

O Potencial terapêutico da fotobiomodulação no manejo do AVC: uma revisão sistemática

The therapeutic potential of photobiomodulation in the management of stroke: a systematic review

El potencial terapéutico de la fotobiomodulación en el manejo del ACV: una revisión sistemática

DOI:10.34119/bjhrv7n2-400

Originals received: 03/15/2024

Acceptance for publication: 04/08/2024

Henriky Santana Santos

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Tiradentes

Endereço: Aracaju, Sergipe, Brasil

E-mail: henriky.santana@gmail.com.br

Luana Godinho Maynard

Doutora em Ciências da Saúde

Instituição: Universidade Tiradentes

Endereço: Aracaju, Sergipe, Brasil

E-mail: lgmayfisio@gmail.com

Thassy Oliveira Sales

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Tiradentes

Endereço: Aracaju, Sergipe, Brasil

E-mail: thassyosales@gmail.com

Pablo da Cruz Barros

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Tiradentes

Endereço: Aracaju, Sergipe, Brasil

E-mail: pablo.barros@souunit.com.br

Marina Mendes Teixeira

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Tiradentes

Endereço: Aracaju, Sergipe, Brasil

E-mail: marina.mendes99@souunit.com.br

Filipe Matias Batista Mota

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Tiradentes

Endereço: Aracaju, Sergipe, Brasil

E-mail: filipe.matias@souunit.com.br

José Carlos da Silva Junior

Graduando em Medicina
Instituição: Universidade Tiradentes
Endereço: Aracaju, Sergipe, Brasil
E-mail: carlos.se.geru2@gmail.com

Áleff Edrei Gomes Santos

Graduando em Medicina
Instituição: Universidade Tiradentes
Endereço: Aracaju, Sergipe, Brasil
E-mail: aleffedreisantos@gmail.com

RESUMO

A definição do Acidente Vascular Cerebral (AVC) pela OMS destaca sua natureza súbita e focal, impactando significativamente a saúde global. Com 12,2 milhões de casos incidentes em 2019, o AVC representa uma carga considerável, especialmente em países de baixa renda. No Brasil, o custo do tratamento para pacientes com AVC é substancial. A disfunção mitocondrial nos neurônios é uma característica bioquímica do AVC, levando à redução de ATP. A Fotobiomodulação (FBM) emerge como uma terapia promissora, com potencial para reverter a disfunção mitocondrial e oferecer efeitos neuroprotetores. A diversidade de protocolos de FBM destaca a necessidade de uma investigação mais aprofundada sobre sua eficácia no AVC. Analisar o potencial terapêutico da fotobiomodulação no tratamento do AVC. Este estudo foi fundamentado em pesquisas encontradas no MEDLINE, PUBMED, SciELO e LILACS, realizado sob o protocolo PRISMA, visando investigar o potencial terapêutico da fotobiomodulação no tratamento do AVC. Foram analisados 31 artigos em quatro bases de dados, resultando em 10 selecionados e 5 anexados por preencherem os critérios de inclusão. A extração dos dados foi realizada de forma crítica e qualitativa. Os estudos sobre fotobiomodulação no tratamento pós-AVC apresentam resultados conflitantes. Embora algumas pesquisas mostrem bons resultados, seja na reabilitação motora-espástica, seja na fase aguda do AVC, a literatura encontrada teve várias limitações. Novas pesquisas são necessárias para avaliar a eficácia a longo prazo. A fotobiomodulação mostra-se promissora no AVC, mas mais pesquisas são necessárias para confirmar sua eficácia.

Palavras-chave: fotobiomodulação, manejo, AVC.

