

Ledterapia no Controle da Inflamação



Luis Augusto Lupato Conrado

Obs.: imagens em RGB e em baixa resolução

O homem moderno tem buscado incessantemente técnicas minimamente invasivas e que possam auxiliar o organismo a se autorrecuperar, minimizando o uso de medicamentos, promovendo ação anti-inflamatória, aliviando dores e acelerando o processo de cicatrização.

O uso de fontes luminosas na área da saúde tem sido cada vez mais pesquisado com o objetivo de resultar em benefícios para os pacientes. Com as pesquisas e desenvolvimento de novas tecnologias, foi introduzido na área de saúde o laser de baixa potência que, atuando na região do vermelho e infravermelho, pode auxiliar na bioestimulação celular, mais recentemente pesquisadores comprovaram que a ledterapia pode promover resultados semelhantes à bioestimulação celular promovida pelo lasers.

Os efeitos da radiação luminosa sobre os tecidos já são bastante conhecidos na área da saúde através da ação dos lasers de baixa potência que atuam muito bem na bioestimulação dos tecidos, com as características de monocromaticidade, colimação e coerência.

A coerência é uma das propriedades da luz laser que, ao penetrar no tecido, perde sua propriedade nos primeiros extratos da pele. Isto

ocorre devido à grande variedade de estruturas celulares que compõem a pele, apesar da perda da coerência no interior dos tecidos. A radiação do laser de baixa potência é absorvida pelas células gerando alterações no seu metabolismo tanto em tecidos superficiais como profundos. O efeito de estimulação luminosa depende do comprimento de onda, da dose e da intensidade da luz utilizada na irradiação.

O laser de baixa potência (LBP) age principalmente sobre organelas celulares (mitocôndrias e membranas), gerando aumento da síntese de ATP e modificando o transporte iônico. Estes processos ocorrem por meio dos fotorreceptores celulares. Dessa forma o LBP acelera, a curto prazo, a glicólise e a oxidação fosforilativa e, a longo prazo, a transcrição e a replicação do DNA.^{11,12}

A função fotorreguladora ocorre devido aos fotorreceptores. Estas são moléculas de variedade morfológica que se encontram distribuídas nas células do organismo, tais como flavoproteínas, porfirinas, citocromo, tirosinas, aspargina e outras. Tais moléculas interferem no metabolismo celular sem a necessidade de energia luminosa, mas na presença de radiação luminosa com comprimento de onda especí-

fico, desencadeiam-se reações fotoquímicas que conduzem a variações no metabolismo celular.¹⁴

Pesquisas demonstram que quando se realiza uma terapia com luz não é importante o seu princípio ativo, sólido, líquido ou gasoso, mas sim o comprimento de onda que age sobre os tecidos. Muitas pesquisas dão ênfase à monocromaticidade e coerência da luz, mas pouco se pesquisa sobre atuação da luz difusa e sobre ação de comprimentos de onda de largo espectro sobre os organismos vivos.

A corrida espacial despertou a necessidade de se realizarem novas pesquisas diante do desafio de voar ao espaço de longa duração, pois os astronautas expostos à microgravidade apresentavam sérios problemas de cicatrização e atrofia muscular e de tecido ósseo.^{18,19}

A NASA iniciou pesquisa com um diodo emissor de luz (LED) na tentativa de minimizar os efeitos danosos por longos períodos no espaço, sendo a plataforma espacial um importante laboratório de pesquisa no estudo de enfermidades na área da saúde. Os LEDs possibilitaram uma alternativa eficaz aos lasers, pois podem ser produzidos com múltiplos arranjos em forma de cluster e permitir o

tratamento de grandes áreas, com muito mais potência e baixo custo.

Os lasers, entretanto, têm algumas características inerentes que fazem seu uso clínico problemático, como limitações em comprimentos de onda e em largura do feixe limitando o seu uso em grandes áreas.

Os LEDs se apresentam como uma alternativa ao uso de laser de baixa potência, pois proporcionam resultados terapêuticos semelhantes, com amplas vantagens, pois podem cobrir grandes áreas, como observado na Figura 1, com uma exposição de tempo menor com um baixo custo operacional.

