

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FISIOTERAPIA**

OTÁVIO BERNARDES DUTRA

**EFEITOS DE CLAREADORES ÓPTICOS, ULTRASSONOTERAPIA E
SONOFORESE PARA A FOTOBIMODULAÇÃO:
ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

SÃO CARLOS - SP

2024

OTÁVIO BERNARDES DUTRA

**EFEITOS DE CLAREADORES ÓPTICOS, ULTRASSONOTERAPIA E
SONOFORESE PARA A FOTOBIMODULAÇÃO:
ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Fisioterapia pela Universidade Federal de São Carlos

Projeto de pesquisa apoiado financeiramente (bolsa de iniciação científica) pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP (Processo: 2022/11265-4)

Orientador: Prof. Dr. Cleber Ferraresi

SÃO CARLOS – SP

2024

Dedico meu trabalho ao Basquete UFSCar,
o motivo pelo qual eu persisto.
Seremos.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, a Deus, por ter me dado força, saúde e determinação para não desanimar e me permitir superar todos os obstáculos encontrados ao longo da realização deste trabalho.

À Universidade Federal de São Carlos, minha querida UFSCar, essencial no meu processo de formação profissional e por tudo que me proporcionou ao longo dos anos.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), por acreditar no meu trabalho e conceder-me a bolsa de iniciação científica, processo nº 2022/11265-4.

Ao meu orientador, Cleber, que nunca perdeu a confiança no meu trabalho. Obrigado pelas conversas, pelos almoços no restaurante universitário (RU) e pelo conhecimento compartilhado. Agradeço por ser, mais que meu orientador, ser meu amigo.

A meus familiares, em especial meus pais, Sérgio e Adriana, meu irmão, Tarcísio, meus avós, Sirlei e Calebre, e meu tio Rogério, por todo o apoio e pela ajuda durante esse processo.

Ao Jean, meu segundo pai, por ter me apresentado o mundo da Fisioterapia.

À Daniela, minha terapeuta. Sem ela, não estaria aqui hoje.

A meus amigos de longa data, Bruno e Yasmin, pelas trocas e conversas.

Aos tantos colegas que fiz graças à universidade, mas em especial o Nino e a Gi, pelos rolês, pelas conversas, mas principalmente, pela amizade.

A LISE, projeto que idealizei e coloquei em prática, podendo conhecer pessoas incríveis, como Migué, Azeite, Pedro, Pera, André, Maria e MD, durante o nosso crescimento.

Aos meus amigos da FUPE, Luli, Kallel e Rafa, pelas diversas conversas sobre esporte universitário, que mudaram meus planos para o futuro.

Aos Homens de Vermelho, Matheus, Giovanni, Juninho, Duende, Edshow, André, Bino, Zanin, Zé, Helião, Inri, Sorge, Tio Chico, Chapo, Luigi, Igor, Zelão, Cipra, Felps, Dan, Gah, Petekudo, Duh, Alexa, Brenão, Ryan, João, Davi, Lucão e Magal, que tive o privilégio de dividir a quadra ao longo desses anos. Meu maior orgulho nesta vida é representar a Fúria Federal ao lado de vocês.

Ao Coach Rodolfo, por ter acreditado em mim e me ajudado a realizar um sonho. Obrigado Mestre, o que é nosso está guardado.

E a todos que participaram, direta ou indiretamente, do desenvolvimento deste trabalho de pesquisa, enriquecendo o meu processo de aprendizado.

“Acredite em si próprio e chegará um dia em
que os outros não terão outra escolha
senão acreditar com você”
(Cynthia Kersey)

SUMÁRIO

RESUMO	7
ABSTRACT	8
INTRODUÇÃO	9
MÉTODOS	11
RESULTADOS	18
DISCUSSÃO	25
OCA-IPQ	25
US E SONOFORESE	26
FOTOTIPOS DE PELE	26
Jovens (18-39 anos) versus mais velhos (40-60 anos)	27
Dobra cutânea membro inferior dominante	28
CONCLUSÃO	28
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29
ANEXO (Comitê de Ética)	32

RESUMO

Introdução: A terapia por fotobiomodulação (TFBM) consiste na aplicação de luz na faixa do vermelho ao infravermelho próximo com fins terapêuticos. Os efeitos da TFBM nos tecidos biológicos dependem da interação luz-tecido que, por sua vez, dependem da penetração da luz através da pele humana. Diversos estudos têm investigado os efeitos de agentes clareadores ópticos (OCAs), intensificadores de penetração química (IPQs) e abordagens de base física, como o Ultrassom (US), para amenizar a reflexão e espalhamento da luz nos tecidos biológicos e assim aumentar a profundidade da penetração da luz. No entanto, não existem estudos em seres humanos que associaram estas abordagens, bem como outros fatores importantes, tais como a cor de pele (fototipo) e a idade, os quais possivelmente também impactam na penetração da luz. **Objetivo:** Verificar se a aplicação de uma mistura de OCA-IPQ, bem como US e Sonoforese (US + OCA-IPQ) melhora a penetração da luz da TFBM através da pele de seres humanos com diferentes fototipos. **Metodologia:** Trata-se de um ensaio clínico randomizado. Participaram voluntariamente do estudo 68 homens, alocados em 6 grupos a partir do fototipo e idade. Os voluntários foram submetidos à TFBM aplicada na região do vasto medial de ambos os membros em associação a: 1) aplicação de OCA-IPQ, 2) US e 3) Sonoforese (US + OCA-IPQ). **Resultados:** Foram encontradas correlações significativas ($p < 0,05$) entre a penetração da luz e o fototipo de pele. **Conclusão:** As três intervenções propostas (OCA-IPQ, US e Sonoforese) não apresentaram efeitos significativos para facilitar a penetração da luz vermelha (660 nm) e infravermelha (808 nm) na região do músculo vasto medial da coxa de homens jovens e mais velhos. Entretanto, constatamos que o fototipo influencia significativamente a quantidade de luz que penetra na pele.

Palavras-chave: Fotobiomodulação; Laserterapia de baixa intensidade; Clareador Óptico; Ultrassom; Sonoforese

ABSTRACT

Introduction: Photobiomodulation therapy (PBMT) consists of the application of light in the range from red to near infrared for therapeutic purposes. The effects of PBMT on biological tissues depend on light-tissue interactions, which in turn depend on the light penetration through human skin. Several studies have investigated the effects of optical clearing agents (OCAs); chemical penetration enhancers (CPEs); and physical-based approaches, such as ultrasound (US), to attenuate the reflection and scattering of light in biological tissues and thus increase the depth of light penetration. However, there are no studies in humans that have combined these approaches, as well as other important factors such as skin color (phototype) and age, which possibly also impact the light penetration. **Objective:** Verify if the application of a mixture of OCA-CPE, as well as US and Sonophoresis (US + OCA-CPE) improves the light penetration of PBMT through the skin of human. **Methodology:** This study is a randomized clinical trial. Sixty-eight men voluntarily participated in the study, allocated into 6 groups based on their skin phototype and age. Volunteers underwent PBMT applied in the vastus medialis region of both limbs in combination with: 1) application of OCA-CPE, 2) US and 3) **Results:** Significant correlations ($p < 0.05$) were found between light penetration and skin phototype. **Conclusion:** The three proposed interventions (OCA-IPQ, US and Sonophoresis) did not show significant effects in facilitating the penetration of red (660 nm) and infrared (808 nm) light in the region of the vastus medialis muscle of the thigh in young and older men. However, we found that phototype significantly influences the amount of light that penetrates the skin.

Keywords: Photobiomodulation; Low-level laser therapy; Optical Clearing; Ultrasound; Sonophoresis

INTRODUÇÃO

A terapia por fotobiomodulação (TFBM) é baseada na exposição de tecidos biológicos à luz não ionizante emitida, por exemplo, a partir de lasers de baixa intensidade ou diodos emissores de luz (*light-emitting diodes* - LEDs), com comprimentos de onda na faixa do vermelho ao infravermelho próximo, para fins terapêuticos (1-3).

Os efeitos da TFBM nos tecidos biológicos dependem da interação luz-tecido, a qual está relacionada a mecanismos fotoquímicos e fotofísicos (4). Uma das formas dessa interação é a absorção dos fótons de luz por cromóforos como a melanina da pele que, por sua vez, promove uma atenuação da penetração dos fótons no tecido biológico. O fóton também pode ser absorvido por outras moléculas ou cromóforos como a hemoglobina e água transformando sua energia fotofísica em energia cinética (vibracional), ou ainda podendo gerar uma mudança conformacional das moléculas (5).

Outro evento que ocorre quando a luz penetra na pele é o espalhamento, causando um deslocamento temporal e um alargamento do pulso de luz, isto é, o fóton viajando em um meio turbido passa por uma série de interações de espalhamento que desvia sua trajetória de um caminho reto até o ponto onde é finalmente absorvido ou sai dos limites do meio, sendo que o espalhamento em si é determinado pela morfologia dos tecidos (6). Os elementos de dispersão direta, chamados de dispersores principais de Mie são correspondentes às estruturas comparáveis ou maiores que o próprio comprimento de onda da luz incidente, como as membranas celulares, a melanina, os glóbulos vermelhos, as plaquetas, os vasos sanguíneos e os adipócitos. Já as organelas celulares, moléculas de colágeno e outras estruturas do tecido conjuntivo contribuem para o espalhamento único de Rayleigh, ou espalhamento molecular, espalhando em todas as direções (7).

