

**UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO**

**FOTOBIMODULAÇÃO PARA TRATAMENTO DE CEFALEIA PRIMÁRIA:
REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS**

ANDRÉA OLIVER GOMES

**FOTOBIMODULAÇÃO PARA TRATAMENTO DE CEFALEIA PRIMÁRIA:
REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS**

São Paulo, SP

2021

ANDRÉA OLIVER GOMES

**FOTOBIMODULAÇÃO PARA TRATAMENTO DE CEFALEIA PRIMÁRIA:
REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS**

Tese apresentada a
Universidade Nove de Julho para
obtenção do título de Doutora em
Ciências da Reabilitação.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Sandra Kalil Bussadori

São Paulo, SP

Gomes Andréa Oliver.

Fotobiomodulação para tratamento de cefaleia primária: revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados. / Andréa Oliver Gomes. 2021.

39 f.

Tese (Doutorado) – Universidade Nove de Julho - UNINOVE, São Paulo, 2021.

Orientador (a): Profª. Drª. Sandra Kalil Bussadori.

1. Dor. 2. Cefaleia primária. 3. Fotobiomodulação. 4. Laser de Baixa Intensidade

I. Bussadori, Sandra Kalil. II. Título.

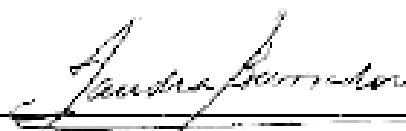
CDU 615.8

TERMO DE APROVAÇÃO

Aluno(a): ANDRÉA OLIVER GOMES

Título da Tese: "Fotobiomodulação para Tratamento de Cefaleia Primária: Revisão Sistemática de Ensaio Clínico Randomizado"

Presidente: PROFA. DRA. SANDRA KALIL BUSSADORI



Membro: PROFA. DRA. ANNA CAROLINA RATTO TEMPESTINI HORLIANA



Membro: PROFA. DRA. ELAINE MARCÍLIO SANTOS



DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais
por todo apoio e encorajamento,
Ao meu irmão pelo contínuo incentivo e
Aos meus amigos que sempre
torceram por mim.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pela vida, pela fé e por guiar meus passos a realizar infinitamente mais do imaginei...

Agradeço aos meus pais, pelo apoio, investimento e incentivo de toda a minha vida.

Agradeço à minha querida orientadora, Prof^a. Dr^a Sandra Kalil Bussadori, por me orientar, por toda paciência, dedicação e esmero em contribuir para a minha formação profissional e acadêmica por toda a colaboração para que este trabalho fosse realizado da melhor forma possível.

Agradeço aos meus colegas de Doutorado, em especial a Tamiris da Silva e a Marcela Leal, pelo companheirismo, por serem exemplo de esforço, dedicação e responsabilidade e por tornarem esta caminhada mais leve.

Agradeço ao meu colega Dr. Igor R. L. B. de Abreu pela parceria e colaboração de sempre, sua amizade é um presente na minha vida.

Agradeço à professora Ana Luiza Martimbianco pela disponibilidade e colaboração na execução deste estudo.

Aos meus amigos e familiares, que sempre torceram pelo meu sucesso e pelas minhas conquistas, e me incentivaram a ser Doutora.

Finalmente agradeço à Coordenação de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro.

"Quando uma criatura humana desperta para um grande sonho e sobre ele lança toda a força de sua alma, todo o universo conspira a seu favor."

Johann Goethe

RESUMO

As cefaleias primárias são as que ocorrem sem etiologia demonstrável pelos exames clínicos ou laboratoriais usuais. As principais são a enxaqueca, também conhecida como migrânea, cefaleia tensional e cefaleia em salvas. Esta revisão investigou a eficácia da terapia de fotobiomodulação em cefaleias primárias, e segue as recomendações do Manual Cochrane para Revisões Sistemáticas de Intervenções e a declaração PRISMA e está registrado na plataforma PROSPERO. A pesquisa bibliográfica foi realizada por meio de busca eletrônica (MEDLINE, Embase, Biblioteca Cochrane, LILACS, PEDro, PsycInfo (via APA), Clinicaltrials.gov. e WHO / ICTRP) sem restrição de dados e linguagem. A literatura cinzenta também foi examinada via OpenGrey. Foram incluídos cinco ensaios clínicos randomizados (ECRs) em que as intervenções foram fotobiomodulação em comparação com tratamento Sham PBMT e outros tipos de tratamento, e tiveram como avaliação a intensidade da dor, frequência e duração dos episódios de cefaleia. Os resultados e a baixa certeza das evidências encontradas são insuficientes para inferir sobre a eficácia e segurança da terapia de fotobiomodulação, sendo necessários ensaios clínicos randomizados de alta qualidade para aumentar a confiança nos efeitos estimados.

Palavras-chave: Dor; Cefaleia primária; Fotobiomodulação; Laser de Baixa Intensidade.

ABSTRACT

Primary headaches are those that occur without a demonstrable etiology by the usual clinical or laboratory tests. The main ones are migraine, also known as migranea, tension headache and cluster headache. This review investigated the effectiveness of photobiomodulation therapy in primary headaches, and follows the recommendations of the Cochrane Manual for Systematic Intervention Reviews and the PRISMA statement and is registered on the PROSPERO platform. The bibliographic search was performed through electronic search (MEDLINE, Embase, Cochrane Library, LILACS, PEDro, PsycInfo (via APA), Clinicaltrials.gov. And WHO / ICTRP) without restriction of data and language. Gray literature was also examined via OpenGrey. Five randomized controlled trials (RCTs) were included in which the interventions were photobiomodulation compared to Sham PBMT treatment and other types of treatment, and assessed pain intensity, frequency and duration of headache episodes. The results and the low certainty of the evidence found are insufficient to infer about the efficacy and safety of photobiomodulation therapy, requiring high quality randomized clinical trials to increase confidence in the estimated effects.

Keywords: Pain; Primary headache; Photobiomodulation; Low Intensity Laser.

LISTA DE ABREVIATURAS

CCO	Citocromo c oxidase
LLLT	Low-Level Light/LASER Therapy
OMS	Organização Mundial da Saúde
PRISMA analyzes	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-
PROSPERO	International Prospective Register of Systematic Reviews
ECRs	Ensaio Clínicos Randomizados

SUMÁRIO

1. Contextualização.....	11
1.1. Critérios de classificação das Cefaleias.....	11
a) Cefaléias primárias:.....	11
b) Cefaleias secundárias.....	12
1.2. Fotobiomodulação.....	12
2. Objetivos.....	14
3. Metodologia.....	14
3.1. Registro na PROSPERO.....	14
3.2. Delineamento do estudo e pergunta da pesquisa.....	14
3.3. Critérios para inclusão dos incluídos.....	15
3.4. Estratégias de busca.....	16
3.5. Seleção do estudos e extração dos dados.....	17
3.6. Avaliação da qualidade metodológica.....	17
3.7. Síntese dos dados.....	18
4. Resultados	18
4.1. Resultado das buscas.....	18
4.2. Características dos estudo incluídos.....	19
4.3. Avaliação do risco de viés.....	23
4.4. Efeitos da intervenção.....	24
4.5. Certeza da evidência.....	26
5. Discussão.....	26
6. Conclusão.....	28
7. Referências Bibliográficas.....	29
8. Anexo.....	33

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1.....	21
Tabela 2	22

FOTOBIMODULAÇÃO PARA TRATAMENTO DE CEFALEIA PRIMÁRIA: REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

1. Contextualização

A cefaléia é uma dor comum em todo o mundo e a maioria dos diagnósticos baseia-se inteiramente na história do paciente, raramente o exame físico isolado fornece informações para o diagnóstico^{1,2}.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), uma das formas mais comuns de Cefaleia, a enxaqueca atinge em torno de 15% da população mundial. Só no Brasil, são mais de 30 milhões de pessoas sofrendo com essa doença³.

