

**UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA – CIÊNCIAS DA
SAÚDE**

Mateus Domingues Miachon

**ANÁLISE DO POTENCIAL DA IRRADIAÇÃO SUBLINGUAL
TRANSVASCULAR SANGUÍNEA COM LED EM PACIENTES COM COVID-
19: ESTUDO CLÍNICO PILOTO, DUPLO-CEGO, RANDOMIZADO - FASE 3.**

**São Paulo, SP
2021**

Mateus Domingues Miachon

**ANÁLISE DO POTENCIAL DA IRRADIAÇÃO SUBLINGUAL
TRANSVASCULAR SANGUÍNEA COM LED EM PACIENTES COM COVID-
19: ESTUDO CLÍNICO PILOTO, DUPLO-CEGO, RANDOMIZADO - FASE 3.**

Tese apresentada ao Programa de PósGraduação em Medicina – Ciências da Saúde da Universidade Nove de Julho, como requisito parcial para obtenção do grau de doutor em Ciências da Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Cristina Chavantes

**São Paulo, SP
2021**

FICHA CATALOGRÁFICA

Miachon, Mateus Domingues.

Análise do potencial da irradiação sublingual transvascular sanguínea com LED em pacientes com COVID-19: Estudo clínico piloto, duplo-cego, randomizado - fase 3. / Mateus Domingues Miachon. 2021.

61 f.

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

Orientador (a): Prof^a. Dr^a Maria Cristina Chavantes

1. SARS-CoV-2. 2. COVID- 19. 3. Laser. 4. Terapia de fotobiomodulação. 5. LED.

I. Chavantes, Maria Cristina. II. Título

CDU 616

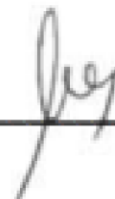
São Paulo 15 de dezembro de 2021

TERMO DE APROVAÇÃO

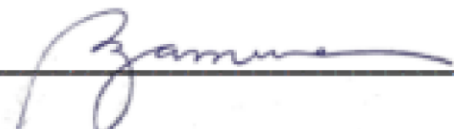
Aluna: **MATEUS DOMINGUES MIACHON**

Titulo da tese: **ANÁLISE DO POTENCIAL DA IRRADIAÇÃO SUBLINGUAL TRANSVASCULAR SANGUÍNEA COM LED EM PACIENTES COM COVID-19: ESTUDO CLÍNICO PILOTO, DUPLO-CEGO, RANDOMIZADO – FASE 3.**

Presidente: PROFA. DRA. MARIA CRISTINA CHAVANTES



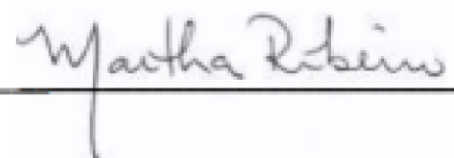
Membro: PROFA. DRA. STELLA REGINA ZAMUNER



Membro: PROF. DR. CLEBER PINTO CAMACHO



Membro: PROFA. DRA. MARTHA SIMÕES RIBEIRO



DEDICATÓRIA

Primeiramente, gostaria de dedicar esta tese de doutorado a todas as vítimas bem como aos familiares dos pacientes da COVID-19, sobretudo aos pacientes, que tive a oportunidade de realizar assistência médica nas unidades de cuidados ventilatórios em São Paulo, durante essa trágica pandemia que vem ceifando milhares de vítimas em nosso país.

Dedico esta tese a minha família, pelo apoio constante que contribuiu para eu pudesse me dedicar a esta nobre missão de realizar pesquisa científica no Brasil.

A minha querida tia-avó Delvina (*in memoriam*), a Zi, como ela preferia ser chamada, que infelizmente não pode ver com os seus próprios olhos, mas que sempre soube e, frequentemente, mencionava que eu deveria ser médico, o que veio a acontecer 7 anos após a sua partida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Profa. Dra. Maria Cristina Chavantes pela confiança, exemplo de integridade e amor a pesquisa científica, bem como a seus pacientes. Jamais, conseguiria superar este desafio sem o seu apoio e distinta orientação.

Agradeço a Universidade Nove de Julho por conceder a bolsa de estudos do Programa de pós-graduação.

Agradeço as lideranças do Hospital Municipal Nossa Senhora Aparecida de Itupeva/SP, por possibilitar que eu realizasse a pesquisa na unidade de cuidados ventilatórios.

Agradeço a gentileza e atenção da Renata Aparecida Belotto no preenchimento de meu projeto na Plataforma Brasil.

Ao Thiago Monteiro manifesto minha gratidão pela habitual parceira, exemplo de conhecimento no âmbito da fisioterapia respiratória, um dos pilares no tratamento da forma grave da COVID-19.

A minha família, que nos bastidores contribuiu para que eu tivesse condições de cumprir as inúmeras demandas de um programa de pósgraduação entre todos os outros compromissos profissionais.

Foram criadas inúmeras unidades de terapia intensiva no Brasil para atendimento das formas graves da COVID-19, e a demanda de médicos para atuar neste seguimento aumentou de forma surpreendente. Alguns meses a minha carga de trabalho superou as 300 horas de plantão, no momento mais crítico da pandemia, com a ocupação de leitos de UTI superior a 90%. As inúmeras vítimas da COVID-19 pela confiança e oportunidade de prestar assistência médica nos três âmbitos de atendimento: pré-hospitalar no SAMU da cidade de São Paulo, na enfermaria de cuidados ventilatórios de Itupeva e nos diversos serviços de terapia intensiva.

Aos meus colegas mestrandos e doutorandos do Programa de pósgraduação da UNINOVE orientados pela Profa. Dra. Chavantes, pela troca de experiências, discussões de alto nível, que muito contribuíram para o repertório científico deste ensejo.

E ainda, agradecemos a disponibilização do equipamento de LED Linealux Laser Therapy™ pela Cosmedical, que desenvolveu um dispositivo

transvascular sublingual para uso sistêmico e específico neste estudo. E por fim, agradeço a todos os colaboradores da UNINOVE, em especial, as secretárias da pós-graduação Daniela e Camila, por todo apoio e atenção.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A Pandemia da COVID-19 que vem afetando, globalmente, o século XXI, incorre em uma grave infecção pelo SARS-CoV-2 vindo a afetar a saúde da população mundial, com desdobramentos de alta morbidade e mortalidade. A vacinação populacional tem contribuído como medida de proteção específica de prevenção primária para redução da morbi-mortalidade, porém não há tratamentos específicos contra este vírus até o presente momento. Desta forma, se fazem necessários, métodos eficazes, não invasivos, profiláticos ou mesmo adjuvantes, que deveriam ser priorizados no tratamento da COVID19, podendo-se destacar a Terapia de Fotobiomodulação (TFBM). **OBJETIVO:** Avaliação da Terapia de Fotobiomodulação pela aplicação da irradiação sublingual transvascular sanguínea em indivíduos portadores da COVID-19. **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:** Observar a demanda de suplementação de oxigênio e os níveis séricos de oxigênio através da gasometria arterial; ademais, avaliar o impacto sobre o tempo de internação hospitalar. **METODOLOGIA:** Este é um estudo clínico piloto, duplo-cego, randomizado, prospectivo, horizontal, que avaliou pacientes com diagnóstico de COVID-19 admitidos na unidade de cuidados ventilatórios, submetidos a um protocolo de tratamento por irradiação de luz LED, através da aplicação transvascular sobre os vasos sublinguais, diariamente, até a alta hospitalar. Foram selecionados 14 pacientes e divididos em dois grupos, a saber: 1. Grupo Placebo (n = 7) recebeu o dispositivo desligado (LED-off) e 2. Grupo TFBM (n = 7), que corresponde ao grupo do estudo com LED. Foi realizada uma aplicação contínua de LED no grupo TFBM nos pacientes da enfermaria de cuidados ventilatórios (COVID-19). Os parâmetros dosimétricos empregados foram: LED modo contínuo (*Linealux Laser Therapy*TM, Cosmedical, SP) com $\lambda \pm 660$ nm, potência de 5 mW/ponto, potência total de 15 mW; densidade de potência (ou exposição irradiante) de 19,09 mW/cm², densidade de energia (ou fluência) de 2,1 J/cm², tempo total de aplicação de 7 minutos (420 segundos); área efetiva de iluminação de cada fonte de luz (sem sobreposição) de 1 cm². Foi avaliada a evolução clínica do comprometimento respiratório dos pacientes, e colhidos exames sanguíneos para análise dos marcadores de inflamação, sendo observada a demanda de suplementação de oxigênio, bem como avaliado o tempo de internação hospitalar, como também analisado a morbidade e mortalidade. Foi realizada a análise estatística, empregando-se o teste t de *Student*, ANOVA e o modelo de regressão linear com efeitos aleatórios. **RESULTADOS:** Observou-se melhora clínica significativa dos pacientes do Grupo TFBM em relação ao Grupo Placebo. Todos os pacientes do Grupo TFBM tiveram normalizada a SatO₂, ao passo que um quarto dos pacientes do Grupo Placebo necessitaram do suplemento de O₂ até o dia da alta hospitalar. O número de dias que necessitaram de O₂ foi menor no grupo de TFBM, com significância estatística. Ademais, evidenciou-se a redução da creatinina sérica de forma estatisticamente significativa e menor número de dias de internação hospitalar no Grupo TFBM. **CONCLUSÃO:** A observação da melhora clínica sinalizou que a aplicação diária da Terapia de Fotobiomodulação foi capaz de reduzir o tempo de internação hospitalar, além de preservar a função renal dos pacientes acometidos pela COVID-19, sendo uma terapêutica adjuvante, segura, de fácil aplicação e não invasiva.

Palavras-chave: SARS-CoV-2; emissão vermelha; laser; Terapia de Fotobiomodulação; Sistema Único de Saúde (SUS); Ledterapia.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The COVID-19 pandemic that has globally affected the 21st century, incurs a serious infection by SARS-CoV-2, affecting the health of all world population, with consequences of high morbidity and mortality. Population vaccination has contributed as a specific protective measure for primary prevention to reduce morbidity and mortality, but there are no specific treatments against this virus so far. Then, an effective, non-invasive, prophylactic or even adjuvant techniques are needed that should be prioritized in the treatment of COVID-19, with photobiomodulation therapy (PBMT) being highlighted.

PURPOSE: Evaluation of photobiomodulation therapy through the application of sublingual transvascular blood irradiation in individuals with COVID-19.

SPECIFIC OBJECTIVES: To observe the demand for supplemental oxygen and serum oxygen levels through arterial blood gases; in addition, to assess the impact on the length of hospital stay.

METHODOLOGY: This is a pilot, randomized, prospective, horizontal clinical study that evaluated COVID-19 patients diagnosed that were admitted to the ventilatory care unit, and undergoing a treatment protocol by irradiation of LED light, by transvascular application over the sublingual vessels, daily. 14 patients were selected and divided into two groups: 1. Placebo group (n = 7) received the device off (LED-off) and 2. PBMT group (n = 7), which corresponds to the study group with LED irradiation. A daily LED application in the PBMT group in patients from the ventilatory care ward

(COVID-19) were performed. The dosimetric parameters used were: $\lambda \pm 660$ nm, power of 5 mW/point, power density (radiant exposure) of 19.09 mW/cm², total power of 15 mW; total application time of 7 minutes (420 seconds); effective illumination area of each light source (without overlapping) of 1 cm²; energy density (fluence) of 2.1 J/cm². The clinical course of respiratory impairment, markers of inflammation in the blood, demand for supplemental oxygen, stay length, morbidity and mortality were evaluated. A statistical analysis was performed using the Student test, ANOVA and the linear regression model with random effects.

RESULTS: There was a significant clinical improvement in the patients in the PBMT Group compared to the Placebo Group. All patients in the PBMT Group had SatO₂ normalized, whereas a quarter of the patients in the Placebo Group required O₂ supplementation until the day of hospital discharge. The number of days that required O₂ was lower in the PBMT group, with statistical significance. Furthermore, there was a statistically significant reduction in serum creatinine and fewer days of hospital stay in the PBMT Group.

CONCLUSION: The observation of clinical improvement indicated that the daily application of Photobiomodulation Therapy was able to reduce the length of hospital stay, in addition to preserving the renal function of patients affected by COVID-19, being an adjuvant, safe, easy to apply and non-invasive.

Keywords: SARS-CoV-2; red emission; Photobiomodulation Therapy; Unified Health System; LED Therapy.

LISTA DE TABELAS E QUADROS

| | |
|-----------------|----|
| Tabela 1 | 12 |
| Tabela 2 | 19 |
| Tabela 3 | 29 |
| Tabela 4 | 30 |
| Tabela 5 | 32 |
| Tabela 6 | 34 |
| Tabela 7 | 35 |
| Tabela 8 | 37 |
| Tabela 9 | 38 |
| Tabela 10 | 40 |
| Tabela 11 | 42 |
| Tabela 12 | 61 |

LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

FIGURAS

| | |
|----------------|----|
| Figura 1 | 28 |
| Figura 2 | 28 |
| Figura 3 | 54 |
| Figura 4 | 60 |

GRÁFICOS

| | |
|-----------------|----|
| Gráfico 1 | 37 |
| Gráfico 2 | 39 |
| Gráfico 3 | 41 |

LISTA DE ABREVIATURAS

ABNT – Associação Brasileira de Normas Técnicas aPDT
– terapia fotodinâmica antimicrobiana
BCRSS – Escala de gravidade respiratória de Brescia-COVID
CAP – Escala de avaliação de Pneumonia Adquirida pela Comunidade
DHGNA – Doença hepática gordurosa não alcoólica
DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crônica
ILIB – *Intravascular Light Irradiation of Blood*
IVIG – Imunoglobulina intravenosa
JAK – Janus quinase
Laser – *Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*
LBI – LED de Baixa Irradiância
LED – *Light Emitting Diode*
LPB – Luz de Potência Baixa
MERS – Síndrome respiratória do Oriente Médio
PDT – Terapia Fotodinâmica
PSI – Índice de gravidade da pneumonia
RALE – Escala de avaliação radiográfica de edema pulmonar
RT-PCR – *Real-time polymerase chain reaction* SatO₂
– Saturação de oxigênio
SARS – Síndrome respiratória aguda grave
SDRA – Síndrome do desconforto respiratório agudo
SUS – Sistema Único de Saúde
TFBM – Terapia de Fotobiomodulação

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| 1. Contextualização | 12 |
| 1.1. Revisão bibliográfica | 17 |
| 2. Objetivos | 26 |
| 2.1. Objetivo Geral | 26 |
| 2.2. Objetivos Específicos..... | 26 |
| 3. Métodos..... | 26 |
| 3.1. Desenho do Estudo | 27 |
| 3.2. Critérios de Inclusão e Exclusão:..... | 28 |
| 3.3. Importância da Dosimetria | 29 |
| 3.4. Revisão bibliográfica | 30 |
| 3.5. Análise Estatística..... | 30 |
| 4. Resultados..... | 31 |
| 5. Discussão | 44 |
| 6. Conclusões..... | 48 |
| 7. Considerações Futuras | 48 |
| Referências | 50 |
| Anexos | 55 |

1. Contextualização

A doença por coronavírus 2019 (COVID-19), que começou em Wuhan, China, em dezembro de 2019, causou uma grande pandemia global e representa uma séria ameaça à saúde pública mundial. O SARS-CoV-2 é um coronavírus altamente patogênico e facilmente transmissível que se espalha, principalmente, através de gotículas respiratórias (perdigoto) e contato próximo.

A propagação pandêmica da nova doença de coronavírus (COVID-19), causada pelo vírus SARS-CoV-2, é uma ameaça global à saúde. Até o momento, mais de 22 milhões de pessoas foram diagnosticadas com COVID-19 no Brasil, segundo o portal do Ministério da Saúde¹. O total de óbitos confirmados ultrapassa 614 mil, conferindo uma taxa de letalidade de 2,8%. Uma metanálise com cerca de 25.000 pacientes constatou que a taxa de admissão em unidades de terapia intensiva foi de 32% e a prevalência conjunta de mortalidade nos pacientes foi de 39%.²

A Tabela 1 mostra o número de casos confirmados de COVID-19, óbitos, incidência e mortalidade segundo a região do Brasil.