Acredita-se que a ação da luz sobre o tecido está relacionada à possibilidade de ele inibir o aparecimento de fatores quimiotáticos nos estágios iniciais da inflamação; de interferir com os efeitos dos mediadores químicos induzidos pela inflamação (Lin et al., 2007, Campana et al., 1998, 2000); inibir a síntese das prostaglandinas (Sattayut et al., 2000) além de inibir o esfíncter pré-capilar através de mediadores químicos.

A inflamação é uma reação local e de defesa dos tecidos vascularizados com a finalidade de reparo, podendo, porém, acarretar dor,



27.1

Fig. 27.1 – Equipamento LED emissor de luz vermelha 630 nm e 400 mW/cm².

edema e perda de função na região afetada. Pode ser desencadeada por fatores infecciosos, traumáticos, físicos e químicos sendo bastante uniforme na sua expressão, devido à liberação de mediadores químicos.

Podemos dividir a inflamação nos padrões crônico e agudo. O primeiro tem uma maior duração e histologicamente é caracterizado pela presença de linfócitos e macrófagos, pela proliferação de vasos sanguíneos e de tecido conjuntivo. O segundo é uma resposta imediata, inespecífica e representa a ação de vasos presentes na região. É caracterizado pela alteração no calibre vascular e aumento de permeabilidade vascular.³

No momento em que o tecido sofre agressão, ocorre degradação dos fosfolipídios constituintes da membrana celular em ácido aracdônico, que possui meia vida curta, sendo metabolizado em duas vias, a da lipoxigenase e da ciclooxiganase. A via da lipoxigenase dá origem aos leucotrienos, responsáveis pela quimiotaxia de células inflamatórias, e as lipoxinas, responsáveis pelo aumento de calibre vascular na microcirculação. A via da ciclooxigenase dá origem às prostaciclina, outro agente vasodilatador, e às prostaglandinas, que causam dor e febre e também aumento de calibre e permeabilidade vascular.⁷

Um dos primeiros efeitos vasculares da inflamação é a vasoconstrição local com a finalidade de evitar grandes perdas sanguíneas. Posteriormente o local é invadido principalmente por neutrófilos e mastócitos. Essas células liberam mediadores químicos que vão provocar vasodilatação, aumento de permeabilidade vascular e reação de hipersensibilidade. Com a vasodilatação ocorre lentificação da circulação devido à perda de líquido intravascular para o interstício. A estase sanguínea proporciona a marginação de leucócitos, facilitando desta forma a saída dessas células para o local agredido.

A perda de líquido e proteínas para o interstício reduz a pressão oncótica intravascular em relação à pressão extravascular levando a um maior extravasamento de líquido e a seu acúmulo e à formação do edema.

Os mediadores químicos liberados na inflamação exercem funções determinadas em fases específicas do processo. Podem originar-se do plasma, como é o caso das cininas (estas também podem ter origem tecidual) e das frações do complemento, ou podem ser formados e secretados por células, como ocorre com prostaglandinas, leucotrienos, fator ativador de plaquetas, radicais peróxidos, linfocinas, entre outros.

A reação vascular aguda, vasodilatação e aumento de permeabilidade vascular resultam de uma liberação sequencial de mediadores de baixo peso molecular, como histamina, serotonina e bradicinina.

O aumento da permeabilidade é mediado pela histamina, que está estocada nos grânulos dos mastócitos como um complexo heparina-proteína-histamina. Os mastócitos estão espalhados pelo tecido conjuntivo e estrategicamente localizados perto das vênulas das superfícies mucosas. A histamina é liberada pela degranulação dos mastócitos. Para que ela tenha ação deve ligar-se aos receptores dos sub-tipos H1, H2 e H3 das células endoteliais, provocando contração dessas células, produzindo gaps (espaços intracelulares) que possibilitam a passagem de substâncias.⁵

A histamina é o primeiro mediador a atuar, mas sua ação é transitória, pois é inativada de forma rápida. Além da função descrita, a histamina atua sobre a musculatura lisa das vias aéreas e do sistema gastrointestinal contraindo-a e provocando a produção de muco. As causas que desencadeiam a liberação da histamina são: trauma mecânico, energia radiante, radiação ultravioleta, toxinas bacterianas, componentes do sistema complemento e certas enzimas proteolíticas liberadas pelas células, como peptídeos básicos dos neutrófilos e agentes alérgenos.³ Já a serotonina é liberada pelo Fator Ativador de Plaquetas (PAF). O PAF, fosfocolina-acetil-glucérol-éter, é sintetizado dos fosfolipídios da membrana por ativação das fosfolipases. Este mediador, além de estimular as plaquetas, causa vasoconstrição, broncoconstrição e em concen-

trações extremamente baixas induz dilatação e aumento de permeabilidade venular com potências de 100 para 10.000 em relação à histamina.³ O sistema vascular periférico tem, portanto, uma grande importância na regulação da inflamação merecendo considerações a seu respeito.