A International Headache Society publicou um sistema de classificação e critérios diagnósticos operacionais para a cefaleia com base no consenso clínico classificando as dores de cabeça em tipos primários (tensão, enxaqueca ou cluster) e secundários (por exemplo, aquelas causadas por infecção ou doença vascular); também é útil para diferenciar dores de cabeça que, embora talvez sejam recorrentes e temporariamente incapacitantes, não têm causa subjacente perigosa daquelas que podem ser um sinal de patologia significativa, porque representam um distúrbio sistêmico ou neurológico^{2,4}.

1.1. Critérios de classificação das Cefaleias

A classificação das cefaléias tem utilidade clínica, auxiliando no estabelecimento do diagnóstico, prognóstico, abordagem terapêutica e científica, uniformizando a nomenclatura dos diversos tipos de cefaléia, estudados em diferentes centros de investigação. Segundo a etiologia⁴:

a) Cefaleias primárias: são as que ocorrem sem etiologia demonstrável pelos exames clínicos ou laboratoriais usuais. O principal exemplo é a migrenea (enxaqueca), a cefaléia tipo tensão, a cefaléia em salvas e outras. Nestes casos, desordens neuroquímicas, encefálicas têm sido demonstradas, envolvendo desequilíbrio de neurotransmissores, principalmente para a migrenea. Tais desordens seriam herdadas e, sobre tal susceptibilidade endógena, atuariam fatores ambientais.

b) Cefaleias secundárias: são as provocadas por doenças demonstráveis pelos exames clínicos ou laboratoriais. Nestes casos, a dor seria

consequência de uma agressão ao organismo, de ordem geral ou neurológica. Citamos, como exemplo, as cefaléias associadas às infecções sistêmicas, disfunções endócrinas, intoxicações, ainda à hemorragia cerebral, às meningites, encefalites ou a lesões expansivas do SNC.

1.2. Fotobiomodulação

A terapia de Fotobiomodulação com laser de baixa potência ou light emitting diode (LED) vem sendo utilizada para diferentes fins terapêuticos desde o final da década de 1960, quando houve um grande avanço na produção dos equipamentos e em suas aplicações na área médica^{5,6}. Por se tratar de uma modalidade de tratamento clínico que não produz efeito térmico significativo sobre os tecidos, a intensidade de seus efeitos biológicos depende do metabolismo celular ou da condição clínica tecidual antes da irradiação⁷.

A luz com um comprimento de onda na região do vermelho ao infravermelho próximo do espectro 660 – 905 nm é geralmente empregado porque esses comprimentos de onda têm a capacidade de penetrar a pele e tecidos mais profundos, e o resultado é uma redução da inflamação, alívio da dor e regeneração acelerada dos tecidos. Para que tenha efeito no tecido biológico, a penetração da luz é maximizada pelos comprimentos de onda entre vermelho e infravermelho, propondo-se que o comprimento de onda ideal foi estimado em cerca de 810 nm^{8,9}.

A absorção molecular da luz permite um aumento do metabolismo celular, caracterizado pela estimulação de fotorreceptores na cadeia respiratória mitocondrial, alterações nos níveis de ATP celular, liberação de fatores de crescimento e síntese de colágeno^{10,11}. O mecanismo de ação mais bem estudado da fotobiomodulação gira em torno da citocromo c oxidase (CCO), que é a unidade quatro da cadeia respiratória mitocondrial, responsável pela redução final de oxigênio para água usando os elétrons gerados a partir do metabolismo da glicose¹².

A teoria é que a atividade da enzima CCO pode ser inibida por óxido de nitrogênio (NO) especialmente em células hipóxicas ou danificadas. Este NO inibitório pode ser dissociado por fótons de luz que são absorvidos pelo CCO (que contém dois heme e dois centros de cobre com diferentes espectros de absorção)^{13,14}. Esses picos de absorção estão principalmente no vermelho (600-

700 nm) e regiões espectrais do infravermelho próximo (760-940 nm). Quando o NO está dissociado, o potencial de membrana mitocondrial é aumentado, mais oxigênio é consumido, mais glicose é metabolizada e mais ATP é produzido pela mitocôndria^{12,14}.

Os mecanismos envolvidos no efeito analgésico da fototerapia estão relacionados ao relaxamento do músculo, e a estimulação da liberação de opióides endógenos. Já que a fotobiomodulação é capaz de reduzir a inflamação e a intensidade da dor uma vez que estimula a absorção dos exsudados inflamatórios, o que favorece a absorção de substâncias como a bradiquinina, histamina e acetilcolina¹⁵.

A terapia de fotobiomodulação cerebral é um tratamento inovador para uma ampla gama de condições neurológicas e psicológicas, aumenta a capacidade metabólica dos neurônios e estimula as respostas antiinflamatórias, anti-apoptóticas e antioxidantes, bem como a neurogênese e a sinaptogênese¹⁶.

A entrega não invasiva de luz através da terapia de fotobiomodulação para a cabeça e depois para o cérebro é comumente referido como PBMT transcraniano. Neste método, a luz passa por uma série de camadas, incluindo o couro cabeludo, periósteo, osso do crânio, meninges e dura-máter, e alcança parcialmente a superfície cortical do cérebro. Devido à atenuação exponencial de luz durante a viagem pelo crânio e tecidos do cérebro, a dose máxima (uma pequena fração do incidente luz) será entregue aos neurônios localizados na parte externa das camadas do córtex. Depois disso, há um gradiente adicional da penetração da luz dentro do córtex, de modo que apenas um número muito limitado de neurônios absorverá uma dose adequada neste método de irradiação^{13,16,17}.

A penetração da luz nos tecidos depende de vários parâmetros ópticos, como comprimento de onda, irradiância, exposição, tempo, área exposta, coerência e dose de energia. Uma variedade de fatores anatômicos e fisiológicos contribui à penetração da luz através do crânio, incluindo a geometria da cabeça dos indivíduos e composição do tecido, variabilidade na distância couro cabeludo - cérebro e diferentes regiões do cérebro podem afetar a penetração da luz^{16,17}.

Sendo assim, esta revisão sistemática foi realizada para avaliar a eficácia e a segurança da fotobiomodulação na cefaleia primária quando comparado com

as condições de controle (placebo e nenhum tratamento) em comparação com outras intervenções.

2. Objetivos

O principal objetivo desta revisão sistemática é avaliar a eficácia e a segurança da terapia de fotobiomodulação em comparação com outras intervenções sobre dor em pacientes com cefaléia primária.

3. Metodologia

3.1. Registro na PROSPERO

A presente revisão sistemática seguiu as recomendações metodológicas do *Cochrane Handbook of Systematic Reviews of Interventions*²⁰ e do PRISMA checklist¹⁸ para qualidade do relato. O protocolo desta revisão sistemática foi registrado na plataforma PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Reviews*) sob o número CRD42021223429.

3.2. Delineamento do estudo e pergunta da pesquisa

A pergunta da pesquisa foi “Qual é a eficácia e segurança da terapia de fotobiomodulação em pacientes com cefaleia primária?”

Os elementos que compõem a questão PICO (Population, Intervention, Comparison, Outcomes) são:

- 1) População: pacientes portadores de cefaleia primária;
- 2) Intervenção: protocolos de tratamento de terapia de fotobiomodulação;
- 3) Comparação: Placebo, nenhuma intervenção ou intervenções diferentes comparadas entre si, como terapia medicamentosa, toxina botulínica tipo A, acupuntura, entre outras;
- 4) Outcomes: Intensidade da dor, frequência e duração dos episódios de cefaleia.

3.3. Critérios para inclusão dos estudos

Tipos de estudos incluídos

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados (ECRs) do tipo paralelo ou crossover, independente do status da publicação (artigos completos ou resumos).

Tipos de participantes

Foram incluídos os ECRs que avaliaram adultos (acima de 18 anos) portadores de cefaléia primária.

