EFEITOS DO LASER DE BAIXA INTENSIDADE EM MODELOS EXPERIMENTAIS PARA REGENERAÇÃO NERVOSA PERIFÉRICA

Willian Silva Acosta Teixeira [1]

Leticia Rossi Dare [2]

Resumo:

Introdução: As Lesões Nervosas Periféricas (LNPs) são uma fonte significativa de morbidade, invalidez e custos econômicos de longa duração, e exercem um impacto negativo na qualidade de vida do individuo, devido à ausência de regeneração completa, resultando em um distúrbios motores e/ou sensoriais. A terapia com laser de baixa intensidade tem demonstrado efeitos positivos no tratamento de LNPs, porém há necessidade de maiores investigações em relação aos parâmetros dosimétricos. Assim, o objetivo desse estudo foi realizar uma revisão da literatura sobre o uso da laserterapia como tratamento em modelos experimentais de LNPs e seus efeitos fotobiomoduladores. Metodologia: Foram pesquisados na base de dados PubMed artigos sobre o uso do laser de baixa intensidade para o tratamento de LNPs em modelos experimentais publicados entre agosto de 2013 e setembro de 2018. Resultados: Onze artigos foram encontrados e analisados, onde a variabilidade dos parâmetros a laser foi de comprimento de onda de 650 a 830 nm, potência de 15 a 250 mW, densidade de energia de 3 a 446 J/cm2 e potência de 0,15 a 105 J em ondas contínuas e pontos únicos e múltiplos. Conclusões: Baseado nas análises dos artigos selecionados, concluímos que o LLLT apresenta efeitos positivos no processo de reparo neuromuscular, com melhora dos índices funcionais e aspectos morfológicos. No entanto, são necessários estudos que comprovem os mais diversos efeitos locais e sistêmicos do uso da LLLT como tratamento para LNPs para que a partir disso seja possível se traçar uma padronização dos parâmetros a serem utilizados para regeneração nervosa.

Palavras-chave: Lesão nervosa periférica; Laser de baixa intensidade; Regeneração

Modalidade de Participação: Iniciação Científica

EFEITOS DO LASER DE BAIXA INTENSIDADE EM MODELOS EXPERIMENTAIS PARA REGENERAÇÃO NERVOSA PERIFÉRICA

[1] Aluno de graduação. wsteixeira91@gmail.com. Autor principal

[2] Técnico Administrativo em Educação. leticiadare@unipampa.edu.br. Orientador

EFEITOS DO LASER DE BAIXA INTENSIDADE EM MODELOS EXPERIMENTAIS PARA REGENERAÇÃO NERVOSA PERIFÉRICA

1 INTRODUÇÃO

As Lesões Nervosas Periféricas (LNPs) são uma fonte significativa de morbidade, invalidez e custos econômicos de longa duração (JONES; EISENBERG; JIA, 2016). As LNP ocorrem com maior frequência do que as lesões da medula espinhal, 30% das quais decorrem de lacerações devido a objetos pontiagudos e fraturas de ossos longos e o restante devido a lesões penetrantes, esmagamento, isquemia e tração (ZIAGO et al., 2017).

Embora a LNP não represente um risco fatal, pode exercer um impacto negativo na qualidade de vida do individuo, devido à possibilidade de não ocorrer regeneração completa, resultando em um distúrbio motor e/ou distúrbio sensorial. Assim, há considerável interesse na investigação da forma mais adequada de tratamento, uma vez que as fibras nervosas possuem potencial regenerativo (ANDREO et al., 2017).