O processo inflamatório está presente em uma gama de patologias que nos molestam no dia a dia, sejam elas agudas (traumatismos, cirúrgicas, infecciosas), ou crônicas (artrites, doença do colágeno, atrozes).

É importante a participação dos radicais livres no processo inflamatório e pode ser comprovada através do fenômeno da explosão respiratória, que em presença do agente agressor estimula a migração de neutrófilos e macrófagos à região. Ao exercerem ação fagocitária, ocorrem um alto consumo de oxigênio e formação de radicais livres de (O_2) superóxidos, que darão origem aos radicais de peróxido de hidrogênio, hidroxila e ácido hipocloroso (espécies reativas de oxigênio capazes de lesar a membrana celular). Por outro lado, uma grande quantidade de líquido é formado na região (edema) diluindo a concentração de nutrientes no meio extracelular, diminuindo a capacidade de metabolismo celular e, conseqüentemente, sua capacidade regenerativa. A presença do edema leva a um aumento da pressão sobre terminações nervosas, provocando dor.

O acúmulo de radicais hidroxila promove a ativação da prostaglandina e leucotrienos, provocando a migração polimorfonucleares ao local da inflamação, fazendo com que aumente mais a formação de radicais livres, gerando um ciclo vicioso, provocando edema, dor, calor, rubor.

O controle da inflamação é obtido através da administração de drogas antioxidantes, como superóxido-desmutase, anti-inflamatórios e antibióticos, diminuindo a chegada de polimorfonucleares, proporcionando ao tecido lesionado condições para uma autorregeneração.

Recentes estudos demonstram que a incidência da luz Laser/LED na cor vermelha

sobre os tecidos estimula a liberação de forma natural de substâncias vasodilatadoras, como a histamina e o óxido nítrico. Permitindo a drenagem da área inflamada, bem como a ativação da enzima superóxido-desmutase, que controla a ação dos superóxidos, estabiliza o pH, diminui a adesividade plaquetária e estimula a microcirculação. Com a estabilização do meio extracelular, a irradiação da luz estimula uma melhor permeabilização da membrana celular e um aumento da função mitocondrial, favorecendo a melhora do metabolismo celular, proporcionando ao tecido lesionado condições de autorregeneração, acelerando etapas da inflamação minimizando o uso de medicamentos (Erdle et al., 2008, Lin et al., 2007, Trelles et al., 2006).

Efeitos observados pela irradiação da luz LED na cor vermelha nos tecidos

- Diminuição do edema e da inflamação;
- Boa cicatrização;
- Retorno dos movimentos;
- Retorno da sensibilidade;
- Liberação de mediadores químicos;
- Drenagem linfática;
- Vasodilatação periférica;
- Efeito de analgesia;
- Liberação de serotonina e endorfina;
- Liberação da enzima superóxido-desmutase;
- Ação de controle sobre os radicais superóxidos;
- Estimula a microcirculação;
- Proporciona melhor irrigação dos tecidos através da neovascularização, diminui a adesividade plaquetária e a viscosidade do sangue, proporcionando melhor oxigenação aos tecidos;
- Estimula a síntese de hormônios do crescimento;
- Aumento do metabolismo celular;
- Síntese de colágeno e elastina.

Aplicações terapêuticas

- No pós-operatório;
- no controle do edema;
- Na reparação de feridas;
- Na reparação de lesões articulares;
- Na reparação dos tecidos ósseos;
- Nas dores articulares e neurológicas;
- Nas dores musculares;
- Nos edemas de extremidades;
- No pé do diabético;
- Em queimaduras;
- Em traumas;
- Na bioestimulação da pele;
- Na atenuação das rugas;
- No controle das acnes;
- Em estrias e celulites;
- Na terapia capilar;
- Na psoríase;
- Na sinusite; e
- Na terapia fotodinâmica.