Tipos de intervenções e comparadores

Foram incluídos os ECRs que avaliaram a terapia de fotobiomodulação como intervenção para o tratamento de cefaléia primária.

Os seguintes comparadores foram considerados: placebo, nenhuma intervenção ou diferentes intervenções como terapia medicamentosa, toxina botulínica tipo A, acupuntura, entre outras.

Desfechos analisados

- Primários:
 - Intensidade da dor durante o episódio de cefaleia (medida por escalas validadas, como Escala Visual Analógica, entre outras);
 - Gravidade, duração e frequência dos episódios de cefaléia;
 - Eventos adversos graves (qualquer evento decorrente da intervenção que possa levar à internação ou morte).

- Secundários:
 - Quaisquer eventos adversos, proporção de participantes com pelo menos um evento adverso durante ou subsequente ao tratamento (por exemplo, exacerbação da dor);
 - Analgésicos necessários;
 - Qualidade de vida (medida por questionários válidos, como o SF-36, por exemplo).
 - Aceitabilidade do paciente.

O momento de avaliação dos desfechos foi considerado de acordo com o tempo de acompanhamento (follow up) analisado pelos ECRs incluídos. Contudo, para o agrupamento em metanálise, planejou-se os seguintes intervalos: imediatamente após o tratamento, curto prazo (até 3 meses após o tratamento) e longo prazo (mais de três meses).

3.4. Estratégias de busca

Foi realizada uma busca ampla e sensível nas seguintes bases de dados eletrônicas, em 14 de dezembro de 2020, sem restrição por data ou idioma:

- MEDLINE (via PubMed);
- EMBASE (via Elsevier);
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (via Wiley);
- PEDro (Physiotherapy Evidence Database);
- Literatura Latino Americana em Ciências da Saúde e do Caribe - LILACS (via Biblioteca Virtual em Saúde - BVS);
- PsycInfo (via APA).

Os ensaios clínicos em andamento foram buscados nas bases de registros de estudos clínicos ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov) e World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTPR) (apps.who.int/trialsearch). A literatura cinzenta foi pesquisada na base de dados Open Grey (www.opengrey.eu). As estratégias de busca para cada base de dados está apresentada no Anexo 1. As estratégias foram elaboradas utilizando os descritores de assunto oficiais e os respectivos sinônimos, adaptados para cada uma das bases.

A busca manual foi realizada por meio das listas de referências dos estudos relevantes na área.

3.5. Seleção dos estudos e extração dos dados

As referências recuperadas pela busca foram selecionadas por dois autores, de modo independente, por meio da plataforma Rayyan¹⁹. Após

remoção das duplicações os autores analisaram os títulos e resumos, e os estudos que não cumpriram os critérios de elegibilidade foram excluídos. Na segunda etapa, os estudos com potencial para inclusão foram separados para leitura na íntegra, para a decisão sobre incluir ou excluir. As divergências foram resolvidas em consenso com a participação de um terceiro revisor.

Os estudos incluídos tiveram seus dados extraídos por meio de um formulário previamente elaborado no Microsoft Office Excel®, contendo as seguintes informações: características dos participantes, aspectos da intervenção e dos grupos comparadores, desfechos analisados, tempo de acompanhamento e resultados. Os autores dos estudos incluídos foram contatados para fornecer eventuais dados faltantes e informações adicionais consideradas necessárias.

3.6. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos (risco de viés)

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos foi realizada por dois autores independentes, utilizando a tabela de risco de viés da Cochrane (RoBtable)²⁰. Essa ferramenta é composta por sete domínios:

1. Geração da sequência de randomização;
2. Sigilo de alocação;
3. Mascaramento dos participantes e equipe;
4. Mascaramento dos avaliadores dos desfechos;
5. Dados incompletos dos desfechos (perdas de seguimento);
6. Relato seletivo;
7. Outras fontes de viés.

Os julgamentos para cada domínio para cada estudo foram classificados em: baixo risco de viés, risco incerto de viés e alto risco de viés.

3.7. Síntese dos dados

Quando possível (estudos semelhantes e dados disponíveis), as metanálises foram planejadas para serem realizadas por meio do software

Review Manager 5.4.1 (RevMan 5.4.1), com modelo de efeito randômico. A medida de efeito utilizada para os dados dos desfechos dicotômicos foi o risco relativo (RR), e para os desfechos contínuos a diferença de médias (DM), ambos com intervalo de confiança de 95% (IC 95%). A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada pela estatística I², onde maior que 50% considera-se heterogeneidade substancial²⁰.

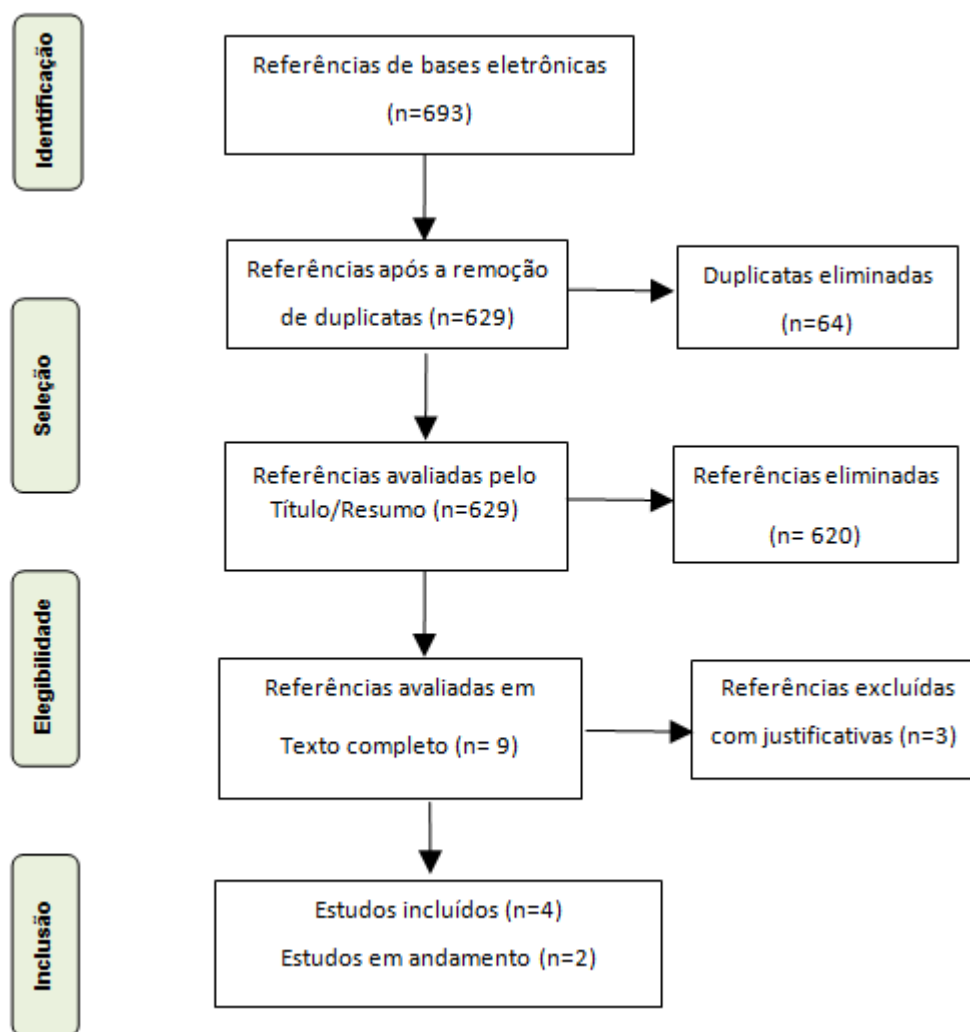
Neste estudo, devido à heterogeneidade dos estudos incluídos não foi possível agrupar os dados em metanálise.

