos de dados científicos e analisar se a PBM pode ser utilizada como ferramenta para prevenção e tratamento de sintomas neurológicos consequentes da infecção pela COVID-19. Os autores pesquisaram no PubMed, MEDLINE, BVS, LILACS e Scielo artigos sobre fotobiomodulação e efeitos do COVID-19 no Sistema Nervoso. Os descritores utilizados foram "Photobiomodulation", "COVID-19", "neurological damage", "neurological

disease", "neurological impacts" e "Neurological effects". Foram encontrados 85 artigos na base PubMed e LILACS. As outras plataformas não apresentaram dados. Trabalhos com mais de 15 anos de publicação e que não estavam disponibilizados para acesso na íntegra foram excluídos. 46 trabalhos foram analisados, incluindo-se no estudo apenas artigos inéditos ou de revisão. Observou-se que a PBM vem sendo estudada em variados cenários de patologias neurológicas com apresentações clínicas diversas, que perpassam desde os distúrbios da cognição e emoção, metabolismo, inflamação e fluxo sanguíneo cerebral, até os traumas e a performance motora. No entanto, nenhum dos artigos trazem relação direta da PBM com o tratamento ou prevenção de sintomas neurológicos decorrentes de infecção por COVID-19. Utilizar a PBM pode funcionar como uma nova janela terapêutica para a prevenção e tratamento de pacientes com COVID-19, evitando infecções crônicas no SN e danos neurológicos maiores a longo prazo.

**Palavras-Chave:** "Fotobiomodulação", "COVID-19", "Sistema Nervoso", "Danos Neurológicos".

### ABSTRACT

The COVID-19 pandemic raised many questions, but few have answers. Doctors and researchers say the virus causes an overreaction of the immune system known as a "cytokine storm." It is known that the virus HAS highly TROPISM to respiratory system, but neurological symptoms are also reported by infected patients. Photobiomodulation (PBM) is a pract related the use of lasers to modulate a biological function. We sought to gather information from scientific databases and analyze whether PBM can be used as a tool for prevention and treatment of neurological symptoms resulting from COVID-19 infection. The authors searched PubMed, MEDLINE, BVS, LILACS and Scielo for articles on photobiomodulation and effects of COVID-19 on the Nervous System. The descriptors used were "Photobiomodulation", "COVID-19", "neurological damage", "neurological disease", "neurological impacts" and "Neurological effects". 85 articles were found in based on PubMed and LILACS. The other platforms did not present data. Works with more than 15 years of publication and which were not available for full access were excluded. 46 studies were analyzed, including only unpublished or review articles. It was observed that PBM has been studied in various scenarios of neurological pathologies with different clinical presentations, ranging from disorders of cognition and emotion, metabolism, inflammation and cerebral blood flow, to trauma and motor performance. However, none of the articles have a direct relationship between PBM and the treatment or prevention of neurological symptoms resulting from COVID-19 infection. Using PBM can act as a new therapeutic window for the prevention and treatment of patients with COVID-19, preventing chronic infections in NS and greater neurological damage in the long term.

**Keywords:** "Photobiomodulation", "COVID-19", "Nervous System", "Neurological Damage".

## 1 INTRODUÇÃO

O Coronavírus é um vírus zoonótico, um RNA vírus da ordem Nidovirales, da família Coronaviridae, que pertence a uma família de vírus que causam infecções respiratórias, de espectro clínico amplo<sup>1</sup>. Um dos tipos de coronavírus é o SARS-CoV-2,

que provoca a doença chamada de COVID-19, cujo surto originou-se da cidade de Wuhan, China, em dezembro de 2019<sup>2,3</sup>, a partir de casos incomuns de pneumonia com etiologia indeterminada identificados e relatados por autoridades chinesas<sup>4</sup>. A Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou situação de pandemia em 11 de março de 2020<sup>5</sup>. Até Dezembro de 2020 já são mais de 78 milhões de casos confirmados da COVID-19 com mais de 1,7 milhões de mortes no mundo<sup>6</sup>.

Desde o início do ano de 2020 milhares de artigos foram publicados sobre a COVID-19<sup>7</sup> elucidando sobre diferentes aspectos das manifestações da doença, patologia, transmissão, prevenção e estratégias de gestão<sup>8,9,10</sup>.

Sabe-se que o SARS-CoV2 possui alto tropismo pelo aparelho respiratório e cardiovascular, mas não se limita a eles. Vários pacientes com COVID-19 também podem apresentar sintomas neurológicos, tais como dor de cabeça, tontura, hipogeuia e neuralgia, além de algumas complicações como encefalopatia, doenças cerebrovasculares agudas, estado de consciência alterado e lesão musculoesquelética<sup>11,12</sup>.

Ahmad e Rathore<sup>13</sup> apresentaram em uma recente revisão narrativa as manifestações neurológicas e complicações da COVID-19, e as possíveis apresentações neurológicas e desdobramentos do SARS-CoV-2 no sistema nervoso. Destacam-se como possíveis manifestações no Sistema Nervoso Central (SNC) a Encefalite<sup>14</sup>, a Encefalopatia<sup>11,15,16</sup>, o Acidente Vascular Cerebral (AVC)<sup>17</sup> e a mielite aguda<sup>18</sup>. Já no Sistema Nervoso Periférico (SNP) foram apresentadas as possibilidades de anosmia e disfunção sensorial<sup>19,20</sup>, Síndrome de Guillain-Barré<sup>21,22,23</sup> e danos musculoesqueléticos<sup>11</sup>.

Por hora, não existem medicamentos antivirais com eficácia comprovada para o tratamento da COVID-19, apenas medidas de suporte e manejo das complicações clínicas características da patogenia da doença, tais como a hipercoagulabilidade sanguínea e a resposta inflamatória exacerbada, com consequências, em especial, no tecido alveolar<sup>24</sup>.

A energia luminosa é capaz de penetrar nos tecidos biológicos e, a partir da sua absorção por determinadas moléculas como enzimas mitocondriais e porfirinas de membrana celular, ser transformada em outras formas de energia, ativando processos celulares quando usada com parâmetros apropriados<sup>25</sup>. O termo fotobioestimulação foi levantado por Endre Mester no final da década de 60, após a observação dos efeitos da ação do laser de baixa intensidade na estimulação da cicatrização de feridas<sup>26</sup>. Mais tarde, também foi notado que, além da estimulação, a terapia com luz podia modificar certos

processos deletérios, como inflamação e dor, e o termo fotobiomodulação (PBM) foi estabelecido<sup>27</sup>.

O termo PBM refere-se a fontes de luz lasers e diodos emissores de luz (LEDs), com comprimentos de onda no espectro visível e infravermelho próximo, não ionizantes, de baixa intensidade de luz e de forma não térmica. A PBM ativa cromóforos endógenos, promovendo efeitos fotofísicos e fotoquímicos que atuam modulando diversas vias biológicas relevantes clinicamente<sup>28</sup>. A energia absorvida pelos tecidos através da PBM estimula processos teciduais de forma fisiológica, favorecendo a regeneração tecidual (cicatrização de feridas), bem como modulando a inflamação, a dor e as respostas imunes exacerbadas<sup>29,30,31,32,33</sup>.

