

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 09/02/2025.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA

FABIANA TOMÉ RAMOS

**EFICÁCIA DA FOTOBIMODULAÇÃO SISTÊMICA VASCULAR VIA
TRANSCUTÂNEA EM RELAÇÃO À CARGA VIRAL, LT-CD4+ E LT-CD8+ NOS
PACIENTES VIVENDO COM HIV/AIDS: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestra em Enfermagem.

BOTUCATU
2023

FABIANA TOMÉ RAMOS

**EFICÁCIA DA FOTOBIMODULAÇÃO SISTÊMICA VASCULAR VIA
TRANSCUTÂNEA EM RELAÇÃO À CARGA VIRAL, LT-CD4+ E LT-CD8+ NOS
PACIENTES VIVENDO COM HIV/AIDS: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestra em Enfermagem.

Orientadora: Profa. Dra. Rúbia de Aguiar Alencar

Coorientadora: Eliana Maria Minicucci

**BOTUCATU
2023**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Ramos, Fabiana Tomé.

Eficácia da fotobiomodulação sistêmica vascular via transcutânea em relação à carga viral LT-CD4+ e LT-CD8+ nos pacientes vivendo com HIV/AIDS : ensaio clínico randomizado / Fabiana Tomé Ramos. - Botucatu, 2023

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Rúbia Aguiar Alencar
Coorientador: Eliana Maria Minicucci
Capes: 40405001

1. Terapia com luz de baixa intensidade. 2. AIDS (Doença).
3. HIV. 4. Carga viral. 5. Ensaio Clínico Controlado Aleatório

Palavras-chave: HIV; Síndrome de Imunodeficiência Adquirida;
Terapia com luz de baixa intensidade.

FABIANA TOMÉ RAMOS

**EFICÁCIA DA FOTOBIMODULAÇÃO SISTÊMICA VASCULAR VIA
TRANSCUTÂNEA EM RELAÇÃO À CARGA VIRAL, LT-CD4+ E LT-CD8+ NOS
PACIENTES VIVENDO COM HIV/AIDS: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para o Exame de Qualificação Geral.

Orientadora: Profa. Dra. Rúbia de Aguiar Alencar

Coorientadora: Eliana Maria Minicucci

Comissão examinadora

Profa. Dra. Rúbia de Aguiar Alencar
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

Profa. Titular Cristina Maria Garcia de Lima Parada
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

Profa. Dra. Rosane de Fátima Zanirato Lizarelli
Universidade de São Paulo

Botucatu, 09 de fevereiro de 2023.

Esta pesquisa recebeu apoio:

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES)

Empresa DMC Importação e Exportação de Equipamentos LTDA

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à todas pessoas vivendo com HIV/aids. Que este trabalho possa contribuir para um melhor cuidado para com todas essas pessoas.

Dedico, com muito carinho ao meu filho Giovani, que chegou de surpresa no meio dessa caminhada, me mostrando o amor mais puro e verdadeiro que se pode existir. Meu pitico... obrigada por me escolher! Eu amo você.

Ao meu companheiro Luiz Felipe, que sempre me apoiou e acreditou em mim. Obrigada por sempre estar ao meu lado e cuidar com tanto carinho de nós. Eu te amo!

Aos meus pais, Maria e Joel. Obrigada por sempre me apoiarem e torcerem por mim, amo vocês! Mãe, você é meu alicerce, tudo seria mais difícil sem você. Eu sei que o meu sonho também é seu. Obrigada por tudo!

Aos meus sogros Isabel e José Luiz. Obrigada por cuidarem com tanto carinho do Gi enquanto eu desenvolvia este trabalho. Eu não teria conseguido sem vocês.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela minha vida, pela saúde e oportunidade em desenvolver este sonho, que um dia foi tão distante de mim. Somente você Deus, só você sabe de toda a minha caminhada e todo o meu esforço. Obrigada por nunca me desamparar.

À minha querida orientadora Profa. Dra. Rubia de Aguiar Alencar, exemplo de profissional e mulher, que a mim confiou este grande trabalho. Obrigada pelo cuidado e amparo com essa dissertação e tantos outros trabalhos. Também agradeço sua amizade, todos os conselhos e ensinamentos. Sou muito orgulhosa de ser sua orientanda, você é minha inspiração!

À minha querida coorientadora Dra. Eliana Minicucci, que confiou a mim este grande trabalho, dando todo o respaldo durante sua execução. Sem a sua parceria este trabalho não seria possível. Muito obrigada!

Às PVHA do Serviço de Ambulatórios Especializados em Infectologia “Domingos Alves Meira” – SAEI, que aceitaram participar desde estudo, frequentando o ambulatório todos os dias ou me recebendo em suas residências. Muito obrigada!

Agradeço a Cecília, por todo auxílio junto a coleta de dados. Parabéns pelo seu empenho e dedicação para que este trabalho desse certo!

À toda equipe do Serviço de Ambulatórios Especializados em Infectologia “Domingos Alves Meira” – SAEI, onde muito bem recebida, em especial à Profa. Lenice, à Enfermeira Luciene e equipe da recepção.

