

**UNIVERSIDADE BRASIL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA BIOMÉDICA
CAMPUS ITAQUERA**

NÉLIDA AMORIM DA SILVA

**TERAPIA POR FOTOBIMODULAÇÃO REDUZ A GLICEMIA
EM PESSOAS COM DIABETES DO TIPO 2? UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

**DOES PHOTOBIMODULATION THERAPY REDUCE BLOOD
GLUCOSE IN PEOPLE WITH TYPE 2 DIABETES? A SYSTEMATIC
REVIEW AND META-ANALYSIS**

São Paulo – SP

2022

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA BIOMÉDICA

NÉLIDA AMORIM DA SILVA

**TERAPIA POR FOTOBIMODULAÇÃO REDUZ A GLICEMIA
EM PESSOAS COM DIABETES DO TIPO 2? UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica da Universidade Brasil, como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Doutor em Engenharia Biomédica.

Prof. Dr. Nivaldo Antonio Parizotto
Orientador

Prof. Dr. Cleber Ferraresi
Coorientador

São Paulo– SP
2022

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de Bibliotecas da Universidade Brasil,
com os dados fornecidos pelo (a) autor (a).

S581t SILVA, Nélida Amorim da.

Terapia de Fotobiomodulação controla a glicemia em pessoas com diabetes do tipo 2?: uma revisão sistemática e metanálise / Nélida Amorim da Silva. -- São Paulo: Universidade Brasil, 2022.

74 f.: il.

Tese de Doutorado defendida no Programa de Pós-graduação do Curso de Engenharia Biomédica da Universidade Brasil.

Orientação: Prof. Dr. Nivaldo Antônio Parizotto.

Coorientação: Prof. Dr. Cleber Ferraresi.

1. Terapia a laser. 2. Diabetes Mellitus tipo 2. 3. Controle Glicêmico.
I. Parizotto, Nivaldo Antônio. II. Ferraresi, Cleber. III. Título.

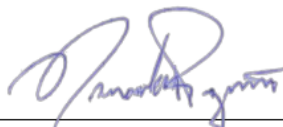
CDD 620.82

TERMO DE APROVAÇÃO

NÉLIDA AMORIM DA SILVA

“A TERAPIA DE FOTOBIMODULAÇÃO REDUZ A GLICEMIA EM PESSOAS COM DIABETES DO TIPO 2? UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE”.

Tese aprovada como requisito parcial para obtenção do título de **Doutor no Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica** da Universidade Brasil, pela seguinte banca examinadora:



Prof(a). Dr(a) Nivaldo Antonio Parizotto (presidente-orientador)



Prof(a). Dr(a) Livia Assis Garcia (UNIVERSIDADE BRASIL)



Prof(a). Dr(a) Laurita dos Santos (UNIVERSIDADE BRASIL)



Prof(a). Dr(a) Cintia Cristina Santi Martignago (UNIFESP/BS)



Prof(a). Dr(a) Ana Laura Martins de Andrade (UNIVERSIDADE CRUZEIRO DO SUL)

São Paulo, 29 de março de 2022.
Presidente da Banca Prof.(a) Dr.(a) Drauzio Eduardo Naretto Rangel

Houve alteração do Título: sim () não (X):

Campus Itaquera
Rua Carolina Fonseca, 584, Itaquera - São Paulo/SP | 08230-030
Central de Relacionamento com o Aluno - 08007807070
www.ub.edu.br

Termo de Autorização

Para Publicação de Dissertações e Teses no Formato Eletrônico na Página WWW do Respetivo Programa da Universidade Brasil e no Banco de Teses da CAPES

Na qualidade de titular(es) dos direitos de autor da publicação, e de acordo com a Portaria CAPES no. 13, de 15 de fevereiro de 2006, autorizo(amos) a Universidade Brasil a disponibilizar através do site <http://www.universidadebrasil.edu.br>, na página do respectivo Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu*, bem como no Banco de Dissertações e Teses da CAPES, através do site <http://bancodeteses.capes.gov.br>, a versão digital do texto integral da Dissertação/Tese abaixo citada, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira.

A utilização do conteúdo deste texto, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, fica condicionada à citação da fonte.

Título do Trabalho: "A TERAPIA DE FOTOBIMODULAÇÃO REDUZ A GLICEMIA EM PESSOAS COM DIABETES DO TIPO 2? UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE"

Autor(es):

Discente: **Nélida Amorim da Silva**

Assinatura: *Nélida Amorim da Silva*

Orientador(a): **Prof.(a) Dr.(a) Nivaldo Antonio Parizotto**

Assinatura: *Nivaldo Antonio Parizotto*

Coorientador(a): **Prof.(a) Dr.(a) Cleber Ferraresi**

Assinatura: *Cleber Ferraresi*

Houve alteração do Título: sim () não (X):

Data: 29/03/2022

Campus Itaquera

Rua Carolina Fonseca, 584, Itaquera - São Paulo/SP | 08230-030

Central de Relacionamento com o Aluno - 08007807070

www.ub.edu.br

DEDICATÓRIA

A todos que torceram por mim, especialmente a todos que amo.



AGRADECIMENTOS

Senhor Deus, Pai todos poderoso, eu sei que foi você!

A bolsa de estudos do Programa de Suporte à Pós-Graduação IES Particulares (PROSUP) da Pós-Graduação em Engenharia Biomédica. A bolsa foi fundamental no processo de doutoramento.

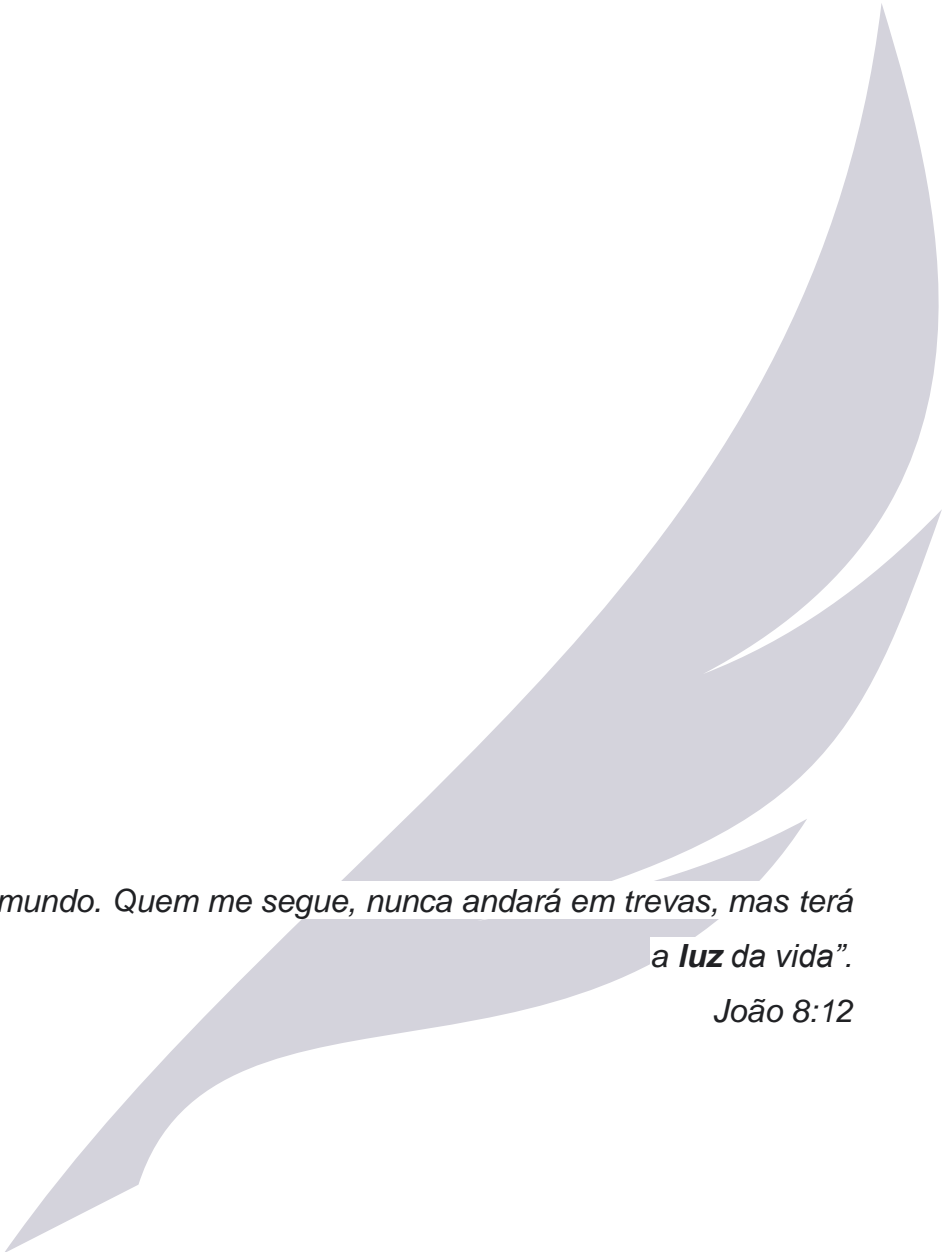
À professora Laurita, que sempre auxiliou em todas as questões burocráticas, a atenção especial dada por ela, principalmente quando se deu a troca de orientadores por duas vezes.

Ao primeiro orientador Prof. Dr. Cleber Ferraresi, pela orientação durante o doutoramento.

Ao orientador Prof. Dr. Nivaldo Antônio Parizotto, que, ao aceitar a orientação me ajudou muito com toda a sua experiência, calma, clareza e otimismo. Fez toda a diferença.

Ao Prof. Fábio Magalhães pela ajuda nas tomadas de decisões referentes aos artigos para análises estatísticas.

À Profa. Renata Batista dos Santos Pinheiro, que desde que me chamou para fazer a inscrição no doutorado, me ajuda com as suas orações. A nossa parceria foi como uma balança em equilíbrio; quando estava pesado de um lado e pensava-se em desistir, a outra contrabalanceava com orações e palavras de incentivo e otimismo, fazendo continuar. Ora era ela, outra ora, eu. Amiga, nem acredito que finalmente (e como rezamos para este dia chegar em meio às incertezas da pandemia) podemos dizer: acabou! Merecemos comemorar!



*“Eu sou a **luz** do mundo. Quem me segue, nunca andará em trevas, mas terá a **luz** da vida”.*

João 8:12

RESUMO

A redução dos altos níveis glicêmicos é fundamental para a saúde de pessoas com diabetes mellitus do tipo 2 (DM2). Os tratamentos com fármacos têm efeitos colaterais adversos, e vão perdendo a sua eficácia ao longo dos anos, além do alto custo e de, às vezes, ser invasivo. A Terapia por Fotobiomodulação (TFBM) surge como uma nova alternativa no tratamento de pessoas com DM2, uma vez que demonstrou efeitos positivos no controle glicêmico em animais e em humanos, quando associado a outra terapia. **Objetivo:** Analisar os efeitos da TFBM no controle glicêmico em pessoas com DM2. **Método:** Revisão sistemática com meta-análise dos ensaios clínicos randomizados (ECR) presentes nas bases de dados PUBMED, EMBASE, CENTRAL e *Web of Science*. Participantes: Pessoas com DM2. Intervenção: TFBM isolada em comparação a controle ou placebo, ou TFBM como adjuvante a outra intervenção. Desfecho: Redução da glicemia através de testes sanguíneos realizados antes e após a intervenção. **Resultado:** De n=329 estudos, 10 foram incluídos. Foi encontrado 1 ECR que comparou TFBM isolada *versus* um grupo controle. Em 8 ECR a TFBM foi adicionada a outra intervenção em pessoas acometidas de periodontite e DM2. Em 1 ECR a TFBM foi adicionada ao exercício físico aeróbico. A meta-análise de 4 ECR com metodologias similares mostrou que a TFBM adicionada à raspagem foi significativamente superior na redução da glicemia quando comparada ao controle em pessoas com periodontite e DM2. A qualidade geral da evidência GRADE deu um baixo nível de certeza. **Conclusão:** Devido à escassez de estudos, atualmente não há evidências que relacionem a TFBM isolada e a redução da glicemia em pessoas com DM2. A presente revisão sistemática corrobora com as evidências existentes que apoiam o uso adicional da TFBM aliada à raspagem convencional, como auxílio no controle da glicemia no tratamento de pessoas acometidas com periodontite e DM2. PROSPERO CRD42021238280.

Palavras-chave: Terapia a laser. Diabetes mellitus tipo 2. Controle glicêmico. ILIB.

ABSTRACT

Reducing high glycemic levels is essential for the health of people with type 2 diabetes mellitus (DM2). Drug treatments have adverse side effects, and they lose their effectiveness over the years, in addition to being expensive and sometimes invasive. Photobiomodulation Therapy (TFBM) appears as a new alternative in the treatment of people with DM2, since it has shown positive effects on glycemic control in animals and humans, when associated with another therapy. **Objective:** To analyze the effects of TFBM on glycemic control in people with DM2. **Method:** Systematic review with meta-analysis of randomized clinical trials (RCTs) present in PUBMED, EMBASE, CENTRAL and Web of Science databases. Participants: People with DM2. Intervention: TFBM alone compared to control or placebo, or TFBM as an adjunct to another intervention. Outcome: Blood glucose reduction through blood tests performed before and after the intervention. **Result:** From n=329 studies, 10 were included. We found 1 RCT that compared TFBM alone versus a control group. In 8 RCTs, TFBM was added to another intervention in people with periodontitis and T2DM. In 1 RCT, TFBM was added to aerobic exercise. The meta-analysis of 4 RCTs with similar methodologies showed that TFBM added to scaling was significantly superior in reducing blood glucose when compared to control in people with periodontitis and T2DM. The overall quality of the GRADE evidence gave a low level of certainty. **Conclusion:** Due to the scarcity of studies, there is currently no evidence linking TFBM alone and the reduction of blood glucose in people with DM2. The present systematic review corroborates the existing evidence that supports the additional use of TFBM combined with conventional scaling, as an aid in glycemic control in the treatment of people affected with periodontitis and T2DM. PROSPERO CRD42021238280.

Keywords: Laser therapy. Type 2 diabetes mellitus. Glycemic control. ILIB.

DIVULGAÇÃO E TRANSFERÊNCIA DE CONHECIMENTO

A doença diabetes do tipo 2 é uma das que mais causa transtornos, dor e incapacidades para os doentes, além altos custos para a saúde pública no país, cujo tratamento é feito à base de medicações via oral, e, com o passar dos anos vão perdendo a sua eficácia, sendo necessário, muitas vezes, a aplicação de uma pequena injeção de insulina, o que torna o tratamento mais caro e doloroso. É importante ter outras formas de tratamento não farmacológicos para estas pessoas. A terapia por fotobiomodulação é uma terapia que utiliza a luz, através de fontes especiais de laser ou LED cuja irradiação não causa dor, nem aquece a pele. É utilizada há vários anos como auxiliar no tratamento de dor e cicatrização, além de melhorar o desempenho esportivo tanto em animais, como em pessoas. Estudos mostram a redução da glicemia em animais e humanos após essa terapia. Diante de resultados animadores de estudos anteriores relacionando a TFBM e a modulação celular na melhoria da glicemia, pensou-se que essa terapia indolor e relativamente de baixo custo pode auxiliar no tratamento de pessoas com diabetes do tipo 2.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma PRISMA 2020.....	27
Figura 2 – TFBM + raspagem <i>versus</i> raspagem (controle) em pessoas com periodontite e DM2 após 3 meses.....	46
Figura 3 – GRADE: TFBM adicionada à raspagem reduz a glicemia em pessoas com periodontite e DM2?.....	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Características gerais dos estudos TFBM LEDT e ILIBm em pessoas com DM2.....	31
Tabela 2- Características gerais dos estudos com lasers adicionados a outras intervenções utilizadas na periodontite	34
Tabela 3 – Glicemia antes e após a intervenção de LEDT e ILIBm.....	37
Tabela 4 – Glicemia antes e após lasers + raspagem em pessoas com periodontite e DM2.....	40
Tabela 5- Parâmetros dos dispositivos de LED e ILIBm.....	42
Tabela 6 – Parâmetros dos lasers adicionados a outros tratamentos usados na periodontite.....	43
Tabela 7- Risco de viés na Escala PEDro.....	45

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 OBJETIVOS	17
2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	18
3.1 DIABETES DO TIPO 2	18
3.2 TERAPIA POR FOTOBIMODULAÇÃO	20
3.3 TERAPIA POR FOTOBIMODULAÇÃO NA DIABETES.....	24
4 METODOLOGIA.....	27
4.1 DESENHO.....	27
4.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA	27
4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DOS ESTUDOS.....	29
4.4 RISCO DE VIÉS.....	29
4.5 ANÁLISE DOS DADOS.....	30
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	32
5.1 DA SELEÇÃO DOS ESTUDOS	32
5.2 DOS OBJETIVOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA.....	34
LIMITAÇÕES DO ESTUDO	58
6 CONCLUSÃO.....	59
PERSPECTIVAS FUTURAS	60
REFERÊNCIAS.....	61
ANEXO A – Escala PEDro	67
APÊNDICE A – Estratégia de busca.....	68
APÊNDICE B – Registro PROSPERO.....	71

1 INTRODUÇÃO

De acordo com *American Diabetes Association - ADA* (2020) a doença diabetes mellitus acomete cerca de 450 milhões de pessoas no mundo, acarretando altas despesas no sistema de saúde. O tipo mais prevalente é a Diabetes Mellitus do tipo 2 (DM2) que representa cerca de 90 a 95% dos casos no Brasil, segundo as Diretrizes Brasileiras de Diabetes (SBD, 2019). Diabetes é uma doença crônica caracterizada pela perda progressiva da secreção de insulina por disfunção no pâncreas, combinada ao aumento da resistência à insulina, que provoca um aumento exagerado da glicose no sangue, a hiperglicemia. Um estilo de vida sedentário, alimentação rica em lipídeos e carboidratos, o sobrepeso e obesidade contribuem para a patogenia da DM2, podendo levar a incapacidade e até mesmo a morte (GOYAL et al., 2020).

