



UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO – UNINOVE

**Programa de Pós-Graduação em Biofotônica Aplicada a Ciências da
Saúde**

**EFEITOS DA FOTOBIMODULAÇÃO EM MODELOS
EXPERIMENTAIS DE QUEIMADURAS DE TERCEIRO GRAU:
REVISÃO SISTEMÁTICA**

**Aluno: Carlos Alberto Ocon
Orientador: Prof. Dr. Paulo de Tarso Camillo de Carvalho**

São Paulo

2017



UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO – UNINOVE

Programa de Pós-Graduação em Biofotônica Aplicada a Ciências da Saúde

**EFEITOS DA FOTOBIMODULAÇÃO EM MODELOS
EXPERIMENTAIS DE QUEIMADURAS DE TERCEIRO GRAU:
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Aluno: Carlos Alberto Ocon

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Rodrigo Leal

Prof. Dr. Rodrigo Labat Marcos

Prof. Dr. Paulo de Tarso

Camillo de Carvalho

São Paulo

2017

Ficha Catalográfica:

Ocon, Carlos

Efeito da fotobiomodulação em modelos experimentais de
queimaduras de
terceiro grau: revisão sistemática. / Carlos Alberto Ocon. 2017.

40 f.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Nove de Julho - UNINOVE,
São Paulo, 2017.

Orientador (a): Prof. Dr. Paulo de Tarso Carvalho de Carvalho

1. Terapia de fotobiomodulação. 2. Cura de feridas. 3. Queimadura de
terceiro

I. Carvalho, Paulo de Tarso

II.

CDU

São Paulo, 14 de dezembro de 2017.

TERMO DE APROVAÇÃO

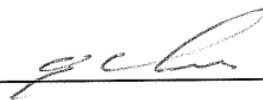
Aluno (a): Carlos Alberto Ocon

Título da Dissertação: "Efeitos da fotobiomodulação em modelos experimentais de queimaduras de terceiro grau: Revisão sistemática"

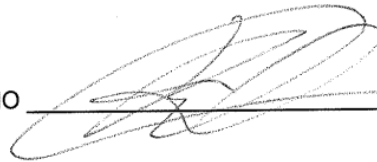
Presidente: PROF. DR PAULO DE TARSO CAMILLO DE CARVALHO



Membro: PROF. DR. RODRIGO LABAT MARCOS



Membro: PROF. DR. RODRIGO LEAL DE PAIVA CARVALHO



DEDICATÓRIA

Á minha esposa Renata, pela compreensão, dedicação e principalmente paciência, pois muitas vezes a ausência se fez presente, já que o caminho é árduo, foi compensada com muito carinho e companheirismo, a você minha eterna e dedicada companheira, expresso a minha gratidão sincera.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente o maior merecedor de todos os meus agradecimentos sem duvida alguma é DEUS

Agradeço ao professor Dr. Paulo de Tarso Camillo de Carvalho, por toda a paciência, dedicação e confiança depositada, pela decisiva contribuição para conclusão desta defesa, sempre demonstrando um profissionalismo acima de qualquer questionamento.

Ao Professor Dr. Rodrigo Labat Marcos, pela sua amizade, ajuda e principalmente pela sua postura e compreensão.

A Professora Kristianne Porta Santos Fernandes, por todas as palavras de incentivo que com pequenos gestos, que foram muito significantes, me fazendo enxergar o que ainda estava obscuro.

A todo corpo docente do programa de Biofotônica da Universidade Nove de Julho, por todo empenho e dedicação.

A minha família por tudo que me ensinaram ao longo do tempo, Mãe, Irmã, cunhado, Filhas, Sobrinhos, Neto.

Com participação especial nas traduções não poderia deixar de citar Yvanize e Florence.

Feliz é o homem que tem amigos sinceros, por este motivo agradeço ao Marcelo, Marcos, Elizabete, Andreia, Renata, Solange, Eliana, Luciene, Alexandre, Monica, Alessandra, Adriana, João, Neusa, por todo incentivo e ajuda.

Ao meu pai Francisco Ocon (em memoria)

“O crescimento de um ser humano passa por várias fases, mas bem aventurados são aqueles que reconhecem em si uma pedra bruta a ser desbastada, recorre aos mestres e a eles rendem sinceros agradecimentos pelos ensinamentos”.

RESUMO

Esta revisão sistemática foi realizada para identificar o papel da terapia de fotobiomodulação em modelos experimentais de queimaduras de terceiro grau, as pesquisas foram realizadas nos bancos de dados EMBASE, PUBMED e CINAHL, foram pesquisados estudos publicados de janeiro de 2007 a janeiro de 2017 na área de terapia de fotobiomodulação em queimadura de terceiro grau. Modelos de animais que usavam terapia de fotobiomodulação para tratamento de queimadura de terceiro grau foram incluídos na análise. Foram selecionados doze estudos de 136 artigos originais voltados para terapia de fotobiomodulação em queimadura de terceiro grau. Dois avaliadores independentes com uma ferramenta estruturada para classificar os artigos avaliando criticamente a qualidade da pesquisa. Embora o pequeno número de estudos limite as conclusões, a literatura atual indica que a terapia de fotobiomodulação pode ser uma abordagem eficaz em curto prazo para acelerar o processo de cicatrização, aumentando e modulando o processo inflamatório, a proliferação de fibroblastos e aumento na qualidade do colágeno durante todo o processo. No entanto, existe uma não uniformidade na terminologia utilizada para descrever os parâmetros e a terapia de doses a serem utilizada na fotobiomodulação.

Palavras-chave: Terapia de fotobiomodulação; Cura de feridas; Queimadura de terceiro grau.

ABSTRACT

This systematic review was conducted to identify the role of photobiomodulation therapy in experimental models of third degree burns, the surveys were conducted in EMBASE, PUBMED and CINAHL databases, studies were searched from January 2007 to January 2017 in the area of third-degree burn photobiomodulation therapy. Animal models using photobiomodulation therapy for third degree burn treatment were included in the analysis. Twelve studies were selected from 136 original articles aimed at photobiomodulation therapy in third degree burn. Two independent evaluators with a structured tool to classify the articles critically evaluating the quality of the research. Although the small number of studies limits the findings, current literature indicates that photobiomodulation therapy may be an effective short-term approach to accelerate the healing process by increasing and modulating the inflammatory process, fibroblast proliferation, and increased collagen throughout the process. However, there is non-uniformity in the terminology used to describe the parameters and dose therapy to be used in photobiomodulation

Keywords: Photobiomodulation therapy; Healing of wounds; Third degree burn.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	19
Aplicação da tabela de avaliação da qualidade dos itens para a pesquisa de animais. (Qatrs)	
Tabela 2	21
Análise do tamanho dos grupos, números de grupos, número de animais por grupo e variáveis dependentes.	
Tabela 3	24
Análise dos parâmetros, utilizados no tratamento de queimadura de terceiro grau.	
Tabela 4	27
Características de estudos experimentais controlados em animais sobre os efeitos da terapia de fotobiomodulação em Terceiro Grau em Ratos.	

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 Espectro eletromagnético	10
Figura 2 Fluxograma da revisão	15
Figura 3 Representação da escala de qualidade dos itens para escala de pesquisa de animais	17

LISTA DE SIGLAS/ABREVIATURAS

FMB	Fotobiomodulação
PBMT	Terapia de Fotobiomodulação
ATP	Adenosina trifosfato
PDGF	Fator de crescimento derivados das plaquetas
FGE	Fator de crescimento epitelial
TGF α	Fator de crescimento transformante alfa
TGF β	Fator de crescimento transformante beta
VEGF	Fator crescimento endotelial vascular
Cm ²	Centímetro quadrado
W	Watt
mW/cm ²	Miliwatt por centímetro quadrado
nm	Nanômetro
X	Tipo 5
Laser	Light Amplification by Stimuled Emission of Radiation
J	Joule
J/cm ²	Joule por centímetro quadrado
DNA	Ácido desoxirribonucleico
RNA	Ácido ribonucleico
AlGaInP	Fosfato de alumínio e gálio-índio
Hz	Hertz
Burns	Queimadura
QARTS em	Questionário destinado a avaliar a qualidade dos estudos animais
ROS	Espécie reativa de oxigênio
RNS	Espécie reativa de nitrogênio
MMPs	Metaloproteinases

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVO	3
2.1 Objetivo Geral	3
2.2 Objetivo Específico	3
3. REVISÃO	4
3.1 Fisiologia e Anatomia da Pele	4
3.2 Queimaduras	6
3.2.1 Classificação das Queimaduras	6
3.2.2 Queimadura de Primeiro Grau	6
3.2.3 Queimadura de Segundo Grau	6
3.2.4 Queimadura de Terceiro Grau	7
3.4 Processo de Cicatrização	8
3.4.1 Fase Inflamatória	8
3.4.2 Fase Proliferativa	8
3.4.3 Fase de Remodelação	9
3.5 Fotobiomodulação por Laser de Baixa Intensidade	10
3.5.1 Características do Laser de Baixa Intensidade	10
3.5.2 Atuação do Laser em Queimaduras	12
4. MATERIAIS E MÉTODOS	14
4.1 Estratégia de Pesquisa	14
4.1.2 Seleção de Estudos	16
4.1.3 Critérios de Exclusão	16
4.1.4 Avaliação da Qualidade da Ferida	16

5. RESULTADOS	18
6. DISCUSSÃO	28
7. CONCLUSÃO	32
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33

1. INTRODUÇÃO

Queimaduras de terceiro grau são as lesões mais traumáticas e fisicamente debilitantes que afetam quase todos os sistemas de órgãos e levam a morbidade e mortalidade significativas. A excisão da ferida e a enxertia cutânea precoce são práticas clínicas comuns que melhoraram significativamente os resultados para os pacientes gravemente queimados, reduzindo a taxa de mortalidade e os dias de internação hospitalar. No entanto, cicatrização lenta de feridas, infecção, dor e cicatrizes hipertróficas continuam a ser um grande desafio na pesquisa e gestão de queimaduras [1]. As queimaduras são as formas mais extensas de lesões de tecidos moles ocasionalmente, resultando em feridas extensas e profundas e morte. As queimaduras podem levar a graves dificuldades mentais e emocionais, devido a cicatrizes excessivas e à contração de pele [2]. A cicatrização é um processo complexo que envolve uma série de eventos, incluindo coagulação, inflamação, formação de tecido de granulação, epitelização, síntese de colágeno e remodelação tecidual. Assim, tem sido pesquisado extensivamente, particularmente, em relação a fatores que podem atrasar ou dificultar o processo de cicatrização [3]. O tratamento de queimaduras sempre foi um problema médico de difícil solução, sendo vários métodos diferentes empregados para tratar essas lesões localmente [2].