Ao Prof. Hélio Miot, por toda orientação quanto a metodologia e análise estatística. Obrigada por sua prestatividade, tenho aprendido muito com você!

Agradeço especialmente a supervisora Priscila da Central de Materiais e Esterilização (CME) e, também às supervisoras Patrícia e Mirela do Pronto Socorro Referenciado (PSR), do HCFMB, que me proporcionaram condições para o desenvolvimento dessa dissertação.

A todos os amigos e colegas que a vida me presenteou, obrigada por sempre me apoiarem e torcerem por mim!

À Empresa DMC Importação e Exportação de Equipamentos LTDA, que nos forneceu o aparelho durante o estudo, tornando possível o desenvolvimento deste trabalho.

Ramos FT. Eficácia da fotobiomodulação sistêmica vascular via transcutânea em relação à carga viral, LT-CD4+ e LT-CD8+ nos pacientes vivendo com HIV/aids: ensaio clínico randomizado [dissertação]. Botucatu: Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - Unesp; 2023.

RESUMO

Introdução: desde o pico de 1996 foram reduzidas em 54% o número de novas infecções por HIV. No entanto, em 2021 ainda houve 1,5 milhão novos infectados. Observa-se eficácia no uso da fotobiomodulação sistêmica vascular via transcutânea na prática clínica, porém há pouca evidência científica para o aumento da resposta imune de pessoas vivendo com HIV/aids. **Objetivo:** avaliar a eficácia da fotobiomodulação sistêmica vascular via transcutânea relacionado à diminuição da carga viral e aumento dos LT-CD4+ e LT-CD8+ em pessoas vivendo com HIV/aids atendidos em serviço ambulatorial. **Método:** ensaio clínico, randomizado, unicego, realizado em um Serviço de Ambulatórios Especializados em Infectologia, localizado no interior de São Paulo, no período de fevereiro de 2021 a dezembro de 2022. Considerando a hipótese clínica que haja melhora superior a 0,5 log da carga viral no grupo tratado, dado até 5% de *dropout*, alfa de 5% (unicaudal) e poder de 80%, a amostra foi estimada em 86 participantes (43 pacientes cada grupo de tratamento). Foram incluídas: pessoas vivendo com HIV/aids, de ambos os sexos, com idade ≥ 18 anos, que realizam o tratamento ambulatorial, com carga viral detectável, em mesmo esquema terapêutico, sem déficit cognitivo. Os pacientes eleitos foram randomizados em dois grupos: Grupo Controle e Grupo fotobiomodulação (FBM). A sequência da randomização foi gerada por *software* computacional. O equipamento foi posicionado na artéria radial. O grupo FBM recebeu a aplicação por 30 minutos diários, durante 10 dias, folgando nos sábados, domingos e feriados, com pausa de 20 dias e, repetindo o protocolo para aplicação por mais 10 dias. O grupo controle realizou o mesmo esquema terapêutico, porém, com aparelho sem presença de luz. A coleta dos exames (carga viral, LT-CD4+ e LT-CD8+) de ambos os grupos foram realizadas no início e término do protocolo. As variáveis foram analisadas, utilizando o Programa *IBM SPSS 25.0*. Com as variáveis quantitativas foram realizadas comparações dos dados basais entre os grupos pelo teste *U de Mann-Whitney*, e a comparação longitudinal entre os grupos foi realizada pelo modelo linear generalizado de efeitos mistos, com regressão gama. **Resultados:** A amostra foi composta por 28 participantes, sendo 15 no grupo controle e 13 no grupo FBM. Não houve redução significativa da carga viral e LT-CD4+. Houve redução não significativa de LT-CD8+ no grupo FBM. Apesar disso, os pacientes tratados que tiveram essa queda de LT-CD8+ apresentaram carga viral indetectável. **Conclusão:** análise estatística dos dados determinou que não houve diferenças significativas nas variáveis analisadas antes e após o tratamento com fotobiomodulação sistêmica vascular via transcutânea. Diante da escassez de estudos clínicos, acredita-se que o desenvolvimento de outros protocolos de estudo em pessoas vivendo com HIV/aids e com amostra maior, podem trazer resultados significativos diante desta temática.

Descritores: Terapia com Luz de Baixa Intensidade; Bioestimulação a Laser; HIV; Síndrome de Imunodeficiência Adquirida.