Alterações nos níveis de hemoglobina glicada (HbA1c > 7%) estão associadas a complicações micro e macro vasculares, como doenças cardiovasculares, sendo, esta última, importante causa de morbimortalidade em pacientes com DM2. A cada 1% de redução nos níveis de H1bAc está associado a uma redução de risco relativo para qualquer desfecho relacionado a diabetes; a redução de 21% de morte, 14% de infarto do miocárdio, 37% para complicações microvasculares, como, por exemplo, a periodontite crônica. O monitoramento constante da glicemia é fundamental para a manutenção da saúde dessas pessoas (SELVIN, 2010; BAEZA et al., 2020).

A terapia por fotobiomodulação (TFBM) é definida como “a forma de terapia que utiliza formas não ionizantes de fontes de luz, incluindo (*Ligth Amplification of Stimulated Emission of Radiation*) - LASER, (*Ligth- Emitting Diode*) - LED no espectro visível e infravermelho” (DE FREITAS, HAMBLIN, 2016; TSAI, HAMBLIN, 2017). A TFBM “é um processo não térmico envolvendo receptores específicos de luz, os cromóforos endógenos, onde ocorrem eventos fotoquímicos lineares e não lineares em várias escalas biológicas” (ANDERS; LANZAFAME; ARANI, 2015). A TFBM quando aplicados na superfície, além de não causar dor, tem a capacidade de modular o metabolismo do organismo através de processos celulares e teciduais, promovendo efeitos benéficos como a diminuição da resistência à insulina em modelos experimentais (SILVA et al., 2018; FERRARESI et al., 2015).

Os dispositivos de LASER e LED podem ser aplicados sobre a superfície corporal, abrangendo diferentes áreas do corpo; e os que objetivam a irradiação sanguínea arterial são conhecidos por *Irradiation Laser Intravenous of Blood* (ILIB). Este último pode ser aplicado de forma intravascular, ILIB tradicional ou intravenoso (invasivo), onde é aplicado diretamente dentro do vaso sanguíneo através de um cateter especial, ou, atualmente, com uma nova forma de aplicação, denominado ILIB Modificado (ILIBm) ou ILIB Transdérmico ou ainda ILIB Vascular, que pode ser aplicado tanto na superfície da pele sobre vaso(s) sanguíneo alvo, o denominado ILIB transcutâneo; como também na superfície de mucosas (sublingual ou intranasal) o denominado ILIB transmucosa (LIZARELLI *et al.*, 2021).

Evidências demonstraram a melhoria da glicemia em ratos diabéticos após a TFBM (SILVA *et al.*, 2020), além da melhoria da cicatrização de feridas em ratos diabéticos (PEPLOW; BAXTER *et al.*, 2012). Melhorias também foram relatadas nas respostas de marcadores inflamatórios, igualmente importantes para a regulação da glicemia (YOSHIMURA; SABINO; RIBEIRO, 2016).

Estudos mostram divergentes resultados da TFBM na redução da glicemia em pessoas com periodontite e DM2 (JAVED *et al.*, 2015; KOÇAK *et al.*, 2016; LE *et al.*, 2018; PAUNAMI PAUL, SHIVAPRASAD BILICHODMATH, 2018; CHANDRA, SHASHIKUMAR, 2019; SOI *et al.*, 2021; da SILVA JÚNIOR *et al.*, 2021). Nesses estudos, além da verificação dos níveis glicêmicos, o desfecho primário foi verificar a melhoria da periodontite crônica, uma inflação bucal que é potencializada em indivíduos com DM2.

Serry e colaboradores (2021) em seu ensaio clínico observaram os efeitos sistêmicos positivos do ILIBm na redução da glicemia em pessoas com DM2. Um outro estudo verificou, além da glicemia, a redução dos níveis sanguíneos de outros indicadores de doenças sistêmicas, como, por exemplo, triglicerídeos e a pressão arterial, porém, em população não diabética (LIZARELLI *et al.*, 2021). O estudo de Francisco *et al.*, (2019) verificou os efeitos positivos da TFBM via LED aplicados em grandes áreas musculares, na redução da glicemia em pessoas com DM2.

Diante desse cenário, a presente revisão sistemática objetivou reunir os ensaios clínicos randomizados (ECR) na literatura científica disponível na língua inglesa, que pudessem responder à pergunta PICO (*Problem or Patient, Intervention, Comparison, Outcome*): A TFBM reduz a glicemia em pessoas com DM2? Isto refere-se à indicação ou não da TFBM como um tratamento não farmacológico, indolor, não

invasivo. Assim procuramos saber os efeitos da TFBM isolada comparada a um controle (nenhuma intervenção) e/ou placebo; como também quais os efeitos da TFBM quando adicionada a outro tipo de intervenção sobre a glicemia em pessoas com DM2. A hipótese do presente trabalho é que a TFBM pode promover o controle glicêmico em pessoa com DM2.

2 OBJETIVOS

Analisar os efeitos da TFBM no controle da glicemia em pessoas com diabetes do tipo 2.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Verificar se a TFBM isolada é capaz de controlar a glicemia em pessoas com DM2, quando comparadas a um grupo placebo (desligada) ou grupo controle.

Verificar se a TFBM traz melhorias superiores no controle da glicemia em indivíduos DM2, quando adicionada a outro tipo de terapia.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 DIABETES DO TIPO 2

Existem em torno de 425 milhões de diabéticos no mundo, com a perspectiva de que até 2045 chegue em algo em torno de 629 milhões de pessoas diabéticas em todo o mundo (ADA, 2020). Estima-se que mais de 4 milhões de mortes ocorram por ano em decorrência de complicações devido a diabetes mellitus, que é uma doença crônica. Segundo a Pesquisa Nacional de Saúde de 2019, no Brasil a diabetes mellitus é considerado um importante problema de saúde pública, com tendência a aumentar com o avanço do envelhecimento populacional (COSTA *et al.*, 2017).

Segundo a *American Diabetes Association – ADA* (2020), Diabetes mellitus é caracterizada como uma síndrome metabólica de consequências múltiplas. É uma doença complexa, relacionada a um processo inflamatório, obesidade e resistência à ação da insulina no corpo, devido a mediadores imuno-inflamatórios, que afetam a homeostase da glicemia (valor da glicose no sangue). Existem vários tipos de diabetes, sendo a mais prevalente a diabetes mellitus do tipo 2 (DM2), caracterizada pela produção insuficiente de insulina ou pela incapacidade de o organismo em utilizá-la adequadamente, o que leva a níveis elevados de glicemia (hiperglicemia), podendo levar a danos graves e até letais (ADA, 2020).

Cerca de 90% das pessoas com DM2 evolui para complicações micro e macro vasculares, que provocam danos físicos e psicológicos, além de custos elevados nos sistemas de saúde (CHATTERJEE; KHUNTI; DAVIES, 2017). De acordo com as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes - SBD (2019), apesar do conhecimento crescente sobre os fatores de risco para DM2 e das evidências de programas de prevenção bem-sucedidos, a incidência e prevalência da doença continuam a aumentar, o que favorece o aparecimento de outras doenças associadas, como, por exemplo, a hipertensão arterial (SBD, 2019).

A hiperglicemia provoca um aumento da formação dos produtos finais da glicação avançada, que são os principais mecanismos associadas a danos celulares e teciduais, que provocam o desenvolvimento acelerado e a progressão das complicações decorrentes da diabetes. Estes compostos modificam as propriedades bioquímicas e fisiológica das células, gerando a formação de radicais livres, estresse oxidativo e o aumento de mediadores inflamatórios. A auto oxidação da glicose promove aumento do estresse oxidativo que ocasiona a destruição e/ou a disfunção

de células produtoras de insulina, no pâncreas (CHATTERJEE; KHUNTI; DAVIES, 2017; ADA, 2020).

As consequências da hiperglicemia podem gerar complicações macro vasculares que vão desde danos aos tecidos cardíacos a doença arterial coronariana. As complicações microvasculares da diabetes mellitus podem ser graves e incapacitantes. (SBD,2019). Entre elas estão as lesões nos vasos sanguíneos da retina, que pode levar à cegueira; nos rins, podendo levar a doenças renais importantes; na pele, pode levar a dificuldade de cicatrização e necrose dos tecidos; nas gengivas e dentes, pode provocar a periodontite.

É recomendado e indispensável para a saúde dos diabéticos a adoção de bons hábitos de vida como forma de tratamento não farmacológico, principalmente a prática de exercícios físicos regulares aliada a uma alimentação balanceada, ambas devidamente orientadas por profissionais, muito embora isto ainda ser negligenciado pela maior parte das pessoas que recebem o diagnóstico de DM2 (SBD, 2019).

Existe uma variedade de opções para o tratamento farmacológico da DM2, mas a metformina ainda é indicada como recomendação inicial em pacientes com manifestações leves. Nos diabéticos com manifestação moderada, ela já deve estar associada a outro medicamento. Já em pacientes com manifestações graves, a insulino terapia deve ser iniciada imediatamente, o que, além de tornar o tratamento mais caro, torna-se invasivo (SILVA et al., 2015). Pesquisas atuais têm atuado no desenvolvimento de fármacos e dispositivos que protejam as células beta do pâncreas dos danos do processo inflamatório e estresse oxidativo. Além disso, o desenvolvimento de estratégias não farmacológicas tem sido alvo de pesquisas atualmente (ADA, 2020).

3.2 TERAPIA POR FOTOBIMODULAÇÃO

A fotobiomodulação (do inglês, *Photobiomodulation-PBM*) é um processo em que a luz interage com cromóforos (receptores específicos de luz) levando a reações fotofísicas e fotoquímicas em diferentes tecidos, podendo estas serem de estimulação ou inibição (KARU, 1999). Antes foi denominada laserterapia, terapia de laser de baixa potência, terapia laser de baixa intensidade (do inglês *Low-intensity laser therapy-LILT*), terapia laser de baixo nível (do inglês *Low-level laser therapy-LLLT*) e, posteriormente, com o advento dos Diodos Emissores de Luz, (do inglês *Light Emitting*

Diodes- LEDs), houve um consenso no Congresso mundial da *World Association for Laser Therapy* (WALT), passando a ser denominada apenas de Fotobiomodulação (HAMBLIN,2015). O termo terapia de fotobiomodulação faz referência quando a energia luminosa é utilizada para fins terapêuticos, os quais podem ser tanto preventivos quanto curativos. Entre as suas principais características está o fato de, além de modular processos bioquímicos, ser atérmica, ou seja, não gerar calor (CHUNG et al., 2012).

O avanço tecnológico abriu possibilidades da aplicação da luz em vários campos da ciência, entretanto, somente na década de 80 foram estabelecidas as bases para a compreensão da associação dos efeitos da luz e os mecanismos moleculares. A primeira vez que se reporta na literatura o uso da terapia a laser foi em 1964, quando Dr. Endre Mester, hoje considerado o pai da fotobiomodulação, observou um crescimento mais rápido de pelos nos camundongos irradiados através de um laser de rubi, comparados ao controle, o que ele denominou como bioestimulação a laser. Em 1971, resolveu aplicar o laser para auxiliar no reparo de úlceras da perna de difícil cicatrização em humanos, e foi observado efeitos positivos na cicatrização e efeitos moduladores na inflamação e imunossupressão nos pacientes (CHUNG et al., 2012).

Os dispositivos de luz que atuam na TFBM são laser (*Light Amplification by Stimulated emission of radiation*) e LED (*Light Emiting Diode*). Durante décadas acreditava-se que apenas a luz coerente do laser era útil, no entanto, o LED mostrou-se tão eficaz quanto. As principais características dos lasers são a monocromaticidade, ou seja, um único comprimento de onda; a coerência, que é a capacidade dos fótons de somar sua energia, viajar na mesma direção e tempo; e colimação, que é a unidirecionalidade do feixe de fótons, ou seja, são paralelos. Além disso, tem maior concentração de fluência em uma pequena faixa espectral (de FREITAS; HAMBLIN, 2016).

Já os LEDs, que são produzidos por meio da transformação da energia elétrica em luz, se diferenciam dos lasers pelo fato de serem menos coerentes e menos colimados. A fluência é distribuída numa banda eletromagnética maior, podendo interagir com um maior grupo de fotoceptores. No entanto, apesar das diferenças entre lasers e LEDs há similaridade na concentração de energia, diferindo apenas na distribuição, além do custo ser mais barato que o laser. (HEISKANEN; HAMBLIN, 2018).

A terapia de luz é regida pela Lei Arndt-Schulz, que afirma que a interação da luz com o tecido acontece de forma bifásica, onde, dependendo da dose, tempo de irradiação e frequência os efeitos podem ser excitatórios ou inibitórios, ou seja, pode ou não ter o efeito desejado, ou, até mesmo, pode simplesmente não produzir efeito algum, caso não seja observada a janela correta de aplicação para a resposta desejada. Muitas células são capazes de absorver comprimentos de onda de luz (HUANG *et al.*, 2011).

O tecido irradiado pode “reagir” com maior ou menor intensidade, que vai depender da função redox (fator fundamental para a manutenção e defesa das células, habilidade de contra-atacar o meio extracelular altamente oxidante), isto pode melhorar o reparo tecidual, modulação do processo inflamatório, pode vir a controlar dor, promovendo analgesia. Quando o tecido absorve a luz, ativa alguns mecanismos biológicos através de cromóforos específicos, moléculas de sinalização, promove alterações nos fatores de transcrição celular, ativação de moléculas (KARU; KOLYAKOV, 2005).

A citocromo C oxidase, aceito como o principal cromóforo, encontra-se no final da cadeia respiratória da mitocôndria e é responsável pela transferência de elétrons, que, quando ativados pela luz promovem aumento na liberação de adenosina trifosfato (ATP) para as células, promovendo uma biodisponibilidade, permitindo que ocorram processos locais, de acordo com a demanda das células. Se a área tiver uma úlcera, por exemplo, a irradiação vai melhorar a circulação local, estimular a matriz celular, bem como estimular a divisão e diferenciação celular (HEISKANEM; HAMBLIN, 2018).

O uso dos dispositivos laser ou LED quando utilizados na terapia, vários parâmetros devem ser observados, como: o comprimento de onda λ (nm), a potência de emissão (W ou mW), a área do feixe (cm²), a irradiância (W/cm² ou mW/cm²), o tempo de irradiação (segundos), a energia (J), a fluência ou densidade de energia (J/cm²), pois, seguindo a Lei de *Arndt Shutz* citada acima, pode haver combinações eficientes de tempo e irradiância que otimizam a resposta, mas outras que poderá resultar em não resposta, ou inibição da resposta biológica, o que nos diz que a dosimetria (dose-resposta) é indispensável (CHUNG *et al.*, 2012). Outro fator importante é a situação em que o tecido irradiado se encontra, ou seja, o nível de hidratação, se há inflamação, qual a fase que essa se encontra; o nível de estresse

oxidativo por doenças, e, a cor da pele do paciente, a periodicidade e frequência das sessões de tratamento podem influenciar na dose-resposta (CHUNG et al.,2012).

O comprimento de onda que varia entre o vermelho e o infravermelho pode ser utilizado para promover transporte de elétrons, devido a indicação de aumento no potencial da membrana mitocondrial, consumo de oxigênio e níveis de ATP após a irradiação (KARU, 1999; KARU; KOLYAKOV, 2005). Apesar dos mecanismos de ação da fotobiomodulação ainda não terem sido totalmente esclarecidos, o princípio baseia-se na absorção eletromagnética e posteriormente transformada em energia metabólica (HEISKANEM; HAMBLIN, 2018). Os comprimentos de onda da luz vermelha (faixa de 600 a 700 nanômetros) e na região do infravermelho próximo (780 a 110nm), normalmente tem irradiância ou densidade de potência entre $5\text{mW}/\text{cm}^{-2}$ a $5\text{ W}/\text{cm}^{-2}$, podendo ser do tipo contínua ou pulsada, de baixa densidade (0,04 a 50 J cm^{-2}). A potência de saída pode variar de forma mais ampla para garantir efeitos não térmicos (1mW a 500 mW) (DE FREITAS; HAMBLIN, 2016; HEISKANEN; HAMBLIN,2018).