A fotobiomodulação - FMB tem sido utilizada para estimular o processo de cicatrização de feridas. [4]. Vários efeitos são atribuídos a FBM; estes incluem aumento da produção de ATP, aumento do potencial da membrana mitocondrial [5]. A fotobioestimulação do processo de cicatrização de feridas resulta na estimulação da proliferação de fibroblastos, aumentos significativos na reepitelização, síntese de colágeno e formação de tecido de granulação, aceleração do fechamento da ferida, resistência à tração das cicatrizes e cicatrização mais rápida de queimaduras [6].

A FMB tem sido recomendada para o tratamento de queimaduras principalmente envolvendo os tópicos cicatrização e proliferação celular, no entanto, os mecanismos de fotobiomodulação celular não são bem compreendidos apesar de muita discussão sobre esses mecanismos na literatura. Os resultados controversos refletem a complexidade da seleção apropriada de parâmetros antes de cada sessão de tratamento. Dada a falta de parâmetros uniformes na literatura, a tradução para estudos de controle clínico ainda é incipiente. Em vista do exposto, esta revisão sistemática tem como objetivo verificar e discutir os parâmetros e resultados obtidos em estudos experimentais em um modelo de queima de três graus e, a partir desses resultados, para verificar se existe ou não uniformidade de efeitos esperados e ideais de parâmetros para uma possível tradução dos estudos pré-clínicos de estudos para ensaios clínicos randomizados.

2. OBJETIVOS

2.1 Gerais:

O objetivo deste estudo é examinar por meio de uma revisão sistemática, compreendendo os últimos 10 anos, a eficácia da fotobiomodulação em modelos experimentais de queimaduras de terceiro grau.

2.2 Específicos

Verificar as características e parâmetros, bem como os métodos utilizados para o tratamento das queimaduras de terceiro grau por fotobiomodulação.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 FISIOLOGIA E ANATOMIA DA PELE

A pele é um órgão de extrema complexibilidade e reveste toda superfície do corpo humano, é composta de uma extensa e complexa estrutura que ora apresenta-se elástica e flexível (cútis dorso das mãos, face) em outras se apresenta rígida (planta dos pés, palma das mãos), além destas apresentações a pele também tem uma importância fundamental na identificação e individualização de cada indivíduo através da impressão digital (ponta dos dedos). [29]

A pele por ser o maior órgão do corpo representa 16% de todo o nosso peso corpóreo, sua estrutura divide-se em quatro camadas a mais superficial composta por células mortas. [30], sendo um órgão de revestimento separa o conteúdo orgânico do meio externo, evitando assim invasão de microrganismos e conseqüentemente infecções e mantendo a homeostasia hidroeletrólítico. [31]

A cor da pele é determinada por alguns fatores, que podem ser genéticos, quantidade de melanina produzida pelos melanocitos, pigmento que da cor da pele ou presença de maior ou menor quantidade de volume sanguíneo nos vasos. [32]

A epiderme é o revestimento da pele mais superficial e constitui-se de 4 a 5 camadas, estrato córneo, lúcido, granulosa e germinativa, sendo suas principais células os queratinócitos, melanocitos, células de Langherans envolvidas na resposta imune, as células de merkel são responsáveis pela sensibilidade. [30]

A epiderme é avascular, ou seja, é desprovida de vasos sanguíneos, sendo as células epiteliais nutridas por difusão sanguínea oriunda da derme, como o distanciamento das mesmas da fonte nutricional começam um de processo de degeneração e morte, formando a camada descamativa da pele, também tem a função de absorção de raios ultravioleta. [31,32]

A derme que se localiza abaixo da epiderme, camada esta que se encontra na região reticular onde se localiza os vasos sanguíneos e linfáticos, glândulas sudoríparas e sebáceas, é na região a papilar é onde se localiza os nervos sensitivos responsáveis pelas recepções táteis, frio, calor, dor e prurido, a derme tem a função principal de dar sustentação a epiderme e manter a homeostasia, possui fibras elásticas e colágenas que lhe conferem tração e resistência. [30,31,33]

Na derme encontramos também as células de defesa como, macrófagos, mastócitos, eosinófilos, neutrófilos e linfócitos atuando na imunovigilância, [34] a hipoderme é uma camada da pele, ricamente vascularizada e inervada, por sua constituição adiposa participa intensamente no termoisolamento e pela sua posição mais profunda em relação às demais camadas, propicia um suporte às estruturas e proteção às agressões, pois como é um tecido mais frouxo desliza sobre as vísceras e ossos. [35]

3.2 QUEIMADURAS

Pelas estimativas, no Brasil ocorrem por volta de 1.0000 de ocorrências de lesões por queimaduras, sendo que um quarto deste montante vai a óbito e mais de 10% procuram atendimento médico[36] , este fato caracteriza um grave problema de saúde pública, estas agressões, segundo levantamentos ocorrem principalmente em domicílio por lesão térmica, onde os mais atingidos são , jovens do sexo masculino, idosos e crianças. [37]

As queimaduras são lesões altamente invasivas e causam mudanças na qualidade de vida, como separação familiar, traumas não só físico como psicológico, com a destruição da pele, o corpo fica vulnerável a infecções, muitas vezes a queimadura causam deformidades física permanente. [38]

As queimaduras são definidas como lesões causadas a pele e divide-se em térmicas, (frio ou quente), elétricas e químicas. [39]

As queimaduras podem ser separadas em duas fases as relacionadas á profundidade classificadas em primeiro, segundo e terceiro grau e também quando a reação local, na qual a região mais atingida denomina-se zona central, é onde acontece a destruição celular irreversível ocasionada pela degradação das proteínas celulares e também pela coagulação. [40] A área intermediária sofre mudanças profundas na perfusão sanguínea tecidual, o não tratamento pode evoluir para uma necrose, já a área mais periférica á lesão, acontece uma hiperemia resultante de uma maior vascularização, nesta zona não existe a possibilidade de uma evolução para necrose. [41]

3.2.1 CLASSIFICAÇÕES DAS QUEIMADURAS

3.2.2 QUEIMADURA DE PRIMEIRO GRAU

Dentre as queimaduras a de primeiro grau, atinge apenas a epiderme, é extremamente dolorida causa edema, caracteriza-se lesões secas, dificilmente necessita de internação hospitalar sua cura é espontânea, provoca descamação cutânea. [42]

3.2.3 QUEIMADURA DE SEGUNDO GRAU

As queimaduras de segundo grau são dolorosas, causa fístemas, e atinge a epiderme na sua totalidade e parte da derme, suas lesões são geralmente úmidas, podem ocorrer cicatrizes e discromia, dificilmente necessita de internação hospitalar, salvo os casos mais graves. [43]

3.2.4 QUEIMADURA DE TERCEIRO GRAU

As queimaduras de terceiro grau caracterizam-se pela destruição total de todas as camadas da pele, nos casos mais graves pode atingir músculos, nervos, e ossos, causando um intenso estresse ao organismo [42], devido ao seu grau de agressão não há processo de reepitelização, na queimadura de terceiro grau as terminações nervosas são destruídas tornando-a indolor, acontece também à perda da elasticidade cutânea. [43]

3.3 PROCESSOS DE CICATRIZAÇÃO

A cicatrização é um processo abrangente, dinâmico e bioquímico, mas alguns fatores sistêmicos e locais podem contribuir para o prolongamento da cicatrização, podemos relacioná-los, idade, doenças pré-existentes, medicamentos, os fatores locais são infecções, necrose e presença de corpo estranho no local. [43], O processo de cicatrização classifica-se em: fase inflamatória, fase proliferativa e fase de remodelação. [44,45]

3.3.1 FASE INFLAMATÓRIA

A fase inflamatória tem como característica sinais de calor, rubor, edema e dor, pois nesta fase acontece a ruptura dos vasos sanguíneos, para que não ocorra uma hemorragia o organismo desencadeia um processo de hemostasia através de agregação plaquetária e liberação de mediadores químicos, acontece também à vasodilatação que proporciona uma maior migração de células polimorfonucleares no caso os macrófagos [46]

Os macrófagos têm fundamental importância na transição da fase inflamatória para a fase proliferativa, pois são responsáveis pela fagocitose de antígenos (corpos estranho), como são células grandes e móveis, participam do remodelamento do leito da ferida, liberando mediadores que se necessário promovem uma quimiotaxia de mais macrófagos, [47], induz a proliferação de fibroblastos e células endoteliais promovendo uma angiogênese e formação de tecido de granulação, os macrófagos produzem fatores de crescimento celular PDGF, FGE, TGF α e TGF β E VEGF, que por sua vez promove a proliferação de matriz tecidual. [47]