Nos últimos anos, a literatura tem demonstrado alguns resultados de estudos que buscaram medir a profundidade de penetração da luz nos tecidos biológicos quando aplicada de maneira transcutânea, utilizando fontes pontuais ou feixes focalizados (8,9). Tais medidas são fundamentais para se entender como a composição dos tecidos biológicos influenciam na penetração da luz da TFBM, além da influência dos parâmetros da própria TFBM, pois a quantidade de luz que atinge o tecido alvo e seus cromóforos vai determinar a eficácia, ou não, da TFBM, caracterizando a conhecida dose-resposta amplamente descrita na literatura (10).

Uma das principais barreiras para a penetração da luz na pele é o estrato córneo, a camada mais externa da epiderme, formada por células mortas anucleadas, além dos outros tecidos subcutâneos, como a derme e a hipoderme, até chegar nos músculos e articulações. Sendo

assim, a luz deve ser transmitida através desses tecidos, ou seja, de forma transcutânea. Nesse processo, a luz é absorvida por cromóforos como melanina, hemoglobina, oxiemoglobina, água, além de sofrer refração e espalhamento pelo tecido adiposo (11). A interação da luz com o tecido biológico depende dos parâmetros de luz empregados, como comprimento de onda (nm), potência (watts - W), irradiância (W/cm^2), energia (joules - J), fluência (J/cm^2) e o tempo de irradiação (s) (12). Como exemplos, é sabido que a potência aplicada na TFBM influencia na profundidade de penetração da luz emitida pelo mesmo comprimento de onda (13,14), e a fluência (J/cm^2) em doses baixas (até $2 J/cm^2$) de TFBM estimulam a proliferação celular, enquanto em doses mais altas (superiores a $16 J/cm^2$) tem efeito supressivo, demonstrando a dose-dependência da resposta biológica após a exposição à luz (15).

Aplicando-se a TFBM sobre a superfície da pele, no modo sem contato, aproximadamente 4–7% da luz incidente é perdida na própria superfície da pele (estrato córneo) por meio de reflexão (16). Em seguida, a penetração da luz restante é governada tanto pela absorção, quanto pelo espalhamento e dispersão por moléculas e estruturas presentes nos tecidos subcutâneos, sendo a melanina um dos principais absorvedores da luz (17), de forma mais significativa para o comprimento de onda vermelho, e seu efeito, que também inclui o espalhamento da luz, torna-se cada vez menor na faixa do infravermelho (16).

Para amenizar a reflexão da luz no estrato córneo, o método de clareamento óptico da pele foi desenvolvido na década de 1990 com o objetivo de reduzir o espalhamento da luz nos tecidos biológicos e assim aumentar a profundidade de penetração da luz através da pele (18). Esse método promove uma desidratação que diminui o espalhamento da luz nos tecidos moles, ao deslocar a água do espaço entre as fibras de colágeno, diminuindo assim a diferença entre os índices de refração dos componentes do tecido (19). Para tal, são utilizados os seguintes agentes clareadores ópticos (*Optical Clearing Agents* - OCAs), classificados em vários grupos: (i) álcoois poliatômicos, como o glicerol e os polietilenoglicóis (PEGs) (20-23); (ii) açúcares, como glicose, dextrose, frutose, ribose e sacarose (24-26); (iii) ácidos orgânicos, especialmente o ácido oleico (OA) (27); (iv) solventes orgânicos, como dimetilsulfóxido (DMSO) (27, 28) ou tiazona (29, 30) e (v) agentes de contraste de raios-X, destacando o Omnipaque™ (31).

Alguns OCAs, como DMSO, tiazona e OA, também podem ser utilizados como intensificadores de penetração química (IPQs), ajudando na passagem de partículas através da pele, sendo geralmente utilizados em combinação com diferentes agentes clareadores ópticos hidrofílicos, como glicerol, glicose e PEG (32), já que sua biocompatibilidade e farmacocinética tornam-lhes adequados para o tratamento de tecidos biológicos (33).

Além das abordagens de base química, há também as abordagens de base física, que são propostas para melhorar o clareamento óptico da pele *in vivo*, como a sonoforese, que melhora a distribuição transepidérmica dos clareadores ópticos (34, 35). A cavitação, que é a formação de microbolhas com gás de dimensões micrométricas, ajuda a reduzir a integridade do estrato córneo que, aliada a micromassagem promovida pela terapia do ultrassom (US), na frequência 1 MHz, melhora a penetração e a ação dos clareadores ópticos na epiderme (36). Zhong, Guo (37) utilizou o US com PEG-400/tiazona na superfície dorsal da mão de seres humanos, reduzindo o espalhamento e aumentando a profundidade de imagem obtida através de técnicas ópticas.

Mediante ao exposto, o objetivo primário do presente estudo foi comparar a penetração da luz da TFBM na pele humana quando previamente é utilizado um clareador óptico isolado (uma composição de PEG-400/OA), e quando é utilizado um clareador óptico (PEG-400/OA) combinado com a terapia por Ultrassom (US - Sonoforese). Como objetivos secundários, foi investigado a influência da idade, da cor de pele (fototipo) e da espessura do tecido irradiado (dobra cutânea) pois, apesar das recomendações de alguns autores de que a cor da pele deve ser levada em consideração na dose de TFBM, poucas diretrizes foram estabelecidas com base nesse fator (19,23), assim como poucos estudos utilizaram a faixa etária como fator impactante para TFBM, visto que a adelgaçamento (diminuição da espessura) da pele com a idade, juntamente com o achatamento da junção dermoepidérmica, aumenta a reflexão, e consequentemente, diminui a penetração da luz em indivíduos mais velhos (38).

MÉTODOS

Ética

O estudo foi desenhado como um ensaio clínico controlado. Todos os procedimentos foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de São Carlos e o estudo foi registrado no Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos - ReBeC (RBR-7bshzcg). Os participantes foram recrutados entre estudantes da Universidade Federal de São Carlos e moradores da cidade de São Carlos. Todos os voluntários foram informados sobre os procedimentos do estudo e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Participantes

Foram recrutados 68 homens. Os critérios de inclusão foram ser do sexo masculino, idade entre 18 e 60 anos, índice de massa corpórea (IMC) entre 18,5 a 29,9 kg/m² e ter dobra cutânea na região do músculo vasto medial até 25 mm. Os critérios de exclusão foram os participantes

apresentarem tatuagem na região do vasto medial ou lesões cutâneas, ou ainda histórico de câncer de pele, participantes com dificuldade cognitiva de relatar sensação térmica e participantes portadores de marcapasso.

Coleta de Dados

- Avaliação Inicial: Foram mensuradas altura e massa corporal, para cálculo do índice de massa corporal - IMC, e registro da data de nascimento e membro inferior dominante autorreferido. O local de aplicação da TFBM foi o músculo vasto medial de ambas as coxas, escolhido devido à sua significativa demanda contrátil durante atividades físicas envolvendo os membros inferiores. Antes da avaliação, os participantes receberam orientações para depilar a região 24 horas antecipadamente. Utilizou-se um gabarito (gabarito 1) feito de Etil, Vinil e Acetato - EVA para demarcar as áreas submetidas à TFBM, com as diferentes potências ópticas (mW) avaliadas, tendo como referência inicial a base da patela (Fig. 1).

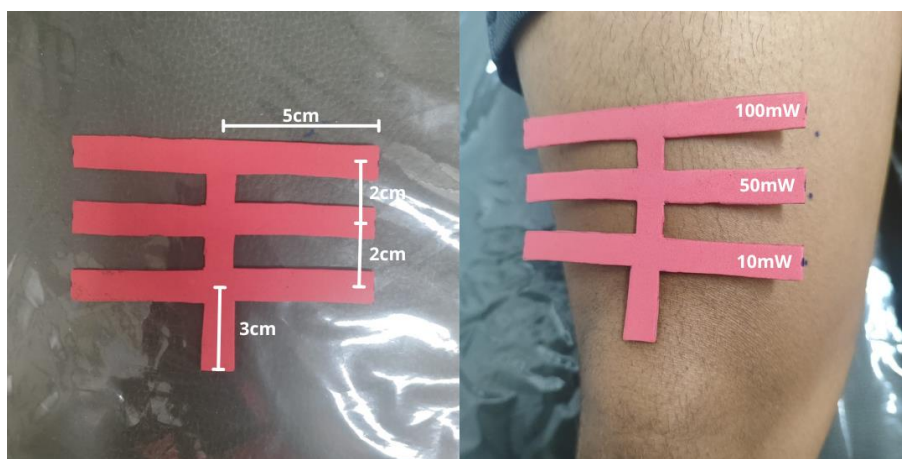


Figura 1. Gabarito para demarcação das áreas de coleta de dados

- Dobra cutânea (espessura do tecido): A dobra cutânea do vasto medial foi medida no sentido do eixo longitudinal utilizando um adipômetro digital (Cescorf, Brasil). Seguindo sempre o mesmo padrão, o pinçamento foi realizado entre o ponto mais proximal (em relação a patela) e o ponto médio. O participante foi instruído a colocar o membro inferior (membro avaliado) à frente, sem descarga de peso, com uma semiflexão do joelho (39). Foram realizadas três medidas, adotando-se a média como valor final. Ambos os membros (dominante e não-dominante) foram avaliados (Fig. 2).