ABSTRACT

The WHO's definition of Stroke highlights its sudden and focal nature, significantly impacting global health. With 12.2 million incident cases in 2019, Stroke represents a considerable burden, especially in low-income countries. In Brazil, the cost of treating Stroke patients is substantial. Mitochondrial dysfunction in neurons is a biochemical characteristic of Stroke, leading to ATP reduction. Photobiomodulation (PBM) emerges as a promising therapy, with the potential to reverse mitochondrial dysfunction and offer neuroprotective effects. The diversity of PBM protocols underscores the need for further investigation into its efficacy in Stroke. To analyze the therapeutic potential of photobiomodulation in Stroke treatment. This study was based on research found in MEDLINE, PUBMED, SciELO, and LILACS, conducted under the PRISMA protocol, aiming to investigate the therapeutic potential of photobiomodulation in Stroke treatment. Thirty-one articles were analyzed across four databases, resulting in 10 selected and 5 attached for meeting inclusion criteria. Data extraction was done critically and qualitatively. Studies on post-Stroke photobiomodulation treatment present conflicting results. Although some research shows promising outcomes, whether in

motor-spastic rehabilitation or in the acute phase of Stroke, the literature found had several limitations. Further research is needed to evaluate long-term efficacy. Photobiomodulation shows promise in Stroke treatment, but further research is needed to confirm its efficacy.

Keywords: photobiomodulation, management, stroke.

RESUMEN

La definición del Accidente Cerebrovascular (ACV) por parte de la OMS destaca su naturaleza súbita y focal, impactando significativamente en la salud global. Con 12,2 millones de casos incidentes en 2019, el ACV representa una carga considerable, especialmente en países de bajos recursos. En Brasil, el costo del tratamiento para pacientes con ACV es sustancial. La disfunción mitocondrial en los neuronios es una característica bioquímica del ACV, que lleva a la reducción de ATP. La Fotobiomodulación (FBM) emerge como una terapia prometedora, con potencial para revertir la disfunción mitocondrial y ofrecer efectos neuroprotectores. La diversidad de protocolos de FBM destaca la necesidad de una investigación más profunda sobre su eficacia en el ACV. Analizar el potencial terapéutico de la fotobiomodulación en el tratamiento del ACV. Este estudio se fundamentó en investigaciones encontradas en MEDLINE, PUBMED, SciELO y LILACS, realizado bajo el protocolo PRISMA, con el objetivo de investigar el potencial terapéutico de la fotobiomodulación en el tratamiento del ACV. Se analizaron 31 artículos en cuatro bases de datos, resultando en 10 seleccionados y 5 anexados por cumplir con los criterios de inclusión. La extracción de datos se realizó de manera crítica y cualitativa. Los estudios sobre fotobiomodulación en el tratamiento post-ACV presentan resultados conflictivos. Aunque algunas investigaciones muestran buenos resultados, ya sea en la rehabilitación motora-espástica o en la fase aguda del ACV, la literatura encontrada tuvo varias limitaciones. Se necesitan nuevas investigaciones para evaluar la eficacia a largo plazo. La fotobiomodulación se muestra prometedora en el ACV, pero se necesitan más investigaciones para confirmar su eficacia.

Palabras clave: fotobiomodulación, manejo, ACV.

1 INTRODUÇÃO

Os parâmetros clínicos delineados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) conceituam o Acidente Vascular Cerebral (AVC) como uma perturbação abrupta da função cerebral, comumente focal, que perdura por um período superior a 24 horas ou culmina em fatalidade⁴. O manejo dessa doença é extremamente diverso e importante para o tratamento do paciente, apresentando diversos métodos clínicos, farmacológicos, cirúrgicos e de reabilitação, seja do AVC agudo, seja do AVC crônico.

Em 2019, houve 12,2 milhões de AVCs incidentes, somando-se a uma prevalência de 101 milhões de derrames, que corroboram para 6,55 milhões de mortes. Além disso, o Global Burden of Diseases lança uma projeção futura de que o mundo permanecerá com uma alta carga de AVC⁴. Nesse espectro, há uma tendência divergente entre os países de alta renda e baixa

renda - diminuição singela de AVC no primeiro e grandes aumentos no segundo. O Brasil, segundo o DATASUS, apresentou 99.010 mortes por AVC em 2020⁷, um grande impacto na saúde brasileira.