3.3.2 FASE PROLIFERATIVA

Na fase proliferativa acontece uma reepitelização, uma neoangiogênese, depósito de síntese de colágeno e matriz celular, com a perda de tecido ocorrida na ocasião da lesão o colágeno e a matriz celular tendem a recuperá-lo, há uma frenética atividade celular, uma matriz provisória se forma a partir da fibrina, fibronectina e colágeno tipo V, ocorre também uma migração de queratinócitos que produzem metaproteinase que por sua vez degradam o colágeno tipo IV, facilitando a migração dos ceratinócitos para o leito da lesão. [46]

No decorrer da evolução da cicatrização inicia-se uma reconstrução dérmica com formação de tecido de granulação, é também nesta fase que há uma predominância de células fibroblásticas, estas células trazem na sua composição uma alta quantidade de mitocôndrias, retículo endoplasmático e complexo de golgi. [46]

Os ribossomos são importantes para a síntese proteica, pois quando o colágeno é sintetizado, transforma-se em uma matriz extracelular provisória que possui muita elastina, proteoglicanos e fibronectina na sua composição que dão sustentação aos novos arcos capilares que se modulam em miofibroblastos que possui uma elevada quantidade de actinmiosina participando diretamente na contração da ferida. [11]

3.3.3 FASE REMODELAÇÃO

Nesta fase acontece o final do processo de cicatrização, onde a rede vascular começa a se contrair e diminui a sua malha, há um aumento do Colagenase, atuando para que diminua o acúmulo de colágeno [11], e nesta fase que acontece um aumento da força tênsil, pois o colágeno de que são modelados pelos fibroblastos são mais ordenados e fortes, mas nunca terá a mesma resistência do tecido não lesado. [48]

3.4 FOTOBIMODULAÇÃO POR LASER DE BAIXA INTENSIDADE

Einstein em 1916 formulou os princípios da amplificação da luz por emissão estimulada de radiação, quando percebeu que a emissão induzida poderia existir e a radiação eletromagnética seria produzida por um processo atômico. [49]

Laser é a abreviação das palavras da língua inglesa Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation, ou seja, uma amplificação da luz por estimulação da radiação, na década de 60 foi produzido o primeiro estimulador de laser. [50]

3.4.1 CARACTERÍSTICAS DO LASER DE BAIXA INTENSIDADE

Para o entendimento sobre as características do laser, primeiramente temos que compreender a formação da luz, que são partículas de energia eletromagnética que caminham no espaço, estas partículas denominam-se fótons. [50]

As Ondas eletromagnéticas possuem vários comprimentos, que variam de 440 nm (violeta) a 700 nm (vermelho), mas apenas uma fração deste espectro de ondas é visível [49], portanto quanto o comprimento da onda for maior temos uma onda em infravermelho, se mais curta ultravioleta, os aparelhos na sua maioria oferecem para tratamento terapêutico de ondas que estão entre 700 e 1000nm. [51]

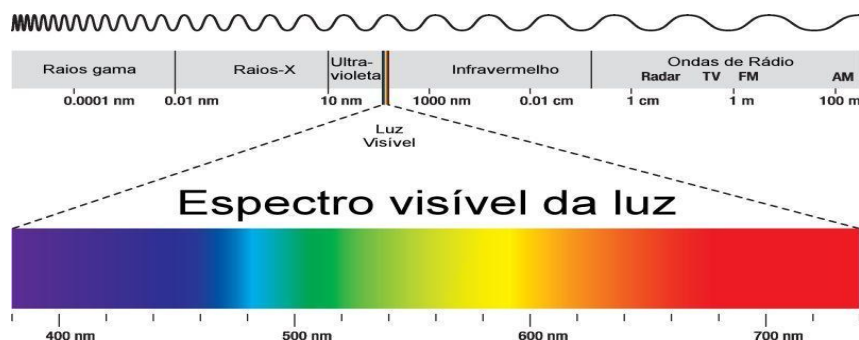


Figura 1 Fonte: Espectro eletromagnético ilustração Adaptada Peter Hermes Furian /Shutterstock.com

O laser tem seu funcionamento baseado em dois parâmetros, laser pulsado onde existe uma variação entre o valor máximo de potência e zero, sendo necessário calcular a potência média, pois é ela que tem significância terapêutica, já o laser contínuo, não apresenta variação de potência, a potência é expressa em W/cm^2 , sendo que a exposição radiante, densidade de energia, fluência ou dose são medidas em J/cm^2 . [52]

Os aparelhos de laser contêm internamente meios ativos, que possuem níveis de energia excitáveis (cristal de Rubi ou Hélio-neônio), esta substância é essencial ao funcionamento, pois são capazes de absorver energia de uma fonte externa [53], os átomos são os menores componentes, e compõem-se de nêutrons e prótons no seu núcleo, sendo que os mesmos ficam orbitando em níveis diferentes de energia e os da substância radioativa permanecem em uma órbita mais baixa em estado de repouso. [54]

Toda vez que um elétron muda de órbita ou se excita significa que o mesmo absorveu uma quantidade de energia suficiente para mudar de posição, que com o dinamismo desta nova estrutura tem pouca instabilidade logo volta ao nível original, mas durante este retorno o mesmo libera a energia absorvida em forma de fótons, fenômeno este chamado de emissão espontânea. [50,54]

Internamente os aparelhos de laser possuem dois espelhos um localizado na extremidade que multiplica e confinam a energia liberada pela colisão entre fótons e elétrons estimulados por uma fonte energética externa, o segundo espelho localiza-se próxima à saída do feixe de luz chamado de semirrefletor onde são parcialmente extraída a energia a ser liberada. [49,53]

As características do laser se diferem da luz comum devido ao processo de formação que pode ser coerente, que consiste em que todos os fótons são remetidos no mesmo tempo e espaço isto impede a colisão e conseqüentemente a perda de energia, garantindo que a energia que sai do aparelho é a mesma que chegará ao tecido [44], a colimação do laser se dá, quando a emissão fótons é paralela, proporcionando uma precisão na entrega desta energia com uma taxa mínima de distorção, e a monocromaticidade do laser é pelo fato de que o comprimento da onda tem o mesmo tamanho, com isso a luz tem uma única cor. [53]

Atualmente a utilização do laser de baixa intensidade é amplamente utilizada, por médico, enfermeiros, fisioterapeutas, odontologia, esteticistas entre outros, pois o mesmo não gera efeito térmico. [51,55]

3.4.2 ATUAÇÕES DO LASER EM QUEIMADURAS

Segundo Carvalho (2009) a laserterapia é um promissor tratamento terapêutico no que diz respeito à reepitelização, a utilização do laser acelera o processo de cicatrização, atua na redução da dor e qualidade da cicatrização, estimulando a fase proliferativa e diminuindo a fase inflamatória. [11]

De acordo com estudos realizados a epiderme e a derme sofrem uma melhora na organização e restauração das fibras, quando tratadas com laser de baixa intensidade a 660 nm a $20\text{J}/\text{cm}^2$, como também há uma formação de tecidos de granulação e neoangiogênese. [55,56,57,58] Com a entrega de quantidade de energia maior, acontece à modificação do ambiente microvascular com isto há uma reparação tecidual e uma intensificação da fase inflamatória da ferida [58], conseqüentemente melhorando a formação de fibrina, convertendo os fibroblastos em miofibroblastos responsáveis pela contração do leito da ferida e um acréscimo na produção do colágeno sintético. [59,13]

O laser oferece uma terapia que proporciona uma situação favorável à cicatrização, pois os efeitos inibitórios atuam junto aos fatores quimiotáticos, na fase inicial da inflação ingerindo-se nos mediadores químicos provocados pela inflamação [51], a ferida de queimaduras quando exposta a radiação de laser de baixa intensidade vermelha tem sua expressão modificada pela restrição dos nucleotídeos reparadores do DNA das células envolvidas na cicatrização. [10]

Em estudo experimental foi utilizado laser de baixa intensidade com maior fluência de energia total, que demonstrou ser um eficaz estimulante no processo de cicatrização de feridas por queimaduras de terceiro grau em ratos [9], em outro estudo foram utilizadas doses de 3J e 4 J/cm² promovendo um deposição de colágenos, melhorando a cicatrização, pois reduziu o processo inflamatório.[11,61], também Foi utilizado um laser de AlGalnP que mostrou-se efetivo, quando utilizado a 3J/cm², principalmente na fase inicial da cicatrização, com a diminuição da necrose e aumento considerável de deposição de colágeno, já na dose de 6J/cm² a efetividade deu-se na fase final da cicatrização [14], em outro estudo Peck (2011), relacionou a melhora na condição da cicatrização a uma dose de laser de 6 a 8J/cm², pois segundo autor atua na regulação do metabolismo celular, pois possui efeito antioxidante que estimula o aumento de radicais da enzima superóxido dismutase, já a irradiação em uma ferida de queimadura de terceiro por laser pulsado de 890 nm a 3Hz e densidade de energia de 11,7 J/cm²

proporcionou o aumento na taxa de contração da ferida , mas o seu efeito inibitivo na flora microbiana foi mínimo [60,62] ,em outro estudo com laser pulsado de diodo de infravermelho a 80 Hz, houve na diminuição total dos mastócitos durante as fases de proliferação e maturação da ferida provocada por queimadura de terceiro grau. [15]

No estudo realizado com dois tipos de aplicação diferentes do laser, demonstrou que no modo varredura em uma ferida por queimadura de terceiro grau fechou totalmente em 14 dias sendo que no modo pontual este fechamento não aconteceu na mesma velocidade [10]

Estudos indicam que o laser estabiliza a liberação de citosinas que respondem pelo aumento dos fibroblastos e síntese de colágeno e conseqüentemente melhora a organização do colágeno arquitetônico [63,64], com a liberação de energia oriunda do laser de baixa intensidade, há uma diminuição na atuação de prostaglandina ,fazendo com que a síntese inflamatória também diminua, influenciando diretamente na matriz extracelular na cicatrização. [65,66]