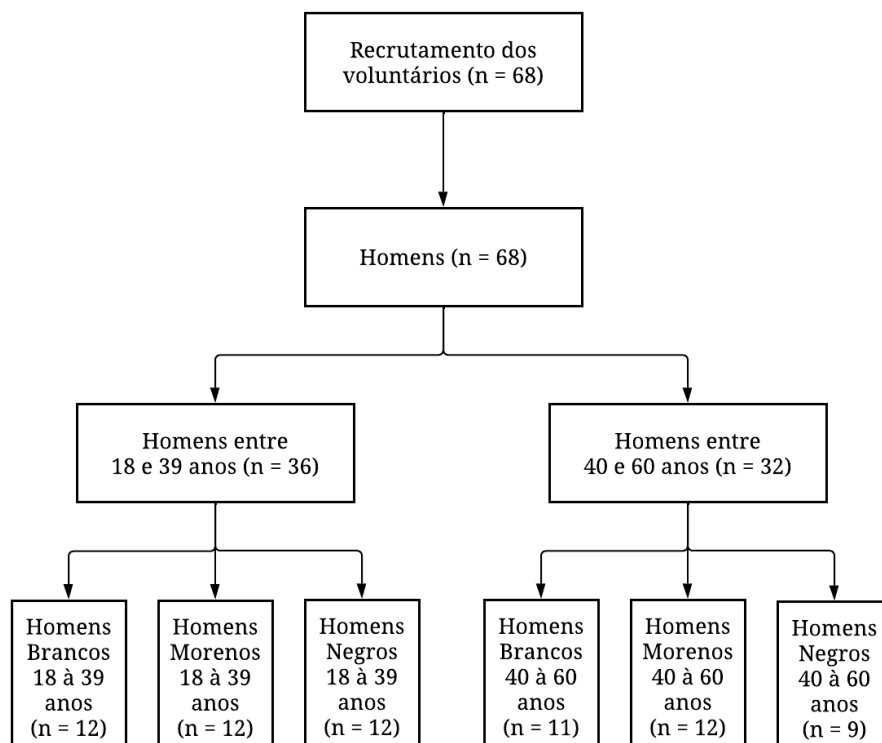


Figura 2. Adipometria

- Fototipo: Foi utilizada a Escala de Fitzpatrick (40) para determinar o fototipo da pele na região do vasto medial, classificando os participantes em uma das seis categorias: Tipo I - branca-pálida; Tipo II - branca; Tipo III - morena clara; Tipo IV - morena moderada; Tipo V - morena escura e Tipo VI - negra.

Grupos do Estudo

Os 68 participantes foram alocados em 6 subgrupos com base na idade (18 a 39 anos e 40 a 60 anos) e fototipo (Branco – Tipo I/II, Morenos – Tipo III/IV e Negros – Tipo V/VI), como mostra o diagrama abaixo:



Terapia por Fotobiomodulação (TFBM)

A TFBM foi realizada de maneira não invasiva, com um laser de baixa intensidade (TF Premier Plus - MMOptics), com potência regulável, que emite luz na faixa do vermelho e infravermelho, estabelecendo contato de forma perpendicular com a pele. A tabela 1 contém as especificações do laser e os 6 parâmetros (P1 à P6) de irradiação que foram utilizados. Os parâmetros ópticos foram devidamente aferidos por meio de um medidor de potência e energia óptica (PM100D Thorlabs®) equipado com sensor S130C para a TFBM.

Tabela 1. Especificações e Parâmetros do LASER (modo contínuo)

Parâmetros	P1	P2	P3	P4	P5	P6
Comprimento de Onda	660nm (Vermelho)			808nm (Infravermelho)		
Potência	10mW	50mW	100mW	10mW	50mW	100mW
Área do Feixe	0,03 cm ²			0,03 cm ²		
Irradiância (W/cm²)	0,33	1,66	3,33	0,33	1,66	3,33
Tempo	30s			30s		
Energia	0,3 J	1,5 J	3 J	0,3 J	1,5 J	3 J
Fluência (J/cm²)	10	50	100	10	50	100

Foram aplicados, respectivamente, os parâmetros de 10, 50 e 100mW da luz vermelha (P1, seguido de P2, seguido de P3). Em seguida, aplicamos a luz infravermelha (P4, seguido de P5, seguido de P6). No ponto mais proximal (em relação a patela), foi aplicado a potência de 10mW, no ponto médio a potência de 50 mW, e no ponto mais distal a potência de 100mW (Fig. 1). Na coxa dominante, a TFBM foi aplicada antes da intervenção (linha de base) e após a aplicação da intervenção por OCA-IPQ. Já na coxa não dominante, também foi aplicada antes das intervenções (linha de base), após as intervenções por US e após a aplicação da Sonoforese (US + OCA-IPQ).

Para mensurar a penetração da luz, foi utilizado um Power Meter PM100D (Thorlabs®) equipado com sensor S130C. Outro gabarito (gabarito 2) foi confeccionado para padronizar a medida coletada pelo sensor do PowerMeter e a irradiação pelo laser (Fig. 3). Neste gabarito, o sensor foi posicionado a 2 cm de distância do local de irradiação (Fig. 4).

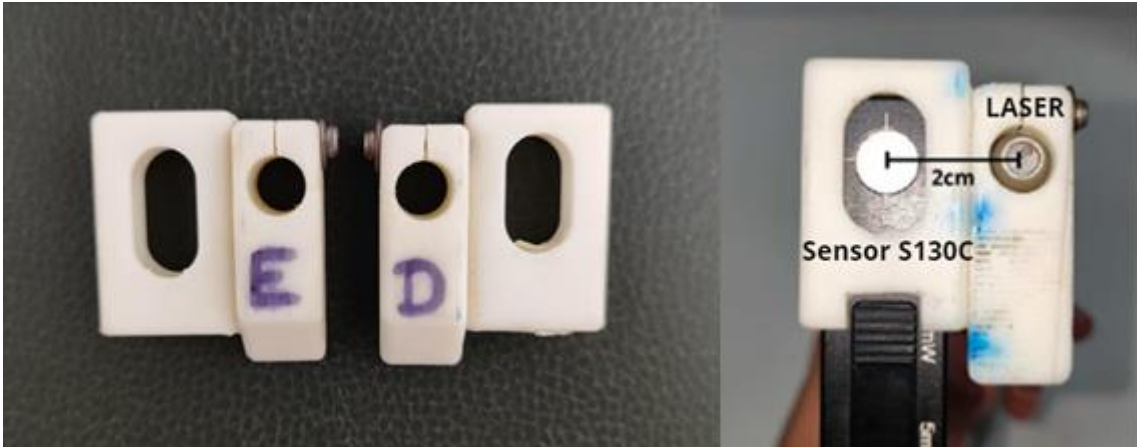


Figura 3. Gabarito para acoplar sensor e laser sobre a coxa (direita ou esquerda)



Figura 4. Gabarito (círculo verde demarca o ponto que posiciona o gabarito) na coxa direita.

A partir das medidas obtidas pelo PowerMeter, a penetração da luz pelos tecidos foi sempre inferida a partir do seu retroespalhamento, conforme figura 5 (adaptada de <https://www.photoacoustics.lu.se/platform/house-diffuse-reflectance-spectroscopy>).

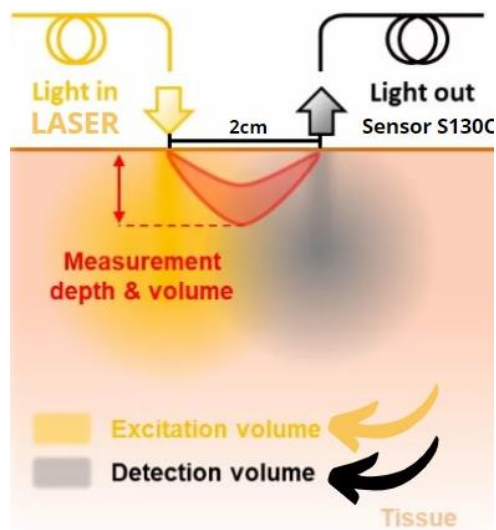


Figura 5. Caminho percorrido pela luz (fonte emissora) até o sensor

Procedimentos

Após determinação dos valores basais de penetração da luz em ambos os membros inferiores (BASE Dominante e BASE Não-Dominante) com os 6 parâmetros de TFBM (tabela 1), cada participante foi submetido a 3 intervenções, 1 na perna dominante (OCA-IPQ) e 2 na perna não dominante (US e Sonoforese).