Tabela 1 – número de casos confirmados de COVID-19, óbitos, incidência e mortalidade segundo a região do Brasil¹.

| | Casos | Óbitos | Incidência/100mil hab. | Mortalidade/100mil hab |
|----------|------------|---------|------------------------|------------------------|
| Brasil | 22.094.459 | 614.681 | 10513,8 | 292,5 |
| Sul | 4.303.180 | 96.907 | 14355,4 | 323,3 |
| Centro | 2.381.434 | 58.983 | 14612,6 | 361,9 |
| Norte | 1.889.833 | 47.162 | 10253,6 | 255,9 |
| Nordeste | 4.908.465 | 119.113 | 8600,5 | 208,7 |
| Sudeste | 8.611.547 | 292.516 | 9744,7 | 331,0 |

Os sintomas iniciais de COVID-19 incluem, principalmente, febre, tosse, mialgia, fadiga ou dispnéia. Nos estágios mais avançados da doença, pode ocorrer dispneia progressiva e evoluir gradualmente para síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). Estudos clínicos revelam uma “tempestade de citocinas” associada à gravidade do COVID-19 e possível causa de morte³. Foi relatado que essa tempestade de citocinas está associada à deterioração de muitas doenças infecciosas, incluindo a síndrome respiratória aguda grave (SARS)⁴ e a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS)⁵.

Feng *et al.*⁶ (2020) propuseram que a infecção por SARS-CoV-2 desencadeia uma resposta imune excessiva conhecida como “tempestade de citocinas” em casos grave de COVID-19. Uma tempestade de citocinas (ou em inglês, “*cytokine storm*”) é uma doença imune potencialmente fatal, caracterizada pela ativação excessiva de alto nível de células imunes e produção de citocinas inflamatórias massivas, bem como de produção exagerada de mediadores químicos⁷. É considerada a principal causa de gravidade da doença em paciente, incorrendo em óbitos em indivíduos infectados por COVID-19, sendo que esta está relacionada a altos níveis de citocinas circulantes, linfopenia grave, trombose vascular e infiltração maciça de células mononucleares, podendo vir a acometer em múltiplos órgãos.

O SARS-CoV-2 é o mais novo coronavírus conhecido por infectar humanos. Tanto o SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2 causam pneumonia grave, enquanto outros tipos de coronavírus humanos, incluindo 229E, OC43, HKU1 e NL63, causam apenas o resfriado comum. O SARS-CoV-2 pertence ao gênero *Betacoronavirus*, que também inclui o SARS-CoV e o MERS-CoV, que causaram SARS e MERS, respectivamente. SARS-CoV-2, SARS-CoV e MERSCoV têm semelhanças e diferenças. A análise da sequência genética revelou que o SARS-CoV-2 compartilha 79% da sequência de identidade com o SARSCoV e 50% da identidade com o MERS-CoV⁸.

As alterações patológicas em pacientes com COVID-19 incluem edema pulmonar, lesão alveolar difusa com formação de membranas hialinas, agregados proteicos, fibrinosos, exsudatos, presença de hiperplasia de pneumócitos reativos tipo II, monócitos e macrófagos dentro dos espaços alveolares e infiltrado inflamatório de células mononucleares intersticiais⁹⁻¹². A microscopia eletrônica revelou a presença de partículas do vírus SARS-CoV-2 em células epiteliais brônquicas e alveolares do tipo II, contudo não em outros tecidos¹¹⁻¹². Portanto, embora um teste de PCR possa ser negativo em esfregaços de garganta ou sangue, SARS-CoV-2 com inclusões virais são detectadas nos tecidos pulmonares. A coloração imunohistoquímica indicou que macrófagos CD68⁺, células B CD20⁺ e células T CD8⁺ são as células que mais infiltram os alvéolos¹². Os níveis de células T CD8⁺ podem ser ligeiramente superiores aos das células T CD4⁺ dentro dos septos alveolares¹³. Essas

características patológicas são muito semelhantes às das infecções por SARSCoV e MERS-CoV¹⁴⁻¹⁵, ocorridas em décadas passadas, sugerindo que tratamentos eficazes e controle social da população envolvida para SARS e MERS podem ser também adequados para COVID-19.

A liberação local excessiva de citocinas é considerada o determinante das alterações patológicas e da manifestação clínica da SDRA¹⁶. Em geral, as manifestações patológicas primárias no tecido pulmonar são alterações do tipo citopático viral, infiltração de células inflamatórias e a presença de partículas virais. Assim, a lesão pulmonar grave em pacientes com COVID-19 é considerada o resultado tanto de infecção viral direta quanto de hiperativação imunológica.

O consenso é que o risco de sintomas agudos graves de doença e, ademais, a mortalidade é maior entre os idosos, pessoas com doenças pré-existentes e os imunocomprometidos¹⁷. Sobretudo, a prevenção e tratamento da tempestade de citocinas podem ser o ponto central e crucial para salvar pacientes com COVID-19 grave, já que ainda não existe prevenção eficaz e tratamento efetivo desta doença.

Atualmente, muitas terapias estão sendo avaliadas, mas sem denotar eficácia comprovadas em ensaios clínicos devido à falta de evidências de alta qualidade. Remdesivir, molnupiravir, lopinavir/ritonavir, favipiravir, tocilizumab, células-tronco mesenquimais e outras terapias como anakinra, inibidores da janus quinase (JAK), imunoglobulina intravenosa (IVIG), terapia de plasma convalescente, contendo anticorpos específicos para coronavírus de pacientes recuperados, são possibilidades terapêuticas em estudo, contudo sem cura comprovada.

Assim, métodos eficazes, não invasivos, profiláticos ou mesmo adjuvantes deveriam estar entre as prioridades decisivas do tratamento da COVID-19 e, sobretudo, a intubação reduzindo a necessidade do paciente ser internado na unidade de terapia intensiva que se encontravam assoberbadas com inúmeros doentes, sem precedentes antes visto neste século. Essa patologia grave, inicialmente, acometia somente enfermos da terceira idade e que, posteriormente, alcançou indivíduos de todas as faixas etárias, etnias, e, particularmente, pessoas de baixas condições sociais de forma severa, com

elevada morbidade e mortalidade, deixando um rastro de complicações em todos os órgãos afetados pelo vírus.

A terapia com luz de potência baixa, também, chamada de Terapia de Fotobiomodulação (TFBM), desponta nesse cenário, como uma opção concreta de combate à COVID-19. As fontes de luz mais utilizadas (Lasers e diodos emissores de luz – LEDs) emitem na região do vermelho e infravermelho próximo (600 a 1000 nm)¹⁸, uma vez que estes comprimentos de onda são capazes de penetrar mais profundamente no tecido biológico¹⁹, particularmente, com resposta anti-edematosa e anti-inflamatória, imunológica, cicatricial, analgésica, hemodinâmica e hemorreológica, de acordo com Chavantes²⁰.

A TFBM vem sendo praticada por profissionais da saúde por décadas em muitas partes do mundo. No Brasil, há 5 anos o Ministério da Saúde aprovou o uso do laser de baixa potência para tratamento precoce da mucosite oral²¹, uma morbidade que, frequentemente, acomete pacientes com câncer sob tratamento quimioterápico e pacientes com câncer de cabeça e pescoço, que recebem radioterapia e quimioterapia, melhorando seus prognósticos.

Estudos sugerem que a TFBM, aplicada localmente, poderia ser utilizada para tratamento de lesões pulmonares devido à sua capacidade de reduzir, substancialmente, a inflamação sistêmica, preservando a função pulmonar²²⁻²⁷. Fernandes²⁷ (2020) postulou que a luz pode reduzir a letalidade do COVID-19 devido a ativação do sistema imunológico, possibilitando maior resistência do indivíduo ao ataque do vírus. Além disso, a TFBM sistêmica, também, pode vir a melhorar o sistema imunológico do paciente²⁸, conforme revelado em outros estudos²⁹⁻³⁰. Assim, ambas as técnicas podem ter efeitos diretos em pacientes, que sofrem da chamada “tempestade de citocinas” associada à COVID-19³⁰.

Esta terapia é, economicamente, viável para implementação na Saúde Pública, devido ao baixo custo e de fácil implementação, ademais com técnica acessível na aplicação²⁰. O emprego de novas tecnologias, como Lasers ou LEDs, no SUS, atende aos princípios da bioética, beneficência e justiça, já que o benefício da tecnologia não deve ser restrito às camadas de maior poder aquisitivo. Esta deve ser disponibilizada de forma igualitária e justa a toda a comunidade, incluindo os indivíduos de mais baixa renda³².

A palavra Laser é composta pelas primeiras letras da expressão inglesa *Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*, a qual significa “amplificação da luz por emissão estimulada de radiação” óptica¹⁸. Conhecendo a capacidade do Laser de proporcionar ao organismo uma melhor resposta, como cortar, vaporizar tumores³⁴. O Laser é um símbolo do avanço tecnológico, pois se encontra na lista das maiores invenções do século XX. Segundo CHAVANTES²⁰ (2009), o Laser pode ser classificado de acordo com sua potência em 2 grandes grupos: Laser de Alta Potência (ou cirúrgico) e os Lasers que empregam uma potência baixa, como os terapêuticos: Laser de Potência Baixa (LPB) ou também, conhecido como Laser de Baixa Intensidade, e a Terapia Fotodinâmica (PDT).

Mais recentemente, o Laser de Potência Baixa provou ser uma excelente ferramenta terapêutica, possuindo capacidade bioestimulatória, bem como fazendo parte de terapias modernas, como Terapia de Fotobiomodulação (TFBM)³⁵. Esta é também conhecida como, simplesmente, a Laserterapia, que utilizam o Laser ou LED de Baixa Irradiância (LBI), de acordo com Karu¹⁸ (1988).

LED, que significa *Light Emitting Diode*, são aparelhos baseados em energia com efeitos semelhantes ao Laser²⁰. Promovem irradiação da luz em áreas maiores, por menor período de tempo. Foram desenvolvidos nas últimas décadas, só que mais baratos, e mantém respostas eficazes semelhantes durante a Terapia de Fotobiomodulação. No estudo piloto de Araujo³² (2019), o aparelho foi aplicado em pacientes portadores de doença hepática gordurosa não alcoólica – DHGNA (Esteatose Hepática), obtendo resultados bastante promissores³². Araujo demonstrou que a combinação de exercício físico, educação nutricional e Terapia de Fotobiomodulação, por 16 semanas, proporcionaram uma evolução eficaz nos parâmetros antropométricos, bioquímicos e enzimáticos.

O emprego da TFBM está sendo aplicada em várias especialidades médicas e áreas afins na saúde com grande sucesso³⁵. Em virtude das características físicas do Laser, foi possível usá-lo acoplado aos instrumentos de fibras ópticas e alcançar áreas de difícil acesso, viabilizando várias cirurgias complexas, como cirurgias neurológicas³⁴ e cardiovasculares³⁶, ressecções endoscópicas nas vias aéreas³⁷ e trato digestório¹², e em procedimentos

ambulatoriais ginecológicos²⁹ e urológicos²⁰. O emprego da Laserterapia no pós-operatório em pacientes submetidos a grandes cirurgias, como em cirurgias cardio-torácicas, neurocirurgias, bariátricas, ademais em outras abdominais, resultaram em respostas eficazes, reduzindo as morbidades e sem efeitos adversos³⁵.

O TFBM pode ser empregado para conter a inflamação, com consequente redução de edema, modulando o processo imunológico, minimização da sintomatologia dolorosa, por meio de biomodulação celular, tecidual e orgânica³⁵. A terapia com Laser ou LED apresenta-se como uma alternativa para resposta anti-edematosa e anti-inflamatória, neoangiogênese, analgésica e necessidade de regeneração tecidual, hemodinâmica²⁰.

Uma forma modificada de uso do Laser de baixa potência é a aplicação transvascular (arterial)³⁰. Conhecida pelo seu acrônimo ILIB, do termo em inglês, *Intravascular Light Irradiation of Blood* – ILIB, significa Irradiação Intravascular Sanguínea com Luz. Os russos começaram a empregar esta técnica de ILIB, ainda durante a antiga União Soviética devido à dificuldade econômica e impossibilidade de importar do ocidente medicamentos (antibióticos, oncológicos, etc) e equipamentos médicos. Estes passaram a buscar novas alternativas para tratamento de um contingente de incontáveis doentes intrahospitalares. Desta forma, vários países da antiga “cortina de ferro” começaram a empregar novas formas de tratamento, com sucesso nos diversos serviços soviéticos de diálise e UTIs. Pode ser aplicado diretamente sobre os vasos sanguíneos ou por via subcutânea, de acordo com CHAVANTES²⁰ (2009) e KAZEMI³⁸ (2013), respectivamente, a denominada *Sublingual Transvascular Photo-Irradiation of Blood* (Irradiação Transvascular Sanguínea com LED).

1.1. Revisão bibliográfica

Até o presente momento, foram levantados através da base de dados Pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) 139.276 artigos utilizando a palavra-chave “COVID-19”. Utilizando as palavras-chave “COVID-19” e “photobiomodulation therapy” resultou em 42 artigos em 14/11/2021.

Sabino *et al.*³⁹ (2020) examinam o potencial de tecnologias baseadas em luz para prevenir a infecção por COVID-19 e controlar sua disseminação por inativação viral direta e para tratar COVID-19 modulando o sistema imunológico do hospedeiro. Foram destacadas as ações antimicrobianas diretas de radiação solar e ultravioleta (UV), a terapia fotodinâmica, a luz azul antimicrobiana, os lasers pulsados ultrarrápidos para desinfecção ou uso *in vivo* e a aplicação da Terapia de Fotobiomodulação. No que tange a TFBM, os autores ressaltaram que Fotobiomodulação não atua diretamente nos vírus, mas, principalmente, em células hospedeiras, que absorvem luz no espectro vermelho e infravermelho.

Os efeitos biológicos do TFBM são desencadeados pela absorção dos fótons por vários cromóforos celulares, incluindo enzimas mitocondriais. A enzima citocromo C oxidase (unidade IV na cadeia respiratória mitocondrial) parece desempenhar um papel principal neste processo. Outros cromóforos intramoleculares incluem canais iônicos sensíveis à luz (potencial receptor transiente), após a ativação da luz, levam a mudanças nas concentrações de cálcio. A água nano-estruturada (água interfacial), também, pode atuar como um cromóforo. Após a irradiação, o potencial da membrana mitocondrial é elevado, resultando em um aumento do consumo de oxigênio e a geração de ATP. A ativação subsequente de vias de sinalização e fatores de transcrição levam a efeitos razoavelmente duradouros, mesmo após uma exposição relativamente breve do tecido à luz.

A Fotobiomodulação tem sido usada no tratamento de lesão pulmonar aguda, inflamação pulmonar (Asma Brônquica e DPOC) e modelos de síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), devido à sua capacidade de reduzir substancialmente a inflamação sistêmica preservando a função pulmonar³⁹. Considerando que a COVID-19 esta associada a uma “tempestade de citocinas”, TFBM pode reduzir a inflamação sistêmica³⁹ e disseminação intravascular coagulação. Outrossim, a TFBM é mais eficaz em células hipóxicas, sugerindo o potencial efeito terapêutico em pacientes portadores da COVID-19⁴¹. Estes pesquisadores ressaltam que até o momento não há dados experimentais que sustentem a influência do TFBM no COVID-19, e, portanto, estudos clínicos devem ser realizados para entender se a Terapia da Fotobiomodulação pode

realmente reduzir os impactos da tempestade de citocinas para pacientes com COVID-19.