ABSTRACT

Introduction: since the 1996 peak, the number of new HIV infections has been reduced by 54%. However, in 2021 there were still 1.5 million newly infected. Efficacy is observed in the use of transcutaneous photobiomodulation (FBM) in clinical practice, but there is little scientific evidence for increasing the immune response of people living with HIV/AIDS (PLWHA). **Objective:** To evaluate the effectiveness of the transcutaneous FBM protocol related to the decrease in viral load (VC) and increase in LT-CD4+ and LT-CD8+ in people living with HIV/AIDS treated at an outpatient service. **Method:** clinical, randomized, single-blind trial, carried out at the Specialized Outpatient Service in Infectious Diseases "Domingos Alves Meira" - SAEI, located in the state of São Paulo, in the period from February 2021 to December 2022. Considering the clinical hypothesis that there is an improvement of more than 0.5 log of viral load in the treated group, given up to 5% dropout, alpha of 5% (one-tailed) and power of 80%, the sample was estimated at 86 participants (43 patients each treatment group). The following were included: PLWHA, of both sexes, aged ≥ 18 years, who undergo outpatient treatment at the SAEI, with detectable VC, on the same therapeutic regimen, without cognitive impairment. The selected patients were randomized into two groups: Control Group and FBM Group. The randomization sequence was generated by computational software. The equipment was positioned on the radial artery. The FBM group received the application for 30 minutes a day, for 10 days, with Saturdays, Sundays and holidays off, with a 20-day break, and repeating the application protocol for another 10 days. The control group performed the same therapeutic scheme, however, with a device without the presence of light. The collection of exams (CV, LT-CD4+ and LT-CD8+) of both groups were performed at the beginning and end of the protocol. The variables were analyzed using the IBM SPSS 25.0 program. With the quantitative variables, comparisons of baseline data between groups were performed using the Mann-Whitney U test, and the longitudinal comparison between groups was performed using the generalized linear model of mixed effects, with gamma regression. **Results:** The sample consisted of 28 participants, 15 in the control group and 13 in the FBM group. There was no significant reduction in VC in either group. There was no significant reduction in VC in both groups and there was a reduction in CD4 and CD8 in the treated group. However, it is noteworthy that despite this, treated patients who had this drop in LT-CD4+ and LT-CD8+ had undetectable VC. **Conclusion:** This was the first blinded randomized clinical trial performed in PLWHA undergoing transcutaneous systemic vascular photobiomodulation. And, given the scarcity of clinical studies, it is believed that the development of other study protocols in PLWHA and with a larger sample, can bring significant results on this theme.

Descriptores: Low-Level Light Therapy; Photobiomodulation Therapies; HIV; Acquired Immunodeficiency Syndrome; Nursing.

LISTA DE ABREVIATURAS

ADP - Difosfato de Adenosina

Aids - Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

ARV – Antirretrovirais

ATP - Adenosina Trifosfato

AZT – Zidovudina

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa

CID - Código Internacional de Doenças

COFEN – Conselho Federal de Enfermagem

CONSORT - Consolidated Standards of Reporting Trials

COREN - Conselho Regional de Enfermagem

DRS - Departamento Regional de Saúde

EROs - Espécies Reativas de Oxigênio

EUA - Estados Unidos

FBM – Fotobiomodulação

FSV – Fotobiomodulação Sistêmica Vascular

HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana

ILIB – *Intravenous Laser Irradiation of Blood*

ILBI- *Intravenous Laser Blood Illumination*

Laser - Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation

LS- Laserterapia Sistêmica

LSV- Laserterapia Sistêmica Vascular

LT-CD4+ - Linfócito T CD4+

LT-CD8+ - Linfócito T CD8+

PVHA - Pessoas Vivendo com HIV/Aids

REBEC - Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos

SAEI - Serviço de Ambulatórios Especializados em Infectologia

SIM - Sistema de Informações sobre Mortalidade

TARV - Terapia Antirretroviral

TC- Transcutâneo(a)

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TLIB – *Transcutaneous Laser Irradiation of Blood*

UNAIDS - Joint United Nations Programme on HIV/Aids

UNESP – Universidade Estadual Paulista

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Estratégia de pesquisa usando descritores, termos de entrada e operadores booleanos, de acordo com os bancos de dados. Botucatu (SP), Brasil, 2022.....	23
Quadro 2 - Características dos artigos selecionados. Botucatu (SP), Brasil, 2023.	29
Quadro 3 - Principais resultados e conclusões encontradas nos estudos primários. Botucatu (SP), Brasil, 2022.	30
Quadro 4 – Parâmetros de irradiação utilizados no estudo.	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição dos pacientes segundo características sociodemográficas. Botucatu, SP, Brasil, 2023.....	42
Tabela 2 - Divisão dos grupos de estudo. Botucatu, SP, Brasil, 2023.	43
Tabela 3 – Questionário relacionado a questões de saúde e medicação. Botucatu, SP, Brasil, 2023.	43
Tabela 4 – Questionário inicial e final referente as queixas. Botucatu, SP, Brasil, 2021-2022.	43
Tabela 5 – Relato de aumento do sono ao final do protocolo. Botucatu, SP, Brasil, 2021-2022.	44

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Fluxograma da seleção dos estudos adaptado do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)⁽⁶⁸⁾. Botucatu (SP), Brasil, 2023.27
- Figura 2** - Fluxograma dos procedimentos de inclusão, alocação, seguimento e análise da amostra da pesquisa.40
- Figura 3** - Fluxograma dos procedimentos de inclusão, alocação, seguimento e análise da amostra da pesquisa.41

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1** - Comparativo no tempo D0 vs D20 do Grupo Controle e FMB em relação ao CD4+. Botucatu, SP, Brasil, 2021-2022.....45
- Gráfico 2** - Comparativo no tempo D0 vs D20 do Grupo Controle e FBM em relação ao CD8+. Botucatu, SP, Brasil, 2021-2022.....45
- Gráfico 3** - Comparativo no tempo D0 vs D20 do Grupo Controle e FBM em relação ao CV. Botucatu, SP, Brasil, 2021-2022.45