A terapia por laser de baixa intensidade mostrou-se significativa, pois proporciona uma migração leucocitária, para o local da ferida levando a uma rapidez na formação de uma angiogenese [67], estudo revelou que a terapia com laser, em comprimento de onda de 830nm e densidade de energia de 3J/cm², demonstrou que em comparação com outros comprimentos de ondas, promove mais eficazmente a microvascularização, melhora a fase proliferativa e promove uma contração mais prontamente. [68]

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 ESTRATÉGIAS DE PESQUISA

Realizamos uma busca em três bases de dados eletrônicas de 2007 a janeiro de 2017, para realização de uma revisão sistemática: EMBASE (banco de dados Excerpta Medica), PubMed (Public / Publisher MEDLINE) e CINAHL (índice acumulado de enfermagem e literatura de saúde aliada). primeiro, selecionamos palavras-chave de artigos relacionados. As linhas internacionais de dados MeSH e SCOPUS foram usadas para encontrar palavras-chave mais relacionadas com significados próximos: ("low-level light therapy"[MeSH Terms] OR ("low-level"[All Fields] AND "light"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "low-level light therapy"[All Fields] OR "lllt"[All Fields]) AND ("wound healing"[MeSH Terms] OR ("wound"[All Fields] OR "repair"[All Fields]) AND ("burns"[MeSH Terms] OR "burns"[All Fields] OR "burn"[All Fields]) AND third[All Fields] AND degree[All Fields] AND ("rats"[MeSH Terms] OR "rats"[All Fields]) A pesquisa foi repetida após a revisão dos documentos elegíveis para buscar especificamente metodologias experimentais e resultados e parâmetros de fotobiomodulação. Também revisamos os artigos recuperados para identificar possíveis estudos adicionais (Figura 2).

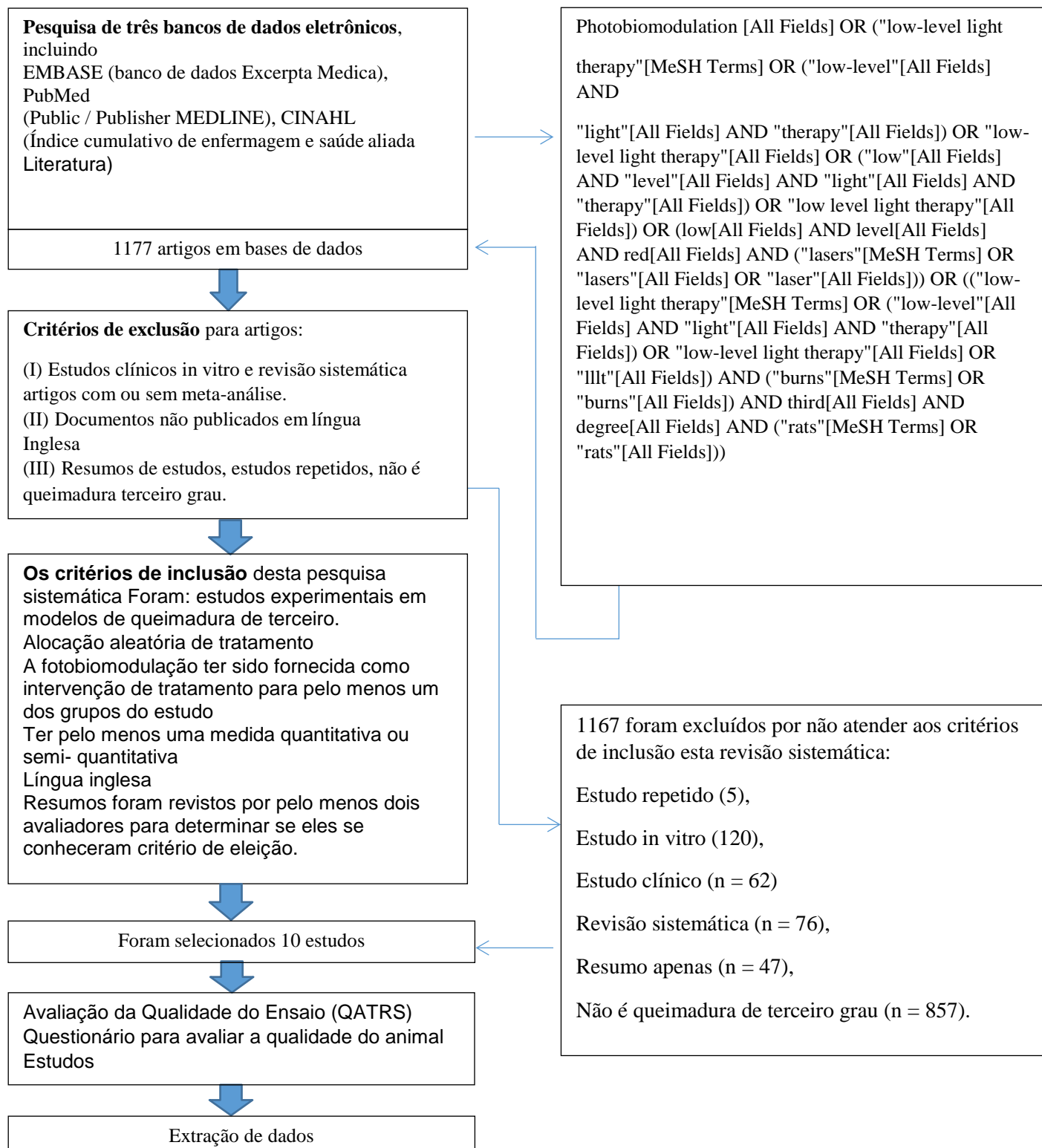


Figura 2 Fluxograma da revisão

4.1.2 SELEÇÃO DE ESTUDOS

Os 12 estudos selecionados totalizaram uma amostra de 518 animais, mostram algumas características disso, todas usadas como modelo experimental de machos, fêmeas adulto rato Wistar com um terceiro pesquisador independente (PTC). Os critérios de inclusão desta busca sistemática foram os seguintes:

1. Cobaias modelo animais
2. Estudos experimentais em modelo de queimadura de terceiro grau
3. Alocação aleatória de tratamento
4. Tipo de fotobiomodulação foi fornecido como uma intervenção para pelo menos um dos tratamentos grupos
5. Uma medida quantitativa ou semi-quantitativa
6. Língua inglesa. Resumos foram revisados por pelo menos dois avaliadores para determinar se cumpriram critérios de elegibilidade

4.1.3 CRITÉRIO DE EXCLUSÃO

1. Estudos clínicos in vitro e artigos de revisão sistemática com ou sem meta-análise
- 2 Documentos não publicados em Língua inglesa
- 3, Estudos microbiológicos

4.1.4 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DO ESTUDO

Os artigos potencialmente elegíveis foram impressos, revisados e avaliados criticamente para classificação de qualidade por dois revisores independentes. As avaliações sistemáticas são comumente realizadas na pesquisa humana, mas raramente na pesquisa de animais. Escalas de classificação de qualidade comumente usadas na pesquisa humana podem não ser apropriadas para estudos em animais, uma vez que não consideram problemas como a adequação do modelo animal sendo avaliado. Para avaliar a adequação, usamos uma escala desenvolvida por Tajali Bashardoust et al.[7]: esta é uma escala de classificação de qualidade para um questionário da escala de pesquisa animal (QATRS), concebido para avaliar a qualidade dos estudos em animais. O QATRS é um gráfico de avaliação escalonado de 20 pontos, projetado para avaliar aleatoriamente, a semelhança do modelo de tecido animal com aplicações humanas, padronização e confiabilidade de técnicas de medição, gerenciamento de levantamentos de estudos e adequação de métodos estatísticos (Figura 3)

Item	Rating		
	Yes(2)	Partial(1)	No(0)
1. Animals/tissue samples were randomly allocated to groups. 2. The animals/tissue samples were similar across comparison groups 3. The tissue/animal model study was appropriate for the biological properties/questions being evaluated. 4. The animal model used was appropriate to make inferences in terms of human application? (Tissue similar to, or is human tissue) 5. Objective measurements were performed using sufficient standardization of measurement techniques and appropriate instrumentation. 6. Reliability of measurements was reported referenced to indicate sufficient consistency of the outcomes analyzed 7. All animals entered into the study accounted for? (All were analyzed or reasons for withdrawal noted). 8. 80% of the animals entered were included in the data analysis. 9. The between group/time statistical comparisons used appropriate statistical methods. 10. Measures of variability and confidence intervals were provided to indicate the range/size of the effects observed.			
Total score(20)			

Figure 3. Representação da escala de classificação de qualidade dos itens para escala de pesquisa de animais / tecidos (QATRS). Legenda [1]. As amostras de animais / tecidos foram alocadas aleatoriamente para grupos. [2]. As amostras de animais / tecido foram semelhantes nos grupos de comparação. [3]. O estudo modelo de tecido / animal foi apropriado para as propriedades biológicas / questões avaliadas. [4]. O modelo animal utilizado foi apropriado para fazer inferências em termos de aplicação humano (tecido semelhante ou tecido humano). [5]. As medidas objetivas foram realizadas com padronização suficiente de técnicas de medição e instrumentação apropriada. [6]. A confiabilidade das medidas foi relatada referenciada para indicar consistência suficiente dos resultados analisados. [7]. Todos os animais inscritos no estudo foram contabilizados? (Todos foram analisados ou os motivos de retirada foram anotados). [8]. 80% dos animais inseridos foram incluídos na análise de dados. [9]. As comparações estatísticas grupo / tempo utilizaram métodos estatísticos apropriados. [10]. Medidas de variabilidade e intervalos de emergência foram fornecidas para indicar a amplitude / tamanho dos ecossistemas observados.