Segundo Soheilifar³⁷ (2020), a TFBM pode suprimir a resposta inflamatória grave nos pulmões, um dos quatro protocolos para tratamento da COVID-19. Efeitos anti-inflamatórios e regenerativos do TFBM foram observados no tratamento da inflamação pulmonar alérgica, lesões nas pregas vocais, periodontite e lesões orais³⁰. Os autores relatam os efeitos positivos do TFBM sobre doenças inflamatórias pulmonares em vários estudos com animais e em pacientes, como a redução dos níveis de TNF- α no fluido de lavagem broncoalveolar, incremento da taxa de apoptose de neutrófilos, redução de níveis de IL-6 e diminuição de fibrose pulmonar.

A inflamação pulmonar aguda está relacionada a elevação do número de neutrófilos polimorfonucleares nos espaços intersticiais e liberação de algumas citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , MCP-1 e MIP-1. Por volta de 24 a 48 horas após esses eventos ocorrerem, a concentração de citocinas retorna ao normal no lavado broncoalveolar. Contudo, o número de neutrófilos polimorfonucleares, monócitos, macrófagos e linfócitos aumentaram. A disfunção pulmonar ocorreu por causa da deposição de colágeno. Vários estudos relataram que a TFBM pode desempenhar um papel substancial na modulação processos imunológicos mencionados acima respostas, incluindo o incremento do número de polimorfonucleares, monócitos e macrófagos, ademais ocorre a liberação de citocinas pró-inflamatórias, e deposição de colágeno. Além do inibitório efeito na quimiotaxia de células inflamatórias, a TFBM, também, pode diminuir o número de leucócitos presentes em locais de inflamação⁴².

Tabela 2 – Principais citocinas envolvidas no processo inflamatório.

| Citocina | Ações |
|--------------------------------|--|
| TNF-α | Adesão e ativação de neutrófilos, aumento da síntese de IL-6, estímulo a coagulação e edema na inflamação pulmonar aguda |
| IL-1β | Principal citocina inflamatória, contribui para o início de inflamação. Os neutrófilos são a principal fonte desta citocina e incrementa a taxa de sobrevivência dos neutrófilos. Casos graves de SDRA com mau prognóstico e apresentam níveis mais elevados de IL-1 β . Muitos estudos confirmaram seus efeitos na inflamação pulmonar aguda. |
| IL-6 | Prolonga a duração da inflamação e está relacionada ao mau prognóstico na SDRA |
| IL-10 | É uma citocina anti-inflamatória, podendo modular a produção de outras citocinas inflamatórias ou reduzir a lesão tecidual. Foi sugerido que existe um equilíbrio entre a produção de TNF- α e IL-10 |

| | |
|---------------|---|
| ICAM-1 | Molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1), citocina que participa do recrutamento de neutrófilos e sua quimiotaxia da corrente sanguínea para o parênquima pulmonar, um mecanismo da inflamação pulmonar aguda ou SDRA. Existem alguns quimiorreceptores de neutrófilos induzidos por citocinas presentes nos neutrófilos e células endoteliais. A integrina CD18 está presente nos leucócitos polimorfonucleares (PMNs). No entanto, ICAM-1 é uma molécula de adesão relacionada nas células endoteliais. |
| MIP-2 | Proteína-2 inflamatória de macrófagos é outro quimiorreceptor de neutrófilos. É secretado pelos monócitos e neutrófilos nos locais de inflamação. Estes podem atrair leucócitos e células hematopoiéticas. |

Níveis elevados de IL-1 β estão associados ao prognóstico ruim em pacientes com SDRA. Essa citocina tem um papel central no início dos processos inflamatórios, eleva a taxa de sobrevivência dos neutrófilos e torna a inflamação persistente. Segundo Oliveira⁴³ (2014), a TFBM diminui os níveis de IL-1 β , podendo reduzir a incidência e a gravidade da SDRA.

Outra citocina pleiotrópica que desempenha papel fundamental na fisiopatologia da SDRA e está relacionada ao mau prognóstico da doença é a IL6. A TFBM foi capaz de diminuir os níveis de IL-6 nos pulmões e no plasma em camundongos⁴³.

Brito *et al.*²⁶ (2020) afirmaram que a TFBM pode até ter um efeito antifibrótico ao diminuir o TGF- β (fator de crescimento transformador beta) nas células fibroblásticas e no tecido pulmonar.

Vale lembrar que, o número de linfócitos T CD8 pode ser reduzido durante o curso da doença. Os níveis séricos de algumas citocinas inflamatórias aumentam, tais como IL-1B, IL-6, interferon-gama (IFN γ), proteína induzível por interferon gama-10 (IP10) e proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP1). Essas citocinas incrementam o número e a função dos linfócitos T helper tipo 1 (Th1). Enquanto isso, a ativação de linfócitos T helper tipo 2 (Th2) após a liberação de interleucina 4 (IL-4) e interleucina 10 (IL-10), também, podem ser esperadas. Nos pacientes com doença grave internados na UTI, níveis elevados de fator estimulador de colônias de granulócitos (GCSF), IP10, MCP1, proteína inflamatória de macrófagos 1 A (MIP1A), bem como o TNF- α foram comumente encontrados. A tempestade de citocinas resulta em um influxo de muitas células do sistema imunológico no local da infecção, danos vasculares ou capilares e, também, podem levar à falência de múltiplos órgãos. Foi observado uma elevação no nível de muitas citocinas na doença COVID-19, incluindo IL-1 β , interleucina 7 (IL-7), interleucina 8 (IL-8), interleucina 9 (IL-9), IL-10, fibroblasto

fator de crescimento (FGF), G-CSF, fator estimulador de colônia de macrófagos granulócitos (GM-CSF), IFN- γ , IP-10, MCP-1, MIP-1, proteína inflamatória de macrófagos 1B (MIP1-B), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), TNF- α e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Já a IL-1, TNF- α e IL6 são as citocinas pró-inflamatórias mais importantes. Verificou-se que, a IL-6 tem um papel central na doença COVID-19, especialmente, associada a uma maior mortalidade⁴⁴.

No momento, não existe um tratamento definitivo da COVID-19, e por isso os protocolos terapêuticos devem se limitar a tratamentos de suporte para aliviar a inflamação e as suas complicações. Intervenções que reduzam a inflamação podem ser tentadas para controlar a progressão do COVID-19. Isso poderia ser alcançado pela reabilitação direta do tecido danificado ou, indiretamente, pelo acréscimo da oxigenação e do fluxo sanguíneo. Desta forma, a Terapia de Fotobiomodulação (TFBM) pode ser uma abordagem de tratamento nova e promissora⁴⁴.

Nejatifard *et al.*⁴⁴ (2021) realizaram um levantamento de estudos clínicos e concluíram que, a maioria que usou os Lasers de diodo vermelho (650 e 660 nm) com densidade de energia na faixa de 1-12,86 J/cm² e densidade de potência na faixa de 12,5-210 mW/cm² evidenciaram melhor prognóstico. Três artigos usaram os Lasers infravermelhos (808 e 830 nm) com uma densidade de energia na faixa de 3-20 J/cm², contudo não se obteve informações suficientes sobre a densidade de potência ou exposição irradiante, exceto em um artigo (3,571 mW/cm²). Todos os artigos demonstraram os efeitos antiinflamatórios do TFBM, incluindo redução do edema pulmonar, citocinas no fluido do lavado broncoalveolar, influxo de neutrófilos, atividade da mieloperoxidase e danos ao citoesqueleto endotelial. Estes autores destacam os mecanismos de ação do TFBM, tais como a ativação dos interferons (em especial IFN- γ), que contribui para a defesa contra o vírus e a modulação do sistema imunológico; ativação de fagócitos envolvendo e removendo os microrganismos, bem como células apoptóticas; incremento da micro e macro-circulação, o que possibilita incrementar a resistência do tecido ou órgão contra os fatores externos nocivos; e acréscimo da saturação de oxigênio nos tecidos, o que por sua vez elevou o

metabolismo celular e a capacidade de proliferação ou regeneração do tecido danificado.⁴⁴

As citocinas influenciadas pela TFBM são: TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10, ICAM-1, MIP-2, iNOS, dentre outras.

A aplicação transvascular acresce a oxigenação dos glóbulos vermelhos e influencia os biomarcadores para reduzir, indiretamente, a inflamação ou regenerar os tecidos danificados. Os vasos sanguíneos nas áreas de fácil acesso, como a mucosa nasal, ou sob a língua, atrás do joelho ou no pulso sobre a artéria radial podem ser irradiados com o Laser ou LED. A oxigenação pode ser incrementada pelos Lasers verdes; os vírus podem ser eliminados pela irradiação de Laser azul. Já os Lasers vermelhos melhoram a produção de ATP.^{45,46} Portanto, o uso de Lasers visíveis é recomendado nesta abordagem com uma dosagem ajustada⁴⁴. Desta forma, 2 estudos apoiaram o uso desta abordagem^{47,48}. Estes demonstraram que os parâmetros do Laser (comprimento de onda, densidade de energia, irradiância dentre outros) têm um papel crítico nos efeitos terapêuticos⁴⁸. Foi demonstrado que, o TFBM pode reduzir a produção de ROS nos neutrófilos do sangue periférico⁴⁷, bem como este pode regular o sistema imunológico, incrementando os linfócitos e células *Natural Killer* envolvidos na defesa contra os vírus. Um relato de caso demonstrou resultados satisfatórios em uma paciente do sexo feminino com SDRA após uma infecção viral secundária⁴⁹. Foi utilizada a TFBM (820 nm e 50 mW) para reduzir a inflamação pulmonar, sendo que o Laser foi aplicado na pele entre as costelas.

Nejatifarda⁴⁴ (2021) ressalta que os Lasers nos infravermelhos são recomendados devido à sua maior capacidade de penetração no tecido pulmonar. A dosimetria de 6,5-7,5 J/cm² de densidade de energia (fluência) é adequada para os Lasers vermelhos e uma quantidade de 9,5-10,5 J/cm² é uma dose adequada para os Lasers infravermelhos. A irradiação de modo contínuo em diferentes pontos do sistema respiratório pode ser útil no tratamento da pneumonia COVID-19. O TFBM pode ser aplicado como uma abordagem preventiva em pacientes de alto risco, como no pré-tratamento, enquanto ainda estão em um estágio relativamente leve da doença.

Estudos experimentais utilizando modelos roedores de via aérea aguda e inflamação pulmonar demonstraram, que a TFBM reduz a permeabilidade

vascular pulmonar, IL-1 β , IL-6 e ROS intracelular. Nesse sentido, a TFBM como uma modalidade de tratamento único ou adjuvante pode modular a “tempestade de citocinas”, bem como a SDRA por meio de sua ação anti-inflamatória⁵⁰, sem a ajuda de corticosteroides associados, com uma redução da necessidade de ventilação mecânica em pacientes com COVID-19⁵¹.

Estudos em animais *in vivo* utilizaram comprimentos de onda, como o λ - 650 nm, λ - 660 \pm 20 nm e λ - 780 nm, sendo que os Lasers utilizados na irradiação da TFBM, demonstram resultados positivos como *downregulation* de mediadores inflamatórios, redução na ativação do influxo de neutrófilos⁵², melhora no dano endotelial, com decréscimo de TNF- α e IL-1 β no pulmão, e diminuindo, conseqüentemente, o edema pulmonar²⁶. Os sintomas de SRAG provocada pela COVID-19 podem ser melhorados com TFBM⁵³.

Outros estudos experimentais com modelos animais *in vivo* de doenças respiratórias sugerem, que a TFBM reduz a inflamação pulmonar, minimiza o tempo necessário de ventilação mecânica, amplia o processo de cura e diminuem o tempo de recuperação^{54,55}. Com base nos resultados clínicos, Enwemeka propõe em caráter de urgência, o emprego da TFBM no manejo da COVID-19⁵⁶.

O primeiro caso grave de pneumonia por COVID-19 tratado com TFBM, como um adjunto ao protocolo convencional padrão, foi relatado por Sigman *et al.*⁵⁷ (2020), que teve como objetivo reduzir a inflamação e promover a cicatrização pulmonar. Tratava-se de um homem afro-americano de 57 anos, com a forma grave da COVID-19 que, uma vez ao dia por quatro dias consecutivos, recebeu sessões de TFBM por um Laser de alta potência de forma pulsada, com λ - 808 nm (potência de pico de 3W, frequência 1500Hz, 330 microssegundos, ciclo de trabalho de 50%) e outro superpulsado λ - 905 nm (potência de pico 75 W x3, com frequência de 1500 Hz, por 10 nanossegundos) por 28 minutos (14 minutos para cada pulmão). A fluência foi de 7,2 J/cm² e a energia total de 3600J. O dispositivo a Laser utilizou scanner, que se posicionou 20 cm acima do tecido alvo e escaneou 250 cm² sobre cada pulmão. O paciente foi avaliado antes e logo após o tratamento por meio de avaliação radiológica do edema pulmonar, índices de gravidade pulmonar, exames de sangue, necessidades de oxigênio e questionários ao paciente. Os resultados

demonstraram que a saturação de oxigênio incrementou de 93-94% para 97-100%, enquanto a necessidade de oxigênio diminuiu de 2-4 L/min para 1 L/min. Além disso, o índice de gravidade da pneumonia (PSI) melhorou da Classe V para a Classe II. Os índices respiratórios, os achados radiológicos, a necessidade de oxigênio do paciente melhoraram ao longo de vários dias de tratamento, sem a necessidade de se colocar o enfermo em ventilação mecânica.

Outro relato de caso avaliou o efeito da TFBM no tratamento de uma mulher asiática de 32 anos de idade, obesa mórbida com COVID-19 grave que, também, foi irradiada com o mesmo protocolo do relato de caso anterior. Os métodos de avaliação utilizados foram os seguintes: CXR e índices de gravidade de pneumonia (SMART-COP e Brescia-COVID). Os resultados demonstraram que ocorreu um incremento da SatO₂, via oximetria de pulso e redução da quantidade de oxigênio suplementada após TFBM. Houve redução dos níveis de IL-6, como também dos níveis de ferritina e do PCR⁵⁸.

Uma revisão sistemática da literatura⁵⁹ avaliou as modalidades de tratamento do COVID-19 e concluiu que, existe uma tendência, relativamente recente, de utilização da TFBM para minimizar as complicações em pacientes portadores da COVID-19 e que há uma necessidade urgente de ensaios clínicos prospectivos, randomizado, duplo-cego para validar essa terapia efetiva, não invasiva promissora.

A infecção pelo SARS-CoV-2 segue trajetórias notavelmente diferentes. A maioria dos indivíduos apresentava-se completamente assintomática e outros denotavam a forma grave da COVID-19. As formas leves da doença, uma resposta imune adequada e oportuna leva à eliminação bem-sucedida da infecção por SARS-CoV-2 do organismo, com pneumonia leve e às vezes assintomática⁶⁰. Após o processamento e apresentação do antígeno, os linfócitos B e T iniciavam as respostas necessárias de imunidade humoral e celular. Nos primeiros sete dias após a infecção, há um rápido incremento de linfócitos T citotóxicos específicos, que causavam lise de células infectadas, seguido pela resolução dos sintomas.

Por outro lado, em alguns indivíduos infectados desenvolvem a forma grave da COVID-19 associada a disfunção progressiva da resposta imune adaptativa⁶¹. Atribui-se que a gravidade da COVID-19 é impulsionada pela

exaustão funcional e uma diminuição no número de linfócitos⁶². Surazakov *et al.*⁶³ (2020) postularam que a imunopatologia da COVID-19 depende de uma estrutura bioenergética unificadora, que fundamenta a função imunológica. Estes autores propuseram que funções celulares específicas, como a função imunológica, dependem de um aporte energético. Estes sugerem que o suporte biofísico abrangente usando tanto a luz, campo magnético quanto o ultrassom podem ter um papel universal no suporte da função celular nas defesas imunológicas e, assim incorrer na reparação de tecidos.

O rápido aumento nas necessidades de energia de um sistema imunológico ativado representa um grande desafio para todo o organismo. Em condições de fornecimento limitado de energia total, o corpo reajusta a interação entre todos os sistemas fisiológicos para conservar energia. A sobrevivência em infecções graves depende não apenas das propriedades inerentes do sistema imunológico e do patógeno, como também da reserva funcional (limites de tolerância) de todo o organismo. Indivíduos que tem uma ou mais comorbidades pré-existentes, a ativação da resposta imune pode ser limitada pelo arrefecimento da reserva funcional do organismo durante a primeira semana da doença⁶⁴.