Os dados atuais sugerem que a PBM atua predominantemente na citocromo c oxidase (CcO) na cadeia respiratória mitocondrial, facilitando o transporte de elétrons pela dissociação do óxido nítrico (NO) presente em situações de alteração celular, resultando em um gradiente de prótons transmembrana aumentado que impulsiona a produção de trifosfato de adenosina (ATP)<sup>29,34</sup>. O ATP é a fonte de energia universal em células vivas, essencial para todas as reações biológicas, e mesmo um pequeno aumento nos níveis de ATP pode aumentar a biodisponibilidade para alimentar as funções do metabolismo celular<sup>35</sup>. A reativação da enzima Superóxido desmutase (SOD) via fotodesligamento do H<sup>+</sup> (íon proton) pela luz reestabelece a ação antioxidante, contribuindo significativamente na modulação do processo inflamatório<sup>36,37</sup>. Ademais, outros efeitos sanguíneos são relatados como vasodilatação local<sup>38</sup> e normalização do funcionamento da hemoglobina que contribui para o equilíbrio ácido-básico do sangue e para a modulação das funções sistêmicas enzimáticas e hormonais<sup>36,37,39,40</sup>.

Algumas revisões sistemáticas e estudos clínicos tem sugerido a eficácia da PBM para o manejo de patologias neurológicas<sup>41,42,43,44,45</sup>, mas não especificamente para os sintomas neurológicos decorrentes da COVID-19. Sendo assim, buscou-se levantar informações a partir de bancos de dados científicos e analisar se a PBM poderia ser utilizada como ferramenta para prevenção e tratamento de sintomas neurológicos consequentes da infecção por SARS-CoV-2.

## 2 MÉTODOS

Para conduzir, planejar e relatar a metodologia desse estudo, foram utilizadas as diretrizes publicadas sobre a condução de uma revisão<sup>46</sup>. Buscou-se: a) Identificar na literatura os benefícios da fototerapia e sua aplicação no sistema nervoso e, b)

correlacionar o conhecimento acerca dos efeitos neurológicos decorrentes da COVID-19 à aplicação da laserterapia.

A identificação e seleção dos estudos a serem revisados foi realizada através de pesquisa realizada em julho de 2020, nas plataformas PubMed, MEDLINE, BVS, LILACS e Scielo. A busca teve como objetivo a busca de artigos que correspondessem aos descritores e seguintes combinações:

1. “Photobiomodulation” and “COVID-19” and “neurological” and “damage”;
2. “Photobiomodulation” and “COVID-19”;
3. “COVID-19” and “neurological” and “damage”;
4. “Photobiomodulation” and “neurological” and “damage”;
5. “Photobiomodulation” and “neurological” and “disease”;
6. “Photobiomodulation” and “neurological” and “impacts”;
7. “Photobiomodulation” and “neurological” and “effects”;

Esta pesquisa foi limitada a artigos nos idiomas Inglês, Português e Espanhol, perfazendo um total de 84 artigos para possível inclusão nesta revisão. Após a conclusão da pesquisa, dois autores revisaram independentemente os títulos e resumos para inclusão na revisão, onde foram incluídos apenas artigos inéditos ou de revisão. Se não houvesse informações suficientes no resumo para tomar uma decisão sobre a inclusão, ou se houvesse desacordo sobre a inclusão, os revisores liam independentemente o texto completo do artigo para determinar se o artigo deveria ou não ser incluído. Os revisores resolveram quaisquer conflitos remanescentes em consenso por meio de discussão. Quando necessária, a discussão era avaliada por mais um autor até que o consenso mútuo fosse alcançado.

Foram excluídos os artigos com mais de 15 anos de publicação, aqueles que não estavam disponibilizados para acesso na íntegra, os artigos que abordavam modelos de discussão não diretamente relacionada com o objetivo do presente estudo ou que eram descritivos em sua natureza, tais como cartas ao editor e comentários, assim como os artigos repetidos.

### **3 RESULTADOS**

Do total de 84 artigos encontrados, foram identificados 46 trabalhos que atendiam aos critérios de inclusão nas bases de dados PubMed (43 trabalhos) e LILACS (3 trabalhos). As plataformas MEDLINE, Scielo e BVS não apresentaram resultados de acordo com os termos de busca utilizados.

Os gêneros de trabalhos excluídos foram apenas as comunicações, perspectivas, cartas ao editor, editoriais e comentários.

Os autores caracterizaram os trabalhos aptos, segundo os critérios de inclusão, em seis categorias:

1. Aspectos patogênicos não específicos de um aparelho orgânico na COVID-19, com 4 (quatro) artigos classificados para esta categoria<sup>47-50</sup>;
2. Aspectos neuropatológicos específicos da COVID-19, com 18 (dezoito) artigos classificados para esta categoria<sup>51-68</sup>;
3. Técnicas fototerapêuticas em contexto não específico neurológico, com 5 (cinco) artigos classificados para esta categoria<sup>69-73</sup>;
4. Técnicas fototerapêuticas na COVID-19 em contexto não neurológico, com 1 (um) artigo classificado para esta categoria<sup>74</sup>;
5. Técnicas fototerapêuticas em contexto neurológico (não COVID-19), com 18 (dezoito) artigos classificados para esta categoria<sup>75-92</sup>;
6. Técnicas fototerapêuticas em contexto neurológico (na COVID-19) – onde, nenhum trabalho acerca do tema foi encontrado.

Apesar das perspectivas acerca do uso de técnicas fototerapêuticas para a COVID-19 e outras patologias com acometimento neurológico, nenhum resultado foi encontrado utilizando a PBM para as manifestações clínicas neurológicas observadas especificamente na doença causada pelo novo coronavírus.

A literatura científica relacionada à fotobiomodulação no contexto da COVID-19 se refere às seguintes aplicabilidades: uso de luz azul no espectro 400-470nm como inativadora viral e como antibacteriana em possíveis infecções oportunistas associadas a COVID-19; sugestão da luz azul para auxiliar na higienização de equipamentos e ambientes durante a pandemia; e, luz no espectro vermelho e próximo ao infravermelho sendo capaz de reduzir inflamação pulmonar, fibrose e outras complicações comumente associadas com a infecção por coronavírus<sup>74</sup>. Apesar destas sugestões, não existem evidências suficientes que comprovem a eficácia da aplicação destas técnicas em pacientes com COVID-19.

As aplicações da fotobiomodulação no contexto neurológico em geral, de acordo com os resultados da busca nas bases de dados concerne aos seguintes assuntos: isquemia-hipóxia cerebral/acidente vascular cerebral<sup>75, 76, 79, 80, 83, 90</sup>; doença de Parkinson<sup>78,79, 80</sup>; doença de Alzheimer<sup>80, 81</sup>; performance motora<sup>85</sup>; lesão traumática cerebral<sup>79, 80, 82, 87, 88, 91, 92</sup>; reabilitação pós-operatória de hérnia discal<sup>86</sup>; patologias retinianas<sup>79</sup>; distúrbios

neuropsicológicas, cognição e estado emocional<sup>77, 79, 80, 89</sup>; e, mecanismos de ação no cérebro<sup>80, 84</sup>. A **tabela 1** resume os principais achados das bases de dados de acordo com os distúrbios patológicos de cunho neurológico.

Percebe-se, a partir disso, que a fotobiomodulação vem sendo estudada em variados cenários de patologias neurológicas com apresentações clínicas diversas, que perpassam desde os distúrbios da cognição e emoção, metabolismo, inflamação e fluxo sanguíneo cerebral, até os traumas e a performance motora.