- **Aplicação de OCA-IPQ**

Foram aplicadas 3 gotas (1 mL) do PEG-400-OA na concentração 80:20 (vol./vol.) topicamente na superfície da pele (29, 30, 34) do vasto medial do membro inferior dominante, deixando-o agir por 10 minutos sobre a pele (Fig. 6). Em seguida, foi removido o excesso do composto por meio de um papel absorvente (sem esfregar a pele da região), e a TFBM (6 parâmetros) foi aplicada novamente no membro inferior dominante pré-condicionado com a intervenção de OCA-IPQ para posterior medida de penetração da luz.



Figura 6. Aplicação de OCA-IPQ

- **Ultrassom**

No membro inferior não dominante, foi realizada a terapia por ultrassom (US) com o aparelho Sonopulse III (Ibramed, Brasil), com área efetiva de radiação (ERA) de 7 cm², na frequência de 1 MHz, densidade de potência de 0,5 W/cm², modo contínuo, por 2 minutos (32, 36), sendo utilizado gel à base d'água para acoplar o cabeçote à pele (Fig. 7). Após a aplicação, foi removido o excesso do gel com papel absorvente (sem esfregar a pele da região), e a TFBM (6 parâmetros) foi aplicada no membro inferior não-dominante pré-condicionado com a intervenção do US para posterior medida de penetração da luz.



Figura 7. Aplicação do Ultrassom

- Sonoforese

Após os procedimentos com US, foi realizada a Sonoforese, com os mesmos parâmetros de US, mas utilizando 9 gotas (3mL) de OCA-IPQ (Fig. 8) para acoplar o cabeçote à pele. Após 10 minutos (2 minutos da Sonoforese + 8 minutos do composto agindo sobre a pele) foi removido o excesso do composto OCA-IPQ e a TFBM (6 parâmetros) foi aplicada no membro inferior não-dominante pré-condicionado com a intervenção da Sonoforese.



Figura 8. OCA-IPQ no cabeçote do Ultrassom

RESULTADOS

Os dados de cada grupo foram analisados quanto à normalidade (teste de Shapiro-Wilk's W test) e homogeneidade das variâncias (teste de Levene) para posterior tomada de decisão quanto ao teste estático a ser utilizado (paramétrico *versus* não paramétrico). Os valores das tabelas 2-20 estão expressos em média \pm desvio-padrão.

Tabela 2. Dados da Anamnese

	HB 18-39	HM 18-39	HN 18-39	HB 40-60	HM 40-60	HN 40-60
Idade (anos)	22,00 \pm 2,82	21,58 \pm 2,57	24,00 \pm 4,43	50,36 \pm 7,25	48,66 \pm 6,18	48,44 \pm 7,46
Altura (cm)	181,75 \pm 7,67	182,5 \pm 5,76	183,25 \pm 10,10	176,00 \pm 9,67	174,60 \pm 4,05	176,11 \pm 6,05
Peso (kg)	75,88 \pm 9,63	82,05 \pm 7,64	82,3 \pm 16,59	82,83 \pm 11,68	79,44 \pm 9,03	79,28 \pm 9,53
IMC (kg/m²)	22,89 \pm 1,45	24,70 \pm 2,41	24,35 \pm 3,32	26,63 \pm 1,9	26,05 \pm 4,05	25,52 \pm 2,36
Dobra Cutânea Dominante (mm)	10,91 \pm 2,75	9,55 \pm 1,98	9,36 \pm 3,00	11,82 \pm 3,12	10,55 \pm 3,78	10,52 \pm 3,38
Dobra Cutânea Não-Dominante (mm)	10,60 \pm 3,60	10,19 \pm 2,02	10,31 \pm 3,56	12,69 \pm 2,52	11,12 \pm 3,14	10,42 \pm 3,32

Dados em distribuição normal analisadas pelo teste de Shapiro-Wilk's W test. Abreviações: homem branco (HB); homem moreno (HM); homem negro (HN); 18-39 (idade – jovens); 40-60 (idade – mais velhos).

Tabela 3. Comparação intragrupo vermelho (660 nm) 10mW *versus* OCA-IPQ + 10 mW no membro dominante

Subgrupo	10mW	OCA-IPQ + 10mW	valor p
HB 18-39	12,75 \pm 5,39 μ W	12,73 \pm 5,13 μ W	0,84
HM 18-39	4,78 \pm 0,99 μ W	5,07 \pm 1,30 μ W	0,02*
HN 18-39	1,31 \pm 0,98 μ W	1,36 \pm 1,05 μ W	0,40
HB 40-60	15,53 \pm 5,72 μ W	15,48 \pm 5,83 μ W	0,93
HM 40-60	7,46 \pm 2,00 μ W	7,71 \pm 2,28 μ W	0,15
HN 40-60	1,49 \pm 0,64 μ W	1,56 \pm 0,64 μ W	0,08

Tabela 4. Comparação intragrupo vermelho (660 nm) 50mW *versus* OCA-IPQ + 50mW no membro dominante

Subgrupo	50mW	OCA-IPQ + 50mW	valor p
HB 18-39	49,90±18,60 μ W	51,73±21,29 μ W	1,00
HM 18-39	22,53±7,19 μ W	23,00±7,09 μ W	0,47
HN 18-39	6,17±4,62 μ W	6,36±5,19 μ W	0,45
HB 40-60	54,00±16,33 μ W	51,68±15,97 μ W	0,25
HM 40-60	30,17±10,56 μ W	30,68±10,61 μ W	0,51
HN 40-60	5,83±2,57 μ W	5,59±2,40 μ W	0,36

Tabela 5. Comparação intragrupo vermelho (660 nm) 100mW *versus* OCA-IPQ + 100mW no membro dominante

Subgrupo	100mW	OCA-IPQ + 100mW	valor p
HB 18-39	100,85±42,69 μ W	100,46±49,52 μ W	0,99
HM 18-39	55,36±15,85 μ W	56,46±15,33 μ W	0,44
HN 18-39	13,81±10,58 μ W	13,54±11,03 μ W	0,58
HB 40-60	116,02±48,99 μ W	119,08±42,37 μ W	0,43
HM 40-60	73,75±31,65 μ W	72,44±33,65 μ W	0,50
HN 40-60	11,01±5,33 μ W	10,58±5,83 μ W	0,54

Tabela 6. Comparação intragrupo infravermelho (808 nm) 10mW *versus* OCA-IPQ +10mW no membro dominante

Subgrupo	10mW	OCA-IPQ + 10mW	valor p
HB 18-39	37,94±8,55 μ W	37,06±8,72 μ W	0,44
HM 18-39	24,39±3,06 μ W	23,39±3,52 μ W	0,14
HN 18-39	8,52±4,75 μ W	9,39±5,47 μ W	0,09
HB 40-60	40,74±11,31 μ W	41,02±9,15 μ W	0,74
HM 40-60	28,97±6,82 μ W	28,75±7,23 μ W	0,80
HN 40-60	9,80±4,17 μ W	9,62±4,35 μ W	0,59

Tabela 7. Comparação intragrupo infravermelho (808 nm) 50mW *versus* OCA-IPQ + 50mW no membro dominante

Subgrupo	50mW	OCA-IPQ + 50mW	valor p
HB 18-39	143,74±44,40 µW	149,12±43,48 µW	0,22
HM 18-39	87,93±18,82 µW	100,60±23,43 µW	<0,00*
HN 18-39	35,33±18,19 µW	39,70±22,49 µW	0,02*
HB 40-60	140,15±33,46 µW	155,89±34,83 µW	0,04*
HM 40-60	106,77±31,63 µW	109,58±29,85 µW	0,38
HN 40-60	36,26±15,51 µW	36,21±16,36 µW	0,97

Tabela 8. Comparação intragrupo infravermelho (808 nm) 100mW *versus* OCA-IPQ + 100mW no membro dominante

Subgrupo	100mW	OCA-IPQ + 100mW	valor p
HB 18-39	305,13±96,19 µW	292,89±94,54 µW	0,05
HM 18-39	225,94±44,14 µW	230,50±43,06 µW	0,37
HN 18-39	83,91±43,89 µW	88,66±50,00 µW	0,14
HB 40-60	338,95±92,46 µW	319,14±76,48 µW	0,13
HM 40-60	259,96±88,15 µW	242,44±84,62 µW	0,00*
HN 40-60	76,23±37,44 µW	70,54±35,03 µW	0,06

Todos os dados das tabelas 3-8 tiveram distribuição normal analisadas pelo teste de Shapiro-Wilk's W test. Comparações intragrupos por meio de Teste t Student. Abreviações: homem branco (HB); homem moreno (HM); homem negro (HN); 18-39 (idade – jovens); 40-60 (idade – mais velhos).

