

O BRILHO DE UMA MENTE COM LEMBRANÇAS: A FOTOBIMODULAÇÃO NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Luiza de Andrade Giraldi, Geisa Rodrigues Salles, Cristina Pacheco Soares.

Universidade do Vale do Paraíba/Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento, Avenida Shishima Hifumi, 2911, Urbanova - 12244-000 - São José dos Campos-SP, Brasil, luandradegiraldi@gmail.com, geisa_salles@yahoo.com.br, cpsoares@univap.br.

Resumo

A doença de Alzheimer (DA), assim como outras doenças neurodegenerativas, se apresenta como um mal de crescente incidência na sociedade, fazendo com que estudos que busquem compreender o funcionamento de sua patologia e encontrar possíveis tratamentos para ela sejam extremamente necessários. Nesse contexto, a fotobiomodulação (FBM), terapia com luz nos comprimentos de onda vermelho e infravermelho, vem ganhando destaque como tratamento alternativo contra as degradações nervosas comumente associadas ao desenvolvimento da DA e outras neuropatologias degenerativas. Dessa forma, o presente estudo buscou, por meio da leitura e revisão de artigos do google acadêmico e PubMed publicados nos últimos 10 anos, elucidar a utilização da FBM como fator neuroprotetor e neurorestaurador contra o desenvolvimento da DA. A partir dos artigos selecionados, foi possível concluir que a FBM apresenta grande potencial como tratamento na DA, contribuindo para a proteção neuronal ao reduzir a incidência de aspectos neurodegenerativos comuns da DA no cérebro.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer. Fotobiomodulação. Neurodegeneração.

Área do Conhecimento: Engenharias – Engenharia Biomédica

Introdução

A doença de Alzheimer (DA) é uma neuropatologia degenerativa que acomete diversas pessoas, estando envolvida em 60-70% dos casos de demência relatados na atualidade (“Dementia”, [s.d.]). O aumento da prevalência da DA se deve, entre outros fatores, ao aumento da expectativa de vida, fato que corrobora com as previsões de que em 2050 cerca de 139 milhões de pessoas sejam acometidas com a doença ao redor do mundo (“World Alzheimer Report 2023 Reducing dementia risk: never too early, never too late”, [s.d.]). Assim como a maior parte das neuropatologias, a DA atinge não só o paciente, mas também as pessoas próximas a ele, sendo uma enfermidade de alto custo e que demanda excessivos cuidados para com o enfermo. Apenas nos Estados Unidos mais de 11 milhões de pessoas trabalharam de maneira não remunerada cuidando de amigos ou familiares com DA e outras demências (“2024 Alzheimer’s disease facts and figures”, 2024).

Tendo em vista o crescente número de pessoas acometidas por neuropatologias degenerativas como a DA, verifica-se um aumento significativo na busca de tratamentos alternativos e complementares para essas patologias, uma vez que os medicamentos usados atualmente acarretam consigo diversos efeitos colaterais negativos para os pacientes. Nesse cenário, a fotobiomodulação (FBM) vem ganhando destaque como recurso terapêutico em diversas patologias neurodegenerativas (ABIJO et al., 2023). A FBM é uma técnica não invasiva, de baixo custo e de quase completa ausência de efeitos colaterais (HAMBLIN; HUANG; HEISKANEN, 2019), que se utiliza, principalmente, de comprimentos de onda próximos ao vermelho e ao infravermelho (600–1100 nm) e atua no metabolismo celular e na fisiologia cerebral (CARDOSO; GONZALEZ-LIMA; GOMES DA SILVA, 2021).

Na DA, é sabido que a FBM é capaz de atenuar a neurotoxicidade resultante da agregação de oligômeros β amiloide (TIAN et al., 2023), os principais elementos responsáveis pela neurodegeneração nessa patologia, além de restaurar a função mitocondrial, reduzir a neuroinflamação e o estresse oxidativo (CARDOSO; LOPES MARTINS; DA SILVA, 2020).

Considerando a nítida importância da FBM como candidata à terapia complementar para a DA o presente trabalho almeja reunir evidências científicas e contribuir com a elucidação, através de uma revisão bibliográfica de artigos e publicações dos últimos 10 anos, da relevância da FBM como tratamento complementar para a DA, abordando os fatores neuroprotetores e neurorestauradores da FBM contra a neurodegeneração comumente associada ao desenvolvimento e progressão dessa neuropatologia.