Tabela 1 - Aplicações relatadas da fotobiomodulação em patologias neurológicas de acordo com os resultados da busca nas bases de dados

<i>Aplicações</i>	<i>Autores</i>
Isquemia-hipóxia cerebral/acidente vascular cerebral	WANG et al., 2019 <sup>[75]</sup> TUCKER et al., 2018 <sup>[76]</sup> ROJAS & GONZALEZ-LIMA, 2011 <sup>[79]</sup> SALEHPOUR et al., 2018 <sup>[80]</sup> HAMBLIN, 2018 <sup>[83]</sup> TIAN et al., 2016 <sup>[90]</sup>
Doença de Parkinson	MIGUEL et al., 2016 <sup>[78]</sup> ROJAS & GONZALEZ-LIMA, 2011 <sup>[79]</sup> SALEHPOUR et al., 2018 <sup>[80]</sup>
Doença de Alzheimer	SALEHPOUR et al., 2018 <sup>[80]</sup> ZINCHENKO et al., 2019 <sup>[81]</sup>
Performance motora	FEKRI et al., 2019 <sup>[85]</sup>
Lesão traumática cerebral	ROJAS & GONZALEZ-LIMA, 2011 <sup>[79]</sup> SALEHPOUR et al., 2018 <sup>[80]</sup> CARNEIRO et al., 2019 <sup>[82]</sup> THUNSHELLE & HAMBLIN, 2016 <sup>[87]</sup> SANTOS et al., 2018 <sup>[88]</sup> XUAN et al., 2016 <sup>[91]</sup> HUANG et al., 2011 <sup>[92]</sup>
Reabilitação pós-operatória de hérnia discal	BRUNO et al., 2020 <sup>[86]</sup>
Patologias retinianas	ROJAS & GONZALEZ-LIMA, 2011 <sup>[79]</sup>
Desordens neuropsicológicas, cognição e estado emocional	LIEBERT et al., 2016 <sup>[77]</sup> ROJAS & GONZALEZ-LIMA, 2011 <sup>[79]</sup> SALEHPOUR et al., 2018 <sup>[80]</sup> SANTOS et al., 2018 <sup>[89]</sup>

Fonte: Tabela produzida pelos autores deste trabalho.

Legenda 1: Não estão discriminados trabalhos com testes in vivo, in vitro ou revisões acerca do tema.  
Legenda 2: Os trabalhos citados não são suficientes para indicar o uso cotidiano da fotobiomodulação no tratamento efetivo dessas doenças, no entanto, suscitam esta como uma possibilidade a ser melhor estudada.

#### 4 DISCUSSÃO

No final de 2019, o relato de uma doença viral até então desconhecida em Wuhan, China<sup>93</sup> impactou o mundo de maneira nunca antes vista. A busca por tratamentos farmacológicos antivirais têm sido objeto de interesse de milhares de pesquisadores de várias nacionalidades. Por hora, não existem medicamentos antivirais comprovadamente eficazes, apenas medidas de suporte e manejo das complicações clínicas características da patogenia da COVID-19, como a hipercoagulabilidade sanguínea e a resposta inflamatória exacerbada, com consequências, em especial, no tecido alveolar<sup>50</sup>.

Em virtude da falta de terapias farmacológicas com comprovação de eficácia e efetividade até o momento, a fotobiomodulação ou terapia a laser de baixa intensidade é cotada como uma das alternativas que busca a redução dos sintomas e complicações associadas à COVID-19. Quatro ensaios clínicos envolvendo as aplicações da fotobiomodulação em pacientes com COVID-19 estão cadastrados na plataforma ClinicalTrials.gov<sup>94-97</sup>. Apesar disso, o foco destes estudos é a observação da melhora nos quadros respiratórios e inflamatórios, na recuperação e na mortalidade. Em breve, os primeiros resultados devem ser publicados na plataforma, validando ou não a hipótese de eficácia da fotobiomodulação como terapêutica adjuvante na recuperação dos pacientes com COVID-19.

As manifestações neurológicas também são uma realidade na infecção por SARS-CoV-2 e envolvem sinais e sintomas que denunciam comprometimento de origem central e periférico do sistema nervoso. Entre estas manifestações clínicas, citam-se cefaleias, tonturas, crises convulsivas, hiposmia, hipogeusia, mialgia e outros<sup>60, 62, 66</sup>. Além disso, nos quadros mais graves algumas complicações também podem ocorrer concomitantemente ou não aos sintomas respiratórios agudos da COVID-19, como doenças cerebrovasculares, meningites/encefalites, encefalopatias e Síndrome de Guillain-Barré<sup>62</sup>. O quadro 1 resume as principais apresentações clínicas neurológicas descritas na literatura médica da COVID-19.



Quadro 1 – Principais manifestações/complicações neurológicas decorrentes da COVID-19

<ul style="list-style-type: none"><li>o Cefaleia</li><li>o Tontura</li><li>o Depressão do nível de consciência</li><li>o Confusão</li><li>o Hiposmia/Anosmia</li><li>o Hipogeusia</li><li>o Ataxia</li><li>o Convulsões</li><li>o Agitação</li><li>o Mialgia/Injúria muscular<ul style="list-style-type: none"><li>* COMPLICAÇÕES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL<ul style="list-style-type: none"><li>- Meningite/Encefalite</li><li>- Mielite aguda</li><li>- Distúrbios desmielinizantes</li><li>- Encefalopatia</li><li>- Doenças cerebrovasculares</li></ul></li><li>* COMPLICAÇÕES DO SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO<ul style="list-style-type: none"><li>- Síndrome de Guillain-Barré</li><li>- Síndrome de Miller Fischer</li></ul></li><li>* COMPLICAÇÕES ASSOCIADAS À LESÃO MUSCULAR<ul style="list-style-type: none"><li>- Aumento de creatinina sérica e disfunção múltipla de órgãos</li></ul></li></ul></li></ul>
--

Fonte: Quadro produzido pelos autores deste trabalho. Referências utilizadas: YACHOU et al, 2020<sup>60</sup>, AZIM et al., 2020<sup>62</sup>, DIVANI et al., 2020<sup>66</sup>

Os mecanismos da neuroinvasão e da neuropatologia do SARS-CoV-2 vêm sendo estudados e propostos por muitos autores. A expressão da enzima conversora de angiotensina II (ECA2) em células gliais, neurônios e células epiteliais ciliadas têm sido aventada para explicar como o coronavírus atinge o tecido cerebral através do epitélio cilíndrico ciliado nasal e do bulbo olfatório com disseminação axonal retrógrada<sup>51, 52</sup>. O SARS-CoV-2 também parece ser capaz de atingir o sistema nervoso central por invasão da barreira hematoencefálica. Seja como for, a presença do vírus no tecido nervoso pode induzir a morte neuronal através de mediadores inflamatórios, associando-se às injúrias causadas pela hiperprodução global de citocinas com dano endotelial e a hipercoagulabilidade com mecanismos pró-trombóticos induzidos pelo vírus. Em síntese, os danos ao tecido nervoso envolvem danos hipóxicos, imunomediados e cerebrovasculares<sup>62</sup>. Esses danos podem ser diretos ou indiretos, isto é, a partir de

agressão sistêmica ou local, e são responsáveis pelos sintomas e complicações neurológicas presentes na história natural da doença<sup>60, 62, 66</sup>.