Diante destes fatos mencionados acima e pela inexistência de tratamento eficaz contra a COVID-19, se faz mister um estudo, com o intuito de auxiliar como uma terapia segura e adjunta contra essa pandemia devastadora, que vem traçando uma batalha hostil para a maioria da população mundial.

2. Objetivos

2.1. Objetivo Geral

Avaliação da Terapia de Fotobiomodulação (TFBM) pela aplicação de irradiação transvascular sanguínea nos vasos sublinguais em pacientes portadores da COVID-19.

2.2. Objetivos Específicos

São objetivos específicos do presente estudo:

- Observar a demanda de suplementação de oxigênio e os níveis séricos de oxigênio, através da gasometria arterial em indivíduos submetidos a TFBM;
- Evidenciar a ocorrência de complicações durante o período de internação, como a disfunção renal;
- Avaliar a evolução dos marcadores de processo inflamatório, em especial, os níveis séricos da proteína C reativa;
- Observar se ocorreu um decréscimo do número de pacientes que evoluem com síndrome do desconforto respiratório agudo grave e a necessidade de intubação orotraqueal nestes grupos de estudo; e
- Avaliar o impacto sobre o tempo de internação hospitalar em indivíduos submetidos a TFBM.

3. Métodos

Este ensaio clínico piloto, de Fase 3, prospectivo, randomizado, controlado, duplo-cego e horizontal, com 14 pacientes, admitidos na enfermaria da Unidade Hospitalar de Suporte Ventilatório (COVID-19) estavam, de acordo com os critérios para delineamento de um estudo clínico CONSORT 2010. Submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da UNINOVE sob n. 42325020.6.0000.5511, o trabalho foi aprovado mediante ao parecer número 5.090.119. O estudo foi realizado no Hospital Municipal e Maternidade Nossa Senhora Aparecida, sito a Praça São Venâncio, n. 2, Bairro da Lagoa, município de Itupeva/SP, CEP 13295-000, no período de outubro a dezembro de 2020.

3.1. Desenho do Estudo

Os participantes do estudo foram, aleatoriamente, divididos por sorteio em 2 grupos de 7 indivíduos cada. Estes foram designados, conforme discriminado abaixo:

GRUPO PLACEBO. Este foi o grupo com pacientes (n = 7) que receberam o dispositivo desligado (LED-off).

GRUPO TFBM – Neste grupo de pacientes (n = 7) foi utilizado o LED (Linealux Laser Therapy™ - Figura 1), por meio de um aplicador (placa de teflon) com 3 saídas LED ou melhor com 3 pontos de aplicação da luz LED (uma na parte superior e 2 na parte inferior). Foi aplicado um LED modo contínuo, no vermelho, por via sublingual transvascular, em 3 pontos sobre os vasos sublinguais (Figura 2), com parâmetros dosimétricos detalhados na Tabela 3. A TFBM foi administrada uma vez por dia até a alta hospitalar, na busca de se evitar que, este paciente fosse encaminhado para unidade de terapia intensiva (UTI) e que fosse necessário ser entubado. O dispositivo utilizado foi limpo e desinfetado com Lysoform® aerossol desinfetante antes e após a utilização. A cada utilização, o LED foi envolvido em papel filme e descartado após a aplicação.

Figura 1 – LED (Linealux Laser Therapy™).



Fonte: produção do próprio autor

Figura 2 – Aplicação do LED modo contínuo por via sublingual.



Fonte – Araujo³² (2019)

Os pacientes portadores de COVID-19 internados na enfermaria foram selecionados, conforme os critérios de inclusão e exclusão da pesquisa.

3.2. Critérios de Inclusão e Exclusão:

Os critérios de inclusão de participantes no estudo foram pacientes de ambos os sexos, adultos, entre 18 e 79 anos, com diagnóstico confirmado ou presumido de COVID-19. Foram excluídos do estudo os portadores de neoplasias, portadores de insuficiência hepática e renal prévias; indivíduos com colagenoses e doenças autoimunes, doentes psiquiátricos e doentes, que se recusaram a participar do ensaio clínico. Foram selecionados o total de 14 pacientes.

A avaliação foi realizada após a internação do paciente e os dados demográficos, bem como os dados da história médica e medicamentos em uso dos pacientes.

Os doentes foram, aleatoriamente, distribuídos em grupos intervenção e placebo, através de um sorteio por meio do site *www.randomize.com*. Envelopes opacos foram identificados com números sequenciais e em seu interior havia a informação, a que parte do grupo de estudo seria correspondente. Os envelopes

foram selados e permaneceram lacrados em ordem numérica até o momento dos tratamentos.

3.3. Importância da Dosimetria

No grupo TFBM, os pacientes receberam uma irradiação diária até a alta hospitalar. Foi utilizado um dispositivo baseado em LEDs (Linealux Laser Therapy™) de emissão vermelha (660 nm) com potência óptica total de 15 mW, arranjados de modo a irradiar três pontos, simultaneamente, sobre os vasos sublinguais, com uma densidade de energia média 6,3 J/cm², com tempo de irradiação de 7 minutos (420 segundos), conforme podem ser observados nas Tabelas 3 e 4. Para o grupo Placebo, o dispositivo estava desligado (LED-off).

Tabela 3 – Dosimetria da LED Terapia Transvascular Sublingual.

| |
|--|
| Potência = 5 mW/ponto ; Potência total = 15mW |
| Densidade de Potência (exposição irradiante) = 19,09 mW/cm² |
| Tempo aplicação total = 7 minutos (420 segundos) |
| Área efetiva de iluminação de cada fonte de luz (sem sobreposição) = 1 cm² |
| Densidade de Energia (fluência) = 2,1 J/cm² |
| Foi administrado 1x/ dia até a alta hospitalar. |

Tabela 4 – Cálculo da Dosimetria.

| | |
|---|--|
| Comprimento de onda, no vermelho | $\lambda = 660 \text{ nm}$ |
| Diodo emite 5 mW por ponto (por cm ²) | 3 pontos= 15 mW total por aplicação |
| Área = 1 cm ² | Total 3 cm ² (3 pontos de emissão de luz, sem sobreposição entre estes) |
| Energia total | 15 x 420 = 6300 Joules |
| DENSIDADE DE ENERGIA (FLUÊNCIA) = POTÊNCIA (mW) X TEMPO (seg.)/ÁREA $P/\pi r^2 \text{ (cm}^2\text{)}$ | $15 \times 420 / 3 = 6300 / 3 = 2.100 \text{ J/cm}^2 = 2,1 \text{ J/cm}^2$ |
| DENSIDADE DE POTÊNCIA (EXPOSIÇÃO IRRADIANTE) = POTÊNCIA/ÁREA | $P/\pi r^2 \Rightarrow 15 / 3,14 \times (0,5)^2 \Rightarrow 19,09 \text{ mW/cm}^2$ |

As coletas sanguíneas foram realizadas no dia 0 de internação e, diariamente, até alta hospitalar. A coleta do sangue dos pacientes foi realizada em tubo seco. Foram quantificados mediadores inflamatórios sanguíneos, hemograma completo, coagulograma, sódio, potássio, uréia, creatinina, proteína C reativa (PCR) e gasometria arterial. Foram realizados, também, os exames radiológicos por tomografia computadorizada de tórax (CT). A avaliação clínica foi coletada, diariamente, através de sinais e sintomas desses pacientes durante todo o tratamento.

3.4. Revisão bibliográfica

Foi parte do presente estudo a revisão bibliográfica de artigos científicos disponíveis na base de dados Pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>). Foram utilizadas as palavras-chave “COVID-19” e “photobiomodulation therapy”.

3.5. Análise Estatística

Os dados do presente estudo foram analisados, descritivamente. Para as variáveis categóricas foram apresentadas frequências absolutas e relativas e para as variáveis numéricas, medida de tendência central (média, mediana, mínimo, máximo e desvio padrão) considerando que a distribuição dos dados obedeceu foi normal.

As existências de associações entre duas variáveis categóricas foram verificadas utilizando-se o teste de Qui-Quadrado, ou alternativamente em casos de amostras pequenas, o teste exato de Fisher. Em se verificando diferenças nas distribuições, foi utilizado o resíduo ajustado padronizado para identificar as diferenças locais – caselas com valores absolutos acima de 1,96 indicam evidências de associações (locais) entre as categorias relativas a essas caselas. A comparações de distribuições por momento de avaliação foi realizada empregando-se o teste de McNemar.

A comparação de médias entre dois grupos foi realizada, utilizando-se o teste t de *Student* para amostras independentes.

O modelo linear com efeitos aleatórios foi empregado para se avaliar os efeitos de grupo de intervenção e tempo sobre cada uma das variáveis clínicas. O modelo de regressão linear com efeitos aleatórios incorpora o efeito de cada paciente na forma de efeito aleatório, acomodando uma possível dependência

entre as observações de um mesmo paciente. Esse modelo apresenta como pressuposto a normalidade. Entretanto, a fuga da normalidade não acarreta viés nas estimativas. Adicionalmente, foram calculados os poderes dos modelos lineares com efeitos aleatórios estimados.

Para todos os testes estatísticos foram empregados um nível de significância de 5%. As análises foram realizadas, utilizando-se o pacote estatístico SPSS 20.0, STATA 17 e R. Cada software possui vantagens e desvantagens. Para análises longitudinais, o STATA permite análises mais completas como estimação e testes de combinações lineares a partir do modelo estimado. O SPSS foi empregado para gerar as análises descritivas.

4. Resultados

Foram avaliadas as informações de 14 pacientes, cuja média das idades foi de 52,2 anos (DP = 13,9 anos), sendo observada uma idade mínima de 26 anos e máxima de 70 anos. A Tabela 5 demonstrou as características demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes participantes no início do estudo.

Tabela 5 – Características demográficas e laboratoriais dos pacientes por grupo de intervenção no início do estudo.

Características laboratoriais

9.228,6 ± 3.725,5

8.735,7 ± 3.458,5

0,614

| | | |
|------------------------------|------------------------------|--------------------|
| 7.700,0 (6.000,0 a 16.200,0) | 7.500,0 (4.900,0 a 16.200,0) | 1,000 ^a |
| 5/7 (71,4) | 11/14 (78,6) | |
| 2/7 (28,6) | 3/14 (21,4) | |
| | | 0,133 |
| 141,0 ± 114,2 | 100,7 ± 99,1 | |
| 126,0 (10,0 a 324,0) | 66,0 (0,0 a 324,0) | |
| | | - |
| 7/7 (100,0) | 14/14 (100,0) | |
| 0/7 (0,0) | 0/14 (0,0) | |
| | | 0,434 |
| 246.142,9 ± 86.372,1 | 228.571,4 ± 80.159,2 | |

| | Placebo (N=7) | TFBM (N=7) | Total (N=7) | p |
|-------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Características demográficas | | | | |
| Gênero, n(%) | | | | 0,559 |
| Masculino | 4/7 (57,1) | 6/7 (85,7) | 10/14 (71,4) | |
| Feminino | 3/7 (42,9) | 1/7 (14,3) | 4/14 (28,6) | |
| Idade (anos) | | | | 0,388 |
| Média ± DP | 55,6 ± 15,2 | 48,9 ± 12,7 | 52,2 ± 13,9 | |
| Mediana (Min a Max) | 62,0 (35,0 a 70,0) | 51,0 (26,0 a 64,0) | 53,5 (26,0 a 70,0) | |
| Comorbidades | | | | 1,000 ^a |
| Não | 2/7 (28,6) | 2/7 (28,6) | 4/14 (28,6) | |
| Sim | 5/7 (71,4) | 5/7 (71,4) | 10/14 (71,4) | |
| Comorbidades | | | | |
| Hipertensão Arterial | 3/7 (42,9) | 2/7 (28,6) | 5/14 (35,8) | 1,000 ^a |
| Diabetes Mellitus | 0/7 (0,0) | 1/7 (14,3) | 1/14 (7,2) | 1,000 ^a |
| Insuficiência Cardíaca | 2/7 (28,6) | 0/7 (0,0) | 2/14 (14,3) | 0,642 ^a |
| DPOC | 0/7 (0,0) | 2/7 (28,6) | 2/14 (14,3) | 0,642 ^a |
| Obesidade | 4/7 (57,2) | 4/7 (57,2) | 8/14 (57,2) | 1,000 ^a |

1,000^a

0,605

| | Placebo (N=7) | TFBM (N=7) | Total (N=7) | p |
|---|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|--------------------|
| Leucócitos, cel/mm³ | | | | |
| Média ± DP | | 211.000,0 ± 75.771,6 | | |
| Mediana (Min a Max) | | 197.000,0 (125.000,0 a 315.000,0) | | |
| Leucócitos, n(%) | | | | |
| normal | | | 6/7 (85,7) | |
| alterado | 8.242,9 ± 3.386,7 | | 1/7 (14,3) | |
| Bastonetes, cel/mm³ | | | | |
| Média ± DP | 7.000,0 (4.900,0 a 14.100,0) | 52,6 ± 22,8 48,0 (33,0 a 102,0) | | |
| Mediana (Min a Max) | | 234.000,0 (122.000,0 a 208.500,0) | | |
| Bastonetes, n(%) | | | | |
| normal | 6/7 (85,7) | (122.000,0 a 378.000,0) | 378.000,0) | |
| alterado | 1/7 (14,3) | | | |
| Plaquetas, cel/mm³ | | | | |
| Média ± DP | 60,4 ± 66,8 51,0 (0,0 a 200,0) | 6/7 (85,7) 1/7 (14,3) | 12/14 (85,7) 2/14 (14,3) | |
| Mediana (Min a Max) | 7/7 (100,0) 0/7 (0,0) | 47,0 ± 15,7 55,0 (15,0 a 61,0) | 49,8 ± 19,1 49,0 (15,0 a 102,0) | |
| | Placebo (N=7) | TFBM (N=7) | Total (N=7) | p |
| Uréia, n(%) | | | | 0,592 ^a |
| normal | 5/7 (71,4) | 3/7 (42,9) | 8/14 (57,1) | |
| alterado | 2/7 (28,6) | 4/7 (57,1) | 6/14 (42,9) | |
| Creatinina, mg/dL | | | | 0,956 |
| Média ± DP | 1,15 ± 0,32 | 1,14 ± 0,43 | 1,14 ± 0,37 | |
| Mediana (Min a Max) | 1,10 (0,81 a 1,70) | 1,18 (0,50 a 1,57) | 1,14 (0,50 a 1,70) | |
| Creatinina, n(%) | | | | 0,592 ^a |
| normal | 5/7 (71,4) | 3/7 (42,9) | 8/14 (57,1) | |
| alterado | 2/7 (28,6) | 4/7 (57,1) | 6/14 (42,9) | |
| PCR, mg/L | | | | 0,662 |
| Média ± DP | 60,6 ± 36,7 | 52,7 ± 28,4 | 56,6 ± 31,8 | |
| Mediana (Min a Max) | 36,5 (29,1 a 118,3) | 48,1 (15,1 a 93,9) | 42,3 (15,1 a 118,3) | |
| PCR, n(%) normal | | | | - |
| alterado | 0/7 (0,0) 7/7 (100,0) | 0/7 (0,0) 7/7 (100,0) | 0/14 (0,0) 14/14 (100,0) | |
| Saturação de O₂, % | | | | 0,576 |
| Média ± DP | 93,9 ± 5,1 | 92,6 ± 2,7 | 93,2 ± 4,0 | |
| Mediana (Min a Max) | 93,0 (86,8 a 99,5) | 94,0 (88,0 a 95,0) | 93,5 (86,8 a 99,5) | |
| Saturação de O₂, n(%) | | | | 0,266 ^a |

| | | | | |
|---------------------------------|------------|------------|-------------|--------------------|
| normal | 1/7 (14,3) | 4/7 (57,1) | 5/14 (35,7) | |
| alterado | 6/7 (85,7) | 3/7 (42,9) | 9/14 (64,3) | |
| Dispnéia, n(%) | | | | 1,000 ^a |
| 1+/4 | 4/7 (57,1) | 3/7 (42,9) | 7/14 (50,0) | |
| 2+/4 | 2/7 (28,6) | 1/7 (14,3) | 3/14 (21,4) | |
| 3+/4 | 1/7 (14,3) | 2/7 (28,6) | 3/14 (21,4) | |
| 4+/4 | 0/7 (0,0) | 1/7 (14,3) | 1/14 (7,1) | |
| Compr. Pulmonar CT, n(%) | | | | 0,155 ^a |
| 20% | 0/7 (0,0) | 1/7 (14,3) | 1/14 (7,1) | |
| 25% | 1/7 (14,3) | 0/7 (0,0) | 1/14 (7,1) | |
| 20-50% | 0/7 (0,0) | 2/7 (28,6) | 2/14 (14,3) | |
| 40-50% | 3/7 (42,9) | 0/7 (0,0) | 3/14 (21,4) | |
| 50-60% | 1/7 (14,3) | 0/7 (0,0) | 1/14 (7,1) | |
| 50-70% | 2/7 (28,6) | 2/7 (28,6) | 4/14 (28,6) | |
| 70-90% | 0/7 (0,0) | 1/7 (14,3) | 1/14 (7,1) | |
| 80-85% | 0/7 (0,0) | 1/7 (14,3) | 1/14 (7,1) | |

p – nível descritivo do teste t de *Student* ou exato de Fisher^(a).