As lesões nervosas são divididas em 3 categorias básicas em: neuropraxia, axonotmese e neurotmese, baseadas na extensão da lesão. A neuropraxia é a menor lesão nervosa, com perda temporária da função sensorial, sem a presença da degeneração Walleriana, sendo que o local lesionado recupera-se totalmente em poucas semanas ou meses. Na axonotmese os axônios são mais gravemente danificados e interrompidos, porém as camadas de epineuro e perineuro circundantes permanecem quase intactas. Nesse tipo de lesão, pode haver recuperação parcial dependendo da extensão do dano aos axônios. Além disso, a degeneração Walleriana pode ocorrer distalmente ao local da lesão. A neurotmese é o tipo mais grave de lesão, quando ocorre a completa desconexão do nervo, o tecido conjuntivo circundante também pode ser completamente danificado e a intervenção cirúrgica pode ser necessária (BAREZ et al., 2017).

Ainda não existem tratamentos totalmente eficazes para a recuperação dessas lesões, o que causa uma perda significante na qualidade de vida de pacientes acometidos por lesões nervosas. Estudos atuais revelaram muitos resultados promissores para o uso da terapia com laser de baixa intensidade (LLLT – do inglês, *Low-level laser therapy*) na recuperação de danos nervosos, embora tenha sido observada uma variabilidade significativa nos parâmetros físicos nesses estudos. A terapia LLLT usa luz laser de baixa potência na faixa de 1 a 1000 mW, em comprimentos de onda variando de 632 a 1064 nm, para estimular uma resposta biológica. Em vez de gerar um efeito térmico, a terapia LLLT age induzindo uma reação fotoquímica na célula, um processo chamado de bioestimulação ou fotobiomodulação (TAKHTFOOLADI; SHARIFI, 2015; ZIAGO et al., 2017).

A LLLT é um aliado efetivo no tratamento da regeneração nervosa periférica, pois mostrou um efeito protetor imediato, reduzindo a formação de tecido cicatricial e aumentando significativamente o crescimento axonal e a mielinização. Além disso, tem a capacidade de reduzir a migração de células mononucleares, levando à diminuição da área do edema, analgesia e ação antiinflamatória, promovendo uma regeneração mais rápida (BUCHAIM et al., 2016).

Apesar dos muitos estudos, ainda não existe uma padronização no tratamento com LLLT em relação aos parâmetros utilizados em diferentes LNPs, dessa forma, o objetivo desse estudo foi realizar uma revisão da literatura sobre o uso da LLLT como tratamento em modelos experimentais de LNP e seus efeitos fotobiomoduladores.

2 METODOLOGIA:

Foram pesquisados na base de dados PubMed, artigos envolvendo modelos experimentais de LNPs tratados com LLLT publicados entre agosto de 2013 a setembro de 2018. A estratégia de busca envolveu a utilização dos seguintes termos: *Peripheral nerve*

injury; *Regeneration*; *Low-level laser therapy*. Foram incluídos no estudo: Estudos experimentais com modelos animais de LNP envolvendo tratamento por LLLT; Descrição adequada dos parâmetros dosimétricos ou informações suficientes para calcular esses parâmetros. Foram excluídos do estudo: Estudos que envolvessem outro tipo de luz, artigos de revisão, ensaios clínicos, estudos *in vitro*.

3 RESULTADOS e DISCUSSÃO:

Dezessete artigos foram encontrados seguindo os critérios de busca. Após análise dos resumos, 6 foram excluídos pelos seguintes motivos: revisões sistemáticas (n=2); estudos *in vitro* (n=1); radiação de LED (n=2); descrição inadequada dos parâmetros (n=1).

Todos os artigos incluídos no estudo (n=11) usaram laser no modo de aplicação contínua, os parâmetros de irradiação de LLLT estão descritos na tabela 1. Os parâmetros que não foram informados pelos autores foram calculados usando: Potência(W) = Energia(J)/Tempo(s); Densidade de potência (W/cm^2) = Potência(W)/Área(cm^2) ou Densidade de energia (J/cm^2) = Potência(W) x Tempo(s)/Área(cm^2).

O nervo isquiático foi usado na maioria dos casos (n=8), seguido do nervo facial (n=2) e um estudo utilizou o nervo vago. Foram utilizados ratos Wistar na maioria dos estudos (n=9), dois estudos utilizaram ratos Sprague-Dawley.