Apesar de não existirem ensaios clínicos atuais com a fotobiomodulação que avaliem os desfechos neurológicos como foco primário de estudo na COVID-19, há de se supor que a comprovação da melhora do estado clínico global do paciente e, em especial, seus parâmetros respiratórios, inflamatórios e de coagulação, deve gerar, também, como resultado, a diminuição das complicações neurológicas.

Os achados da literatura médica que suportam a perspectiva do uso da fotobioestimulação na melhora da sintomatologia neurológica mostram que os efeitos poderiam ser de forma direta ou indireta sobre os danos ao tecido nervoso causados pelo SARS-CoV-2. Em primeira análise, a possibilidade do uso da luz no espectro azul com efeito de inativação viral e, principalmente, antibacteriano<sup>74, 98-100</sup>, deve ser pesquisado como adjuvante ao tratamento de suporte e avaliado se há redução do número de infecções oportunistas nos pacientes internados prolongadamente. Este efeito antimicrobiano deve estar relacionado com estimulação das células microbianas a produzir espécies reativas de oxigênio em alta quantidade, rompimento da estrutura celular, alteração das funções das organelas e do DNA e controle da expressão de genes específicos<sup>74</sup>.

Além disso, a luz no espectro vermelho e infravermelho próximo parece reduzir a inflamação e fibrose pulmonar<sup>74, 101</sup>, efeitos esses que teriam ampla validade no combate ao SARS-CoV-2 e, talvez, possam ter benefícios na redução dos componentes hipóxico e imunomediados da patogenia viral no cérebro.

Outra possível aplicação do laser de baixa potência pode ser inferida pela redução da nocicepção em alguns estudos. Este poderia ser explicado pela redução da Prostaglandina E2 (PGE2) sérica e outros mediadores inflamatórios conseguidos pela terapia<sup>71, 102</sup>. Este uso poderia se mostrar benéfico no cenário do comprometimento muscular, ilustrado como a mialgia na COVID-19.

Ademais, devem ser consideradas as evidências de uso da fotobiomodulação em contextos de processos neuropatológicos que possuem correlação com as complicações neurológicas da COVID-19. Os estudos sobre a ação da PBM na inflamação neurológica mostram efeitos importantes no controle inflamatório em trauma cerebral e outras patologias, o que pode sugerir a aplicação local da PBM em áreas cerebrais de pacientes COVID-19 com comprometimentos neurológicos pode ser uma alternativa de tratamento.

A busca nas bases de dados revelou a aplicação da fotobiomodulação em injúrias hipóxico-isquêmicas em doenças cerebrovasculares e até em distúrbios

neuropsicológicas. Estes estudos poderiam ser extrapolados também para observar como a fotobiomodulação responderia aos pilares da patogenia do SARS-CoV-2, tendo em vista, por exemplo, que poderia se mostrar benéfica contra sintomas e complicações neurológicas como os decorrentes de injúrias hipóxico-isquêmicas (ex: acidente vascular cerebral e a trombose venosa cerebral).

Os achados na literatura do uso da fotobiomodulação também permitem otimismo quanto aos ensaios clínicos futuros acerca da definição de mais benefícios neurológicos.

#### 4.1 LIMITAÇÕES DO TRABALHO E CONTRIBUIÇÕES

Os achados da literatura sobre as aplicações da terapia a laser de baixa intensidade são majoritariamente constituídos de pequenos estudos laboratoriais *in vitro* e *in vivo*, bem como revisões de literatura e hipóteses de mecanismos de ação no tecido nervoso. Assim, o presente trabalho não pretende ser uma revisão sistemática acerca de resultados de ensaios clínicos. Por outro lado, trata-se de uma breve revisão narrativa que aponta o potencial a ser estudado para terapêutica na recuperação de algumas das manifestações neurológicas decorrentes da COVID-19.

Ademais, não foi encontrado ensaio clínico atual cadastrado na plataforma ClinicalTrials.gov que estudasse os desfechos neurológicos da aplicação da fotobiomodulação na COVID-19. Por isso, este trabalho não possui nível de evidência confiável para recomendar o uso de protocolos de fotobiomodulação no tratamento ou como ferramenta adjuvante na terapia da COVID-19.

A partir do desenvolvimento de protocolos de uso *in vivo* da fotobiomodulação em pacientes com COVID-19, mensurando como desfechos as complicações e sintomas neurológicos, será possível realizar efetiva análise sistemática da viabilidade desta terapia. Em tempo, os resultados dos ensaios clínicos atualmente em andamento devem iniciar a mensurar, em breve, a eficácia desta técnica para melhora dos parâmetros respiratórios, inflamatórios, de coagulação e de morbimortalidade dos pacientes submetidos aos estudos.

A principal contribuição deste trabalho é apontar o potencial do uso da terapia a laser de baixa intensidade também para a resolução de sintomas e complicações neurológicas da COVID-19, dados os estudos que vêm sendo realizados com variadas patologias neurológicas nos últimos anos.

## 5 CONCLUSÃO

Apesar da contribuição de inúmeros estudos buscando delinear os benefícios e implicações do uso da luz através de lasers e diodos emissores de luz (LEDs, do inglês *light emitting diodes*), ainda não é possível afirmar quais serão as efetivas utilidades desta alternativa no contexto da pandemia de COVID-19. De qualquer forma, é importante pesquisar, à luz das evidências de outros estudos, quais serão os desfechos neurológicos após o uso da fotobiomodulação na COVID-19, haja vista que esta é uma possível alternativa de baixo custo e com baixo potencial de efeitos adversos.

**REFERÊNCIAS**

- [1] Lima CMAO. Informações sobre o novo coronavírus (COVID-19). *Radiol Bras* 2020 Mar/Abr; 53(2): V – VI. <http://dx.doi.org/10.1590/0100-3984.2020.53.2e1>.
- [2] Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382(8):727–33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>.
- [3] Green A, Li Wenliang. *Lancet Infect Dis.* 2020. doi:10.1016/S0140-6736(20)30382-2.
- [4] World Health Organization. Pneumonia of unknown cause – China. Disease outbreak news. 5 January 2020 Available at <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en/> (acessado em 22 de abril 2020).
- [5] WHO Director-General’s opening remarks at the media briefing on COVID-19 –11 March 2020. 11 March 2020. Available at <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19—11-march-2020> (acessado em 22 de abril de 2020).
- [6] BBC NEWS. 1 milhão de mortos por covid-19: gráficos mostram onde o coronavírus se espalha e mata mais. 29 Setembro 2020. Disponível em <https://www.bbc.com/portuguese/internacional-54339632> (acessado em 08 de janeiro de 2021).
- [7] Memon AR, Rathore FA. Publishing research during pandemics: are you vulnerable to the COVID-19 or predatory publishers?. *J Pak Med Assoc* 2020;70(S1). In press.
- [8] Di Gennaro F, Pizzol D, Marotta C, Antunes M, Racalbutto V, Veronese N, Smith L. Coronavirus diseases (COVID-19) current status and future perspectives: a narrative review. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(8). <https://doi.org/10.3390/ijerph17082690>. pii:E2690.
- [9] Tu H, Tu S, Gao S, Shao A, Sheng J. The epidemiological and clinical features of COVID-19 and lessons from this global infectious public health event. *J Infect* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.011>. pii: S0163-4453(20)30222-X.
- [10] Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal* 2020;10(2):102–8. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.001>.
- [11] Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>.
- [12] Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med* 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2008597>.