Conforme a Tabela 5, não se verificaram diferenças de médias ou porcentagens para todas as características por grupo. Assim, de uma forma geral, 71,4% dos pacientes eram do sexo masculino, 71,4% tinham comorbidades, 50% relataram dispnéia, sendo que 28,6% denotaram acometimento pulmonar na tomografia computadorizada de tórax (entre 50 a 75%).

Tabela 6 – Medidas-resumo de Leucócitos, Bastonetes, PCR, Saturação de O₂, Creatinina e Uréia por grupo no momento de avaliação – seguimento de 5 dias.

| | 1a. avaliação | 5a. avaliação | Varição (5ª. avaliação – 1ª. avaliação) |
|---|-------------------|--------------------|--|
| Leucócitos, cel/mm³ | | | |
| Placebo | 8.242,9 ± 3.386,7 | 10.830,0 ± 4.471,3 | 2.587,1 ± 3.974,4 |
| TFBM | 9.228,6 ± 3.725,5 | 9.728,6 ± 2.067,8 | 500,0 ± 3.419,1 |
| Bastonetes, cel/mm³ | | | |
| Placebo | 60,4 ± 66,8 | 110,9 ± 125,9 | 50,4 ± 143,3 |
| TFBM | 141,0 ± 114,2 | 144,3 ± 95,2 | 3,3 ± 174,4 |

| | | | |
|--------------------------------------|-------------|-------------|--------------|
| PCR, mg/L | | | |
| Placebo | 60,6 ± 36,7 | 50,3 ± 51,9 | -10,3 ± 65,4 |
| TFBM | 52,7 ± 28,4 | 31,3 ± 32,3 | -21,4 ± 16,6 |
| Saturação de O₂, % | | | |
| Placebo | 93,9 ± 5,1 | 94,5 ± 2,4 | 0,7 ± 5,0 |
| TFBM | 92,6 ± 2,7 | 94,5 ± 1,2 | 1,9 ± 2,4 |
| Creatinina, mg/dL | | | |
| Placebo | 1,15 ± 0,32 | 1,38 ± 0,70 | 0,23 ± 0,47 |
| TFBM | 1,14 ± 0,43 | 0,88 ± 0,27 | -0,25 ± 0,31 |
| Uréia, mg/dL | | | |
| Placebo | 52,6 ± 22,8 | 69,0 ± 41,8 | 16,4 ± 20,6 |
| TFBM | 47,0 ± 15,7 | 49,3 ± 22,4 | 2,3 ± 17,6 |

Grupo Placebo: N=7. Grupo TFBM: N=7.

P – nível descritivo da ANOVA.

Tabela 7 – Modelos Lineares mistos – seguimento de 5 dias

| | Leucócitos, cel/mm ³ | | Bastonetes, cel/mm ³ | | PCR, mg/L | | Saturacao de O ₂ , % | | Creatinina, mg/dL | | Uréia, mg/dL | |
|--|--|--------------|---------------------------------|--------------|--------------------------------|--------------|---------------------------------|--------------|-----------------------------|--------------|------------------------------|--------------|
| | Coefficiente (IC95%) | p | Coefficiente (IC95%) | p | Coefficiente (IC95%) | p | Coefficiente (IC95%) | p | Coefficiente (IC95%) | p | Coefficiente (IC95%) | p |
| Constante | 8.242,86 (5.827,34 ; 10.658,38) | <0,001 | 60,43 (-10,20 ; 131,06) | 0,094 | 60,57 (34,26 ; 86,88) | <0,001 | 93,87 (91,70 ; 96,05) | <0,001 | 1,15 (0,83 ; 1,47) | <0,001 | 52,57 (33,74 ; 71,40) | <0,001 |
| Grupo TFBM (ref. = Placebo) | 985,71 (-2.430,35 ; 4.401,77) | 0,572 | 80,57 (-19,32 ; 180,46) | 0,114 | -7,85 (-45,06 ; 29,36) | 0,679 | -1,26 (-4,33 ; 1,82) | 0,423 | -0,01 (-0,46 ; 0,44) | 0,960 | -5,57 (-32,20 ; 21,05) | 0,682 |
| Tempo - 5a. avaliação (ref. = 1a. Avaliação) | 2.587,14 (44,62 ; 5.129,67) | 0,046 | 50,44 (-49,45 ; 150,33) | 0,322 | 10,25 (-42,99 ; 22,48) | 0,539 | 0,66 (-2,03 ; 3,35) | 0,632 | 0,23 (-0,05 ; 0,50) | 0,104 | 16,43 (3,30 ; 29,56) | 0,014 |
| <u>Interação Grupo x Tempo</u> | <u>2.087,14 (-5.682,81 ; 1.508,53)</u> | <u>0,255</u> | <u>47,16 (-188,42 ; 94,11)</u> | <u>0,513</u> | <u>-11,13 (-57,42 ; 35,17)</u> | <u>0,638</u> | <u>1,27 (-2,53 ; 5,08)</u> | <u>0,512</u> | <u>0,48 (-0,87 ; -0,09)</u> | <u>0,015</u> | <u>14,14 (-32,71 ; 4,43)</u> | <u>0,136</u> |

Grupo controle: N=7. Grupo TFBM: N=7.

Neste estudo, estimou-se o modelo de regressão linear com efeitos aleatórios que avalia o efeito da existência de três componentes: tempo, grupo e interação entre grupo e tempo. A existência de interação indica que as médias dos grupos evoluem de forma distinta ao longo do tempo. Dessa forma, conforme Tabela 7, verificou-se efeito de interação apenas para a creatinina ($p=0,015$) indicando que os grupos evoluíram de forma distinta entre a primeira e a 5ª avaliação. Não se observaram evoluções distintas das médias ao longo do tempo e grupos para leucócitos ($p=0,255$), bastonetes ($p=0,513$), PCR ($p=0,638$), Saturação de O_2 ($p=0,512$) e uréia ($p=0,136$). Esses comportamentos podem ser visualizados no Gráfico 1. A Tabela 7 apresenta as comparações entre grupos das variações médias da creatinina.

Gráfico 1 – Médias de Leucócitos, Bastonetes, PCR, Saturação de O₂, Creatinina e Uréia por grupo de intervenção e momento de avaliação - seguimento de 5 dias.

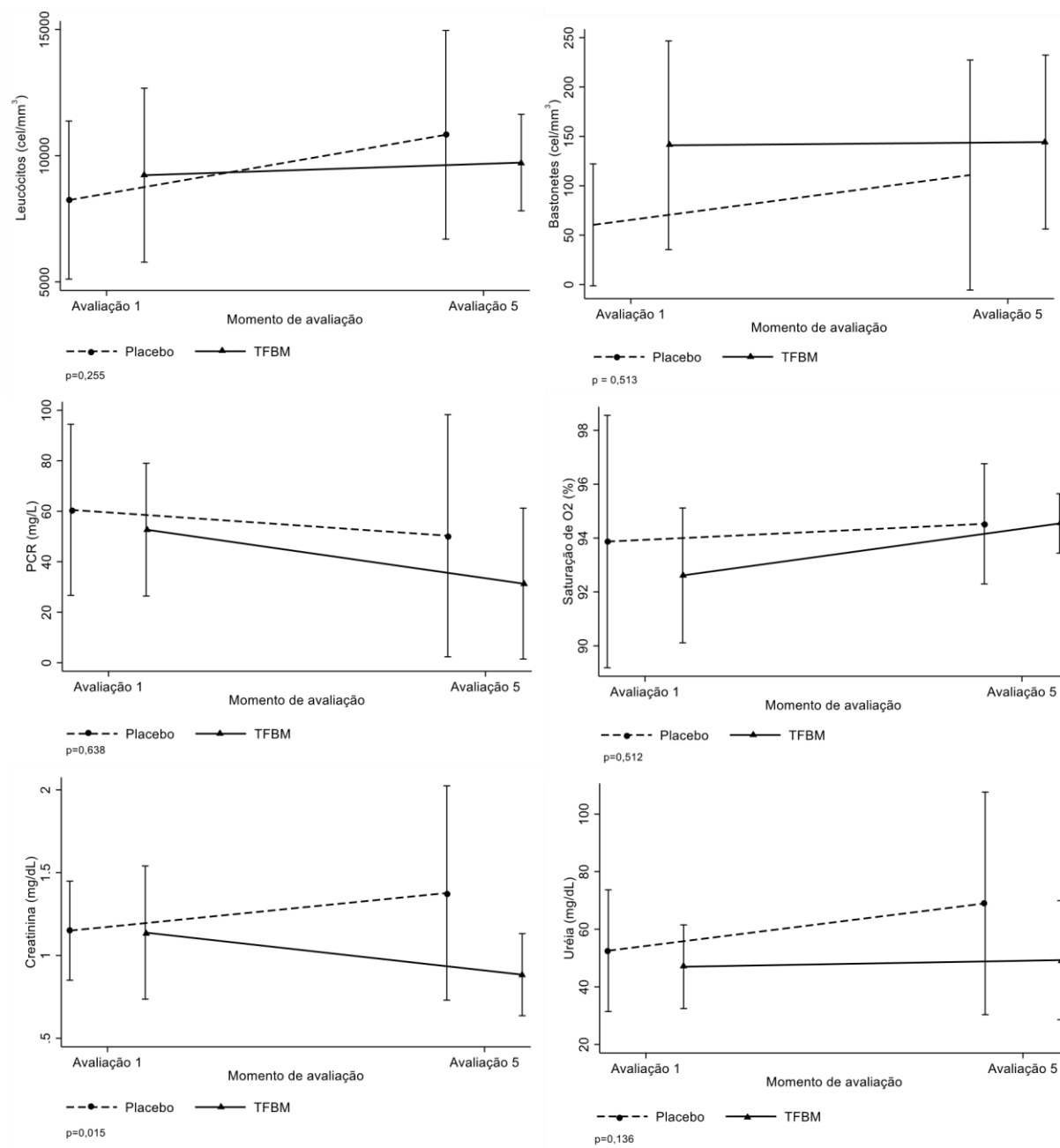


Tabela 8 – Estimativas das variações médias de creatinina entre avaliações por grupo, segundo modelo linear com efeitos aleatórios

| | Grupo | | | | Diferença (TFBM -Placebo) | |
|--|---------------------|-------|----------------------|-------|---------------------------|-------|
| | Placebo | | TFBM | | Média (IC95%) | p |
| | Média (IC95%) | p | Média (IC95%) | p | | |
| Varição em relação à avaliação inicial | 0,23 (-0,05 ; 0,50) | 0,104 | -0,25 (-0,53 ; 0,02) | 0,069 | -0,48 (-0,87 ; -0,09) | 0,015 |

Estimativa de Média (IC95%) via modelo linear com efeitos aleatórios.

Conforme Tabela 8, os grupos apresentaram variações distintas nos níveis médios de creatinina. Entre os dois momentos de avaliação considerados, o grupo placebo e TFBM apresentaram, respectivamente uma variação média de 0,23 (IC95%: -0,05 a 0,50; p=0,104) e -0,25 (IC95%: -0,53 a 0,02; p=0,069). Entretanto, nota-se que o grupo TFBM apresentou uma variação adicional de 0,48 (IC95%: -0,87 a -0,09; p=0,015) em relação ao grupo placebo.

Tabela 9 – Medidas-resumo das variações relativas de Leucócitos, Bastonetes, PCR, Saturação de O₂, Creatinina e Uréia, dias de internação, dias que necessitaram de O₂, UTI e óbito por grupo de intervenção.

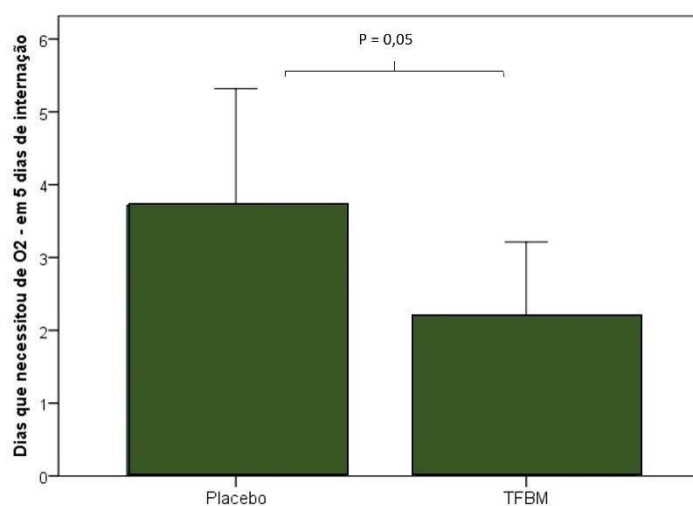
| | Placebo (N=7) | TFBM (N=7) | Total (N=7) | p |
|---|-------------------------|--------------------------|--------------------------|-------|
| variação relativa de Leucócitos em 5 dias, % | | | | 0,334 |
| Média ± DP | 42,6 ± 67,9 | 14,0 ± 32,2 | 28,3 ± 53,2 | |
| Mediana (Min a Max) | 27,3 (-26,0 a 170,6) | 13,7 (-34,6 a 57,1) | 20,5 (-34,6 a 170,6) | |
| variação relativa de Bastonetes em 5 dias, %¹ | | | | 0,468 |
| Média ± DP | 183,2 ± 500,3 | 517,3 ± 981,0 | 363,1 ± 784,6 | |
| Mediana (Min a Max) | -7,1 (-100,0 a 1.189,7) | -32,5 (-100,0 a 2.320,0) | -32,5 (-100,0 a 2.320,0) | |
| variação relativa de Uréia em 5 dias, % | | | | 0,348 |
| Média ± DP | 25,6 ± 30,7 | 8,5 ± 34,6 | 17,1 ± 32,6 | |
| Mediana (Min a Max) | 29,2 (-27,3 a 60,0) | -3,5 (-21,8 a 70,9) | 11,9 (-27,3 a 70,9) | |
| Variação relativa de Creatinina em 5 dias, % | | | | 0,057 |
| Média ± DP | 17,0 ± 30,5 | -15,5 ± 27,2 | 0,8 ± 32,5 | |
| Mediana (Min a Max) | 21,8 (-24,3 a 68,8) | -23,7 (-48,4 a 32,0) | -2,6 (-48,4 a 68,8) | |
| Variação relativa de PCR em 5 dias, % | | | | 0,270 |
| Média ± DP | 4,9 ± 114,8 | -48,8 ± 29,6 | -22,0 ± 85,2 | |
| Mediana (Min a Max) | -54,2 (-89,4 a 230,0) | -52,1 (-79,4 a 4,5) | -53,1 (-89,4 a 230,0) | |
| variação relativa de Saturação de O₂ em 5 dias, % | | | | 0,600 |
| Média ± DP | 0,9 ± 5,3 | 2,1 ± 2,7 | 1,5 ± 4,1 | |
| Mediana (Min a Max) | 3,1 (-6,1 a 6,3) | 1,9 (-1,1 a 6,8) | 2,5 (-6,1 a 6,8) | |
| Dias de internação | | | | 0,077 |
| Média ± DP | 10,0 ± 7,0 | 4,3 ± 1,4 | 7,1 ± 5,7 | |
| Mediana (Min a Max) | 8,0 (4,0 a 23,0) | 4,0 (3,0 a 6,0) | 5,5 (3,0 a 23,0) | |

| Dias que necessitou de O₂ em 5 dias | | | | 0,050 |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|--------------------|
| Média ± DP | 3,7 ± 1,6 | 2,1 ± 1,1 | 2,9 ± 1,5 | |
| Mediana (Min a Max) | 4,0 (1,0 a 5,0) | 2,0 (1,0 a 4,0) | 2,5 (1,0 a 5,0) | |
| UTI, n(%) | | | | 0,462 ^a |
| Não | 5/7 (71,4) | 7/7 (100,0) | 12/14 (85,7) | |
| Sim | 2/7 (28,6) | 0/7 (0,0) | 2/14 (14,3) | |
| Óbito, n(%) | | | | 1,000 ^a |
| Não | 6/7 (85,7) | 7/7 (100,0) | 13/14 (92,9) | |
| Sim | 1/7 (14,3) | 0/7 (0,0) | 1/14 (7,1) | |

p - nível descritivo do teste t de Student e Exato de Fisher(a). ¹N=6 no grupo placebo (1 paciente apresentou valor zero).