Não só os danos cognitivos¹¹ e neuropsiquiátricos a esses pacientes se tornarão cada vez mais relevantes, mas também os sociais, segundo Safanelli et.al, num estudo feito no Hospital Municipal São José entre os anos de 2016 e 2017, o tratamento de 274 pacientes correspondeu a um custo de US\$ 1,3 milhão⁹.

Como o AVC é uma doença neurodegenerativa, bioquimicamente ocorre disfunções mitocondriais nos neurônios, levando à perda de potencial de membrana e à diminuição de ATP. A Fotobiomodulação (FBM), também chamada de laserterapia de baixa intensidade, utiliza luz nos comprimentos de onda vermelho e infravermelho para fins terapêuticos. Este processo depende de mecanismos fotoquímicos, especialmente no citocromo c oxidase (CCO), um complexo mitocondrial crucial no transporte de elétrons. Nesse ponto, a FBM reduz o estresse oxidativo ao dissociar o óxido nítrico inibitório do CCO, revertendo a disfunção mitocondrial e estimulando a produção de ATP. Além disso, estudos indicam efeitos neuroprotetores sobre a micróglia, reduzindo efeitos apoptóticos, aumentando o fluxo sanguíneo cerebral, melhoria nas defesas antioxidantes, promoção de efeitos anti-inflamatórios e neurotróficos no SNC^{10,13}.

As técnicas que empregam a FBM são muito vastas e dependem de inúmeros fatores, com o avanço das pesquisas nessa área, os estudos apresentaram uma vasta heterogeneidade nos protocolos empregados para o identificar o efeito dessa intervenção. Os parâmetros dessa terapia variam quanto ao comprimento de onda, densidade de potência, fluência, local de aplicação, densidade de potência, modo de fornecimento de luz (contínua ou pulsada) e, entre outros¹³.

Em virtude da análise dos progressos da Fotobiomodulação, a presente pesquisa teve como objetivo avaliar as vantagens advindas de sua utilização no tratamento AVC.

2 METODOLOGIA

Este trabalho foi fundamentado nas orientações do protocolo PRISMA, para condução e desenvolvimento desta revisão sistemática numa literatura nacional e internacional, cujo foco de análise é identificar o potencial terapêutico da fotobiomodulação para tratar o AVC. O protocolo inclui uma lista de verificação de 27 itens e um diagrama de fluxo de quatro fases, pautados na identificação, análise, elegibilidade e incluídos Além disso, o estudo foi montado

de acordo com a estratégia PICO: P - patient (indivíduos com AVC agudo ou crônico), I - intervention (fotobiomodulação), C - comparison (grupos placebo/controle), O - outcome (capacidade cognitiva, força muscular, qualidade de vida). Conforme indicado no fluxograma 1.