- [13] Ahmad I, Rathore FA. Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review. *J Clin Neurosci* 2020; 77:8-12. doi: 10.1016/j.jocn.2020.05.017. Epub 2020 May 6.
- [14] Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int. J. Infectious Dis* 2020;94:55–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.062>.
- [15] Filatov A, Sharma P, Hindi F, et al. Neurological complications of coronavirus disease (COVID-19): encephalopathy. *Cureus* 2020;12(3):e7352. <https://doi.org/10.7759/cureus.7352>.
- [16] Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020;368:m1091. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1091>. Erratum in: *BMJ*. 2020 Mar 31;368:m1295.
- [17] Sharifi-Razavi A, Karimi N, Rouhani N. COVID 19 and intra cerebral hemorrhage: causative or coincidental. *New Microbes New Infect* 2020; 35:100669. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100669>.
- [18] Zhao K, Huang J, Dai D, Feng Y, Liu L, Nie S. Acute myelitis after SARS-CoV-2 infection: a case report. *MedRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.16.20035105>. Preprint.
- [19] Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Boone CE, DeConde AS. Association of chemosensory dysfunction and Covid-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. *Int Forum Allergy Rhinol* 2020. <https://doi.org/10.1002/alr.22579>.
- [20] Bagheri SH, Asghari AM, Farhadi M, Shamshiri AR, Kabir A, Kamrava SK, et al. Coincidence of COVID-19 epidemic and olfactory dysfunction outbreak in Iran. *Med J Islam Repub Iran* 2020; 34: 62. <https://doi.org/10.34171/mjiri.34.62>.
- [21] Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence?. *Lancet Neurol* 2020;19(5):383–4. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30109-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30109-5).
- [22] Sedaghat Zahra, Karimi Narges. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: a case report. *J. Clin. Neurosci.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.04.062>.
- [23] Virani A, Rabold E, Hanson T, Haag A, Elrufay R, Cheema T, et al. Guillain-Barré Syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *IDCases.* 2020; 20: e00771. Published online 2020 Apr 18. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2020.e00771>.
- [24] Jamwal S, Gautam A, Elsworth J, Kumar M, Chawla R, Kumar P. An updated insight into the molecular pathogenesis, secondary complications and potential therapeutics of COVID-19 pandemic. *Life Sci* 2020;257:118105. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118105>.

- [25] Hudson DE, Hudson DO, Winger JM, Richardson BD. Penetration of laser light at 808 and 980 nm in bovine tissue samples. *Photomed Laser Surg* 2013; 31:163–168. <https://doi.org/10.1089/pho.2012.3284>.
- [26] Mester E, Korenyi-Both A, Spiry T, Scher A, Tisza S. Stimulation of wound healing by means of laser rays (clinical and electron microscopical study). *Acta Chir Acad Sci Hung* 1973;14(4): 347–56. PMID:4787498.
- [27] Anders JJ, Lanzafame RJ, Arany PR. Low-level light/laser therapy versus photobiomodulation therapy. *Photomed Laser Surg* 2015; 33(4):183–184. <https://doi.org/10.1089/pho.2015.9848>.
- [28] Freitas LF, Hamblin MR. Proposed mechanisms of photobiomodulation or low-level light therapy. *IEEE J Sel Top Quantum Electron* 2016;22(3):7000417. <https://doi.org/10.1109/JSTQE.2016.2561201>.
- [29] Zecha JA, Raber-Durlacher JE, Nair RG, Epstein JB, Sonis ST, Elad S, et al. Terapia a laser de baixo nível / fotobiomodulação no tratamento dos efeitos colaterais da quimiorradiação no câncer de cabeça e pescoço: parte 1: mecanismos de ação, dosimétricos e considerações de segurança. *Cuidados de suporte no câncer: jornal oficial da Associação Multinacional de Cuidados de Suporte no Câncer* 2016;24 (6), 2781–2792. <https://doi.org/10.1007/s00520-016-3152-z>.
- [30] MASCC. Multinational Association of Supportive Care in Cancer. MASCC/ISOO Clinical Practice Guidelines for the Management of Mucositis Secondary to Cancer Therapy. *Cancer* 2020. <https://doi.org/10.1002/cncr.33100>.
- [31] Luo L, Sun Z, Zhang L, Li X, Dong Y, Liu TC. Effects of low-level laser therapy on ROS homeostasis and expression of IGF-1 and TGF- $\beta$ 1 in skeletal muscle during the repair process. *Lasers Med Sci*. 2013; 28:725-34. <https://doi.org/10.1007/s10103-012-1133-0>.
- [32] Bjordal JM, Couppé C, Chow RT, Tunér J, Ljunggren EA. A systematic review of low level laser therapy with location-specific doses for pain from chronic joint disorders *Aust J Physiother* 2003; 49(2):107-16. [https://doi.org/10.1016/s0004-9514\(14\)60127-6](https://doi.org/10.1016/s0004-9514(14)60127-6).
- [33] Chow R, Armati P, Laakso EL, Bjordal JM, Baxter GD. Inhibitory effects of laser irradiation on peripheral mammalian nerves and relevance to analgesic effects: a systematic review. *Photomed Laser Surg* 2011; 29(6):365–81. <https://doi.org/10.1089/pho.2010.2928>.
- [34] Karu TI. Multiple roles of cytochrome c oxidase in mammalian cells under action of red and IR-A radiation. *IUBMB Life* 2010; 62(8):607-10. <https://doi.org/10.1002/iub.359>.
- [35] Khakh BS, Burnstock G. The double life of ATP. *Sci Am* 2009; 301(6):84-90. <https://doi.org/10.1038/scientificamerican1209-84>.

[36] Vladimirov YA, Osipov AN, Klebanov GI. Photobiological principles of therapeutic applications of laser radiation. *Biochemistry (Mosc)* 2004; 69(1):81-90. <https://doi.org/10.1023/b:biry.0000016356.93968.7e>.

[37] Vladimirov YA, Klebanov GI, Borisenko GG, Osipov AN. Molecular and cellular mechanisms of the low intensity laser radiation effect. *Biofizika* 2004; 49(2):339-50. PMID: 15129632.

[38] Borisenko GG, Osipov AN, Kazarinov KD, Vladimirov YA. Photochemical reactions of nitrosyl hemoglobin during exposure to low-power laser irradiation. *Biochemistry (Mosc)* 1997; 62(6):661-6. PMID: 9284548.

[39] Vladimirov YA, Gorbatenkova EA, Paramonov NV, Azizova OA. Photoreactivation of superoxide dismutase by intensive red (laser) light. *Free Radic Biol Med* 1988; 5(5-6):281-6. [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(88\)90098-6](https://doi.org/10.1016/0891-5849(88)90098-6).

[40] Shiva S, Gladwin MT. Shining a light on tissue NO stores: near infrared release of NO from nitrite and nitrosylated hemes. *J Mol Cell Cardiol.* 2009;46(1):1-3. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2008.10.005>.

[41] Rojas JC, Gonzalez-Lima F. Low-level light therapy of the eye and brain. *Eye Brain* 2011; 3:49-67. <https://doi.org/10.2147/EB.S21391>.