Akgul, T.; Gulsoy, M.; Gulcur, H. O. (2014), analisaram as diferenças entre o uso precoce (imediato após a lesão) e tardio (início em 7 dias após a lesão) da LLLT na recuperação funcional e morfológica do nervo periférico. Verificaram que houve melhora significativa na funcionalidade no 21º dia após lesão tanto no tratamento precoce quanto tardio. A análise morfológica do nervo indicou que a LLLT tem a capacidade de reduzir a migração de células mononucleares para o nervo lesionado, levando à diminuição das áreas de edema e rápida regeneração.

Andraus et al. (2017) analisaram a LLLT em diferentes densidades durante 21 dias consecutivos, na expressão de metaloproteinases-2 (MMP-2) e a resistência mecânica do músculo esquelético após LNP. Os autores observaram melhora significativa na funcionalidade dos grupos tratados com LLLT de 140 e 280 J/cm^2 a partir da 1º semana; e nos grupos tratados com 35 e 70 J/cm^2 a partir da 2º semana de intervenção. Os grupos irradiados mostraram um aumento significativo na resistência mecânica quando comparado ao grupo lesionado sem tratamento. Embora não tenha sido observada diferença entre os grupos para a atividade da MMP-2 na banda pró-ativa, na banda intermediária a atividade foi significativamente maior para os grupos irradiados com 35, 70 e 140 J/cm^2, e na banda ativa, a atividade foi significativamente mais intensa no grupo irradiado com 280 J/cm^2.

Buchaim et al. (2015) avaliaram se a cola de fibrina derivada do veneno de cobra permitiria o reparo colateral de axônios provenientes do nervo vago para o interior de um enxerto de nervo sural, e se a LLLT auxilia no processo de regeneração. Os resultados revelaram que a recuperação das lesões nervosas periféricas é possível com o uso da cola de fibrina avaliada, que se mostrou um método efetivo para a recuperação dos nervos seccionados e melhorou a qualidade da regeneração nervosa com a LLLT.

Buchaim et al. (2016 e 2017) avaliaram os efeitos da LLLT no reparo do ramo bucal do nervo facial com duas técnicas cirúrgicas: sutura epineural término-terminal e coaptação com selante de fibrina heterólogo. Concluíram que a LLLT exibiu resultados satisfatórios na regeneração do nervo facial, sendo, portanto, uma técnica útil para estimular o processo de regeneração axonal.

Marcolino *et al*. (2013) avaliaram a recuperação funcional do nervo isquiático em ratos submetidos a diferentes fluências de LLLT. Com base em nas amostras e parâmetros e métodos utilizados, observaram que a LLLT com 830 nm na fluência de 40 J/cm^2 e 80 J/cm^2 influenciaram positivamente a aceleração da recuperação funcional do nervo.

Tabela 1: Parâmetros da LLLT utilizados nos estudos selecionados

Autores	Modelo de lesão	Comprimento de onda (nm)	Potência de saída (mW)	Área de feixe (cm^2)	Densidade da potência (W/cm^2)	N° de pontos irradiados	Densidade de energia (J/cm^2)	Energia total por ponto (J)	Tempo de irradiação (s)
Akgul, T.; Gulsoy, M.; Gulcur, H. O. (2014)	Esmagamento	650	25	0,14	0,1785	3	10	1,42	57
Andraus et al. (2017)	Esmagamento	830	100	0,032	3,086	3	35	1,1	11
							70	2,2	22
							140	4,4	44
							280	8,8	88
Buchaim et al. (2015)	Secção seguida de anastomose	780	30	0,116	0,2586	3	6	0,48	16
Buchaim et al. (2016) e (2017)	Secção seguida de anastomose	830	30	0,116	0,2586	3	6	0,72	24
Mandelbaum-Livnat et al. (2016)	Esmagamento	780	250	0,2356	10,61	3	191	45	180
							446	105	420
Marcolino et al. (2013)	Esmagamento	830	30	0,111	0,2702	1	10	1,16	38,66
							40	4,64	154,66
							80	9,28	309,33
Shen et al. (2013)	Secção seguida de tubulização	660	50	0,1	0,5	1	60	6	120
Takhtfooladi et al. (2015)	Esmagamento	685	15	0,028	0,5357	1	3	0,15	10
Yang et al. (2013)	Esmagamento	660	30	0,2	0,15	4	9	1,8	60
Ziago et al. (2016)	Esmagamento	780	40	0,04	1	3	4	0,16	4
							10	0,4	10
							50	2	50