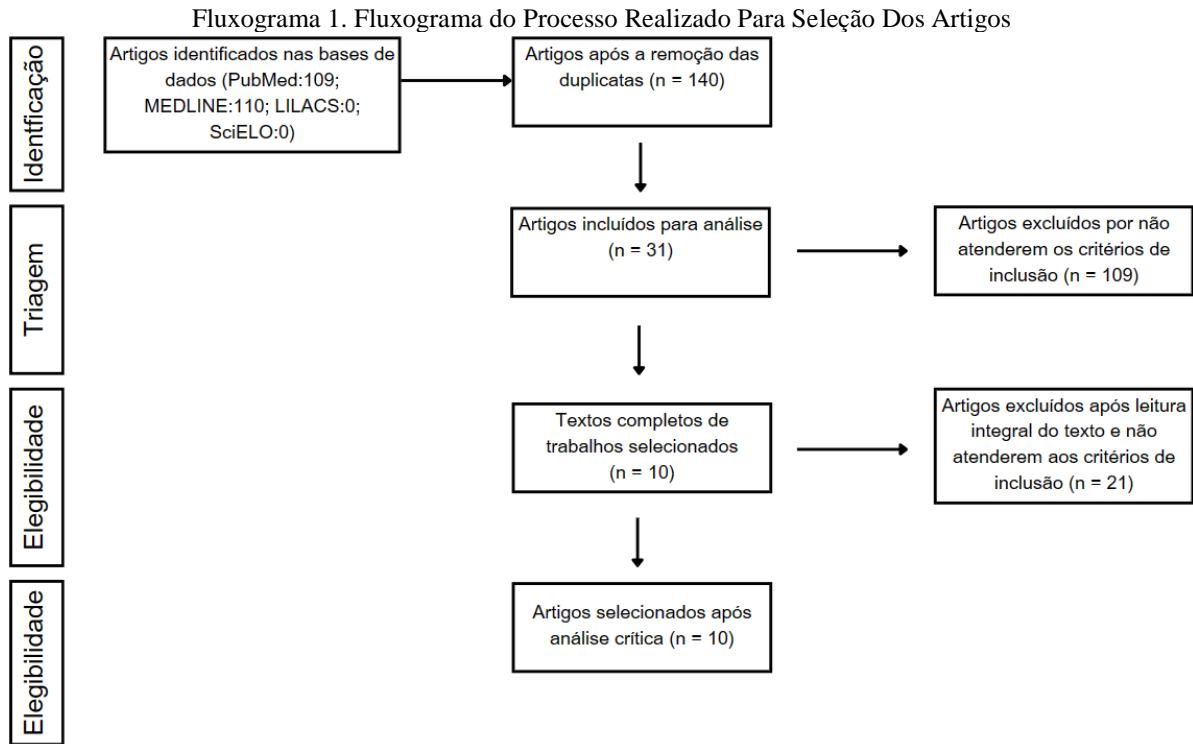
A estratégia para buscar e obter dados sobre os estudos relacionados às informações sobre os recursos da fotobiomodulação no tratamento do AVC envolveu identificar os descritores do DECS/MESH. Posteriormente, esses descritores foram aplicados em quatro bases de dados. Nesse contexto, foram incluídos descritores do referido portal nas línguas inglesa, espanhola, portuguesa e francesa, abrangendo termos como "low-level light therapy", "treatment", "stroke", "terapia por luz de baja intensidad", "tratamiento", "accidente cerebrovascular", "terapia com luz de baixa intensidade", "tratamento", "accidente vascular cerebral", "phototherápie de faible intensité", "traitement", "accident vasculaire cérébral thrombotique".

O estudo foi realizado pelos pesquisadores de forma independente, em 4 bases de dados, incluindo o MEDLINE (110), PUBMED (109), SciELO (0) e LILACS (0). Para a eliminação das duplicatas (79), empregou-se o aplicativo Mendeley, resultando num total de 140 artigos.

Neste espaço amostral, foram selecionados apenas os artigos indexados como meta-análise, ensaio clínico randomizado e controlado e revisão sistemática, porém sem filtro temporal de publicação, sendo encontrado um total de 31 trabalhos com essas correspondências.

A inclusão dos trabalhos para serem lidos na íntegra foi pautado numa análise de títulos e resumos que enfatizassem a fotobiomodulação como único método no manejo do AVC (independente do tipo), ou sendo a única terapêutica alternativa/paralela ao tratamento convencional/padrão-ouro dessa patologia. Dos artigos selecionados (10), 5 foram eleitos para serem anexados no trabalho, já que dois estudos não apresentavam DOI e não tinha a opção para leitura do texto completo, dois utilizaram outras medidas terapêuticas alternativas para o manejo do AVC e um não utilizou nenhum grupo controle com histórico dessa doença.

A extração dos dados foi realizada de forma qualitativa e crítica da seguinte forma: 1) critérios de seleção dos grupos controle e que receberam a terapia do laser de baixa potência (comorbidades associadas, idade, sexo); 2) ictus da doença até o início da intervenção; 3) grau de benefícios e de evidências da terapia.