Conforme Tabela 9, os grupos evoluíram de forma distinta entre a primeira e a 5ª avaliação na variável número de dias que necessitaram de O₂ (p=0,05). Não se identificaram diferenças de médias das variações relativas de leucócitos, bastonetes, PCR, Saturação de O₂, creatinina e Uréia, dias de internação entre os dois grupos de intervenção. Adicionalmente, não se verificaram porcentagens distintas de internação em UTI (p=0,462) e óbito (p=1,000) entre os grupos de intervenção.

Gráfico 2 – Média e desvio padrão de dias de uso de O₂ por grupo



Conforme Tabela 9 e Gráfico 2, os grupos evoluíram de forma distinta entre a primeira e a 5ª avaliação no número de dias que necessitaram de O₂ (p=0,05).

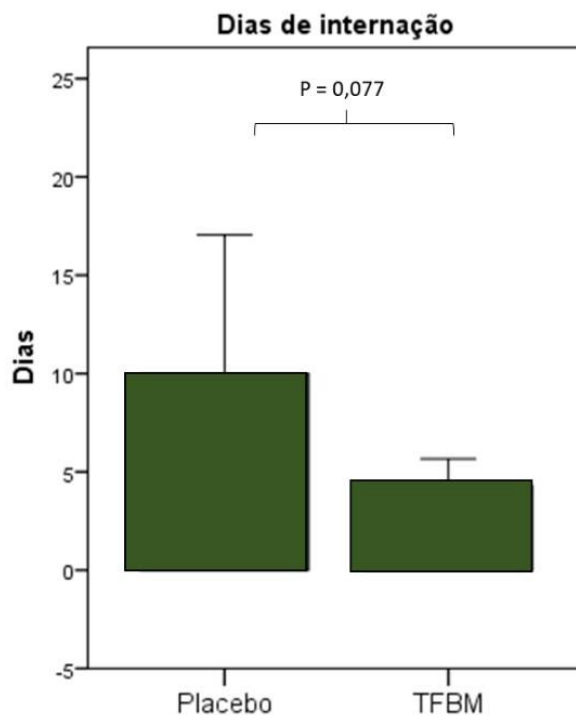
Tabela 10 – Distribuições de classificações de Leucócitos, Bastonetes, PCR, Saturação de O₂, Creatinina e Uréia por grupo de intervenção e momento de avaliação.

| | Placebo | | | TFBM | | |
|---|---------------|---------------|-------|---------------|---------------|-------|
| | 1a. avaliação | 5a. avaliação | p | 1a. avaliação | 5a. avaliação | p |
| Leucócitos, n(%) | | | 0,500 | | | 1,000 |
| normal | 6/7 (85,7) | 4/7 (57,1) | | 5/7 (71,4) | 4/7 (57,1) | |
| alterado | 1/7 (14,3) | 3/7 (42,9) | | 2/7 (28,6) | 3/7 (42,9) | |
| Bastonetes, n(%) | | | - | | | - |
| normal | 7/7 (100,0) | 7/7 (100,0) | | 7/7 (100,0) | 7/7 (100,0) | |
| alterado | 0/7 (0,0) | 0/7 (0,0) | | 0/7 (0,0) | 0/7 (0,0) | |
| Plaquetas, n(%) | | | - | | | 1,000 |
| normal | 6/7 (85,7) | 7/7 (100,0) | | 6/7 (85,7) | 6/7 (85,7) | |
| alterado | 1/7 (14,3) | 0/7 (0,0) | | 1/7 (14,3) | 1/7 (14,3) | |
| Uréia, n(%) | | | 0,125 | | | 0,500 |
| normal | 5/7 (71,4) | 1/7 (14,3) | | 3/7 (42,9) | 5/7 (71,4) | |
| alterado | 2/7 (28,6) | 6/7 (85,7) | | 4/7 (57,1) | 2/7 (28,6) | |
| Creatinina, n(%) | | | 1,000 | | | 1,000 |
| normal | 5/7 (71,4) | 4/7 (57,1) | | 3/7 (42,9) | 4/7 (57,1) | |
| alterado | 2/7 (28,6) | 3/7 (42,9) | | 4/7 (57,1) | 3/7 (42,9) | |
| PCR, n(%) | | | - | | | - |
| normal | 0/7 (0,0) | 0/7 (0,0) | | 0/7 (0,0) | 0/7 (0,0) | |
| alterado | 7/7 (100,0) | 7/7 (100,0) | | 7/7 (100,0) | 7/7 (100,0) | |
| Saturação de O₂, n(%) | | | 0,063 | | | - |
| normal | 1/7 (14,3) | 6/7 (85,7) | | 4/7 (57,1) | 7/7 (100,0) | |
| alterado | 6/7 (85,7) | 1/7 (14,3) | | 3/7 (42,9) | 0/7 (0,0) | |

p - nível de significância do teste de McNemar. (-) Não é possível o cálculo do teste, nem todos os níveis possuem casos.

Conforme Tabela 10, observa-se que os pacientes apresentaram níveis de bastonetes normais nas duas avaliações em ambos os grupos, ao contrário do PCR que apresentou valores alterados em ambos os momentos e em ambos os grupos. Para as demais características, para as quais foi possível o cálculo do teste de McNemar, não se verificaram mudanças nas classificações das características laboratoriais entre os dois momentos de avaliação.

Gráfico 3 – Média e desvio padrão de dias de internação por grupo.



O Gráfico 3 apresenta a média e o desvio padrão do número de dias de internação. Observa-se que a média do número de dias de hospitalização foi menor no grupo TFBM em relação ao grupo Placebo.

Tabela 11 – Poder para efeito de interação entre grupo e tempo estimados nos modelos lineares com efeitos aleatórios para um nível de confiança de 95%

| | Poder (%) |
|---------------------------------|-----------|
| Leucócitos, cel/mm ³ | 12,50% |
| Bastonetes, cel/mm ³ | 12,00% |
| PCR, mg/L | 5,50% |
| Saturação de O ₂ , % | 8,50% |
| Creatinina, mg/dL | 56,50% |
| Uréia, mg/dL | 27,50% |

O poder corresponde à probabilidade de rejeitar uma hipótese nula (igualdade de médias, neste caso) falsa. O poder depende do tamanho da amostra, variabilidade da variável, do nível de significância e tamanho do efeito (*effect size*). A Tabela 11 apresenta os poderes do efeito da interação entre grupo

e tempo estimados nos modelos lineares com efeitos aleatórios. O poder variou de 5,50% (PCR) a 56,50% (Creatinina), indicando baixos poderes para uma amostra total de 14 pacientes (7 pacientes em cada grupo).

5. Discussão

Em novembro de 2021, observou queda na incidência de casos novos por COVID-19 no Brasil, como também uma redução de óbitos, segundo os dados do Painel Coronavírus do Ministério da Saúde. O boletim epidemiológico da 43ª semana de 2020 (18/10 a 24/10/2020) o país revelou 3.228 óbitos⁶⁵. Na semana 13ª de 2021 (28/3 a 3/4/2021), o Brasil ocupava a 2ª posição em número de óbitos por COVID-19 no mundo (19.643), perdendo somente para os Estados Unidos da América⁶⁶. Dados mais recentes evidenciam que o número de óbitos reduziu para 1.834, segundo o boletim epidemiológico da 45ª semana de 2021 (07/11 a 13/11/21)⁶⁷. Este declínio deve-se ao fato de ter sido introduzida a intensa vacinação da população brasileira durante estes meses de 2021.

Nossos resultados em relação ao gênero da amostra estudada, revelou 71,4% de homens. Enquanto que na União Européia em 2020, o estudo publicado na revista Lancet³³ evidenciou uma maior prevalência em mulheres.

No que tange a idade da amostra de pacientes do presente estudo, notamos que média da idade foi de 52 anos. Todavia, confirmando os resultados no nosso trabalho, a média de idade do estudo realizado na União Européia foi semelhante aos nossos dados encontrados. Inicialmente, acreditava-se que haveria uma prevalência de COVID-19 em pacientes da terceira idade, o que não veio a ser confirmado ao longo do tempo.

De acordo com o CDC, os pacientes portadores da COVID-19 na população norte-americana eram da terceira idade, com comorbidades, em especial, hipertensão arterial e diabetes *melittus*⁶⁸. Já o nosso estudo apontou que 71% tinham comorbidades, tais como: hipertensão arterial, diabetes *mellitus* e obesidade.

A dosagem sérica de proteína C reativa no início da internação apresentavam-se alterados em todos os pacientes do presente estudo, devido obviamente, ao processo inflamatório gerado pela doença, sobretudo devido a “tempestade de citocinas”. O número de leucócitos encontrava-se dentro dos parâmetros de normalidade em todos os pacientes. A evolução do número de bastonetes da 1ª avaliação para última entre os dois grupos demonstrou diferença. No grupo Placebo, houve um incremento dos bastonetes, demonstrando uma piora do quadro infeccioso, ao passo que no grupo TFBM,

ocorreu exatamente o oposto com uma clara queda. A proteína C reativa diminuiu em ambos os grupos durante a evolução, contudo, no grupo da TFBM, este decréscimo foi mais expressivo. Vale ressaltar, contudo, que não houve significância estatística ($p=0,693$) na referida comparação.

O primeiro ensaio clínico randomizado com 10 pacientes portadores da COVID-19 avaliou o efeito da TFBM, como tratamento adjuvante⁶⁹. Não houve diferença significativa entre os grupos para os resultados laboratoriais, exceto de albumina, que reduziu significativamente no grupo de controle no final da observação período ($p=0,038$). Leucócitos, hemoglobina, hematócrito, plaquetas, a contagem de neutrófilos e linfócitos estava dentro dos limites normais antes e depois do tratamento para todos os sujeitos do estudo.

Observamos durante a avaliação do Gráfico 1, no que tange a saturação de oxigênio na 1ª avaliação e na 5ª avaliação, que há uma inclinação mais acentuada da curva de incremento na $SatO_2$ no grupo TFBM do que em relação ao grupo Placebo. Observou-se que no grupo TFBM, o número dias que necessitou de suplementação de oxigênio foi bem menor que no grupo Placebo, com relevância estatística. Em média, a saturação de oxigênio na última avaliação em ambos os grupos foi superior a 94%, demonstrando ser a forma moderada da COVID-19.

Cerca de 71% da amostra de pacientes deste estudo evidenciava comprometimento pulmonar tomográfico superior a 40%. Um relato de caso de uma mulher asiática de 32 anos de idade obesa mórbida com COVID-19 grave recebeu quatro sessões consecutivas de TFBM uma vez ao dia por meio de um Laser scanner⁵⁸. O paciente foi avaliado antes e após a TFBM por avaliação radiológica de edema pulmonar (RALE) na radiografia de tórax, necessidades e saturação de oxigênio, índices de gravidade de pneumonia (SMART-COP e Brescia-COVID), com melhora do quadro. Foram observadas reduções na pontuação RALE de 8 para 3, Brescia-COVID de 4 a 0 e SMART-COP de 5 a 0, fato, também, observado entre nossos enfermos com COVID-19.

Os níveis séricos de creatinina demonstraram de forma discrepante entre os grupos do presente estudo. No grupo Placebo, a média da creatinina elevou durante a evolução da COVID-19, ao passo que no grupo de Terapia de Fotobiomodulação houve redução estatisticamente significativa ($p=0,015$)

demonstrando, assim, uma melhora da função renal destes pacientes pós tratamento com o LED.

Clinicamente, os pacientes do grupo Placebo evoluíram de forma discrepante com piora clínica em relação ao grupo de Terapia de Fotobiomodulação, sendo necessária transferência para unidade de terapia intensiva, com um óbito, e desta forma, conferindo 14% de mortalidade no grupo Placebo (1 paciente).

Quando avaliamos o tempo de internação hospitalar, o grupo Placebo, em média, permaneceu entre 4 e 23 dias, ao passo que os pacientes do grupo TFBM, estiveram internados de 3 a 6 dias. Já 28% dos pacientes do grupo Placebo necessitaram de internação na UTI, sendo que no grupo TFBM, nenhum paciente precisou.

Até presente momento, poucos trabalhos utilizando a Terapia de Fotobiomodulação na COVID-19 foram publicados. Ademais, a literatura denota dados discrepantes em relação aos parâmetros dosimétricos, bem como a forma de aplicação variável. Decidimos empregar a irradiação transvascular sublingual, com o objetivo de atenuar o efeito de “barreira” imposta pelo tecido cutâneo até alcançar o vaso sanguíneo, e com o objetivo de otimizar este tratamento, pois nesse caso estamos irradiando os vasos sublinguais de forma mais eficiente diretamente na mucosa bucal. Postulamos que a Terapia de Fotobiomodulação foi capaz de evitar a “tempestade de citocinas”, fato que corrobora que todos os pacientes do grupo TFBM não necessitaram ser assistidos na UTI e todos receberam de forma mais célere a alta hospitalar (relação custo-benefício).

Em 2020, um levantamento realizado nos hospitais de campanha mostrou que o custo mediano de internação foi de R\$ 3.365 para pacientes em UTICovid-19 e R\$ 1.568 para pacientes em leitos não críticos. Nos hospitais geridos por Organizações Sociais de Saúde, a média de custo da diária de uma internação em UTI para pacientes com Covid-19, em 75% dos hospitais da amostra, foi de até R\$ 2.647.⁷⁰

O rápido aumento nas necessidades de energia de um sistema imunológico ativado representa um grande desafio para todo o organismo. Em condições de fornecimento limitado de energia total, o corpo reajusta a interação entre todos os sistemas fisiológicos para conservar energia. A sobrevivência em

infecções graves depende não apenas das propriedades inerentes do sistema imunológico e do patógeno, como também da reserva funcional (limites de tolerância) de todo o organismo. Os indivíduos que têm uma ou mais comorbidades pré-existentes, ativação da resposta imune, que pode ser limitada pela redução da reserva funcional do organismo durante a primeira semana da doença⁶⁴. A energia fornecida pelos fótons do TFBM promove uma ação sinérgica sobre o sistema imune em um organismo debilitado, obviamente melhorando a resposta final em pacientes com doença moderada devido a COVID-19. Contudo, se faz necessário um número maior de pacientes, que venha a corroborar com nossos resultados alcançados durante essa pandemia em SP.