Mandelbaum-Livnat et al. (2016) avaliaram a efetividade da LLLT com tratamento triplo, aplicada simultaneamente em três áreas: área lesada do nervo periférico, segmentos correspondentes da medula espinhal e músculo desnervado correspondente para o tratamento de LNP incompleta, com o objetivo final de alcançar uma função melhorada do membro. Verificou-se que no grupo irradiado com laser por 7 min houve um menor grau de atrofia muscular quando comparado ao grupo irradiado com laser por 3 min. O grupo submetido a 7 min de irradiação mostrou evoluir com recuperação mais rápida em comparação com 3 min de irradiação e controle (sem irradiação).

Shen *et al*. (2013), em um estudo utilizando modelo de LNP por secção transversa, propuseram um conduto nervoso biodegradável e investigaram o uso da LLLT na neurorreabilitação de nervos isquiático transeccionados após sua ligação com o canal nervoso. O grupo experimental com LLLT apresentou melhora das funções motoras, redução da atrofia muscular e promoveu a recuperação histomorfométrica em comparação com o grupo controle.

Takhtfooladi *et al*. (2015) com o objetivo de avaliar a eficácia do LLLT de 685 nm na dose de 3 J/cm^2 na recuperação funcional do nervo isquiático após LNP constataram que houve diferença estatística para o grupo laser entre o 7º e o 14º dia e entre o 14º e o 21º dia. Sugeriram então que o uso do LLLT nos parâmetros propostos foi efetivo na aceleração da recuperação funcional nas primeiras 3 semanas, após lesão por esmagamento no nervo isquiático de ratos.

Yang *et al*. (2013) usaram a LLLT como terapia adjunta para o transplante de células tronco mesenquimais (CTMs) na recuperação funcional do nervo isquiático esmagado em ratos. Os resultados indicaram uma melhor recuperação funcional do que um tratamento convencional de CTMs ou LLLT isolados, sugerindo um efeito sinérgico na recuperação funcional com o transplante de CTMs.

Ziago *et al*. (2016) avaliaram três densidades de energia da LLLT para o tratamento de LNP utilizando o nervo isquiático de ratos lesionados por meio de modelo de esmagamento. Observaram que o grupo tratado com LLLT com 4 J/cm^2 mostrou uma melhora nas características morfológicas comparadas ao grupo controle devido à maior quantidade de fibras nervosas mielinizadas com diâmetros maiores. As densidades de energia de 10 e 50 J/cm^2 melhoraram as morfologias das fibras nervosas em comparação com grupo controle e o grupo de 4 J/cm^2. As fibras mielínicas eram maiores e mais numerosas e apresentavam uma distribuição mais uniforme na área da secção transversal do nervo isquiático.

Baseado nos estudos supracitados, podemos observar que para uma lesão leve (axonotmese) o laser mais eficaz seria o de comprimento de onda na faixa de 650-685 nm necessitando de uma densidade de energia e potência menores para produzir efeitos positivos para a rápida regeneração, redução da migração de células mononucleares para o nervo lesionado diminuindo as áreas de edema. Já na neurotmese, o ideal é uma terapia com LLLT com comprimento de onda na faixa de 780-830 nm com densidades de energia e potências baixas são capazes de estimular o processo de regeneração axonal e recuperação da funcionalidade.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora não haja um protocolo padrão a ser utilizado na aplicação da LLLT para regeneração nervosa periférica, os estudos demonstram uma série de efeitos positivos no processo de reparo neuromuscular, com melhora dos índices funcionais e aspectos morfológicos. São necessários estudos que comprovem os mais diversos efeitos locais e sistêmicos do uso da LLLT como tratamento para LNPs para que a partir disso seja possível se traçar uma padronização dos parâmetros a serem utilizados para regeneração nervosa.