Fonte: elaboração pelos autores

3 RESULTADOS

Após verificação independente pelos pesquisadores, alcançou-se concordância sobre os artigos selecionados para a pesquisa. De modo geral, todos os estudos que abordaram a terapia com luz de baixa potência para tratar o AVC apresentaram resultados positivos. Os cinco trabalhos selecionados foram detalhados na Tabela 1, considerando características como título, ano de publicação, tipo de levantamento, tamanho da amostra, objetivos, efeitos adversos e desfechos.

Assim como a meta-análise de Montazeri e colaboradores destacou a falta de dados da literatura em seus resultados para a intervenção da FBM no tratamento do AVC, o atual levantamento obteve resultados similares com a pesquisa realizada. Dos 4 ensaios clínicos randomizados selecionados, os de dos Reis M. et. al e das Neves M. et al, obtiveram resultados totalmente positivos, porém com amostras limitadas de 15 e 27 participantes, respectivamente. Essa limitação torna a FBM um método intervencionista ainda sem segurança comprovada para a saúde humana. Em contraste, em levantamentos com amostras maiores, como o de Lampl Y et.al (122 participantes) e Zivin J et.al (660 participantes), os resultados foram mais controversos. Apesar dos desfechos positivos, observou-se uma relevância discreta em seus resultados ao analisar o grupo que recebeu a FBM e o placebo.

Tabela 1. Resumo dos Estudos

Título	Ano	Autores	Tipo de estudo	Tamanho da Amostra	Objetivos	Efeitos Adversos	Desfechos
Transcranial photobiomodulation in the management of brain disorders	2021	Montazeri K et.al	Meta-análise	-	Determinar as evidências existentes sobre a eficácia, os parâmetros úteis e a segurança da FBM no tratamento de lesão cerebral traumática, acidente vascular cerebral, doença de Parkinson e doença de Alzheimer como distúrbios cerebrais comuns	Sem diferenças em relação ao grupo placebo dos estudos analisados	Sem evidência suficiente para
Infrared laser therapy for ischemic stroke: a new treatment strategy: results of the NeuroThera Effectiveness and Safety Trial-1 (NEST-1)	2007	Lampl Y et.al	Ensaio Clínico Randomizado	122	Avaliar a segurança e a eficácia preliminar do Sistema NeuroThera Laser no tratamento do AVC	Sem diferenças em relação ao grupo placebo dos estudos analisados	Obteve resultados positivos
Effectiveness and Safety of Transcranial Laser Therapy for: Acute Ischemic Stroke	2009	Zivin J et.al	Ensaio Clínico Randomizado	660	Avaliar o uso da TLT para o tratamento do AVC	Sem diferenças em relação ao grupo placebo dos estudos analisados	Desfecho negativo *
Immediate effects of low-intensity laser (808 nm) on fatigue and strength of spastic muscle	2015	dos Reis M et.al	Ensaio Clínico	15	Analisar o respostas do músculo quadríceps femoral de pacientes hemiparéticos espásticos após a aplicação da Laserterapia de baixa intensidade	Não há relatos no estudo sobre efeitos adversos	Desfechos positivos
Long-term analyses of spastic muscle behavior in chronic poststroke patients after near-infrared low-level laser therapy (808 nm): a double-blinded placebo-controlled clinical trial	2020	das Neves M et.al	Ensaio Clínico Controlado	27	Analisar as respostas longitudinais e adaptações dos músculos bíceps braquiais de hemiparéticos crônicos por AVC após a irradiação a laser	Não há relatos no estudo sobre efeitos adversos	Desfechos positivos

Fonte: elaboração pelos autores

4 DISCUSSÃO

A literatura apresentou resultados controversos quanto ao uso da fotobiomodulação na reabilitação pós-AVC^{2,3,6,8,12}. Os estudos analisados nesta revisão investigaram pacientes durante as fases aguda^{6,12} e crônica^{2,3} após um AVC e, apesar de demonstrarem resultados similares em relação à eficácia dessa terapia na reabilitação da função motora, obteve-se resultados díspares com o seu uso na fase aguda^{6,12}.