Atualmente a TFBM, no tratamento de enfermidades em diferentes áreas da saúde , como odontologia, dermatologia, oftalmologia entre outros. Além disso, estudos que evidenciam o caráter bactericida, analgésico, e cicatrizante no uso da luz em tecidos biológicos, como um recurso terapêutico opcional aos convencionais e/ou em conjunto com eles, com a vantagem de não provocar dor e ter custo relativamente baixo, no tratamento de úlceras e, também em tratamentos odontológicos, como periodontites (DE FREITAS; HAMBLIN, 2016).

As formas de irradiação na TFBM podem ocorrer de forma intravenosa ou aplicada nas superfícies dos tecidos. Na forma intravenosa o sangue e seus componentes são expostos diretamente à irradiação, por meio de um cateter inserido dentro do vaso sanguíneo, e a luz caminha por uma fibra óptica, é o caso do *Irradiation Intravenous of Blood* (ILIB). Atualmente o ILIB também está sendo utilizado apenas na superfície da pele sobre vasos sanguíneos, recebendo o nome de ILIB modificado (ILIBm), ou ILIB vascular (LIZARELLI et al., 2021).

No ILIBm, é subdividido didaticamente em duas formas, de acordo com o local de irradiação: o ILIB transcutâneo, onde a luz também é aplicada na superfície dos tecidos, como os tradicionais, porém, diretamente sobre o vaso sanguíneo; e o ILIB transmucosa, que é aplicado diretamente nas mucosas. Esta última é considerada uma forma minimamente invasiva, onde a irradiação é feita em contato nas mucosas

(sublingual ou dentro da narina), sem, contudo, perfurá-las, o que provoca um tratamento sem dor ou ansiedade, tornando o ambiente mais agradável (LIZARELLI *et al.*, 2021).

Além disso, o ILIBm se encaixa nos tratamentos indolores que estão sendo cada vez mais procurados especialmente por pessoas com doenças crônicas (LIZARELLI *et al.*, 2021). Embora já existam estudos indicando a sua eficácia em parâmetros hemodinâmicos, ainda são limitados na língua inglesa, e os autores são unânimes em indicar a necessidade de mais estudos com avaliações mais precisas e detalhadas, além da definição de protocolos de aplicação.

Segundo Laakso *et al.* (2021) e colaboradores, de acordo com o seu estudo de caso, relataram que pacientes diabéticos têm dificuldades em aderir e dar continuidade ao tratamento de primeira linha, proposto aos diabéticos: dieta e exercícios físicos regulares. Portanto, segundo os autores, a TFBM poderia ser uma alternativa no tratamento, porém, de acordo com seus resultados preliminares, os autores não apoiam o uso da TFBM para redução da glicose em uma única aplicação. Mas admitem uma série de limitações no seu estudo e sugerem novas investigações com diabéticos. Já Tome *et al.* (2020) em sua revisão integrativa da literatura, concluíram que o ILIBm é eficaz como terapia adjuvante para o tratamento de doenças crônicas, ao verificarem a redução dos níveis de citocinas pró- inflamatórias e estresse oxidativo dos participantes dos estudos analisados.

Cabe uma reflexão crítica no ponto que foi levantado na revisão sistemática e metanálise de Cronshaw *et al.*, (2020). Os autores verificaram entre os estudos randomizados, uma possível relação entre a área do emissor de luz sobre a superfície da pele, irradiância, energia total fornecida, técnica do operador e resultados clínicos da TFBM. Os resultados dos autores mostraram que o tamanho do emissor de luz pode estar associado a um resultado positivo ou negativo, e que há uma clara diferença entre a energia total aplicada, técnicas e parâmetros ópticos que merece uma investigação mais aprofundada, ou seja, superfícies ópticas menores foram relacionadas a menores índices de sucesso nos tratamentos de superfícies e tecidos mais profundos. Confrontando com resultados divergentes encontrados na redução da glicemia em aplicações locais, como, por exemplo, nos estudos de periodontite, precisa-se de novos estudos que atentem para esta comparação.

Além disso, fatores como a anatomia, o local a ser aplicado, a condição clínica e a individualidade dos participantes devem ser levadas em consideração. Os autores

recomendaram fortemente uma maior compreensão dos parâmetros do laser, o volume do tecido e a profundidade do tecido alvo, para que compreensão da parâmetros do laser, volume do tecido e profundidade do alvo para que se forneça uma dose mais adequada de terapia de fotobiomodulação, com finalidade de obter melhores resultados nos tratamentos.

De acordo com Fernandes et al. (2021) além da falta de padronização em relação aos parâmetros de dosimetria, a inexistência de uma nomenclatura dificulta o acesso aos resultados das pesquisa, pois diferentes termos têm sido usados para designar o mesmo tipo de irradiação, como é o caso do ILIBm, atualmente descrito como supracidado, de ILIB modificado ou transcutâneo, mas também de ILIB vascular, novo ILIB e até fotobiomodulação sistêmica, o que tem causado interpretações equivocadas dessa terapia. Além disso, questões como possíveis riscos dessa técnica, a compreensão dos mecanismos de ação, bem como os efeitos sobre diferentes tons da pele e até o índice de massa corporal dos participantes podem ter interferência sobre a ação da luz.

3.3 TERAPIA POR FOTOBIMODULAÇÃO NA DIABETES MELLITUS

As propriedades terapêuticas da TFBM vêm sendo estudadas desde a sua descoberta. Seus efeitos terapêuticos nos tecidos vêm da transformação da energia luminosa em energia vital, o que produz efeitos primários ou diretos, secundários ou indiretos e terapêuticos, com ação analgésica, de modulação dos processos inflamatórios e cicatrizante. A energia dos fótons não é transformada em calor, mas tem efeitos fotoquímicos, fotofísicos e/ou fotobiológicos. Na dose adequada, pode ocorrer a estimulação de algumas funções celulares como a de linfócitos, ativação de mastócitos, aumento na produção de adenosina trifosfato- ATP nas mitocôndrias, além da proliferação de vários tipos de células, promovendo efeitos que reduzem a inflamação (ANDERS; LANZAFAME; ARANY, 2015).

O LED é um tipo de luz menos coerente, mas, que com os mesmos comprimentos de onda, intensidade e tempo de duração promovem os mesmos efeitos biológico da TFBM (DE FREITAS, HAMBLIN, 2016). Acredita-se que a absorção da luz de LED se dê pelos mesmos mecanismos dos lasers, através da enzima citocromo C oxidase presente na membrana da mitocôndria. Entre os

tratamentos com LED está o reparo dos tecidos, eventos celulares como: proliferações epiteliais, endotelial e fibroblástica, elevada síntese colagênica, diferenciação dos fibroblastos em miofibroblastos, movimentação leucocitária, aumento da atividade fagocitária dos macrófagos e ações vasculares, como a angiogênese e vasodilatação, que desempenham aceleração no processo de reparo tecidual (ANDERS; LANZAFAME; ARANY, 2015).

A hiperglicemia causa, entre outros, disfunção nas células endoteliais, o que provoca uma reação em cadeia, resultando em aumento da resposta imune e aumento da inflamação nos tecidos. A TFBM a laser atua como um bom método de apoio ao tratamento farmacológico no diabetes, pois no decorrer da irradiação os fótons são absorvidos pela mitocôndria, que provoca um aumento no transporte de elétrons na cadeia respiratória celular, melhorando o metabolismo energético dessas células (GÓRALCZYK, *et al.* 2018).

Schindl *et al.* (2002) investigaram o potencial efeito sistêmico da TFBM na circulação sanguínea da pele em pacientes com microangiopatia diabética, que é uma complicação advinda da diabetes, caracterizada pela junção de múltiplos defeitos que afetam micro vasos sanguíneos e suas interações com a parede vascular, reatividade do vaso e sua anatomia. O resultado foi um aumento significativo da circulação da pele devido à irradiação, e os autores ainda apontam a possibilidade de indução de efeitos sistêmicos.

Na revisão sistemática Cochrane, Wang e colaboradores (2017) verificaram que a TFBM quando comparada a nenhuma terapia, ou placebo pode aumentar a proporção de cura das feridas e reduzir o tamanho delas em pessoas com diabetes, muito embora destaquem nas conclusões, a baixa qualidade da evidência encontrada, e reforcem a necessidade de estudos com melhor qualidade metodológica, para confirmar os resultados.

Pessoas diabéticas tem maior propensão a periodontite, que é uma inflamação bucal, que pode levar até a perda dos dentes. Vários estudos mostraram efeitos positivos da associação da terapia a laser com o tratamento convencional da periodontite (raspagem) entre eles, a redução da glicemia em pessoas com diabetes do tipo 2 (CHANDRA, SHASHIKUMAR, 2019; ELTAS *et al.*, 2019; KOÇAK *et al.*, 2016; LE *et al.*, 2018; PAULNAMI; BILICHODMATH; SAMEERA, 2018; SOI *et al.*, 2021). Estudos relataram melhorias dos níveis de glicose sanguínea, marcadores

inflamatórios em pessoas com diabetes do tipo 2 após ILIB (KAZEMI-KHOO *et al.*, 2013,2016; KAZEMI-KHOO; ANSARI, 2014).

Em relação ao ILIBm, com comprimentos de onda dentro do espectro visível (606nm), além de seguras podem ser utilizadas como método auxiliar na regulação da homeostase da pressão arterial, glicose, triglicérides e colesterol em humanos (LIZARELLI *et al.*, 2021). Silva Leal (2019) analisou os efeitos da irradiação transcutânea (via artéria radial) para o alívio da dor e melhora da qualidade de vida de pessoas acometidas com neuropatia diabética. O grupo que fez ILIBm reduziu a dor e melhorou a qualidade de vida de forma significativa quando comparado ao grupo controle, demonstrando que o ILIBm é efetivo na redução da dor e melhora da qualidade de vida em pessoas com neuropatia diabética.

4 METODOLOGIA

4.1 DESENHO

Trata-se de uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (ECR), redigida de acordo com as diretrizes do PRISMA 2020 (*Preferred Reporting Items for Meta-Analysis*) (PAGE, 2021; PARUMS, 2021) e registrado no PROSPERO CRD42021238280. Foram incluídos estudos escritos na língua inglesa, com texto completo, sem restrição de ano de publicação, sendo a última busca realizada no mês de fevereiro de 2022. A pergunta de pesquisa foi: A terapia por fotobiomodulação (TFBM) reduz os níveis de glicose em pessoas com DM2? Seguiu-se o PICO, sendo: P (Participantes ou Problema): pessoas com DM2; I (Intervenção): TFBM - LASER ou LED; C (comparação): TFBM isolado comparado com controle e/ou placebo (*sham*) e TFBM adicionada a outra intervenção *versus* controle; O (*Outcome*): redução da glicemia.

4.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA

Duas pesquisadoras realizaram de forma independente todos os passos da estratégia de busca até a extração dos dados dos estudos selecionados. Em caso de inconsistências e falta de consenso entre elas, um terceiro avaliador foi contactado. A pesquisa foi realizada em quatro bases de dados distintas: PubMed, EMBASE, CENTRAL e *Web of Science*. Foi feito o contato via e-mail com a autora de um dos artigos elegíveis, a qual nos respondeu prontamente. Além disso, foi feita uma busca ativa nas referências de cada estudo encontrado.

Em cada base de dados foi utilizada uma estratégia de busca específica, conforme as suas recomendações. As palavras em comum da presente revisão sistemática: diabetes mellitus e terapia de fotobiomodulação foram utilizadas. Buscou-se nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) os termos mais adequados para as buscas. Todas as palavras foram escritas na língua inglesa, conforme recomendação de busca, e agrupados em um conjunto de termos correspondentes ao tema, como uma espécie de sinônimos, ou que indicam similaridade, ou que se trata do mesmo

assunto. Essas palavras foram intercaladas pelo operador booleano *OR*, que significa *OU*, entre eles.

Para a doença Diabetes Mellitus do tipo 2 foram usados os seguintes termos: *Blood glucose, diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus, non-insulin dependent, diabetes, hyperglycemia, blood glucose level, fasting blood glucose, DM2*. Para a intervenção: Terapia de fotobiomodulação, os termos utilizados foram: *low level laser therapy, low intensity laser therapy, Light emitting diode therapy, 'LEDT', low level light therapy, phototherapy, photobiomodulation Therapy, photobiomodulation, PBMT, Low intensity level laser, Transmucosal laser, Infrared, Transcutaneous laser, ILIB, Irradiation Intravenous of Blood*.

Conforme explicado anteriormente, entre as palavras utilizou-se o operador booleano *OR*, na língua inglesa, sinalizando para a base de dados que deveria ser buscado os estudos que tivessem uma *OU* outra palavra. Utilizou-se o operador booleano *AND*, que significa *E* em português, para fazer a intercessão das buscas encontradas entre as palavras principais, captando assim, somente estudos onde aparecia no decorrer do seu texto, ambas as palavras ao mesmo tempo.

Além disso, somente nas bases de dados PubMed, *Web of Science* e EMBASE utilizou-se também o operador booleano *AND* para fazer a intercessão com o conjunto de termos utilizados para 'Ensaio Clínico Randomizado'. Isto sinalizou para as bases de dados que buscávamos apenas estudos do tipo ensaio clínico randomizado (onde os participantes são alocados randomicamente para receber uma ou mais intervenções), e que também contivesse no decorrer do seu texto, a própria palavra ou qualquer um dos seus termos correspondentes, tanto para 'diabetes mellitus do tipo 2' como 'terapia de fotobiomodulação' no mesmo estudo. Já na CENTRAL a intercessão com o termo 'ensaio clínico randomizado' não foi necessária, uma vez que nesta base de dados só os únicos desenhos de estudos incluídos são controlados ou, em casos excepcionais, controlados antes e depois dos estudos ou séries temporais interrompidas, ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas.

Os filtros utilizados em cada uma delas foram: PUBMED e *Web of Science*: texto completo e humanos, ensaio clínico, idade adultos acima de 19 anos e adultos até 65 anos. Na EMBASE, à medida em que os termos eram digitados no campo de busca, já apareciam sugestões de uso de termos sinônimos já existentes na base, informando qual o termo correspondente à pesquisa era o mais adequado a ser selecionada, assim como a quantidade de estudos existentes relacionados a ele.

Exemplo: quando foi digitado o termo *Blood glucose*, a sugestão automática da EMBASE foi '*glucose blood level*'. Todas as sugestões automáticas desta base de dados foram utilizadas. Além disso, nesta base de dados foram selecionados os filtros: Título/Resumo e Humano. Já na CENTRAL foram selecionados dois filtros: ensaio e Doenças do metabolismo e endócrinas. A descrição de cada passo da estratégia de busca das bases de dados está no APÊNDICE A.

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DOS ESTUDOS

Foram encontrados 101 estudos na PUBMED, 60 na EMBASE e 81 na CENTRAL, 87 na *Web of Science* totalizando 329 estudos. Houve a tentativa de contato através de e-mail, e obtivemos êxito em um deles, cuja autora, brasileira, gentilmente nos enviou por e-mail o artigo completo (da SILVA JÚNIOR et al., 2021). Além disso houve a busca ativa nas referências dos estudos elegíveis. Os estudos deveriam atender os seguintes critérios de inclusão: ensaio clínico randomizado, com texto completo disponível na língua inglesa, sem restrição de ano de publicação, público-alvo adultos com idade entre 18 e 65 anos com DM2, ter feito avaliação da glicemia através de exames de sangue antes e após a intervenção para a comparação, ter pelo menos um grupo que utilizou a TFBM luz vermelha visível e infravermelha. Em todos os estudos deveria constar pelo menos um desfecho relacionado ao controle de glicose sanguínea.

Foram excluídos estudos que eram estudos de protocolo, estudos de caso, estudos com diabetes do tipo 1, diabetes gestacional, diabetes em crianças ou diabetes em idosos acima de 65 anos, estudos que não reavaliaram a glicemia após a intervenção, ou que estavam em outro idioma diferente do inglês. Foram excluídos também estudos que utilizaram terapia fotodinâmica, TFBM com outras cores do espectro, como verde e azul, por exemplo, e foram excluídos estudos com ILIB convencional, ou seja, intravenoso. Estudos incompletos, ou que apresentaram dados incompletos, não passíveis de cálculos simples ou cujo autores não deram retorno ao serem contactados, foram descartados.

Embora houvesse outras variáveis analisadas nos estudos que foram incluídos na presente revisão sistemática, aqui foram relatados apenas os dados relacionados a glicemia antes e após a intervenção, além das características gerais dos participantes e das intervenções e resultados.