Tipo de equipamento e formas de aplicações

Equipamento Led Bios Medical bivolt, 630 nm e potência 400 mW

O equipamento através de um microprocessador permite a programação de:

Leds – permitem escolher a cor e o número de leds a serem acionados;

Diâmetro de feixe – permite selecionar o diâmetro do feixe luminoso a ser aplicado;

Tipo de ondas a ser aplicada – contínua, pulsada ou rampa;

Tempo de aplicação – seleciona o tempo em segundos;

Energia – calcula automaticamente em j/cm^2 , após a programação destas variáveis;

A dosagem de energia sugerida a ser aplicada deverá ser baseada no tipo de tecido.

Mucosa	4 a 6 $\text{j}/\text{cm}^2 = 20 \text{ s}$
Pele	6 a 8 $\text{j}/\text{cm}^2 = 20 \text{ a } 30 \text{ s}$
Músculo	8 a 10 $\text{j}/\text{cm}^2 = 30 \text{ a } 40 \text{ s}$
Ossos	10 a 14 $\text{j}/\text{cm}^2 = 40 \text{ a } 60 \text{ s}$

A Ledterapia pode ser aplicada de várias formas na clínica diária: pontual ou varredura. Uma vez determinado o sistema de terapia que será adotado, deve-se definir ainda se a técnica utilizada será por contato ou não contato. Utilizando a técnica de contato, as aplicações serão sempre feitas com a ponteira o mais perpendicular possível em relação ao tecido-alvo. Recomenda-se envolver a ponteira do aparelho com um fino filme plástico para evitar contaminação cruzada (magi pack). Utilizar óculos de proteção. Nos casos de bioestimulação de tecidos mais profundos, recomenda-se realizar uma pequena compressão com a ponteira do aparelho contra a pele na tentativa de diminuir a distância entre a pele e o tecido a ser atingido. Nos casos de feridas abertas ou queimaduras, recomenda-se dividir a área em quadrantes e usar a técnica de não contato, manter feixe em 3 cm diâmetro e aplicar tantos pontos quanto necessários para cobrir cada quadrante.

Resultados clínicos obtidos através da LEDterapia

A região comprometida foi dividida em quadrantes, e cada quadrante recebeu irradiação em 4 pontos de $6 \text{ J}/\text{cm}^2$, 3 vezes por semana. A região inflamada irradiada apresentou ação anti-inflamatória com melhora da microcirculação, melhora do aporte de oxigênio, estimulou a drenagem, favorecendo a remoção de radicais livres. Ocorreu a inibição da síntese de prostaglandinas, correção do pH e ação de analgesia. Observa-se na foto 2 B que a inflamação foi totalmente controlada, assim como a regularização da pele da região após 2 meses de tratamento.

A Ledterapia na região apresentada na figura 27.3 proporcionou a regularização do meio extracelular, favorecendo a oxigenação e a nutrição celular. Houve estímulo mitocondrial favorecendo a síntese de ATP, aumentando o metabolismo celular. E estímulo dos hormônios de crescimento, favorecendo a mitose. Comparando-se as duas fotos, pode-se observar uma notável neoformação epitelial do pé tratado.



27.2A



27.2B

Fig. 27.2 – (A) Antes e (B) depois.

Apesar de ser uma ferida altamente contaminada por bactérias, não se observou a sua proliferação após a irradiação. A luz proporcionou uma modificação das condições do meio, neutralizando o pH e aumentando a

oxigenação local estimulando o metabolismo celular das células epiteliais da borda da ferida, favorecendo a divisão celular mesmo em presença de meio desfavorável cheio de micro-organismos.



27.3A



27.3B

Fig. 27.3 – (A) Antes e (B) depois de 60 dias.

Na figura 27.4 observa-se um pé diabético com deficiência de irrigação, com áreas de necrose e regiões ulceradas, recebeu irradiação LED com energia de 6 J/cm² em cada ponto por toda a área plantar. A figura 27.4 B mostra que após 60 dias de tratamento, houve o retorno da irrigação sanguínea, com melhora da coloração da região, controle da inflamação e início de cicatrização no pé tratado. A irradiação luminosa proporcionou a inibição da prostaglandina, estimulando a síntese da enzima superóxido-desmutase, controlando a ação de radicais livres diminuindo a adesividade plaquetária. Também ocorreu um aumento da irrigação sanguínea e regularização do pH da ferida estimulando a síntese de ATP, favorecendo a reparação da ferida.