SUMÁRIO

41	INTRODUÇÃO	16
1.1	Fotobiomodulação sistêmica vascular via transcutânea	20
1.2	Revisão Integrativa de Literatura.....	22
2	OBJETIVO	34
3	MÉTODO	36
3.1	Tipo de pesquisa	36
3.2	Local do estudo	36
3.3	Delineamento da Amostra	37
3.4	Procedimentos de recrutamento, inclusão, alocação e seguimento	37
3.5	Análise Estatística.....	40
3.6	Aspectos Éticos.....	41
4	RESULTADOS	42
5	DISCUSSÃO	47
6	CONCLUSÃO.....	49
7	REFERÊNCIAS	50
8	ANEXOS	58
	APÊNDICE 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) – RESOLUÇÃO 466/12	59
	APÊNDICE 2 - Questionário inicial e final.....	60
	ANEXO 1 – Procedimento Operacional Padrão (POP) – Laserterapia Transcutânea	63
	ANEXO 2 - Parecer do Comitê de Ética	68
	ANEXO 3 – Parecer REBEC.....	73

interessante observar clinicamente cada paciente, questionando em cada sessão se o mesmo está com algum sintoma infeccioso, se fez uso de vacinas, ou investigar a não resposta imunológica desses indivíduos, justificando a queda de LT-CD4+ e LT-CD8+.

6 CONCLUSÃO

O presente estudo não comprovou a hipótese de que as PVHA submetidas a fotobiomodulação sistêmica vascular via transcutânea teriam diminuição da carga viral e aumento do LT-CD4+ e LT-CD8+, pois não houve redução significativa da CV e houve redução de LT+CD8+ do grupo tratado.

No entanto, ressalta-se que apesar disso, os pacientes tratados que tiveram essa queda LT-CD8+ apresentaram CV indetectável e a maioria com CV indetectável, também estavam com doença oportunista.

Diante da escassez de estudos clínicos com PVHA submetidas a fotobiomodulação sistêmica vascular via transcutânea, acredita-se que o desenvolvimento de outros protocolos de estudo em PVHA e com amostra maior, podem trazer resultados significativos diante desta temática.

7 REFERÊNCIAS

1. Fauci, Anthony S. 25 years of HIV. *Nature*. 2008/05/14/online. 453-289. Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/453289a10>.
2. Gallo RC, Montagnier L. The Discovery of HIV as the Cause of AIDS. *N Engl J Med* 2003; 349: 2283-2285. DOI: 10.1056 / NEJMp038194
3. Santos, GP. Vigilância dos óbitos por HIV/aids no município de Ribeirão Preto- SP, 2012-2013. São Paulo, 2015.
4. Un aids. Estatísticas. Estatísticas globais sobre hiv 2021. [citado 02 set. 2022]. Disponível em: <https://un aids.org.br/estatisticas/>
5. Brasil. Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico - HIV Aids 2021. Brasília, Número Especial, Dez. 2021. [citado 02 set. 2022]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2021/boletim-epidemiologico-especial-hiv-aids-2021.pdf/view>
6. Bergantz L, Subra F, Deprez E, Delelis O, Richetta C. Interplay between Intrinsic and Innate Immunity during HIV Infection. *Cells*. 2019 Aug 17;8(8). pii: E922. doi: 10.3390/cells8080922
7. Marks G, Patel U, Stirratt MJ, Mugavero MJ, Mathews WC, Giordano TP, et al. Single Viral Load Measurements Overestimate Stable Viral Suppression Among HIV Patients in Care: Clinical and Public Health Implications. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016 Oct 1;73(2):205-12. doi: 10.1097/QAI.0000000000001036.
8. Weidle PJ, Holmberg SD, Decock KM. Changes in HIV and AIDS epidemiology from new generation antiretroviral therapy. *AIDS* [Internet]. 1999 [cited 2021 Apr 03];13 Suppl. A:S61-S68. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10885764>.
9. Brasil. Lei nº 9.313, de 13 de novembro de 1996. Dispõe sobre a distribuição gratuita de medicamentos aos portadores do HIV e doentes de AIDS. Brasília, 1996.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Adesão ao tratamento antirretroviral no Brasil: coletânea de estudos do projeto ATAR [internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2010 [acesso em 2021 jul 9]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/sites/default/files/atar-web.pdf>.
11. Alencar, TMD, Nemes, MIB, Velloso, MA. A transformação da “aids aguda” para a “aids crônica”: percepção corporal e intervenções cirúrgicas em pessoas vivendo com HIV e aids. *Ciência & Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 13, n. 6, p. 1841-1849, 2008.

12. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Brasília: Ministério da Saúde, 2018. 412 p. : il.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Manual de adesão ao tratamento para pessoas vivendo com HIV e Aids / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids. – Brasília : Ministério da Saúde, 2008. 130 p.: il. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos) (Série Manuais; n. 84)
14. Lizarelli RFZ. Apostila do Curso de Aperfeiçoamento em Odontologia Fotônica. Ribeirão Preto. 2003. 208p.
15. Almeida-Lopes L., Massini R.J. Laserterapia, Conceitos e Aplicações [CD-ROM]. São Carlos; DMC; 2002. 1 CD-ROM: sound, color, 4 3/4 in.
16. Zezzel DM. Lasers e interação com tecidos biológicos. In: Workshop Utilização Clínica do Laser. São Paulo, 2002.
17. Hamblin MR, Ferraresi C, Huang YY, Freitas LF, Carroll J. Low-Level Light Therapy: Photobiomodulation. Vol TT115. Washington USA: SPIE PRESS; 2018.
18. Karu, TI. Molecular mechanism of the therapeutic effect of low intensity laser radiation. Lasers Life Sci. 1988;2:53-74
19. Karu, TI. Photobiological fundamentals of low-power laser therapy. IEEE J Quantum. Electron. 1987;23:1703-17.
20. Karu T. Photobiology of low-power laser effects. Health Phys. 1989;56(5): 691-704.
21. Chung H., Dai T., Sharma SK., Huang Y Y.,Carroll JD., Hamblin MR. The nuts and bolts of low-level laser (light) therapy. Ann Biomed Eng. 2012;40(2): 516-33.
22. Rindge D. Laser Therapy in Cardiovascular Disease. Healing Light Seminars, Inc. 2010. <https://www.healinglightseminars.com/laser-articles/laser-therapy-in-cardiovascular-disease/>
23. Lopes LA. Análise in vitro da Proliferação Celular de Fibroblastos de Gengiva Humana Tratados com Laser de Baixa Potência. [Internet]. São José dos Campos, SP; 1999. Available from: <http://143.107.206.201/restauradora/laser/Luciana/fibroblasto.html>

-
24. Minatel DG; Lizarelli RFZ. Fontes de Luz e sua Interação com o Tecido Biológico Orofacial. In: Lizarelli RFZ. Reabilitação Biofotônica Orofacial. Fundamentos e Protocolos Clínicos. 2ª ed. São Carlos: Compacta Gráfica e editora; 2018. Pag 78-97
 25. Cavalcanti, Thiago Maciel et al. Conhecimento das propriedades físicas e da interação do laser com os tecidos biológicos na odontologia. Anais Brasileiros de Dermatologia [online]. 2011, v. 86, n. 5 [Acessado 7 Janeiro 2023], pp. 955-960. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0365-05962011000500014>>. Epub 01 Dez 2011. ISSN 1806-4841. <https://doi.org/10.1590/S0365-05962011000500014>.
 26. Tuboy, A.M. A Física do Laser. Uma breve introdução. São Carlos.38p, 2002.
 27. Lizarelli RFZ. Reabilitação biofotônica orofacial: fundamentos e protocolos clínicos. 2ª ed. São Carlos: Compacta Gráfica e editora; 2018. 400 p.
 28. Pratavieira, S; Andrade, CT; Kurachi, C. Fotodiagnóstico. In Bagnato, VS. Fotodiagnóstico vs Terapia fotodinâmica dermatológica. São Carlos: Compacta Gráfica e editora, 2015. 263-277
 29. Hamblin, M. R. Mechanisms and applications of the anti-inflammatory effects of photobiomodulation. AIMS Biophys, 4(3): 337-361, 2017.
 30. Nunez SC, Segundo A, Ribeiro M. Laser de baixa potência-princípios básicos e aplicações na odontologia. 1ª ed. São Paulo: Elsevier, 2012.
 31. Lane, N. Cell biology: power games. Nature. 2006;443(7114):901-3
 32. Karu T. Primary and secondary mechanisms of action of visible to near-IR radiation on cells. J Photochem Photobiol B. 1999;49(1):1-17. doi:10.1016/S1011-1344(98)00219-X
 33. Bagnato VS. Terapia fotodinâmica dermatológica: programa TFD Brasil. São Carlos: Compacta Gráfica e editora, 2015
 34. Lavi,R., Shainberg A., Friedmann H., Shneyvays, V., Rickover, O., Eichler, M, et al. Low energy visible light induces reactive oxygen species generation and stimulates an increase of intracellular calcium concentration in cardiac cells. J Biol Chem. 2003;278(42): 40917-22.
 35. Chen AC, Huang YY, Sharma S K, Hamblin M R. Effects of 810-nm laser on murine bone-marrow-derived dendritic cells. Photomed Laser Surg. 2011;29(6): 383-9.
 36. Albenzi BC., Mattson MP. Evidence for the involvement of TNF and NF-kappaB in hippocampal synaptic plasticity. Synapse. 2000;35(2):151-9