4. Resultados

4.1. Resultado das buscas

As estratégias de busca resultaram em 693 referências. Após a remoção de 64 duplicações, 629 referências foram analisadas pelos títulos e resumos e 620 foram excluídas por não cumprirem os critérios de inclusão. Nove estudos foram analisados em texto completo e três foram excluídos: um por não realizar a comparação de interesse (Torelli, 2004)²¹, outro por não ser um ensaio clínico randomizado (Amoils, 1991)²² e o outro por associar as intervenções terapêuticas (Lavies, 1998)²³. Dois estudos em andamento foram identificados (CTRI/2020/05/024968 e NCT02969642) e suas características estão apresentadas na Tabela 2. Por fim, quatro estudos (Allais, 2003; Ebneshahidi, 2005; Loeb, 2018; Nilsson, 1997)^{24,25,26,27} foram incluídos nesta revisão sistemática. A Figura 1 detalha o processo de seleção dos estudos.

Figura 1. Fluxograma PRISMA de seleção dos estudos.



4.2. Características dos estudos incluídos

A Tabela 1 elucida as características dos ECRs. Os estudos foram publicados no período entre 1997 e 2020 nos países: um na Itália (Allais, 2003)²⁴, um no Irã (Ebnesahidi, 2005)²⁵, outro no Brasil (Loeb, 2018)²⁶ e outro não relatado a origem do estudo (Nilsson, 1997)²⁷. Temos um estudo clínico em andamento nos EUA (NCT0296962) e outro estudo em andamento de origem não relatada (CTRI/2020/5/024968).

Os quatro estudos concluídos incluíram um total de 174 participantes, e avaliaram a terapia de fotobiomodulação para o tratamento de cefaleia primária. O principal critério de inclusão foi a presença de cefaleia com número de dias superior a 15 dias de dor/mês. Os principais critérios de exclusão foram o uso excessivo de medicamentos analgésicos e doenças pré-existentes como outras causas de cefaleia.

O estudo de abordagens não farmacológicas para cefaleias crônicas (Allais, 2003)²⁴ para 60 mulheres abordou o tratamento de laser de baixa intensidade em comparação aos tratamentos de acupuntura e TENS (Estimulação Elétrica Nervosa Transcutânea) que receberam o mesmo número de sessões de tratamento para todos os grupos (10 sessões), onde não foi permitida profilaxia para cefaleia e houve limite na ingestão de medicamentos de resgate para controle da dor dando preferência ao uso de antiinflamatórios não-esteroidais.

O estudo de Laserpuntura (Ebnesahidi, 2005)²⁵ com aplicação de 10 sessões de laser de baixa intensidade para 50 participantes em pontos de acupuntura bilateral no crânio, sem o uso de analgésico concomitante e sem tratamento anterior a há duas semanas, acompanhou o tratamento através de um diário de dor em cada sessão de tratamento.

O estudo comparando a terapia de fotobiomodulação com a aplicação de Toxina botulínica do tipo A (Loeb, 2018)²⁶ utilizou os mesmos pontos anatômicos semelhantes para ambas terapias, onde os participantes mantiveram um diário de dor durante três meses e foi permitida medicação profilática no início do tratamento.

O estudo (Nilsson, 1997)²⁷ comparou uma intervenção isolada de manipulação da coluna vertebral de alta velocidade e baixa amplitude na coluna cervical com a aplicação de 6 sessões de aplicação de LBI, registrado através de um diário de dor e uso de medicamento analgésico por dia.

Tabela 1. Principais características dos estudos incluídos.

Autor/ano e país	População	Intervenção	Comparadores	Avaliação do desfecho	Follow up	Fontes de Financiamento
Allais et al., 2003 – Itália	- n = 60 - Média 21-60 anos - 100% mulheres - Cefaleia por 1 ano com mais de 15 dias/mês nos últimos seis meses	- Laser 904 nm - Intensidade: 27 mV - Tempo: 60 s - 10 sessões - Pontos: GB20, GV20, GB14, Ex-HN5	- 10 sessões de TENS - 10 sessões de Acupuntura - Pontos: GB20, GV20, GB14, Ex-HN5	- Número de dias/mês	- 1 e 2 meses	NR
Ebneshahidi et al., 2005 – Irã	- n= 25 - Média 25-54 anos - 90%mulheres - Cefaleia por mais de 15 dias/ mês	- Laser 830 nm - Intensidade: 39 mV - Tempo: 43 s - 10 sessões - Pontos: GB14, GB20, L14 e LU7	- 10 sessões de Laserpuncture - saída de energia zero - Pontos: GB14, GB20, L14 e LU7	- EVA - Duração da crise (hs) - Número de dias/mês - Diário em cada sessão de tto	- 3 meses - Avaliação a cada 30 dias	NR
Loeb et al., 2018 – Brasil	- n= 36 - Média 20-65 anos - 90% mulheres - Cefaleia por mais de 15 dias/ mês	- Laser 808 nm - Intensidade: 100 mV - Tempo: 33 s - 10 sessões - Pontos: 7 pontos cranianos referenciados para aplicação de TB-A	- Toxina Botulínica A - Pontos: 31	- Número de dias/mês - Diário de dor - Qualidade do sono e Ansiedade - Uso de medicamento	- 3 meses - Avaliação a cada 30 dias após o término do tratamento	CNPq FAPESP CAPES INNT
Nilsson et al., 1997 –	- n= 53 - Cefaleia frequente	- 6 sessões de LBI - Pontos gatilhos na região cervical superior	Manipulação cervical Massagem de fricção profunda	- intensidade por episódio - frequencia/dia	- 5 semanas	NR

n: número de pacientes; LBI: Laser de baixa intensidade; TB-A: Toxina Botulínica A;

Tabela 2. Principais características dos estudos em andamento.

ESTUDO	POPULAÇÃO	INTERVENÇÃO	COMPARADORES	AVALIAÇÃO DO DESFECHO	FOLLOW UP	FONTES DE FINANCIAMENTO
NCT0296962	- n= 60 - Homens e Mulheres - Cefaleia até 20 dias/mês	- LBI - Pontos: Gânglio Esfenopalatino (SPG)	Sham Laser	EVA	2 hs após o tratamento	San Francisco Clinical Research Center
CTRI/2020/5/024968	- População de meia idade - Cefaleia aguda e crônica	10 sessões de LBI - Dose: 6 e 12 J	Técnica de Liberação Miofascial	Dor Pressão sanguínea	2 semanas	NR

n: número de pacientes; LBI: Laser de baixa intensidade; J: Joules;

4.3. Avaliação do risco de viés

A Figura 2 apresenta um resumo da avaliação do risco de viés para cada estudo incluído. Três dos quatro estudos não descreveram o processo de randomização e sigilo de alocação e foram classificados como risco incerto de viés para esses domínios.

Três estudos (Allais 2003, Loeb 2018; Nilsson 1997)^{24,26,27} foram avaliados como alto risco de viés para o mascaramento dos participantes e equipe pois não apresentaram informações suficientes e, uma vez que as intervenções são diferentes e os desfechos analisados são subjetivos, é provável que o mascaramento não tenha ocorrido podendo influenciar os resultados finais. Da mesma forma, dois estudos (Ebnesahidi 2005; Loeb 2018)^{25,26} foram avaliados como alto risco de viés para o mascaramento dos avaliadores dos desfechos. Nenhum dos quatro estudos relatou ter registrado o protocolo do estudo.

Um estudo (Nilsson 1997)²⁷ foi avaliado como risco incerto de viés no domínio “outras fontes de viés”, pois não descreveu as informações sobre as características iniciais dos participantes entre os grupos.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Allais 2003	+	+	-	+	+	?	+
Ebneshahidi 2005	?	?	+	-	+	?	+
Loeb 2018	?	?	-	-	+	?	+
Nilsson 1997	?	?	-	+	+	?	?

Figura 2. Avaliação do risco de viés para cada estudo incluído.