5. RESULTADOS

Resultados encontrados 136 artigos nas bases de dados Os resumos foram utilizados para identificar pesquisas que repetidamente apareceram em mais de 1 banco de dados (duplicação do mesmo estudo) (n=48).

Entretanto, nós pré-selecionamos 20 estudos para revisão completa. Dos 20 estudos analisados, 12 não foram excluídos por não apresentarem critérios de exclusão desta revisão sistemática: estudo in vitro (n=1), estudo clínico (n=4), revisão sistemática (n=4), somente resumo (n=1), e estudo não escrito em inglês (n=2)

Nós incluímos 12 estudos [8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19] para avaliação crítica da eficácia do PBMT na queima de terceiro grau, em que existem diversos parâmetros de tratamento de lesões.

Os 12 estudos selecionados totalizaram uma amostra de 518 animais, mostram algumas características em comum, ou seja, todos eles foram utilizados como modelo experimental, machos e Fêmeas ratos adultos Wistar com peso médio de 278,5gr e (100%) as queimaduras foram realizadas na região dorsal do animal. O modelo de queimadura variou entre 50% usando água fervente conectada ao Cilindro [11, 13, 14, 16, 17, 18] 41,6 % algum tipo de metal aquecido [8,9, 10, 15, 19] e 8,4 de imersão em água a 95° [12]. Isso nos leva a acreditar que existe uma boa padronização entre os modelos experimentais para queimaduras de terceiro grau, permitindo que haja uma reprodutividade dos modelos experimentais. (Tabela 1)

Tabela 1 - Características de estudos experimentais controlados e selecionados de animais com efeitos de irradiação laser de baixa intensidade em queimadura de terceiro grau.

Autores	Anima l tipo	Gener o (M/F)	Anima l Raça	Idade (mese s)	pes o (g)	Modelo induçã o	Loca l da lesão	Quart s
Gomes 2017 [8]	Rat o	Femêa	Wistar	-	±300 gr.	H2O Quente 60°	Dorsal	15
Brassol ati 2016 [9]	Rat o	Macho	Wistar	12 Seman a	±280g	Placa de Alumini o 150°	Dorsal	15
Trajan o 2014 [10]	Rat o	Macho	Wistar	-	250- 350gr.	Haste de metal. 80°	Dorsal	12
Fiorio 2013 [11]	Rat o	Macho	Wistar	-	260 ±20gr.	Placa de Alumini o 120°	Dorsal	16
Fiorio 2011 [12]	Rat o	Macho	Wistar	-	260 ±20gr.	Aluminum plate 120°	Dorsal	14
Nuñe z 2012 [13] J	Rat o	Macho	Wistar	Adult	≅ 300 gr.	Conectad o agua fervente	Dorsal	16
Morae s 2012 [14] J	Rat o	Macho	Wistar	-	300- 350 gr.	Imersão agua a 95°	Dorsal	12
Khoshava ghi t 2011 [15]	Rat o	Macho	Wistar	4 meses	300 gr.	Cilindro conectad o agua fervente	Dorsal	12
Garci a 2009 [16] J	Rat o	Macho	Wistar	Adult	180- 220 gr.	Heate d punch	Dorsal	12
Meirele s 2008 [17]	Rat o	Macho	Wistar	Jovem adulto	200– 230 gr.	Instrument o aquecido	Dorsal	10

Meireles 2008 ^[18]	Rat o	Mach o	Wistar	Jove m adult o	200– 230 gr.	Instrument o aquecido	Dorsal	10
Bayat 2008 ^[19]	Rat o	Mach o	Wistar	Adulto	250- ±30gr.	Cilindro conectad o agua fervente	Dorsal	12

Nos estudos selecionados, houve uma grande variação dos tipos de análises realizadas e várias Variáveis Dependentes, e uma grande parte (83,4%) delas, embora diferentes métodos visassem verificar o efeito do PBMT em várias fases do processo de reparo [8, 9, 10, 12, 13,15,19], enquanto os estudos (8,4%) visavam focar a infecção bacteriana [14]. Ainda havia um estudo (16,6%) que se concentrava tanto na cura como na infecção bacteriana [16, 18], esses resultados demonstram que a maioria dos estudos ainda diz respeito à interferência da qualidade do tecido cicatricial do PBMT (deposição de colágeno e proliferação de fibroblastos e neoformação de vasos sanguíneos), bem como com a ação sobre a modulação do processo inflamatório, também podemos verificar que alguns desses estudos estão focados na interferência do processo de infecção na cicatrização dessas queimaduras. (Tabela 2)

Tabela 2. Análise as características dos estudos experimentais selecionados de animais controlados nos efeitos do laser de baixa intensidade nas queimaduras de terceiro grau

Autores	Tamanho dos grupos	Número de grupos	Número de Animais/grupo	Variáveis dependentes
Gomes 2017 ^[8]	12	3	4	Análise morfológica (resposta inflamatória, tecido de granulação, presença ou ausência de folículos capilares, presença ou ausência de úlceras, análise da organização do colágeno)
Brassolati 2016 ^[9]	30	3	10	Análise histopatológica; Morfometria do vaso sanguíneo; Morfometria de Fibras de Colágeno; Imuno- histoquímica
Trajanó 2014 ^[10]	18	3	6	Extração total de RNA; Complementar síntese de DNA.
Fiorio 2013 ^[11]	48	4	12	A análise morfológica (análise histológica, análise morfométrica) contabiliza as células inflamatórias, tipo de fibras colágenas
Fiorio 2011 ^[12]	24	4	6	Análise histopatológica; células inflamatórias, bem como a área danificada.
Nuñez 2012 ^[13]	36	2	18	Análise histomorfométrica; Avaliação quantitativa de novos navios; contagem diferencial leucocitária; Fitometria laser doppler.
Moraes 2012 ^[14]	36	3	12	Avaliação macroscópica; Avaliação morfométrica; avaliação microscópica; Análise mesoscópica.
Khoshavaghit 2011 ^[15]	48	2	24	Exame morfométrico (exame histológico) dos tipos 1, 2 e 3 mastócitos e o número total de mastócitos em 100 zonas de pele queimada.
García 2009 ^[16]	96	4	24	Análise histológica por microscopia óptica

Meireles 2008^[17]	55	3	15/20	Análise de Microscopia
Meireles 2008^[18]	55	3	15/20	Análise de Microscopia
Bayat 2008^[19]	60	4	15	Exame morfométrico (números de exame histológico de tipos 1, 2 e 3 mastócitos e número total de mastócitos em 100 zonas de pele queimada)

Quando analisamos a tabela 3 referente aos parâmetros utilizados nos estudos selecionados, podemos observar que 75% dos estudos usaram o laser com comprimento de onda no espectro vermelho e que alguns desses autores escolheram 632,8 nm e outros de vermelho na faixa de 660 nm, porém outros 25% usaram o laser com comprimento de onda 890nm. Em relação ao poder dos lasers, houve uma variação muito grande de 10mW [19, 17, 18] a 100mW [8, 9], os poderes intermediários foram: 75mW [15], 50mW [9], 35 [11, 12], 30 [13], 20mW [14] 5mW [8] e 0,05 W [16].

Também obtivemos como resultados nesta análise outros parâmetros importantes do PBMT, como: Energia (J) e apenas 16,7%) relataram este parâmetro [9,11,12], a área do feixe 75% dos trabalhos revisados incluídos em seus estudos [8, 9,11,12,13,14,15,16,19], o tempo de exposição ao PBMT foi relatado em 75% dos estudos [8,9,11,13,15,16,19] e a densidade de poder foi descrito em 58,4% do papel [8,9,11,12,13,14,15,16]. (Tabela 3)

Tabela 3: Estudar as características de estudos experimentais selecionados de animais controlados sobre efeitos de radiação laser de baixo nível sobre o estresse oxidativo.

Autores	Comprimento de onda (nm)	Densidade de energia (J/cm ²)	Energia (J)	Densidade de potencia (W ou mW/cm ²)	Tamanho spot (cm ²)	Tempo de irradiação por ponto (sec.)	Duração do tratamento (dias)	Frequencia do tratamento (dias)	Frequencia do laser (Hz)	Potencia (mW or W)
Gomes 2017 ^[8]	660 ± 2nm	1 J/cm ²	-	6.25 mW/cm ²	0.04 cm ² / 0.8 cm ²	160 sec.	12 dias	0, 5, 12 dias	-	5 mW
Brassolati 2016 ^[9]	660nm	12.5/25j/cm ²	0,5/ 1 j	1,25/2,5m W/cm ²	0,04cm ²	10 sec.	8 dias	2,4,6,8 dias	-	50/100 mW
Trajano 2014 ^[10]	660 nm	20j/cm ²	-	-	-	-	5 dias	Diario	-	100mW
Fiorio 2013 ^[11]	660nm	3/4 j/cm ²	2.1/ 2.8 j	0,05 W/cm ²	0,63cm ²	60/80 Sec.	4/8 dias	Depois 48 h.	-	35 mW
Fiorio 2011 ^[12]	660nm	-	-	-	0,63cm ²	-	-	-	-	-
Nuñez 2012 ^[13]	660nm	1/4 j/cm ²	-	30 mW/cm ²	1 cm ²	33/133 sec.	10 dias	1, 3, 8, 10 dias	-	30 mW