4.4 RISCO DE VIÉS

O risco de viés de cada estudo foi analisado através da escala PEDro - *Physiotherapy Evidence Database* que é uma escala composta por 11 itens, sendo que o primeiro item não é pontuado. A soma dos pontos varia de zero a dez no total (MAHER et al., 2003). Para cada item da escala pode ser atribuído os valores com 0 (zero), quando a pergunta do item não foi respondida pelo estudo ou mesmo a resposta não ficou clara no decorrer do estudo, e 1 (um) quando a resposta para o item está explicitamente descrita no estudo. Vale ressaltar que se há dúvidas na resposta do item, este não deve ser pontuado, ou seja, o valor dele será zero. Ao final, soma-se os itens, chegando a uma pontuação total (MAHER et al., 2003).

Foi feita uma consulta no site da base de dados PEDro se havia algum dos estudos elegíveis com a pontuação já disponível, caso não, os itens de cada estudo foram analisados de forma independente por dois avaliadores. Estudos que obtiveram até seis pontos foram considerados como sendo de alto risco de viés. A versão em português da escala PEDro está no ANEXO A.

4.5 ANÁLISE DOS DADOS

O programa utilizado para análise estatística foi o *Review Manager* 5.4. Foram extraídos a média e o desvio-padrão antes e após a intervenção, quando disponíveis no estudo. O intervalo de confiança utilizado foi de 95%, para dados contínuos. Foi verificado se a glicemia reduziu ou não de forma significativa nesses ECRs.

Foi conduzida a meta-análise de apenas 4 estudos. Estes estudos estão relacionados a apenas um dos nossos objetivos: verificar se a TFBM adicionada a outra intervenção seria capaz de controlar a glicemia em DM2. Além disso nesses estudos comparados na meta-análise as pessoas tinham, além de DM2, periodontite. Os estudos que não entraram na meta-análise supracitada, foram analisados de forma separada, devido principalmente aos diferentes períodos de duração da intervenção, ou testes sanguíneos distintos

A qualidade geral da evidência foi avaliada usando a GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) que analisa cinco

fatores para classificar a qualidade da evidência, sempre iniciando do mais alto nível (*high*) e vai reduzindo um nível caso o fator analisado não esteja claro no estudo, variando de: alto, moderado, baixo ou muito baixo. Os critérios analisados foram: risco de viés, inconsistência, evidência indireta, imprecisão e outros fatores. Além disso, optou-se por fazer também uma análise de sensibilidade para ver a influência dos estudos considerados com alto risco de viés sobre o resultado (BALSHEM, 2011).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

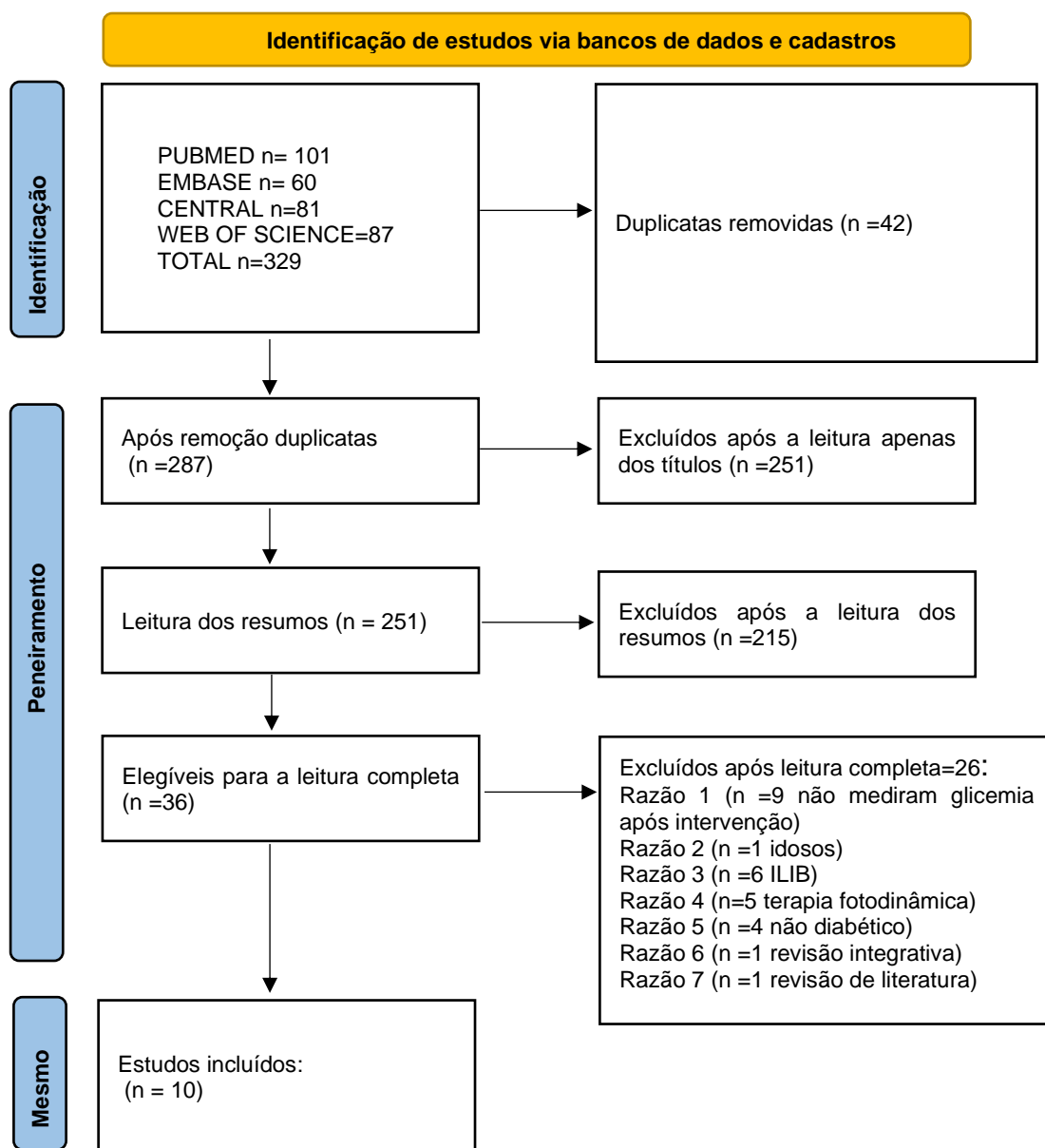
5.1 DA SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Foram encontrados 329 estudos, sendo: PUBMED= 101, EMBASE= 60, CENTRAL= 81 e na *Web of Sciece*= 87. A data da última busca foi realizada em fevereiro de 2022. Além disso foi consultado o *Grey Matters: a practical tool for searching health-related Grey Literature* (2018) para fazer a busca da literatura cinzenta, que é um tipo de informação ou resultados produzidos pelas organizações, fora dos canais de publicação e distribuição comerciais ou acadêmicos, disponível no site da Agência Canadense de Medicamentos e Tecnologias em Saúde (CADTH).

Além disso, foi realizada a busca em alguns sites importantes para as variáveis analisadas nesta revisão: *International Diabetes Federation* (IDF), Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), Organização Mundial da Saúde (OMS), *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), *Global Burden of Disease*- (GBD), *World Association for Photobiomodulation Therapy* (WALT), com intuito de obter estudos adicionais que, porventura, ainda não tinham sido detectados anteriormente

A busca inicial nas bases de dados eletrônicas identificou um total de 329 registros, dos quais 36 seguiram para a leitura completa, destes, 26 estudos foram descartados: Cristina *et al.*, (2018); Camões Barbosa *et al.*, 2011; Khamseh *et al.*, (2011); Barbosa *et al.*, (2018); Chotikasemsri; Tangtrakulwanich; Sangkhathat, (2017); Mathur *et al.*, (2017); Nteleki; Houreld (2012); da Silva Leal *et al.*, 2020) não mediram a glicemia após a intervenção. Brouwer *et al.* (2019) os participantes eram idosos acima de 65 anos. Estudos que utilizaram *Intravenous Laser Irradiation of Blood*- ILIB convencional: Dahmardehei *et al.*, 2016; Kazemi-khoo *et al.*, (2013); Kazemi-khoo, (2006); Kazemi-khoo *et al.*, (2016), Kazemi-khoo; Ansari, (2015); Yi-Wu *et al.* (2018). Estudos que fizeram terapia fotodinâmica: Al-Zahrani *et al.*, (2009); Barbosa *et al.*, (2018); Nampo *et al.*, (2016); Macedo *et al.*, (2014); Yoshimura; Sabino;Ribeiro, (2016). Estudos com participantes não diabéticos: Laakso *et al.*, (2021); Bargiela-Pérez *et al.*, (2018), Sene-Fiorese *et al.*, (2015). Estudo de revisão integrativa: Tomé *et al.*, (2020); um estudo de protocolo: Francisco *et al.*, (2015) e uma revisão de literatura: Fernandes *et al.*, (2021). Apenas 10 estudos foram elegíveis para a extração e análise dos dados. O processo de pesquisa e seleção são apresentados no Fluxograma na FIGURA 1.

FIGURA 1- FLUXOGRAMA PRISMA 2020



FONTE PRISMA: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. O comunicado do PRISMA 2020: uma diretriz atualizada para relatórios de revisões sistemáticas. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71: <http://www.prisma-statement.org/>.

5.2 DOS OBJETIVOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA

O objetivo geral da presente revisão sistemática foi verificar se a TFBM seria capaz de controlar a glicemia em pessoas com DM2. Esta verificação se deu através da busca de evidências na literatura científica. A estratégia PICO previa duas comparações distintas: 1) TFBM isolada *versus* controle e/ou placebo (desligada); 2) TFBM adicionada a outra intervenção *versus* controle. Dos dez estudos encontrados, apenas um completo disponível na língua inglesa, contemplou a primeira comparação (SERRY *et al.*, 2021). Nove estudos atenderam a segunda comparação PICO: Javed *et al.*, (2015); Koçak *et al.*, (2016); Paunani; Shivaprasad; Ume, (2018); Le *et al.*, (2018); Eltas *et al.*, (2019); Chandra; Shashikumar, (2019); Soi *et al.*, (2021); Francisco *et al.*, (2019); Da Silva Júnior *et al.*, (2021). A característica em comum desses nove estudos é que neles, além de DM2 os participantes tinham periodontite, exceto o estudo de Francisco *et al.*, (2019), que adicionou a TFBM ao exercício físico.

Os dez estudos encontrados foram divididos em análises distintas, pela semelhança dos dispositivos de emissão da luz. As características gerais de três desses estudos, onde os dispositivos de TFBM foram ILIBm, (SERRY *et al.*, 2021) e (Da SILVA JÚNIOR *et al.*, 2021). Já o estudo que utilizou a manta de LED, foi o de Francisco *et al.*, (2019). As características gerais desses três estudos estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1- Características gerais dos estudos que usaram LED e ILIBm em pessoas com DM2.

Ensaio Clínico / PICOT	Francisco et al., (2019)	Serry et al (2021)	Da Silva Júnior et al (2021)
Média de idade (Anos)	±55.1	±52,5	±61
Tempo de duração	5 dias	3 meses	4 meses
Grupos:	G= LEDT + exercício ou placebo + exercício	G1=ILIBm G2=controle	G1= ILIBm + SRP G2= SRP controle

Fonte: Autoria própria com dados fornecidos pelos estudos. * *Cross Over*: quando o mesmo grupo de participantes é submetido a todas as intervenções, porém, em momentos diferentes. Embora os estudos tenham avaliado outras medidas, os dados apresentados aqui são apenas aqueles relacionados à glicemia passíveis de comparação. ILIBM= ILIB modificado. SRP= *scaling root planning* (raspagem)

Serry e colaboradores (2021) avaliaram sessenta pacientes adultos, foram divididos em dois grupos. Em ambos os pacientes faziam uso da sua medicação antidiabética habitual. Apenas um grupo recebeu a TFBM efetiva, o outro foi placebo, ou seja, o ILIBm estava desligado. O local irradiado foi nos vasos sanguíneos radial e ulnar nos pontos localizados na superfície do punho, durante 30 minutos por sessão. Os testes de hemoglobina glicada e glicemia em jejum foram realizados antes e após 12 semanas. Eles observaram redução significativa da hemoglobina glicada, glicemia em jejum e no teste de tolerância oral, no grupo irradiado comparado ao grupo controle. Os autores concluíram efeitos positivos consideráveis na TFBM sobre os níveis glicêmicos em pacientes DM2. Acreditamos que se há indícios de melhora é algo que deve ser melhor investigado pela comunidade científica.

Francisco *et al* (2019) adicionou LED ao exercício físico aeróbico em pessoas com DM2. A análise dos níveis glicêmicos apontou que, embora houvesse uma tendência de melhoria adicional relacionada ao LED, esta diferença não foi significativa em relação ao momento em que os participantes fizeram apenas o exercício. A manta de LED foi aplicada diretamente na superfície do grupamento muscular exercitado, durante 40 segundos. Faltam estudos onde a TFBM seja adicionada a exercícios físicos em diabéticos.

Em diabéticos variáveis como o nível de atividade física e hábitos alimentares, assim como medicamentos antidiabéticos usados pelos participantes, o uso de insulina ou de algum outro tratamento no controle da glicemia. O fato da manta de LED irradiar grandes áreas corporais dar resultados semelhantes ao dos exercícios físicos na redução da glicemia, embora não se tenha encontrado diferença significativa, acende um alerta relevante para que se investigue um maior número de participantes diabéticos, com grupos controle e placebo, com intuito de verificar a eficácia ou não da TFBM em relação à glicemia.

Da Silva Júnior *et al.* (2021) analisaram os parâmetros da periodontite e a variação da hemoglobina glicada e glicemia em jejum em pessoas com DM2 antes e após quatro meses de irradiação com ILIB m. Diferente dos demais estudos cujo foco principal também foi a redução de periodontite; este estudo em especial, não irradiou exatamente no local inflamado (periodonto), mas a irradiação foi feita em um ponto da artéria radial na superfície do punho, durante 30 minutos. Os resultados mostraram que, tanto a hemoglobina glicada como a glicemia em jejum não sofreram efeitos após o tratamento com ILIBm. O resultado desse estudo difere do resultado encontrado na

meta-análise desta revisão sistemática, onde pode-se observar uma superioridade da TFBM adicionada à raspagem no tratamento da periodontite e controle glicêmico.

Com base em poucos estudos, após a análise apenas dos três supracitados, com resultados divergentes, não se pode afirmar os reais benefícios da TFBM de forma isolada ou mesmo adicionada a outro tratamento, (no caso do exercício) em pessoas com DM2. Nem pode confirmar ou negar a eficácia do ILIBm no controle glicêmico em pessoas com DM2, baseado apenas em dois estudos. Isto acendeu um alerta da necessidade de mais estudos clínicos controlados que analisem esta questão, tendo em vista a escassa existência de estudos, com resultados controversos em relação ao controle da glicemia, que é um parâmetro indispensável para o tratamento de pessoas com DM2.

O estudo piloto de Lizarelli et al (2021), teve como desfecho primário a avaliação da pressão arterial (sistólica e diastólica), triglicérideo, colesterol e a glicemia, no período de trinta e sessenta dias. Os resultados desse estudo mostraram sucesso do ILIBm, independente da intensidade da energia, do comprimento de onda ou modo de irradiação. Em relação à glicemia, objeto de interesse nosso, os autores mostraram a redução significativa da glicemia, em três e seis meses após a intervenção. Neste estudo, porém, os participantes não eram diabéticos, portanto, foi excluído da análise mais detalhada na presente revisão. Apesar disso, novos ensaios clínicos devem ser realizados que avaliem a eficácia do ILIBm em diferentes variáveis hemodinâmicas no ser humano, em pessoas com diferentes doenças crônicas.

Em relação à nossa segunda comparação PICO, os participantes tinham além de DM2, periodontite. Periodontite é uma infecção bacteriana, provocada pela presença em excesso de placa ou tártaro, que acomete o periodonto, que é o tecido de suporte dos dentes. Ela infecciona e inflama a gengiva, e se não for tratada a tempo, pode infectar os tecidos de suporte dentário, podendo provocar, em casos mais graves e não tratados, a perda dos dentes permanentes (ZHAO et al., 2021).

A técnica habitualmente utilizada pelos dentistas para tratar a periodontite é a raspagem onde se remove a placa bacteriana manualmente com o auxílio de instrumentos específicos. Geralmente isto é suficiente para reduzir a inflamação, porém, em alguns casos mais graves, é necessário o uso de antibióticos. Apesar de alguns estudos não mostrarem benefício à adição da TFBM como adjuvante no tratamento da periodontite, vários estudos indicam a TFBM como alternativa de tratamento a esta patologia, já bem estabelecida na área de odontologia.

Os sete estudos restantes dos dez, que contemplam essa segunda comparação têm características comuns, pois, por serem específicos da área de odontologia, utilizaram equipamentos de TFBM semelhantes para uso no mesmo tipo de tratamento, que foi a periodontite em pessoas com DM2. Ademais, o local da sua aplicação foi o mesmo, ou seja, no periodonto dos pacientes. Além da análise da glicemia, a duração do tratamento nesses estudos variou entre três a seis meses.