37. Rochkind S., Rouso M., Nissan M., Villarreal M., Barr-Nea L., Rees D G. Systemic effects of low-power laser irradiation on the peripheral and central nervous system, cutaneous wounds, and burns. *Lasers Surg Med.* 1989;9(2): 174-82.
38. Trajano R. FBM e COVID-19 [Internet]. Brasil: 2020 [citado 20 ABR 2020]. Vídeo: 49 min. Disponível em <https://www.youtube.com/watch?v=Y92PZCjKC9s>
39. Ataka I. Studies of Nd:YAG low power laser irradiation on stellate ganglion. In: Ataka I. *Laser in dentistry*. 1th ed. Amsterdam: Elsevier; 1989.
40. Palmgren N. Low-power laser therapy in rheumatoid arthritis. *Lasers Med Sci.* 1992; (12): 441.
41. Lijima K., Shimoyama N., Shimoyama M., Mizuguchi T. Red and green low-powered He-Ne lasers protect human erythrocytes from hypotonic hemolysis. *J Clin Laser Med Surg.* 1991;9(5): 385-9.
42. Kubota J, Ohshiro T. Effect of diode laser low reactive level laser therapy (LLLT) on flap survival in a rat model. *Laser Therapy.* 1989: (1):127.
43. Maegawa Y., Itoh T., Hosokawa T., Yaegashi K., Nishi M. Effects of near-infrared low-level laser irradiation on microcirculation. *Lasers Surg Med.* 2000;27(5); 427-37.
44. Mester E, Nagylucskay S, Tisza S, Mester A. Wundheilung und regeneration. Neuere untersuchugen über die wirkung der laserstrahlen auf die undheilunh-Immunologische effekte. *Z Exper Chirurg.*1977; (10): 301
45. Trelles M.A. Herpes genital y láser de baja potencia. *Inv Clin Laser II.* 1986; (3): 120.
46. Skobelkin, OK, Michailov VA, Zakharovit SD. Preoperative activation of the immune system by low reactive level laser therapy (LLLT) in oncologic patients: A preliminary report. *Cancer Surg*,1991; 169-75.
47. Karu TI. *The science of low-power laser therapy*. Amsterdam: Gordon & Breach. Science; 1998.
48. Moskvina S.V., Khadartsev A.A. *Laser Blood Illumination. The Main Therapeutic Techniques*. – M.–Tver: Triada, 2018. – 64 p.ISBN 978-5-94789-818-7
49. Gasparian L. Investigations of sensations, associated with laser blood radiation. *Proceedings of 2nd Congress WALT; 1988; Kansas City, 1988.*
50. Weber MH, Fußgänger-May T, Wolf T. The intravenous laser blood irradiation. Introduction of a new therapy. *German Journal of Acupuncture and related Techniques.* 2007;50(3): 12-23.

51. Gomes, CF, Schapochnik A. O uso terapêutico do LASER de Baixa Intensidade (LBI) em algumas patologias e sua relação com a atuação na Fonoaudiologia The. *Distúrb Comun.* 2017;29:570–8.
52. Chamusca, FV, Reis S, Lemaire, D, Medrado A. Mediadores do efeito sistêmico do processo inflamatório e terapias fotobiomoduladoras: uma revisão de literatura. *Rev Ciências Médicas e Biológicas.* 2012;V.11(111):70–8.
53. Oliveira De Lima T, Spin M, De Fátima Zanirato Lizarelli R, Maria Minicucci E, Batista Da Silva Freitas KA, Mangini Bocchi SC. Laserterapia transcutânea para efeitos adversos hematopoiéticos de quimioterápicos antineoplásicos: Ensaio clínico randomizado. *Nursing (São Paulo)* [Internet]. 20º de maio de 2022 [citado 7 jan. 2023];25(288):7826-40. Disponível em: <https://revistas.mpmcomunicacao.com.br/index.php/revistanursing/article/view/2477>
54. Ovsiannikov V, Sologub T, Pustashova N, Kuznetsov N, Masterova O, A Rakhmanova, et al. Laser therapy of infectious diseases: results and mechanism of therapeutic action. *Proc. SPIE* 4606. 2001; doi: 10.1117/12.446707
55. Cavalcante MA, Jardim V, Barros JAA. Inserção de Física moderna no ensino médio: difração de um feixe LASER. *Cad. Cat. Ens. Fis.*, v. 16, p. 154-169, 1999.
56. Barreto JG, Salgado CG. Clinic-epidemiological evaluation of ulcers in patients with leprosy sequelae and the effect of low level laser therapy on wound healing: a randomized clinical trial. *BMC Infect Dis.* 2010;10:237. Published 2010 Aug 10. doi:10.1186/1471-2334-10-237
57. Sulewski JG. Historical survey of laser dentistry. *Dent Clin North Am.* 2000; 44(4):717-52.
58. Chen AC, Arany PR, Huang YY, et al. Low-level laser therapy activates NF-kB via generation of reactive oxygen species in mouse embryonic fibroblasts. *PLoS One.* 2011;6(7):e22453. doi:10.1371/journal.pone.0022453
59. de Oliveira MC, Krueger GF, Sganzerla JT, Gassen HT, Hernández PAG, Allgayer M da C, Miguens-Jr SAQ. Efeito da radioterapia e terapia a laser de baixa intensidade em células sanguíneas circulantes de ratos: LLLT e radioterapia em células sanguíneas circulantes. *J laser Med Sci* [Internet]. 19 de agosto de 2021 [citado em 26 de abril de 2022];12:e45. Disponível em: <https://journals.sbm.ac.ir/jlms/article/view/31225>
60. Conselho Regional de Enfermagem. Utilização do Laser de Baixa Intensidade (LBI) pelo enfermeiro. [Internet]. COREN. 2014 [cited 2017 Jul 20]. Available from: <http://portal.coren->