Moraes 2012^[14]	660nm	3/6 j/cm ²	-	35mW	0,035cm ²	-	-	Tres vezes por semana	-	20mw
Khoshava ghit 2011^[15]	890nm	0,924j/cm ²	-	1.08mW/cm ²	1 cm ²	856 sec.	20 dias	Tres vezes por semana com intervalo de 56 h.	80Hz	75W
Garcia 2009^[16]	685nm	4,5 j/cm ²	-	0,5 W/cm ²	0,01 cm ²	81 sec.	3, 7, 14 dias	-	-	0,05 W
Meireles 2008^[17]	660/780nm	20 J/cm ²	-	-	-	-	21 dias	3, 5, 7, 14, e 21dias	-	35 mW
Meireles 2008^[18]	660/780nm	20 J/cm ²	-	-	-	-	21 dias	3, 5, 7, 14, e 21dias	-	35 mW
Bayat 2008^[19]	632.8nm	38,2/ 76,4j/cm ²	-	-	3.14cm ²	120/ 240 sec.	7, 16, 30 dias	Diario	-	10 mW

75% 75% dos artigos utilizados de laser vermelho (9 artigos)
Densidade de energia média (j / cm²)= 16,52945 j/cm²

9,09% de artigos utilizados laser infravermelho (1artigo)
Potencia média (W ou mW) = 40,459

18,18% de artigos comparam laser vermelho e infravermelho (2 artigos)

Também resumimos os estudos que apresentaram seus resultados de um ponto de vista estatístico, vale a pena mencionar que a não utilização de dados quantitativos ou semi-quantitativos foi um fator que excluiu o estudo. Assim, esses resultados foram observados em relação à sua classificação em: Efeitos positivos: estatisticamente significativo; Efeitos positivos: não significativo; parcialmente positivo e sem efeito. Sendo 8, 3% de efeitos positivos: não significativos, 8, 3% parcialmente positivos e 83, 3% de efeitos positivos estatisticamente significativos. (Tabela 4)

Tabela 4: Estudar as características de estudos experimentais controlados em animais sobre os efeitos da terapia de fotobiomodulação em Terceiro Grau em Ratos

Autores	Efeitos positivos: estatisticamente significativo	Efeitos positivos: não significativos	Efeito parcial. Estatisticamente significativo	Sem Efeito
Gomes 2017[8]			X	
Brassolati 2016[9]	X			
Trajano 2014[10]	X			
Fiorio 2014[11]	X		X	
Fiorio 2011[12]				
Nuñez 2012[13]			X	
Moraes 2012[14]	X			
Khoshavaghit 2011[15]			X	
Garcia 2009[16]			X	
Meireles 2008[17]		X		
Meireles 2008[18]		X		
Bayat 2008[19]			X	

6. DISCUSSÃO

Nesta revisão, foram analisados artigos que se concentram principalmente nos efeitos do PBMT em lesões experimentais causadas por queimaduras de terceiro grau. Nos artigos, não houve unanimidade quanto à técnica experimental utilizada, nem os métodos utilizados para medir esses resultados. Muitas vezes, foram utilizadas classificações e avaliações diferentes para designar variáveis semelhantes. Isso pode ser devido a diferentes abordagens, como cicatrização, processo inflamatório ou mesmo estágio isolado do processo de cicatrização. Enwemeka et al. [20] afirmou que tais falhas são as causas de inconsistências na literatura, especialmente no que diz respeito à aplicação do PBMT. Em relação aos modelos utilizados, deve notar-se que a queima pode variar de acordo com o animal utilizado para a experimentação, bem como o tempo e a forma como o tecido é exposto ao calor ou mesmo ao produto químico. As etiologias mais comuns são as queimaduras por fogo / chama (43%), seguidas por escaldas (34%), contato com objetos quentes (9%), eletricidade (4%) e agentes químicos. Anualmente, há 3.400 mortes relacionadas a incêndios, queimaduras e inalação de fumaça, com mais de 2.550 (72%), ocorrendo em casa. [21]

A pesquisa de um modelo puro de animais experimentais é importante para a pesquisa de queimaduras. Em nossa revisão, observamos que 100% dos estudos avaliados usaram os ratos Wistar como modelo animal, o que está de acordo com o que parece ser o modelo mais prático e amplamente utilizado em outros estudos. Os modelos de animais podem substituir testes diretos em seres humanos, especialmente no caso em que a toxicidade do material de teste é desconhecida. Coelhos da Nova Zelândia, ratos Sprague-Dawley, ratos Wistar albinos, ratos BALB / c e porcos foram utilizados como modelo animal na pesquisa de queimaduras; os ratos são os mais usados em todos esses animais [22].

A forma que foi usada para desencadear a queimadura tem um papel importante no tipo de lesão e as complicações desencadeadas após a queima. Dos 12 artigos analisados, 33,3% [13,14,16,17] dos estudos usaram sistemas metálicos cilíndricos conectados a água quente e 58,3% [8,9,10,11,12,15,19] usou algum tipo de metal aquecido para produzir queimaduras e uma pequena porcentagem usou imersão em água quente [18]. De acordo com Venter (2015) [23] e Guo (2017) [22]. A temperatura, a duração e a pressão de contato são as três variáveis primárias necessárias para atingir uma queimadura uniforme. No entanto, esses 3 fatores listados pelos autores [22,23] mencionados acima variam muito ou mesmo não foram descritos para a indução de queimaduras de terceiro grau avaliadas neste estudo, indicando falta de padronização e uniformidade para induzir queimaduras.

Nos estudos avaliados, uma série de variáveis foram analisadas com foco de (66,6%) [8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 19] no reparo tecidual e utilizaram diferentes metodologias para avaliar a ação do PBMT nas várias fases do reparo tecidual.

Estes resultados demonstram que a maioria dos estudos ainda diz respeito à interferência da qualidade do tecido cicatricial de PBMT (deposição de colágeno e proliferação de fibroblastos e neoformação de vasos sanguíneos), bem como com a ação sobre a modulação do processo inflamatório, também podemos verificar que alguns desses estudos estão focados na interferência do processo de infecção na cicatrização dessas queimaduras. No entanto, acreditamos que há uma falta de investigações adicionais sobre o papel do PBMT em mediadores inflamatórios e estresse oxidativo após este tipo de queimadura, dada a evidência na literatura sobre a ação do PBMT e a modulação de biomarcadores inflamatórios [23,24] e o aumento de substâncias antioxidantes [25] durante o uso de PBMT.

Lesões por queimaduras resultam em várias respostas locais e sistêmicas. Em resposta a lesões, há liberação local e sistêmica de uma série de mediadores inflamatórios, espécies reativas de oxigênio (ROS) e espécies reativas de nitrogênio (RNS), muitas vezes confundidas por infecção local. Entre os mediadores vasoativos e inflamatórios circulantes estão às histaminas, prostaglandinas, quinases, fatores de agregação plaquetária, angiotensina II, vasopressina e fatores liberadores de corticotropina e proteínas de sinalização celular, como citocinas e quimiocinas [21].

Embora o foco da revisão atual esteja centrado nos parâmetros de dosimetria utilizados durante a fotobiomodulação para melhorar o processo de cicatrização e inflamação em queimaduras de terceiro grau. A este respeito, percebemos que há concordância no tipo de comprimento de onda utilizado em estudos que variam de vermelho (632, 640 e 660 nm)[25], ao infravermelho (890 e nm), mostrando que 75% dos estudos analisados optaram por atualização do PBMT que opera na banda vermelha. Tal opção é devido à profundidade das estruturas a serem estimuladas, pois, de acordo com Oliveira Silva (2015) [26], a penetração efetiva do tecido leve e o comprimento de onda específico absorvido pelos fotoacceptores são dois dos principais parâmetros para ser considerado em terapia de luz. No tecido, há uma "janela ótica" que corre de aproximadamente 650 nm a 1200 nm, onde a penetração efetiva de tecido na luz é maximizada.

Em relação a potência dos lasers, houve uma variação muito grande de 10mW [19, 17, 18] a 100mW [8, 9], as potências intermediárias eram: 75mW [15], 50mW [9], 35mW [11], 30mW [12, 13], 20mW [14] 5mW [8] e 0.05W [16]. Alguns estudos (16,7%) relataram a energia (Joule) [9, 11] utilizada, bem como a área do feixe (75%) [8, 9,11,12,13,14,15,16, 19], tempo de exposição (66, 6%) [8, 9, 11, 12, 13, 15, 16, 19] e densidade de potência (58,3%) [8, 9, 11, 13, 14, 15, 16] consideramos a falta desses

parâmetros é uma grande falha, dificultando ou impedindo a reprodutibilidade dos estudos.

A ausência desses parâmetros enfraquece os estudos uma vez que a literatura mostrou que os resultados da biofotomodulação dependem do tempo de irradiação e da dose utilizada. Se considerarmos que diferentes áreas de feixe, propõem potências diferentes de irradiações, tempos e densidades diferentes energias, a reprodutibilidade desses estudos é ameaçada [27].

O PBMT demonstrou efeitos positivos na estimulação das atividades celulares envolvidas no processo de cicatrização de feridas. A ação do PBMT é baseada na absorção de luz pelos tecidos, o que gerará modificações nos metabolitos celulares, alterando a troca de cálcio através da membrana celular. Essas alterações promovidas por PBMT podem aumentar a síntese de proteínas reguladoras do DNA, RNA e ciclo celular, estimulando a proliferação celular, beneficiando o restabelecimento do tecido conjuntivo durante o reparo de tecidos e cicatrização de feridas [28].

Com base nos resultados dos estudos incluídos nesta revisão, há evidências suficientes para sugerir que a biofotomodulação é uma abordagem eficaz em curto prazo para acelerar a cicatrização de feridas causadas por queimaduras de terceiro grau, bem como modular o processo inflamatório, aumentar a deposição de colágeno de tipo I e III, bem como a baixa regulação das MMPs. Além disso, os parâmetros utilizados para o PBMT nos estudos examinados, como a potência de saída do laser, a distância de irradiação, a frequência de irradiação por dia, o número de sessões de tratamento, a energia irradiada por dia e a energia irradiada total, não atendiam as recomendações atuais para estudos reprodutíveis. (Fase inflamatória, proliferação e remodelação) e modulação do processo inflamatório (quimiocinas, citocinas do fator de crescimento), além de alteração e predição de cicatrizes hipertróficas em queimaduras de terceiro grau.