Pessoas que sobreviveram após um AVC frequentemente manifestam a síndrome do neurônio motor superior devido a lesões no sistema nervoso central (SNC). Os sintomas associados a essa condição geralmente incluem espasticidade muscular, redução da força muscular e outros desafios no controle motor⁸.

Um dos estudos encontrados², concentrou sua pesquisa na terapia a laser para tratar essa disfunção, conduzindo um ensaio transversal duplo-cego com participantes que apresentavam sequelas de hemiplegia espástica nos membros inferiores, todos diagnosticados com AVC. Nesse contexto, a aplicação da laserterapia foi realizada diretamente na pele, visando os músculos reto femoral e vasto, com duração de 30 segundos. Após as sessões de tratamento, durante a fase em que os participantes foram expostos exclusivamente à fotobiomodulação, foram avaliados torque e níveis de lactato imediatamente. Selecionados como indicadores do grau de fadiga muscular e espasticidade, respectivamente. Embora os resultados tenham revelado impactos positivos e estatisticamente significativos em ambas as categorias avaliadas, algumas limitações importantes merecem atenção crítica. A amostra do estudo foi pequena, com apenas 15 participantes, e houve uma seleção restrita, apenas pacientes com espasticidade grau 0 a 2, o que limita a generalização dos resultados. Além disso, a falta de acompanhamento a longo prazo dificulta a avaliação do verdadeiro potencial e dos efeitos duradouros dessa intervenção.

Partindo da mesma perspectiva, resultados agudos da fotobiomodulação em sequelas espásticas. Um ensaio clínico duplo-cego controlado, de caráter analítico transversal³ selecionou 12 voluntários saudáveis e 15 indivíduos com um histórico de Acidente Vascular Cerebral ocorrido entre 11 e 48 meses, diagnosticados com hemiparesia espástica nos membros superiores. Neste contexto, para além da mensuração de torque, foram incorporadas a eletroneuromiografia e a análise da amplitude cinemática do movimento do cotovelo, esta última realizada por meio do software Origin 8.0. Durante a fase de teste, na qual apenas a fotobiomodulação foi aplicada sobre o bíceps braquial, observou-se uma média de melhoria na amplitude do movimento de aproximadamente 30°, contrastando com uma melhoria pouco

expressiva nos resultados da eletroneuromiografia, de apenas 3,9%. Conjeturando que, embora tenha sido observada uma resposta muscular positiva e significativa após a terapia de baixa intensidade com laser, a resposta neuroplástica foi insignificante. Em consonância, os levantamentos de ambos os estudos obtiveram resultados e limitações muito semelhantes^{2,3}.

Sob uma óptica aguda do AVC, o levantamento da literatura realizado obteve uma discrepância estatisticamente significativa^{6,12}. Ambos estudos utilizaram o dispositivo NeuroThera Laser System (NTS) da empresa PhotoThera para analisar a segurança e eficácia preliminar da terapia a laser no tratamento do AVC agudo. Um deles, foi classificado como um ensaio internacional duplo-cego randomizado, realizado em 6 centros médicos em 3 países (Israel, Peru e Suécia)⁶. Os pacientes deveriam apresentar um diagnóstico clínico de AVC com um ictus de até 24 horas, para que pudesse iniciar o tratamento nessa janela, e um déficit neurológico mensurável, pelo National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) entre 7 e 22 na admissão do centro médico, sendo que, quanto maior o valor, pior o prognóstico. Apesar de terem utilizados alguns métodos de desfecho para a avaliação, o que mais se destacou nos resultados da pesquisa foi bNIH, sendo eleita como desfecho primário (a pontuação utilizava a escala NIHSS de duas formas, considerado um resultado positivo quando, ao final de 90 dias, a pontuação chegava a 0 ou 1, ou um decréscimo ≥ 9 pontos). A proporção de pacientes que receberam tratamento ativo e tiveram resultado positivo para bNIH foi de 70%. Entre os 79 pacientes tratados, 38% alcançaram uma pontuação NIHSS final de 0 a 1 e melhorou 9 pontos, 20% tiveram apenas 9 pontos de melhoria, 11% obtiveram nota final de 0 a 1 e sem melhora dos 9 pontos e 30% não alcançaram nenhum ponto final. Entre os 41 pacientes controle, as proporções correspondentes foram 29%, 7%, 15% e 49%. Apresentando resultados significativamente positivos sobre a fotobiomodulação⁶