A figura 27.5A mostra quadro de queimadura com intensa saída de exudato. A face foi dividida em quadrantes, sendo irradiados em cada quadrante tantos pontos quanto necessário para cobrir toda a área, com energia de 6 J/cm² diariamente, durante 15 dias. A figura 27.5B mostra que depois de 3 aplicações toda a

área está seca, sem a perda de plasma. A figura 27.5C mostra resultado após 15 dias na face totalmente reparada sem formação de fibroses. O fato de conseguir acelerar etapas da inflamação minimiza a formação de defeitos na pele como queloides e fibroses.

A figura 27.6 apresenta aplicações de LED na face do paciente que sofreu queimadura, conseguiu-se o alívio das dores, diminuição do exudato e controle da ação de fibrose. E a formação de queloides; o tempo de cicatrização foi acelerado. Comparando as fotos iniciais com a foto final, constatam-se os excelentes resultados clínicos obtidos após 15 dias de Ledterapia diária de 6 J/cm² em 4 pontos por quadrante irradiado.

As figuras 27.7A e B mostram trauma de mão por esmagamento, com perda de estrutura de pele, fratura óssea, edema e inflamação. Aplicações de 10 minutos diários de Ledterapia em toda a extensão da mão, com energia de 6 J/cm².

As figuras 27.8A e B mostram resultados clínicos obtidos após 15 dias de tratamento. Redução do edema e da inflamação, alívio



27.4A



27.4B

Fig. 27.4 – (A) Antes e (B) depois.



27.5A



27.5B



27.5C

Fig. 27.5



27.6A



27.6B



27.6C

Fig. 27.6



27.7A



27.7B

Fig. 27.7

das dores, boa cicatrização, retorno dos movimentos, reparação óssea, retorno da sensibilidade.

Na figura 27.9 a histologia do tecido ósseo mostra osteoblasto sintetizando colágeno e formando matriz orgânica (lamela), que por sua vez origina um novo trabeculado, que vai ser

calcificado pelo cálcio circulante trazido pela corrente sanguínea.

A bioestimulação, obtida através do uso da luz vermelha do LED, melhora as condições do meio extracelular devido ao fato de estimular os osteoblastos a sintetizarem colágeno e a formarem, assim, matriz óssea que vai, por sua vez,



27.8A

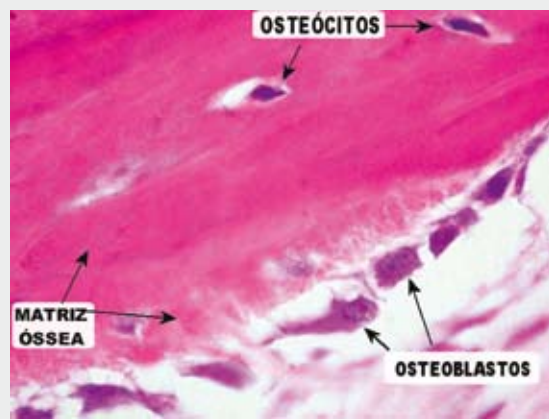


27.8B

Fig. 27.8



27.9A



27.9B

Fig. 27.9

originar a lamela óssea, um novo trabeculado ósseo de colágeno. Esse novo trabeculado vai permitir a calcificação através do cálcio circulante que está no meio extracelular.

Discussão

A irradiação vermelha ou infravermelha emitida pelos LEDs pode penetrar pela pele e transferir energia a tecidos mais profundos gradualmente por um mecanismo de absorção ressonância de moléculas orgânicas e de água (Inoue e Kabaya, 1989).

Uma vez exposta à luz, passa a existir uma vibração intrínseca nos componentes corporais, moléculas e átomos da água, proteínas, gordura e enzimas, todos estes elementos absorvem por ressonância a energia emitida. Ao penetrar nos tecidos ela provoca dois fenômenos: a transformação molecular e rotacional da água e a estimulação da produção de hormônios, enzimas e mediadores químicos, podendo ser liberados na corrente sanguínea e, assim, por todo o corpo apresentando efeitos sistêmicos com resultados mesmo a distância.