Metodologia

Para a elaboração desse artigo foi realizada uma revisão bibliográfica em artigos e publicações encontrados nas plataformas do Google Acadêmico e PubMed entre o período de 2019-2024. Para a busca dos artigos foram utilizados os descritores de texto: “*Photobiomodulation*”, “*Oxidative stress*”, “*Neurodegeneration*” e “*Alzheimer’s disease*”, e seus termos correspondentes em português. Foram considerados artigos em português e inglês que se enquadrassem em estudos experimentais *in vivo* e *in vitro* e revisões bibliográficas sistemáticas e integrativas.

Dentre a bibliografia encontrada, foram selecionados os artigos que se apresentassem mais relevantes em relação ao objetivo do presente artigo de validar a utilização da FBM como tratamento alternativo para a DA, apresentando a atuação da FBM na fisiopatologia da DA. Esses artigos foram lidos na íntegra, seus dados foram interpretados e organizados em uma tabela contendo a metodologia empregada e os resultados obtidos para uma melhor visualização do impacto da FBM na DA.

Resultados

A busca bibliográfica rendeu mais de 2.000 artigos referentes aos descritores utilizados. Dentre esses, foram selecionados sete artigos dos quais 4 se caracterizavam como revisão integrativa ou bibliográfica, 2 se caracterizavam como estudos experimentais *in vivo*, e 1 como estudo experimental *in vitro*. Os artigos selecionados são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1: Artigos incluídos no estudo.

Autores	Métodos	Resultados
(BLIVET et al., 2024)	Revisão bibliográfica a respeito da abordagem terapêutica da FBM contra a DA, com ênfase na interconexão cérebro-intestino.	A FBM pode apresentar impactos positivos na função cognitiva e apresentar fatores neuroprotetivos ao modular a interconexão cérebro-intestino. Mais pesquisas se fazem necessárias para validar os efeitos e compreender os mecanismos envolvidos.
(CARDOSO; LOPES MARTINS; DA SILVA, 2020)	Revisão sistemática da literatura a respeito do potencial terapêutico da FBM na DA, utilizando 10 estudos experimentais, <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> .	Os estudos mostraram que a FBM é capaz de reduzir a resposta inflamatória, o estresse oxidativo e os efeitos apoptóticos gerados pela beta-amiloide (A β) e restaurar a função mitocondrial e o comportamento cognitivo.
(CARVALHO; SANTOS; NAVARRO, 2021)	Revisão integrativa da literatura a respeito da utilização da FBM no tratamento da doença de Alzheimer através da análise qualitativa de estudos pré-clínicos e clínicos e da avaliação da eficácia da FBM na redução das características da doença e na modulação de neurotransmissores.	A FBM foi associada à redução de placas A β e à melhora da função cognitiva, além de uma modulação positiva dos níveis de acetilcolina. Mais ensaios clínicos controlados se fazem necessários para validar os resultados.

(HAMBLIN, 2019)	Revisão de literatura de estudos pré-clínicos e clínicos com foco nos mecanismos, evidências e desafios associados ao uso da FBM na doença de Alzheimer	Nos estudos pré-clínicos se observou a redução de placas beta amiloides, da neuroinflamação e do estresse oxidativo, além do aumento da função cognitiva e da neuroplasticidade através do uso da FBM. Os ensaios clínicos, embora limitados, indicaram melhora na cognição e na qualidade de vida em pacientes com DA tratados com FBM. Mais pesquisas se fazem necessárias para validar os efeitos e compreender os mecanismos envolvidos.
(HEO et al., 2019)	Estudo experimental <i>in vivo</i> utilizando ratos divididos em grupos controle e experimental, recebendo tratamento em sessões regulares para avaliar os efeitos da FBM com comprimento de onda 660 nm. Após o tratamento, o hipocampo dos ratos foi isolado para análises bioquímicas dos marcadores de estresse oxidativo e dos níveis de expressão de fatores neurotróficos (BDNF).	O tratamento com FBM resultou em uma redução significativa do estresse oxidativo e um aumento na expressão de BDNF no hipocampo dos ratos tratados.
(YANG et al., 2022)	Estudo experimental <i>in vivo</i> utilizando ratos transgênicos com características da DA para investigar os efeitos da FBM não invasiva. Os ratos foram tratados com FBM e, posteriormente, avaliados quanto à função cognitiva, presença de placas A β e marcadores inflamatórios por meio de testes comportamentais e análises histológicas e bioquímicas.	A FBM melhorou a função cognitiva, reduziu as placas A β e diminuiu os marcadores inflamatórios,
(THAMMASART et al., 2024)	Estudo experimental <i>in vitro</i> de um modelo da DA no qual células diferenciadas da linhagem de neuroblastoma humano (SH-SY5Y) foram expostas a peptídeos A β e tratadas com FBM. As avaliações incluíram a quantificação dos níveis de A β e acetilcolina.	O tratamento com FBM resultou na redução significativa do acúmulo de A β e na modulação positiva dos níveis de acetilcolina.