4.4. Efeitos da intervenção

Comparação 1. Laser de baixa intensidade (LBI) acupuntura versus Placebo

Um estudo (Ebneshahidi 2005)²⁵ (50 participantes) avaliou o uso do LBI acupuntura comparada ao placebo (10 sessões, durante três semanas) e avaliou os seguintes desfechos três meses após o tratamento:

- Melhora da dor: a dor foi avaliada pela escala analógica visual (EVA). Houve melhora da média de dor antes e após o tratamento a favor do grupo LBI (-2 ±6,3 versus 0 ±0; p <0,001).

- Frequência de episódios de cefaleia ao dia: O grupo LBI mostrou redução significativa dos episódios ao final do tratamento, comparado ao grupo placebo ($-8 \pm 21,5$ versus 0 ± 0 ; $p < 0,001$).
- Duração dos episódios (em horas): Houve melhora a favor do grupo LBI ao final do tratamento ($-4 \pm 7,5$ versus 0 ± 0 ; $p < 0,001$).

Comparação 2: LBI versus toxina botulínica tipo A (TB-A)

Um estudo (Loeb 2018)²⁶ avaliou os efeitos do LBI comparado à TB-A em relação à:

- Frequência de episódios de cefaleia: os autores relataram não haver diferença entre os grupos em relação à redução dos episódios ao final do tratamento ($p = 0,22$).
- Eventos adversos: alguns pacientes do grupo LBI descreveram sensação de queimação nos pontos aplicados, que desapareceu ao final da aplicação.
- Uso de medicação analgésica: os autores relataram não haver diferença entre os grupos ao final do tratamento ($p = 0,12$).

Comparação 3. LBI versus Acupuntura

Um estudo (Allais 2003)²⁴ (40 participantes) comparou o efeito do uso de LBI infravermelho (10 sessões diárias de 30 minutos cada) à acupuntura (duas vezes por semana nas primeiras 2 semanas e semanalmente nas próximas 6 semanas). As estimativas de efeito mostraram mudança de direção ao longo do período de avaliação do estudo:

- Imediatamente após o tratamento: nenhuma diferença entre os grupos em relação à frequência de episódios de cefaléia (dias/mês) (DM 0,38; 95% IC -2,43 a 3,19; $p = 0,79$).

- Um mês após o tratamento: o grupo LBI mostrou redução significativa na frequência de episódios em comparação com o grupo acupuntura (DM -6,79; IC 95% -9,79 a -3,79; $p < 0,00001$).
- Quatro meses após o tratamento: aumento do número de episódios no grupo LBI e redução significativa no grupo acupuntura (DM 5,39; IC 95% 2,96 a 7,82; $p < 0,00001$).

Os autores relataram que não houve nenhum evento adverso decorrente das intervenções durante o período do estudo.

Comparação 4. LBI versus Estimulação Elétrica Transcutânea (TENS)

Um estudo (Allais 2003)²⁴ (40 participantes) comparou o efeito do uso de LBI infravermelho (10 sessões em dias alternados, de 25 minutos cada) ao TENS (10 sessões diárias de 30 minutos cada). Não houve diferença entre os grupos em relação à frequência de episódios de cefaléia (dias/mês) em nenhum dos momentos de avaliação:

- imediatamente após o tratamento (Diferença de médias [DM] -0,01; Intervalo de confiança 95% (IC 95%) -2,97 a 2,95; $p = 0,99$);
- um mês após o tratamento (curto prazo) (DM 0,18; IC 95% -3,43 a 3,79; $p = 0,92$);
- quatro meses após o tratamento (longo prazo) (DM -0,89; IC 95% -3,30 a 1,52; $p = 0,47$).

Os autores relataram que não houve nenhum evento adverso decorrente das intervenções durante o período do estudo.

4.5. Certeza da evidência

A certeza do conjunto da evidência avaliada pela abordagem GRADE²⁸ foi classificada como muito baixa devido a limitações metodológicas e imprecisão nos resultados.

5. Discussão

Em geral, os resultados mostraram que não houve diferença na aplicação da terapia de fotobiomodulação em comparação às intervenções avaliadas nos ensaios incluídos nesse estudo, como a terapia analgésica por TENS, Acupuntura e Toxina Botulínica do tipo A, entretanto os estudos avaliados possuíam baixa qualidade metodológica. Os estudos que comprovaram que a fotobiomodulação não foi melhor do que as terapias comparadas para cefaleia primária no período de 3 meses são de baixa qualidade. Um único estudo sugeriu que a fotobiomodulação melhorou a dor, a frequência e a duração dos episódios de cefaleia, mais do que o placebo²⁵. Outros trabalhos com esse mesmo nível de evidência sugeriram que a fotobiomodulação não foi melhor que as terapias manuais (manipulação cervical e massagem de fricção profunda)^{24,26,27}, porém o uso de medicamento analgésico durante o estudo não foi relatado impossibilitando avaliação do efeito real desses tratamentos.

Quatro ensaios clínicos randomizados foram incluídos nesta revisão sistemática, sendo que a maioria deles apresentou alto risco de viés ^{24,25,26,27}. Pode-se notar que métodos como intenção de tratar, alocação oculta e cegamento dos participantes e terapeutas raramente foram usados. Além disso, foram detectadas algumas falhas que diminuíram a qualidade das evidências e, portanto, diminuíram a confiança na precisão dos resultados. A maioria dos ensaios incluídos teve um pequeno tamanho de amostra (média de 18 participantes por grupo), não descreveu o cálculo do tamanho da amostra e, quando descrito, a justificativa relatada foi inadequada. Inconsistências também foram observadas entre os resultados dos ensaios, provavelmente devido à grande heterogeneidade entre seus parâmetros utilizados na fotobiomodulação, como irradiância, quantidade de energia entregue, duração e frequência dos tratamentos, características de participantes, seleção de instrumentos de medição de resultados e qualidade metodológica.

É bem aceito que a escolha dos parâmetros é crucial para a eficácia da terapia de fotobiomodulação. Quantidades de energia fora da janela terapêutica recomendada foram identificadas nos estudos, o que provavelmente levou a resultados negativos²⁹. Assim, para a interpretação dos ensaios clínicos, é fundamental avaliar os parâmetros dosimétricos para fotobiomodulação³⁰. No

entanto, a maioria dos ensaios incluídos nesta revisão relatou inadequada ou insuficientemente os parâmetros descritos no uso da fotobiomodulação, o que dificulta a interpretação dos resultados. Além disso, as informações sobre os parâmetros fornecidos em todos os ECRs^{24,25,26,27} estão incompletas o que pode levar a dificuldade de reprodução do protocolo, e além disso exige cautela na interpretação dos resultados e conclusões desta revisão sistemática.

Os ensaios clínicos incluídos apresentaram grande variação dosimétrica: a energia total variou de 6 a 12 J por ponto, o tempo de irradiação variou de 33 a 60 segundos e a potência média de saída variou de 27 a 100 mW, considerando que esses parâmetros não foram descritos em todos os estudos. Além disso, esses estudos não relataram a fonte para a escolha dos parâmetros dosimétricos (o estudo utilizado como guia), além disso não foi discutida a otimização desses parâmetros.

Na presente revisão, a análise de subgrupos por dosagem de medicamento (uso excessivo de medicamentos) e tipos de cefaleia (aguda e crônica) foi prejudicada devido à limitação do acompanhamento e relato de estudos.

Os pontos fortes desta revisão incluíram o uso de uma pesquisa sensível estratégia utilizando seis bases de dados e buscas manuais em listas de referências de manuscritos, sem qualquer publicação ou restrição de idioma dos dados. Além disso, dois autores independentes conduziram a triagem de ensaios, extração de dados e avaliação da qualidade metodológica, conforme recomendado pela colaboração Cochrane. Finalmente, a qualidade da evidência foi avaliada cuidadosamente de acordo com a abordagem GRADE²⁸.