[42] Santos JGRP, Zaninotto ALC, Zângaro RA, Carneiro AMC, Neville IS, Andrade AF, et al. Effects of transcranial LED therapy on the cognitive rehabilitation for diffuse axonal injury due to severe acute traumatic brain injury: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2018;19(1):249. <https://doi.org/10.1186/s13063-018-2632-5>.

[43] Santos JGRP, Paiva WS, Teixeira MJ. Transcranial light-emitting diode therapy for neuropsychological improvement after traumatic brain injury: a new perspective for diffuse axonal lesion management. *Med Devices (Auckl)* 2018;11:139-146. <https://doi.org/10.2147/MDER.S155356>.

[44] Tian F, Hase SN, Gonzalez-Lima F, Liu H. Transcranial laser stimulation improves human cerebral oxygenation. *Lasers Surg Med* 2016; 48(4):343-9. <https://doi.org/10.1002/lsm.22471>.

[45] Xuan W, Huang L, Hamblin MR. Repeated transcranial low-level laser therapy for traumatic brain injury in mice: biphasic dose response and long-term treatment outcome. *J Biophotonics* 2016; 9(11-12):1263-1272. <https://doi.org/10.1002/jbio.201500336>.

[46] Vet HCW, Verhagen AP, Logghe I, Ostelo RWJG. Literature research: aims and design of systematic reviews. *Aust J Physiother.* 2005;51(2):125-8. [https://doi.org/10.1016/s0004-9514\(05\)70041-6](https://doi.org/10.1016/s0004-9514(05)70041-6). Erratum in: *Aust J Physiother.* 2005;51(3):187.

[47] Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, Bikdeli B, Ahluwalia N, Ausiello JC, Wan EY, Freedberg DE, Kirtane AJ, Parikh SA, Maurer MS, Nordvig AS, Accili D, Bathon JM, Mohan S, Bauer KA, Leon MB, Krumholz HM, Urieli N, Mehra MR, Elkind MSV, Stone GW, Schwartz A, Ho DD, Bilezikian JP, Landry DW.



Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020 Jul;26(7):1017-1032. doi: 10.1038/s41591-020-0968-3. Epub 2020 Jul 10. PMID: 32651579.

[48] Kempuraj D, Selvakumar GP, Ahmed ME, Raikwar SP, Thangavel R, Khan A, Zaheer SA, Iyer SS, Burton C, James D, Zaheer A. COVID-19, Mast Cells, Cytokine Storm, Psychological Stress, and Neuroinflammation. *Neuroscientist.* 2020 Oct-Dec;26(5-6):402-414. doi: 10.1177/1073858420941476. Epub 2020 Jul 18. PMID: 32684080.

[49] Criado PR, Pagliari C, Carneiro FRO, Quaresma JAS. Lessons from dermatology about inflammatory responses in Covid-19. *Rev Med Virol.* 2020 Sep;30(5):e2130. doi: 10.1002/rmv.2130. Epub 2020 Jul 12. PMID: 32656939; PMCID: PMC7404593.

[50] Jamwal S, Gautam A, Elsworth J, Kumar M, Chawla R, Kumar P. An updated insight into the molecular pathogenesis, secondary complications and potential therapeutics of COVID-19 pandemic. *Life Sci.* 2020 Sep 15;257:118105. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118105. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32687917; PMCID: PMC7366108.

[51] Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci.* 2020 Apr 1;11(7):995-998. doi: 10.1021/acchemneuro.0c00122. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32167747; PMCID: PMC7094171.

[52] Aghagoli G, Gallo Marin B, Katchur NJ, Chaves-Sell F, Asaad WF, Murphy SA. Neurological Involvement in COVID-19 and Potential Mechanisms: A Review. *Neurocrit Care.* 2020 Jul 13:1–10. doi: 10.1007/s12028-020-01049-4. Epub ahead of print. PMID: 32661794; PMCID: PMC7358290.

[53] Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, Liu C, Yang C. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun.* 2020 Jul;87:18-22. doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.031. Epub 2020 Mar 30. PMID: 32240762; PMCID: PMC7146689.

[54] Li Z, Liu T, Yang N, Han D, Mi X, Li Y, Liu K, Vuylsteke A, Xiang H, Guo X. Neurological manifestations of patients with COVID-19: potential routes of SARS-CoV-2 neuroinvasion from the periphery to the brain. *Front Med.* 2020 Oct;14(5):533-541. doi: 10.1007/s11684-020-0786-5. Epub 2020 May 4. PMID: 32367431; PMCID: PMC7197033.

[55] Nuzzo D, Picone P. Potential neurological effects of severe COVID-19 infection. *Neurosci Res.* 2020 Sep;158:1-5. doi: 10.1016/j.neures.2020.06.009. Epub 2020 Jul 3. PMID: 32628969; PMCID: PMC7333632.

[56] Orsucci D, Ienco EC, Nocita G, Napolitano A, Vista M. Neurological features of COVID-19 and their treatment: a review. *Drugs Context.* 2020 Jun 11;9:2020-5-1. doi: 10.7573/dic.2020-5-1. PMID: 32587625; PMCID: PMC7295105.

- [57] Cetinkaya EA. Coincidence of COVID-19 Infection and Smell-Taste Perception Disorders. *J Craniofac Surg.* 2020 Sep;31(6):e625-e626. doi: 10.1097/SCS.0000000000006601. PMID: 32398625; PMCID: PMC7282409.
- [58] Fiani B, Covarrubias C, Desai A, Sekhon M, Jarrah R. A Contemporary Review of Neurological Sequelae of COVID-19. *Front Neurol.* 2020 Jun 23;11:640. doi: 10.3389/fneur.2020.00640. PMID: 32655489; PMCID: PMC7324652.
- [59] Cataldi M, Pignataro G, Taglialatela M. Neurobiology of coronaviruses: Potential relevance for COVID-19. *Neurobiol Dis.* 2020 Sep;143:105007. doi: 10.1016/j.nbd.2020.105007. Epub 2020 Jul 2. PMID: 32622086; PMCID: PMC7329662.
- [60] Yachou Y, El Idrissi A, Belapasov V, Ait Benali S. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients. *Neurol Sci.* 2020 Oct;41(10):2657-2669. doi: 10.1007/s10072-020-04575-3. Epub 2020 Jul 28. PMID: 32725449; PMCID: PMC7385206.
- [61] Natoli S, Oliveira V, Calabresi P, Maia LF, Pisani A. Does SARS-Cov-2 invade the brain? Translational lessons from animal models. *Eur J Neurol.* 2020 Sep;27(9):1764-1773. doi: 10.1111/ene.14277. Epub 2020 May 22. PMID: 32333487; PMCID: PMC7267377.
- [62] Azim D, Nasim S, Kumar S, Hussain A, Patel S. Neurological Consequences of 2019-nCoV Infection: A Comprehensive Literature Review. *Cureus.* 2020 Jun 24;12(6):e8790. doi: 10.7759/cureus.8790. PMID: 32601577; PMCID: PMC7317136.
- [63] Fitsiori A, Pugin D, Thieffry C, Lalive P, Vargas MI. COVID-19 is Associated with an Unusual Pattern of Brain Microbleeds in Critically Ill Patients. *J Neuroimaging.* 2020 Sep;30(5):593-597. doi: 10.1111/jon.12755. Epub 2020 Jul 8. PMID: 32639679; PMCID: PMC7361874.
- [64] Iroegbu JD, Ifenatuoha CW, Ijomone OM. Potential neurological impact of coronaviruses: implications for the novel SARS-CoV-2. *Neurol Sci.* 2020 Jun;41(6):1329-1337. doi: 10.1007/s10072-020-04469-4. Epub 2020 May 18. PMID: 32424503; PMCID: PMC7232928.
- [65] Baig AM. Computing the Effects of SARS-CoV-2 on Respiration Regulatory Mechanisms in COVID-19. *ACS Chem Neurosci.* 2020 Aug 19;11(16):2416-2421. doi: 10.1021/acchemneuro.0c00349. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32600045; PMCID: PMC7422910.
- [66] Divani AA, Andalib S, Di Napoli M, Lattanzi S, Hussain MS, Biller J, McCullough LD, Azarpazhooh MR, Seletskaya A, Mayer SA, Torbey M. Coronavirus Disease 2019 and Stroke: Clinical Manifestations and Pathophysiological Insights. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020 Aug;29(8):104941. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104941. Epub 2020 May 12. PMID: 32689643; PMCID: PMC7214348.
- [67] Khan S, Gomes J. Neuropathogenesis of SARS-CoV-2 infection. *Elife.* 2020 Jul 30;9:e59136. doi: 10.7554/eLife.59136. PMID: 32729463; PMCID: PMC7392602.