Fonte: os autores.

Com base nos estudos analisados, foi possível observar algumas propriedades neuromoduladoras da FBM em relação a características extremamente presentes na fisiopatologia da DA, como a redução do estresse oxidativo e de A β , a restauração ou potencialização da atividade mitocondrial e a modulação da resposta inflamatória. Essas propriedades foram agrupadas para a visualização da sua incidência nos diferentes estudos e podem ser observadas na tabela 2.

Tabela 2: presença dos efeitos neuromoduladores da FBM nos artigos analisados.

Efeito da FBM na fisiopatologia da DA	Incidência %
Aumento na Expressão de BDNF	28
Melhora da Função Mitocondrial	43
Melhora na Função Cognitiva	57
Modulação dos Níveis de Acetilcolina	28
Redução da Neuroinflamação	57
Redução do estresse oxidativo	43
Redução dos níveis de A β	71

Fonte: os autores.

Discussão

A DA, embora não totalmente compreendida, apresenta alguns fatores de sua fisiopatologia já bem consolidados na ciência atual. Alguns dos mais relevantes são os altos níveis de estresse oxidativo, que se associam diretamente a disfunção mitocondrial, diminuindo os níveis energéticos das células e provocando a degradação neuronal pela alta produção de radicais livres como as espécies reativas de oxigênio (EROs) e a presença das placas A β , agregados proteicos que se acumulam no cérebro e dificultam a função sináptica. Sabe-se também a respeito da redução da expressão de BDNF, responsável por evitar a apoptose e estimular o crescimento e a restauração neuronal, e dos níveis de acetilcolina, associados à perda dos neurônios colinérgicos, responsáveis pela síntese desse neurotransmissor importante na função cognitiva.

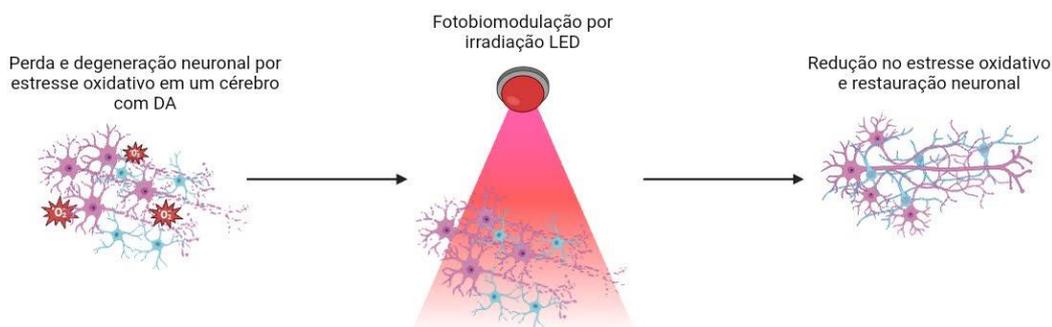
Essas alterações fisiopatológicas presenciadas no desenvolvimento dessa neuropatologia degenerativa, se associam diretamente a perda da função cognitiva e da memória, acarretando os sintomas tão conhecidos da DA.

Através da leitura dos estudos utilizados na elaboração desse artigo, se observou a grande incidência de fontes que associam a utilização da FBM à redução do estresse oxidativo, fato que pode ser observado na Figura 1, através da melhoria das funções mitocondriais. Dessa forma, a FBM promoveria um maior funcionamento mitocondrial, através da melhoria no fluxo sanguíneo e da atuação em algumas enzimas (CARVALHO; SANTOS; NAVARRO, 2021), promovendo a síntese de adenosina trifosfato (ATP), ao mesmo tempo em que possui efeito neuroprotetor ao diminuir a incidência dos radicais livres frutos da produção energética (CARDOSO; LOPES MARTINS; DA SILVA, 2020; HAMBLIN, 2019; HEO et al., 2019), diminuindo também a deposição e incidência das placas A β (CARDOSO; LOPES MARTINS; DA SILVA, 2020; CARVALHO; SANTOS; NAVARRO, 2021; HAMBLIN, 2019; THAMMASART et al., 2024; YANG et al., 2022), que estão ligadas ao estresse oxidativo, ao funcionamento mitocondrial e ao fluxo sanguíneo.