Tabela 9. Comparação intragrupo vermelho (660 nm) 10mW *versus* Ultrassom (US) + 10mW *versus* Sonoforese (SONO) + 10mW. Todas as análises em membro não-dominante

Subgrupo	10mW	US + 10mW	SONO + 10mW	valor p
HB 18-39	13,86±6,36 µW	14,31±6,21 µW	13,22±6,07 µW	1,00
HM 18-39	6,35±1,88 µW	6,64±2,17 µW	6,27±1,87 µW	1,00
HN 18-39	1,60±1,33 µW	1,49±1,13 µW	1,64±1,15 µW	1,00
HB 40-60	15,67±7,34 µW	17,50±7,37 µW	17,45±7,83 µW	1,00
HM 40-60	9,07±3,52 µW	9,64±3,73 µW	9,16±3,48 µW	1,00

HN 40-60	1,86±1,14 µW	1,81±1,15 µW	1,79±1,20 µW	1,00
-----------------	--------------	--------------	--------------	------

Tabela 10. Comparação intragrupo vermelho (660 nm) 50mW *versus* Ultrassom (US) + 50mW *versus* Sonoforese (SONO) + 50mW. Todas as análises em membro não-dominante

Subgrupo	50mW	US + 50mW	SONO + 50mW	valor p
HB 18-39	53,60±23,36 µW	56,25±22,30 µW	53,73±24,95 µW	1,00
HM 18-39	27,08±8,70 µW	27,84±8,06 µW	25,77±8,11 µW	1,00
HN 18-39	6,42±5,95 µW	6,23±5,82 µW	6,38±5,23 µW	1,00
HB 40-60	56,49±25,02 µW	64,44±29,73 µW	61,72±31,25 µW	1,00
HM 40-60	33,84±13,75 µW	34,54±13,41 µW	33,52±14,25 µW	1,00
HN 40-60	6,84±3,84 µW	6,35±4,03 µW	6,27±4,13 µW	1,00

Tabela 11. Comparação intragrupo vermelho (660 nm) 100mW *versus* Ultrassom (US) + 100mW *versus* Sonoforese (SONO) + 100mW. Todas as análises em membro não-dominante

Subgrupo	100mW	US + 100mW	SONO + 100mW	valor p
HB 18-39	111,08±35,57 µW	114,5±38,71 µW	111,06±46,34 µW	1,00
HM 18-39	61,77±18,19 µW	64,68±19,00 µW	63,15±18,19 µW	1,00
HN 18-39	15,88±12,83 µW	15,84±12,75 µW	16,38±12,28 µW	1,00
HB 40-60	135,26±49,16 µW	146,02±44,01 µW	145,11±53,68 µW	1,00
HM 40-60	82,35±31,85 µW	91,09±35,95 µW	85,22±29,65 µW	1,00
HN 40-60	14,48±7,16 µW	13,51±7,72 µW	13,79±8,41 µW	1,00

Tabela 12. Comparação intragrupo infravermelho (808 nm) 10mW *versus* Ultrassom (US) + 10mW *versus* Sonoforese (SONO) + 10mW. Todas as análises em membro não-dominante

Subgrupo	10mW	US + 10mW	SONO + 10mW	valor p
HB 18-39	38,19±10,58 µW	39,52±12,99 µW	37,84±10,04 µW	1,00
HM 18-39	25,43±4,14 µW	26,20±4,93 µW	25,82±4,78 µW	1,00
HN 18-39	9,14±4,4 µW	9,31±4,77 µW	10,09±5,40 µW	1,00
HB 40-60	40,6±10,24 µW	45,77±12,48 µW	49,16±12,49 µW	1,00
HM 40-60	33,81±8,86 µW	35,89±9,72 µW	36,81±8,70 µW	1,00
HN 40-60	11,98±6,86 µW	12,19±7,79 µW	12,24±7,05 µW	1,00

Tabela 13. Comparação intragrupo vermelho (808 nm) 50mW *versus* Ultrassom (US) + 50mW *versus* Sonoforese (SONO) + 50mW. Todas as análises em membro não-dominante

Subgrupo	50mW	US + 50mW	SONO + 50mW	valor p
HB 18-39	154,61±44,72 μ W	159,95±55,39 μ W	157,41±49,87 μ W	1,00
HM 18-39	99,44±22,36 μ W	105,50±19,68 μ W	103,2±19,14 μ W	1,00
HN 18-39	38,49±26,70 μ W	38,92±25,04 μ W	40,79±25,98 μ W	1,00
HB 40-60	159,65±49,56 μ W	177,60±49,16 μ W	181,11±41,32 μ W	1,00
HM 40-60	127,72±35,45 μ W	137,75±39,13 μ W	133,29±34,91 μ W	1,00
HN 40-60	44,92±26,59 μ W	45,42±26,80 μ W	44,34±27,16 μ W	1,00

Tabela 14. Comparação intragrupo infravermelho (808 nm) 100mW *versus* Ultrassom (US) + 100mW *versus* Sonoforese (SONO) + 100mW. Todas as análises em membro não-dominante

Subgrupo	100mW	US + 100mW	SONO + 100mW	valor p
HB 18-39	313,40±89,66 μ W	329,86±96,30 μ W	322,96±94,40 μ W	1,00
HM 18-39	232,87±48,37 μ W	244,39±46,89 μ W	240,45±43,99 μ W	1,00
HN 18-39	92,93±55,52 μ W	97,73±55,69 μ W	100,76±62,51 μ W	1,00
HB 40-60	385,48±80,09 μ W	399,92±86,53 μ W	413,31±88,53 μ W	1,00
HM 40-60	304,65±83,49 μ W	323,21±91,50 μ W	310,04±79,42 μ W	1,00
HN 40-60	97,64±49,84 μ W	99,92±58,95 μ W	91,82±48,90 μ W	1,00

Todos os dados das tabelas 9-14 tiveram distribuição normal analisadas pelo teste de Shapiro-Wilk's W test. Comparações intragrupos por meio de análise de variância (ANOVA One-way) com post hoc de Bonferroni. Abreviações: homem branco (HB); homem moreno (HM); homem negro (HN); 18-39 (idade – jovens); 40-60 (idade – mais velhos); ultrassom (US); sonoforese (SONO).

Tabela 15. Comparação intergrupos vermelho (660 nm, 10mW)

Subgrupo	10mW	valor p	Subgrupo	10mW	valor p
HB 18-39	12,75±5,39 μ W	HB x HM: <0,00	HB 40-60	15,53±5,72 μ W	HB x HM: <0,00
HM 18-39	4,78±0,99 μ W	HM x HN: 0,03	HM 40-60	7,46±2,00 μ W	HM x HN: <0,00
HN 18-39	1,31±0,98 μ W	HN x HB: <0,00	HN 40-60	1,49±0,64 μ W	HN x HB: <0,00

Tabela 16. Comparação intergrupos vermelho (660 nm, 50mW)

Subgrupo	50mW	valor p	Subgrupo	50mW	valor p
HB 18-39	49,90±18,60 μ W	HB x HM: <0,00	HB 40-60	54,00±16,33 μ W	HB x HM: <0,00
HM 18-39	22,53±7,19 μ W	HM x HN: <0,00	HM 40-60	30,17±10,56 μ W	HM x HN: <0,00
HN 18-39	6,17±4,62 μ W	HN x HB: <0,00	HN 40-60	5,83±2,57 μ W	HN x HB: <0,00

Tabela 17. Comparação intergrupos vermelho (660 nm, 100mW)

Subgrupo	100mW	valor p	Subgrupo	100mW	valor p
HB 18-39	100,85±42,69 μ W	HB x HM: <0,00	HB 40-60	116,02±48,99 μ W	HB x HM: 0,02
HM 18-39	55,36±15,85 μ W	HM x HN: <0,00	HM 40-60	73,75±31,65 μ W	HM x HN: <0,00
HN 18-39	13,81±10,58 μ W	HN x HB: <0,00	HN 40-60	11,01±5,33 μ W	HN x HB: <0,00

Tabela 18. Comparação intergrupos infravermelho (808 nm, 10mW)

Subgrupo	10mW	valor p	Subgrupo	10mW	valor p
HB 18-39	37,94±8,55 μ W	HB x HM: <0,00	HB 40-60	40,74±11,31 μ W	HB x HM: <0,00
HM 18-39	24,39±3,06 μ W	HM x HN: <0,00	HM 40-60	28,97±6,82 μ W	HM x HN: <0,00
HN 18-39	8,52±4,75 μ W	HN x HB: <0,00	HN 40-60	9,80±4,17 μ W	HN x HB: <0,00

Tabela 19. Comparação intergrupos infravermelho (808 nm, 50mW) no membro dominante

Subgrupo	50mW	valor p	Subgrupo	50mW	valor p
HB 18-39	143,74±44,40 μ W	HB x HM: <0,00	HB 40-60	140,15±33,46 μ W	HB x HM: 0,02
HM 18-39	87,93±18,82 μ W	HM x HN: <0,00	HM 40-60	106,77±31,63 μ W	HM x HN: <0,00
HN 18-39	35,33±18,19 μ W	HN x HB: <0,00	HN 40-60	36,26±15,51 μ W	HN x HB: <0,00

Tabela 20. Comparação intergrupos infravermelho (808 nm, 100mW) no membro dominante

Subgrupo	100mW	valor p	Subgrupo	100mW	valor p
HB 18-39	305,13±96,19 μ W	HB x HM: 0,01	HB 40-60	338,95±92,46 μ W	HB x HM: 0,07
HM 18-39	225,94±44,14 μ W	HM x HN: <0,00	HM 40-60	259,96±88,15 μ W	HM x HN: <0,00
HN 18-39	83,91±43,89 μ W	HN x HB: <0,00	HN 40-60	76,23±37,44 μ W	HN x HB: <0,00

Todos os dados das tabelas 15-20 tiveram distribuição normal analisadas pelo teste de Shapiro-Wilk's W test. Comparações intergrupos por meio de análise de variância (ANOVA One-way) com post hoc de Bonferroni. Abreviações: homem branco (HB); homem moreno (HM); homem negro (HN); 18-39 (idade – jovens); 40-60 (idade – mais velhos).