Todos eles fizeram a técnica da raspagem nos participantes diabéticos, e somente após a divisão aleatória dos participantes em grupos distintos, apenas um dos grupos foi submetido à TFBM, sendo esta, a única intervenção de fato. Os grupos que não fizeram a TFBM foram considerados como controles, por terem sido submetidos apenas à raspagem. As características gerais desses estudos estão descritas na Tabela 2.

Tabela 2- Características gerais dos estudos com lasers usados na periodontite em pessoas com DM2

Ensaio Clínicos / PICOT	Javed et al. (2015)	Koçak et al. (2016)	Paunami; Shivaprasad; Ume (2018)	Le et al. (2018)	Eltas et al. (2019)	Chandra; Shashikumar (2019)	Soi et al. (2021)
Nº de Participantes	N=44 G1= 22 G2= 22	N=60 G1=30 G2=30	N=60 G1=20 G2=20	N=109 G1=54 G2=55	N=38 G1=18 G2=19	N=40 G1=18 G2=18	N=44 G1= 22 G2=22
Média de idade (Anos)	± 45,0	± 47,5	± 49,0	± 59,0	±50,7	± 45,0	± 45,0
Tempo de duração	3 meses	3 meses	3 meses	3 meses	3 meses	3/ 6 meses	3/6 meses
Intervenção	G1= NSPT ^a +Nd: YAG Laser G2= NSPT ^a isolado	G1= SRP ⁱ isolado G2= SRP ⁱ + DL ^o	G1= SRP G2= SRP ⁱ + Ant. G3= SRP ⁱ + DL ^o	G1=SLAM ^c G2=MI ^d	G1=SRP+DL G2=SRP+placebo	G1=SRP ⁱ G2= SRP ⁱ + LANAP ^r	G1=SRP ⁱ G2= SRP ⁱ + DL ^o

Fonte: Autoria própria com dados fornecidos pelos estudos. NSPT^a= terapia periodontal não cirúrgica; Nd: YAG^e= terapia com laser com neodímio:ítrio, alumínio e granada. SRPⁱ (*scaling root and planning*) = raspagem; DL^o= laser de diodo; Antibiótico.^u= antibiótico; DM2 = diabético tipo 2; SLAM^c= minociclina assistida por laser semiconductor;

MI^d= injeção de minociclina; LANAP^r= novo procedimento de fixação por laser assistido*. Embora os estudos tenham avaliado outras variáveis, os dados apresentados na tabela são apenas aqueles relacionados à glicemia que podem ser comparados. ILIB m = ILIB modificado.

A glicemia acima dos valores normais pode causar consequências graves para o paciente com DM2, entre eles, amputação dos membros, cegueira e até a morte. O monitoramento e controle da glicemia é fator fundamental para a melhoria da qualidade de vida dessas pessoas (ADA, 2020) Apesar de todas as evidências para programas de prevenção, a incidência e a prevalência do DM2 continuam aumentando em todo o mundo. É fundamental a detecção e disponibilidade de terapias seguras e eficazes para reduzir a morbidade e mortalidade (CHATTERJEE; KHUNTI; DAVIES, 2017).

O desenvolvimento da DM2 torna as pessoas suscetíveis a várias doenças, entre elas as bucais, como a periodontite. Indivíduos saudáveis acometidos por periodontite apresentam controle glicêmico deficiente, portanto, têm um maior risco de desenvolver DM2. Além disso, a inflamação própria da periodontite é aumentada em indivíduos sem o devido controle da glicemia ou já com complicações em decorrência da DM2 (ZHENG et al., 2021). Na diabetes há o aumento dos produtos finais da glicação avançada, que libera mediadores inflamatórios e provoca aumento do estresse oxidativo celular, levando a inflamação do periodonto.

Já os efeitos da periodontite sobre a DM2 podem se dar devido aos fatores inflamatórios do local entrarem na corrente sanguínea, e por conta disso, provocarem uma inflamação sistêmica. Como a inflamação afeta diretamente a resistência à insulina além de outros distúrbios sanguíneos, acredita-se que o fato de as pessoas terem periodontite pode alterar o controle glicêmico em pessoas com DM2 (ZHENG et al., 2021).

A hiperglicemia é conhecida por promover o estresse oxidativo favorecendo o dano celular e o desenvolvimento de complicações diabéticas. Entre os efeitos deletérios da hiperglicemia está na indução de estresse oxidativo direto nas células dos órgãos-alvo, além de induzir o aumento da glicação não enzimática de proteínas, alterando sua estrutura e função. Por este motivo a redução da hiperglicemia é a principal estratégia para reduzir os riscos das complicações em decorrência da DM2.

O teste considerado padrão ouro, mais utilizado para avaliar o controle da glicemia em pessoas com DM é o de Hemoglobina Glicada (HbA1c ou A1c). Este teste é feito devido ao pigmento vermelho do sangue, chamado hemoglobina liga-se a glicose circulante, formando a hemoglobina glicada, portanto, quanto maior for a glicose na corrente sanguínea, maior o nível de hemoglobina glicada (ZHENG et al 2021). Além disso, a HbA1c mostra os efeitos dos níveis glicêmicos dos últimos três

meses, já que a vida média da hemoglobina é de três meses, após esse tempo ela é destruída. A glicação da hemoglobina é irreversível, portanto, uma vez glicada, a hemoglobina permanecerá assim até ser naturalmente destruída. Dos dez estudos encontrados apenas dois não fizeram esse teste, o de Francisco et al (2019), devido ao protocolo ser de apenas 5 dias; e o de Paunani; Shivaprasad; Ume (2018), que fez glicemia capilar.

Em relação à análise dos valores da glicemia apresentados nos estudos, apenas oito analisaram a glicemia através do teste de HbA1c (; JAVED *et al.*, 2015; KOÇAK *et al.*, 2016; LE *et al.*, 2021; CHANDRA; SHASHIKUMAR, 2019; ELTAS *et al.*, 2019; SOI *et al.*, 2021; SERRY *et al.*,2021; DA SILVA JÚNIOR *et al.*, 2021). Quatro estudos analisaram a glicemia através de dois testes: HbA1c e a glicemia em jejum (LE *et al.*, 2018; SOI *et al.*, 2021; SERRY *et al.*,2021; DA SILVA JÚNIOR *et al.*, 2021). Vale ressaltar que todos os estudos analisaram outras variáveis hemodinâmicas além da glicemia, mas, na presente revisão, foram extraídos apenas os dados referentes a glicemia em cada estudo.

Os estudos de Francisco et al. (2019), Serry et al. (2021) e Da Silva Júnior *et al.*, (2021) fizeram teste de glicemia em jejum antes e após a intervenção. Só não foi possível compará-los através da meta-análise em virtude de o tempo de intervenção ser totalmente diferente entre eles. A Tabela 3 mostra os dados da variação da glicemia antes e após a intervenção nos estudos cuja TFBM foi realizada através dos dispositivos de LED e ILIBm.

Tabela 3- Glicemia antes e após intervenção com LEDT e ILIBm

Ensaio Clínico (ano)	Francisco <i>et al.</i> (2019)	Serry <i>et al.</i> (2021)	Da Silva Júnior <i>et al.</i> (2021)
Grupos	G= LEDT or Placebo <i>Cross over</i>	G1=ILIBm G2= controle	G1=ILIBm G2= controle
Exame de sangue	Glicemia de jejum (mg/dl)	H1Ac%	Glicemia de jejum (mg/dL) H1Ac%
Dados pré-teste	173.7 ± 61	G1=7.65 ±0.6 G2=7.6 ±0.47	G1=150.6 ±23.18 G2=153.46 ±20.3 G1=8.15 G2=6.90 *
Dados pós teste	143.5 ± 53.5	G1=6.47 ±0.52 G2=6.97 ±0.41	G1=127.63 ±19.91 G2=140 ±19.17 G1=8.15 G2=7.30 *
Resultados	Após cross over, a combinação de LEDT + exercício reduziu a glicemia, no entanto, a diferença não foi significativa entre os momentos placebo e LEDT.	Houve redução significativa na HbA1C e na glicemia em jejum no grupo ILIBm comparado ao grupo controle após e meses de intervenção.	O ILIBm não promoveu redução significativa nos valores da H1Ac nem na glicemia em jejum após 4 meses de intervenção.

Fonte: Autoria própria com dados extraídos dos estudos. * Os valores de desvio padrão não foi fornecido

Em relação aos demais estudos encontrados, a Tabela 4 mostra a variação da glicemia antes e após a TFBM.

Tabela 4- Glicemia antes e após a intervenção TFBM + raspagem em pessoas com periodontite e DM2.

Ensaio Clínico	Javed et al. (2015)	Koçak et al. (2016)	Paunam; Shivaprasad; Ume (2018)	Le et al. (2018)	Chandra; Shashikumar (2019)	Eltas et al. (2019)	Soi et al. (2021)		
Nº participante s por grupo	G1= NSPT ^{a+} Nd: YAG LASER G2= NSPT ^a isolado	G1= SRP ⁱ isolado G2= SRP ⁱ⁺ DL ^o	G1= SRP ⁱ G2= SRP ⁱ⁺ Ant. ^u G3= SRP ⁱ⁺ DL ^o	G1=SLAM ^c G2=MI ^d	G1=SRP ⁱ G2= SRP ⁱ⁺ LANAP ^r	G1=SRP+ DL G2=SRP	G1=SRP ⁱ G2= SRP ⁱ⁺ DL ^o		
Exame de sangue	H1Ac %	H1Ac %	Glicemia capilar aleatória	H1Ac%	Glicemia de jejum (mmol/L)	H1Ac %	H1Ac%	H1Ac%	Glicemia de jejum (mg/dL)
Dados pré-teste	G1=7.6 ±0.4 G2=4.7 ±0.2	G1=6.5 ± 0.6 G2=6.9 ± 0.7	G1=218.25 ±68.30 G2=245.15 ±59.99 G3=247.75 ±72.82	G1=9.78 ±1.85 G2=9.60 ±2.02	G1=9.88 ±1.75 G2=9.83 ±1.60	G1=7.99 ± 1.2 G2=8.12 ± 1.2	G1=7.43 ±0.32 G2=7.31 ±0.32	G1=8.28 ±2.14 G2=8.57 ±2.77	G1=153.36 ±37.71 G2=187.94 ±57.55
Dados pós-teste	G1= 5 ±2 G2= 4.6 ± 0.1	G1= 6.31 ±0.25 ** G2= 6.49 ± 0.19 **	G1= 146.9 ± 38.96 G2= 146.9 ±40.28 G3= 136.2 ±36.83	G1=7.33 ±0.90 G2=8.42 ±1.21	G1=8.50 ±1.31 G2=8.93 ±1.20	G1=7.21 ±0.79 G2=6.8 ±0.65	G1=7.06 ±0.31 G2=7.00 ±0.29	G1=7.21 ±1.56 G2=6.29 ±0.69	G1=123 ±19.30 G2=121.79 ±25.09
Resultados	Após 3 meses, HbA1c reduziu significativamente no G1 comparado ao G2	Após 3 meses a HbA1c reduziu significativamente comparado ao G1	Após 3 meses G2 e G3 reduziram a HbA1c significativamente comparado ao G1.	Após 3 meses H1Ac reduziu significativamente em ambos os grupos. Hb1Ac reduziu mais no G1 comparado ao G2. A glicemia em jejum reduziu de forma significativa em G1 comparado a G2	Após 3 meses, H1Ac reduziu significativamente em ambos os grupos.	Após 3 meses o não houve redução significativa de HbA1c no G1	Após 3 meses H1Ac melhorou em ambos os grupos. Após 6 meses a Hb1Ac foi significativamente menor no G2 comparado ao G1.		

Fonte: Autoria própria com dados extraídos dos artigos. *Os valores apresentados são após 3 meses de intervenção; ** Assumimos o desvio padrão do delta em ambos os grupos. NSPT^a= terapia periodontal não cirúrgica; Nd: YAG^e= terapia com laser dopado com neodímio: ítrio, alumínio e granada; SRPⁱ = dimensionamento e planejamento de raiz; DL^o= laser de diodo; Ant.^u= antibiótico; DM2 = diabético; SLAM^c= minociclina assistida por laser semiconductor; MI^d= injeção de minociclina; LANAP^r = novo procedimento de fixação assistido por laser. * os dados apresentados na tabela são apenas os relacionados à glicemia passíveis de comparação

A TFBM tem mostrado propriedades de modulação da inflamação e de suas propriedades cicatrizantes (ANTI; PETROVIC; PESEVSKA, 2013). Tem sido amplamente utilizada no tratamento da periodontite; e quando associada a terapia tradicional de raspagem, mostrou melhorias significativas nessa enfermidade (BAEZA *et al.*, 2020).

O estudo de Koçak *et al.*, (2016) mostrou a redução da glicose sanguínea e da inflamação provocada pela periodontite em pacientes DM2, logo após a raspagem adicionada à TFBM, quando comparada ao grupo que fez apenas raspagem, após 3 meses de intervenção. Assim como no estudo anterior, Le *et al* (2018) analisaram dois grupos, sendo que um foi adicionado ao antibiótico a TFBM. O outro grupo usou apenas injeção de antibiótico. No resultado, os autores encontraram que ambos os grupos reduziram significativamente a glicemia, porém, o resultado do estudo apontou superioridade na redução a glicemia apenas no grupo que fez a TFBM. Os dois estudos então, recomendam o uso da TFBM como adjuvante no tratamento de periodontite em pessoas com DM2.

Já no estudo de Paunami; Shivaprasad; Ume (2018) dividiu os participantes em três grupos. O grupo que fez o tratamento de raspagem adicionada à TFBM reduziu significativamente a glicemia quando comparado ao grupo que fez apenas raspagem (controle). No entanto, o terceiro grupo fez raspagem com antibiótico, este também reduziu a glicemia de forma significativa em relação ao grupo controle, que fez somente raspagem. Os autores fizeram a comparação entre o grupo que adicionou a TFBM com o grupo que adicionou antibiótico e verificou que a redução dos valores da glicemia reduziu de forma similar em ambos os grupos, não podendo, portanto, afirmar a superioridade de um tratamento a outro. Apesar dos resultados, os autores recomendam o uso da TFBM adicionada à raspagem como bom adjuvante alternativo no tratamento da periodontite em pessoas com DM2.

No estudo de Chandra; Shashikumar (2019) os autores dividiram os participantes em dois grupos, ambos foram submetidos à raspagem e apenas em um deles foi feita a TFBM. Após 3 meses, houve redução significativa da glicemia nos dois grupos, e apesar do grupo que fez a TFBM ter mostrado melhor resultados na redução da glicemia, esta diferença não foi evidenciada na comparação intragrupo, ou seja, ambos os grupos reduziram de forma significativa a glicemia. Os autores indicam a TFBM como adjuvante no tratamento da periodontite.

Resultados semelhantes foram encontrados no estudo de Soi *et al.* (2021). Após 3 meses, em ambos os grupos, tanto no que fez apenas raspagem, como no que adicionou a TFBM à raspagem foi verificada a redução da glicemia de forma significativa quando comparada ao início, sem diferença entre eles. No entanto, após seis meses os autores relatam que houve diferença significativa na redução da glicemia apenas no grupo que fez a TFBM.

Eltas *et al.* (2019) assim como os anteriores, analisaram pessoas com periodontite crônica e DM2. Tanto o grupo controle, como o grupo intervenção fizeram a técnica da raspagem. Apenas o grupo intervenção recebeu TFBM efetiva, porém o grupo controle (apenas raspagem), recebeu TFBM placebo (desligado), diferente dos demais estudos encontrados, onde não houve placebo, apenas o controle. Os autores verificaram que o tratamento foi efetivo para a periodontite, mas não foi efetivo para a redução da glicemia, após 3 meses de intervenção da TFBM.

Já no estudo piloto de Javed *et al.* (2015) compararam dois grupos distintos, todos os participantes tinham periodontite, porém: um grupo tinha também DM2 e o outro não era diabético. O grupo que tinha DM2 recebeu o tratamento não cirúrgico de periodontite adicionado à TFBM e o grupo não diabético recebeu apenas o tratamento não cirúrgico. Os autores verificaram que o grupo que adicionou a TFBM reduziu os níveis glicêmicos de forma significativa quando comparado ao grupo não diabético, e acrescentaram que a redução dos níveis de glicemia no grupo diabético foi comparada ao grupo não diabético ao final de três meses de tratamento, portanto, segundo os autores a TFBM é um bom tratamento adjuvante para redução da glicemia neste público.

Apesar de resultados controversos dos estudos apresentados, a maioria dos autores corrobora com a indicação da TFBM associada a intervenções convencionais no tratamento da periodontite em pessoas com DM2. Acredita-se que a TFBM traga benefícios extras quando associado às outras intervenções na redução dos índices glicêmicos. Além disso, por se tratar de uma terapia não invasiva, que não provoca dor, pode ser uma boa alternativa nesse tratamento. No entanto, aspecto como custo-benefício dessa terapia deve ser considerado, principalmente em locais mais carentes.