Em conclusão, embora o PBMT seja uma abordagem eficaz em curto prazo para lesões por queimadura de terceiro grau. No entanto, a falta de uniformidade na terminologia usada para descrever parâmetros e a dose utilizada para PBMT limita a capacidade de chegar a conclusões firmes.

7. CONCLUSÃO

Após a revisão de vários artigos, e apesar das disparidades apresentadas principalmente na dosimetria, concluo que a fotobiomodulação demonstra ser um potencial tratamento para queimaduras de terceiro grau, necessitando que os parâmetros utilizados, sejam melhores descritos, para obtermos um resultado realmente fidedigno.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wang Y, Beekman J, Hew J, Jackson S, Issler-Fisher AC, Parungao R, Lajevardi SS, Li Z, Maitz PKM. Burn injury: Challenges and advances in burn wound healing, infection, pain and scarring. *Adv Drug Deliv Rev.* 2017 Sep 20. pii: S0169-409X(17)30199-0. doi: 10.1016/j.addr.2017.09.018.
2. Oryan A, Alemzadeh E, Moshiri A. Burn wound healing: present concepts, treatment strategies and future directions. *J Wound Care.* 2017 Jan 2; 26(1):5-19. doi: 10.12968/jowc.2017.26.1.5.
3. Fiorio FB, Dos Santos SA, de Melo Rambo CS, Dalbosco CG, Serra AJ, de Melo BL, Leal-Junior ECP, de Carvalho PTC. Photobiomodulation therapy action in wound repair skin induced in aged rats old: time course of biomarkers inflammatory and repair. *Lasers Med Sci.* 2017 Nov; 32(8):1769-1782. doi: 10.1007/s10103-017-2254-2.
4. Avci, P., Gupta, A., Sadasivam, M., Vecchio, D., Pam, Z., Pam, N., & Hamblin, M. R. (2013). Low-level laser (light) therapy (LLLT) in skin: stimulating, healing, restoring. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, 32(1), 41–52.
5. Bayat M, Vasheghani MM, Razavi N, Taheri S, Rakhshan M. Effect of low-level laser therapy on the healing of second-degree burns in rats: a histological and microbiological study. *J Photochem Photobiol B.* 2005 Feb 1; 78(2):171-7.
6. Vasheghani MM, Bayat M, Rezaei F, Bayat A, Karimipour M. Effect of low-level laser therapy on mast cells in second-degree burns in rats. *Photomed Laser Surg.* 2008 Feb; 26(1):1-5. doi: 10.1089/pho.2007.2103
7. S. Tajali Bashardoust, J. C. MacDermid, P. Houghton, and R. Grewal, "Effects of low power laser irradiation on bone healing in animals: a meta-analysis," *J Orthop Surg Res*, vol. 5, no. 1, pp. 2-10, 2010.
8. Gomes MT, Campos GR, Picolo N, França CM, Guedes GH, Lopes F, Belotto RA, Pavani C, Lima RD, Silva DF. Experimental burns: Comparison between silver sulfadiazine and photobiomodulation: *Rev. Associação Médica Brasileira* 2017, janeiro, 1; 63- 29-34 , doi: 10.1590/1806-9282.63.01.29.

9. Brassolatti P, Bossini PS, Oliveira MC, Kido HW, Tim CR, Almeida-Lopes L, De Avó LR, Araújo-Moreira FM, Parizotto NA. Comparative effects of two different doses of lowlevel laser therapy on wound healing third-degree burns in rats. *Microsc Res Tech.* 2016 Apr; 79(4):313-20. doi: 10.1002/jemt.22632.
10. Trajano ET, Mencialha AL, Monte-Alto-Costa A, Pôrto LC, de Souza da Fonseca A. Expression of DNA repair genes in burned skin exposed to low-level red laser. *Lasers Med Sci.* 2014 Nov; 29(6):1953-7. doi: 10.1007/s10103-014-1612-6. Epub 2014 Jun 15.
11. Fiório FB, Albertini R, Leal-Junior EC, de Carvalho Pde T. Effect of low-level laser therapy on types I and III collagen and inflammatory cells in rats with induced *Lasers Med Sci.* 2014 Jan;29(1):313-9. doi: 10.1007/s10103-013-1341-2.
12. Fiório FB, Silveira L Jr, Munin E, de Lima CJ, Fernandes KP, Mesquita-Ferrari RA, de Carvalho Pde T, Lopes-Martins RA, Aimbire F, de Carvalho RA. Effect of incoherent LED radiation on third-degree burning wounds in rats. *J Cosmet Laser Ther.* 2011 Dec; 13(6):315-22. doi: 10.3109/14764172.2011.630082
13. Núñez SC, França CM, Silva DF, Nogueira GE, Prates RA, Ribeiro MS. The influence of red laser irradiation timeline on burn healing in rats. *Lasers Med Sci.* 2013 Feb;28(2):633-41. doi: 10.1007/s10103-012-1105-4.
14. de Moraes JM, Eterno de Oliveira Mendonça D, Moura VB, Oliveira MA, Afonso CL, Vinaud MC, Bachion MM, de Souza Lino R Jr. Anti-inflammatory effect of low-intensity laser on the healing of third-degree burn wounds in rats. *Lasers Med Sci.* 2013 Jul;28(4):1169-76. doi: 10.1007/s10103-012-1213-1.
15. Khoshvaghti A, Zibamanzarmofrad M, Bayat M. Effect of low-level treatment with an 80-Hz pulsed infrared diode laser on mast-cell numbers and degranulation in a rat model of third-degree burn. *Photomed Laser Surg.* 2011 Sep;29(9):597-604. doi: 10.1089/pho.2010.2783.
16. Garcia VG, de Lima MA, Okamoto T, Milanezi LA, Júnior EC, Fernandes LA, de Almeida JM, Theodoro LH. Effect of photodynamic therapy on the healing of cutaneous third-degree-burn: histological study in rats. *Lasers Med Sci.* 2010 Mar;25(2):221-8. doi: 10.1007/s10103-009-0694-z.

17. Meirelles GC, Santos JN, Chagas PO, Moura AP, Pinheiro AL. A comparative study of the effects of laser photobiomodulation on the healing of third-degree burns: a histological study in rats. *Photomed Laser Surg.* 2008 Apr;26(2):159-66. doi: 10.1089/pho.2007.2052.
18. Meireles GC, Santos JN, Chagas PO, Moura AP, Pinheiro AL. Effectiveness of laser photobiomodulation at 660 or 780 nanometers on the repair of third-degree burns in diabetic rats. *Photomed Laser Surg.* 2008 Feb;26(1):47-54. doi: 10.1089/pho.2007.2051.
19. Bayat M, Vasheghani MM, Razavie N, Jalili MR. Effects of low-level laser therapy on mast cell number and degranulation in third-degree burns of rats. *J Rehabil Res Dev.* 2008;45(6):931-8
20. C. S. Enwemeka, J. C. Parker, D. S. Dowdy et al., "The efficacy of low-power lasers in tissue repair and pain control: a meta-analysis study," *Photomed Laser Surg*, vol. 22, no. 4, pp. 323-329, 2004.
21. Toussaint, J., & Singer, A. J. (2014). The evaluation and management of thermal injuries: 2014 update. *Clinical and Experimental Emergency Medicine*, 1(1), 8–18. <http://doi.org/10.15441/ceem.14.029>
22. Guo, H.-F., Ali, R. M., Hamid, R. A., Zaini, A. A., & Khaza' ai, H. (2017). A new model for studying deep partial-thickness burns in rats. *International Journal of Burns and Trauma*, 7(6), 107–114.
23. Venter NG, Monte-Alto-Costa A, Marques RG. A new model for the standardization of experimental burn wounds. *Burns.* 2015 May;41(3):542-7. doi: 10.1016/j.burns.2014.08.002.
24. Hamblin, M. R. (2017). Mechanisms and applications of the anti-inflammatory effects of photobiomodulation. *AIMS Biophysics*, 4(3), 337–361. <http://doi.org/10.3934/biophy.2017.3.337>
25. Rocha, J. C. T., Ferraresi, C., Hamblin, M. R., Damasceno, F. M., do Nascimento, N. R. F., Driusso, P., & Parizotto, N. A. (2016). Low-Level Laser Therapy (904nm) Can Increase Collagen and Reduce Oxidative and Nitrosative Stress in Diabetic Wounded Mouse Skin. *Journal of Photochemistry and Photobiology. B, Biology*, 164, 96–102. <http://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2016.09.017>