Tabela 21. Comparação entre homens jovens (18-39 anos) e homens mais velhos (40-60 anos) considerando a penetração da luz nos comprimentos de onda vermelho (660 nm) e infravermelho (808 nm) com potências ópticas de 10 mW, 50 mW e 100mW

Subgrupos	(*) valor p			(*) valor p		
	Vermelho 10 mW	Vermelho 50 mW	Vermelho 100 mW	Infra 10 mW	Infra 50 mW	Infra 100 mW
HB (18-39) vs HB (40-60)	0,17	0,47	0,36	0,45	0,74	0,39
HM (18-39) vs HM (40-60)	<0,00*	0,05	0,08	0,04	0,09	0,24
HN (18-39) vs HN (40-60)	0,64	0,84	0,47	0,52	0,90	0,67

Todos os dados da tabela 21 tiveram distribuição normal analisadas pelo teste de Shapiro-Wilk's W test. Comparações intergrupos por meio de análise de teste t para amostras independentes. Abreviações: infravermelho (Infra); homem branco (HB); homem moreno (HM); homem negro (HN); 18-39 (idade – jovens); 40-60 (idade – mais velhos).

Tabela 22. Correlações Produto-Momento de Pearson para fototipos (HB: homens brancos; HM: homens morenos; HN: homens negros) independentemente da idade (18-39 e 40-60 anos), e penetração da luz nos comprimento de onda vermelho (660 nm) e infravermelho (808 nm) nas potências ópticas de 10 mW, 50 mW e 100 mW.

Fototipos	Vermelho 10 mW	Vermelho 50 mW	Vermelho 100 mW	Infra 10 mW	Infra 50 mW	Infra 100 mW
(HB, HM, HN, 18-60)	r = -0,81 r ² = 0,66 p < 0,00*	r = -0,84 r ² = 0,71 p < 0,00*	r = -0,78 r ² = 0,60 p < 0,00*	r = -0,86 r ² = 0,74 p < 0,00*	r = -0,83 r ² = 0,69 p < 0,00*	r = -0,79 r ² = 0,63 p < 0,00*

Tabela 23. Correlações Produto-Momento de Pearson para idade de todos os participantes (HB: homens brancos jovens e mais velhos; HM: homens morenos jovens e mais velhos; HN: homens negros jovens e mais velhos) e penetração da luz nos comprimento de onda vermelho (660 nm) e infravermelho (808 nm) nas potências ópticas de 10 mW, 50 mW e 100 mW.

Idade	Vermelho 10 mW	Vermelho 50 mW	Vermelho 100 mW	Infra 10 mW	Infra 50 mW	Infra 100 mW
(HB, HM, HN, 18-60)	r = 0,21 r ² = 0,01 p = 0,08	r = 0,11 r ² = 0,71 p = 0,34	r = 0,15 r ² = 0,02 p = 0,22	r = 0,12 r ² = 0,01 p = 0,29	r = 0,05 r ² = 0,00 p = 0,66	r = 0,09 r ² = 0,00 p = 0,44

Tabela 24. Correlações Produto-Momento de Pearson para dobra cutânea do membro inferior dominante de todos os participantes (HB: homens brancos jovens e mais velhos; HM: homens morenos jovens e mais velhos; HN: homens negros jovens e mais velhos) e penetração da luz nos comprimento de onda vermelho (660 nm) e infravermelho (808 nm) nas potências ópticas de 10 mW, 50 mW e 100 mW.

Dobra Cutânea	Vermelho 10 mW	Vermelho 50 mW	Vermelho 100 mW	Infra 10 mW	Infra 50 mW	Infra 100 mW
(HB, HM, HN, 18-60)	r = 0,37 r ² = 0,14 p = 0,00*	r = 0,34 r ² = 0,12 p = 0,00*	r = 0,39 r ² = 0,15 p = 0,00*	r = 0,32 r ² = 0,10 p = 0,00*	r = 0,30 r ² = 0,09 p = 0,01*	r = 0,33 r ² = 0,10 p = 0,00*

Todos os dados das tabelas 22-24 tiveram distribuição normal analisadas pelo teste de Shapiro-Wilk's W test. Abreviações: infravermelho (Infra); homem branco (HB); homem moreno (HM); homem negro (HN); 18-60 (idade).

DISCUSSÃO

OCA-IPQ

Zaytsev et al. (32) constatou que, a combinação de ácido oleico com PEG-400 (OCA-IPQ) aumentou a profundidade de detecção de partículas na pele *ex vivo* em ratos, por conta do efeito clareador promovido na epiderme. Entretanto, ao aplicar essa combinação na pele de seres humanos, o composto OCA-IPQ não promoveu efeitos adicionais significativos e consistentes para facilitar a penetração da luz vermelha (660 nm) e infravermelha (808 nm) na região do músculo vasto medial da coxa de homens jovens e mais velhos, a partir dos dados analisados (tabelas 3 a 8).

Para o comprimento de onda vermelho (660 nm), tanto para homens jovens (18-39 anos) quanto para homens mais velhos (40-60 anos), o composto OCA-IPQ não promoveu influência significativa para a penetração da luz sobre a pele humana na região do músculo vasto medial do membro dominante dos participantes da pesquisa. O único subgrupo que apresentou resultados significativos foi para homens jovens (HM 18-39 anos) na potência de 10 mW (p=0,02).

Considerando o comprimento de onda infravermelho (808 nm), o composto OCA-IPQ também promoveu efeitos discretos e significativos na melhora da penetração da luz sobre a pele de homens jovens (18-39 anos) e mais velhos (40-60 anos). Embora o composto tenha promovido mudanças significativas após sua aplicação nas comparações entre 50 mW *versus* OCA-IPQ + 50 mW nos subgrupos de HM e MN de homens jovens, e HB homens mais velhos (tabela 7), e HM homens mais velhos (tabela 8), a magnitude de mudança foi pequena (<10% em média) quando comparada às diferenças existentes entre os fototipos dos subgrupos avaliados (>100%).

US E SONOFORESE

Genina et al. (41) utilizou uma combinação de OCA (ácido oleico) com sonoforese (cabecote com 2 cm de diâmetro, modo contínuo, frequência de 1 MHz, densidade de potência de 0,5 a 2,0 W/cm² e duração de 1 a 5 min.) na mão de seres humanos brancos e negros, obtendo um aumento na profundidade de sondagem óptica de aproximadamente 2 vezes, quando realizada a tomografia de coerência óptica (OCT).

Contudo, para as intervenções de Ultrassom e Sonoforese (OCA-IPQ) realizadas no vasto medial do membro não dominante, aplicando a TFBM nos comprimentos de onda 660 nm e 808 nm, nas potências ópticas testadas (10 mW, 50 mW, 100 mW), e utilizando o PowerMeter para mensuração do retroespalhamento da luz, não houve aumento ou diminuição significativa na penetração da luz (retroespalhamento) através da pele dos participantes jovens (18-39) e mais velhos (40-60), conforme consta nas tabelas 9 a 14.

A utilização de diferentes protocolos experimentais, a aplicação das terapias em locais diferentes (mão e vasto medial), que apresentam espessura e composição tecidual distintas, além da utilização de equipamentos e métodos diferentes para mensurar a penetração de luz através da pele (OCT e retroespalhamento via PowerMeter), devem ser considerados para interpretar os resultados obtidos nos estudos.

FOTOTIPOS DE PELE

Ao comparar os fototipos de pele entre os subgrupos das mesmas faixas etárias (18-39 anos, e 40-60 anos), os resultados mostraram diferenças muito significativas para a penetração da luz (retroespalhamento) sobre a pele humana na região do músculo vasto medial do membro inferior dominante nos comprimentos de onda na faixa do vermelho (660 nm) e infravermelho (808 nm), emitidas com diferentes potências ópticas (10 mW, 50 mW, 100 mW). As diferenças significativas foram evidenciadas por suas magnitudes, como também pelos valores de p (geralmente $p < 0,00$). Apenas a comparação entre homens brancos e morenos de 40-60 anos, no comprimento de onda infravermelho, com potência de 50 mW, não apresentou resultados significativos ($p > 0,05$), embora muito próximo ($p < 0,07$) da significância.

Interpretamos esses resultados como uma forte relação entre o fototipo de pele (brancos, morenos e negros) e o quanto de luz penetra (retroespalha) na pele humana. A melanina absorve de forma significativa a luz vermelha, sendo que a pele branca apresenta grandes partículas de melanina, enquanto a pele escura possui pequenas partículas de melanina, que são muito mais eficazes no espalhamento da luz, diminuindo a profundidade da penetração da luz nos tecidos

(42), resultando em valores menores de retroespalhamento da luz captados pelo PowerMeter em indivíduos com pele mais escura.