É importante que os ensaios futuros sejam baseados no Padrão Consolidado de Relatórios de Ensaios (CONSORT) para relatar os ensaios e o Lista de verificação TIDieR para aumentar a descrição das intervenções. Além disso, todos os parâmetros de PBM devem ser descritos de forma clara e completamente possível, de preferência como uma tabela no manuscrito.

Finalmente, estudos que investiguem o acompanhamento de longo prazo são necessários porque nenhum ensaio clínico com esta característica foi identificado nesta revisão.

6. Conclusão

A evidência atual não apóia o uso de fotobiomodulação para diminuir a dor em pessoas com cefaleia primária, sendo necessários outros ensaios clínicos que seguem qualidade metodológica rigorosa e tamanho de amostra adequados para investigar a otimização de parâmetros de fotobiomodulação.

7. Referências Bibliográficas

1. Hainer, Barry L., and Eric Matheson. "Approach to acute headache in adults." *American family physician* 87.10 2013: 682-687.
2. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders: 2nd edition. *Cephalalgia*. 2004; 24(suppl 1):9-160.
3. Faro, Paulo. Dia Nacional do Combate à Cefaleia - 19/05. SBC, 2017. Disponível em: <[www. https://sbcefaleia.com.br/noticias.php?id=321](https://sbcefaleia.com.br/noticias.php?id=321)>. Acesso em: 17 de janeiro de 2021.
4. Speciali JG. Classification for headache disorders. *Medicina, Ribeirão Preto*, 30: 421-427, oct./dec. 1997.
5. Bjordal JM, Johnson MI, Iversen V, Aimbire F, Lopes-Martins RA. Low-level laser therapy in acute pain: a systematic review of possible mechanisms of action and clinical effects in randomized placebo-controlled trials. *Photomedicine and Laser Therapy*. 2006; v.24, n.2, p.158-168.
6. Da Silva, J. P., da Silva, M. A., Almeida, A. P. F., Junior, I. L., & Matos, A. P. (2010). Laser therapy in the tissue repair process: a literature review. *Photomedicineand laser surgery*, 28(1), 17-21. <https://doi.org/10.1089/pho.2008.2372>.
7. Santos FC, Grellet M, Aguilar R, Jamur NC, Pinto JÁ, Fomin D.S. Estudo comparativo histológico na prega vocal após incisão com instrumental a frio e com laser de CO2 em modelo animal. *Rev. Bras. Otorrinolaringol*. 2003 v.69, n.6, p.753-9.
8. Cotler H B, Chow RT, Hamblin MR, Carroll J. The use of low level laser therapy (LLLT) for musculoskeletal pain. *MOJ orthopedics & rheumatology*. 2015; v.2, n. 5.

9. Wang X, Tian F, Soni SS, Gonzalez-Lima F, Liu H. Interplay between up-regulation of cytochrome-c-oxidase and hemoglobin oxygenation induced by near-infrared laser. *Sci Rep.* 2016; vol. 6, p. 30540.
10. Ribeiro, MS, Silva DFT, Núñez SC, Zezzel, DM. Laser em Baixa Intensidade. In: Maurício de Maio. (Org). *Tratado de Medicina Estética – 2ª edição. 2ª.ed.* São Paulo: Editora Roca, 2011, v.2, p.945-953.
11. Albuquerque-Pontes GM, De Paula Vieira R, TomazoniSS, CairesCO, Nemeth V, VaninAA, De Carvalho PDTC. Effect of pre-irradiation with different doses, wavelengths, and application intervals of low-level laser therapy on cytochrome c oxidase activity in intact skeletal muscle of rats. *Lasers in medical Science.* 2015; v.30, n.1, p.59-66.
12. Hamblin, MR. "Shining light on the head: photobiomodulation for brain disorders." *BBA clinical* 6, 2016: 113-124.
13. Hennessy, Madison, and Michael R. Hamblin. "Photobiomodulation and the brain: a new paradigm." *Journal of optics* 19.1 (2016): 013003.
14. Hamblin, Michael R. "Photobiomodulation for traumatic brain injury and stroke." *Journal of neuroscience research*, 2018, 96.4: 731-743.
15. Paiva Carvalho RL, Leal Junior EC, Petrellis MC, Marcos RL, CarvalhoMHC, Nucci G, Lopes-Martins RA. Effects of Low-Level Laser Therapy (LLLT) and Diclofenac (Topical and Intramuscular) as Single and Combined Therapy in Experimental Model of Controlled Muscle Strain in Rats. *Photochemistry and Photobiology.* 2013;v.89, n.2, p.508-512.

16. Salehpour, F., Mahmoudi, J., Kamari, F., Sadigh-Eteghad, S., Rasta, S. H., & Hamblin, M. R. (2018). Brain photobiomodulation therapy: a narrative review. *Molecular neurobiology*, 55(8), 6601-6636.
17. Salehpour, F., Mahmoudi, J., Kamari, F., Sadigh-Eteghad, S., Rasta, S. H., & Hamblin, M. R. (2018). Brain photobiomodulation therapy: a narrative review. *Molecular neurobiology*, 55(8), 6601-6636.
18. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart LA. Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 2015;4(1):1. doi: 10.1186/2046-4053-4-1.
19. Mourad Ouzzani, Hossam Hammady, ZbysFedorowicz, and Ahmed Elmagarmid. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews* (2016) 5:210, DOI: 10.1186/s13643-016-0384-4.
20. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.1 (updated September 2020). Cochrane, 2020. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
21. Torelli, P., Jensen, R., & Olesen, J. (2004). Physiotherapy for tension-type headache: a controlled study. *Cephalalgia*, 24(1), 29-36.
22. Amoils, S., & Kues, J. (1991). The effect of low level laser therapy on acute headache syndromes. *Laser Therapy*, 3(4), 155-157.
23. Lavies, N. G. (1998). Laser acupuncture for migraine and muscle tension headache: a double-blind controlled trial. *Acupuncture in Medicine*, 16(2), 73-76.
24. Allais, G., De Lorenzo, C., Quirico, P. E., Lupi, G., Airola, G., Mana, O., & Benedetto, C. (2003). Non-pharmacological approaches to chronic headaches:

transcutaneous electrical nerve stimulation, lasertherapy and acupuncture in transformed migraine treatment. *Neurological Sciences*, 24(2), s138-s142.

25. Ebneshahidi, N. S., Heshmatipour, M., Moghaddami, A., & Eghtesadi-Araghi, P. (2005). The effects of laser acupuncture on chronic tension headache—a randomised controlled trial. *Acupuncture in Medicine*, 23(1), 13-18.

26. Loeb, L. M., Amorim, R. P., Mazzacoratti, M. D. G. N., Scorza, F. A., & Peres, M. F. P. (2018). Botulinum toxin A (BT-A) versus low-level laser therapy (LLLT) in chronic migraine treatment: a comparison. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 76(10), 663-667.

27. Nilsson N, Christensen HW, Hartvigsen J. The effect of spinal manipulation in the treatment of cervicogenic headache. *Journal of Manipulative & Physiological Therapeutics* 1997; 20:326-30.

28. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*.2008;336:924.

29. World Association for Laser Therapy (WALT). Dosage recommendations [revised April 2010]. Available from <https://waltza.co.za>. Accessed February, 2021.

30. Bjordal, JM., Johnson, M. I., Iversen, V., Aimbire, F., & Lopes-Martins, R. A. B. (2006). Low-level laser therapy in acute pain: a systematic review of possible mechanisms of action and clinical effects in randomized placebo-controlled trials. *Photomedicine and Laser Therapy*, 24(2), 158-168.

31. Fernandes, K.P.S; Ferrari, R.A.M; França, C.M. *Biofotônica: Conceitos e Aplicações*: 1.ed. São Paulo: Ed. Uninove, 2017.

8. ANEXO

ANEXO 1. Estratégias de busca para cada base de dados.