Os resultados positivos deste estudo são significativos, fornecendo não apenas sinais de interesse científico sobre a eficácia da terapia a laser no AVC agudo, mas também uma demonstração do potencial dessa abordagem para melhorar os desfechos clínicos e a qualidade de vida dos pacientes.

Por outro lado, apesar de adotar o mesmo dispositivo e métodos delineados pelo estudo anterior, um ensaio mais recente não obteve um desfecho similar. Construído como um ensaio clínico duplo-cego, controlado por placebo, envolvendo um contingente total de 660 pacientes provenientes de quatro distintos países¹². O desfecho primário da análise desse estudo foi pautado no Escore Modificado de Rankin (mRS), considerando, ao término dos 90 dias de tratamento, uma classificação dicotômica de sucesso (mRS 0 a 2) e falha (mRS 3 a 6). Apesar de os grupos placebo e de tratamento ativo apresentarem tempos médios de ictus e escores

médios do NIHSS semelhantes, a discrepância na melhoria dos pacientes submetidos à laserterapia, em comparação ao grupo sham, revelou-se modesta, de apenas 5,9%. Paralelamente, as taxas de mortalidade, eventos adversos e eventos adversos graves demonstraram-se praticamente equiparáveis entre ambos os grupos. Em síntese, apesar da segurança atestada nos testes com a FBM, os patamares de eficácia ainda não alcançaram uma magnitude que justifique a implementação dessa terapia como medida padrão para a intervenção imediata no AVC.

Essa disparidade nos resultados^{6,12} pode ser atribuída, em parte, às limitações metodológicas e possíveis vieses. Inicialmente, os estudos^{6,12} desconsideraram os desfechos relacionados às comorbidades, consideradas pela literatura de suma importância e o tempo de exposição a elas, como o tabagismo, sedentarismo, alto índice de massa corporal e hipertrigliceridemia⁴. Além disso, a terapia a laser abrange uma variedade de parâmetros de intervenção, incluindo comprimento de onda, irradiação, tempo de exposição e local de aplicação¹³. No entanto, ambos os estudos^{6,12} patrocinados pela mesma empresa utilizaram o mesmo dispositivo e protocolo, o que pode ter influenciado nos resultados. Essas considerações metodológicas ressaltam a necessidade de estudos futuros abordarem de forma mais abrangente esses aspectos e considerarem diferentes protocolos de terapia a laser para obter resultados mais conclusivos e confiáveis.

No levantamento de dados realizado, encontramos uma meta-análise que visou identificar 3 pontos, assim sendo: 1) quais os parâmetros úteis da FBM; 2) se há na FBM um elevado nível de evidência para o tratamento do AVC; 3) se a FBM é uma intervenção segura⁸. Na pesquisa, selecionaram 12 ensaios controlados em animais e todos relataram uma melhoria no desempenho comportamental, função neurológica, aumento do nível de ATP, redução da resposta inflamatória, promoção da neurogênese, redução do volume de infarto e das descargas epileptiformes induzidos pelo AVC, promovendo até mesmo a neurogênese. Porém, dos 5 ECR em humanos, apenas um demonstrou a FBM isoladamente eficiente para o tratamento do infarto cerebral⁸. Fato que ainda deixou lacunas quanto aos objetivos que o estudo propôs, sugerindo a necessidade de uma investigação ainda maior