Já na faixa do infravermelho, a absorção de luz pela melanina torna-se cada vez menor. Por outro lado, a absorção lipídica máxima ocorre nessa faixa, sendo que o espalhamento ocorre devido às diferenças nos índices de refração entre os elementos do tecido e o meio circundante, ambas reduzindo a quantidade de luz disponível para transmissão em estruturas mais profundas. Nesse sentido, o aumento da espessura da camada de gordura subcutânea e o aumento da densidade das partículas de melanina, presente em indivíduos com pele mais escura (fototipos mais elevados), proporcionam maior absorção dos fótons de luz, atenuando a penetração desses fótons pelos tecidos, tendo como consequência uma menor quantidade de fótons da TFBM entregue no local terapêutico pretendido (43).

Girasol et al (44) avaliou a influência da melanina na transmissão da luz nos comprimentos de onda vermelho (660 nm) e infravermelho (830 nm) na pele e nos tendões de jovens de ambos os sexos, divididos em dois grupos com base no índice de melanina, e submetidos a protocolos de fotobiomodulação na região posterior do cotovelo (pele-pele) e do tendão calcâneo (pele-tendão-pele). Eles constataram que transmissão e dispersão do laser nos tecidos *in vivo* estão relacionadas ao comprimento de onda, diâmetro do feixe, espessura e tipo de tecido alvo, bem como ao índice de melanina, indo de encontro com os resultados obtidos em nosso estudo.

Para corroborar nossa interpretação dos resultados, realizamos análises de correlações Produto-Momento de Pearson para os diferentes fototipos (HB: homens brancos; HM: homens morenos; HN: homens negros) independentemente da idade (18-39 e 40-60 anos), e penetração da luz (retroespalhamento) nos comprimentos de onda vermelho (660 nm) e infravermelho (808 nm) nas potências ópticas de 10 mW, 50 mW e 100 mW (tabela 22). De modo geral, houve uma forte relação negativa (valor de r entre -0,79 e -86) entre fototipo e penetração da luz nos comprimentos de onda vermelho (660 nm) e infravermelho (808 nm) nas potências ópticas de 10 mW, 50 mW e 100 mW, sendo possível constatar que o fototipo de pele influencia significativamente a penetração da luz para os comprimentos de onda vermelho (660 nm) e infravermelho (808 nm) emitidos em diferentes potências ópticas (10 mW, 50 mW e 100mW).

Jovens (18-39 anos) *versus* mais velhos (40-60 anos)

Considerando o subgrupo de homens brancos jovens *versus* homens brancos mais velhos, não houve diferenças significativas na penetração da luz (retroespalhamento) nas potências ópticas de 10 mW, 50 mW e 100 mW com comprimentos de onda na faixa do vermelho (660 nm) e infravermelho (808 nm). Esse mesmo resultado é observado nas comparações entre

homens negros jovens e homens negros mais velhos (tabela 21). Por outro lado, a idade parece influenciar no fototipo moreno, pois homens morenos mais velhos apresentaram um valor maior de penetração da luz (retroespalhamento) na faixa do vermelho (660 nm) a 10 mW, 50 mW e 100 mW, com significância estatística para 10 mW.

Tendo isso em vista, conduzimos correlações Produto-Momento de Pearson para idade de todos os participantes (HB: homens brancos jovens e mais velhos; HM: homens morenos jovens e mais velhos; HN: homens negros jovens e mais velhos) e penetração da luz (retroespalhamento) nos comprimentos de onda vermelho (660 nm) e infravermelho (808 nm) nas potências ópticas de 10 mW, 50 mW e 100 mW (tabela 23). No entanto, não houve correlações significativas ($p < 0,05$) entre idade e penetração da luz para a amostra de participantes estudada.

Dobra cutânea membro inferior dominante

Conduzimos análises de correlações Produto-Momento de Pearson para dobra cutânea de todos os participantes (HB: homens brancos jovens e mais velhos; HM: homens morenos jovens e mais velhos; HN: homens negros jovens e mais velhos) e penetração da luz (retroespalhamento) nos comprimentos de onda vermelho (660 nm) e infravermelho (808 nm) nas potências ópticas de 10 mW, 50 mW e 100 mW (tabela 24). Os resultados mostraram uma correlação positiva e significativa, porém fraca (valores de r entre 0,33 e 0,37). Esses resultados provavelmente foram influenciados pela delimitação do IMC dos participantes entre 18,5 e 29,9 kg/m^2 (eutróficos e sobrepeso).

CONCLUSÃO

A forma como a luz se comporta ao ser irradiada em seres humanos é um vasto campo de estudo a ser explorado. Nas três intervenções propostas pelo estudo (OCA-IPQ, US e Sonofores), a partir do seu desenho metodológico, não apresentaram efeitos consistentes, significativos e de grande magnitude na facilitação da penetração da luz vermelha (660 nm) e infravermelha (808 nm) na região do músculo vasto medial da coxa de homens jovens e mais velhos. Contudo, a análise dos fototipos de pele demonstrou uma forte relação entre a penetração da luz e o tipo de pele (brancos, morenos e negros). A melanina, com sua capacidade de absorver luz, influencia significativamente a quantidade de luz que penetra na pele, efeito este evidente tanto nos comprimentos de onda (vermelho e infravermelho), como nas diferentes potências aplicadas (10mW, 50mW e 100mW), com diferenças marcantes entre os fototipos.

Tendo isso em vista, para entregar a luz em tecidos subcutâneos, especialmente tecidos musculares e tendíneos, alvos de grande parte dos tratamentos com TFBM, faz-se necessário considerar o tipo de cor de pele (fototipo), junto com os parâmetros utilizados na TFBM, desde a potência, até o comprimento de onda, para proporcionar uma terapia realmente efetiva.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zein R, Selting W, Hamblin MR. Review of light parameters and photobiomodulation efficacy: dive into complexity. 2018;23(12):120901.
2. Bathini M, Raghushaker CR, Mahato KK, Neurobiology M. The molecular mechanisms of action of photobiomodulation against neurodegenerative diseases: a systematic review. 2020;1-17.
3. Yu S, Lan CCE, Yu HS. Mechanisms of repigmentation induced by photobiomodulation therapy in vitiligo. 2019;28:10-4.
4. de Freitas LF, Hamblin MR. Proposed mechanisms of photobiomodulation or low-level light therapy. 2016;22(3):348-64.
5. Cios A, Cieplak M, Szymański Ł, Lewicka A, Cierniak S, Stankiewicz W, et al. Effect of different wavelengths of laser irradiation on the skin cells. 2021;22(5):2437.
6. Taroni P, Pifferi A, Torricelli A, Comelli D, Cubeddu RJP, Sciences P. In vivo absorption and scattering spectroscopy of biological tissues. 2003;2(2):124-9.
7. Souza-Barros L, Dhaidan G, Maunula M, Solomon V, Gabison S, Lilge L, et al. Skin color and tissue thickness effects on transmittance, reflectance, and skin temperature when using 635 and 808 nm lasers in low intensity therapeutics. 2018;50(4):291-301.
8. Lanzafame R. Light Dosing and Tissue Penetration: It Is Complicated. Photobiomodulation, photomedicine, and laser surgery. 2020;38(7):393-4.
9. Salehpour F, Cassano P, Rouhi N, Hamblin MR, De Taboada L, Farajdokht F, Mahmoudi J. Penetration Profiles of Visible and Near-Infrared Lasers and Light-Emitting Diode Light Through the Head Tissues in Animal and Human Species: A Review of Literature. Photobiomodulation Photomed Laser Surg. 2019 Oct;37(10):581-595.
10. Dompe C, Moncrieff L, Matys J, Grzech-Leśniak K, Kocherova I, Bryja A, Bruska M, Dominiak M, Mozdziak P, Skiba TH, Shibli JA, Angelova Volponi A, Kempisty B, Dyszkiewicz-Konwińska M. Photobiomodulation-Underlying Mechanism and Clinical Applications. J Clin Med. 2020 Jun 3;9(6):1724
11. Kolarova H, Ditrichova D, Wagner J. Penetration of the laser light into the skin in vitro. Lasers Surg Med 1999;24:231-235
12. Enwemeka CS. Intricacies of dose in laser phototherapy for tissue repair and pain relief. Photomed Laser Surg. 2009;27(3):387-393.
13. Hamdy O, Mohammed HS. Investigating the transmission profiles of 808 nm laser through different regions of the rat's head. Lasers Med Sci. 2021 Jun;36(4):803-810
14. Hamdy O, Mohammed HS. Variations in tissue optical parameters with the incident power of an infrared laser. PLoS One. 2022 Jan 31;17(1)
15. Bolton P, Young S, Dyson M. The direct effect of 860 nm light on cell proliferation and on succinic dehydrogenase activity of human fibroblasts in vitro. Laser Ther. 1995; 72:55-60.
16. Herd R, Dover J, Arndt K. Basic laser principles. Dermatol Clin 1997;15(3):355-371.
17. Niemz MH. Light and matter. Laser-Tissue Interactions: Fundamentals and Applications. New York. New York: Springer; 2003. pp 9-43.