A aplicação de doses de TFBM abaixo ou acima dos intervalos recomendados pode levar a resultados negativos ou ineficientes. Autores concordam que escolha dos parâmetros da TFBM é essencial para a eficácia da terapia, sendo de fundamental importância a verificação das dosagens (ANDERS et al., 2019; ANDERS et al., 2015). Quatro estudos não forneceram informações suficientes dos parâmetros da TFBM, o que pode dificultar a interpretação dos resultados, além disso, não relataram considerações que apoiassem a escolha desses parâmetros usados para que se discutisse a otimização deles.

São necessários estudos maiores, com um público mais homogêneo possível, onde parâmetros como dose, tempo de irradiação, duração da intervenção sejam observados. Em nenhum estudo foi relatado efeitos adversos advindos da TFBM. Os parâmetros de TFBM aplicados, como frequência, dose e duração do tratamento variou entre os estudos.

Jenkins e Carroll (2011) forneceram uma lista de verificações dos parâmetros dos LASERs e LEDs, tanto para os ECR, como para estudos de laboratório. Segundo os autores, pelo menos oito parâmetros devem necessariamente estar descritos nos estudos que tratam desse assunto: comprimento de onda, potência, tempo de irradiação, área do feixe ou superfície, parâmetros de pulso, localização anatômica, número de tratamento e intervalo entre os tratamentos. Dados como ano de fabricação e calibração dos equipamentos são igualmente importantes e devem ser informados, pois, segundo os autores, os dispositivos podem reduzir a potência com o passar dos anos (JENKINS; CARROLL, 2011).

As especificações dos dispositivos de LED e ILIBm estão descritos na Tabela 5 e as especificações dos dispositivos lasers estão descritos na Tabela 6.

Tabela 5- Parâmetros dos dispositivos de LEDT e ILIBm

Ensaio Clínico (ano)	Francisco et al. (2019)	Da Silva Júnior <i>et al.</i> (2021)	Serry et al. (2021)
Modelo	LEDT*	ILIBm *** (Laser AsGalAl)	ILIBm*** (Laser BS-W11)
Comprimento de onda (nm)	850	660	650
Densidade de Energia ou Fluência (J/ cm ²)	15	6.428	288
Densidade de potência ou Irradiância (mW/cm ²)	375	N	160
Modo de emissão	contínua	contínua	contínua
Tempo de irradiação por pulso ou local	40s por grupamento muscular	30 minutos no ponto acima da artéria radial	30 minutos por sessão nos pontos acima dos vasos radial e ulnar no punho
Segmento	5 dias <i>cross over</i> **	4 meses	3 meses

Fonte: Autoria própria utilizando os dados fornecidos nos estudos. *LEDT= terapia por diodo emissor de luz.

** *Cross over* = O mesmo grupo de participantes fez exercício e TFBM em momentos diferentes. ILIBm = ILIB modificado. N= não informado

Tabela 6- Parâmetros dos lasers adicionados a outros tratamentos usados na periodontite

Ensaio Clínico (ano)	Javed et al. (2015)	Koçak et al. (2016)	Paunami; Shivaprasad; Ume (2018)	Le et al. (2018)	Eltas et al. (2019)	Chandra; Shashikumar (2019)	Soi et al. (2021)
Modelo	Diodo de laser (YAG)	Diodo de laser (PoAl IGa)	Diodo de laser	Laser semiconductor	Diodo de laser (AsAlGa)	Diodo de laser (Mikro Sunny)	Diodo de laser
Comprimento de onda (nm)	1064	940	N	980	810	808	940
Densidade de Energia ou Fluência (J/ cm ²)	N	15	N	N	N	N	685.7**
Potência Média (mW)	4000	1.500	N	N	N	1.500 a 1.800	800
Potência Pico (W)	240	N	N	2	-	-	1.6
Densidade de potência (mW/cm ²)	85800 *	N	N	N	-	-	-
Modo de emissão	pulsada	pulsada	N	N	contínua	contínua	pulsada
Frequência (Hz)	N	N	N	N	-	-	50
Tempo de irradiação por pulso ou local	60 a 120s por dente	20s por dente	N	30s por ponto	3 séries de 15s por dente	-	1.0ms por pulso
Seguimento	3 meses	3 meses	3 meses	3 meses	3/6 meses	3 meses	3/6meses

Fonte: Autoria própria. * O valor foi convertido de W/cm² em mW/cm². ** O valor foi calculado :P(W) xT(s) / Área do feixe(cm²). N= não fornecido

Nota-se que os artigos sem exceção, falham em apresentar de forma completa todos esses parâmetros, isto é preocupante, uma vez que gera dúvida e confusão por parte dos pesquisadores e leitores, além de dificultar a base de toda ciência que é a reprodutibilidade do estudo. Além disso, fatores como, a condição clínica e a individualidade dos participantes e a anatomia do local irradiado devem ser levados em consideração.

É recomendado uma maior compreensão dos parâmetros do laser, aspectos anatômicos e profundidade do tecido alvo, para que com doses mais adequadas possa se obter melhores resultados nos tratamentos (JENKINS; CARROLL, 2011). Além da falta de padronização em relação aos parâmetros de dosimetria, outra dificuldade observada recentemente é a inexistência de uma nomenclatura única em relação ao ILIBm, o que dificulta o acesso aos resultados das pesquisas. (ENWEMEKA, 2009).

O risco de viés mede a qualidade do artigo científico, quanto menos risco de viés, mais confiável é o estudo. A pontuação dos oito estudos variou entre 3 e 8 pontos (média 5,9 pontos). O ponto de corte para medir o risco de viés é de ≥ 6 , ou seja, estudos abaixo desse escore são considerados com alto risco de viés (MAHER, *et al.*, 2003). Os resultados da avaliação do risco de viés na escala PEDro são apresentados na Tabela 7. A escala PEDro está no ANEXO A.

Tabela 7- Risco de viés da Escala PEDro

Estudos	Item 2	Item 3	Item 4	Item 5	Item 6	Item 7	Item 8	Item 9	Item 10	Item 11	Resultado
Javed <i>et al.</i> (2015)	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	3
Koçak <i>et al.</i> (2016)	1	1	1	0	0	1	1	0	1	1	7
Paunami; Shivaprasad; Ume (2018)	1	0	1	0	0	0	1	0	1	1	5
Le <i>et al.</i> (2018)	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	4
Francisco <i>et al.</i> (2019)	1	1	1	0	0	0	1	0	1	1	6
Chandra; Shashikumar (2019)	1	1	1	0	1	0	1	0	1	1	7
Soi <i>et al.</i> (2021)	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1	5
Eltas <i>et al.</i> (2019)	1	1	1	0	0	0	1	0	1	1	6
Da Silva Júnior <i>et al.</i> (2021)	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	8
Serry <i>et al.</i> (2021)	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	8

Fonte: Autoria própria

De acordo com a escala PEDro, a descrição esteve clara no item de distribuição aleatória dos sujeitos em todos os estudos, exceto em Le *et al* (2018) e Javed *et al* (2015). Não foi especificada a alocação secreta dos participantes nos estudos de Le *et al* (2018), Paunami; Shivaprasad; Ume (2018) O único estudo onde os grupos não eram semelhantes no início foi o de Javed *et al* (2015). Não ficou claro em nenhum dos estudos se os sujeitos participaram de forma cega ou não em nenhum dos estudos, o que é relativamente comum na TFBM. Os únicos estudos onde pode ser identificado com clareza que os terapeutas trabalharam de forma cega foi o de Chandra; Shashikumar (2019) e Serry *et al.*, (2021). O estudo onde os avaliadores estiveram cegados foi o de Koçak *et al.*, (2016) e Serry *et al.* (2021).

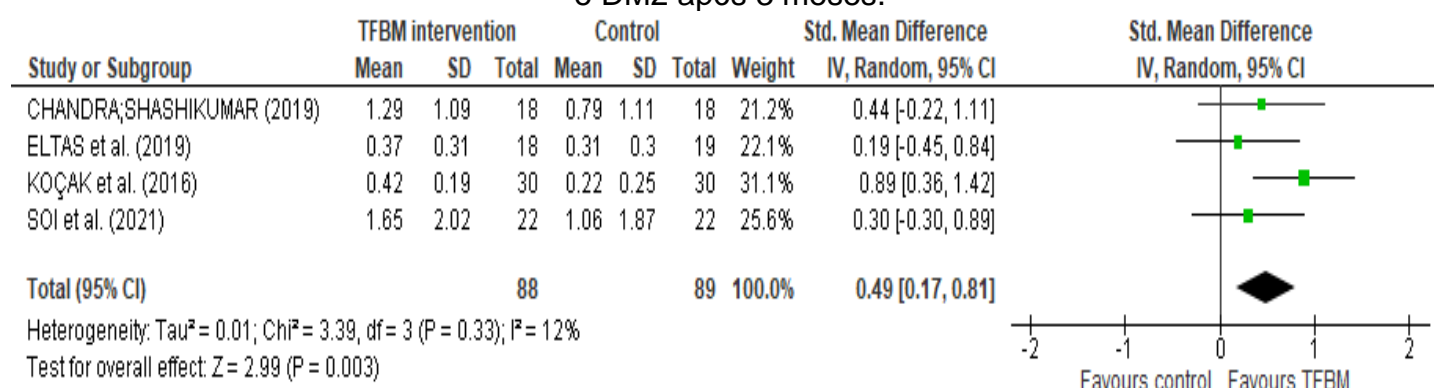
As medidas de pelo menos um resultado-chave (avaliação da glicemia) aconteceu em pelo menos 85% dos sujeitos no estudo foi observada em todos, exceto em (SOI *et al.*, 2021; JAVED *et al.*, 2015) onde foi relatada uma perda mínima de dois participantes. Um outro item da escala, os resultados estatísticos descritos, as medidas de precisão dos resultados analisados, bem como a comparação por grupos foi descrita em todos os estudos, no entanto, a análise por intenção de tratar não ficou clara em nenhum deles, portanto, este item não foi pontuado.

O estudo de Serry *et al* (2021) além de ter uma boa nota na PEDro, ou seja, um baixo risco de viés, é o único estudo encontrado que fez ILIBm em pessoas com DM2, cujo desfecho principal foi a verificação da glicemia. Os autores relatam a escassez de estudos para comparar com os seus resultados. O estudo de Francisco *et al.* (2019), com baixo risco de viés na escala Pedro, mostrou reduções significativas na glicemia após a irradiação indireta de TFBM sobre os músculos exercitados, num curto tempo. Estes dois estudos abrem caminhos para que novas investigações sejam realizadas, com foco na irradiação de áreas maiores do corpo humano, tanto com o laser tradicional, como com o ILIBm, em pessoas com doenças crônicas

Vale ressaltar que a média dos quatro estudos incluídos na meta-análise da presente foram considerados com baixo risco de viés através da Escala PEDro (KOÇAK *et al.*, 2016; FRANCISCO *et al.*, 2019; SOI *et al.*, 2021; CHANDRA; SHASHIKUMAR, 2019; PAUNAMI; SHIVAPRASAD; UME.,2018).

Os resultados da meta-análise dos 4 estudos individuais são apresentados no *forest plot* da FIGURA 2. Nesta figura estão descritos apenas os estudos que fizeram o teste Hemoglobina glicada (H1bAc) antes e após 3 meses.

Figura 2- TFBM + raspagem *versus* raspagem (controle) em pessoas com periodontite e DM2 após 3 meses.



O resultado da meta-análise de quatro estudos mostrou que a TFBM quando adicionada a uma intervenção convencional de raspagem no tratamento de periodontite em pessoas com DM2, trouxe benefícios adicionais quando comparados ao grupo controle que foi submetido apenas a raspagem, o que nos faz indicar a TFBM como adjuvante neste tipo de tratamento.

A análise da heterogeneidade na meta-análise nos indica quantos por cento da diferença entre os diferentes estudos não é explicado pelo erro amostral, mas sim por outros fatores que não foram medidos, como por exemplo, vieses. Higgins et al (2003) sugere uma escala em que o valor de I^2 próximo a 0% indica não heterogeneidade entre os estudos, um valor próximo de 25% indica baixa heterogeneidade, um valor próximo de 50% indica heterogeneidade moderada e valores próximos de 75% indica alta heterogeneidade entre os estudos.

A heterogeneidade do presente estudo foi $I^2 = 12\%$. Este valor é considerado baixo, portanto, nos diz que o percentual da variação dos resultados entre os estudos ultrapassa o efeito do acaso, ou seja, os quatro estudos analisados para periodontite e DM2 têm características semelhantes, conseqüentemente o resultado da análise é aceitável. Além disso, o fato do diamante negro (vide figura 3) ter aparecido no quadrante do mesmo lado do grupo que fez TFBM, indica que o resultado é favorável ao efeito benéfico da TFBM na redução da glicemia em pessoas com periodontite e DM2. No entanto, é bom destacar que tanto a quantidade de estudos como o número de participantes em cada um deles é pequeno.

Os estudos restantes, não entraram na meta-análise pelas seguintes razões: o primeiro comparou dois grupos distintos: um com diabetes mellitus do tipo 2, mas o outro grupo não era diabético (JAVED *et al.*, 2015). O segundo fez duas comparações distintas, porém, um grupo que utilizou antibiótico e o outro grupo utilizou a TFBM, não havendo comparação com um grupo placebo ou controle (LE *et al.*, 2018). O terceiro estudo, apesar de ter feito três comparações: SRP sozinho, SRP+ antibiótico, SRP+ TFBM não foi feito teste de hemoglobina glicada ao final dos três meses, não sendo possível comparar com os demais (PAUNAMI; SHIVAPRASAD; UME, 2018). E no quarto estudo, o tempo de intervenção foi de apenas cinco dias, além disso, este estudo em especial a comparação da TFBM foi feita com exercício físico aeróbico no ciclo ergômetro, portanto, não coube comparação com os demais (FRANCISCO *et al.*, 2019). O estudo de Serry *et al* (2021) foi o único que utilizou o ILIB modificado, não

sendo, portanto, passível de comparação com os demais que não utilizaram este tipo de dispositivo.

Nota-se que o estudo de Koçak et al. (2016) teve maior peso na meta-análise do que os demais (31.1%), muito provavelmente devido ao maior número de participantes quando comparado aos demais, pode ter influenciado no resultado da meta-análise. Analisando a média e o desvio padrão nos dois grupos desse estudo é menor do que nos outros estudos, indicando uma menor dispersão dos dados da amostra. Nesse estudo em especial os autores concluíram que após os três meses de intervenção, ambos os grupos sofreram reduções significativas nos valores hemoglobina glicada, mas que o grupo que obteve o tratamento SRP + TFBM foi superior ao tratamento sozinho ($\Delta = 0.41\%$ versus 0.22%) em relação a glicemia. No entanto, na meta-análise essa diferença não foi verificada a favor do grupo SRP+DL.

Na revisão sistemática Abduljabar et al. (2016) foram analisados seis estudos: três com terapia fotodinâmica e três com TFBM em pessoas com DM2. O objetivo da revisão foi saber a eficácia desses dois tipos de terapia em pessoas com periodontite crônica e DM2 sobre os níveis de H1bAc. No entanto, o resultado da revisão foi que mesmo em alguns estudos tenha sido verificado reduções significativas da glicemia após a irradiação, ainda é discutível se elas seriam mais eficazes do que a terapia dentária tradicional sozinha, uma vez que, os estudos mostraram baixa evidência (ABDULJABBAR et al., 2016).

Estes resultados corroboram com os encontrados na presente revisão sistemática. No entanto, mais estudos, com um maior número de participantes com DM2 são necessários. Além disso, um maior controle de variáveis como medicamentos, alimentação e estilo de vida dos participantes é necessário para que se tenha uma evidência sobre o tema.

A presente revisão sistemática não abrangeu nos seus critérios de inclusão estudos com ILIB convencional, o intravenoso. Isto se deu exatamente por seu caráter invasivo, que provoca mais dor e desconforto aos pacientes, somado a isto, essa técnica tem os riscos inerentes do processo invasivo, como aumenta os riscos de infecções, por exemplo. Outro fato é o de se tratar de pessoas diabéticas, que, algumas vezes tem o processo de cicatrização natural da pele prejudicado em virtude da própria doença. Hoje em dia, técnicas minimamente invasivas ou totalmente não invasivas têm tido preferência por parte da comunidade científica, por priorizarem cada vez mais o bem-estar do participante da pesquisa, bem como por questões

éticas. Além disso, os participantes do estudo relaram ficar mais vontade, menos tensos (LIZARELLI et al., 2021) e menor desistência quando se trata de intervenções que não provocam dor ou desconforto.