A FBM também demonstrou um efeito neurorestaurador e neuroprotetor ao aumentar os níveis de neurotróficos (BDNF) (CARDOSO; LOPES MARTINS; DA SILVA, 2020; HEO et al., 2019), promovendo o crescimento neuronal e diminuindo a incidência de apoptose, e ao modular os níveis de acetilcolina nos neurônios (CARVALHO; SANTOS; NAVARRO, 2021; THAMMASART et al., 2024), contribuindo com a plasticidade sináptica.

Figura 1: Efeito da FBM na redução do estresse oxidativo.

Tratamento da Doença de Alzheimer por Fotobiomodulação a LED



Fonte: os autores.

Conclusão

Embora ainda existam poucos estudos relacionados à utilização terapêutica da FBM na DA, após a leitura e análise dos artigos selecionados, foi possível verificar importantes atributos celulares, moleculares e cognitivos da utilização da FBM como terapia complementar para a DA, ao compreender e elucidar seus efeitos neuroprotetores e neurorestauradores contra as alterações fisiopatológicas tão comumente associadas a essa doença neurodegenerativa tão incidente na atualidade.

Referências

- 2024 Alzheimer's disease facts and figures. **Alzheimer's and Dementia**, v. 20, n. 5, p. 3708–3821, 1 maio 2024.
- ABIJO, A. et al. The Beneficial Role of Photobiomodulation in Neurodegenerative Diseases. **Biomedicines** 2023, Vol. 11, Page 1828, v. 11, n. 7, p. 1828, 26 jun. 2023.
- BLIVET, G. et al. Photobiomodulation Therapy: A Novel Therapeutic Approach to Alzheimer's Disease Made Possible by the Evidence of a Brain–Gut Interconnection. **Journal of Integrative Neuroscience**, v. 23, n. 5, 2024.
- CARDOSO, F. D. S.; LOPES MARTINS, R. Á. B.; DA SILVA, S. G. Therapeutic Potential of Photobiomodulation In Alzheimer's Disease: A Systematic Review. **Journal of Lasers in Medical Sciences**, v. 11, p. S16–S22, 2020.
- CARDOSO, F. DOS S.; GONZALEZ-LIMA, F.; GOMES DA SILVA, S. Photobiomodulation for the aging brain. **Ageing research reviews**, v. 70, 1 set. 2021.
- CARVALHO, J. M. S.; SANTOS, L. DOS; NAVARRO, R. S. Impacto terapêutico da fotobiomodulação no tratamento da doença de Alzheimer: Uma revisão integrativa. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 8, p. e32910817046, 13 jul. 2021.
- Dementia**. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>>. Acesso em: 16 ago. 2024.
- HAMBLIN, M. R. **Photobiomodulation for Alzheimer's disease: Has the light dawned?** **Photonics** MDPI AG, , 2019.

HAMBLIN, M. R.; HUANG, Y. Y.; HEISKANEN, V. **Non-mammalian Hosts and Photobiomodulation: Do All Life-forms Respond to Light? Photochemistry and Photobiology** Blackwell Publishing Inc., , 1 jan. 2019.

HEO, J. C. et al. Photobiomodulation (660 nm) therapy reduces oxidative stress and induces BDNF expression in the hippocampus. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, 1 dez. 2019.

THAMMASART, S. et al. Neuroprotective Potential of Photobiomodulation Therapy: Mitigating Amyloid-Beta Accumulation and Modulating Acetylcholine Levels in an In Vitro Model of Alzheimer's Disease. <https://home.liebertpub.com/photob>, 21 ago. 2024.

TIAN, Z. et al. Photobiomodulation for Alzheimer's disease: photoelectric coupling effect on attenuating A β neurotoxicity. **Lasers in Medical Science**, v. 38, n. 1, p. 1–8, 1 dez. 2023.

World Alzheimer Report 2023 Reducing dementia risk: never too early, never too late. [s.d.].

YANG, L. et al. Non-invasive photobiomodulation treatment in an Alzheimer Disease-like transgenic rat model. **Theranostics**, v. 12, n. 5, p. 2205–2231, 2022.

Agradecimentos

O presente trabalho foi realizado com apoio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, processo 152384/2024-3, GRS). Um agradecimento especial ao CNPq pelo PIBIC (2024 LAG).