REFERÊNCIAS:

AKGUL, T.; GULSOY, M.; GULCUR, H. O. Effects of early and delayed laser application on nerve regeneration. **Lasers in medical science**, v. 29, n. 1, p. 351-357, 2014.

ANDRAUS, R. A. C., *et al*. LLLT actives MMP-2 and increases muscle mechanical resistance after nerve sciatic rat regeneration. **Lasers in medical science**, v. 32, n. 4, p. 771778, 2017.

ANDREO, L., *et al*. Effects of photobiomodulation on experimental models of peripheral nerve injury. **Lasers in medical science**, v. 32, n. 9, p. 2155-2165, 2017.

BAREZ, M. M., *et al*. Stimulation Effect of Low Level Laser Therapy on Sciatic Nerve Regeneration in Rat. **Journal of lasers in medical sciences**, v. 8, n. Suppl 1, p. S32-S37, 2017.

BUCHAIM, D. V., *et al*. The new heterologous fibrin sealant in combination with low-level laser therapy (LLLT) in the repair of the buccal branch of the facial nerve. **Lasers in medical science**, v. 31, n. 5, p. 965-972, 2016.

BUCHAIM, D. V. *et al*. Efficacy of laser photobiomodulation on morphological and functional repair of the facial nerve. **Photomedicine and laser surgery**, v. 35, n. 8, p. 442-449, 2017.

BUCHAIM, R. L. *et al*. Effect of low-level laser therapy (LLLT) on peripheral nerve regeneration using fibrin glue derived from snake venom. **Injury**, v. 46, n. 4, p. 655-660, 2015.

JONES, S.; EISENBERG, H. M.; JIA, X. Advances and future applications of augmented peripheral nerve regeneration. **International journal of molecular sciences**, v. 17, n. 9, p. 1494-1511, 2016.

MANDELBAUM-LIVNAT, M. M. *et al*. Photobiomodulation triple treatment in peripheral nerve injury: nerve and muscle response. **Photomedicine and laser surgery**, v. 34, n. 12, p. 638-645, 2016.

MARCOLINO, A. M., *et al*. Assessment of functional recovery of sciatic nerve in rats submitted to low-level laser therapy with different fluences. An experimental study. **Journal of hand and microsurgery**, v. 5, n. 2, p. 49-53, 2013.

SHEN, C., *et al*. Neural regeneration in a novel nerve conduit across a large gap of the transected sciatic nerve in rats with low-level laser phototherapy. **Journal of Biomedical Materials Research** Part A, v. 101, n. 10, p. 2763-2777, 2013.

TAKHTFOOLADI, M. A., *et al*. Effect of low-level laser therapy (685 nm, 3 J/cm^2) on functional recovery of the sciatic nerve in rats following crushing lesion. **Lasers in medical science**, v. 30, n. 3, p. 1047-1052, 2015.

TAKHTFOOLADI, M. A.; SHARIFI, D. A comparative study of red and blue light-emitting diodes and low-level laser in regeneration of the transected sciatic nerve after an end to end neurorrhaphy in rabbits. **Lasers in medical science**, v. 30, n. 9, p. 2319-2324, 2015.

YANG, C., *et al*. Synergistic effects of low-level laser and mesenchymal stem cells on functional recovery in rats with crushed sciatic nerves. **Journal of tissue engineering and regenerative medicine**, v. 10, n. 2, p. 120-131, 2016.

ZIAGO, E. K. M., *et al*. Analysis of the variation in low-level laser energy density on the crushed sciatic nerves of rats: a morphological, quantitative, and morphometric study. **Lasers in medical science**, v. 32, n. 2, p. 369-378, 2017.