- sp.gov.br/sites/default/files/Parecer_009_Utilizacao_Laser_Baixa_Intensidade_LBI_por_enfermeiro.pdf
61. Conselho Regional de Enfermagem. Uso do Laser de Baixa Intensidade por profissional Enfermeiro, no tratamento de Feridas. [Internet]. COREN. 2016 [cited 2017 Dec 10]. Available from: http://portal.coren-sp.gov.br/wp-content/uploads/2016/04/Parecer_no_004-2016.pdf
 62. Olkoski Le.; Bonai, N.; Pavelski Md; Magro Filho O.; Luciano AA.; Frigo L.; Barbieri, T. Laserterapia de baixa intensidade e seus efeitos na dor, edema, trisma e parestesia: uma revisão integrativa da literatura. Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento, [S. l.], v. 10, n. 2, pág. e9210212159, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i2.12159. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/12159>. Acesso em: 25 mar. 2022.
 63. Marín-Conde F, Castellanos-Cosano L, Pachón-Ibañez J, Serrera-Figallo MA, Gutiérrez-Pérez JL, Torres-Lagares D. Photobiomodulation with low-level laser therapy reduces oral mucositis caused by head and neck radio-chemotherapy: prospective randomized controlled trial. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2019;48(7):917-923. doi:10.1016/j.ijom.2018.12.006
 64. Al-Watban FA. Laser therapy converts diabetic wound healing to normal healing. *Photomed Laser Surg.* 2009;27(1):127-135. doi:10.1089/pho.2008.2406
 65. Yadav A, Gupta A, Keshri GK, Verma S, Sharma SK, Singh SB. Photobiomodulatory effects of superpulsed 904nm laser therapy on bioenergetics status in burn wound healing. *J Photochem Photobiol B.* 2016;162:77-85. doi:10.1016/j.jphotobiol.2016.06.031
 66. Yeh SW, Hong CH, Shih MC, Tam KW, Huang YH, Kuan YC. Low-Level Laser Therapy for Fibromyalgia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Physician.* 2019;22(3):241-254.
 67. Whittemore R, Knafl K. The integrative review: updated methodology. *J Adv Nurs.* 2005;52(5):546-53. DOI: 10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x
 68. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg.* 2010;8(5):336-41. DOI: 10.1016/j.ijso.2010.02.007
 69. Polit DF, Beck CT. *Essentials of Nursing Research: Appraising Evidence for Nursing Practice.* Philadelphia: Wolters Kluwer; 2017. 512p.

70. Melnyk BM, Fineout-Overholt E. Making the case for evidence-based practice. In: Melnyk BM, Fineout-Overholt E. Evidence-based practice in nursing & healthcare
71. Szymczyszyn A, Doroszko A, Szahidewicz-Krupska E, Rola P, Gutherc R, Jasiczek J, Mazur G, Derkacz A. Effect of the transdermal low-level laser therapy on endothelial function. *Lasers Med Sci.* 2016 Sep;31(7):1301-7. doi: 10.1007/s10103-016-1971-2. Epub 2016 Jun 14. PMID: 27299570; PMCID: PMC4999456.
72. da Silva J.G.F., dos Santos S.S., de Almeida P. et al. Effect of systemic photobiomodulation in the course of acute lung injury in rats. *Lasers Med Sci* 36, 965–973 (2021). <https://doi.org/10.1007/s10103-020-03119-7>
73. Silva T, Fragoso YD, Destro Rodrigues MFS, Gomes AO, da Silva FC, Andreo L, et al. (2020) Effects of photobiomodulation on interleukin-10 and nitrites in individuals with relapsing-remitting multiple sclerosis – Randomized clinical trial. *PLoS ONE* 15(4): e0230551. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230551>
74. Lizarelli RFZ, Grecco C, Regalo SCH, Esteban Florez FL, Bagnato VS. A pilot study on the effects of transcutaneous and transmucosal laser irradiation on blood pressure, glucose and cholesterol in women. *Heliyon.* 2021 May 24;7(5):e07110. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e07110. PMID: 34136688; PMCID: PMC8180620.
75. Silva, T., Alencar, R.C., de Souza Silva, B. et al. Effect of photobiomodulation on fatigue in individuals with relapsing–remitting multiple sclerosis: a pilot study. *Lasers Med Sci* (2022). <https://doi.org/10.1007/s10103-022-03567-3>
76. Huang Z, Ma J, Chen J, Shen B, Pei F, Kraus VB. The effectiveness of low-level laser therapy for nonspecific chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:360. Published 2015 Dec 15. doi:10.1186/s13075-015-0882-0
77. Chavantes M.C, Morais T.L, Pinto N.C, Tomimura S. Silva-Assunção B.P. Canal M. et al. 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-Proc.* 2014; 46: 8926-8977
78. Kazemi Khoo N. et al. A metabolomic study on the effect of intravascular laser blood irradiation on type 2 diabetic patients. *Laser Med. Sci.* 2013; 28: 1527-153204
79. Oliveira Junior, Manoel Carneiro de. Efeitos do laser de baixa intensidade (830 nm) na inflamação pulmonar aguda em um modelo de Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) intra e extrapulmonar induzida por LPS. 2013. 84 f. Dissertação(