[68] Gómez-Iglesias P, Porta-Etessam J, Montalvo T, Valls-Carbó A, Gajate V, Matías-Guiu JA, Parejo-Carbonell B, González-García N, Ezpeleta D, Láinez JM, Matías-Guiu J. An Online Observational Study of Patients With Olfactory and Gustatory Alterations Secondary to SARS-CoV-2 Infection. *Front Public Health*. 2020 May 29;8:243. doi: 10.3389/fpubh.2020.00243. PMID: 32574308; PMCID: PMC7273853.

[69] Silva, José Mário Nunes da, Carvalho, Janderson Pereira de, & Moura Júnior, Manoel de Jesus. (2011). Estudo morfométrico da terapia LED de baixa potência em tendinite de ratos. *Fisioterapia e Pesquisa*, 18(4), 365-370. <https://doi.org/10.1590/S1809-29502011000400012>

[70] Silva-Couto, Marcela A, Gigo-Benato, Davilene, Tim, Carla R., Parizotto, Nivaldo A., Salvini, Tania F., & Russo, Thiago L.. (2012). Effects of low-level laser therapy after nerve reconstruction in rat denervated soleus muscle adaptation. *Brazilian Journal of Physical Therapy*, 16(4), 320-327. Epub July 17, 2012. <https://doi.org/10.1590/S1413-35552012005000035>

[71] Bertolini, Gladson Ricardo Flor, Matos, Cecília Matilde Padilha, Artifon, Elisângela Lourdes, Ferrari, Deisi, & Vituri, Rogério Fonseca. (2011). Functional assessment of knee nociception of rats treated with low-level laser therapy and swimming. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, 17(1), 45-48. <https://doi.org/10.1590/S1517-86922011000100009>

[72] Faria KM, Gomes-Silva W, Kauark-Fontes E, Bonfim-Alves CG, Kowalski LP, Prado-Ribeiro AC, Vechiato-Filho AJ, Lopes MA, Marta GN, de Castro G Jr, Leme AFP, Migliorati CA, Santos-Silva AR, Brandão TB. Impact of pandemic COVID-19 outbreak on oral mucositis preventive and treatment protocols: new perspectives for extraoral photobiomodulation therapy. *Support Care Cancer*. 2020 Oct;28(10):4545-4548. doi: 10.1007/s00520-020-05636-1. Epub 2020 Jul 21. PMID: 32696245; PMCID: PMC7372978.

[73] Zecha JA, Raber-Durlacher JE, Nair RG, Epstein JB, Sonis ST, Elad S, Hamblin MR, Barasch A, Migliorati CA, Milstein DM, Genot MT, Lansaat L, van der Brink R, Arnabat-Dominguez J, van der Molen L, Jacobi I, van Diessen J, de Lange J, Smeele LE, Schubert MM, Bensadoun RJ. Low level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 1: mechanisms of action, dosimetric, and safety considerations. *Support Care Cancer*. 2016 Jun;24(6):2781-92. doi: 10.1007/s00520-016-3152-z. Epub 2016 Mar 16. PMID: 26984240; PMCID: PMC4846477.

[74] Enwemeka CS, Bumah VV, Masson-Meyers DS. Light as a potential treatment for pandemic coronavirus infections: A perspective. *J Photochem Photobiol B*. 2020 Jun;207:111891. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2020.111891. Epub 2020 May 1. PMID: 32388486; PMCID: PMC7194064.

[75] Wang R, Dong Y, Lu Y, Zhang W, Brann DW, Zhang Q. Photobiomodulation for Global Cerebral Ischemia: Targeting Mitochondrial Dynamics and Functions. *Mol Neurobiol*. 2019 Mar;56(3):1852-1869. doi: 10.1007/s12035-018-1191-9. Epub 2018 Jun 27. PMID: 29951942; PMCID: PMC6310117.

[76] Tucker LD, Lu Y, Dong Y, Yang L, Li Y, Zhao N, Zhang Q. Photobiomodulation Therapy Attenuates Hypoxic-Ischemic Injury in a Neonatal Rat Model. *J Mol Neurosci*. 2018 Aug;65(4):514-526. doi: 10.1007/s12031-018-1121-3. Epub 2018 Jul 22. PMID: 30032397; PMCID: PMC6109412.

[77] Liebert AD, Chow RT, Bicknell BT, Varigos E. Neuroprotective Effects Against POCD by Photobiomodulation: Evidence from Assembly/Disassembly of the Cytoskeleton. *J Exp Neurosci*. 2016 Feb 1;10:1-19. doi: 10.4137/JEN.S33444. PMID: 26848276; PMCID: PMC4737522.

[78] San Miguel M, Martin KL, Stone J, Johnstone DM. Photobiomodulation Mitigates Cerebrovascular Leakage Induced by the Parkinsonian Neurotoxin MPTP. *Biomolecules*. 2019 Oct 4;9(10):564. doi: 10.3390/biom9100564. PMID: 31590236; PMCID: PMC6843129.

[79] Rojas JC, Gonzalez-Lima F. Low-level light therapy of the eye and brain. *Eye Brain*. 2011 Oct 14;3:49-67. doi: 10.2147/EB.S21391. PMID: 28539775; PMCID: PMC5436183.

[80] Salehpour F, Mahmoudi J, Kamari F, Sadigh-Eteghad S, Rasta SH, Hamblin MR. Brain Photobiomodulation Therapy: a Narrative Review. *Mol Neurobiol*. 2018 Aug;55(8):6601-6636. doi: 10.1007/s12035-017-0852-4. Epub 2018 Jan 11. PMID: 29327206; PMCID: PMC6041198.