<p>MEDLINE (via PubMed)</p>	<p>#1 "Headache"[Mesh] OR Headaches OR (Head Pain) OR (Head Pains) OR (Pain, Head) OR (Pains, Head) OR Cephalodynia OR Cephalodynias OR (Cranial Pain) OR (Cranial Pains) OR (Pain, Cranial) OR (Pains, Cranial) OR Cephalalgia OR Cephalalgias OR Cephalgia OR Cephalgias OR (Generalized Headache) OR (Generalized Headaches) OR (Headache, Generalized) OR (Headaches, Generalized) OR (Ocular Headache) OR (Headache, Ocular) OR (Headaches, Ocular) OR (Ocular Headaches) OR (Orthostatic Headache) OR (Headache, Orthostatic) OR (Headaches, Orthostatic) OR (Orthostatic Headaches) OR (Vertex Headache) OR (Headache, Vertex) OR (Headaches, Vertex) OR (Vertex Headaches) OR (Retro-Ocular Headache) OR (Headache, Retro-Ocular) OR (Headaches, Retro-Ocular) OR (Retro Ocular Headache) OR (Retro-Ocular Headaches) OR (Sharp Headache) OR (Headache, Sharp) OR (Headaches, Sharp) OR (Sharp Headaches) OR (Throbbing Headache) OR (Headache, Throbbing) OR (Headaches, Throbbing) OR (Throbbing Headaches) OR (Unilateral Headache) OR (Headache, Unilateral) OR (Headaches, Unilateral) OR (Unilateral Headaches) OR Hemicrania OR (Bilateral Headache) OR (Bilateral Headaches) OR (Headache, Bilateral) OR (Headaches, Bilateral) OR (Periorbital Headache) OR (Headache, Periorbital) OR (Headaches, Periorbital) OR (Periorbital Headaches)</p> <p>#2 "Headache Disorders, Primary"[Mesh] OR (Primary Headache Disorders)OR (Disorder, Primary Headache)OR (Disorders, Primary Headache)OR (Headache Disorder, Primary)OR (Primary Headache Disorder)OR (Primary Cough Headache)OR (Headache, Primary Cough) OR (Cough Headache)OR (Headache, Cough) OR (Benign Cough Headache) OR (Benign Cough Headaches)OR (Cough Headache, Benign)OR (Cough Headaches, Benign)OR (Headache, Benign Cough)OR (Headaches, Benign Cough)OR (Primary Thunderclap Headache) OR (Headache, Primary Thunderclap)OR (Thunderclap Headache)OR (Headache, Thunderclap)OR (Primary Exertional Headache)OR (Headache, Primary Exertional) OR (Benign Exertional Headache)OR</p>
---	---

	<p>(Benign Exertional Headaches)OR (Exertional Headache, Benign)OR (Exertional Headaches, Benign)OR (Headache, Benign Exertional)OR (Headaches, Benign Exertional)OR (Primary Stabbing Headache)OR (Headache, Primary Stabbing)OR (Ice-Pick Headache)OR (Headache, Ice-Pick)OR (Headaches, Ice-Pick)OR (Ice Pick Headache)OR(Ice-Pick Headaches)OR(Stabbing Headache)OR(Headache, Stabbing)OR(Hypnic Headache)OR(Headache, Hypnic)OR(Hypnic Headache Syndrome)OR(Headache Syndrome, Hypnic)OR(Headache Syndromes, Hypnic)OR(Hypnic Headache Syndromes)OR(Alarm Clock Headache)OR(Alarm Clock Headaches)OR(Clock Headache, Alarm)OR(Clock Headaches, Alarm)OR(Headache, Alarm Clock)OR(Headaches, Alarm Clock)</p> <p>#3 #1 OR #2</p> <p>#4 “Low-Level Light Therapy” [Mesh]OR (Light Therapies, Low-Level) OR (Light Therapy, Low-Level) OR (Low Level Light Therapy) OR (Low-Level Light Therapies) OR (Therapies, Low-Level Light) OR (Therapy, Low-Level Light) OR (Photobiomodulation Therapy) OR (Photobiomodulation Therapies) OR (Therapies, Photobiomodulation) OR (Therapy, Photobiomodulation) OR (LLLT) OR (Laser Therapy, Low-Level) OR (Laser Therapies, Low-Level) OR (Laser Therapy, Low Level) OR (Low-Level Laser Therapies) OR (Laser Irradiation, Low-Power) OR (Irradiation, Low-Power Laser) OR (Laser Irradiation, Low Power) OR (Low-Power Laser Therapy) OR (Low Power Laser Therapy) OR (Laser Therapy, Low-Power) OR (Laser Therapies, Low-Power) OR (Laser Therapy, Low Power) OR (Low-Power Laser Therapies) OR (Low-Level Laser Therapy) OR (Low Level Laser Therapy) OR (Low-Power Laser Irradiation) OR (Low Power Laser Irradiation) OR (Laser Biostimulation) OR (Laser Phototherapy) OR (Phototherapy, Laser)</p> <p>#5 #3 AND #4(128)</p>
<p>EMBASE (via Elsevier)</p>	<p># 1 'headache'/exp OR Headaches OR 'Head Pain' OR 'Head Pains' OR 'Pain, Head' OR 'Pains, Head' OR Cephalodynia OR Cephalodynias OR 'Cranial Pain' OR 'Cranial Pains' OR 'Pain, Cranial' OR 'Pains, Cranial' OR Cephalalgia OR Cephalalgias OR Cephalgia OR Cephalgias OR 'Generalized Headache' OR 'Generalized Headaches' OR 'Headache, Generalized' OR 'Headaches, Generalized' OR 'Ocular Headache' OR</p>

	<p>'Headache, Ocular' OR 'Headaches, Ocular' OR 'Ocular Headaches' OR 'Orthostatic Headache' OR 'Headache, Orthostatic' OR 'Headaches, Orthostatic' OR 'Orthostatic Headaches' OR 'Vertex Headache' OR 'Headache, Vertex' OR 'Headaches, Vertex' OR 'Vertex Headaches' OR 'Retro-Ocular Headache' OR 'Headache, Retro-Ocular' OR 'Headaches, Retro-Ocular' OR 'Retro Ocular Headache' OR 'Retro-Ocular Headaches' OR 'Sharp Headache' OR 'Headache, Sharp' OR 'Headaches, Sharp' OR 'Sharp Headaches' OR 'Throbbing Headache' OR 'Headache, Throbbing' OR 'Headaches, Throbbing' OR 'Throbbing Headaches' OR 'Unilateral Headache' OR 'Headache, Unilateral' OR 'Headaches, Unilateral' OR 'Unilateral Headaches' OR Hemicrania OR 'Bilateral Headache' OR 'Bilateral Headaches' OR 'Headache, Bilateral' OR 'Headaches, Bilateral' OR 'Periorbital Headache' OR 'Headache, Periorbital' OR 'Headaches, Periorbital' OR 'Periorbital Headaches'</p> <p>#2 'photobiomodulation'/exp OR 'photobiomodulation therapy'/exp OR 'low level laser therapy'/exp OR 'Light Therapies, Low-Level' OR 'Light Therapy, Low-Level' OR 'Low Level Light Therapy' OR 'Low-Level Light Therapies' OR 'Therapies, Low-Level Light' OR 'Therapy, Low-Level Light' OR 'Photobiomodulation Therapy' OR 'Photobiomodulation Therapies' OR 'Therapies, Photobiomodulation' OR 'Therapy, Photobiomodulation' OR 'LLLT' OR 'Laser Therapy, Low-Level' OR 'Laser Therapies, Low-Level' OR 'Laser Therapy, Low Level' OR 'Low-Level Laser Therapies' OR 'Laser Irradiation, Low-Power' OR 'Irradiation, Low-Power Laser' OR 'Laser Irradiation, Low Power' OR 'Low-Power Laser Therapy' OR 'Low Power Laser Therapy' OR 'Laser Therapy, Low-Power' OR 'Laser Therapies, Low-Power' OR 'Laser Therapy, Low Power' OR 'Low-Power Laser Therapies' OR 'Low-Level Laser Therapy' OR 'Low Level Laser Therapy' OR 'Low-Power Laser Irradiation' OR 'Low Power Laser Irradiation' OR 'Laser Biostimulation' OR 'Laser Phototherapy' OR 'Phototherapy, Laser'</p> <p>#3#1AND #2</p> <p>#4 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) (80)</p>
<p>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</p>	<p>#1 MeSH descriptor: [Headache] explode all trees</p> <p>#2 Headaches OR (Head Pain) OR (Head Pains) OR (Pain, Head) OR (Pains, Head) OR Cephalodynia OR Cephalodynias OR (Cranial Pain) OR (Cranial Pains) OR (Pain, Cranial) OR (Pains, Cranial) OR Cephalalgia OR</p>