6. Conclusões

Observamos que a Terapia de Fotobiomodulação pareceu ser capaz de auxiliar de maneira eficiente, segura e minimamente invasiva no tratamento adjuvante dos pacientes portadores da forma moderada da COVID-19, colaborando com a melhora clínica, relação custo-benefício e todos receberam alta hospitalar antecipadamente.

- Todos os pacientes do grupo TFBM necessitaram de menor suplementação de oxigênio e tiveram normalizada a SatO₂ em um tempo exíguo, ao passo que um quarto dos pacientes do grupo Placebo ainda necessitaram de suplementação de O₂ até o dia da alta hospitalar;
- Os pacientes do grupo TFBM tiveram melhora da função renal normalizando-a durante toda a internação, sobretudo ao se comparar com o grupo Placebo;
- Não se evidenciou discrepância entre os grupos no que se refere aos níveis séricos do PCR;
- Pacientes do grupo Placebo apresentaram síndrome do desconforto respiratório agudo, sendo necessária suplementação crescente de oxigênio, por máscara não reinalante em alto fluxo, bem como a intubação oro-traqueal. Ao passo que no grupo TFBM, os pacientes começaram a ser tratados de forma precoce, possivelmente, interferindo na “tempestade de citocinas”, sendo capaz de reduzir a inflamação sistêmica e evitando complicações pós-COVID-19, e por isso nenhum paciente necessitou de medidas invasivas; e
- Os pacientes submetidos a Terapia de Fotobiomodulação permaneceram menos tempo hospitalizados, basicamente, quase que a metade do período do grupo Placebo durante a internação hospitalar, ademais um dos pacientes deste grupo foi a óbito.

7. Considerações Futuras

A pandemia por SAV-CoV2 mudou o nosso estilo de vida de forma global e sem precedentes na história moderna. Devido a essa situação, se faz mister, uma casuística mais expressiva, com um maior número de pacientes e tempo mais prolongado de acompanhamento, a fim de corroborar os resultados aqui

observados, e tal terapêutica adjuvante, segura, de fácil aplicação e não invasiva seja incorporada ao atendimento das vítimas de COVID-19 no Sistema Único de Saúde.

Referências

- 1- BRASIL, Ministério da Saúde. Painel Coronavírus [internet]. 2021. [atualizado em: 30/11/2021 às 18:10], disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>
- 2- Abate SM, Ahmed Ali S, Mantfardo B, et al. Rate of intensive care unit admission and outcomes among patients with coronavirus: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020 Jul10;15(7):e0235653.
- 3- Biying Hu, Shaoying Huang, Lianghong Yin. The cytokine storm and COVID-19
- 4- Huang KJ, Su IJ, Theron M, et al. An interferon-gamma-related cytokine storm in SARS patients. *J Med Virol*. 2005;75(2):185-94.
- 5- Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-4
- 6- Feng Y, Ling Y, Bai T, et al. COVID-19 with Different Severity: A Multicenter Study of Clinical Features. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020.
- 7- Teijaro JR, Walsh KB, Rice S, et al. Mapping the innate signaling cascade essential for cytokine storm during influenza virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(10):3799-804.
- 8- Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565-74
- 9- Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020.
- 10-Zhang H, Zhou P, Wei Y, et al. Histopathologic Changes and SARSCoV-2 Immunostaining in the Lung of a Patient With COVID-19. *Annals of internal medicine*. 2020;172(9):629-32.
- 11-Li H, Liu L, Zhang D, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet*. 2020;395(10235):1517-20.
- 12-Yao XH, He ZC, Li TY, et al. Pathological evidence for residual SARSCoV-2 in pulmonary tissues of a ready-for-discharge patient. *Cell research*. 2020:1-3.
- 13-Azkur AK, Akdis M, Azkur D, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*. 2020.
- 14-Ding Y, Wang H, Shen H, et al. The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China. *J Pathol*. 2003;200(3):282-9.
- 15-Ng DL, Al Hosani F, Keating MK, et al. Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Ultrastructural Findings of a Fatal Case of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection in the United Arab Emirates, April 2014. *Am J Pathol*. 2016;186(3):652-8.
- 16-Parsons PE, Eisner MD, Thompson BT, et al. Lower tidal volume ventilation and plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury. *Crit Care Med*. 2005;33(1).
- 17-Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a

- Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020.
- 18-Karu T. Primary and secondary mechanisms of action of visible to nearIR radioation on cells. *J. Photochem. Photobiol. B. Biol.*, 1999, v.49, pgs.1-17.
- 19-Sabino CP, Deana AM, Yoshimura TM, da Silva DFT, Franca CM, Hamblin MR, et al. The optical properties of mouse skin in the visible and near infrared spectral regions. *Journal of Photochemistry and Photobiology B-Biology*. 2016;160:72-8.
- 20-Chavantes MC. *Laser em Bio-Medicina - Princípios e Práticas*. Editora Atheneu, 2009, São Paulo, Brasil.
- 21-Secretaria de Atenção à Saúde. Ministério da Saúde. Brasil. Portaria nº 516, de 17 de Junho de 2015. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cabeça e Pescoço. http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2015/prt0516_17_06_2015.html, acesso em 31/08/2020.
- 22-Brochetti RA, Leal MP, Rodrigues R, da Palma RK, de Oliveira LVF, Horliana ACRT, et al. Photobiomodulation therapy improves both inflammatory and fibrotic parameters in experimental model of lung fibrosis in mice. *Lasers Med Sci*. 2017;32(8):1825-34.
- 23-Costa Carvalho JL, de Brito AA, de Oliveira AP, de Castro Faria Neto HC, Pereira TM, de Carvalho RA, et al. The chemokines secretion and the oxidative stress are targets of low-level laser therapy in allergic lung inflammation. *J Biophotonics*. 2016;9(11-12):1208-21.
- 24-da Cunha Moraes G, Vitoretto LB, de Brito AA, Alves CE, de Oliveira NCR, Dos Santos Dias A, et al. Low-Level Laser Therapy Reduces Lung Inflammation in an Experimental Model of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Involving P2X7 Receptor. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:6798238.
- 25-da-Palma-Cruz M, da Silva RF, Monteiro D, Rehim HMMA, Grabulosa CC, de Oliveira APL, et al. Photobiomodulation modulates the resolution of inflammation during acute lung injury induced by sepsis. *Lasers Med Sci*. 2019;34(1):191-9.
- 26-de Brito AA, da Silveira EC, Rigonato-Oliveira NC, Soares SS, BrandaoRangel MAR, Soares CR, et al. Low-level laser therapy attenuates lung inflammation and airway remodeling in a murine model of idiopathic pulmonary fibrosis: Relevance to cytokines secretion from lung structural cells. *J Photochem Photobiol B*. 2020; 203:111731.
- 27-Fernandes AB, Lima CJ, Villaverde AGJB, Pereira PC, Carvalho HC, Zângaro RA. Photobiomodulation: Shining Light on COVID-19. *Photobiom, Photomed, and Laser Surg* 2020; 38 (7) <https://doi.org/10.1089/photob.2020.4882>
- 28-Mikhaylov V. The use of Intravenous Laser Blood Irradiation (ILBI) at 630–640 nm to prevent vascular diseases and to increase life expectancy. *Laser Ther*. 2015; 24(1):15-26.
- 29-Madi O. Análise da resposta hemodinâmica imediata da aplicação do laser de baixa intensidade em gestantes hipertensas e normotensas. Dissertação de Mestrado. Universidade Nove de Julho, 2015

- 30-Belotto RA, Aguiar N, Rodriguez AC, Madi O, Chavantes MC. Aplicações clínicas do laser em odontologia. *Fobiomodulação Sistêmica - ILIB*. 1ed.Sao Paulo: Manole, 2021, v. , p. 377-386.
- 31-Margallo LN, Diaz M, Lim PP. 2019 Novel Coronavirus Pandemic: What Do We Know? *S D Med*. 2020;73(6):262-4.
- 32-Araujo LMG, Chavantes MC. Terapia de fotobiomodulação na doença gordurosa hepática não alcoólica. [Tese de Doutorado]. São Paulo. Universidade Nove de Julho; 2019.
- 33-Gender and Age Effects on the Rates of Infection and Deaths in Individuals with Confirmed SARS-CoV-2 Infection in Six European Countries *The Lancet* 16 Pages Posted: 28 Apr 2020
- 34-Holanda VM, Chavantes MC, Silva DFT, Holanda CVM, Oliveira Jr JO, Wu X, Anders JJ. Photobiomodulation of the dorsal root ganglion for the treatment of low back pain: A pilot study. *Laser in Surg in Medicine*. 2016, 48 (7), p 653-9
- 35-Chavantes MC, Holanda VM, Pinto NC, Belotto RA, Zamuner SR, Duarte IS. Aplicações de Terapias com Laser em Medicina. In: Fernandes, Ferrari, França (eds). *Biofotônica: Conceitos e Aplicações*. 2017. UNINOVE, São Paulo. Cap. 13. p- 222-242.
- 36-Chavantes MC, Morais T, Pinto NC, Tomimura S, Assunção B, Canal M, Callado I, Lopes H, Colombo FC. Study's Significance from Arterial Elasticity and Variation in Arterial Blood Pressure for Normotensive and Hypertensive Patients applying Pre and Post Lasertherapy: Preliminary Results. *BIOS-Proceedings (8926-77)*, 46. SPIE, 2014. USA.
- 37-Soheilifar S, Fathi H, Naghdi N. Photobiomodulation therapy as a high potential treatment modality for COVID-19. *Lasers Med Sci*. (2020)
- 38-Kazemi Khoo N, Irvani AM, Arjmand M, Vahabi F, Lajevardi M, Akrami SM, Zamani ZA. metabolomic study on the effect of intravascular Laser blood irradiation on type 2 diabetic patients. *Lasers in Medical Science* · January 2013, DOI 10.1007/s10103-012-1247-4.
- 39-Sabino CP, et al. Light-based technologies for management of COVID19 pandemic crisis. *Journal of Photochemistry & Photobiology, B: Biology*. (2020) 212 111999
- 40-Chavantes, MC; Nathali Cordeiro Pinto ; OLIVEIRA, A. P. L. ; SOARES, C. R. . Can Photobiomodulation Therapy Improve Bronchial HyperResponsiveness in Asthmatics Patients? A Clinical Pilot Study'.. In: ASLMS, 2019, SAN DIEGO, CA. "Can Photobiomodulation Therapy Improve Bronchial Hyper-Responsiveness in Asthmatics Patients? A Clinical Pilot Study".. Denver: *European Respiratory Journal*, 2019. v. 132. p. 56.).
- 41-Sekhejane PR, Houreld NN, Abrahamse H. Irradiation at 636 nm positively affects diabetic wounded and hypoxic cells in vitro, *Photomed. Laser Surg*. (2011) 29 (8) 521–530.
- 42-Cury V, de Lima TM, Prado CM et al. Low level laser therapy reduces acute lung inflammation without impairing lung function. *J Biophotonics* (2016) 9:1199–1207
- 43-Oliveira MC Jr, Greiffo FR, Rigonato-OliveiraNC et al. Low level laser therapy reduces acute lung inflammation in a model of pulmonary and

- extrapulmonary LPS-induced ARDS. *J Photochem Photobiol B Biol* (2014)134:57–63
- 44-Nejatifarda M, Asefi S, Jamali R, Hamblin MR, Fekrazad R. Probable positive effects of the photobiomodulation as an adjunctive treatment in COVID-19: A systematic review. *Cytokine* 137 (2021) 155312
- 45-Fekrazad R. Photobiomodulation and Antiviral Photodynamic Therapy as a Possible Novel Approach in COVID-19 Management. *Photobiomodul, Photomed. Laser Surg.* (2020).
- 46-Elblbesy MAJP. Comparative In Vitro Study: Examining 635 nm Laser and 265 nm Ultraviolet Interaction with Blood. *Photobiomodul, Photomed. Laser Surg.* 37 (6) (2019) 342–348
- 47-Fujimaki Y, Shimoyama T, Liu Q, Umeda T, Nakaji S. Low-level laser irradiation attenuates production of reactive oxygen species by human neutrophils, *J. Clin. Laser Med. Surg.* 21 (3) (2003) 165–170.
- 48-Musawi MSA, Jafar MS, Al-Gailani BT, Ahmed NM, Suhaimi FM, Suardi NJP, et al., In vitro mean red blood cell volume change induced by diode pump solid state low-level laser of 405 nm, *Photomed. Laser Surg.* 34 (5) (2016) 211–214.
- 49-Gunn CJJOC. Acute respiratory distress syndrome successfully treated with low level laser therapy, *J. Complement. Integrative Med.*, 2 (1) (2005).
- 50-Aimbire F, Albertine R, de Magalhães RG, et al. Effect of LLLT Ga-Al-As (685 nm) on LPS-induced inflammation of the airway and lung in the rat. *Lasers Med Sci.* 2005;20(1):11–20. doi:10.1007/s10103-005-0339-9
- 51-Mokmeli S, Vetrici M. Low level laser therapy as a modality to attenuate cytokine storm at multiple levels, enhance recovery, and reduce the use of ventilators in COVID-19. *Can J Respir Ther.* 2020;56:1–7. doi:10.29390/cjrt-2020-015
- 52-Mafra de Lima F, Villaverde AB, Salgado MA, et al. Low intensity laser therapy (LILT) in vivo acts on the neutrophils recruitment and chemokines/cytokines levels in a model of acute pulmonary inflammation induced by aerosol of lipopolysaccharide from *Escherichia coli* in rat. *J Photochem Photobiol B.* 2010;101:271–278. doi:10.1016/j.jphoto biol.2010.07.012
- 53-Lai CC, Shih TP, Ko WC, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19), The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(3):105924. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105924205
- 54-Miranda da Silva C, Peres Leal M, Brochetti RA, et al. Low level laser therapy reduces the development of lung inflammation induced by formaldehyde exposure. *PLoS One.* 2015;10(11): e0142816. doi:10.1371/journal.pone.0142816.
- 55-da Cunha Moraes G, Vitoretto LB, de Brito AA, et al. Low-level laser therapy reduces lung inflammation in an experimental model of chronic obstructive pulmonary disease involving p2x7 receptor. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;2018:6798238. doi:10.1155/2018/6798238

- 56-Enwemeka CS, Bumah VV, Masson-Meyers DS. Light as a potential treatment for pandemic coronavirus infections: a perspective. *J Photochem Photobiol B*. 2020;207:111891. doi:10.1016/j.jphotobiol.2020.111891
- 57-Sigman SA, Mokmeli S, Monici M, et al. A 57-year-old african american man with severe COVID-19 pneumonia who responded to supportive photobiomodulation therapy (PBMT): first use of PBMT in COVID-19. *Am J Case Rep*. 2020;21:e926779. doi:10.12659/AJCR.926779
- 58-Sigman SA, Mokmeli S, Vetrici MA. Adjunct low level laser therapy (LLLT) in a morbidly obese patient with severe COVID-19 pneumonia: a case report. *Can J Respir Ther*. 2020;56:52–56. doi:10.29390/cjrt-2020022
- 59-Hanna R, Dalvi S, Salagean T, Pop LD, Bordea LR, Benedicenti S. Understanding COVID-19 Pandemic: Molecular Mechanisms and Potential Therapeutic Strategies. An Evidence-Based Review. *Journal of Inflammation Research* 2021:14 13–56
- 60-Kong W *et al.* Comparison of clinical and epidemiological characteristics of asymptomatic and symptomatic SARS-CoV-2 infection: a multi-center study in Sichuan Province, China, *Travel Med. Infect. Dis.* 101754 (2020), <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101754>.
- 61-Diao B *et al.* Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19), *Front. Immunol.* 11 (2020) 827, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00827>.
- 62-Qin C *et al.*, Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China, *Clin. Infect. Dis.* (2020), <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>
- 63-Surazakov A *et al.* The bioenergetics of COVID-19 immunopathology and the therapeutic potential of biophysical radiances. *Journal of Photochemistry & Photobiology, B: Biology* 213 (2020), <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2020.112083>
- 64-Ayres JS. Surviving COVID-19: a disease tolerance perspective, *Sci. Adv.* (2020), <https://doi.org/10.1126/sciadv.abc1518> eabc1518.
- 65-Ministério da Saúde, Brasil. Boletim Epidemiológico Especial 37 - Doença pelo Coronavírus COVID-19. *Semana Epidemiológica* 43 (18/10 a 24/10/2020).
- 66-Ministério da Saúde, Brasil. Boletim Epidemiológico Especial 57 - Doença pelo Coronavírus COVID-19. *Semana Epidemiológica* 13 (28/3 a 03/04/2021).
- 67-Ministério da Saúde, Brasil. Boletim Epidemiológico Especial 89 - Doença pelo Coronavírus COVID-19. *Semana Epidemiológica* 45 (07/11 a 13/11/2021).
- 68-CDC. Coronavirus (COVID-19): symptoms of coronavirus. Centers for Disease Control and Prevention. 2020. [Accessed April 18, 2020, <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptomstesting/symptoms.html>].
- 69-Vetrici MA, Mokmeli S, Bohm AR, Monici M, Sigman SA. Evaluation of Adjunctive Photobiomodulation (PBMT) for COVID-19 Pneumonia via Clinical Status and Pulmonary Severity Indices in a Preliminary Trial. *Journal of Inflammation Research* 2021:14 965–979

70-Portal Hospitais Brasil. Covid-19: Custo médio de diária em UTI em hospital de campanha foi R\$ 3.365. [internet]. São Paulo. 2021.[citado em 12/02/21] Disponível em: <https://portalhospitaisbrasil.com.br/covid-19em-2020-custo-mediano-de-diaria-em-uti-em-hospital-de-campanha-foi-de-r-3-365/>

Anexos

Figura 3 – Parecer da Comissão de Ética.