5 CONCLUSÃO

Com base na presente pesquisa, observa-se que a terapia com fotobiomodulação oferece benefícios claros e demonstra ser segura no tratamento de pacientes com AVC. No entanto, apesar dos estudos fornecerem insights valiosos, as limitações metodológicas, a diversidade de

técnicas associadas a essa abordagem e a disparidade nos resultados indicam que os dados ainda não sustentam sua adoção como intervenção padrão. Destaca-se, portanto, a necessidade de pesquisas futuras com amostras mais amplas e diversificadas, além de investigações que abordem o acompanhamento a longo prazo dos pacientes submetidos a essa terapia.

REFERÊNCIAS

1. BATHINI, Mayukha; RAGHUSHAKER, Chandavalli Ramappa; MAHATO, Krishna Kishore. The molecular mechanisms of action of photobiomodulation against neurodegenerative diseases: a systematic review. *Cellular and Molecular Neurobiology*, v. 42, n. 4, p. 955-971, 2022.
2. DOS REIS, Mariana César Ribeiro et al. Immediate effects of low-intensity laser (808 nm) on fatigue and strength of spastic muscle. *Lasers in Medical Science*, v. 30, p. 1089-1096, 2015.
3. DAS NEVES, Marcele Florêncio et al. Long-term analyses of spastic muscle behavior in chronic poststroke patients after near-infrared low-level laser therapy (808 nm): a double-blinded placebo-controlled clinical trial. *Lasers in Medical Science*, v. 35, p. 1459-1467, 2020.
4. FEIGIN, Valery L. et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Neurology*, v. 20, n. 10, p. 795-820, 2021.
5. KARU, Tuna. Primary and secondary mechanisms of action of visible to near-IR radiation on cells. *Journal of Photochemistry and photobiology B: Biology*, v. 49, n. 1, p. 1-17, 1999.
6. LAMPL, Yair et al. Infrared laser therapy for ischemic stroke: a new treatment strategy: results of the NeuroThera Effectiveness and Safety Trial-1 (NEST-1). *Stroke*, v. 38, n. 6, p. 1843-1849, 2007.
7. MIRANDA, M. et al. Números do AVC no Brasil e no Mundo. Disponível em: <https://avc.org.br/sobre-a-sbavc/numeros-do-avc-no-brasil-e-no-mundo/>. Acesso em: 18 fev. 2024.
8. MONTAZERI, Katayoon et al. Transcranial photobiomodulation in the management of brain disorders. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, v. 221, p. 112207, 2021.
9. SAFANELLI, Juliana et al. The cost of stroke in a public hospital in Brazil: a one-year prospective study. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, v. 77, p. 404-411, 2019.
10. SALEHPOUR, Farzad et al. Brain photobiomodulation therapy: a narrative review. *Molecular neurobiology*, v. 55, p. 6601-6636, 2018.
11. TSE, Tamara et al. O aumento do trabalho e do engajamento social está associado ao aumento da qualidade de vida específica do AVC em sobreviventes de AVC aos 3 meses e 12 meses após o AVC: um estudo longitudinal de uma coorte australiana de AVC. *Tópicos em Reabilitação do AVC*, v. 24, n. 6, p. 405-414, 2017.
12. ZIVIN, Justin A. et al. Effectiveness and safety of transcranial laser therapy for acute ischemic stroke. *Stroke*, v. 40, n. 4, p. 1359-1364, 2009.

13. ZOROWITZ, Richard D.; GILLARD, Patrick J.; BRAININ, Michael. Poststroke spasticity: sequelae and burden on stroke survivors and caregivers. *Neurology*, v. 80, n. 3 Supplement 2, p. S45-S52, 2013.