<p>(CENTRAL) (via Wiley)</p>	<p>Cephalalgias OR Cephalgia OR Cephalgias OR (Generalized Headache) OR (Generalized Headaches) OR (Headache, Generalized) OR (Headaches, Generalized) OR (Ocular Headache) OR (Headache, Ocular) OR (Headaches, Ocular) OR (Ocular Headaches) OR (Orthostatic Headache) OR (Headache, Orthostatic) OR (Headaches, Orthostatic) OR (Orthostatic Headaches) OR (Vertex Headache) OR (Headache, Vertex) OR (Headaches, Vertex) OR (Vertex Headaches) OR (Retro-Ocular Headache) OR (Headache, Retro-Ocular) OR (Headaches, Retro-Ocular) OR (Retro Ocular Headache) OR (Retro-Ocular Headaches) OR (Sharp Headache) OR (Headache, Sharp) OR (Headaches, Sharp) OR (Sharp Headaches) OR (Throbbing Headache) OR (Headache, Throbbing) OR (Headaches, Throbbing) OR (Throbbing Headaches) OR (Unilateral Headache) OR (Headache, Unilateral) OR (Headaches, Unilateral) OR (Unilateral Headaches) OR Hemicrania OR (Bilateral Headache) OR (Bilateral Headaches) OR (Headache, Bilateral) OR (Headaches, Bilateral) OR (Periorbital Headache) OR (Headache, Periorbital) OR (Headaches, Periorbital) OR (Periorbital Headaches)</p> <p>#3 MeSH descriptor: [Headache Disorders, Primary] explode all trees</p> <p>#4 (Primary Headache Disorders) OR (Disorder, Primary Headache) OR (Disorders, Primary Headache) OR (Headache Disorder, Primary) OR (Primary Headache Disorder) OR (Primary Cough Headache) OR (Headache, Primary Cough) OR (Cough Headache) OR (Headache, Cough) OR (Benign Cough Headache) OR (Benign Cough Headaches) OR (Cough Headache, Benign) OR (Cough Headaches, Benign) OR (Headache, Benign Cough) OR (Headaches, Benign Cough) OR (Primary Thunderclap Headache) OR (Headache, Primary Thunderclap) OR (Thunderclap Headache) OR (Headache, Thunderclap) OR (Primary Exertional Headache) OR (Headache, Primary Exertional) OR (Benign Exertional Headache) OR (Benign Exertional Headaches) OR (Exertional Headache, Benign) OR (Exertional Headaches, Benign) OR (Headache, Benign Exertional) OR (Headaches, Benign Exertional) OR (Primary Stabbing Headache) OR (Headache, Primary Stabbing) OR (Ice-Pick Headache) OR (Headache, Ice-Pick) OR (Headaches, Ice-Pick) OR (Ice Pick Headache) OR (Ice-Pick Headaches) OR (Stabbing Headache) OR (Headache, Stabbing) OR (Hypnic Headache) OR (Headache, Hypnic) OR</p>
-------------------------------------	---

	<p>(Hypnic Headache Syndrome) OR (Headache Syndrome, Hypnic) OR (Headache Syndromes, Hypnic) OR (Hypnic Headache Syndromes) OR (Alarm Clock Headache) OR (Alarm Clock Headaches) OR (Clock Headache, Alarm) OR (Clock Headaches, Alarm) OR (Headache, Alarm Clock) OR (Headaches, Alarm Clock)</p> <p>#5 MeSH descriptor: [Low-Level Light Therapy] explode all trees</p> <p>#6(Light Therapies, Low-Level) OR (Light Therapy, Low-Level) OR (Low Level Light Therapy) OR (Low-Level Light Therapies) OR (Therapies, Low-Level Light) OR (Therapy, Low-Level Light) OR (Photobiomodulation Therapy) OR (Photobiomodulation Therapies) OR (Therapies, Photobiomodulation) OR (Therapy, Photobiomodulation) OR (LLLT) OR (Laser Therapy, Low-Level) OR (Laser Therapies, Low-Level) OR (Laser Therapy, Low Level) OR (Low-Level Laser Therapies) OR (Laser Irradiation, Low-Power) OR (Irradiation, Low-Power Laser) OR (Laser Irradiation, Low Power) OR (Low-Power Laser Therapy) OR (Low Power Laser Therapy) OR (Laser Therapy, Low-Power) OR (Laser Therapies, Low-Power) OR (Laser Therapy, Low Power) OR (Low-Power Laser Therapies) OR (Low-Level Laser Therapy) OR (Low Level Laser Therapy) OR (Low-Power Laser Irradiation) OR (Low Power Laser Irradiation) OR (Laser Biostimulation) OR (Laser Phototherapy) OR (Phototherapy, Laser)</p> <p>#7#1 OR #2 OR #3 OR #4</p> <p>#8#5 OR #6</p> <p>#9#7 AND #8 (In Trials) (110)</p>
<p>Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde e do Caribe – LILACS (via Biblioteca Virtual em Saúde – BVS)</p>	<p>#1 MH: Cefaleia OR Headache OR Cefalea OR C23.888.592.612.441</p> <p>#2MH: (Terapia com Luz de Baixa Intensidade) OR (Low-Level Light Therapy) OR(Terapia por Luz de Baja Intensidad) OR E02.594.540 OR E02.774.500</p> <p>#4 #2 OR #3</p> <p>#5 #1 AND #4 AND (db:("LILACS")) (2)</p>

PEDro (PhysiotherapyE videnceDatabas e)	Abstract & Title: Headache Therapy: electrotherapies, heat, cold Problem: pain Body part: head or neck Method: clinicaltrial (81)
PsycInfo (via APA)	#1{Headache} #2 (Low-Level Light Therapy) OR (Light Therapies, Low-Level) OR (Light Therapy, Low-Level) OR (Low Level Light Therapy) OR (Low-Level Light Therapies) OR (Therapies, Low-Level Light) OR (Therapy, Low-Level Light) OR (Photobiomodulation Therapy) OR (Photobiomodulation Therapies) OR (Therapies, Photobiomodulation) OR (Therapy, Photobiomodulation) OR (LLLT) OR (Laser Therapy, Low-Level) OR (Laser Therapies, Low-Level) OR (Laser Therapy, Low Level) OR (Low-Level Laser Therapies) OR (Laser Irradiation, Low-Power) OR (Irradiation, Low-Power Laser) OR (Laser Irradiation, Low Power) OR (Low-Power Laser Therapy) OR (Low Power Laser Therapy) OR (Laser Therapy, Low-Power) OR (Laser Therapies, Low-Power) OR (Laser Therapy, Low Power) OR (Low-Power Laser Therapies) OR (Low-Level Laser Therapy) OR (Low Level Laser Therapy) OR (Low-Power Laser Irradiation) OR (Low Power Laser Irradiation) OR (Laser Biostimulation) OR (Laser Phototherapy) OR (Phototherapy, Laser) #3 #1 AND #2 (292)
Clinicaltrials.gov	Headache AND (Photobiomodulation Therapy) (1)
WHO/ICTRP	Headache AND (Photobiomodulation Therapy) (0)
Opengrey	Headache AND (Photobiomodulation Therapy) (0)