18. Shi R, Guo L, Zhang C, Feng W, Li P, Ding Z, et al. A useful way to develop effective in vivo skin optical clearing agents. 2017;10(6-7):887-95.
19. Sdobnov AY, Lademann J, Darvin M, Tuchin VJB. Methods for optical skin clearing in molecular optical imaging in dermatology. 2019;84(1):144-58.
20. Wen X, Mao Z, Han Z, Tuchin VV, Zhu* DJJob. In vivo skin optical clearing by glycerol solutions: mechanism. 2010;3(1-2):44-52.
21. Vargas G, Chan EK, Barton JK, Rylander III HG, Welch AJJLis, medicine. Use of an agent to reduce scattering in skin. 1999;24(2):133-41.
22. Mao Z, Zhu D, Hu Y, Wen X, Han ZJJobo. Influence of alcohols on the optical clearing effect of skin in vitro. 2008;13(2):021104.
23. Gallwas J, Stanchi A, Ditsch N, Schwarz T, Dannecker C, Mueller S, et al. Effect of optical clearing agents on optical coherence tomography images of cervical epithelium. 2015;30(2):517-25.
24. Tuchina DK, Shi R, Bashkatov AN, Genina EA, Zhu D, Luo Q, et al. Ex vivo optical measurements of glucose diffusion kinetics in native and diabetic mouse skin. 2015;8(4):332-46.
25. Hirshburg J, Choi B, Nelson JS, Yeh ATJLiS, Medicine MTOJotASfL, Surgery. Correlation between collagen solubility and skin optical clearing using sugars. 2007;39(2):140-4.
26. Wang J, Ma N, Shi R, Zhang Y, Yu T, Zhu DJIJoSTiQE. Sugar-induced skin optical clearing: from molecular dynamics simulation to experimental demonstration. 2013;20(2):256-62.
27. Jiang J, Wang RKJPiM, Biology. Comparing the synergistic effects of oleic acid and dimethyl sulfoxide as vehicles for optical clearing of skin tissue in vitro. 2004;49(23):5283.
28. Bui AK, McClure RA, Chang J, Stoianovici C, Hirshburg J, Yeh AT, et al. Revisiting optical clearing with dimethyl sulfoxide (DMSO). 2009;41(2):142-8.
29. Jin X, Deng Z, Wang J, Ye Q, Mei J, Zhou W, et al. Study of the inhibition effect of thiazone on muscle optical clearing. 2016;21(10):105004.
30. Liu Y, Yang X, Zhu D, Shi R, Luo QJOL. Optical clearing agents improve photoacoustic imaging in the optical diffusive regime. 2013;38(20):4236-9.
31. Zhu D, Larin KV, Luo Q, Tuchin VVJL, reviews p. Recent progress in tissue optical clearing. 2013;7(5):732-57.
32. Zaytsev SM, Svenskaya YI, Lengert EV, Terentyuk GS, Bashkatov AN, Tuchin VV, et al. Optimized skin optical clearing for optical coherence tomography monitoring of encapsulated drug delivery through the hair follicles. 2020;13(4):e201960020.
33. Sdobnov AY, Darvin M, Genina E, Bashkatov A, Lademann J, Tuchin VJSAPAM, et al. Recent progress in tissue optical clearing for spectroscopic application. 2018;197:216-29.
34. Polat BE, Hart D, Langer R, Blankshtein DJJocr. Ultrasound-mediated transdermal drug delivery: mechanisms, scope, and emerging trends. 2011;152(3):330-48.
35. Xu X, Sun CJJoIOHS. Ultrasound enhanced skin optical clearing: microstructural changes. 2010;3(03):189-94.
36. Genina EA, Bashkatov AN, Terentyuk GS, Tuchin VVJJoB. Integrated effects of fractional laser microablation and sonophoresis on skin immersion optical clearing in vivo. 2020;13(7):e202000101.
37. Zhong H, Guo Z, Wei H, Guo L, Wang C, He Y, et al. Synergistic effect of ultrasound and thiazone-PEG 400 on human skin optical clearing in vivo. 2010;86(3):732-7.
38. Calin MA, Parasca SV. In vivo study of age-related changes in the optical properties of the skin. *Lasers Med Sci*. 2010 Mar;25(2):269-74.
39. Machado AF. *Dobras cutâneas: localização e procedimentos: Motricidade*; 2008.
40. Fitzpatrick TBJAod. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. 1988;124(6):869-71.

41. Genina EA, Surkov YI, Serebryakova IA, Bashkatov AN, Tuchin VV, Zharov VP. Rapid Ultrasound Optical Clearing of Human Light and Dark Skin. *IEEE Trans Med Imaging*. 2020;39(10):3198-3206.
42. Simunovic Z. Pain and practical aspects of its management. In: Simunovic Z, editor. *Lasers in Medicine and Dentistry: Basic Science and Up-to-Date Clinical Application of Low Energy-Level Laser Therapy*. Grangesberg (Sweden): Prima € Books; 2000. pp 269–293.
43. Austin E, Geisler AN, Nguyen J, et al. Visible light. Part I: Properties and cutaneous effects of visible light. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(5):1219-1231.
44. Girasol CE, Moraes JMAF, Bachmann L, et al. In vivo attenuation profile of 660 nm and 830 nm wavelengths on human elbow skin and calcaneus tendon of different phototypes. *Lasers Med Sci*. 2024;39(1):24.

ANEXO (Comitê de Ética)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITOS DE DERMOCOSMÉTICO E ULTRASSOM PARA A LASERTERAPIA

Pesquisador: CLEBER FERRARES I

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 58955422.0.0000.5504

Instituição Proponente: Centro de Ciências Biológicas e da Saúde

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.658.680

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram extraídas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1951882.pdf, de 14/09/2022).

Resumo:

Introdução: A terapia por fotobiomodulação (TFBM) consiste na aplicação de luz na faixa do vermelho ao infravermelho próximo com fins terapêuticos. Os efeitos da TFBM nos tecidos biológicos dependem da interação luz-tecido que, por sua vez, dependem da penetração da luz através da pele humana. Diversos estudos têm investigado os efeitos de agentes clareadores ópticos (OCAs), intensificadores de penetração química (IPQs) e abordagens de base física, como o Ultrassom (US), para amenizar a reflexão e espalhamento da luz nos tecidos biológicos e assim aumentar a profundidade da penetração da luz. No entanto, não existem estudos em seres humanos que associaram estas abordagens, bem como outros fatores importantes como a cor de pele, idade, sexo e a pressão da fonte emissora de luz sobre a epiderme, os quais possivelmente também impactam na penetração da luz. **Objetivo:** Verificar se a aplicação de uma mistura de OCA-IPQ, bem como US e Sonoforese (US + mistura de OCAIPQ) melhora a penetração da luz da TFBM através da pele de seres humanos. **Metodologia:** Trata-se de um ensaio clínico randomizado. Participarão do estudo 144 voluntários, separados em 12 grupos iguais a partir da cor de pele,

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235

Bairro: JARDIM GUANABARA

CEP: 13.565-905

UF: SP

Município: SAO CARLOS

Telefone: (16)3351-9885

E-mail: cephumanos@ufscar.br



Continuação do Parecer: 5.658.680

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de ética em pesquisa - CEP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e 510 de 2016, manifesta-se por considerar "Aprovado" o projeto. A responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais, cabendo-lhe, após aprovação deste Comitê de Ética em Pesquisa: II - conduzir o processo de Consentimento e de Assentimento Livre e Esclarecido; III - apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento; IV - manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período mínimo de 5 (cinco) anos após o término da pesquisa; V - apresentar no relatório final que o projeto foi desenvolvido conforme delineado, justificando, quando ocorridas, a sua mudança ou interrupção. Este relatório final deverá ser protocolado via notificação na Plataforma Brasil. OBSERVAÇÃO: Nos documentos encaminhados por Notificação NÃO DEVE constar alteração no conteúdo do projeto. Caso o projeto tenha sofrido alterações, o pesquisador deverá submeter uma "EMENDA".

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1951882.pdf	14/09/2022 19:42:03		Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto_assinado_assinado_v3.pdf	14/09/2022 19:41:00	CLEBER FERRARESI	Aceito
Cronograma	PLANO_DE_TRABALHO_E_CRONOGRAMA_v3.pdf	14/09/2022 17:13:08	CLEBER FERRARESI	Aceito
Outros	Carta_resposta_versao_3.pdf	14/09/2022 17:12:34	CLEBER FERRARESI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_IC_Otavio_final_MMII_v3.pdf	14/09/2022 17:11:58	CLEBER FERRARESI	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO_v2.pdf	10/08/2022 03:15:20	CLEBER FERRARESI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Otavio_v2.pdf	10/08/2022 03:14:12	CLEBER FERRARESI	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235

Bairro: JARDIM GUANABARA

CEP: 13.565-905

UF: SP

Município: SAO CARLOS

Telefone: (16)3351-9685

E-mail: cephumanos@ufscar.br



UFSCAR - UNIVERSIDADE
FEDERAL DE SÃO CARLOS



Continuação do Parecer: 5.658.680

Não

SAO CARLOS, 22 de Setembro de 2022

Assinado por:
Adriana Sanches Garcia de Araújo
(Coordenador(a))