26. A. A. Oliveira Silva , E. C. Leal-Junior, A. D'Avila Kde et al., “Pre-exercise low-level laser therapy improves performance and levels of oxidative stress markers in mdx mice subjected to muscle fatigue by high-intensity exercise,” *Lasers Med Sci*, vol. 30, no. 6, pp. 1719-1727, 2015.
27. Dos Santos, S. A., Serra, A. J., Stancker, T. G., Simões, M. C. B., dos Santos Vieira, M. A., Leal-Junior, E. C., ... de Carvalho, P. de T. C. (2017). Effects of Photobiomodulation Therapy on Oxidative Stress in Muscle Injury Animal Models: A Systematic Review. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017, 5273403. <http://doi.org/10.1155/2017/5273403>
28. Martins F, Rennó AC, Oliveira Fd, Minatel NP, Bortolin JA, Quintana HT, Aveiro MC. Low-level laser therapy modulates musculoskeletal loss in a skin burn model in rats. *Acta Cir Bras*. 2015 Feb;30(2):94-9. doi: 10.1590/S0102-86502015002000002
29. Woo K, Ayello A, Sibbald R (2009) the skin and periwound skin disorders and management. *Wound Healing Southern Africa* 2(2): 1–6
30. Turkington C, Dover JS (2007) *Skin Deep*. third edition. checkmark books, New York NY.
31. Tortora GJ, Derrickson BH (2009a) principles of anatomy and physiology: organisation, support and movement and control systems of the human body. Volume 1. Twelfth edition. John Wiley and Sons, Hoboken NJ.
32. Khan, B.A.; Akhtar, N.; Rasul, A., et al. human skin, aging and antioxidants. *journal of medicinal plants research*, v. 6, n, 1, p. 1-6, 2012.
33. Tortora, J.G.; Nielsen, T. capítulo 5. tegumento. In: princípios de anatomia humana, 12 ed. Ed. Guanabara Koogan, p. 123-135, 2013.
34. Leopardi, G.R, *cosmetologia aplicada*. 2ª ed. São Paulo: editora medfarma 2008
35. Santos, J.B. Avaliação e tratamento de feridas: orientações aos profissionais de Saúde , Yendis Editora Ltda p 57 a 63 ,2008
36. Bossini PS. laser de baixa intensidade (670nm) na viabilidade do retalho cutâneo randômico em ratos [Dissertação de Mestrado]. São Carlos: programa de Pós-Graduação

Interunidades em Bioengenharia (Escola de Engenharia de São Carlos, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Instituto de Química de São Carlos), Universidade de São Paulo;2007. 132p

37. Montes, Samanta Flor; Barbosa, Maria Helena; Sousa Neto, Adriana Lemos de. Aspectos clínicos e epidemiológicos de pacientes queimados internados em um Hospital de Ensino. *Revescenferm USP*, v. 45, n. 2, p. 369-73, 2011.

38. Peck, M.D. Epidemiology of burns throughout the world. Part I: distribution and risk factors. *Burns*, v. 37, n. 7, p. 1087-100, 2011.

39. Van hasselt, E.J. burns manual A manual for health workers. 2nd ed., Holland Nederlandse Brandwonden Stichting. 150. 2008

40. Teot, L. et al. Burn wound healing: Pathophysiology. In: Kamolz, L.P., et al. andbook of Burns Reconstruction and Rehabilitation. Germany: SpringerWienNewYork, 2012. p. 47-53.

41. Borges, E.L. Evolução da cicatrização. In: Borges, E.L.; SAAR, S.R.C.; Magalhães, M.B.B.; Gomes, F.S.L.; Lima, V.L.A.N. Feridas: como como tratar.2.ed. Belo Horizonte, Coopmed, 2008. 246p. cap.3, p.31-43.

42. Barreto, M.G.P. et al. Estudo epidemiológico de pacientes queimados em Fortaleza, CE: revisão de 1997 a 2001. *Rev Pediatr* v.9, n. 1, p. 23-9, 2008.

43. Rushton, I. Understanding the role of proteases and pH in wound healing. *Nursing Standart*, v.21, n.32, p.68-74, Apr. 2007

44. Janis, JE; harrison, B. Wound Healing: Part I. Basic Science. *Plastic and Reconstructive Surgery*, v. 133, n. 2, 2014, pp. 199-207

45. Li, J.; Chen, J.; Kirsner, R. Pathophysiology of acute wound healing. *Clindermatol.*, v.25, n.1, p.9-18, Jan/Feb. 200

46. Metcalfe, A.D.; Ferguson, M.W.J. Tissue engineering of replacement skin:the crossroads of biomaterials, wound healing, embryonic development, stem cells and regeneration. *J R Soc Interface*, v.4, n.14, p.413-437, Jun. 2007.

47. Doughty, D.B.; Holbrook, R. Lower-extremity ulcers of vascular etiology. In: Bryant, R.A.; Nix, D.P. Acute and chronic wounds: current management concepts. 3.ed. St. Louis: Mosby Elsevier, 2007. 674p. cap.15, p.258-306
48. Martins, V.L.; Caley, M. and O'toole, E.A. Matrix metalloproteinases and epidermal wound repair. *Cell Tissue Res*, v. 351, n. 2, p. 255-68, 2013.
49. Evers, L.H., Bhavsar, D., Mailander, P. 2010 The biology of burn injury, *Experimental Dermatology* 19:777-783.
50. Differy, B. L.; Kochevar, I. E. Basic principles of photobiology. In: Lim, H. W.; Hönigsmann, H.; Hawk, J. L. M. *Photodermatology*. 1.ed. New York: Informa Healthcare, 2007. p. 15-28.
51. Sánchez, M. E. C. El láser de media potencia y sus aplicaciones em medicina. *Plasticidad e Restauración Neurológica*, Distrito Federal do México, v. 6, n. 1, p. 45-53, 2007
52. Mikail, S. Laser terapêutico. IN: MIKAIL, S.; PEDRO, C. R. *Fisioterapia veterinária*. 2.ed. São Paulo: Editora Manole, 2009. p. 81-90.
53. Corazza AV, Jorge J, Kurachi C, Bagnato VS. 2007. Photobiomodulation on the angiogenesis of skin wounds in rats using different light sources. *Photomed Laser Surg* 25:102–106
54. Millis, D. L.; Franvis, D.; Adamson, C. Novas modalidades terapêuticas na reabilitação veterinária. In: Levine, D.; Millis, D. L.; Marcellin Little, D. J.; Taylor, R. *Reabilitação e fisioterapia na prática de pequenos animais*. São Paulo: Editora Roca, 2008. p. 95-117.
55. Lui, H.; Anderson, R. R. Radiation source and interaction with skin. In: Lim, H. W.; Hönigsmann, H.; Hawk, J. L. M. *Photodermatology*. 1.ed. New York: Informa Healthcare, 2007. p. 29-40
56. Carvalho F.A.D.; AFONSO C.L, treatment physical therapy ambulatory of injuries for burning using laser deservice low power, *Burns* v.35 S,p; S172-2009

57. Bossini PS, Fangel R, Habenschus RM, Renno AC, Benze B, Antonio J, et al. 2009. Low-level laser therapy (670 nm) on viability of random skin flap in rats. *Lasers Med Sci*. 24:209–213.
58. Goncalves RV, Novaes RD, Cupertino MC, Moraes B, Viana Leite JP, Gouveia Peluzio MC. 2013. Time-dependent effects of low-level laser therapy on the morphology and oxidative response in the skin wound healing in rats. *Lasers Med Sci* 28:383–390
59. Meireles GCS, Santos JN, Chagas PO, Moura AP, Pinheiro ALB. 2008. Effectiveness of laser photobiomodulation at 660 or 780 nanometers on the repair of third-degree burns in diabetic rats. *Photomed Laser Surg* 26:47–54
60. Rennó ACM, Iwama AM, Shima P, Fernandes KR, Carvalho JG, De Oliveira P. 2011. Effect of low-level laser therapy (660 nm) on the healing of second-degree skin burns in rats. *J. Cosmet Laser Ther* 13:237–242
61. Andrade, A. G.; Lima, C. F.; Albuquerque, A. K. B. Efeitos do laser terapêutico no processo de cicatrização das queimaduras: uma revisão bibliográfica. *Rev Bras Queimaduras*, v. 9, n. 1, p. 21-30, 2010.
62. Ezzati, A.; Bayat, M.; Taheri, S. & Mohsenifar, Z., Low-level laser therapy with pulsed infrared laser accelerates third degree burn healing process in rats. *Journal of Rehabilitation Research & Development*, 46(4):543–554, 2009.
63. Mello PB, Sampedro RMF, Piccinini AM. Efeitos do laser HeNe e do odor de aplicação no processo de cicatrização de queimaduras em ratos. *Fisioter Pesqui*. 2007;14(2):6-13.
64. Garcia VG, Lima MA, Okamoto T, Milanezi LA, Gualberto EC, Fernandes LA, Almeida LM, Theodoro LH (2010) Effect of photodynamic therapy on the healing of cutaneous third-degree-burn: histological study in rats. *Lasers Med Sci* 25:221–228
65. Dantas MDM, Cavalcante DRR, Araújo FEN, Barretto SR, Aciole GTS, Pinheiro ALB, Ribeiro MAG, Lima-Verde IB, Melo CM, Cardoso JC, Albuquerque Júnior RLC (2011) Improvement of dermal burn healing by combining sodium alginate/chitosan-based films and low level laser therapy. *J Photochem and Photobiol B: Biol* 105:51–59

66. Medrado AP, Soares AP, Santos ET, Reis SR, Andrade ZA (2009) Influence of laser photobiomodulation upon connective tissue remodeling during wound healing. *J Photochem Photobiol B* 92:144–152
67. Silvia Cristina Núñez & Cristiane Miranda França & Daniela Fátima Teixeira Silva & Gessé Eduardo Calvo Nogueira & Renato Araujo Prates & Martha Simões Ribeiro- The influence of red laser irradiation timeline on burn healing in rats- *Lasers Med Sci*: Received: 17 January 2012 /Accepted: 16 April 2012# Springer-Verlag London Ltd 2012
68. Bharath Rathnakar¹ & Bola Sadashiva Satish Rao² & Vijendra Prabhu^{1,3} & Subhash Chandra¹ & Sharada Rai⁴ & Anuradha Calicut Kini Rao^{5,6} & Mrinalini Sharma⁷ & Pradeep Kumar Gupta⁷ & Krishna Kishore Mahato¹- Photo-biomodulatory response of low-power laser irradiation on burn tissue repair in mice: *Lasers Med Sci*- Received: 7 May 2016 /Accepted: 27 July 2016# Springer-Verlag London 2016