[81] Zinchenko E, Navolokin N, Shirokov A, Khlebtsov B, Dubrovsky A, Saranceva E, Abdurashitov A, Khorovodov A, Terskov A, Mamedova A, Klimova M, Agranovich I, Martinov D, Tuchin V, Semyachkina-Glushkovskaya O, Kurts J. Pilot study of transcranial photobiomodulation of lymphatic clearance of beta-amyloid from the mouse brain: breakthrough strategies for non-pharmacologic therapy of Alzheimer's disease. *Biomed Opt Express*. 2019 Jul 15;10(8):4003-4017. doi: 10.1364/BOE.10.004003. PMID: 31452991; PMCID: PMC6701516.

[82] Carneiro AMC, Poiani GC, Zaninotto AL, Lazo Osorio R, Oliveira ML, Paiva WS, Zângaro RA. Transcranial Photobiomodulation Therapy in the Cognitive Rehabilitation of Patients with Cranioencephalic Trauma. *Photobiomodul Photomed Laser Surg*. 2019 Oct;37(10):657-666. doi: 10.1089/photob.2019.4683. PMID: 31647777; PMCID: PMC6818475.

[83] Hamblin MR. Photobiomodulation for traumatic brain injury and stroke. *J Neurosci Res*. 2018 Apr;96(4):731-743. doi: 10.1002/jnr.24190. Epub 2017 Nov 13. Erratum in: *J Neurosci Res*. 2019 Mar;97(3):373. PMID: 29131369; PMCID: PMC5803455.

[84] Yang L, Tucker D, Dong Y, Wu C, Lu Y, Li Y, Zhang J, Liu TC, Zhang Q. Photobiomodulation therapy promotes neurogenesis by improving post-stroke local microenvironment and stimulating neuroprogenitor cells. *Exp Neurol*. 2018 Jan;299(Pt A):86-96. doi: 10.1016/j.expneurol.2017.10.013. Epub 2017 Oct 19. PMID: 29056360; PMCID: PMC5723531.

[85] Fekri A, Jahan A, Moghadam Salimi M, Oskouei AE. Short-term Effects of Transcranial Near-Infrared Photobiomodulation on Motor Performance in Healthy

Human Subjects: An Experimental SingleBlind Randomized Clinical Trial. *J Lasers Med Sci.* 2019 Fall;10(4):317-323. doi: 10.15171/jlms.2019.51. Epub 2019 Oct 1. PMID: 31875125; PMCID: PMC6885909.

[86] Bruno E, Canal S, Antonucci M, Bernardini M, Balducci F, Musella V, Mussoni M, Spinella G. Perilesional photobiomodulation therapy and physical rehabilitation in post-operative recovery of dogs surgically treated for thoracolumbar disk extrusion. *BMC Vet Res.* 2020 Apr 25;16(1):120. doi: 10.1186/s12917-020-02333-3. PMID: 32334585; PMCID: PMC7183721.

[87] Thunshelle C, Hamblin MR. Transcranial Low-Level Laser (Light) Therapy for Brain Injury. *Photomed Laser Surg.* 2016 Dec;34(12):587-598. doi: 10.1089/pho.2015.4051. PMID: 28001759; PMCID: PMC5180077.

[88] Santos JGRPD, Zaninotto ALC, Zângaro RA, Carneiro AMC, Neville IS, de Andrade AF, Teixeira MJ, Paiva WS. Effects of transcranial LED therapy on the cognitive rehabilitation for diffuse axonal injury due to severe acute traumatic brain injury: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2018 Apr 24;19(1):249. doi: 10.1186/s13063-018-2632-5. PMID: 29690927; PMCID: PMC5916588.

[89] Dos Santos JGRP, Paiva WS, Teixeira MJ. Transcranial light-emitting diode therapy for neuropsychological improvement after traumatic brain injury: a new perspective for diffuse axonal lesion management. *Med Devices (Auckl).* 2018 Apr 26;11:139-146. doi: 10.2147/MDER.S155356. PMID: 29731669; PMCID: PMC5927185.

[90] Tian F, Hase SN, Gonzalez-Lima F, Liu H. Transcranial laser stimulation improves human cerebral oxygenation. *Lasers Surg Med.* 2016 Apr;48(4):343-9. doi: 10.1002/lsm.22471. Epub 2016 Jan 12. PMID: 26817446; PMCID: PMC5066697.

[91] Xuan W, Huang L, Hamblin MR. Repeated transcranial low-level laser therapy for traumatic brain injury in mice: biphasic dose response and long-term treatment outcome. *J Biophotonics.* 2016 Dec;9(11-12):1263-1272. doi: 10.1002/jbio.201500336. Epub 2016 Mar 15. PMID: 26990361; PMCID: PMC5025344.

[92] Huang YY, Sharma SK, Carroll J, Hamblin MR. Biphasic dose response in low level light therapy - an update. *Dose Response.* 2011;9(4):602-18. doi: 10.2203/dose-response.11-009.Hamblin. Epub 2011 Sep 2. PMID: 22461763; PMCID: PMC3315174.

[93] Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W, China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. *N Engl J Med.* 2020 Feb 20; 382(8):727-733.

[94] ClinicalTrials.gov. Photodynamic Therapy for the Treatment of COVID-19. 2020. Disponível em: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04416113?term=Photobiomodulation&cond=Covid19&draw=2&rank=1>. Acesso em: 19 dez. 2020.

[95] ClinicalTrials.gov. Photobiomodulation Therapy Combined With Static Magnetic Field in Patients With COVID-19. Disponível em:

<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04386694?term=Photobiomodulation&cond=Covid19&draw=2&rank=2>. Acesso em: 19 dez. 2020.

[96] ClinicalTrials.gov. Photobiomodulation Laser Therapy for COVID-19 Positive Patients With Pulmonary Disease. Disponível em: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04391712?term=Photobiomodulation&cond=Covid19&draw=2&rank=3>. Acesso em: 19 dez. 2020.

[97] ClinicalTrials.gov. Vielight RX Plus for the Treatment of COVID-19 Respiratory Symptoms (COVIDLight). Disponível em: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04418505?term=Photobiomodulation&cond=Covid19&draw=2&rank=4>. Acesso em: 19 dez. 2020.

[98] Enwemeka C.S. Antimicrobial blue light: an emerging alternative to antibiotics. *Photomed. Laser Surg.* 2013;31:509–511.

[99] Enwemeka C.S., Williams D., Enwemeka S.K., Hollosi S., Yens D. 470 nm blue Light kills methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) *in vitro*. *Photomed. Laser Surg.* 2009;27:221–226.

[100] Enwemeka C.S., Williams D., Hollosi S., Yens D., Enwemeka S.K. Visible 405 nm SLD photo-destroys methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) *in vitro*. *Lasers Surg. Med.* 2008;40:734–737.

[101] Brochetti R.A., Leal M.P., Rodrigues R., da Palma P.K., de Oliveira L.V.F., Horliana A.C.R.T., Damazo A.S., de Oliveira A.P.L., Paula Vieira R., Lino-Dos-Santos-Franco A. Photobiomodulation therapy improves both inflammatory and fibrotic parameters in experimental model of lung fibrosis in mice. *Lasers Med. Sci.* 2017;32:1825–1834.

[102] Mizutani K, Musya Y, Wakae K, Kobayashi T, Tobe M, Taira K, Harada T. A clinical study on serum prostaglandin E2 with low-level laser therapy. *Photomed Laser Surg.* 2004 Dec;22(6):537-9. doi: 10.1089/pho.2004.22.537. PMID: 15684758.