A luz LED irradiada pode elevar níveis endógenos de fatores anti-inflamatórios e de drenagem, favorecendo a melhora das condições do meio extracelular. Pode, ainda, ter efeito sobre ativadores de canais de potássio, bloqueadores de canais de cálcio, antagonistas de receptores alfa-adrenérgicos, betabloqueadores, inibidores de fosfodiesterase, adenosina, alcaloides ergotamínicos, peptídeos intestinal vasoativo, prostaglandinas, agonistas dopaminérgicos, antagonista de opioides, antagonistas de endotelina e inibidores de tromboxane (Yu et al., 2006).

Foi demonstrado que a radiação luminosa aumenta no fluxo sanguíneo da região cutânea. (Hagendoorn et al., 2004). Este aumento se deve à vasodilatação dos vasos sanguíneos da pele, e o efeito pode ser mediado através do efeito direto do calor sobre os próprios vasos, ou através de sua inervação nervosa vasomotora. Níveis elevados de certos metabólicos do sangue, resultantes do aumento da atividade

metabólica em decorrência das temperaturas mais elevadas, também têm um efeito direto sobre as paredes vasculares, o que estimula a vasodilatação. Este aumento de temperatura ocorre de 3 mm a 5 mm abaixo da pele e causa a dilatação dos capilares.

Com o aumento da temperatura, aumenta o consumo de O_2 , aumenta também a absorção de nutrientes (cada vez que se aumenta 1 °C na temperatura do corpo ou do local, o metabolismo aumenta 10%). A vasodilatação gera um aumento do fluxo sanguíneo para se manter o aumento do metabolismo. Também ocorre um relaxamento muscular, diminui a pressão arterial, pois a vasodilatação aumenta o calibre e diminui o atrito no vaso, além de diminuir a viscosidade do sangue. Alterações no sangue aumentam as hemácias/hemoglobinas para poder carrear mais O_2 .

As alterações no potencial de membrana causadas pela energia de fótons induzem efeitos fotofísicos e fotoelétricos, estimulando as mitocôndrias com um incremento na síntese de ATP (Colls, 1986, Karu, 1989, 1999).

Da mesma forma, a energia luminosa aplicada estimula a liberação local, e na corrente sanguínea de enzimas e mediadores químicos capazes de acelerar etapas da inflamação e de estimular e modular a síntese de colágeno.

Aplicações pontuais nas bordas da ferida, com densidade de energia na ordem de 4 a 6 J/cm², possibilitam o controle do edema e da dor, facilitando a sua cicatrização, mesmo em presença de áreas altamente contaminadas por bactérias nos casos de úlceras de pressão, úlceras varicosas e pé diabético, minimizando o uso de medicações, possibilitando o retorno social e as atividades profissionais em poucas semanas.

Conclusão

A irradiação dos LEDs promove a melhora da microcirculação, tanto no tocante à oxigenação quanto no efeito de drenagem, corrige o meio extracelular e pH, favorece a melhora da nutrição celular, estimula a síntese de ATP.

Acelera etapas da inflamação com efeitos de analgesia, estimula a síntese de proteínas e divisão celular. Estimula a síntese de colágeno e elastina, favorecendo a cicatrização, controla a formação de queloides e fibrose pelo estímulo da colagenase, favorecendo uma boa qualidade de cicatrização.

A densidade de energia aplicada de 6 J/cm² foi eficaz no controle da inflamação e estimulou a modulação da cicatrização.

Não apresenta efeitos colaterais, melhora a sintomatologia, minimizando o uso de medicamentos.