UNIVERSIDADE NOVE DE
JULHO - UNINOVE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA IRRADIAÇÃO TRANSVASCULAR SANGUÍNEA EM RESPOSTA ÀS ALTERAÇÕES INFLAMATÓRIAS EM INDIVÍDUOS COM COVID-19: ESTUDO

Pesquisador: Mateus Domingues Miachon

Área Temática:

Versão: 9

CAAE: 42325020.8.0000.5511

Instituição Proponente: ASSOCIACAO EDUCACIONAL NOVE DE JULHO

Patrocinador Principal: FUNDAÇÃO DE AMPARÓ A PESQUISA DO ESTADO DE SAO PAULO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.090.119

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1632680.pdf de 23/10/2021).

Devido ao alto impacto da infecção por SARS-CoV-2 na saúde dos afetados e na ausência até o momento de terapias específicas, métodos eficazes, não invasivos, profiláticos ou mesmo adjuvantes deveriam estar nas prioridades do tratamento da COVID-19, destacando-se a terapia de fotobiomodulação (TFBM). Este estudo clínico apresenta um protocolo de tratamento por irradiação de luz LED no comprimento de 660 nm em pacientes infectados por COVID-19, como uma alternativa coadjuvante ao tratamento convencional e suporte respiratório. Um total de 30 pacientes serão submetidos a um protocolo de TFBM pela aplicação transvascular sobre os vasos sublinguais. Serão avaliados a evolução do comprometimento respiratório e os marcadores imunológicos e de inflamação tanto no sangue quanto na saliva, bem como o impacto sobre o tempo de internação, morbidade e mortalidade. Espera-se, assim, reduzir substancialmente o impacto na saúde, econômico e social provocado pela doença.

Endereço: VERGUEIRO nº 235/249

Bairro: LIBERDADE

CEP: 01.504-001

UF: SP **Município:** SAO PAULO

Telefone: (11)3385-0010

E-mail: comitetedeca@uninove.br



UNIVERSIDADE NOVE DE
JULHO - UNINOVE



Continuação do Parecer: 5.090.119

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Realizar um estudo piloto para avaliação da irradiação transvascular sanguínea em resposta às alterações inflamatórias em indivíduos com Covid19.

Objetivo Secundário:

São objetivos secundários da pesquisa a redução da morbimortalidade dos pacientes portadores de covid19, redução do tempo de internação hospitalar e redução da demanda de suplementação de oxigênio.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Desde que seja administrado corretamente, não há efeitos colaterais e contraindicações relacionados ao emprego da TFBM. Outrossim, não há efeitos prejudiciais relacionados a esta terapia, excetuando-se a incidência do feixe, direta ou indiretamente, nos olhos. Para evitar estes efeitos, o pesquisador e os pacientes usarão óculos de proteção específico durante a aplicação do LED. Lembrando que mesmo que mínimos, todas as pesquisas apresentam riscos. Há risco de constrangimento do participante da pesquisa ao responder certas perguntas do pesquisador. E ainda, a coleta de sangue pode apresentar riscos de hematomas, desmaios entre outros. Como medidas preventivas, ao perceber a formação do hematoma, a agulha e garrote serão retirados imediatamente e será aplicada uma pressão no local por um período mínimo de 3 minutos, e em seguida, o local é conferido se o hematoma parou de se formar. Pode-se ainda aplicar um curativo compressivo durante um mínimo de meia hora.

As medidas preventivas para desmaio são orientar o acompanhante a ficar sentado e não assistir à coleta; finalizar a coleta de sangue ao observar sinais como palidez, suor frio, náusea, tontura e fraqueza; se isso ocorrer ao final da coleta e o paciente já estiver em pé, deve-se apoiar o corpo do paciente, protegendo especialmente a cabeça, colocando-o sentado ou deitado para evitar a queda; o paciente deve permanecer sentado ou deitado

até que possa se levantar; o paciente deve permanecer em observação e será liberado somente após a confirmação da recuperação total.

Benefícios:

Este projeto está sendo realizado para avaliar os benefícios da TFBM em pacientes portadores da

Endereço: VERGUEIRO nº 235/249

Bairro: LIBERDADE

UF: SP

Município: SAO PAULO

CEP: 01.504-001

Telefone: (11)3385-9010

E-mail: comitetedtica@uninovo.br



UNIVERSIDADE NOVE DE
JULHO - UNINOVE



Continuação do Parecer: 5.090.119

COVID19. Não há benefício direto ao participante.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se na nona versão do projeto que tem por desenho "No presente estudo de fase 1, prospectivo, randomizado, controlado e horizontal, 30 pacientes admitidos em Unidade de Suporte Ventilatório (COVID) do Hospital Municipal de Itupeva, selecionados conforme os critérios de inclusão e exclusão, serão aleatoriamente divididos por sorteio em 2 grupos de 15 indivíduos. Estes serão designados, conforme discriminado abaixo: GRUPO PC – Grupo Placebo. Este grupo (n = 15) receberá o dispositivo estará desligado (LED-off). GRUPO TFBM – Grupo de estudo. Este grupo (n = 15)."

Tem por desfecho "mediadores inflamatórios e melhorar a resposta imunológica de pacientes portadores de SARS-CoV-2".

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentação obrigatória:

Folha de rosto datada, assinada pelo diretor com carimbo do diretor - Adequada.

Projeto de pesquisa - Apresentado, adequado.

Cronograma - Apresentado, com as coletas de dados para início no dia 01/11/2021;

TCLE - Apresentado.

Carta de anuência da instituição coparticipante - Apresentada.

No parecer anterior foram apontadas as seguintes pendências:

Pendência: Foram identificadas duas instituições coparticipantes: Hospital Municipal de Itupeva e do Hospital Professora Lydía Storópoli. No entanto apenas a carta de anuência do Hospital Municipal de Itupeva foi anexada. É necessário a autorização de todos os locais envolvidos na pesquisa, bem como a inserção do CNPJ dos locais envolvidos na área de coparticipação do documento Informações Básicas da Plataforma Brasil. [PENDÊNCIA ATENDIDA]

Recomendações:

Revisar ortografia do TCLE;

Lembramos que o TCLE é feito em forma de convite e na terceira pessoa. Sugere-se ajustar os

Endereço: VERGUEIRO nº 235/249

Bairro: LIBERDADE

UF: SP

Telefone: (11)3385-9010

Município: SAO PAULO

CEP: 01.504-001

E-mail: comitedeetica@uninove.br



UNIVERSIDADE NOVE DE
JULHO - UNINOVE



Continuação do Parecer: 5.090.119

seguintes itens do TCLE:

*9. Retirada do Consentimento: Fui informado de que posso me recusar a participar do estudo, ou retirar meu consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar e por desejar sair da pesquisa, não sofrerei qualquer prejuízo.

10. Garantia do Sigilo: estou ciente de que minha privacidade será respeitada, ou seja, meu nome ou qualquer outro dado ou elemento que possa, de qualquer forma, me identificar, será mantido em sigilo.*

Substituir por:

*9. Retirada do Consentimento: A qualquer momento você pode recusar a participar do estudo ou retirar seu consentimento sem precisar se justificar e, por desejar sair da pesquisa, não sofrerá qualquer prejuízo.

10. Garantia do Sigilo: Sua privacidade será respeitada, ou seja, seu nome ou qualquer outro dado ou elemento que possa de qualquer forma lhe identificar, será mantido em sigilo.*

Ajustar datas do cronograma.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências anteriores foram sanadas. Projeto aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

O pesquisador deverá se apresentar na instituição de realização da pesquisa (que autorizou a realização do estudo) para início da coleta dos dados.

O participante da pesquisa (ou seu representante) e o pesquisador responsável deverão rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE apondo sua assinatura na última página do referido Termo, conforme Carta Circular no 003/2011 da CONEP/CNS.

Salientamos que o pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Lembramos que

Endereço: VERGUEIRO n° 235/249

Bairro: LIBERDADE

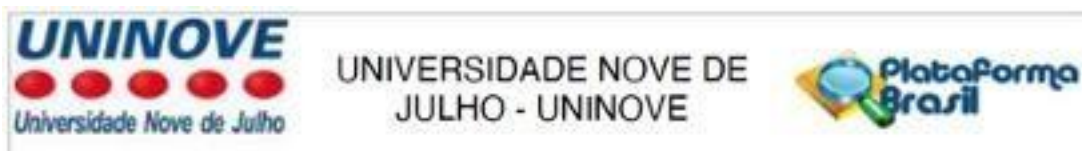
UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3385-9010

CEP: 01.504-001

E-mail: comitodeetica@uninove.br



Continuação do Parecer: 5.090.119

esta modificação necessitará de aprovação ética do CEP antes de ser implementada. De forma objetiva com justificativa para nova apreciação, os documentos alterados devem ser evidenciados para facilitar a nova análise.

Ao pesquisador cabe manter em arquivo, sob sua guarda, por 5 anos, os dados da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP (Res. CNS 466/12 item X1. 2. f).

De acordo com a Res. CNS 466/12, X.3.b), o pesquisador deve apresentar a este CEP/SMS os relatórios semestrais. O relatório final deverá ser enviado através da Plataforma Brasil, ícone Notificação. Uma cópia digital do projeto finalizado deverá ser enviada à instância que autorizou a realização do estudo, via correio, e-mail ou entregue pessoalmente, logo que o mesmo estiver concluído.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|---|------------------------|-----------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_1632680.pdf | 23/10/2021 19:52:27 | | Aceito |
| Declaração de concordância | cartanuencitupevaCNPJ.pdf | 17/10/2021 07:35:24 | Mateus Domingues Miachon | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLEv7corrigido.docx | 17/10/2021 07:35:01 | Mateus Domingues Miachon | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | ProjetoLIBCOVIDatualizadoV8corrigido.docx | 17/10/2021 07:34:31 | Mateus Domingues Miachon | Aceito |
| Folha de Rosto | folhaderostoMateus060821.pdf | 07/08/2021 08:23:34 | Mateus Domingues Miachon | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | CNESHNSA.pdf | 08/03/2021 21:18:56 | Mateus Domingues Miachon | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: VERGUEIRO nº 235/249

Bairro: LIBERDADE

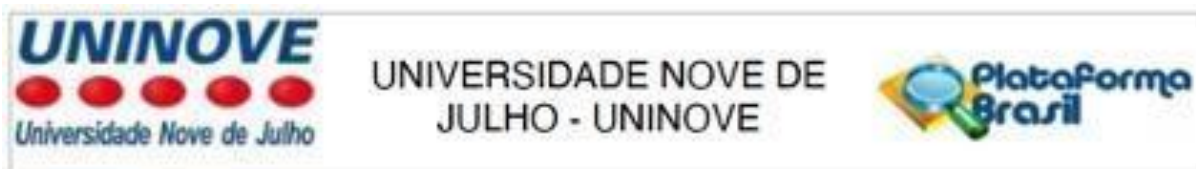
UF: SP

Município: SAO PAULO

CEP: 01.504-001

Telefone: (11)3385-9010

E-mail: comiteetica@uninove.br



Continuação do Parecer: 5.090.119

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 09 de Novembro de 2021

Assinado por:
Maria Aparecida Dalboni
(Coordenador(a))

Endereço: VERGUEIRO nº 235/249
Bairro: LIBERDADE CEP: 01.504-001
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)3385-9010 E-mail: comitedeetica@uninove.br

Figura 4 – Carta de Anuência da instituição participante do estudo.



CARTA DE ANUÊNCIA

Declaramos para os devidos fins que estamos de acordo com a execução do projeto de pesquisa intitulado "AVALIAÇÃO DA IRRADIAÇÃO TRANSVASCULAR SANGUÍNEA EM RESPOSTA ÀS ALTERAÇÕES INFLAMATÓRIAS EM INDIVÍDUOS COM COVID-19: ESTUDO PILOTO", sob a coordenação e a responsabilidade do(a) pesquisador(a) Prof(a). Mateus Domingues Miachon.

Esta autorização está condicionada ao cumprimento do (a) pesquisador (a) aos requisitos da Resolução 466/12 e suas complementares, comprometendo-se a utilizar os dados pessoais dos participantes da pesquisa, exclusivamente para os fins científicos, mantendo o sigilo e garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades.

Assumimos o compromisso de apoiar o desenvolvimento da referida pesquisa a ser realizada nessa instituição, após a devida aprovação no Sistema CEP/CONEP.

Itupeva/SP, 08 de 09 de 2020

Cecília Maria Martins Teixeira – Diretora do Hospital
Municipal e Maternidade Nossa Senhora Aparecida
CNPJ n. 45.780.061/0001-57

Tabela 12 – Teste de Kolmogorov-Smirnov para normalidade.

| | Teste de Kolmogorov -Smirnov | | N |
|---------------------------------------|------------------------------|-------|----|
| | z | p | |
| Dias de internação | 0,82 | 0,508 | 14 |
| Idade (anos) | 0,69 | 0,735 | 14 |
| Dias que necessitou de O ₂ | 0,85 | 0,470 | 14 |
| Leucócitos | 0,80 | 0,547 | 14 |
| bastonetes | 0,91 | 0,379 | 14 |
| Plaquetas | 0,79 | 0,568 | 14 |
| Uréia | 0,66 | 0,778 | 14 |
| Creatinina | 0,46 | 0,984 | 14 |
| PCR | 0,76 | 0,617 | 14 |
| Saturação de O ₂ | 0,52 | 0,950 | 14 |
| Varição absoluta | | | |
| Leucócitos | 0,55 | 0,923 | 14 |
| Bastonetes | 0,46 | 0,984 | 14 |
| PCR | 1,19 | 0,117 | 14 |
| Saturação de O ₂ | 0,42 | 0,995 | 14 |
| Creatinina | 0,78 | 0,572 | 14 |
| Uréia | 1,00 | 0,270 | 14 |
| Varição relativa (%) | | | |
| Leucócitos | 0,69 | 0,733 | 14 |
| Bastonetes | 0,96 | 0,314 | 13 |
| Uréia | 0,68 | 0,743 | 14 |
| Creatinina | 0,53 | 0,942 | 14 |
| PCR | 0,92 | 0,359 | 14 |
| Saturação de O ₂ | 0,41 | 0,996 | 14 |