No entanto, nós achamos que cabia a discussão de uma revisão sistemática e meta-análise exatamente que analisou o ILIB intravenoso na redução da glicemia em humanos. Kazemi-khoo et al. (2016) mostrou que o ILIB aplicado direto na corrente sanguínea (intravenoso) é uma modalidade terapêutica segura e eficaz para diminuir o nível de açúcar no sangue em pacientes diabéticos tipo 2 (KAZEMI-KHOO; ANSARI, 2016). Mostraram que o ILIB trouxe efeitos positivos na redução da glicemia em pessoas com diabetes do tipo 2. Segundo os autores, a TFBM é uma alternativa aceita e eficaz para o tratamento dessa doença.

Apesar de não ser objeto de estudo da presente revisão sistemática, sugerimos a necessidade de mais estudos onde a comparação dos dois tipos de aplicação (intravenoso ou intradérmico) da TFBM sejam realizados, para sanar as dúvidas da eficácia ou não dessa terapia, quando irradiada de duas formas diferentes de aplicação, feitas e forma isoladas, comparadas a grupo controle, atuam de fato na redução da glicemia em pessoas com DM2.

O resultado GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) (BALSHEM et al., 2011) demonstra a qualidade geral da evidência baseada na análise dos estudos incluídos na meta-análise. O resultado está apresentado na Figura 3 abaixo.

Figura 3- GRADE: TFBM adicionada a raspagem reduz a glicemia em pessoas com periodontite e DM2?

Nº estudos	Delineamento dos estudos	Avaliação da certeza					Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
		Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	TFBM	glicemia	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
4	ECR	Não grave	Não grave	Grave ^a	Grave ^b	nenhum	122	123	-	MD 0.49 menor (0.17 menor para 0.81 mais alto)	⊕⊕○○ Baixa	Importante

CI: Intervalo de Confiança. ECR: ensaio clínico randomizado. Explicações: **a.** Pequena diferenças entre os parâmetros dos equipamentos de TFBM foram encontrados entre os estudos. **b.** Apesar da heterogeneidade encontrada na meta-análise foi baixa ($I^2= 12\%$, no entanto, a quantidade de participantes total dos estudos ficou abaixo do preconizado pela *Optimal Information Size*, que é $N= 400$, para ensaios clínicos randomizados., portanto, a recomendação é baixar dois níveis.

Um baixo nível de certeza foi encontrado no resultado GRADE. Isto significa que a nossa confiança baseada na estimativa desse efeito é limitada; o efeito real pode ser diferente do apresentado na revisão. Dentre os possíveis motivos para este achado, pode se dar devido ao baixo número de participantes por estudo, a pequena quantidade de estudos comparados na meta-análise. Estes estudos apresentarem nota mediana (médias de 6,25 pontos), portanto, moderada, na avaliação do risco de viés da escala PEDro. Os dados do GRADE podem ser observados na Figura 3.

Em uma recente revisão sistemática, Zhao *et al.* (2021) foram encontrados 9 estudos incluindo uma base de dados chinesa, cujo objetivo foi revisar e analisar ECR sobre a eficácia do diodo de laser como adjuvante ao tratamento convencional de periodontite crônica em pacientes acometidos pela diabetes. Um dos desfechos secundários verificados foi a redução significativa da HbA1c, após 3 e 6 meses de tratamento. Os resultados concordam com os encontrados na presente revisão. A meta-análise do nosso estudo mostra claramente que, no conjunto de ECR analisados, há diferença significativa entre os grupos tratados com TFBM associada a raspagem comparado aos grupos que fizeram apenas a raspagem.

Os resultados da meta-análise sugeriram que a TFBM adicionada a raspagem, em pessoas com periodontite e DM2, foi capaz de reduzir a glicemia de forma mais significativa do que apenas a raspagem isolada. A ressalva é que o resultado da meta-análise apresentada é baseado em apenas quatro estudos e a quantidade de participantes no total é baixa, além disso, no GRADE (qualidade geral da evidência encontrada na meta-análise) obteve-se um baixo nível de certeza, o que nos diz que novos estudos com essa temática podem possivelmente modificar a confiança nesses resultados.

Apesar disso, o presente resultado corrobora com os resultados da revisão sistemática de Zhao *et al.* (2021), ao indicar o uso da TFBM como tratamento adicional, adjuvante em pessoas acometidas com periodontite e DM2, acreditando que a TFBM nas condições dos estudos da meta-análise traga mais benefícios do que riscos, para as pessoas com periodontite e DM2.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Entre as limitações desta revisão está no fato de que nenhum estudo foi encontrado que atendesse o objetivo geral da presente revisão sistemática, que foi de verificar a TFBM isolada na redução da glicemia em pessoas com DM2, portanto, não podemos afirmar ou negar os efeitos da TFBM nesta população.

Para a TFBM adicionada a outra intervenção, foram encontrados poucos estudos, com um número de participantes reduzido, e destes, sete são específicos da área de odontologia, onde os participantes tinham, além de DM2, periodontite. A área de aplicação da TFBM portanto, foi local, ou seja, dentro da boca dos participantes, nas proximidades da inflamação dentária. Mesmo assim não foram encontrados estudos onde a TFBM de forma isolada, pois, nesses estudos ela foi adicionada ao tratamento convencional da periodontite: raspagem.

Além disso, algumas variáveis dos participantes diabéticos não ficaram claras na maioria dos estudos, como: tempo da doença, uso de remédios ou a combinação entre as medicações, se fazem ou não uso da insulino-terapia, bem como se são praticantes ou não de exercícios físicos regulares, além do registro dos hábitos alimentares; estes últimos fatores interferem de maneira substancial na doença diabetes.

Devem ser descritos com mais cautela os parâmetros importantes da utilização do LASER/LED assim como os seus métodos de aplicação e seguimento. Ademais, uma análise de custo-benefício em relação aos equipamentos utilizados na TFBM deve ser realizada. Saber se de fato são viáveis ou não para utilização nos serviços públicos de saúde no país, para a sua implantação como uma ferramenta a mais no tratamento de pessoas com DM2.

7 CONCLUSÃO

Conclui-se que não há como indicar o uso da TFBM isolada no controle glicêmico em pessoas com DM2, devido à escassez de estudos na literatura científica, o que nos impede de embasar uma tomada de decisão sobre esse ponto.

A presente revisão sistemática indica o uso da TFBM adicionada como adjuvante no tratamento de pessoas com periodontite e DM2, pois, de acordo com a meta-análise de quatro estudos, o uso da TFBM reduziu mais a glicemia do que somente a raspagem isolada. No entanto, apesar da indicação, sugere-se cautela, devido principalmente a baixa qualidade de certeza encontrada.

PERSPECTIVAS FUTURAS

O ILIBm e o LED merecem atenção especial da comunidade científica, uma vez que aparecem como uma opção de tratamento indolor, e de relativamente baixo custo, ideal para o público diabético.

Verificar se o ILIBm e o LED podem melhorar variáveis bioquímicas, como a glicemia e marcadores inflamatórios, importantes para controlar doenças crônicas.

Verificar se o ILIBm e o LED podem reduzir o tempo de tratamento de diabéticos, o que geraria menos custos.

REFERENCIAS

- ABDULJABBAR, Tariq et al. Role of lasers as an adjunct to scaling and root planing in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review. **Lasers in Medical Science**, v. 32, n. 2, p. 449-459, 2017.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION et al. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care**, v. 37, n. Supplement 1, p. S81-S90, 2014.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION et al. Introduction: standards of medical care in diabetes—2020. **Diabetes Care**, v. 43, n. Supplement 1, p. S1-S2, 2020.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION et al. 4. Lifestyle management: standards of medical care in diabetes—2018. **Diabetes Care**, v. 41, n. Supplement 1, p. S38-S50, 2018.
- ANDERS, Juanita J. et al. Light-emitting diode therapy and low-level light therapy are photobiomodulation therapy. **Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery**, v. 37, n. 2, p. 63-65, 2019.
- ANDERS, Juanita J.; LANZAFAME, Raymond J.; ARANY, Praveen R. Low-level light/laser therapy versus photobiomodulation therapy. **Photomedicine and Laser Surgery**, v. 33, n. 4, p. 183-184, 2015.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS – ABNT. **NBR 6023**: Informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro, 2018
- BALSHEM, Howard et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 64, n. 4, p. 401-406, 2011.
- BAEZA, Mauricio et al. Effect of periodontal treatment in patients with periodontitis and diabetes: systematic review and meta-analysis. **Journal of Applied Oral Science**, v. 28, 2020.
- BROUWER, Annelies et al. Effects of light therapy on mood and insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes and depression: results from a randomized placebo-controlled trial. **Diabetes Care**, v. 42, n. 4, p. 529-538, 2019.
- CHANDRA, Sourav; SHASHIKUMAR, Pratibha. Diode laser-a novel therapeutic approach in the treatment of chronic periodontitis in type 2 diabetes mellitus patients: a prospective randomized controlled clinical trial. **Journal of Lasers in Medical Sciences**, v. 10, n. 1, p. 56, 2019.
- CHATTERJEE, Sudesna; KHUNTI, Kamlesh; DAVIES, Melanie J. Type 2 diabetes. **The Lancet**, v. 389, n. 10085, p. 2239-2251, 2017.

CHUNG, Hoon et al. The nuts and bolts of low-level laser (light) therapy. **Annals of Biomedical Engineering**, v. 40, n. 2, p. 516-533, 2012.

DA SILVA LEAL, Milena Valdinéia et al. Effect of modified laser transcutaneous irradiation on pain and quality of life in patients with diabetic neuropathy. **Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery**, v. 38, n. 3, p. 138-144, 2020.

DA SILVA JÚNIOR, Francisco Leonardo et al. Efficacy of ILIB on periodontal clinical parameters and glycemic control in patients with periodontitis and type II diabetes—randomized clinical trial. **Lasers in Medical Science**, p. 1-8, 2021.

DE FREITAS, Lucas Freitas; HAMBLIN, Michael R. Proposed mechanisms of photobiomodulation or low-level light therapy. **IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics**, v. 22, n. 3, p. 348-364, 2016.

FRANCISCO, Cristina et al. Evaluation of acute effect of light-emitting diode (LED) phototherapy on muscle deoxygenation and pulmonary oxygen uptake kinetics in patients with diabetes mellitus: study protocol for a randomized controlled trial. **Trials**, v. 16, n. 1, p. 1-6, 2015.

FRANCISCO, Cristina et al. Effects of light-emitting diode therapy (LEDT) on cardiopulmonary and hemodynamic adjustments during aerobic exercise and glucose levels in patients with diabetes mellitus: A randomized, crossover, double-blind and placebo-controlled clinical trial. **Complementary Therapies in Medicine**, v. 42, p. 178-183, 2019.

DE OLIVEIRA MACEDO, Guilherme et al. Additional effects of aPDT on nonsurgical periodontal treatment with doxycycline in type II diabetes: a randomized, controlled clinical trial. **Lasers in Medical Science**, v. 29, n. 3, p. 881-886, 2014

ELTAS, D. Seydanur et al. Evaluation of long-term effects of diode laser application in periodontal treatment of poorly controlled type 2 diabetic patients with chronic periodontitis. **International Journal of Dental Hygiene**, v. 17, n. 4, p. 292-299, 2019.

FERNANDES, Kristianne Porta Santos et al. Vascular Photobiomodulation. **Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery**, v. 39, n. 3, p. 143-144, 2021.

FERRARESI, Cleber et al. Muscular pre-conditioning using light-emitting diode therapy (LEDT) for high-intensity exercise: a randomized double-blind placebo-controlled trial with a single elite runner. **Physiotherapy Theory and Practice**, v. 31, n. 5, p. 354-361, 2015

GOYAL, Yamini et al. Diabetes: perspective and challenges in modern era. **Gene Reports**, v. 20, p. 100759, 2020

HAMBLIN, Michael R. Mechanisms and applications of the anti-inflammatory effects of photobiomodulation. **AIMS Biophysics**, v. 4, n. 3, p. 337, 2017.

HAMBLIN, Michael R. Mechanisms and mitochondrial redox signaling in photobiomodulation. **Photochemistry and Photobiology**, v. 94, n. 2, p. 199-212, 2018.

HAMBLIN, Michael R.; DEMIDOVA, Tatiana N. Mechanisms of low level light therapy. In: **Mechanisms for low-light therapy**. International Society for Optics and Photonics, 2006. p. 614001

HEISKANEN, Vladimir; HAMBLIN, Michael R. Photobiomodulation: lasers vs. light emitting diodes?. **Photochemical & Photobiological Sciences**, v. 17, n. 8, p. 1003-1017, 2018.

HIGGINS JPT, THOMAS J, CHANDLER J, CUMPSTON M, LI T, PAGE MJ, WELCH VA (editores). *Manual Cochrane para revisões sistemáticas de intervenções versão 6.2* (atualizado em fevereiro de 2021). **Cochrane**, 2021. Disponível em www.training.cochrane.org/handbook.

HUANG, Ying-Ying et al. Biphasic dose response in low level light therapy—an update. **Dose-Response**, v. 9, n. 4, p. dose-response. 11-009, 2011

JAVED, Fawad et al. Efficacy of non-surgical periodontal therapy with adjunct Nd: YAG laser therapy in the treatment of periodontal inflammation among patients with and without type 2 diabetes mellitus: A short-term pilot study. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 149, p. 230-234, 2015.

KARU, Tiina. Primary and secondary mechanisms of action of visible to near-IR radiation on cells. **Journal of Photochemistry and photobiology B: Biology**, v. 49, n. 1, p. 1-17, 1999.

KARU, Tiina I.; KOLYAKOV, S. F. Exact action spectra for cellular responses relevant to phototherapy. **Photomedicine and Laser Therapy**, v. 23, n. 4, p. 355-361, 2005.

KARU, Tiina I. Mitochondrial signaling in mammalian cells activated by red and near-IR radiation. **Photochemistry and Photobiology**, v. 84, n. 5, p. 1091-1099, 2008

KAZEMI-KHOO, N. et al. A metabolomic study on the effect of intravascular laser blood irradiation on type 2 diabetic patients. **Lasers in Medical Science**, v. 28, n. 6, p. 1527-1532, 2013.

KAZEMI-KHOO, N.; ANSARI, F. Blue or red: which intravascular laser light has more effects in diabetic patients? **Lasers in Medical Science**, v. 30, n. 1, p. 363–366, 2014.

KAZEMI-KHOO, N.; ANSARI, F. The Hypoglycemic Effect of Intravenous Laser Therapy in Diabetic Mellitus Type 2 Patients; A Systematic Review and Meta-analyses. **Medical & Clinical Reviews**, v. 01, n. 01, 2016.

KOÇAK, E. et al. Nonsurgical periodontal therapy with/without diode laser modulates metabolic control of type 2 diabetics with periodontitis: a randomized clinical trial. **Lasers in Medical Science**, v. 31, n. 2, p. 343–353, 2016.

LAAKSO, E.-L. et al. Effect of Transcutaneous Radial Artery Photobiomodulation on Continuous Measures of Interstitial Glucose in a Single Subject: A Brief Report. **Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery**, v. 39, n. 10, p. 637–641, 1 out. 2021

LE, Ren et al. Clinical efficacy of semiconductor laser-assisted minocycline in moderate-to-severe chronic periodontitis patients with type 2 diabetes mellitus. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, v. 17, n. 6, p. 1165-1170, 2018

LEAL-JUNIOR, Ernesto Cesar Pinto; LOPES-MARTINS, Rodrigo Álvaro Brandão; BJORDAL, Jan Magnus. Clinical and scientific recommendations for the use of photobiomodulation therapy in exercise performance enhancement and post-exercise recovery: current evidence and future directions. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 23, n. 1, p. 71-75, 2019.

LIZARELLI, Rosane de Fátima Zanirato et al. A pilot study on the effects of transcutaneous and transmucosal laser irradiation on blood pressure, glucose and cholesterol in women. **Heliyon**, v. 7, n. 5, p. e07110, 2021.

MAHER, Christopher G. et al. Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials. **Physical Therapy**, v. 83, n. 8, p. 713-721, 2003.

OBRADOVIĆ, Radmila et al. A histological evaluation of a low-level laser therapy as an adjunct to periodontal therapy in patients with diabetes mellitus. **Lasers in Medical Science**, v. 28, n. 1, p. 19-24, 2013

PAGE, Matthew J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, 2021

PAUL, Paunami et al. Clinical and glycemic level evaluation of the efficacy of diode laser and antibiotics with scaling and root planing in treating chronic periodontitis patients with diabetes. **Journal of Dental Lasers**, v. 12, n. 1, p. 24, 2018.

PARUMS, Dinah V. Review Articles, Systematic Reviews, Meta-Analysis, and the Updated Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 2020 Guidelines. **Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research**, v. 27, p. e934475-1, 2021.

PEPLOW, Philip V.; CHUNG, Tzu-Yun; BAXTER, G. David. Laser photostimulation (660 nm) of wound healing in diabetic mice is not brought about by ameliorating diabetes. **Lasers in Surgery and Medicine**, v. 44, n. 1, p. 26-29, 2012

PEPLOW, Philip V.; BAXTER, G. David. Gene expression and release of growth factors during delayed wound healing: a review of studies in diabetic animals and possible combined laser phototherapy and growth factor treatment to enhance healing. **Photomedicine and Laser Surgery**, v. 30, n. 11, p. 617-636, 2012.