- Programa de Pós-Graduação em Biofotônica Aplicada às Ciências da Saúde) - Universidade Nove de Julho, São Paulo. Citado 05 Set. 2022. Disponível em: <http://bibliotecatede.uninove.br/handle/tede/1138>
80. Moher D, Schulz KF, Altman DG, for the CONSORT Group. The CONSORT Statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. JAMA 2001, 285(15): 1987-91.
 81. Newman TB, Browner WS, Cummings SR, Hulley SB. Delineando Estudos Transversais e de Caso Controle. 3a ed. Delineando a Pesquisa Clínica: Uma abordagem epidemiológica. Porto Alegre: Editora Artmed; 2008. 384 p.
 82. Brasil. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Dispõe sobre diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 13 jun. 2013. Disponível em: <Disponível em: <http://bit.ly/1mTMIS3> > Acesso em: 10 jan. 2023.
 83. DMC. DMC Importação e Exportação de Equipamentos LTDA [Internet]. DMC. 2020 [cited 13 out. 2020]. p. 1. Disponível em: <http://www.dmcgroup.com.br/br/home>
 84. Casott JAS, Fatores Associados à Resposta Imunológica Paradoxal ao Tratamento Antirretroviral em Pacientes com AIDS em Ambulatórios de Doenças Infecciosas. [Tese mestrado]. Espírito Santo: Universidade Federal do Espírito Santo – UFES; 2010.
 85. Khanna N, Opravil M, Furrer H, Cavassini M, Vernazza P, Bernasconi E, et al. CD4+ T cell count recovery in HIV type 1-infected patients is independent of class of antiretroviral therapy. Clin Infect Dis. 2008 Oct; 47(8):1093-101.
 86. Gutiérrez F, Padilla S, Masiá M, Iribarren JA, Moreno S, Viciano P, et al. Patients Characteristics and Clinical Implications of Suboptimal CD4 T-Cell Gains After 1 Year of Successful Antiretroviral Therapy. Curr HIV Res. 2008 Mar; 6 (2): 100-7
 87. Rousseau R, Choi Y, Lau E, Kim JC, Benko E, Huibner S, et al. Immunologic non-response during HIV infection is characterized by systemic immune activation. J. Immunol. 2017 May; 198(1):125-3.
 88. Guia de Imunização SBIm/SBI – HIV/Aids 2016-2017. Magic-RM, 2017. São Paulo. Acesso em: 10 jan. 2023. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/files/guia-hiv-sbim-sbi-2016-2017-160915b-bx.pdf>

89. Gandhi RT, Bedimo R, Hoy JF, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2022 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. *JAMA*. 2023;329(1):63–84. doi:10.1001/jama.2022.22246
90. Tavares, N. U. L., Bertoldi, A. D., Mengue, S. S., Arrais, P. S. D., Luiza, V. L., Oliveira, M. A., ... & Pizzol, T. D. S. D. (2016). Fatores associados à baixa adesão ao tratamento farmacológico de doenças crônicas no Brasil. *Revista de Saúde Pública*, 50, 10s
91. Pereira, D. A., & Farnese, C. (2004). Efeito placebo, efeito nocebo e psicoterapia: correlações entre os seus fundamentos. *Universitas: Ciências da Saúde*, 2(1), 69-90.
92. Di Blasi Z, Harkness E, Ernst E, Georgiou A, Kleijnen J. Influência dos efeitos do Di Blasi Z, Harkness E, Ernst E, Georgiou A, Kleijnen J. Influence of context effects on health outcomes: a systematic review. *Lancet*. 2001;357(9258):757–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04169-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04169-6)
93. Rossettini G, Carlino E, Testa M. Clinical relevance of contextual factors as triggers of placebo and nocebo effects in musculoskeletal pain. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018;19(1):27. <https://doi.org/10.1186/s12891-018-1943-8>.
94. Hafliðadóttir, S.H., Juhl, C.B., Nielsen, S.M. et al. Placebo response and effect in randomized clinical trials: meta-research with focus on contextual effects. *Trials* 22, 493 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05454-8>
95. Evers AWM, Colloca L, Blease C, Annoni M, Atlas LY, Benedetti F, et al. Implicações dos efeitos placebo e nocebo para a prática clínica: consenso de especialistas. *Psicoter Psicossomo*. 2018;87(4):204–10. <https://doi.org/10.1159/000490354>.
96. Alencar RA et al. Aspects that influence the self-care of patients living with human immunodeficiency virus* * Supported by Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Brazil, grant #447511/2014-9. *Revista Latino-Americana de Enfermagem* [online]. 2019, v. 27 [Accessed 24 Dec 2022], e3112. Available from: <https://doi.org/10.1590/1518-8345.2746.3112>
97. Schraiber LB, Figueiredo WS, Gomes R, Couto MT, Pinheiro TF, Machin R. [Health needs and masculinities: primary health care services for men]. *Cad Saúde Pública*. 2010; 26(5):961-70. Portuguese.