Referências

1. Campana VR, Moya M, Gavotto A, Soriano F, Juri HO, Spitale LS, Simes JC, Palma J. A. The relative effects of He-Ne laser and meloxicam on experimentally induced inflammation *Laser Therapy*, V.11, n. 2, p. 6-10, 1999.
2. Campana V, Moya M, Gavotto A, Juri H, Palma JA. Effects of diclofenac sodium and HeNe laser irradiation on plasmatic fibrinogen levels in inflammatory processes. *J Clin Laser Med Surg*, 16(6):317-20, 1998.
3. Chandrassoma P. & Taylor C. *Patologia Básica*. São Paulo: Prentice may do Brasil, p.31-41, 1993.
4. Colls J. *La terapia laser, hoy*. Barcelona: Centro Documentación Laser, p. 39-70. 1986
5. Corrêa FI, Martins RABL. Comparação do efeito antiinflamatório dos lasers de baixa potência AsGa e AsGaAl em modelo experimental de edema de pata em ratos e peritonite em camundongos induzidos por carragenina. *Dissertação (Mestrado em Engenharia Biomédica) – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento, Universidade do Vale do Paraíba*. LPS e 48/80. 2001
6. Erdle BJ, Brouxhon S, Kaplan M, Vanbuskirk J, Pentland AP. Effects of continuous-wave (670 nm) red light on wound healing. *Dermatol Surg*, 34 Edição: 3 Páginas: 320-5 Data: 2008 Mar.
7. Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. Rio de Janeiro: Guanabara, 1987.
8. Hagendoorn J et al. Endothelial nitric oxide synthase regulates microlymphatic flow via collecting lymphatics. *Circ Res* 23, 95(2):204-9, 2004.
9. Inoue e Kabaya. Biological activities caused by far-infrared radiation. *Int J.Biometeorol* 33,145-150, 1989.
10. Karu T. Primary and secondary mechanisms of action of visible to near-IR radiation on cells. *J. Photochem. Photobiol. B: Biol* v. 49, p. 1-17, 1999.
11. Karu T, Bakeeva Le, Manteifel VM. Could irradiation with monochromatic light of visible spectral region cause genetic effects? *www. photobiology* 1999.
12. Karu T, Ryabykh TP, Fedoseyeva GE, Puchkava NI. Helium-Neon laser induced respiratory burst of phagocytes cells. *Lasers Surg Med*, v. 9, p. 585-588, 1989.
13. Lim W, Lee S, Kim I, Chung M, Kim M, Lim H, Park J, Kim O, Choi H. The anti-inflammatory mechanism of 635 nm light-emitting-diode irradiation compared with existing COX inhibitors, *Lasers Surg Méd*, 39 Edição: 7 Páginas: 614-21 Data: 2007 Aug.
14. Rigau J. Accion de la luz laser a baja intensidad en la modulacion de la funcion celular. Reus, Tese (Doutorado em Histologia) – Facultad de Medicina i Ciencia de la Salut. Univ. Rovira i Virgili, 1996.
15. Russell BA, Kellett N, Reilly LR. A study to determine the efficacy of combination LED light therapy (633 nm and 830 nm) in facial skin rejuvenation. *J Cosmet Laser Ther*, 7 Edição: 3-4 Páginas: 196-200 Data: 2005 Dec.
16. Sattayut S, Hughes F, Bradley P. 820 nm gallium aluminum arsenide laser modulation of prostaglandin E2 production in interleukin 1 stimulated myoblasts. *Laser Therapy*, v. 11, n. 2, p. 88-95, 1999.
17. Trelles MA, Allones I. Red light-emitting diode (LED) therapy accelerates wound healing post-blepharoplasty and periocular laser ablative resurfacing. *J Cosmet Laser Ther (Journal of cosmetic and laser therapy)*, v. 8 Edição: 1 Páginas: 39-42 Data: 2006 Apr.
18. Whelan HT, Connelly JF, Hodgson BD, Barbeau L, Post AC, Bullard G, Buchmann EV, Kane M, Whelan NT, Warwick A, Margolis D. NASA light-emitting diodes for the prevention of oral mucositis in pediatric bone marrow transplant patients. *J Clin Laser Med Surg*, 20 Edição: 6 Páginas: 319-24 Data: 2002 Dec.
19. Whelan HT, Smits RL Jr, Buchman EV, Whelan NT, Turner SG, Margolis DA, Cevenini V, Stinson H, Ignatius R, Martin T, Cwiklinski J, Philippi AF, Graf WR, Hodgson B, Gould L, Kane M, Chen G, Caviness J. Effect of NASA light-emitting diode irradiation on wound healing. *J Clin Laser Med Surg*, 19 Edição: 6 Páginas: 305-14 Data:

2001 Dec.

20. Yu S, Chiu J, Yang S, Hsu Y, Lui W, Wu C. Biological effect of far infrared therapy on increasing skin microcirculation in rats. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 22(2):78, 2006.