SELVIN, Elizabeth et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. **New England Journal of Medicine**, v. 362, n. 9, p. 800-811, 2010.

SERRY, Zahra Mohamed Hassan et al. Response of glycaemic control to extravascular low level laser therapy in type 2 diabetic patients: a randomized clinical trial. **Physiotherapy Quarterly**, v. 29, n. 4, p. 42, 2021.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. 2019.

SILVA, Gabriela et al. Infrared photobiomodulation (PBM) therapy improves glucose metabolism and intracellular insulin pathway in adipose tissue of high-fat fed mice. **Lasers in Medical Science**, v. 33, n. 3, p. 559-571, 2018.

SILVA, Gabriela et al. Insulin resistance is improved in high-fat fed mice by photobiomodulation therapy at 630 nm. **Journal of Biophotonics**, v. 13, n. 3, p. e201960140, 2020.

SOI, Sunakshi et al. Comparative evaluation of improvement in periodontal and glycemic health status of type 2 diabetes mellitus patients after scaling and root planing with or without adjunctive use of diode laser. **Lasers in Medical Science**, p. 1-9, 2021.

TEEUW, Wijnand J.; GERDES, Victor EA; LOOS, Bruno G. Effect of periodontal treatment on glycemic control of diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. **Diabetes Care**, v. 33, n. 2, p. 421-427, 2010.

TOMÉ, Ruan Felipe Ferreira et al. ILIB (intravascular laser irradiation of blood) as an adjuvant therapy in the treatment of patients with chronic systemic diseases—an integrative literature review. **Lasers in Medical Science**, p. 1-9, 2020.

TSAI, Shang-Ru; HAMBLIN, Michael R. Biological effects and medical applications of infrared radiation. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 170, p. 197-207, 2017.

YOSHIMURA, Tania Mateus; SABINO, Caetano Padial; RIBEIRO, Martha Simões. Photobiomodulation reduces abdominal adipose tissue inflammatory infiltrate of diet-induced obese and hyperglycemic mice. **Journal of Biophotonics**, v. 9, n. 11-12, p. 1255-1262, 2016.

ZHAO, Pengfei et al. Effect of adjunctive diode laser in the non-surgical periodontal treatment in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. **Lasers in Medical Science**, p. 1-12, 2021.

Escala de PEDro – Português (Brasil)

1. Os critérios de elegibilidade foram especificados	não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde:
2. Os sujeitos foram aleatoriamente distribuídos por grupos (num estudo cruzado, os sujeitos foram colocados em grupos de forma aleatória de acordo com o tratamento recebido)	não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde:
3. A alocação dos sujeitos foi secreta	não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde:
4. Inicialmente, os grupos eram semelhantes no que diz respeito aos indicadores de prognóstico mais importantes	não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde:
5. Todos os sujeitos participaram de forma cega no estudo	não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde:
6. Todos os terapeutas que administraram a terapia fizeram-no de forma cega	não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde:
7. Todos os avaliadores que mediram pelo menos um resultado-chave, fizeram-no de forma cega	não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde:
8. Mensurações de pelo menos um resultado-chave foram obtidas em mais de 85% dos sujeitos inicialmente distribuídos pelos grupos	não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde:
9. Todos os sujeitos a partir dos quais se apresentaram mensurações de resultados receberam o tratamento ou a condição de controle conforme a alocação ou, quando não foi esse o caso, fez-se a análise dos dados para pelo menos um dos resultados-chave por “intenção de tratamento”	não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde:
10. Os resultados das comparações estatísticas inter-grupos foram descritos para pelo menos um resultado-chave	não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde:
11. O estudo apresenta tanto medidas de precisão como medidas de variabilidade para pelo menos um resultado-chave	não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde:

A escala PEDro baseia-se na lista de Delphi, desenvolvida por Verhagen e colegas no Departamento de Epidemiologia, da Universidade de Maastricht (*Verhagen AP et al (1988). The Delphi list: a criteria list for quality assessment of randomised clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus. Journal of Clinical Epidemiology, 51(12):1235-41*). A lista, na sua maior parte, baseia-se num “consenso de peritos” e não em dados empíricos. Incluíram-se na escala de PEDro dois itens adicionais, que não constavam da lista de Delphi (os itens 8 e 10 da escala de PEDro). À medida que forem disponibilizados mais dados empíricos, pode vir a ser possível ponderar os itens da escala de forma a que a pontuação obtida a partir da aplicação da escala PEDro reflita a importância de cada um dos itens da escala.

O objetivo da escala PEDro consiste em auxiliar os utilizadores da base de dados PEDro a identificar rapidamente quais dos estudos controlados aleatorizados, ou quase-aleatorizados, (ou seja, ECR ou ECC) arquivados na base de dados PEDro poderão ter validade interna (critérios 2-9), e poderão conter suficiente informação estatística para que os seus resultados possam ser interpretados (critérios 10-11). Um critério adicional (critério 1) que diz respeito à validade externa (ou “potencial de generalização” ou “aplicabilidade” do estudo clínico) foi mantido para que a *Delphi list* esteja completa, mas este critério não será usado para calcular a pontuação PEDro apresentada no endereço PEDro na internet.

A escala PEDro não deverá ser usada como uma medida da “validade” das conclusões de um estudo. Advertimos, muito especialmente, os utilizadores da escala PEDro de que estudos que revelem efeitos significativos do tratamento e que obtenham pontuação elevada na escala PEDro não fornecem, necessariamente, evidência de que o tratamento seja clinicamente útil. Adicionalmente, importa saber se o efeito do tratamento foi suficientemente expressivo para poder ser considerado clinicamente justificável, se os efeitos positivos superam os negativos, e aferir a relação de custo-benefício do tratamento. A escala não deve ser utilizada para comparar a “qualidade” de estudo clínicos realizados em diferentes áreas de terapia, principalmente porque algumas áreas da prática da fisioterapia não é possível satisfazer todos os itens da escala.

Modificada pela última vez em 21 de Junho de 1999

Tradução em Português vez em 13 de Maio de 2009

Ajustes ortográficos para a versão Português-Brasileiro em 12 de Agosto de 2010

APÊNDICE A- ESTRATÉGIA DE BUSCA

As buscas para a expressão “Ensaio clínico randomizado” foi feita seguindo a recomendação retirado de <https://www.cadth.ca/strings-attached-cadths-database-search-filters>. Strings attached: CADTH database search filters [Internet]. Ottawa: CADTH; 2021. [cited 2022 01 06].

PUBMED

Para o termo Ensaio Clínico Randomizado: *randomized controlled trial OR randomized controlled trial as topic, random allocation, double-blind method, single-blind method, random*, Placebos, placebo, singl, doubl*, trebl*, tripl*, mask*, blind*, dumm* (HIGGINGS, et al., 2021).

Para Diabetes Mellitus do tipo 2, foram usadas as seguintes palavras correspondentes: *Blood glucose, diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus, non-insulin dependent diabetes, hyperglycemia, blood glucose levels, fasting blood glucose, DM2*.

Para Terapia de Fotobiomodulação, foram usadas as seguintes palavras correspondentes: *low-level laser therapy, low level laser therapy, Light emitting diode therapy, LEDT, low-level light Therapy, low level light therapy, phototherapy, photobiomodulation therapy, photobiomodulation, PBMT, Low intensity level laser, Low-level intensity laser, Transmucosal, Infrared, Transcutaneous*.

EMBASE

Para o termo Ensaio Clínico Randomizado: *‘Randomized Controlled Trial’, ‘Randomized Controlled Trial (topic), “Controlled” ‘Clinical Trial’, “Controlled Clinical Trial (topic)”, “Randomization”, “Random Allocation”, “Double Blind Procedure”, “Single Blind Procedure”, “Placebo”, “Control Group”* (HIGGINGS, et al., 2021).

Para Diabetes Mellitus do tipo 2, foram usadas as seguintes palavras correspondentes: *‘Blood glucose’, “non-insulin dependent diabetes”, hyperglycemia, “blood glucose levels*.

Para os sinônimos de Terapia de Fotobiomodulação foram: *‘low level laser therapy’, ‘Light emitting diode therapy’, ‘LEDT’, ‘low level light therapy’, phototherapy, ‘photobiomodulation Therapy’, ‘photobiomodulation’, ‘PBMT’, ‘Low intensity level laser’, ‘Low-level intensity laser’, Infrared laser*.

CENTRAL

Seleciona-se na barra de tarefas o termo MeSH antes de digitar as palavras.

Para Diabetes Mellitus do tipo 2, foram usadas palavras abaixo, tal qual aparecem na Figura 1 abaixo. Cada palavra foi digitada em separado no buscador, e o resultado ficava registrado com uma numeração gerada automaticamente em ordem crescente a cada uma delas, antecedido pelo símbolo # (#1 a #6). Logo em seguida, foi feito a interseção entre elas, com o uso do operador booleano OR, que deve ser escrito entre números gerados de cada palavra antecedido do símbolo #. Abaixo, o #7.

Figura 1 - Busca relacionada a Diabetes Mellitus do tipo 2

1 Descritor MeSH Diabetes Mellitus, Type 2 explode all trees
 # 2 Descritor MeSH Glucose Metabolism Disorders explode all trees
 # 3 Descritor MeSH Diabetes Mellitus explode all trees
 # 4 Descritor MeSH Metabolic Diseases explode all trees
 # 5 Descritor MeSH Endocrine System Diseases explode all trees
 # 6 Descritor MeSH Blood Glucose explode all trees

#7 (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6)

Para Terapia de fotobiomodulação, foram usadas as palavras da Figura 2, do Número #9 ao #17. Logo em seguida, foi feito a interseção entre elas, com o uso do operador booleano OR, que deve ser escrito entre números gerados de cada palavra antecedido do símbolo #. Abaixo, o #18. E a última etapa é finalmente uma nova intercessão, só que utilizando o operador booleano AND entre eles, e apenas com o resultado das buscas anteriores. No caso da presente revisão sistemática:#7 AND #18. Este é o final da busca. A partir daí, resta apenas salvar o resultado da busca.

Figura 2- Busca relacionada a Terapia de Fotobiomodulação

9 Descritor MeSH Low-Level Light Therapy explode all trees
 # 10 Descritor MeSH Photobiomodulation Therapies explode all trees
 # 11 Descritor MeSH Laser Therapy explode all trees
 # 12 Descritor MeSH Phototherapy explode all trees
 # 13 MeSH descritor Therapy, Photobiomodulation explode all trees
 # 14 Descritor MeSH Low-Level Light explode all trees
 # 15 Descritor MeSH Photobiomodulation explode all trees
 # 16 MeSH descriptor Photobiomodulation therapy explode all trees
 # 17 MeSH descriptor Phototherapy

#18 (#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16
 OR #17)

WEB OF SCIENCE

Para Diabetes Mellitus do tipo 2, foram usadas as seguintes palavras correspondentes: *Blood glucose, diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus, non-insulin dependent diabetes, hyperglycemia, blood glucose levels, fasting blood glucose, DM2.*

Para Terapia de Fotobiomodulação, foram usadas as seguintes palavras correspondentes: *low-level laser therapy, low level laser therapy, Light emitting diode therapy, LEDT, low-level light Therapy, low level light therapy, phototherapy, photobiomodulation therapy, photobiomodulation, PBMT, Low intensity level laser, Low-level intensity laser, Transmucosal, Infrared, Transcutaneous.*

Na tela inicial, clica em *Topic.* , em seguida em *Advanced Search*, vai aparecer mais de um local para inserir os termos. Iniciou-se primeiro os termos para DM2, intercalando com o operador booleano OR. Logo em seguida, foi feito o mesmo para os termos Terapia por Fotobiomodulação. Todas as palavras duplas foram inseridas com aspas (“). Utilizou-se o filtro artigo.

APÊNDICE B- REGISTRO PROSPERO

Citation

Nélida Amorim da Silva, Renata Batista dos Santos Pinheiro, Cleber Ferraresi, Tiago de Oliveira Mendes. Photobiomodulation therapy affects glycemia in type 2 diabetic patients: a systematic review and meta-analysis?. PROSPERO 2021 CRD42021238280 Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42021238280

Review question

Does low power laser photobiomodulation therapy or LEDs (light emitting diodes) affect blood glucose in type 2 diabetic patients?

Searches

The research will be carried out in three electronic databases (PubMed, EMBASE and Central) by two independent reviewers. In case of divergences between the authors for inclusion or exclusion of an article, a third reviewer will decide. Without language or time restriction.

Types of study to be included

Clinical trials.

Exclusion criteria:

- Case reports and case series
- Observational studies
- Protocol studies

Condition or domain being studied

Adult men and women diagnosed with type 2 diabetes

Participants/population

Men and women adults (18 to 60 years), diagnosed with type 2 diabetes

Inclusion criteria: - use of photobiomodulation by low-level lasers and/or LEDs at the red to infrared spectra to modulate blood glucose levels.

Exclusion criteria: any type of light (laser, and/or LED) outside of the red to infrared spectra, as well as with high power or high irradiance. Any study not assessing the effects of photobiomodulation on blood glucose levels.

Intervention(s), exposure(s)

Effective photobiomodulation: use of light emitted by low-level lasers or light emitting diodes applied on skeletal muscles or blood of diabetic type 2 men and women.

Comparator(s)/control

Unexposed (control) or placebo irradiation versus effective irradiation.

Main outcome(s)

Fasting blood glucose

Measures of effect

Continuous data, mean difference or standard mean difference.

Additional outcome(s)

Prevention or reduction of the effects of diabetes complications

Reduction in the total amount of anti-diabetic medications

Delay in starting insulin use

Normal fasting blood glucose values

Measures of effect

Not applicable

Data extraction (selection and coding)

Titles and / or abstracts of studies retrieved using a search strategy and those additional sources selected independently by a review author to identify studies that potentially meet the inclusion criteria. The full texts of the eligible studies will be retrieved and independently selected for eligibility by two members of the review team. Any disagreement between them about the eligibility of specific studies will be resolved through discussion with a third reviewer. A standardized form will be used to extract data from included studies to assess the quality of the study by PEDro (Evidence database in physiotherapy) and the AMSTAR II scale. Two review authors will extract the data independently and possible disagreements will be discussed among team members.

Data to be extracted includes: data of the authors, titles, participants, methods, results and conclusion

Risk of bias (quality) assessment

The methodological quality and the risk of bias assessment of the included clinical trials will be analyzed by the AMSTAR II tool. An adapted version of the GRADE approach will be used to assess the overall quality of the evidence. The evaluation will take place independently by two reviewers; if present, discrepancies will be resolved through discussion; if they persist, the final decision will be taken by a third evaluator. Descriptive comments regarding the individual scores of the articles selected and chosen through the tool will be presented in tables and / or tables

Strategy for data synthesis

The data will be summarized in tables with information on: data of the authors, titles, participants, methods, results and conclusion. These data will be presented in mean, standard deviation and 95% CI. The quantitative synthesis will be used if the included studies are sufficiently homogeneous. The studies will be analyzed using the State of the Art through Systematic Review (StArt) software. For continuous results variables, mean differences and 95% confidence interval (95% CI) will be used when the same result the measures are evaluated in studies. Standardized mean differences (SMD) and 95% CI will be used when studies evaluate different outcome measures for the same construct. A random effect model will be used to gather data between studies. A P value of 0.05 will be considered statistically significant. Heterogeneity between studies will be assessed using I² statistic test.

Analysis of subgroups or subsets

Type 2 diabetic patients

Type 2 pre diabetic patients

Single irradiation

Multiple irradiations

Contact details for further information

Nélida Amorim da Silva
nelida@pcs.uespi.br

Organisational affiliation of the review

Universidade Estadual do Piauí
<https://www.uespi.br/site/>

Review team members and their organisational affiliations

Mrs Nélida Amorim da Silva. Universidade Estadual do Piauí
Mrs Renata Batista dos Santos Pinheiro. Universidade Estadual do Piauí
Dr Cleber Ferraresi. Universidade Federal de São Carlos
Dr Tiago de Oliveira Mendes. Universidade Brasil

Type and method of review

Meta-analysis, Systematic review

Anticipated or actual start date

22 February 2021

Anticipated completion date

21 June 2021

Funding sources/sponsors

None

Conflicts of interest

None known

Language

English

Country

Brazil

Stage of review

Review Ongoing

Subject index terms status

Subject indexing assigned by CRD

Subject index terms

Blood Glucose; Diabetes Mellitus, Type 2; Humans; Low-Level Light Therapy

Date of registration in PROSPERO

18 March 2021

Date of first submission

19 February 2021

Stage of review at time of this submission

The review has not started

Stage	Started	Completed
Preliminary searches	No	No
Piloting of the study selection process	No	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	No	No
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

The record owner confirms that the information they have supplied for this submission is accurate and complete and they understand that deliberate provision of inaccurate information or omission of data may be construed as scientific misconduct.

The record owner confirms that they will update the status of the review when it is completed and will add publication details in due course.

Versions

18 March 2021